2006 년 2월 석사 학위 논문

> 복강경 수술 후 Interceed [®]의 임상적 염증 반응에 관한 연구

> > 조선대학교 대학원 의학과 김 영 혜

2006 년 2월 석사 학위 논문

> 복강경 수술 후 Interceed [®]의 임상적 염증 반응에 관한 연구

> > 조선대학교 대학원 의학과 김 영 혜

복강경 수술 후 Interceed [®]의 임상적 염증 반응에 관한 연구

The clinical inflammatory reaction of Interceed® after laparoscopic surgery

2006년 2월 24일

조선대학교 대학원 의학과 김 영 혜

복강경 수술 후 Interceed [®]의 임상적 염증 반응에 관한 연구

The clinical inflammatory reaction of Interceed® after laparoscopic surgery

지도교수 정 혁

이 논문을 의학 석사학위신청 논문으로 제출함

2005년 10월

조선대학교 대학원 의 학 과 김 영 혜

김 영 혜 의 석사학위 논문을 인준함

위원장 조선대학교 부교수 최 상 준 인 위원 조선대학교 교수 정 혁 인 위원 조선대학교 교수 한 세 준 인

2005년 12월 일

조선대학교 대학원

목차

표 목차		II
도 목차		III
영문초록		IV
서론		1
연구대상	및 방법	2
결과		3
고찰		4
참고문헌		6

표 목차

Table	1.	Patient char	acteristic	s and	pre	opera	ative	pa	tient	state
	_									10
Table	2	. Laboratory	findings	after	the		lay o		_	
Table	3	. Laboratory	findings	after	the	10th	_		oper	
Table	4_	. Laboratory	findings	after	the	28th				ation

도 목차

Figure 1.	$Interceed^{\circledR}$		
			g
			J

Abstract

The clinical inflammatory reaction of Interceed® after laparoscopic surgery

Young Hye Kim

Advisor: Prof. Hyuk Jung

Department of medicine

Graduate School of Chosun university

Objective: Adhesions resulting from surgery may well be the most significant iatrogenic factor contributing to infertility and pelvic pain. Recently surgical barriers which mechanically separate opposing surfaces during tissue healing have been devised. Interceed is an absorbable oxized regenerated cellulose barrier that adheres to the site of injury, converts into a gel, spontaneously maintains its position and dose not necessitate sutures. The goal of the study was whether the use of Interceed elicits an inflammatory reaction when it remains foreign materials after laparoscopic surgery.

Method: This randomized prospective study inculded 207 patients who had undergone laparoscopic operation at the department of Obstetric and Gynecology, Chosun University hospital, from January 2002 to December 2004. 102 of these 207 patients underwent laparoscopic operation with applying Interceed® (Group 1) and 105 of these 207 patients underwent laparoscoic operation without applying Interceed® (Group 2). The White Blood Cell (WBC) count, Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR), C-Reactive

Protein (CRP), body temperature were compared postoperatively. P<0.05 was considered statistically significant

Result: Preoperative WBC count, ESR, CRP, body temperature of two groups were no significant difference between Group 1 and 2. At the postoperative 4th, 10th, 28th day, WBC count, ESR, CRP, body temperature, tenderness on vaginal cuff of two groups were not significantly different between Group 1 and 2.

Conclusion: We conclude that the use of Interceed® do not elicit an inflammatory reaction through laboratory finding and clinical finding although it remains foreign material after laparoscopic surgery. So we can use Interceed® for preventing adhesion safely.

Key words: Interceed®, Adhesion, Clinical inflammatory reaction

I. 서 론

수술 후 발생하는 골반 내 유착은 장 폐쇄 및 만성 골반 통증 등의 증상을 야기 할 수 있으며 가임 여성에게는 불임의 원인이 될 수 있다. 이로 인해수술 술기에 있어 유착을 방지하고자 하는 노력이 지속되어 왔고 최근에는수술 후 유착을 방지할 수 있는 방법으로 항히스타민제¹, 부신피질호르몬², 난소 자극 호르몬 분비 호르몬 (GnRH)³ 등의 약물 요법이나 복강 내에 dextran^{4,5}, 혹은 Gore-Tex⁶ 등의 물질을 투여하는 방법 등이 소개되고 있다.

이중 새로운 형태의 유착 방지를 위한 흡수성 방어막인 미국의 Johnson & Johnson medical Inc 에서 개발한 Interceed® (TC7: the 7th fabric thet, "Tim & Carre")는 흡수성을 지닌 산화된 셀룰로스 (cellulose) 장벽으로 수술부위에 부착되어 젤로 변화되며 특별한 고정술 없이 수술부위와 다른 장기 사이에 장벽을 형성하여 유착을 방지하는 것으로 알려져 있다⁸. 일부 연구자들에 의하면 난관 및 난소를 수술할 때 Interceed®를 사용한 경우 임신률을 향상시키는 것으로 보고 되고 있으며 최근 산부인과 수술영역에서 빈번히사용하고 있다.

이와 같이 동물 실험 및 임상 실험에서 유착 방지에 효과가 있는 것으로 알려진^{9.10,11,12,13} Interceed[®] 가 체내에서 이물질로 염증반응을 일으키는가에 대한 연구는 거의 이루어지지 않고 있다. 본 연구에서는 유착 방지를 위해흔히 사용하는 Interceed[®]가 체내에 흡수된 후 골반 염증 반응 및 이물질 반응을 일으키는가에 대해 알아보고자 하였다.

II. 연구 방법 및 대상

2002년 1월부터 2004년 12월까지 본원에서 복강경을 이용한 수술 (복강경하 질식 자궁 적출술, 복강경하 난소 절제술 및 난소 쐐기 절제술)을 시행한 253명의 환자 중 수술 전 소변 검사와 흉부 방사선 검사 상 염증 소견이보이는 환자, 골반염과 농양 소견이 의심되는 환자, 상기도 감염의 소견이 보이는 환자, 불명열이 있는 환자, 당뇨와 면역 질환으로 감염의 위험성이 높은 환자를 제외한 207명의 환자를 대상으로 무작위적, 전향적 조사를 시행하였다.

Interceed[®]를 사용한 군(Group 1) 102명과 사용하지 않은 군(Group 2) 105명으로 나누어 수술 전과 수술 후 4일째, 10일째, 28일째 추적관찰을 시행하여 백혈구 수치, ESR, CRP, 체온 등을 검사하였다. 이는 Interceed[®]가 28일 이내에 완전히 흡수된다는 Interceed[®] 연구 보고¹³에 기초한 것이다. 수술 전 항생제 전 처치는 시행하지 않았으며 수술 후 3일까지 항생제를 혈관 주입하였고 이후 8일 동안 항생제 및 소염진통제, 소화제를 복용시켰다. Interceed[®] (Fig. 1)를 사용한 경우 복강경 기구를 제거하기 전에 수술부위의 출혈 유무를 확인 후 골반강 내의 혈액을 0.9% normal saline 으로 세척하고 혈액이나 세척에 사용된 용액이 없는 상태에서 수술 부위 및 복강 내용합부위에 Interceed[®]를 전반적으로 덮어 주었으며 이후 다시 0.9% normal saline을 소량 주입하여 수술부위에 밀착되도록 하였다.

통계적 유의성은 SPSS PC 11.0 (software, SPSS INC, Chicago, IL)를 이용하여 T-test 에 의해 검정하였으며 0.05 이하일때 의의있는 것으로 판정하였다.

Ⅲ. 결 과

Group 1의 평균나이는 44.6세, Group 2는 45.1세였으며 복강경 수술은 복강경하 자궁적출수술, 복강경하 난소제거수술, 복강경하 난소 쐐기 절제수술을 시행하였으며 두 군간 에 나이 및 수술방법에는 통계적 차이가 없었다. (p>0.05) Interceed[®]를 사용한 실험군(Group 1, 102명)과 사용하지 않은 대조군(Group 2, 105명)의 수술 전 상태를 비교한 결과 수술 전 검사한 백혈구 수치는 Group 1은 5,245 /μl, Group 2는 5,495 /μl, ESR은 Group 1은 10.28 mm/hr, Group 2는 13.2 mm/hr, CRP는 Group 1은 0.31 mg/dL, Group 2는 0.34 mg/dL로이는 두군 간에 수술 전 검사상에서 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며 (p>0.05) 두군 모두 수술 전 체온 검사상정상 소견을 보였다. (Table 1)

수술후 4일째 검사한 백혈구 수치는 Group 1은 6,570 /μl, Group 2는 6,525 /μl, ESR은 Group 1은 25.0 mm/hr, Group 2는 23.0 mm/hr, CRP는 Group 1은 1.4 mg/dL, Group 2는 2.4 mg/dL 였다. 염증 반응 검사와 고열의 정도는 두군 사이에 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. (P>0.05, Table 2)

수술후 10일째 검사한 백혈구 수치는 Group 1은 7,120 /μl, Group 2는 7,113 /μl, ESR은 Group 1은 28.1 mm/hr, Group 2는 27.3 mm/hr, CRP는 Group 1은 1.2 mg/dL, Group 2는 1.9 mg/dL 였다. 염증 반응 검사와 고열의 정도는 두군 사이에 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. (P>0.05, Table 3)

수술후 28일째 검사한 백혈구 수치는 Group 1은 6,105 /μl, Group 2는 6,061 /μl, ESR은 Group 1은 18.9 mm/hr, Group 2는 20.5 mm/hr, CRP 는 Group 1은 1.2 mg/dL, Group 2는 1.6 mg/dL 였다. 염증 반응 검사와 고열의 정도는 두군 사이에 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. (P>0.05, Table 4) 추적 관찰 기간동안 38도 이상의 체온상승이 있었던 환자는 group 1은 5예, group 2는 4예였으며 9예 모두 혈관으로 항생제 투여후 증상 호전을 보였다.

결과적으로 유착 방지에 효과적이라고 알려진 Interceed® 를 사용한 환자와 사용하지 않은 환자의 염증반응에 대한 혈액 검사 상 두 군 사이에 유의한 차이는 없었으며 체온상승 등의 임상적 염증 반응도 두 군 간에 특별한 차이 를 보이지 않았다.

IV. 고 찰

골반강내 수술 후 유착은 만성 통증 및 불임, 장폐쇄 등을 일으킬 수 있는 의인적 요소로 유착을 제거하기 위한 유착 박리술로 인해 다시 유착이 발생할 수 있으며 Diamond 등은 55-95% 의 수술 후 유착 발생을 보고하였다. 14 산부인과 영역에서의 유착은 가임여성의 경우 복막 및 난관에 영향을 미쳐 기계적 인자에 의한 불임을 초래한다.

복강 내 장기의 유착 방지에 대한 여러 시도들이 이루어지면서 항히스타민 제¹, 부신피질호르몬². 난소 자극 호르몬 분비 호르몬 (GnRH)³ 등의 약물 요 법이외에 수술적 방법, 용액 주입법^{4,5}, 장벽 (barrier) 형성법^{6,7} 등이 동물실험을 통해 효과가 있는 것으로 증명되었다.

유착 방지를 위한 수술적 방법으로는 최소 침습적 수술을 시행하는 것, 전기 소작술을 최소화 하는 것, 수술중 지속적인 관류를 시행하는 것 등이 있다. 개복수술과 최소 침습적 수술인 복강경 수술을 할 때 발생하는 유착 정도를 비교한 최근 연구에서는 복강경 수술의 경우 유착 발생률이 더 감소한다고 발표 되고 있다¹⁵. Lundroff 의 연구에 의하면 자궁외 임신 환자에서 복강경 수술과 개복수술을 각각 시행한후 2차 복강경 검사를 시행하여 유착발생 정도를 확인한 결과 유착 발생률은 복강경 수술의 경우 15%인데 반해 개복 수술의 경우 50% 이상의 발생률을 보였다. 15 이와 같이 동물 실험 및임상 관찰 결과 복강경 수술이 유착의 발생을 줄인다고 보고되고 있으나 아직까지 무작위적, 정형화된 (well-designed) 연구는 발표되지 않는 상태이다.

용액 주입법은 다량의 등장액등을 투여하여 용액부유현상 (hydrofloation)을 일으키거나 헤파린 16 , 항히스타민제제 1 , 스테로이드 2 를 투여하여 약리학적 효과를 일으키거나 Dextran 4,5 등을 투여하여 장벽 효과를 일으키는데 주요 기전이 있다. 최근에는 위 기전들을 모두 이용한 용액들이 개발되고 있으며 Hyskon $^{(\!R)17}$, HAL- $^{(\!R)}$ 18 , Intergel $^{(\!R)}$ 등이 유착 방지에 효과가 있다는 연구가 발표되고 있다. 3

장벽 형성법은 초기 복막 및 장간막을 손상부위 및 봉합부위에 이식하는데서 시작 되었다. 그러나 이는 실험에서 이식 부위에 괴사된 조직을 형성하여 오히려 유착을 조장하는 경향을 보였으며 이후 Interceed® (oxied regenerated cellulose), Seprafilm® (hyalurinoc acid and carboxymethlycellolose)¹, Gore-tex Surgical Membrane® (polytetrafluoroethelene)^{6,7} 등의 물질들이 개발되었다.

이중 Interceed[®] 는 보편적으로 많이 사용하는 물질중 하나로 복강수술 외에도 갑상선 수술 및 신경 수술에도 유착 방지에 효과가 있다고 보고 되고 있다.^{9,10} Reddy 등의 실험결과 대식세포의 scavenger receptor 에 작용하여

염증 매개 물질, 세포 성장 인자 등의 생산을 감소시켜 생물학적인 장벽을 만들고 이로 인해 유착이 방지 된다고 보고하고 있다. 20 Sawada 등은 23명의 환자를 대상으로 수술중 interceed®를 사용한 군 (16예)과 사용하지 않는 군(7예)으로 나누어 수술 후 유착 정도를 비교한 결과 사용한 군에서 유착 형성률이 명백히 감소하는 것을 관찰하였다. 11 Marana 등은 29마리의 쥐를 대상으로 개복수술 시행 후 한쪽 난소에는 Interceed®를 사용하고(실험군) 다른 난소에는 사용하지 않았을 경우(대조군) 추후 2차 개복수술시 유착발생 정도, 황체 형성수, 각각의 자궁각에서의 배아 발생수 등을 관찰한 결과 유착형성이 실험군은 66%에서 대조군은 97%에서 발생하였으며 유착 정도도실험군에서 더 경한 양상을 보였다. 12 국내에서도 쥐의 가토자궁 수술에서 Interceed®를 사용하였을때 유착형성을 보였다면 그 정도도 경미하였다고 보고하였다. 13 최근에는 Interceed®와 함께 GnRH혹은 heparin 등의물질을 같이 사용하였을 경우 유착형성 방지에 더 큰 효과가 있다는 보고도있다. 21,22

이렇게 유착 방지에 Interceed® 가 효과가 있다 하더라도 적지 않은 크기의 이물질이므로 복강 내에 존재할 경우 염증 반응 및 감염을 먼저 우려하게 된다. 일반적으로 이물질이 체내에 존재할 경우 염증성 반응^{23,27,28,29}, 감염^{24,30}, 석회화²⁵, 자가 면역 반응²⁶등의 반응을 일으킬 수 있다. 나무가시, 못 등 깨끗하지 못한 물질뿐만 아니라 유방 삽입물²⁷,인공 관절²⁸,자궁 내 피임 장치²⁹, 인공 심장 판막³⁰, 수술용 클립²⁵ 등 수술 중 사용하는 대치물 및 기구도 체내에서 이물질로 반응할 수 있다고 보고 되고 있다. 현재 Interceed®에 대하여 유착 방지에 대한 효과 및 방지 효과를 극대화 하는 방법 등에 대한 연구는 활발히 이루어지고 있으나 아직까지 안정성에 대한 연구는 거의 이루어지지 않고 있다. 이에 본 연구는 유착 방지에 유용한 Interceed® 가 인체에 잔존할 경우에 염증 반응 및 감염을 일으키는가에 대해 알아보고자 수술 전 특별한 염증 반응 소견을 보이지 않았던 207명의 환자를 대상으로 Interceed®를 사용한 실험군과 사용하지 않은 대조군을 비교한 결과 혈액학적인 염증소견은 두군 간에 유의한 차이를 보이지 않았으며 체온상승 및 열감 등의 임상적인 반응도 두군 사이에 특별한 차이가 없었다.

결론적으로 유착 방지에 효과가 있는 Interceed® 는 수술 후 복강 내에서 인체에 심각한 염증 반응 및 이물반응을 일으키지 않으므로 불임, 만성통증 등을 야기 할 수 있는 유착의 방지를 위해 안전하게 사용할 수 있을 것으로 사료된다.

Reference

- 1. Avsar F, Sabin M, Topaloglu S, Vatansev H. Diphenylhydramine and hyaluronic acid derevates reduces adnexal adhesions and prevent tubal obstructions in rats. Eur J Obstet Gynecol Repro Bio. 2003;106:50-4
- 2. Kucukozkan T, Ersoy B, Vygur D, Gundogdu C. Prevention of adhesions by sodium chromoglycate, dexamethasone, saline and aprotinin after pelvic surgery. ANZ J Surg. 2004;74(12):1111-5
- 3. Marshburn B, Meek N, Gruber E, Gordon BE, Norton H. Preoperative leuprolide acetate combined with Interceed optimally reduced uterine adhesions and fibrosis in a rabbit model. Fertil Steril. 2004;81(1):194-7
- 4. Buttram VC, Malinak R, Cleary R. Reduction of poetoperative pelvic adhesions with intraperitoneal 32% dextran 70: A prospective randomized clinical trial. Fertil Steril 1983;40:612-4
- 5. Rosengberg M, Board A. High molecular weight dextran in human infertility surgery. Am J Obstet Gynecol. 1984;42:926-8
- 6. Boyer P, Diamond P, Decherney H. Reduction of postoperative pelvic adhesions in the rabbit with Gore-tex surgical membrane[®]. Fertil Steril 1998;8:197-200
- 7. Farquhar C, Vandekerch H, Khove P, Watson A, Vail A, Waseman D. Barrier agents for preventing adhesions after surgery for subfertility. Cochrane database 2000(2):475-477
- 8. Reddy S, Santanam N, Rock JA, Murphy A. Interaction of Interceed® oxidized regenerated cellulose with macrophages; a potential mechanism by which Interceed® may prevent adhesions. Am J Obstet Gynecol 1997;177(6):1315-20
- 9. Yigit O, Uslu B, Yilmaz B, Alkan S, Cinar U. Efficacy of anti-adhesive barriers in secondary thyroidectomy: experimental study. Laryngoscope. 2004:114(9):1668-73
- 10. Loick J, Joosten U, Lucke R. Implantation of oxidized regenerated cellulose of prevention of recurrence in surgical therapy of carpal tunnel syndrome. Hanchir Mikrochir plast chir 1997;29(4):209-13
- 11. Sawada T, Nishizawa H, Nishioo E, Kadowaki M. Postoperative adhesion prevention with an oxidized regenerated cellulose adhesion barrier in infertile women. J reprod Med. 2000.45(5):387-9

- 12. Marana R, Catalano GF, Caruana P, Margutti F, Muzii L, Mancuso S. Postoperative adhesion formation and reproductive outcome using interceed[®] after ovarian surgery: a randomized trial in the rabbit model. Hum Reprod. 1997;12(9):1935-8
- 13. 이용미, 김관식, 박경배, 안석문, 유은영, 노효섭. 가토자궁의 조직손상시 Interceed® 의 유착 방지 효과에 관한 연구. 대한산부인과학회지 1993:10호 3613-25
- 14. Diamond P, Daniel JF. Feste J. Adhesion reformation and de novo adhesion formation after reproductine pelvic surgery. fertil steril. 1987; 47:864-6
- 15. Lundorff P, Hablin M, Kallfelt B.Adhesion formation after laparoscopic surgery in tubal pregnancy: a randomized trial versus laparotomy. Fertil. Steril. 1991;55:911-5
- 16. Rizea, Sarn S, Silvstro L. Adhesion inhibition in vitro by heparin derivatives correlates with their activity. J Cell Mol Med 2003;7(2):187-91
- 17. Fayez JA, Schneider PJ. Prevention of pelvic adhesion by different modulates of treatment. Am J Obstet Gynecol. 1987;157(5):1184-8
- 18. Thornton MH, Johns, DB, Campeau JD. Clinical evaluation of 0.5% ferric hyaluronate adhesion prevention gel for the reduction of adhesions following peritoneal cavity surgery: open label pilot study. Hum Reprod 1998;13:1840-5
- 19. Kutlay J, Ozer Y, Isik B, Kargici H. Comparative effectiveness of several agents for preventing postoperative adhesion. World J Surg. 2004;28(7):662-5
- 20. Reddy S, Santonam N, Reddy P, Rock A, Murphy A, Parthasarathy S. Interaction of interceed[®] oxizied regenerated cellulose with macrophages: a potential mechanism by which interceed may prevent adhesions. Am J Obstet Gynecol 1997:177(6):1315-20
- 21. Diamond P, Linsky B, Cunningham T, Kamp L. Synergistic effects of Interceed® and heparin in reducing adhesion formation in the rabbit uterine horn model. Fertil Steril 1991;55:389-94
- 22. Marchburn B, Meek M, Gruber E, Gordon E, Norton H, Hurst S. Preoperative leuprolide acetate combined with interceed[®] optimally reduces uterine adhesions and fibrosis in a rabbit model. Fertil Steril. 2004;81(1):194-7
- 23. Epstein WL, Fukuyama K. Mechanisms of granulomatous

- inflammation. Immunol Ser. 1989;46:687-721
- 24. Schoen J. Biomaterial associated infection, neoplasia and calcification. Climicopathological features and pathophysiologic concepts. ASAIO Transactions. 1987;33:8–18
- 25. Martiniz J. Combs W, Brady P G. Surgical clips as a nidus for biliary stone formation: diagnosis and therapy. Am J Gastroenterol 1995;90: 1521-4
- 26. Janowsky EC, Kupper LL, Hulka BS. Meta-analysis of the relation between silicone breast implants and the risk of connective tissue diseases. N Engl J Med 2000;342;781-90
- 27. Rosario AD, Bui HX, Peritocine S. True synovial metaplasia of breast implant capsules: a light and electron microscopic study. Ultrastruct Patho 1995;19:83-93
- 28. Goodman SB, Lind M, Song Y, Smith RL. In vitro, In vivo and tissue retrieval studies on particulate debris. Clin Orthop 1998;352:25-34
- 29. Mishell DR. Intrauterine devices: mechanisms of action, safety and efficacy. Contraception 1998;58:45-53



Fig 1. Interceed®

Table 1. Patient characteristics and preoperative patient state

	Group 1	Group 2	P-value
Number (number)	102	105	
Age (years)	44.6 ± 2.7	45.1± 2.1	.59
Operation name	63		.78
LAVH*		67	
lapa.oopherectomy	31	35	.81
lapa.ovarian wedge resection	8	3	.58
Preoperative WBC count (/µl)	$5,245 \pm 1,171$	$5,495 \pm 1,423$.46
Preoperative ESR (mm/hr)	10.3 ± 8.9	13.2 ± 14.30	.34
Preoperative CRP (mg/dL)	0.3 ± 0.01	0.3 ± 0.12	.29
Preoperative body temperature (°C)	36.5	36.5	1

^{*} LAVH: laparoscopic assisted vaginal hysterectomy

Table 2 . Laboratory findings after the 4th day of operation

	Group 1	Group 2	P-value
WBC count (/µl)	$6,570 \pm 2,074$	$6,525 \pm 1,737$.93
ESR (mm/hr)	25.0 ± 24.2	23.0 ± 19.9	.75
CRP (mg/dL)	1.4 ± 2.0	2.4 ± 3.4	.22
body temperature (℃)	36.7 ± 0.43	36.6 ± 0.35	.23

Table 3 . Laboratory findings after the $10 \mathrm{th}$ day of operation

	Group 1	Group 2	P-value
WBC count (/µl)	$7,102 \pm 1,731$	$7,113 \pm 1,653$.90
ESR (mm/hr)	28.1 ± 20.1	27.3 ± 18.7	.69
CRP (mg/dL)	1.2 ± 2.9	1.9 ± 3.2	.32
body temperature (°C)	36.6 ± 0.36	36.5 ± 0.42	.31

Table 4 . Laboratory findings after the 28th day of operation

	Group 1	Group 2	P-value
WBC count (/µl)	$6,105 \pm 1,651$	$6,061 \pm 1,754$.89
ESR (mm/hr)	18.9 ± 19.1	20.5 ± 22.2	.69
CRP (mg/dL)	1.2 ± 2.6	1.6 ± 3.1	.43
body temperature (℃)	36.5 ± 0.36	36.5 ± 0.41	.29