

Ketoprofen이 랫트의 창상치유에 미치는 영향

구자동 · 배춘식 · 장경진¹
건국대학교 축산대학 수의학부 외과학교실

Effects of Ketoprofen on Wound Healing in Rats

Ja-dong Koo, Chun-sik Bae and Kyung-jin Chang¹

Department of Surgery, College of Animal Husbandry, Konkuk University, Seoul, 143-701, Korea

ABSTRACT : Ketoprofen has been used as nonsteroidal anti-inflammatory (NSAI) agent for analgesia in surgical patients and increasing numbers of surgical patients are chronically take some forms of NSAI drugs. The purpose of this study was to investigate the therapeutic effects of ketoprofen on the healing of a closed linear surgical wound and on the contraction of an opened surgical wound in rats. The experimental groups were divided into two groups and ten rats were allocated in each group. In ketoprofen-treated group, the rats were given 2.5 mg/kg/day of ketoprofen by s.c. for ten days. In control group, the rats were given 1ml of benzyl alcohol and distilled water by s.c. for ten days. After time period, all rats were sacrificed, and the breaking strength and the collagen concentrations, at the wound site, were measured. In ketoprofen-treated group, the mean breaking strength and the mean collagen concentration were significantly decreased when compared with those of controls. The ketoprofen-treated group had shown a mean rate of wound contraction less than that of the control, although not statistically significant. These results suggested that ketoprofen impaired wound healing.

Key words : ketoprofen, wound healing, breaking strength, collagen content

서 론

창상치유는 다양한 요인에 의해 지연되며 당뇨, 황달, 요독증과 같은 대사성 질환뿐만 아니라 스테로이드나 화학요법제와 같은 염증이나 collagen 합성에 영향을 미치는 약물^{5,19}, 방사선³³, 비타민¹², 저산소증¹³ 등 여러 가지 요인들이 창상치유에 영향을 미친다.

특히 스테로이드성 소염제는 부종, 섬유소 침윤, 모세혈관의 확장 및 염증성 세포들의 집결과 활성을 억제 또는 감소시킴으로써 염증에 수반되는 과정을 억압하며 섬유소 증식을 억제함으로써 창상치유를 지연시킨다.^{7,10,29,31}

근래에 들어 스테로이드성 항염증 약물과 더불어 비스테로이드성 항염증 약물(non-steroidal anti-inflammatory drugs)은 다른 진통소염제보다 효과적이며, 경제적이고 장기간 지속하는 약물이기 때문에 그 사

용빈도가 크게 증가하는 추세이며 연구도 계속되는 상황이다.^{2,37} 비스테로이드성 항염증 약물의 공통적인 약리작용은 염증반응에서 prostaglandin(PGs)의 합성을 저해하여 항염증, 진통효과 등을 나타낸다. 거의 모든 포유동물의 세포는 PGs 합성에 관계하는 microsome 효소를 가지고 있어 세포가 손상을 받으면 PGs가 유리되며 비스테로이드성 항염증 약물은 이러한 PGs의 생합성 과정에서 cyclooxygenase를 억제함으로써 염증반응을 억제한다.^{6,17}

최근 사용빈도가 급증하고 있는 비스테로이드성 항염증 약물인 ketoprofen은 propionic acid 유도체중 하나이며 다른 비스테로이드성 항염증 약물보다 뛰어난 항염증, 해열, 진통효과를 나타내며 류마티스성 관절염, 관절증, 강직성 척추염, 급성통풍, 건관절 주위염, 외상후·수술후 염증 및 동통, 활액낭염 등에 유효하다.^{3,35}

Ketoprofen은 또한 PGs 합성을 저해하여 염증반응에서 야기되는 여러 임상증상을 억제하며¹⁶, 정상적인 창상치유 기전의 하나인 염증기를 연장시킴으로써

¹Corresponding author.

창상치유 지연을 유발하는데 이에 대한 연구도 많이 이루어지고 있다⁶.

창상치유에 있어 tometin은 단독 사용보다 아연과 같은 창상치유촉진 요소와 병용했을 때 보다 더 좋은 효과를 나타내었으며²², indomethacin은 실험적인 골절수술 후 치유가 상대적으로 위약함을 나타냈으며¹⁵, Ibuprofen은 실험적 개복술 후 대조군보다 유착 정도가 상당히 약한 것으로 나타났다^{18,20,21}.

그러나 ketoprofen은 진통 및 소염 작용에 대한 연구는 아주 활발한 반면 창상치유에 대한 연구는 미비한 상황이다.

이에 본 연구는 건강한 랫트에 인위적으로 창상을 유발한 후 ketoprofen이 창상치유에 미치는 영향을 관찰하고자 본 실험을 실시하였다.

재료 및 방법

실험동물

본 실험에 공시된 동물은 임상적으로 건강하다고 인정되는 평균체중 227.4±8.7g의 8주령 수컷 Sprague-Dawley rats 20마리로 1주일간의 예비사육을 통하여 실험환경에 적응시킨 후, 실험에 사용하였다.

사육환경은 실내온도가 24±1°C를 유지하도록 하였으며, Day/Night 주기는 timer를 이용하여 12on/12off 주기로 조절하였고, 실험기간 동안 실험동물 전용사료(삼양사료㈜)와 수돗물을 자유롭게 섭취하도록 하였다.

실험약품

Ketoprofen(TOPREN®, 삼성제약(주)) 100 mg/vial을 벤질 알코올과 주사용 증류수가 3:1인 용매에 녹여 사용하였다.

실험군의 설정

실험동물은 실험군과 대조군으로 나누고, 각 군마다 10마리씩 배정을 하였으며, 실험군은 ketoprofen 2.5 mg/kg⁸을 s.c.로 10일간 투여하였으며 대조군은 용매 1 ml를 10일간 투여하였다.

창상유발

창상유발을 위하여 ketamin hydrochloride(유한양행(주)) 15 mg/100 g를 복강내 주사하여 전신마취를 유발하였다. 마취된 랫트는 electrical clipper를 이용하여 수술부위의 털을 제거하고 창상수축실험을 위하여 직경 3 mm 크기의 원형피부를 적출하였으며, 창

상의 인장강도를 측정하기 위하여 약 3.5 cm 가량 되는 직선 창상을 유발한 다음 4/0 nylon으로 interrupted suture를 하였다. 특히 suture로 인한 인위적인 작용을 최소화하기 위해 창상유발 2일 후 발사를 실시하였다.

창상의 breaking strength 검사

창상유발 후 10일에 창상부위를 가운데로 하여 1×4 cm 크기의 피부를 적출하여 Instron(model 4468) 측정기를 이용하여 인장강도를 측정하였다.

Collagen content 측정

창상부위의 collagen을 정량하기 위해서 ketoprofen 투여 10일 후에 대조군과 실험군의 sample을 15 mg 씩 각각 채취한 후 homogenizer를 이용하여 충분히 균질화를 시키고 dry oven에서 충분히 건조를 시킨 다음 4 N NaOH 50 µl을 각 test tube에 첨가시킨 다음 충분히 섞어 120°C에서 10분 동안 autoclave를 시킨다. 이후 50 µl의 1.4 N citric acid를 첨가시켜 가수분해를 충분히 시킨 다음 chloramine-T solution 1 ml씩 각각 첨가하여 상온에서 반응을 일으킨다. 약 20분 후에 1 ml의 aldehyde/perchloric acid를 각각 첨가하여 65°C의 incubator에서 약 15분 동안 반응을 시키고 충분히 색깔이 발현을 하고 나면 spectrophotometer(Kontron uvikon 860)를 이용하여 550 nm에서 OD가를 측정하였다.

창상수축 검사

Ketoprofen을 투여함과 동시에 창상부위 면적의 측정을 통해 이루어졌으며 창상부위의 면적은 원형 창상 유발 후 2시간, 3일, 7일 및 10일에 각각 사진촬영을 실시하고, 단면 필름을 Northern light 위에 놓은 다음, Sony XC-77 CCD 카메라로 촬영하여 Macintosh 컴퓨터에서 NIH image program (version 1.60)을 이용하여 포착하여 tiff 파일로 저장하였다. 저장된 파일은 NIH image program 상에서 척도를 스케일을 mm로 정한 다음 자유 선택 도구를 이용하여 창상의 경계를 그린 후 그 면적을 측정하였다.

통계처리

본 실험에서 얻어진 자료에 대한 각 군간의 통계학적 유의성은 Student's T-test에 의하여 검정하였으며, P<0.05 이하의 유의성만을 각 군간의 통계학적 차이로 인정하였다.

결 과

체중의 변화

체중의 변화는 전 실험 기간동안 2일 간격으로 체중을 체크하여 그 증감을 백분율로 계산하였으며 Table 1에서 보는 바와 같다.

대조군은 실험을 시작할 때에는 298 ± 2.4 g이었으나 실험 종료시에는 351 ± 3.4 g으로 변하여 14.9±1.6%의 증가를 하였으며, ketoprofen을 투여한 실험군은 실험을 시작할 때에는 309 ± 3.3 g이었으나 실험 종료시에는 358 ± 5.2 g으로 변하여 13.5±2.1%의 증가를 하여 통계학적으로 유의성이 없는 변화를 나타내었다.

창상의 breaking strength 변화

창상의 breaking strength는 Table 2에서 보는 바와 같이 대조군의 인장강도는 790.9 ± 9.1 g이었으나, ketoprofen을 투여한 실험군은 508.4 ± 6.8 g를 나타내어 통계학적으로 유의성 있는 변화를 나타내었다($P < 0.01$).

Collagen content의 변화

먼저 hydroxyproline standard solution에 대한 흡광도는 1 µg, 2.5 µg, 5 µg, 10 µg, 20 µg 및 40 µg일 때에는 각각 0.069, 0.139, 0.147, 0.861, 1.914 및 3.273으로 나타났다.

이에 standard curve를 이용하여 hydroxyproline의 양을 측정 한 결과는 Table 2에서 보는 바와 같다. 대조군의 hydroxyproline량은 953.9 ± 203.4 µg/g tissue이었으며 ketoprofen을 투여한 실험군은 747.1 ± 126.8 µg/g tissue를 나타내어 통계학적으로 유의성 있는 변화를 나타내었다($P < 0.05$).

창상수축의 변화

대조군의 창상수축의 변화는 Table 3에서 보는 바와 같이 3일, 7일 및 10일째에 각각 17.5 ± 6.3 , 62.2

Table 2. Changes in breaking strength and hydroxyproline content.

Group	Breaking strength (g)	Hydroxyproline (µg/g tissue)
Control	790.9 ± 9.1 (656.6~919.2) ^a	953.9 ± 203.4 (739.5~1324.5)
Ketoprofen	$508.4 \pm 6.8^{**}$ (418.3~625.8)	$747.1 \pm 126.8^*$ (553.1~918.0)

Control: administered with solvent 1 ml/day

Ketoprofen: administered with ketoprofen 2.5 mg/kg/day

Values are expressed as mean±S.D.

a: range, * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$.

Table 3. Changes in wound contraction rate

Group	after wounding (days)		
	3	7	10
Control	17.5 ± 6.3	62.2 ± 7.9	84.0 ± 1.8
Ketoprofen	14.4 ± 7.2	58.0 ± 4.4	80.0 ± 6.5

Control: administered with solvent 1ml/day

Ketoprofen: administered with ketoprofen 2.5mg/kg/day

Values are expressed as mean±S.D.

± 7.9 및 $84.0 \pm 1.8\%$ 의 창상수축의 변화를 보였으며, Ketoprofen을 투여한 실험군은 3일, 7일 및 10일째에 각각 14.4 ± 7.2 , 58.0 ± 4.4 및 $80.0 \pm 6.5\%$ 의 창상수축의 변화를 보여 통계학적으로 유의성이 없는 변화를 나타내었다.

고 찰

창상치유의 연구에는 breaking strength의 차이, 실험동물의 체중변화, 창상의 수축정도, tensile strength의 차이, collagen content, 창상부위의 조직학적 구조 등 여러 방법이 이용되고 있으며, 특히 linear surgical wound의 breaking strength의 결과는 임상적으로 중요한 가치를 가진다²⁹.

NSAI drug는 장기간 사용할 경우 위장관의 손상

Table 1. Change in body weight

Group	After wounding (days)						Increase rate
	0	2	4	6	8	10	
Control	298 ± 2.4	307 ± 2.3	318 ± 2.5	333 ± 2.5	342 ± 3.2	351 ± 3.4	14.9 ± 1.6
Ketoprofen	309 ± 3.3	314 ± 4.0	325 ± 5.1	338 ± 5.2	348 ± 5.2	358 ± 5.2	13.5 ± 2.1

Control: administered with solvent 1 ml/day

Ketoprofen: administered with ketoprofen 2.5 mg/kg/day

Values are expressed as mean±S.D.

을 일으켜 소화불량, 위궤양, 구토, 오심, 위출혈 등^{24,30}의 부작용을 초래하며 이로 인한 체중의 감소를 나타내는데 ketoprofen을 투여한 본 실험에서는 체중의 변화에 유의성이 없었다. 이러한 결과는 본 실험에서 사용된 ketoprofen의 용량(2.5 mg/kg)과 투여기간(10 days)이 위장관의 손상 등 부작용으로 인한 체중 감소를 나타내기에는 부족하였으며 실험군보다 대조군의 체중 증가율이 상대적으로 높은 것은 약물주사 등에 의한 stress가 작용한 것으로 사료된다.

NSAI drugs의 창상치유 연구에 의하면 piroxicam을 이용한 인대의 치유 연구결과⁴ 창상초기에는 breaking strength의 저하가 유발되었으며 ketorolac tromethamine을 이용한 연구⁹에서는 breaking strength, tensile strength(breaking strength/cross-sectional area)와 hydroxyproline 양이 유의성 있게 감소를 하였다.

본 실험에서도 ketoprofen을 투여한 실험군은 대조군과 비교하여 유의성 있게 낮은 breaking strength를 나타내었는데 이것은 collagen의 밀도저하에 기인된 것으로 사료된다²⁸.

Collagen은 amino acid hydroxyproline을 함유하고 있는 단백질로 척추동물에서 거의 모든 hydroxyproline은 collagen에서 발견되며 어떠한 조직에서 collagen content가 얼마인지는 그 조직의 구조적 그리고 기능적 성질을 이해하는데 아주 기본적인 부분이다. 조직의 collagen은 collagen의 소실 및 축적으로 인한 특징 지을 수 있는 임상적으로 주요한 질병에 중요한 factor가 되는데 과도한 collagen의 생산은 간경변증, lung fibrosis, 그리고 tumor growth 같은 비정상상을 나타낼 수 있으며 collagen의 소실은 rheumatoid arthritis 같은 조직침해에서 관찰되어진다. 특히 조직의 수복이나 창상치유와 같은 상황에서는 collagen의 생산과 축적이 손상 받은 조직의 치유를 위해서는 아주 필수 조건이 된다²³.

Salmela와 Ahonen²⁷에 의하면 methylprednisolone의 단독 투여군, 비타민 A 병용 투여군 그리고 대조군에서 창상유발 후 7일에 hydroxyproline의 양은 각각 209.1 ± 61.7 , 340.4 ± 62.3 및 $605.1 \pm 77.9 \mu\text{g/g tissue}$ 를 나타냈으며 Haws 등⁹에 의하면 ketorolac tromethamine를 투여한 실험군과 대조군에서 대조군이 유의성 있게 hydroxyproline의 증가를 보였다. Velasco 등³⁴은 phenylbutazone이 linear wound의 hydroxyproline content의 저하의 원인이 된다고 했으며, 토끼¹⁸와 면양²⁰에서 수술전에 Ibuprofen을 투여하여 복막유착의 정도를 관찰한 결과 복막유착의 저하와 glycosaminoglycan과 collagen의 합성이 상당히 저하되었다.

본 연구에서 collagen content의 지표가 될 수 있는 hydroxyproline을 Huszar' method¹⁴로 측정된 결과 실험군의 collagen content는 유의성 있는 감소를 나타내어 다른 연구자들^{9,27}과 유사한 경향을 나타내었다.

Ketoprofen은 주요한 항염증 작용과 진통작용을 가진 비스테로이드성 약물로써 다른 NSAID와 마찬가지로 cyclooxygenase pathway를 저지함으로써 prostaglandin의 합성을 저해하여 이러한 약리작용을 나타내며^{11,32}, 또한 염증매개 인자이면서 collagenase의 생산을 조절하는 인자이기도 한 내인자 prostaglandin-E의 생산을 억제하여 immunomodulating agents로도 작용하게 된다³⁶.

항균연고제의 토끼의 창상치유 효과에 관한 연구³⁸에서 생리식염수 도포군은 3일, 9일째에 각각 $38.0 \pm 10.9\%$ 와 $86.0 \pm 1.0\%$ 의 창상수축율을 나타냈으며, 겐타마이신 주사액 도포군은 각각 $50 \pm 7.3\%$ 와 $75 \pm 5.3\%$ 를 나타내어 항균연고제가 생리식염수보다 창상수축에 더욱 부정적인 효과를 나타내었으며, Stephens 등³¹의 cortisone과 no-cortisone의 창상수축 정도에 관한 연구에 의하면 no-cortisone군은 창상유발 후 5일까지 급속도로 창상수축이 일어났으며 거의 80% 이상이 창상유발 후 10일째까지 일어났다. Ehrlich 등⁷에 의하면 cortisone을 단독 투여한 군과 vitamin A를 병용한 군 그리고 대조군에 각각 네 부위에 $2 \times 2 \text{ cm}$ 의 창상을 유발한 다음 창상수축 비교실험에서 대조군은 창상수축이 다른 실험군에 비해 월등히 빠르며, vitamin A를 투여한 실험군보다 빨랐다. Sabo 등²⁶에 의하면 cartilage powder를 사용한 실험군은 창상치유가 완전히 이루어지는데 걸리는 시간이 18.8 days였으며, 대조군은 21.8 days가 걸렸다.

본 연구에서 창상수축에 대한 관찰은 창상유발 후 2시간, 3일, 7일 및 10일까지 창상부위를 촬영하여 영상분석 장치를 이용하여 그 면적을 측정하였으며 전 실험기간 동안 대조군이 실험군보다 일정하게 창상수축 정도가 높았으나 유의성은 인정되지 않았다. 이러한 결과는 본 실험에서 유발한 직경 3 mm의 원형 창상은 다른 연구자들^{1,26}의 창상의 크기보다 작았기 때문이고, 창상의 형태는 수축에 대해 서로 다른 양상과 속도로 치유되며 특히 원형 창상은 쭈글쭈글하게 예측할 수 없는 모양으로 수축되며 창상을 횡단하여 피부의 움직임을 방해하며 수축도 직사각형, 정사각형 또는 삼각형 보다 거의 30%가 느리다는 Russell과 Billingham²⁵과 유사한 경향을 보였다.

이상의 결과들을 살펴볼 때 ketoprofen은 창상치유

를 지연시키는 효과가 있는 것으로 사료된다.

결 론

랫트의 창상치유에 미치는 ketoprofen(2.5 mg/kg/day)의 치유효과를 알아보기 위하여 실험을 실시한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다. ketoprofen 투여 결과 체중의 변화는 대조군과 비교하여 유의성이 없었다. Breaking strength는 대조군과 비교하여 유의성 있게 감소를 하였다($P < 0.01$). Collagen content는 대조군과 비교하여 유의성 있게 감소를 하였다($P < 0.05$). 창상의 수축율은 대조군과 비교하여 유의성이 없는 변화를 나타내었다.

이상의 결과를 종합해 볼 때, ketoprofen은 창상치유를 지연시키는 것으로 나타났다.

참 고 문 헌

- Borden EB, Sammartano RJ, Dembe C, Boiey SJ. The effect of metronidazole on wound healing in rats. *Surgery* 1985; 97: 331-335.
- Bustamante D, Paicile C. Ketorolac tromethamine: an experimental study of its analgesic effects in the rat. *Gen Pharmac* 1992; 24: 693-698.
- Chi SC, Jun HW. Anti-inflammatory activity of ketoprofen gel on carrageenan-induced paw edema in rats. *J Pharma Scie* 1990; 79: 974-977.
- Dahners LE, Gilbert JA, Lester GE. Effect of a NSAID on the healing of ligaments. *Am J Sports Med* 1988; 16: 641-646.
- Davidson JM. Animal models for wound repair. *Arch Dermatol Res* 1998; 290(suppl): S1-S11.
- Diwan PV, Kulkarni DR. Effects of non steroidal anti-inflammatory agents(NSAIDs) on wound healing. *Indian J Exp Biol* 1986; 24: 640.
- Ehrlich HP, Tarver H, Hunt TK. Effects of vitamin A and glucocorticoids upon inflammation and collagen synthesis. *Ann Surg* 1972; 177: 222-227.
- Fiorentino S, Melillo G, Fedele G. Ketoprofen lysine salt inhibits disuse-induced osteopenia in a new non-traumatic immobilization model in the rat. *Pharmaco Research* 1996; 33: 277-281.
- Haws MJ, Brown RE, Suchy H, Roth AC, Kucan JO. The effects of chronic ketorolac tromethamine (Toradol) on wound healing. *Ann Plast Surg* 1996; 37: 147-151.
- Haws MJ, Brown RE, Suchy H, Roth AC. Vitamin A-soaked gelfoam sponges and wound healing in steroid-treated animals. *Ann Plast Surg* 1994; 32: 418-422.
- Hayball PJ, Nation RL, bochner F. Enantioselective pharmacodynamics of the nonsteroidal anti-inflammatory drug ketoprofen. *Chirality* 1992; 4: 484-487.
- Hunt TK. Vitamin A and wound healing. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 817-821.
- Hunt TK. Disorders of wound healing. *World J Surg* 1980; 4: 271-277.
- Huszar G, Maiocco J, Naftolin F. Monitoring of collagen and collagen fragments in chromatography of protein mixtures. *Analytical Biochemistry* 1980; 105: 424-429.
- Keller J, Bayer-Kristensen I. Indomethacin and bone remodeling. *Acta Orthop Scand* 1989; 60(1): 119-121.
- Kubota T, Komatsu H, Kawamoto H, Yamada T. Studies on the effects of anti-inflammatory action of benzoyl-hydroxyproline acid(ketoprofen) and other drugs, with special reference to prostaglandin synthesis. *Arch Int Pharmacodyn* 1979; 237: 169-176.
- Ligumsky M, Sestieri M. Rectal administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology* 1990; 98: 1245-1249.
- Nishimura K, Nakamura RM, Dizerega GS. Ibuprofen inhibition of post-surgical adhesion formation: A time and dose response biochemical evaluation in rabbits. *J Surg Res* 1982; 36: 115-124.
- Nwomeh BC, Yager DR, Cohen K. Physiology of the chronic wound. *Clin Plast Surg* 1998; 25: 341-356.
- O'Brien WF, Drake TS, Bibro MC. The use ibuprofen and dexamethasone in the prevention of postoperative adhesion formation. *Obstetrics & Gynecology* 1982; 60: 373-378.
- Proper SA, Fenske NA, Burnett SM, Luria LW. Compromised wound repair caused by perioperative use of ibuprofen. *J Am Acad Dermatology* 1988; 18: 1173-1179.
- Rao CM, Ramesh KV, Bairy KL, Kulkarni DR. Comparative evaluation of tolmetin & tolmetin-zinc on wound-repair & inflammation. *Indian J Med Res* 1990; 92: 205-208.
- Reddy GK, Enwemka CS. A simplified method for the analysis of hydroxyproline in biological tissues. *Clin Biochem* 1996; 29: 225-229.
- Robert A. An intestinal disease produced experimentally by prostaglandin deficiency. *Gastroenterology* 1975; 69: 1045-1047.
- Russell PS, Billingham RE. Some aspects of the repair process in mammals. *Prog Surg* 1962; 2: 1.
- Sabo JC, Oberlander L. Acceleration of open wound healing by cartilage. *Arch Surg* 1964; 90: 414-417.
- Salmela K, Ahonen J. The effect of methylprednisolone and vitamin A on wound healing. *Acta Chir*

- Scand 1981; 147: 307-312.
28. Scott PG, Chambers M, Johnson BW, Williams HT. Experimental wound healing: increased breaking strength and collagen synthetic activity in abdominal fascial wounds healing with secondary closure of the skin. *Br J Surg* 1985; 72: 777-779.
 29. Smith KP, Zardiackas LD. Cortisone, vitamin A, and wound healing: The importance of measuring wound surface area. *J Surg Res* 1986; 40: 120-125.
 30. Somerville K, Faulkner G, Langman M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and bleeding peptic ulcer. *Lancet* 1986; 1: 462-464.
 31. Stephens FO, Dunphy JE, Hunt TK. Effect of delayed administration of corticosteroids on wound contraction. *Ann Surg* 1971; 173: 214-218.
 32. Suesa N, Fernandez MF, Gutierrez M. Stereoselective cyclooxygenase inhibition in cellular models by the enantiomers of ketoprofen. *Chirality* 1993; 5: 589-595.
 33. Vegesna V, McBride WH, Withers HR. Postoperative irradiation impairs or enhances wound strength depending on time of administration. *Rad Res* 1995; 143: 224-228.
 34. Velasco M, Guaitero E. A comparative study of some anti-inflammatory drugs in wound healing. *Experientia* 1973; 29: 1250-1251.
 35. Veys EM. 20 year's experience with ketoprofen. *Scand J Rheumatol* 1991; 90(suppl): 3-44.
 36. Wahl LM, Lampel LL. Regulation of human peripheral blood monocyte collagenase by prostaglandins and anti-inflammatory drugs. *Cell Immunol* 1987; 105: 411-422.
 37. Watcha MF. Comparison ketorolac and morphine as adjuvants during pediatric surgery. *Anesthesiology* 1992; 76: 368-372.
 38. 권순경. 가토 창상치유에 대한 항균연고제의 효과. *한국임상수의학회지* 1993; 10: 55-60.