

## 쥐에서 Carboxymethylcellulose 및 Ibuprofen을 이용한 유착형성 방지에 관한 연구

최민철 · 이효종 · 김근섭

경상대학교 수의과대학

### 서 론

유착이란 조직에 외상으로 염증반응, fibrinogen의 삼출, fibroblastic proliferation 그리고 fibrin matrix가 상흔조직에 기질화 되어 발생된다.<sup>20)</sup> 이의 형성에는 혈액(fibrin)과 복강내 외상이 필수요인이다.

이와같은 유착은 인체나 동물에서의 내부 장기의 복강경 검사나 장기의 치료, 수술후에 일어나는 문제중의 하나이며<sup>18,27)</sup>, 최근에는 산과영역에서 미세하고 전보다 개선된 방법으로 조직을 조심스럽게 다루어도 tuboplasty surgery에서 흔히 볼 수 있어 불임이나 재건적 수술에 커다란 장애로 등장하고 있다.<sup>35)</sup>

복강 유착으로 복강 장기의 기능저하, 식욕부진, 임신, 수태율의 저하, 유산, 복막염 등의 합병증을 초래할 수 있는 경우도 상당히 많다. 특히 보고에 의하면 개복수술을 통해 골반강내 수술을 받은 여성에서 복강경 검사에서 수술 후 55~100%의 유착을 나타냈다고 하였다.<sup>32)</sup> 또한 수의학에서도 복강내 유착은 장을 압축시키거나 해부학적 변위를 일으켜 문제를 유발하고 tendon injury에서도 유착은 문제가 되고 있다. 최근에는 수정란 이식(embryo transfer) 연구에서 실험동물을 통해 생식기 계통의 수술 후나 자궁을 손으로 다소 심하게 다룰 때 유착이 일어나서 실험에도 상당한 장애를 주며, 이로 인한 연구의 필요성이 대두되며 이로써 동물에서도 번식을 저하나 생산성 저하에 유착이 차지하는 비중이 커져간다.

이와같은 유착을 방지하고자 여러가지 약제들이

개발중이며 알려진 것으로는 dextran 70<sup>14,29,35)</sup>, corticosteroids<sup>25)</sup>, fibrin sealant<sup>1,17)</sup>, non-steroidal anti-inflammatory agents<sup>6,7,15,24,28)</sup>, calcium channel blockers<sup>31)</sup>, progesterone<sup>2)</sup>, colchicine<sup>20)</sup>, oxidized regenerated cellulose<sup>21,30)</sup>, carboxymethylcellulose(CMC)<sup>8,10,22)</sup>, chondroin sulfate<sup>26)</sup>, hyaluronate<sup>11,12,33,34)</sup> 등이 있다.

이들의 유착방지 예방의 약리학적 기초는 염증 작용을 감소시키거나 혈액응고나 fibrin 침착을 막거나, fibroblastic proliferation을 억제하고 fibrinolysis를 증진시키거나 기계적으로 손상된 조직을 분리시키는 것이다.<sup>2)</sup>

그러나 이들 약제는 제한된 실험과 동물에서 효과가 인정되고 다양한 실험동물이나 여러가지 유효약제의 합성에 대한 연구도 부분적이고 어떤 분류의 약제의 효용성, 방법, 처방에 대해서도 명확하게 설정이 되지 않아서 일정한 성공적 효과를 위해서는 아직도 많은 연구가 필요하다. 특히 이들 약제의 일부는 유착효과가 인정되나 임파구나 탐식구의 기능을 저하시키는 것도 있으며<sup>29)</sup>, 아직 기초단계의 단편적인 연구가 대부분이어서 이들 효과와 아울러 부작용에 대한 연구도 시급히 이루어져야 할 것이다.

본 실험은 이와같은 여러 약제중 최근 유착에 prostaglandins의 역할이 인정되어 그 합성을 저하하고 효과가 인정되는 Ibuprofen과 CMC를 rat model로 하여 비교 검토하여 유착 방지효과를 알아보고 또한 이들 효과가 좋은 약제의 합용으로 길항, 상승작용을 조사하고 나아가서 혈액 및 혈액화학적 검사를

\* 이 논문은 1992년도 교육부지원 한국학술진흥재단의 자유공모(지방대학육성) 과제 학술연구 조성비에 의하여 연구 되었음.

통하여 면역기능저하같은 부작용에 대하여서도 알아보고자 실험하였다.<sup>1)</sup>

### 재료 및 방법

**실험동물** : 본 실험에 사용한 동물은 체중 150~250g의 SD계통의 rat로 암컷을 사용하였다. 동물은 펠릿사료와 물을 자유로이 급식시키고, 임상적으로 건강한 동물을 확인하여 실험에 사용하였고, 동물들은 실험 전날 밤 혹은 12시간 전 절식을 시켰다.

#### 유착방지제 준비 :

1) Ibuprofen 용액 : methanol에 ibuprofen(Sigma Chem. Co, U.S.A.)를 2.5% 농도가 되게 하여 사용하였다.

2) Sodium carboxymethylcellulose(이하 CMC로 표기) 용액 : 증류수에 CMC(Sigma Chem. Co., U.S.A.)를 2, 3% 농도가 되게 녹인 다음, 멸균하여 사용하였다.

**실험군의 배치 및 수술방법** : 총84마리의 쥐를 아래 Table 1에 나타난 바와 같이 7처리군에 각각 12마리씩 배치하였다.

실험동물의 마취는 ketamine 40mg/kg, IM과 xylazine 2 mg/kg, IM로 진신마취 유도했으며 복강 정중선을 삭모, 면도하였다. 채혈은 수술전 안와정맥총으로 부터 2ml 이상 채혈하여 1ml는 EDTA bottle에 1ml 이상은 혈청분리를 위해 에펜도르프 시험관에 담아 혈청을 분리하였다. 복부를 절개하여 cecum을 중심으로 상부인 ileum과 하부인 colon 그리고 양쪽 자궁각을 수술부위 밖으로 노출시킨 뒤 수술도로 장막을 문질러서(abrasion) 출혈이 두드러지도록 하고 투여액(CMC 2, 3%)을 5ml/kg당 복강내 주입하였다. Ibuprofen은 실험전과 수술후 3일간 1일 2회 근육주사 하였다.

**유착의 확인** : 각 실험동물은 수술후 10일만에 진신마취후 개복하여 유착의 여부를 확인하고 Steinleiter 등<sup>31)</sup>의 판정기준에 따라 다음 Table 2와 같이 유

**Table 1.** Design of Experiment on Prevention of Adhesion Formation with CMC and Ibuprofen in Abrasion-Treated Rats

Groups	No. of rats	Treatment
Control	12	adhesion induction by abrasion on ileum & colon
Ibuprofen 25mg	12	adhesion induction by abrasion on ileum & colon and intramuscular administration of ibuprofen 25mg/kg of B.W.
Ibuprofen 50mg	12	adhesion induction by abrasion on ileum & colon and intramuscular administration of ibuprofen 50 mg/kg of B.W.
2% CMC	12	adhesion induction by abrasion on ileum & colon. and intraperitoneal infusion of 5ml/kg, body weight
3% CMC	12	adhesion induction by abrasion on ileum & colon and intraperitoneal infusion of 5ml/kg, body weight
Ibuprofen 25mg + 2% CMC	12	adhesion induction by abrasion on ileum & colon and administration of ibuprofen 25mg/kg and 2% CMC
Ibuprofen 50mg + 3% CMC	12	adhesion induction by abrasion on ileum & colon and administration of ibuprofen 50mg/kg and 3% CMC

**Table 2.** Evaluation of Adhesion

Grads	Adhesion
0	No macroscopic adhesion
1	Thin, filmy and easily separated adhesion
2	Thick, avascular, and limited to one site
3	Thick, avascular, extensive and limited to over two sites
4	Thick adhesions connecting adnexa to bowel or pelvic side wall with more grade 3 adhesion

착정도를 평가하였다.

**체중 및 혈액검사:** 각 처리군의 동물은 수술직전, 수술후 3, 6, 10일에 안와정맥총에서 혈액을 채취하여 다음과 같이 혈액성분 및 혈액화학치를 측정하였고, 체중은 수술전과 수술후 10일에 측정하였다. 적혈구 및 백혈구수는 Coulter counter(Model : Coulter ZM, England)로 측정하였고, PCV는 microhematocrit법으로 또한 Wright stain으로 염색하여 differential cell count를 실시하였다. 혈청성분중 단백질은 Biuret Method로, Albumin은 B.C.G.법으로, Fibrinogen은 Millar Method<sup>3)</sup>로, GOT, GPT는 Reitman-Frankel Method로, BUN은 Urease-Indophenol Method, Glucose는 Oxidase Method로 측정하였다.

## 결 과

**유착의 형성:** 쥐에서 인공적인 유착자극을 준뒤 유착방지제인 CMC 용액은 2 및 3% 농도로 체중 kg 당 5ml 수준으로 복강내에 투여하고 아울러 일부 처리군에서는 ibuprofen을 체중 kg당 25및 50mg을 근육 주사한 다음, 10일 후에 개복하여 유착의 형성여부는 아래와 같다(Table 3).

위의 결과와 같이 ileum에서는 2% CMC군이 가장 유착이 적었고, 그 다음으로 ibuprofen 25mg과 2% CMC 함유군, ibuprofen 50mg과 3% CMC 함유군, 3% CMC, ibuprofen 50mg군이었으며 대조군과 ibuprofen 25mg군에서는 비교적 유착이 현저하게 형성되었다. Colon에서는 대조군이 유착점수 2.67로 타군에 비하여 가장 유착이 유의치 있게 현저하였으며( $p < 0.05$ ), 2% CMC군, ibuprofen 25mg과 2% CMC 함유군 및 ibuprofen 50mg과 3% CMC 함유군에서는

**Table 3.** Postoperative Adhesion Scores in Ileum, Colon and Uterine Horns of Rats at 10 Days after Operation (Mean  $\pm$  S.D.)

Groups	No. of animals	Ileum	Colon	Uterine horns		
				Right	Left	Total
Control	12	2.42 $\pm$ 1.00	2.67 $\pm$ 0.49 <sup>a</sup>	0.67 $\pm$ 0.89	1.33 $\pm$ 1.07	2.00 $\pm$ 1.54
Ibuprofen 25mg	12	1.83 $\pm$ 1.40	1.83 $\pm$ 1.40	0.42 $\pm$ 1.00	0.58 $\pm$ 1.08	1.00 $\pm$ 1.80
Ibuprofen 50mg	12	1.17 $\pm$ 1.19	1.08 $\pm$ 1.56	0.50 $\pm$ 1.00	0.50 $\pm$ 0.90	1.00 $\pm$ 1.28
2% CMC	12	0.42 $\pm$ 1.00	0.50 $\pm$ 0.90	0	0.17 $\pm$ 0.58	0.17 $\pm$ 0.58 <sup>a</sup>
3% CMC	12	1.17 $\pm$ 1.19	1.17 $\pm$ 1.47	0.25 $\pm$ 0.62	0.58 $\pm$ 1.08	0.83 $\pm$ 1.11
Ibuprofen 25mg + 2% CMC	12	0.92 $\pm$ 1.08	0.75 $\pm$ 1.06	0	0	0 <sup>a</sup>
Ibuprofen 50mg + 3% CMC	12	1.08 $\pm$ 1.31	0.58 $\pm$ 1.16	0	0.08 $\pm$ 0.29	0.08 $\pm$ 0.29 <sup>a</sup>

a : denotes the 5% statistical singnificancy within columns.

**Table 4.** Chganges in Body Weight in Artificially Adhesion Induced Rats before and 10 Days after Operation (Mean  $\pm$  S.D.)

Groups	No. of animals	Pre-operation(g)	Post-operation(g)	Increment rate of B.W(%)
Control	12	207.1 $\pm$ 27.0	242.3 $\pm$ 16.9	18.2 $\pm$ 12.2
Ibuprofen 25 mg	12	187.1 $\pm$ 14.2	201.7 $\pm$ 19.3	7.8 $\pm$ 5.8
Ibuprofen 50 mg	12	202.9 $\pm$ 14.4	224.2 $\pm$ 21.9	10.5 $\pm$ 7.4
2% CMC	12	183.0 $\pm$ 9.1	213.1 $\pm$ 14.4	16.5 $\pm$ 7.1
3% CMC	12	183.8 $\pm$ 12.4	231.4 $\pm$ 18.8	26.1 $\pm$ 7.9 <sup>a</sup>
Ibuprofen 25 mg +2% CMC	12	195.1 $\pm$ 17.6	216.8 $\pm$ 17.6	11.5 $\pm$ 8.9
Ibuprofen 50 mg +3% CMC	12	191.7 $\pm$ 14.2	225.0 $\pm$ 26.0	17.3 $\pm$ 10.2

a : denotes the 5% statistical singnificancy within columns.

**Table 5.** Changes in Leukocyte, Erythrocyte, PCV and Fibrinogen of Blood in Artificially Adhesion Induced Rats treated with Ibuprofen and CMC Solution (Mean  $\pm$  S.D.)

Days after operation	Group	Leukocyte ( $10^3/\mu\ell$ )	Erythrocyte ( $10^3/\mu\ell$ )	PCV (%)	Fibrinogen (mg/dl)
0	Control	9.5 $\pm$ 2.6	6.8 $\pm$ 0.7	39.7 $\pm$ 2.8	383 $\pm$ 96
	Ibuprofen 25mg	11.4 $\pm$ 2.9	7.7 $\pm$ 1.3	39.8 $\pm$ 2.6	438 $\pm$ 105
	Ibuprofen 50mg	10.3 $\pm$ 3.6	6.9 $\pm$ 0.7	37.3 $\pm$ 2.8	446 $\pm$ 58
	2% CMC	10.2 $\pm$ 2.7	7.0 $\pm$ 1.1	37.2 $\pm$ 3.1	400 $\pm$ 71
	3% CMC	9.7 $\pm$ 2.5	7.0 $\pm$ 0.4	43.1 $\pm$ 2.8	338 $\pm$ 86
	Ibuprofen 25mg + 2% CMC	9.0 $\pm$ 2.5	7.2 $\pm$ 0.4	44.5 $\pm$ 1.3	388 $\pm$ 31
	Ibuprofen 50mg + 3% CMC	9.0 $\pm$ 3.0	7.6 $\pm$ 1.1	43.1 $\pm$ 1.9	379 $\pm$ 45
3	Control	9.8 $\pm$ 1.9	6.7 $\pm$ 0.7	41.1 $\pm$ 5.9	496 $\pm$ 58
	Ibuprofen 25mg	10.4 $\pm$ 2.5	6.7 $\pm$ 0.8	34.9 $\pm$ 3.6	542 $\pm$ 82
	Ibuprofen 50mg	9.7 $\pm$ 4.2	6.5 $\pm$ 0.8	34.1 $\pm$ 3.6	588 $\pm$ 98
	2% CMC	11.6 $\pm$ 4.2	6.8 $\pm$ 0.8	35.2 $\pm$ 2.9	450 $\pm$ 113
	3% CMC	7.7 $\pm$ 2.7	6.3 $\pm$ 1.3	40.3 $\pm$ 4.9	575 $\pm$ 66
	Ibuprofen 25mg + 2% CMC	6.5 $\pm$ 2.8	6.1 $\pm$ 1.1	37.3 $\pm$ 2.5	563 $\pm$ 74
	Ibuprofen 50mg + 3% CMC	10.0 $\pm$ 3.7	5.5 $\pm$ 1.0	36.4 $\pm$ 3.8	600 $\pm$ 123
6	Control	10.4 $\pm$ 2.7	5.8 $\pm$ 0.8	35.2 $\pm$ 2.5	429 $\pm$ 50
	Ibuprofen 25mg	15.9 $\pm$ 4.1 <sup>a</sup>	6.3 $\pm$ 0.8	34.8 $\pm$ 2.3	432 $\pm$ 95
	Ibuprofen 50mg	14.0 $\pm$ 3.5 <sup>a</sup>	6.0 $\pm$ 0.9	34.6 $\pm$ 3.1	475 $\pm$ 75
	2% CMC	18.6 $\pm$ 3.1 <sup>a</sup>	6.5 $\pm$ 1.6	33.8 $\pm$ 5.0	554 $\pm$ 84
	3% CMC	10.3 $\pm$ 2.2	5.4 $\pm$ 0.9	36.2 $\pm$ 2.4	421 $\pm$ 99
	Ibuprofen 25mg + 2% CMC	9.0 $\pm$ 3.1	5.2 $\pm$ 1.5	32.5 $\pm$ 4.3	513 $\pm$ 151
	Ibuprofen 50mg + 3% CMC	12.3 $\pm$ 4.5	5.0 $\pm$ 1.5	30.9 $\pm$ 3.5	346 $\pm$ 75 <sup>b</sup>
10	Control	9.0 $\pm$ 3.3	5.3 $\pm$ 1.5	37.0 $\pm$ 3.3	492 $\pm$ 108
	Ibuprofen 25mg	14.9 $\pm$ 3.5 <sup>a</sup>	7.3 $\pm$ 0.8 <sup>a</sup>	39.2 $\pm$ 4.9	571 $\pm$ 122
	Ibuprofen 50mg	14.6 $\pm$ 4.0 <sup>a</sup>	6.3 $\pm$ 0.9 <sup>a</sup>	35.5 $\pm$ 4.5	575 $\pm$ 92
	2% CMC	12.7 $\pm$ 3.2 <sup>a</sup>	7.1 $\pm$ 1.1 <sup>a</sup>	41.4 $\pm$ 2.5	588 $\pm$ 111
	3% CMC	10.3 $\pm$ 3.1	5.7 $\pm$ 1.0	36.6 $\pm$ 1.7	433 $\pm$ 99
	Ibuprofen 25mg + 2% CMC	9.7 $\pm$ 3.8	5.5 $\pm$ 0.5	33.7 $\pm$ 3.7	317 $\pm$ 96 <sup>b</sup>
	Ibuprofen 50mg + 3% CMC	10.2 $\pm$ 3.5	5.2 $\pm$ 0.8	35.3 $\pm$ 1.9	296 $\pm$ 50 <sup>b</sup>

\*: "a" and "b" denote the 5% and 1% statistical singnificancy within columns on same day, respectively.

유착이 적게 나타났다.

우측 자궁에서는 2% CMC군, ibuprofen 25mg과 2% CMC 합용군 및 ibuprofen 50mg과 3% CMC 합

용군에서는 유착이 일어나지 않았으며, 유착이 전군에서 비교적 적게 나타났다. 좌측 자궁에서는 대조군에서 가장 유착이 현저하였고, 나머지 군에서는

**Table 6.** Changes in Differential Leukocyte of Blood in Artificially Adhesion Induced Rats Treated with Ibuprofen and CMC Solution (Mean±S.D.)

Days after operation	Group	Percentage					
		Lymphocyte	Monocyte	Neutrophil	Band	Eosinophil	Basophil
0	Control	83.2±9.3	0.8±0.8	16.3±8.8	0.1±0.3	0.5±0.7	0
	Ibuprofen 25mg	85.8±3.9	0	13.8±3.7	0	0.3±0.7	0.1±0.3
	Ibuprofen 50mg	80.5±2.6	0.4±0.7	19.0±2.4	0.1±0.3	0	0
	2% CMC	83.6±4.0	1.0±1.1	15.2±3.7	0	0.3±0.6	0
	3% CMC	91.9±3.3	1.0±0.8	6.8±3.1	0	0.4±0.6	0
	Ibuprofen 25mg + 2% CMC	89.2±4.2	1.0±1.0	9.2±5.0	0.1±0.3	0.5±0.7	0
	Ibuprofen 50mg + 3% CMC	86.7±6.3	1.3±1.5	11.2±5.2	0.1±0.3	0.2±0.5	0
	Control	71.4±4.6	1.0±1.4	27.4±2.5	0.1±0.4	0.1±0.4	0
3	Ibuprofen 25mg	72.4±7.6	1.3±1.3	25.5±6.8	0.1±0.3	0.8±1.1	0
	Ibuprofen 50mg	64.4±7.3	1.2±1.5	32.4±6.6	0	0.5±0.7	0
	2% CMC	77.4±7.5	0.3±0.5	22.4±7.6	0	0	0
	3% CMC	65.4±8.6	3.4±1.9	30.4±8.6	0	0.7±0.6	0.1±0.4
	Ibuprofen 25mg +2% CMC	77.7±5.3	2.3±1.6	18.1±4.7	0	0.9±0.9	0.1±0.3
	Ibuprofen 50mg +3% CMC	69.4±8.6	0.8±1.1	28.1±8.4	0	0.2±0.6	0.1±0.3
	Control	70.6±7.6	1.8±2.2	27.5±7.3	0	0.1±0.4	0
	Ibuprofen 25mg	71.1±7.5	1.5±1.4	27.1±7.7	0	0.3±0.5	0
6	Ibuprofen 50mg	65.1±7.4	1.8±1.6	32.9±7.2	0.1±0.3	0	0.1±0.3
	2% CMC	69.9±9.3	1.1±1.4	28.9±8.7	0.1±0.3	0	0
	3% CMC	70.4±10.8	1.5±1.9	27.4±10.0	0	0.6±0.9	0
	Ibuprofen 25 mg +2% CMC	61.9±11.6	2.9±2.7	34.5±11.1	0.3±0.5	0.3±0.7	0
	Ibuprofen 50mg +3% CMC	64.6±8.4	1.2±1.3	33.9±8.9	0.2±0.6	0.2±0.4	0
	Control	71.1±12.9	1.1±1.8	26.5±10.2	0	0	0
	Ibuprofen 25mg	77.9±10.5	0.2±0.6	21.9±10.6	0	0	0
	Ibuprofen 50mg	64.6±8.7	0.4±0.8	34.0±7.3	0	0	0
10	2% CMC	75.2±9.1	0.2±0.4	24.6±8.9	0	0	0
	3% CMC	70.6±10.4	0.1±0.5	28.9±10.0	0	0.2±0.4	0.3±0.6
	Ibuprofen 25mg +2% CMC	68.1±14.5	1.0±1.0	30.6±13.9	0	0.2±0.4	0.1±0.3
	Ibuprofen 50mg +3% CMC	68.6±9.4	0.8±0.8	30.0±9.5	0	0.4±0.6	0

유착이 일어나지 않거나 유착 점수가 0.5 정도의 낮은 수를 보였다. 또한 양 자극을 합한 유착 평가에서는 ibuprofen 25mg과 2% CMC 합용군, ibuprofen 50mg

과 3% CMC 합용군 및 2% CMC군에서 각각 0, 0.08 및 0.17의 낮은 유착 점수를 기록하여 타군에 비하여 유착형성이 낮았다( $p < 0.05$ ). 이상으로 볼 때에

**Table 7. Changes in Total Protein, Albumin and Globulin of Blood in Artificially Adhesion Induced Rats Treated with Ibuprofen and CMC Solution (Mean  $\pm$  S.D.)**

Days after operation	Group	Total Protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	Globulin (g/dl)
0	Control	7.0 $\pm$ 0.6	4.2 $\pm$ 1.0	2.7 $\pm$ 0.9
	Ibuprofen 25mg	7.6 $\pm$ 1.2	3.1 $\pm$ 0.7	4.5 $\pm$ 1.3
	Ibuprofen 50mg	8.4 $\pm$ 2.7	3.5 $\pm$ 1.1	4.9 $\pm$ 2.7
	2% CMC	7.7 $\pm$ 0.7	3.2 $\pm$ 0.6	4.5 $\pm$ 1.4
	3% CMC	7.6 $\pm$ 1.0	4.8 $\pm$ 0.8	2.8 $\pm$ 1.1
	Ibuprofen 25mg + 2% CMC	7.6 $\pm$ 1.0	4.3 $\pm$ 0.8	3.3 $\pm$ 0.5
	Ibuprofen 50mg + 3% CMC	7.1 $\pm$ 1.1	4.3 $\pm$ 0.8	2.9 $\pm$ 1.0
3	Control	6.5 $\pm$ 0.8	3.6 $\pm$ 0.7	2.8 $\pm$ 0.8
	Ibuprofen 25mg	7.0 $\pm$ 0.8	3.7 $\pm$ 0.7	3.4 $\pm$ 0.8
	Ibuprofen 50mg	6.8 $\pm$ 1.4	2.9 $\pm$ 0.8	3.8 $\pm$ 1.6
	2% CMC	7.3 $\pm$ 1.2	3.2 $\pm$ 0.9	4.1 $\pm$ 1.7
	3% CMC	6.3 $\pm$ 0.9	4.3 $\pm$ 0.6 <sup>a</sup>	2.1 $\pm$ 0.7 <sup>a</sup>
	Ibuprofen 25mg + 2% CMC	6.8 $\pm$ 1.4	3.2 $\pm$ 0.5	3.6 $\pm$ 1.4
	Ibuprofen 50mg + 3% CMC	6.6 $\pm$ 0.8	3.0 $\pm$ 0.4	3.5 $\pm$ 0.9
6	Control	6.9 $\pm$ 1.2	4.0 $\pm$ 0.6	3.6 $\pm$ 1.3
	Ibuprofen 25mg	7.2 $\pm$ 1.1	4.2 $\pm$ 0.7	3.1 $\pm$ 1.4
	Ibuprofen 50mg	7.6 $\pm$ 1.8	3.5 $\pm$ 1.5	4.1 $\pm$ 1.7
	2% CMC	7.7 $\pm$ 1.3	3.5 $\pm$ 0.9	4.2 $\pm$ 1.6
	3% CMC	6.7 $\pm$ 1.2	3.8 $\pm$ 0.7	2.9 $\pm$ 1.3
	Ibuprofen 25mg + 2% CMC	6.5 $\pm$ 0.8	3.1 $\pm$ 0.7	3.3 $\pm$ 0.8
	Ibuprofen 50mg + 3% CMC	6.4 $\pm$ 1.4	3.2 $\pm$ 0.6	3.3 $\pm$ 1.5
10	Control	7.1 $\pm$ 1.1	3.4 $\pm$ 0.4	3.7 $\pm$ 1.1
	Ibuprofen 25mg	6.9 $\pm$ 1.0	3.3 $\pm$ 0.9	3.6 $\pm$ 1.8
	Ibuprofen 50mg	7.2 $\pm$ 1.4	3.3 $\pm$ 0.9	3.9 $\pm$ 1.3
	2% CMC	7.6 $\pm$ 0.8	4.0 $\pm$ 0.6	3.6 $\pm$ 0.8
	3% CMC	7.7 $\pm$ 1.1	3.7 $\pm$ 0.6	4.0 $\pm$ 1.3
	Ibuprofen 25mg + 2% CMC	7.9 $\pm$ 1.7	3.9 $\pm$ 1.0	4.0 $\pm$ 1.3
	Ibuprofen 50mg + 3% CMC	6.7 $\pm$ 0.5	3.7 $\pm$ 0.3	3.1 $\pm$ 0.5

a : denotes the 5- statistical singnificancy within columns on same day.

2% CMC 군과 ibuprofen 25mg과 2% CMC 합용군 및 ibuprofen 50mg과 3% CMC 합용군에서는 유착방지 효과가 우수하였다.

체중의 변화 : 수술전과 수술후 10일에 있어서의 체중의 변화에서 체중증가율은 3% CMC군에서 26.1%로 가장 높았고(p<0.05), 그 다음으로 대조군과

**Table 8.** Changes in GOT, GPT, BUN and Glucose of Blood in Artificially Adhesion Induced Rats Treated with Ibuprofen and CMC Solution (Mean±S.D.)

Days after operation	Group	GOT (Karmen unit)	GPT (Karmen unit)	BUN (mg/dl)	Glucose (mg/dl)
0	Control	109±39	56±20	16.8±4.8	129.8±53.8
	Ibuprofen 25mg	136±56	65±25	15.8±3.1	77.1±20.7
	Ibuprofen 50mg	127±52	65±25	14.3±3.9	115.0±35.5
	2% CMC	102±30	62±21	10.8±4.7	99.4±57.5
	3% CMC	133±25	60±16	19.8±3.7	97.5±28.3
	Ibuprofen 25mg +2% CMC	124±24	78±17	19.5±5.5	100.6±23.3
	Ibuprofen 50mg +3% CMC	106±21	81±19	21.1±4.7	115.6±18.3
3	Control	141±46	58±16	17.7±6.1	86.7±29.4
	Ibuprofen 25mg	139±29	58±10	16.7±4.1	61.3±23.9 <sup>b</sup>
	Ibuprofen 50mg	185±42	59±20	13.9±6.3	92.1±20.3
	2% CMC	97±48 <sup>b</sup>	50±16	11.1±4.7	115.5±25.2
	3% CMC	140±45	51±7	21.2±3.4	89.5±16.5
	Ibuprofen 25mg +2% CMC	161±27	49±10	19.5±7.9	84.5±16.3
	Ibuprofen 50mg +3% CMC	210±32	53±13	22.0±6.3	95.5±9.0
6	Control	92±54	41±13	18.0±3.6	93.5±37.4
	Ibuprofen 25mg	126±46	37±23	16.6±4.0	79.3±27.2
	Ibuprofen 50mg	131±54	76±14 <sup>b</sup>	16.5±7.0	90.7±26.4
	2% CMC	103±31	57±20	12.3±6.7	81.3±29.4
	3% CMC	67±9	43±4	16.8±5.5	93.2±30.9
	Ibuprofen 25mg +2% CMC	75±17	48±12	20.0±6.6	123.7±30.9
	Ibuprofen 50mg +3% CMC	93±15	61±13	20.6±4.2	107.2±20.4
10	Control	61±47	47±24	20.1±4.5	98.0±26.4
	Ibuprofen 25mg	117±30	63±12	16.2±4.9	88.5±65.5
	Ibuprofen 50mg	137±58	74±19 <sup>a</sup>	17.7±8.8	129.4±34.3
	2% CMC	94±47	59±25	12.8±6.5	136.4±31.1
	3% CMC	57±8	46±12	23.4±6.0	111.2±23.2
	Ibuprofen 25mg +2% CMC	57±8	45±14	21.0±5.2	103.2±18.3
	Ibuprofen 50mg +3% CMC	114±36	55±12	22.6±3.2	98.9±14.9

\* : "a" and "b" denote the 5% and 1% statistical singnificancy within columns on same day, respectively.

ibuprofen 50mg과 3% CMC 합용군에서 18.2 및 17.3%의 높은 체중증가율을 나타냈다(Table 4).

혈액상의 변화 : 쥐에서 인공창상을 유도한 뒤 각

유착방지제 및 이들의 합제를 처리한 군들과 대조군의 혈액성분중 백혈구, 적혈구, 적혈구 용적(PCV) 및 fibrinogen의 변화를 다음과 같다(Table 5).

백혈구의 수는 각군에서 수술후 3일에는 ibuprofen 25mg군, ibuprofen 25mg과 2% CMC 합용군 및 3% CMC군에서 처음보다 백혈구수의 감소를 나타내었으며 나머지 군에서는 약간의 증감의 변화를 관찰할 수 있었다. 수술후 6일에서는 전군에서 수술후 3일이 후 증가하여 높은 수치를 기록하였으며 특히 ibuprofen 25mg, 50mg군과 2% CMC군에서는 타군에 비하여 높은 백혈구수를 나타냈다( $p < 0.05$ ). 수술후 10일에서는 ibuprofen 25mg군, ibuprofen 25mg과 2% CMC군에서만 약간의 증가를 나타내었으나 나머지군에서는 감소하는 경향을 나타내었다. 특히 ibuprofen 25mg, 50mg군과 2% CMC군에서는 타군에 비하여 높은 백혈구수를 나타냈다( $p < 0.05$ ).

백혈구 감별진단에 있어서 임파구의 수는 전군에서 수술후 3일에서는 처음보다 감소하였으며, 수술후 6일에서는 더욱 감소되었고, 수술후 10일에서는 증가내지 6일과 비슷한 수치를 나타내었다. 또한 단구(monocyte)는 수술후 6일까지 증가되어 최고치를 나타내었으며 수술후 10일에는 감소하는 경향을 보였다. 호중구의 수는 임파구의 수의 경향과 반대되는 경향을 보여서 수술후 점차 증가하여 수술후 3일, 6일까지 증가하다가 수술후 10일에는 감소되는 경향을 보였다. 나머지 band, eosinophil 및 basophil은 큰 변화를 관찰할 수 없었다(Table 6).

적혈구의 수는 수술후 감소하기 시작하여 수술후 3일, 6일에 이르기까지 감소가 계속되어 수술후 6일에 가장 낮은 수를 기록하였으며 그 이후부터는 증가하여 수술후 10일에는 이전보다 높은 치를 나타내었다. 특히 ibuprofen 25mg군, 50mg군과 2% CMC군에서는 다른 군보다 유의치 있는 높은 수치를 보였다( $p < 0.05$ ).

적혈구 용적의 수도 적혈구수와 동일한 경향을 보여서 수술후 3일, 6일에 이르기까지 감소가 계속되어 수술후 6일에 가장 낮은 수를 기록하였으며 그 이후부터는 증가하여 수술후 10일에는 이전보다 높은 치를 나타내었다.

Fibrinogen의 농도는 수술후 3일에서는 전군에서 증가하였으며, 수술후 6일에는 2% CMC군을 제외한 나머지 군 등에서는 이전보다 감소하였고, ibuprofen 50mg과 3% CMC 합용군에서는 다른 군과는 유의치 있는 적은 농도를 나타내었다( $p < 0.01$ ). 수술후 10일에서는 전군에서 통일성이 없이 증가, 감소 하였으며 특히 ibuprofen 50mg과 3% CMC 합용군과 ibuprofen 25mg과 2% CMC 합용군에서 다른 군과 비교하여 가장 낮은 수치를 보였다( $p < 0.01$ ).

혈액화학치중에서 총단백질은 전군에서 수술후 3일에는 이전보다 감소하는 경향을 나타내었고 그 이후에는 ibuprofen 50mg과 3% CMC 합용군과 ibuprofen 25mg과 2% CMC 합용군에 다소 감소하였고, 나머지군에서는 증가하였으며, 수술후 10일에는 수술후 6일과는 큰 숫적인 변화가 없었다. Albumin의 농도는 수술후 3일에는 ibuprofen 25mg 군을 제외한 타군에서는 감소하는 경향을 나타내었고, 3% CMC군에서는 타군에 비하여 높은치를 보였다( $p < 0.05$ ).

수술후 6일에는 대조군과 3% CMC군에서는 이전보다 감소하였고, 나머지군은 증가하였으며 수술후 10일에는 각군이 통일성이 없이 증가, 감소 하였다. Globulin의 농도는 수술후 3일에는 ibuprofen 50mg과 3% CMC 합용군과 ibuprofen 25mg과 2% CMC 합용군에서는 이전보다 증가하였으나 나머지군에서는 이전보다 감소하는 경향을 나타내었으며 그중에서 3% CMC군에서는 타군에 비하여 낮은치를 보였다( $p < 0.05$ ). 그 이후 6일과 10일에 이르기까지는 일관된 경향이 없이 증가, 감소가 이어졌다(Table 7).

GOT의 농도는 수술후 3일에는 2% CMC 군을 제외한 나머지군에서는 처음보다 증가하여 최대치를 기록하였고, 2% CMC 군과 차이를 나타냈으며( $p < 0.01$ ), 수술후 6일에도 2% CMC 군을 제외한 나머지군에서는 감소하였으며, 수술후 10일에는 ibuprofen 50mg군, ibuprofen 50mg군과 3% CMC군에서는 이전인 수술후 6일보다 증가하였고, 나머지군에서는 증가하였다.

GPT의 농도는 대조군과 ibuprofen 25mg투여군을 제외한 나머지군에서 수술후 3일에 감소된 수치를 나타냈으며 이어서 수술후 6일에는 변화가 증가, 감소되었으며 이때 ibuprofen 50mg군에서는 다른군과는 유의치 있는 높은 수를 나타내었다( $p < 0.01$ ). 수술후 10일에는 ibuprofen 25mg군에서는 증가하였으나 나머지군에서는 수술후 6일의 치와 큰 변화가 없었고, 역시 ibuprofen 50mg군에서는 다른군과는 유의치 있는 높은 수를 나타내었다( $p < 0.05$ ).

BUN의 농도는 3% CMC군, ibuprofen 25mg과 2% CMC 합용군을 제외한 나머지군에서 수술후 3일에는 증가상을 보이고, 그 이후 6, 10일에까지 전체적인 경향이 없이 약간의 변동이 계속이어졌다.

Glucose의 농도는 수술후 3일에는 2% CMC군을



제외한 나머지군에서 감소하여 대부분이 최저치를 나타내었으며 그 이후인 수술후 6일과 수술후 10일에까지는 계속 증가하여 회복되는 경향을 관찰할 수 있었다.

## 고 찰

복강장기의 유착형성 기전으로는 장막이나 조직손상, 염증, 이물질 등에서 prostaglandins, lymphokines, bradykinin, histamine에 의한 염증반응을 거친후, 장막 섬유소성 삼출물이 장막표면에 침착하고, 혈소판이 응집하고 응고반응이 조직 thromboplastin에 활성화되고 이로써 섬유소원이 섬유소로 전환되어 섬유소 기질(fibrin matrix)이 형성된다. 이렇게 형성된 섬유소 기질이 장막표면과 거친 외상부위에 접촉하여 유착이 이루어진다.<sup>5, 16, 23)</sup>

이러한 복강장기의 유착이 일어난 동물은 심한 소화장애, 기능장애, 불임 등의 여러 부작용이 나타나며<sup>19)</sup>, 본 실험에서도 특히 맹장이나 기타 소화관이 고창증같은 소화불량이 자주 관찰되었으며 일부는 폐사하는 경우도 있었다.

유착의 형성을 막고자 개발된 여러 약제중에서 sodium CMC는 그 용액이 매우 투명하고 점조성을 갖고 있으며, 그 방어기전은 상피재생과정에서 "floating bath"를 형성하여 이것이 복강장막이나 복막의 표면에 부착되는 것을 방해하여 유착을 막는다고 추론되고 있다.<sup>8)</sup>

이의 효과에 대하여 Elkins 등<sup>8)</sup>은 쥐에서 0.9%, 1% 용액을 사용하였을 때 유착의 방지효과가 있었다고 하였으며, Fredericks 등<sup>10)</sup>은 토끼의 자궁에 인공적인 수술을 가한후 1, 2 및 3%의 sodium CMC 용액을 7ml/kg 용량으로 복강에 투여하였을 때 농도가 높을수록 유착방지효과가 좋았다고 보고하였다. 본 실험에서는 2% CMC 처리군이 전반적으로 유착방지효과가 우수하였으며 또한 3% CMC 처리군과의 비교에서는 회장, 결장 및 자궁에서 2% 처리군에서의 효과가 보다 우수하였음을 알 수 있어서 Fredericks 등<sup>10)</sup>의 토끼에서의 보고와 다소 차이가 있었다. 이는 본 실험에서는 용량을 토끼보다 적은 5ml/kg을 사용했으며, 2% 용액이 이보다 점조성이 강한 3% 용액보다 sodium CMC의 작용기전인 "floating bath"형성에 유리하여 일어난 결과가 아닌가 사료된다.

Ibuprofen은 non-steroidal anti-inflammatory drugs(NSAIDs)에 속하는 2세대 antiplstaglandin으로서 prostaglandin synthetase, 혈소판 응집, 백혈구의 이동 등을 억제하거나 lysosomal membranes의 안정화를 통해서 염증반응을 감소시켜 그 기능을 발휘한다.<sup>4, 5)</sup>

De Leon 등<sup>6)</sup>은 rat의 자궁에 인공 창상을 가한후 ibuprofen을 경구 및 근육주사를 통하여 투여한 군에서 공히 대조군보다 유의치 있는 유착방지효과를 보고하였다. 또한 De Leon 등<sup>7)</sup>은 guinea pig의 자궁을 수술을 가한 뒤 ibuprofen과 indomethacin을 사용하였을 때 대조군에 비하여 모두 유의치 있는 유착방지효과를 밝혔다. 그러나 O'Brien 등<sup>25)</sup>에 의하면 암양(ewes)을 수난관과 난소적출술을 실시한 후에 ibuprofen, doxamethsone을 투여하였을 때 ibuprofen을 투여한 실험동물에서는 혈관의 내생, 섬유아세포의 증식, 중피의 재생을 포함하는 조직손상의 조직학적인 표시치는 유의치 있게 감소하였으나 육안적인 복강 유착은 대조군을 비롯한 3개 군간에 차이가 없었음을 밝혔다. 이러한 현미경학적인 조사와 육안적인 차이로는 비록 ibuprofen으로 심한 조직의 손상을 막을 수 있으나 수술시에 유착이 일어나지 않도록 수술시 세심한 주의를 요하는 기술과 조직간의 접촉을 피하는 것에 있다고 하였다. 본 실험에서는 회장, 결장과 자궁 등에서 ibuprofen 25mg과 50mg 투여군에서 공히 대조군보다는 유착이 적게 나타났으며 결장에서는 유의치 있는 유착감소를 나타냈다( $p < 0.05$ ).

유착방지제의 기전으로는 1) 초기염증반응과 이어진 삼출물방출을 억제함으로써, 2) 삼출물의 응고를 억제함으로써, 3) 섬유소의 침착을 제거함으로써, 4) 기계적으로 섬유소로 덮인 표면을 분리함으로써, 5) 섬유소형성 증가를 억제함으로써, 설명되고 있으며<sup>9, 13)</sup>, 이런 기능을 합하였을 때도 그 효용성은 분명하다고 하였다.<sup>13)</sup> De Leon 등<sup>6)</sup>은 rat의 자궁에 인공 창상을 가한후 ibuprofen의 경구투여와 32% dextran 70을 함유하였을 때 대조군과 비교하여 보다 가장 높은 유착방지의 효과를 보고하였다. 본 실험에서도 ibuprofen 25mg, 50mg 투여군과 2%, 3%, sodium CMC를 함유하였을 때 ibuprofen 단독 사용보다는 효과가 좋은 것으로 나타나서 위의 보고와 일치하였다.

유착에 따른 체중증가율에서 3% CMC군에서 가장 현저하였으며 혈액검사에서 백혈구수, 백혈구감별수, 적혈구수, 적혈구 용적, 단백질 성분에서 검

사일에 따라서 몇몇 군에서는 유의성이 관찰되었으나 일관성이 없었으며 단지 섬유소원에서는 검사 6일과 10일에서 ibuprofen 50mg과 3% CMC 합용군에서 유의치 있는 감소치를 나타내었다( $p < 0.01$ ). 섬유소원은 침입한 질병의 과정을 국한하거나 한정시키기 위해 혈관밖의 공간으로 빠져나와서 창상에 대한 방어를 제공하고 일반적으로 급성 및 만성 염증시와 조직의 파괴에 증가하며<sup>3)</sup>, 유착의 형성에도 중요역할을 하는 것으로 알려져 있다. 따라서 위의 결과는 주로 염증과정을 막아서 유착을 방어하는 ibuprofen의 영향인 것으로 사료된다.

앞으로는 섬유소원과 유착의 상호관계를 좀 더 정확하게 밝힐 수 있는 연구나 방법을 개발하거나 또한 일부 발표가 되고 있는 섬유소원 용해제의 사용<sup>36)</sup>에 대한 깊은 연구도 계속되어야 할 것이라 생각된다.

유착에 따른 혈액화학성분인 GOT, GPT, BUN, glucose 검사에서도 검사일에 따라 몇몇 군에서는 유의성이 있었으나 대조군과 비교하여 커다란 변화나 중요변화는 관찰할 수 없었다. 본 실험에서 사용된 ibuprofen의 용량으로서는 non-steroidal anti-inflammatory drugs(NSAIDs)의 독성으로 나타나는 위장관의 출혈이나 신장독성 등은 관찰되지 않았다.

이상의 결과로 보아 복강수술시에 흔히 나타나는 유착의 방지를 위하여서는 혈액치나 혈액화학치, 체중 등에서 변화가 적고 부작용도 적은 수술후에 2% CMC나 ibuprofen 25mg과 2% CMC의 합용, ibuprofen 50mg과 3% CMC의 합용의 처리가 좋으리라고 사료된다.

## 결 론

복부 장기수술, 건수술, 불임 및 수정난 이식에 따른 개복수술과 이와 관련되어 흔히 나타나는 유착의 피해와 손상을 경감하기 위하여 sodium carboxymethylcellulose(CMC) 2%, 3% 용액과 ibuprofen 25mg, 50mg을 단독 혹은 합용하여 유착방지효과를 알아보고 아울러 이들 약제 사용시에 부작용이나 안전성을 알고자 체중의 변화, 혈액검사 및 혈액화학치를 조사하였다.

Rat의 맹장에 인접한 회장, 결장과 양 자궁각에 수술도를 가지고 abrasion하여 인공적인 창상을 가해 유착을 일으켰으며 수술후 2%, 3%의 sodium CMC

용액(5ml/kg, 복강투여)과 ibuprofen 25mg, 50mg/kg, BW(3일간 근육주사)을 단일 또 합용군인 ibuprofen 25mg과 2% CMC군, ibuprofen 50mg과 2% CMC군으로 하여 유착형성을 알아 보았으며 수술후의 3, 6, 10일 혈액, 혈액화학성분 및 체중의 변화를 조사하였다.

유착방지효과에서는 회장에서는 2% CMC군, ibuprofen 25mg과 2% CMC 합용군, ibuprofen 50mg과 3% CMC합용군 순으로 나타났으며, 결장에서는 전처리군이 대조군과는 유의치 있는 유착방지효과를 나타내었으며( $p < 0.05$ ), 그 중에서도 2% CMC군과 ibuprofen 50mg과 3% CMC 합용군에서 유착이 적었다. 자궁각에서는 ibuprofen 25mg과 2% CMC 합용군, ibuprofen 50mg과 3% CMC 합용군, 2% CMC군의 순서로 유착이 적게 나타났으며 나머지군과 유의치 있는 유착방지효과를 나타냈다( $p < 0.05$ ). 유착에 따른 체중증가율에서는 3% CMC 군에서 가장 현저하였으며 혈액 및 혈액화학치 검사상에서 검사일에 따라서 몇몇 군에서는 유의성이 관찰되었으나 일관성이 없었으며 단지 섬유소원에서는 검사 6일과 10일에서 ibuprofen 50mg과 3% CMC 합용군에서 유의치 있는 감소치를 나타내었다( $p < 0.01$ ).

그러므로 유착방지제로서는 2% CMC 단일사용이나 ibuprofen 25mg과 2% CMC 합용, ibuprofen 50mg과 3% CMC 합용이 효과적이라 사료된다.

## 참 고 문 헌

1. Adamyan, L.V., Myinbayev, O.A., Ishrat, J. and Kulakov, V.I.: comparative effects of different methods of anastomosis on rat uterine horn, *Int. J. Fertil.*(1992) 37 : 368~372.
2. Beauchamp, P., Quigley, M.M. and Held B.: Evaluation of progestogens for postoperative adhesion prevention, *Fertil. Steril.*(1983) 42 : 538~542.
3. Benjamin, M.M.: *Outline of veterinary clinical pathology*, 3rd ed. The Iowa State University Press, Ames, Iowa.(1978) pp.116~120.
4. Brander, G.C. and Pugh, D.M.: *Veterinary applied pharmacology and therapeutics*, 3rd ed. Bailliere Tindall, London. (1977) pp.249~250.
5. Corson, S.L.: Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions, *J. Reprod. Med.*(1984) 29 : 143~156.
6. De Leon, F., Odom, J., Hudkins, P., Vijayakumar, R. and Heine, M.W.: Orally and parenterally administered ibuprofen for postoperative adhesion prevention, *J. Reprod. Med.*(1986)

31 : 1014~1016.

7. De Leon, F.D., Toledo, A.A., Sanfilippo, J.S. and Yussman, M.A. : The prevention of adhesion formation by nonsteroidal antiinflammatory drugs : an animal study comparing ibuprofen and indomethacin, *Fertil. Steril.* (184) 41 : 639~642.
8. Elkins, T.E., Ling, F.W., Ahokas, R.A., Abdella, T.N., Homsley, C.A. and Malinak, L.R. : Adhesion prevention by solution of sodium carboxymethylcellulose in the rat. II. *Fertil. Steril.*(1984) 41 : 929~932.
9. Ellis, H. : The cause and prevention of postoperative intraperitoneal adhesions, *Surg. Gynec. Obstet.*(1971) 133 : 497~511.
10. Fredericks, C.M., Kotry, I. Hotz, G. and Askalani, A.H. and Serour, G.I. : Adhesion prevention in the rabbit with sodium carboxymethylcellulose solutions, *Am. J. Obstet. Gynecol.* (1986) 155 : 667~670.
11. Gaughan, E.M., Nixon, A.J., Krook, L.P., Yeager, A.E., Mann, K.A., Mohammed, H. and Bartel, D. : Effects of sodium hyaluronate on tendon healing and adhesion formation in horses, *Am. J. Vet. Res.*(1991) 52 : 764~773.
12. Hagberg, L. and Gerdin, B. : Sodium hyaluronate as an adjunct in adhesion prevention after flexor tendon surgery in rabbits, *J. Hand. Surg. Am.*(1992) 17 : 935~941.
13. Holtz, G. : Prevention of postoperative adhesions, *J. Reprod. Med.*(1980) 24 : 141~146.
14. Holtz, G. and Baker, E.R. : Inhibition of peritoneal adhesion reformation after lysis with thirty-two percent dextran 70, *Fertil. Steril.*(1980) 34 : 394~395.
15. Larsson, B., Svanberg, S.G. and Swolin, K. : Oxyphenbutazone-An adjuvant to be used in the prevention of adhesions in operations for fertility, *Fertil. Steril.*(1977) 28 : 807.
16. Levinson, C.J. and Swolin, K. : Postoperative adhesions : etiology, prevention, and therapy, *Clin. Obstet. Gynecol.* (1980) 23 : 1213~1220.
17. Lindenberg, S., Steentoft, P., Sorensen, S.S. and Olesen, H.P. : Studies on prevention of intra-abdominal adhesion formation by fibrin sealant. An experimental study in rats, *Acta Chir. Scand.*(1985) 151 : 525~527.
18. Lundorff, P., Thorburn, J., Hahlin, M.H., Lindblom, B. and Källfelt, B. : Adhesion formation after laparoscopic surgery in tubal pregnancy a randomized trial versus laparotomy, *Fertil. Steril.*(1991) 55 : 911~915.
19. MacCoy, D. *In* : Bojrab M.J.(ed.) : Pathophysiology in small animal surgery, 1st ed. Lea & Febiger, Philadelphia.(1981) pp.142~147.
20. Marcovici, I, Brill, A.I. and Scommegna, A. : Effects of colchicine on pelvic adhesions associated with the intrauterine inoculation of *Neisseria gonorrhoeae* in rabbits, *Obstet. Gynecol.*(1993) 81 : 118~121.
21. Maxson, W.S., Herbert, C.M., Oldfield, E.L. and Hill, G.A. : Efficacy of modified oxidized cellulose fabric in the prevention of adhesion formation, *Gynecol. Obstet. Invest.*(1988) 26 : 160~165.
22. Moll, H.D., Schumacher, J., Wright, J.C. and Spano, J.S. : Evaluation of sodium carboxymethylcellulose for prevention of experimentally induced abdominal adhesion in ponies. *Am.J. Vet. Res.*(1991) 52 : 88~91.
23. Moncada, S. and Vane, J.R. : Interaction between anti-inflammatory drugs and inflammatory mediators, A reference to the products of arachadonic acid metabolism, *Agents Actions.* (1977) 3 : 141.
24. Nishimura, N., Nakamura, R.M. and diZerega, G.S. : Ibuprofen inhibition of postsurgical adhesion formation : a time and dose response biochemical evaluation in rabbits, *J. Surg. Res.*(1984) 36 : 115~124.
25. O'Brien, W.F., Drake T.S. and Bibro, M.C. : The use of ibuprofen and dexamethasone in the prevention of postoperative adhesion formation, *Obstet. Gynecol.*(1982) 60 : 373~378.
26. Oelsner, G., Graebe, R.A., Haseltine, F.P., Barner, E.R., Fakh H. and Decherney, A.H. : Chondroitin sulphate, a new intraperitoneal treatment for postoperative adhesion prevention in the rabbit, *J. Reprod. Med.*(1987) 32 : 812~814.
27. Operative Laparoscopy Study Group : Postoperative adhesion development after operative laparoscopy : evaluation at early second-look procedures, *Fertil. Steril.* (1991) 55 : 700~704.
28. Pieffer, W.H. : Adjuvants in tubal surgery, *Fertil. Steril.* (1980) 33 : 245~256.
29. 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 : 953~957.
30. Shimanuki, T., Nishimura, K., Montz F.J., Nakamura R.M. and diZerega, G.S. : Localized prevention of postsurgical adhesion formation and reformation with oxidized regenerated cellulose, *J. Biomed. Mat. Res.*(1987) 21 : 173~185.
31. Steinleither, A., Kelly, E., Lamber, H., Swanson, J., Montoro, L. and Sueldo, C. : The use of calcium channel blockade for the prevention of postoperative adhesion formation, *Fertil. Steril.*(1988) 50 : 818~821.
32. Trimpos-Kemper, T.C.M., Trimpos, J.B. and van Hall, E.V. : Adhesion formation after tubal surgery : results of the eight-day laparoscopy in 188 patients. *Fertil. Steril.*(1985) 43 : 395.
33. 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.
34. 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.
35. Utian, W.H., Goldfarb, J.M. and Starks, G.C. : Role of dextran 70 in microtubal surgery, *Fertil. Steril.*(1979) 31 : 79~82.
36. Wiseman, D.M., Kamp, L., Linsky, C.B., Jochen, R.F., Pang R.H. and Scholz P.M. : Fibrinolytic drugs prevent pericardial adhesions in the rat, *J. Surg. Res.*(1992) 53 : 362~368.

# Prevention of Adhesion Formation by Use of Carboxymethylcellulose and Ibuprofen in Rats

**Min-Cheol Choi** D.V.M., Ph.D., **Hyo-Jong Lee** D.V.M.,Ph.D.

**and Gon-Sup Kim** D.V.M.,Ph.D.

College of Veterinary Medicine, Gyeongsang National University

## Abstract

With the use of a rat surgical model, the ability of carboxymethylcellulose and ibuprofen in the reduction of abdominal adhesion was examined.

Seventy seven female rats were randomly divided into 7 groups : (1) control, (2) 2% CMC, (3) 3% CMC, (4) ibuprofen 25mg, (5) ibuprofen 50gm, (6) combination of ibuprofen 25mg and 2% CMC and(7) combination of ibuprofen 50mg and 3% CMC. Following induction of abrasion injuries on ileum, colon and both uterine horns with a surgical blades, the rats in groups (2), (6) were infused with 2% CMC solution singly or in combined injection of 25 mg/kg of ibuprofen for three consecutive days, the rats in groups (3), (7) were infused with 3% CMC solution singly or in combined injection of 50mg/kg of ibuprofen for three consecutive days. The rats in groups (4), (5) were injected only with 25 mg or 50 mg/kg of ibuprofen for three consecutive days.

After 10 days the abdominal cavities were opened and the appearance of formed adhesion were graded. The changes of body weight, CBC and blood chemicals were also evaluated at 3, 6 and 10 days after operation.

In ileum, the rats in the groups (2), (6) and (7) showed less adhesion formation. In colon, there were significant differences( $p<0.05$ ) in adhesion formation in all treated groups as compared to control. In both uterine horns, there were significant decrease( $p<0.05$ ) of adhesion formation in groups(2), (6) and (7) in comparison with other groups.

The increasing rate of body weight was evident in group (3) and fibrinogen concentrations at 6 and 10 days revealed significant decrease ( $p<0.01$ ) in group (7), whereas there was no consistent change in CBC and blood chemicals.

Therefore, it can be suggested that the infusion of 2% CMC solution with or without the injection of 25 mg/kg of ibuprofen and 3% CMC solution with the injection of 50 mg/kg of ibuprofen are effective and safe following abdominal surgery,