



Rat tibia diyafiz kırıklarında deksketoprofen trometamolün kırık iyileşmesi üzerine etkisi

Reşit SEVİMLİ¹, Murat ÜZEL², Hamide SAYAR³, Ali Murat KALENDER², Özer DÖKMECİ⁴

¹Elbistan Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Kabramanmaraş;

²Kabramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Kabramanmaraş;

³Kabramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Kabramanmaraş;

⁴Hatay Samandağ Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Hatay

Amaç: Bu çalışmanın amacı bir non-steroid ve anti-enflamatuar ilaç olan deksketoprofen trometamolün kırık iyileşmesi üzerine etkisini araştırmaktır.

Çalışma planı: Altmış adet Wistar tipi albino erkek ratın sağ tibiasında kapalı kırık oluşturuldu. Kapalı redüksiyon ve 0.5 mm'lik intramedüller çivi ile tespit sağlandı. Deney grubundaki 30 rata kas içi 5 mg/kg/gün deksketoprofen trometamol verildi. Ratlar kırık sonrası 2., 4. ve 6. haftalarda onarlı gruplar halinde sakrifiye edildi. İyileşmekte olan kırık tibialar mekanik, radyolojik ve histopatolojik olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: İkinci, 4. ve 6. hafta deney ve kontrol gruplarının ortalama radyolojik ve histopatolojik inceleme değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Erken dönemdeki kırık iyileşmesi nedeniyle 2. hafta deney ve kontrol grubundaki tüm rat tibialarında biyomekanik değerlendirme yapılamadı. Dördüncü ve 6. hafta deney ve kontrol gruplarının ortalama biyomekanik inceleme değerleri arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Çıkarımlar: Deksketoprofen trometamolün ratlarda oluşturulan ve intramedüller çivi ile tespit edilen kapalı tibia kırıklarının iyileşmesi üzerine, uzun süreli kullanımında radyolojik, biyomekanik veya histolojik bir etkisi görülmedi. Deksketoprofen trometamol travma sonrası kırığı olan ve cerrahi tespit yapılan hastalarda beraber verilen diğer ilaçlar da göz önünde bulundurularak kullanılabilir.

Anahtar sözcükler: Deksketoprofen trometamol; hayvan deneyi; kapalı kırık; kırık iyileşmesi; tibia kırığı.

Trafik ve iş kazalarının yanı sıra yaşlı nüfusundaki artışa paralel olarak toplumdaki kırık sayısı artmakta ve kırık iyileşmesine eşlik eden problemler karşımıza daha sık çıkmaktadır. Non-steroid anti-enflamatuar ilaçlar travma veya dejeneratif değişikliklere eşlik eden ağrı, ödem ve heterotopik ossifikasyon tedavisinde yaygın olarak kullanılan ucuz ve etkili ilaçlardır. Kırık ve çimentosuz artroplasti gibi biyolojik süreçlere bağlı iyileşme istenen durumlarda potansiyel olumsuz etkileri

nedeniyle non-steroid anti-enflamatuar ilaçlardan uzak durulmalıdır. Mezenkimal dokunun iyileşmesi üzerine olumsuz etkileri genel olarak kabul görmüş olmasına rağmen, non-steroid anti-enflamatuar ilaçların kırık iyileşmesi üzerine etkileri farklı olabilmektedir.^[1]

Kırık iyileşmesi üzerine yapılan çalışmalar iyileşme üzerine olumsuz etkisi olan ilaçlar veya herhangi bir etkisi olmayan ilaçlar olarak incelenebilir. Kırık iyileşme-

Yazışma adresi: Dr. Reşit Sevimli, Elbistan Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Karaelbistan Kasabası, 46300 Kahramanmaraş.

Tel: 0344 - 413 80 01 e-posta: resitsevimli@myynet.com.tr

Başvuru tarihi: 30.10.2012 **Kabul tarihi:** 29.08.2013

©2013 Türk Ortopedi ve Travmatoloji Derneği

Bu yazının çevrimici İngilizce versiyonu
www.aott.org.tr adresinde
doi:10.3944/AOTT.2013.3093
Karekod (Quick Response Code):



si üzerine olumsuz etkisi olan moleküller arasında indometasin, aspirin, ibuprofen, piroksikam, tenoksikam, fluniksın, ketorolak ve diklofenak sayılabilirken, tramadol ve parasetamolün olumsuz etkisi yoktur.^[2,3] Naproksen ise çok yüksek dozlarda kırık iyileşmesi üzerine inhibisyon etkisi yapabilmektedir.^[4] İndometasin gibi moleküller, bu inhibisyon özellikleri sayesinde heterotrofik ossifikasyon gibi durumlarda sıklıkla kullanılmaktadır.^[5]

Non-steroid anti-enflamatuvar bir ilaç olan deksketoprofen trometamol güçlü ağrı kesici özelliği ve kanama zamanını uzatmaması nedeniyle ameliyat sonrası erken dönemde ağrı tedavisinde kolayca uzun süre kullanımına izin vermesi ile dikkat çekmektedir. Parenteral, oral ve topikal formlarda olabilen deksketoprofen trometamolün, bildiğimiz kadarıyla, kırık iyileşmesi üzerine etkisini inceleyen bir çalışma daha önce yapılmamıştır.

Bu çalışmamızda deksketoprofen trometamolün ratlarda oluşturulan ve intramedüller çivi ile tespit edilen tibia kırıklarının iyileşmesi sırasında ilk günden başlayarak orta ve uzun süreli kullanımının etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Etik Kurulu'ndan çalışma için gerekli olan izinler alındı. Çalışma deneysel araştırma laboratuvarında yapıldı. Bu çalışmada 60 adet Wistar cinsi albino erkek rat kullanıldı. Çalışmadaki ratların ortalama yaşı 2.9 (dağılım: 2.5-3.2) ay ve ortalama ağırlıkları 190 (dağılım: 172-213) gram idi. Hayvanlar rastgele ve eşit olarak kontrol ve deney grubu olarak önce ikiye, bu iki grup da kendi içinde üçer alt gruba ayrıldı. Toplamda 6 gruba ayrılarak her bir kafeste 10 hayvan olacak şekilde ayrılan ratlar laboratuvar ortamında ameliyat öncesi 48 saat süre ile izlendiler. Çalışma süresince su ve standart yem verildi. Hayvanlar 22°C sıcaklıkta, 12 saat aydınlıkta ve 12 saat karanlıkta kalacak şekilde takip edildiler.

Anestezi amacıyla 50 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar flakon, Parke Davis, İstanbul) periton içine uygulandı. Anestezi durumu 5 dakikada bir sıçan derisi sıkıştırılarak verilen tepkiye göre izlendi. Betadin solüsyonu ile lokal saha temizliği yapıp, ratlar steril yeşil örtülerle örtüldü. Sağ tibia üst ucuna önden yaklaşık 1 cm'lik kesi ile girilip cilt ve cilt altı dokular geçilerek, hemostatik pens yardımıyla tibia platosu ortaya kondu. Tibia platosu ön yüzünden 0.3 mm'lik (12 gauge) dental iğne ucu medulla içine kılavuz tel olarak ilerletilip yerleştirildi. Daha sonra üç nokta bükme prensibine uygun olarak tibia cisim kırığı oluşturulduktan sonra kırık frag-



Şekil 1. Tibia platosu ön yüzünden 0.3 mm (12 gauge) dental iğne ucu intramedüller kılavuz olarak kullanılıp, üç nokta bükme prensibine uygun olarak tibia cisim kırığı oluşturuldu. Dental iğne ucunun kesimini müteakip, 0.5 mm (20 gauge) kalınlığında siyah enjektör iğnesi intramedüller tespit için dental iğne üzerinden ilerletildi. [Bu şekil, derginin www.aott.org.tr adresindeki çevrimiçi versiyonunda renkli görülebilir.]

manları elle muayene edildi. Kırıklar iki ana parçadan oluşan basit kırıklar idi. Dental iğne ucu kesildi ve 0.5 mm (20 gauge) kalınlığında siyah enjektör iğneleri dental iğne üzerinden ilerletilerek intramedüller tespit sağlandı. Siyah enjektör iğne ucu kesilip pens yardımıyla cildi rahatsız etmeyecek şekilde kemiğe doğru gömüldü. Kesi yeri 4/0 ipek ile dikildi. Klinik muayeneyi takiben oluşturulan basit kırıklar hemen direkt radyograflerle doğrulandı. Parçalı ve açık kırık gelişen ratlar çalışma dışında tutuldu (Şekil 1).

Cerrahi girişimler sırasında ve sonrasında antibiyotik profilaksisi yapılmadı. Operasyon sonrası 4. hafta kontrol grubunda bir ratın öldüğü görüldü. Takiplerde 2. hafta ve 6. hafta deney grubundaki iki rat osteomyelit gelişmesi üzerine çalışmadan alındı. Altı alt grup 1A, 1B, 1C, 2A, 2B ve 2C olarak isimlendirildi (Tablo 1). 1A (10 rat), 1B (10 rat) ve 1C (10 rat) gruplarına ameliyat gününden itibaren deksketoprofen trometamol (Arveles®

Tablo 1. Deney ve kontrol grubundaki ratların dağılımı.

	Grup adı	Rat sayısı	Sonlandırma	
Grup 1 (Deney)	1A	9*	2. hafta	
	Kırık + IM tespit + ilaç	1B	10	4. hafta
	1C	9*	6. hafta	
Grup 2 (Kontrol)	2A	10	2. hafta	
	Kırık + IM tespit	2B	9*	4. hafta
	2C	10	6. hafta	

*İkinci ve altıncı hafta deney grubunda birer ratta osteomyelit gelişmesi ve dördüncü hafta kontrol grubunda bir ratın operasyon sonrası ölmesi üzerine bu denekler çalışma dışı tutuldu. IM:Intramedüller.

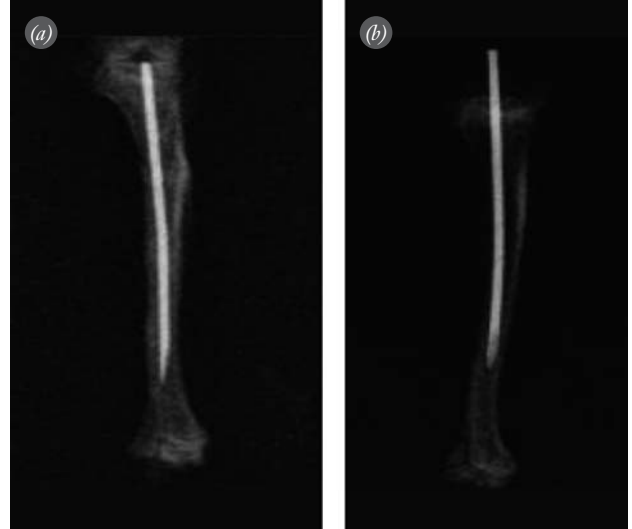


Şekil 2. (a) Kontrol ve (b) deney grubunun 2. hafta radyografileri.

ampul 50 mg/2 ml; İ.E. Ulagay, İstanbul) 5 mg/kg/gün miktarda intramusküler olarak uygulandı.^[6] Deksketoprofen ise 1A grubundakilere 2 hafta, 1B grubundakilere 4 hafta, 1C grubundakilere ise 6 hafta süre ile verildi. Enjeksiyonlar insülin enjektörü ile hep sol kasık bölgelelerinden aynı kişi tarafından yapıldı. 2A (10 rat), 2B (10 rat) ve 2C (10 rat) gruplarındaki ratlarda ise herhangi bir enjeksiyon yapılmadı. Servikal dislokasyon yoluyla 1A ve 2A grubu ratlar 2. haftanın sonunda, 1B ve 2B grubu 4. hafta sonunda ve 1C ve 2C grubundakiler ise 6. hafta sonunda sakrifiye edildiler. Ratların sağ tibiaları diz eklemlerinden dezartiküle edildi. Tibia üzerindeki yumuşak dokular kallus dokusuna zarar vermeyecek şekilde, bir patoloji uzmanı tarafından rutin histopatolojik işlemlere uygun olarak kemikten sıyrıldı. Tüm sağ tibialar radyolojik, histopatolojik ve biyomekanik olarak incelendiler.

Radyolojik değerlendirme için kontrol ve deney gruplarına, ratların bacakları 105 cm mesafeden ön-arka grafi çekilecek şekilde yerleştirilerek, Siemens marka konvansiyonel radyografi cihazı ile direkt grafiler çekildi ve %100 büyütüldü (Şekil 2-4). Her grubun çekimi bir kasete kaydedildi. Grafiler hangi gruba ait oldukları belirtilmeden aynı ortopedi uzmanı tarafından iki hafta ara ile Lane-Sandhu sınıflamasına göre değerlendirildi (Tablo 2).^[6]

Histopatolojik değerlendirme için kırık bölgesinden örnekler alındı. Alınan kemik doku örnekleri %10'luk nötral formaldehit içerisinde tespit edilip, %5'lik formik asitte bekletildi. Rutin histopatolojik hazırlıklardan sonra parafin bloklara alınan materyaller Leica marka döner mikrotom yardımıyla 5 mm'lik kesitlere ayrıldı. Alınan kesitler hematoksil-eozin ve hematoksil-eozin-van Gieson boyaları ile boyandı. Doku mikrografıları dijital fo-



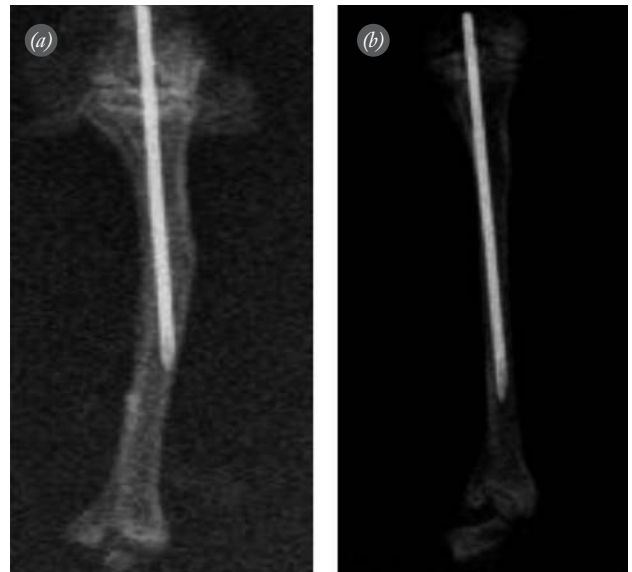
Şekil 3. (a) Kontrol ve (b) deney grubunun 4. hafta radyografileri.

toğraf makinesi bağlantılı binoküler araştırma mikroskopu ile bir patoloji uzmanı tarafından değerlendirildi (Şekil 5).

Tüm preparatlar fibröz doku, kırıkta, yeni kemik ve olgun kemik oranlarına göre Huo ve ark.'nın önermiş olduğu skala ile değerlendirildiler (Tablo 3).^[7]

Kontrol ve deney gruplarının radyografik ve histopatolojik skorları karşılaştırıldı (Tablo 4).^[6,7]

Biyomekanik değerlendirmeye kadar rat tibiaları %10'luk nötral formaldehit içerisinde korundu. İntramedüller tespit için gönderilen ince teller çıkarıldı. 1A ve 1B grubundaki tüm rat tibialarında intramedüller tespit 2. haftada çıkarıldıktan sonra redüksiyonun bozulduğu gö-



Şekil 4. (a) Kontrol ve (b) deney grubunun 6. hafta radyografileri.

rüldü. Her iki gruptaki 2. hafta tibialarına biyomekanik değerlendirme yapılamadı. 1B, 1C, 2B ve 2C gruplarındaki tibialar intramedüller tespit çıkarıldıktan sonra üç nokta bükme testi uygulamak amacıyla, uzama kontrollü olarak çalışan, saniyede 2 mm hızla hareket ederek uygulanan kuvveti bilgisayar ekranına grafiksel ve sayısal olarak aktarabilen TA.XT2i Texture Analyzer (Stable Micro Systems Ltd., Godalming, Surrey, Birleşik Krallık) test cihazına yerleştirildi. Kallus bölgesine kuvvet uygulanarak her grubun elemanlarının bükülmeye karşı direnç kuvvetleri Newton cinsinden ölçülüp karşılaştırıldı (Şekil 1 ve 2). Kontrol ve deney gruplarının sonuçları Mann-Whitney U testi kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı. 0.05'ten büyük p değerleri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

İkinci, 4. ve 6. hafta deney ve kontrol gruplarının ortalama radyolojik ve histopatolojik inceleme değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). İkinci hafta deney ve kontrol grubundaki tüm rat tibialarında biyomekanik değerlendirme yapılamadı (Şekil 6). Dördüncü ve 6. hafta deney ve kontrol gruplarının ortalama biyomekanik inceleme değerleri arasındaki farkın da istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.05$) (Şekil 7).

Tartışma

Kırık oluşurken travmatik veya başka nedenlerle kemiğin anatomik ve fonksiyonel bütünlüğü bozulmaktadır. Kemikle birlikte çevre yumuşak dokuların da etki-

Tablo 2. Radyolojik verileri değerlendirmek için kullanılan Lane-Sandhu sınıflaması.^[6]

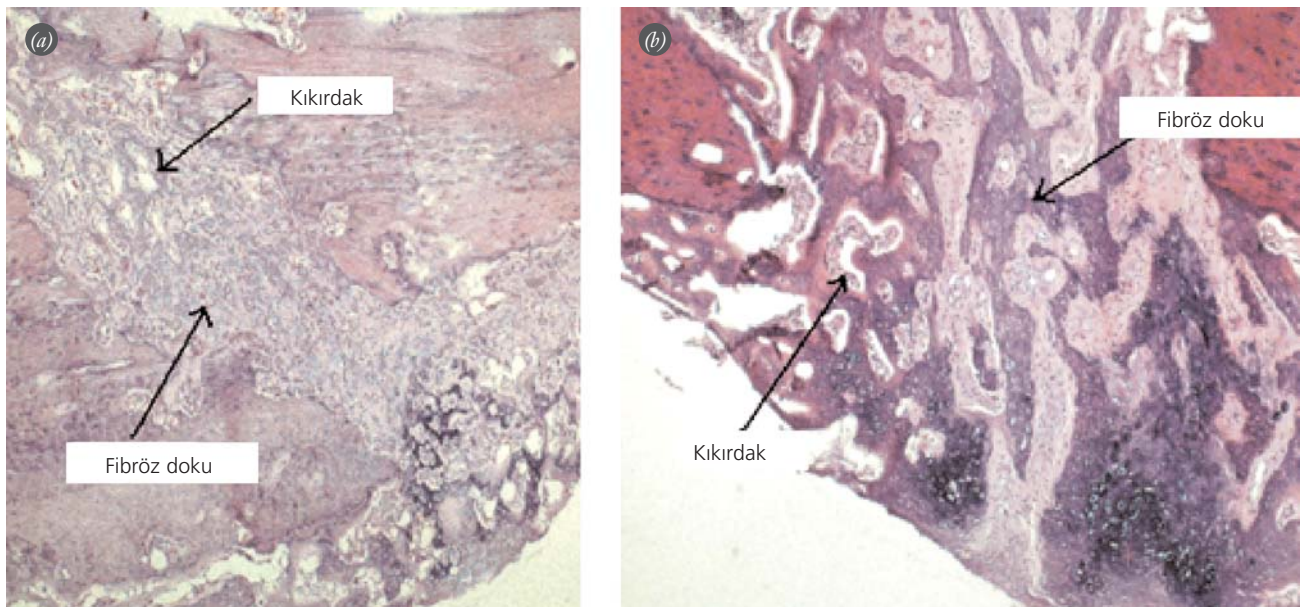
0	Kallus yok
1	Kallus formasyonu var
2	Kemiksel kaynama başlangıcı
3	Kırık hattının görülmemesi
4	Tam kemiksel kaynama

Tablo 3. Kırık iyileşmesinin histolojik değerlendirilmesinde Huo ve ark.'nın^[7] kullandığı skorlama sistemi.

Skor	Kırık bölgesi histolojik bulguları
Derece 1	Fibröz doku
Derece 2	Ağırlıklı fibröz doku, az miktarda kıkırdak
Derece 3	Eşit oranda fibröz ve kıkırdak doku
Derece 4	Ağırlıklı kıkırdak, az miktarda fibröz doku
Derece 5	Kıkırdak doku
Derece 6	Ağırlıklı kıkırdak, az miktarda immatür kemik
Derece 7	Eşit oranda kıkırdak ve immatür kemik doku
Derece 8	Ağırlıklı immatür kemik, az miktarda kıkırdak doku
Derece 9	İmmatür kemik ile kırık iyileşmesi
Derece 10	Matür kemik ile kırık iyileşmesi

lenmesi söz konusudur. Kırık iyileşme sürecine etkisi olan birçok faktör tanımlanmıştır. Kırık türü, tedavi seçeneği, tespit şekli, sistemik problemler ve çeşitli ilaçlar bunlardan bazılarıdır.^[8,9]

İleri yaşlarda sıkça görülen dejeneratif değişikliklere bağlı kronik ağrısı olan hastalarda non-steroid anti-



Şekil 5. Histopatolojik boyama. İkinci hafta kontrol ve deney grubunda ağırlıklı oranda fibröz dokunun yanında yer yer kıkırdak doku oluşumu görülmekte (HE $\times 100$). [Bu şekil, derginin www.aott.org.tr adresindeki çevrimiçi versiyonunda renkli görülebilir.]

Tablo 4. Radyografik ve histopatolojik skorlar

	2. hafta			4. hafta			6. hafta		
	DX grubu	Kontrol grubu	p	DX grubu	Kontrol grubu	p	DX grubu	Kontrol grubu	p
Radyografik skor	0.12±0.35	0.00	0.642	3.87±0.35	3.5±0.84	0.698	4	4	0.587
Histopatolojik skor	6.37±0.51	6.7±0.48	0.655	8.8±0.64	9.33±0.50	0.458	9.75±0.46	10	0.387

DX: Deksketoprofen trometamol

enflamatuar ilaçlar sıkça ve uzun süreli kullanılmaktadır. Kırık ve çimentosuz artroplasti gibi biyolojik süreçlere bağlı iyileşme istenen hallerde, potansiyel olumsuz etkileri nedeniyle bu ilaçlardan uzak durulmalıdır.^[10] Anti-enflamatuar etkisi saptanan non-steroid anti-enflamatuar ilaçlar ise heterotrofik ossifikasyon tedavisinde, kalça ameliyatlarından sonra uzun süre kullanılabilir.^[11-13]

Kırık veya cerrahi girişim sonrası, özellikle ödem ve ağrının çok olması beklenen olgularda aşırı enflamasyonu kısmen baskılamak ve analjezik etkisinden faydalanmak için non-steroid anti-enflamatuar ilaçlar kullanılabilir.^[13,14] Bununla birlikte, ilacın doz ve süresi dikkatli seçilmelidir. Kemik iyileşmesi üzerine olumsuz etkisi ortaya konmamış olmasına rağmen kullanıldığı diğer ilaçlarla olan etkileşimlerinin göz önünde bulundurulması gerekir.^[15-17]

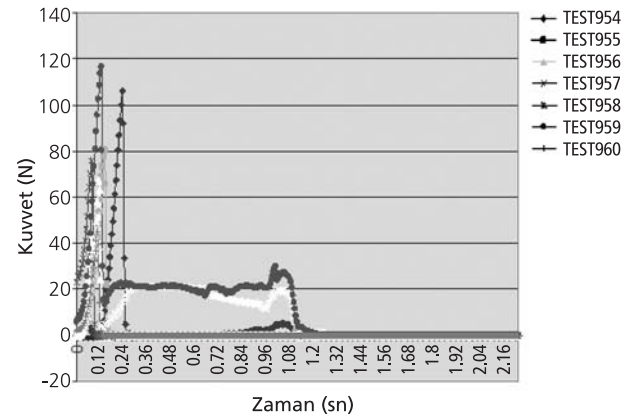
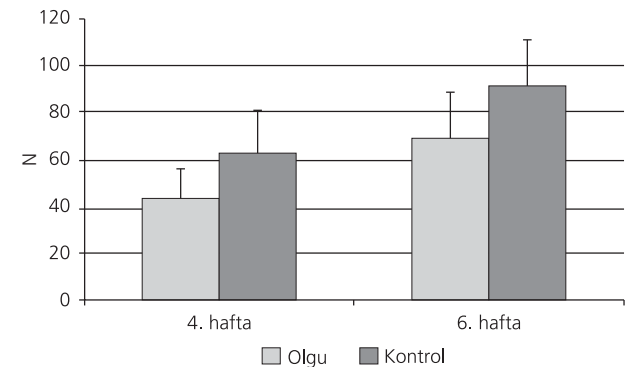
Non-steroid anti-enflamatuar ilaçların kullanım süreleri ve dozları kemik üzerine etkileri açısından farklılıklar yaratabilmektedir. Siklooksijenaz inhibitörleri anti-enflamatuar etkileri nedeniyle sıkça kullanılmaktadırlar. Ağrı kesici özelliklerinin tatminkar ve gastrointestinal yan etkilerinin az olması nedeniyle bu inhibitörler ortopedi kliniklerinde sıklıkla tercih edilmektedirler. Deksketoprofen trometamolün de gastrointestinal yan etkilerinin olmaması ve kanama zamanını uzatmaması bilinen tercih nedenlerindedir.^[12]

Alien ve ark., aspirin ve indometasin ile ilaç ve doza bağlı bir gecikme saptamış ama psödoartroz oranında anlamlı bir farklılık bulmamışlardır.^[2] Elves ve ark., indometasinin kırık oluşumundan 1 hafta önce başlanmış ratlarda olumsuz etkisi olduğunu göstermişlerdir.^[3] Törnkvist ve ark. ise, çalışmalarında hem indometasin hem de ibuprofen kullanılan gruplarda torsiyonel dayanımın 5 ila 8 haftada, kontrol grubunun aksine, normale dönmediğini saptamışlardır.^[4]

More ve ark.,^[5] tavşanlarda kırık iyileşmesinin birinci gününden itibaren başladıkları ve 3 hafta süreyle uyguladıkları piroksikam ve fluniksini iyileşme sürecini geciktirebileceğini ancak bozmayacağını belirtmişlerdir. Yazarlar bu gecikmeyi ilacın anti-enflamatuar etkisi ile açıklayabilmişlerdir. Naproksen ile sıçanlarda ya-

pılan bir çalışmada, ancak çok yüksek dozlarda kemik oluşumunun yavaşladığını, buna karşılık düşük dozlarda naproksenin kemik rezorpsiyonunu yavaşlattığı bildirilmiştir ki, bu, ilacın dozunun kırık üzerindeki farklı olası etkilerine işaret etmektedir.^[7]

Huo ve ark., ibuprofen üzerine yaptıkları çalışmada kırığın ilk gününden itibaren beş hafta süreyle başladıkları hayvan dozundaki ibuprofenin kırığın hem biyomekanik hem de histomorfometrik parametrelerinde anlamlı bir fark oluşturduğunu gösterememişlerdir.^[7] Ho ve ark. ise ketorolak ile yaptıkları çalışmada doza

**Şekil 6.** Dördüncü ve 6. hafta gruplarında oluşan kallus dokularının bükülmeye karşı dirençleri (N/sn).**Şekil 7.** Grupların biyomekanik sonuçları. Dördüncü ve 6. hafta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

bağlı bir inhibitör etkiye işaret etmektedirler.^[18] Rat tibiaları üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada, non-steroid anti-enflamatuar ilaçlar grubundan tenoksikamın kırık oluşturulduktan hemen sonra intramusküler uygulanması durumunda kırık iyileşmesini engellediği gösterilmiştir.^[11] Non-steroid anti-enflamatuar ilaçlardan diklofenakın da ratlarda oluşturulan kemik defektlerinin iyileşmesinde negatif yönde etkili olduğu gösterilmiştir.^[19] Başka bir klinik çalışmada, perioperatif dönemde kullanılan non-steroid anti-enflamatuar ilaçların kemik iyileşmesini geciktirdiğinden söz edilmektedir.^[2] Hugo ve ark., yaptıkları hayvan çalışmasında deksketoprofen trometamol ile morfin ve parasetamol etkinliğini karşılaştırmışlar neredeyse morfine yakın bir başarı elde ettiklerini belirtmişlerdir.^[20]

Deksetopropfen trometamolün kırık iyileşmesi üzerine etkisinin, literatür incelendiğinde hiç araştırılmamış olduğu görülmektedir. Etki mekanizmaları hala tam olarak bilinmeyen non-steroid anti-enflamatuar ilaçların kas-iskelet sistemi üzerine etkilerinin de daha detaylı olarak araştırılmasına ihtiyaç vardır. Çünkü bu ilaçlar çok yaygın olarak ve çoğu zaman da esas kullanım amacı olan kronik enflamatuar hastalıklar dışında da sıklıkla kullanılmaktadır.^[15,21,22]

Deksetopropfen trometamol anti-enflamatuar, analjezik ve antipiretik etkiye sahip sentetik, non-steroid ve asidik bir ilaçtır.^[23-25] Kırıkların konservatif tedavilerinden ve ekstremitte ameliyatlarından sonra ağrıyı azaltmak için non-steroid anti-enflamatuar ilaçlar kullanılabilir. Ağrıyı azaltmanın yanı sıra, travmadan sonra dokulardaki aseptik enflamatuar reaksiyonları inhibe etmek gerekli olabilir. Kırık iyileşmesi modeli literatürdeki birçok çalışmada kullanılmıştır.^[25-28]

Çalışmamızda aynı tibialarda mekanik ve histopatolojik çalışmanın yapılması tam kırık hattı değerlendirilemediği için eleştirilebilecek bir noktadır. Bununla birlikte, kemiklerin tamamında iyileşmenin yeterli olduğu ve gruplar arasında anlamlı fark olmadığı radyolojik olarak önceden saptandığı için, kırık hattı etrafından histopatolojik incelemenin yapılmasının büyük bir problem yaratmadığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, deksketopropfen trometamolün ratlarda oluşturulan ve intramedüller çivi ile tespit edilen kapalı tibia kırıklarının iyileşmesi sırasında ilk günden başlayan ve 6 haftaya ulaşan orta ve uzun süreli kullanımlarında kırık iyileşmesi üzerine etkisi yoktur. Kullanılan diğer ilaçlar da göz önünde bulundurularak, deksketopropfen trometamolün hastalarda simültane şekilde kullanılabileceğini düşünüyoruz.

Çıkar Örtüşmesi: Çıkar örtüşmesi bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Einhorn TA. The cell and molecular biology of fracture healing. Clin Orthop Relat Res 1998;(355 Suppl):S7-21.
2. Allen HL, Wase A, Bear WT. Indomethacin and aspirin: effect of nonsteroidal anti-inflammatory agents on the rate of fracture repair in the rat. Acta Orthop Scand 1980;51:595-600.
3. Elves MW, Bayley I, Roylance PJ. The effect of indomethacin upon experimental fractures in the rat. Acta Orthop Scand 1982;53:35-41.
4. Törnkvist H, Lindholm TS, Netz P, Strömberg L, Lindholm TC. Effect of ibuprofen and indomethacin on bone metabolism reflected in bone strength. Clin Orthop Relat Res 1984;(187):255-9.
5. More RC, Kody MH, Kabo JM, Dorey FJ, Meals RA. The effects of two nonsteroidal antiinflammatory drugs on limb swelling, joint stiffness, and bone torsional strength following fracture in a rabbit model. Clin Orthop Relat Res 1989;(247):306-12.
6. Lane JM, Sandhu HS. Current approaches to experimental bone grafting. Orthop Clin North Am 1987;12:213-25.
7. Huo MH, Troiano NW, Pelker RR, Gundberg CM, Friedlaender GE. The influence of ibuprofen on fracture repair: biomechanical, biochemical, histologic, and histomorphometric parameters in rats. J Orthop Res 1991;9:383-90.
8. Phillips AM. Overview of the fracture healing cascade. Injury 2005;36S:S5-7.
9. Evans AM. Enantioselective pharmacodynamics and pharmacokinetics of chiral non-steroidal anti-inflammatory drugs. Eur J Clin Pharmacol 1992;42:237-56.
10. Zegpi C, Gonzalez C, Pinardi G, Miranda HF. The effect of opioid antagonists on synergism between dexketoprofen and tramadol. Pharmacol Res 2009;60:291-5.
11. Giordano V, Giordano M, Knackfuss IG, Apfel MI, Gomes RD. Effect of tenoxicam on fracture healing in rat tibiae. Injury 2003;34:85-94.
12. Fracon RN, Teófilo JM, Satin RB, Lamano T. Prostaglandins and bone: potential risk and benefits related to the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in clinical dentistry. J Oral Sci 2008;50:247-52.
13. Sweetman BJ. Development and use of the quick acting chiral NSAID dexketoprofen trometamol (keral). Acute Pain 2003;4:109-15.
14. Keller J, Bünger C, Andreassen TT, Bak B, Lucht U. Bone repair inhibited by indomethacin. Effects on bone metabolism and strength of rabbit osteotomies. Acta Orthop Scand 1987;58:379-83.
15. Ozaki A, Tsunoda M, Kinoshita S, Saura R. Role of fracture hematoma and periosteum during fracture healing in rats: interaction of fracture hematoma and the periosteum in the initial step of the healing process. J Orthop Sci 2000;5:64-70.
16. Hausman MR, Schaffler MB, Majeska RJ. Prevention of fracture healing in rats by inhibitor of angiogenesis. Bone 2001;29:560-4.
17. Tuncer S, Tavlan A, Köstekçi H, Reisli R, Otelcioğlu S. Dexketoprofen use in postoperative pain. Agri 2006;18:30-5.
18. Ho AM, Phillips NW, Friedlaender GE. The effect of ketorolac on fracture repair: biomechanical, histologic, and histomorphometric parameters in rats. J Orthop Res 1995;3:461-72.

19. Turk C, Halici M, Guney A, Akgun H, Sahin V, Muhtaroglu S. Promotion of fracture healing by vitamin E in rats. *J Int Me Res* 2004;32:507-12.
20. Miranda HF, Puig MM, Dursteler C, Prieto JC, Pinardi G. Dexketoprofen-induced antinociception in animal models of acute pain: synergy with morphine and paracetamol. *Neuropharmacology* 2007;52:291-6.
21. Moore RA, Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol* 2008;8:11.
22. Simon AM, Manigrasso MB, O'Connor JP. Cyclo-oxygenase 2 function is essential for bone fracture healing. *J Bone Miner Res* 2002;17:963-76.
23. Cabré F, Fernández MF, Calvo L, Ferrer X, García ML, Mauleón D. Analgesic, antiinflammatory and antipyretic effects of S(+)-ketoprofen in vivo. *J Clin Pharmacol* 1998;38:3S-10S.
24. Dimmen S. Effects of Cox inhibitors on bone and tendon healing. *Acta Orthop Suppl* 2011;82:1-22.
25. Marsh DR, Li G. The biology of fracture healing: optimizing outcome. *Br Med Bull* 1999;55:856-69.
26. Sandberg O, Eliasson P, Andersson T, Agholme F, Aspenberg P. Etanercept does not impair healing in rat models of tendon or metaphyseal bone injury. *Acta Orthop* 2012;83:305-10.
27. Urrutia J, Mardones R, Quezada F. The effect of ketoprofen on lumbar spinal fusion healing in a rabbit model. Laboratory investigation. *J Neurosurg Spine* 2007;7:631-6.
28. Matsushita T, Cornell CN. Biomechanics of bone healing: editorial comment. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467:1937-8.