

Yumuşak Doku Yaralanmalarına Yaklaşım ve Tedavide Oral Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçların Yeri

To Soft Tissue Injuries Approach and Place of Oral Nonsteroid Antiinflammatory Drugs in Treatment

Prof. Dr. Ayşe YALIMAN
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı -İstanbul

Tel/phone: +90 212 414 20 00
E-mail: ayseya@hotmail.com

Anahtar Kelimeler:
yumuşak doku yaralanmaları, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar

Keywords:
soft tissue injury, nonsteroidal antiinflammatory drugs

Geliş Tarihi - Received
05/08/2017
Kabul Tarihi - Accepted
12/09/2017

Öz

Üst ve alt ekstremitelerde yumuşak doku yaralanmaları toplumda sık rastlanan rahatsızlıklardır. Yumuşak dokulara mekanik yüklenme bu dokuların gerilebilme, karşı koyabilme güçlerinin üzerindeyse doku hasarı gelişir. Sportif aktiviteler sırasında, büyük fiziksel zorlanmalarda veya uzun süre tekrarlayan fiziksel travmalar olduğunda ligaman, tendon, tendon kılıfı, bursa, sinir ve kaslarda yaralanma olur. Lokal doku hasarı ardından gelişen inflamasyon şişlik ve ağrıya neden olur; mobilite kısıtlanır, fonksiyonlar etkilenir. Akut yumuşak doku yaralanmasının erken dönem tedavisinin amacı ağrı ve inflamasyonun kontrolüdür. RICE (Rest-istirahat, Ice-buz, Compression-kompresyon, Elevation-elevasyon) protokolu ilk tedavinin temel prensibidir; ancak progressif mekanik yükler yaralanmış dokuların fonksiyonel iyileşmesini sağladığından, fonksiyonel tedavi yaklaşımı RICE protokolundan daha etkindir. Yumuşak doku yaralanmalarında antiinflamatuvar ve analjezik etkileri nedeniyle nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar yaygın olarak reçetelenir, ancak yan etki profilleri yüksektir. Fiziksel ajanlar da ağrı kontrolü sağlayabilir, egzersiz ve rehabilitasyon uygulamaları yumuşak doku yaralanmalı hastalarda fonksiyonel kazançların sağlanması için kullanılmalıdır.

Abstract

Soft tissue injuries of the upper or lower extremities are common in general population. When mechanical load on soft tissues exceeds their tensile strength, tissue injury occurs. Sport activities, high physical strain, or prolonged repetitive physical factors cause ligament, tendon, tendon sheath, bursae, nerve and muscle injuries. Local tissue injury and inflammation causes swelling and pain; limits mobility and functions. The objective of the initial treatment of the acute soft tissue injury is the control of the inflammation and pain. Rest, ice, compression, and elevation (RICE) protocol is the basic principle of the initial treatment but functional treatment approach is more effective than the RICE protocol because progressive mechanical loads cause the functional healing of the injured tissues.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are commonly prescribed for soft tissue injuries because of their anti-inflammatory and analgesic effects, but they have high adverse effect profile. Physical agents can control the pain; exercise and rehabilitation protocols should be used for the functional gains for the patients with soft tissue injury.

Kas-iskelet sistemi tek bir doku tipinden oluşmaz; kemik ve kas başlıca dokular olup sinovyum, tendon, ligaman, fibrokartilaj, hyalin kıkırdak, periost, eklem kapsülü, nöral dokular, damarlar, cilt ve yağ doku da aynı sistemde yer alan, hasarlanma potansiyelleri, iyileşme potansiyelleri ve paternleri farklılıklar gösteren yapılardır. Yumuşak doku yaralanmaları kemik, eklem ve kıkırdak dışında kalan kas, tendon, tendon kılıfı, ligaman, sinir ve bursaların egzersiz-aşırı aktivite veya uzun süreli tekrarlayan fiziksel faktörlere maruz kalma sonucu ortaya çıkan, sık karşılaşılan ağrılı durumlardır; sağlık maliyeti ve iş süresi kaybı açısından toplum için önemli sorun oluştururlar. Bazı yaralanmalar ani, kontrolsüz, beklenmeyen bir hareket sonucu gelişirken, bazen de aşırı kullanım veya kronik zorlanmaya bağlı olarak kas, tendon, ligaman gibi yapılarda hasar gelişir.

Üst ekstremitede sık görülen yumuşak doku yaralanmaları/lezyonları omuz kapsuliti, rotator manşon lezyonları, torasik çıkış sendromu, biceps tendinit, dirsekte bursit (olekranon bursiti), lateral ve medial epikondilit, radial ve kubital tünel sendromları, karpal ve ulnar tünel sendromları, de Quervain hastalığı, el ve elbileğinin diğer tendinit ve tenosinovitleri, ekstansör retinakulum sıkışma sendromu, Dupuytren hastalığı, tetik parmak, kol-el vibrasyon sendromudur.

Alt ekstremitede kalça bölgesinde trokanterik bursit, iliopsoas bursiti, femoroasetabuler sıkışma, şaklayan kalça sendromları, osteitis pubis, atletik pubalji/spor hernileri, adduktor zorlanmaları ve hamstring yaralanmaları; diz, ayak bileği-ayak bölgelerinde prepatellar bursit, pes anserin bursit, dizin çapraz ve lateral bağ yaralanmaları, patellar tendinopati, “shin splints-koşucu bacağı”, kronik kompartman sendromu, baldır kaslarında zorlanmalar/yaralanmalar, ayak bileği çevresi sıkışma sendromları, ayak bileği ligaman yaralanmaları, Aşil tendinopati, Aşil tendon rüptürü, retrokalkaneal bursit, plantar fassiit sık görülen yumuşak doku lezyonları-yaralanmalarıdır (1).

Üst ekstremitte ve alt ekstremitte muskuloskeletal yaralanmaları toplumlarda sık karşılaşılan durumlardır (2, 3, 4). Acil ünitelere başvuran kişilerde alt ve üst ekstremitte yumuşak doku yaralanmaları oranları %36 ve %16 olarak bildirilmiştir (5, 6). Omuz ve el bileği yaralanmalarının %60'dan fazlasının yumuşak doku yaralanması olduğu belirlenmiştir (6). Endüstriyel toplumlarında erişkinlerde omuz ağrısı yıllık %30,3 gibi yüksek bir oran göstermektedir (7, 8). Üst ekstremitede en sık rastlanan nöropati karpal tünel sendromu olup çalışanlarda nokta prevalansı %2,6- %14 olarak saptanmıştır (9). Lateral epikondilit kolda en sık rastlanan şikayet olup genel erişkin popülasyonda nokta prevalansı %1-3, çalışanlarda %7,3'dür. Medial epikondilitin nokta prevalansı biraz daha düşük olup erişkinlerde %0,4, çalışanlarda %4,3 olarak belirlenmiştir (10, 11). Dirsekte ulnar nöropati (kubital tünel sendromu) üst ekstremitenin ikinci en sık nöropatisidir (12).

Alt ekstremitte periferik nöropatisi prevalansı 40 yaş üzeri genel popülasyonda %14,8, diyabeti olmayanlarda %13,3 olarak tesbit edilmiştir (13). Alt ekstremitede en sık görü-

len yumuşak doku yaralanması ayak bileği burkulmaları, Aşil tendinopatisi ve plantar fassiittir (8, 14, 15). Lateral ayak bileği burkulmalarının %15-25'i spor yaralanmaları olup genel pratisyene başvuran Aşil tendinopatili hasta sayısı bir çalışmada 1,85/1000 olarak verilmiştir. (14, 15, 16). Plantar fassiit yaşam boyu insidansı %10'dur (17). Amerika Birleşik Devletlerinde plantar fassiit tedavisinin yıllık maliyeti 192-376 milyon dolar olarak hesaplanmıştır (8, 18).

Yumuşak doku yaralanmaları kişilerde ağrı ve fonksiyonel kayıplara yol açmakta, işyerleri için işgücü kaybı, sağlık sistemleri için de önemli bir yük oluşturmaktadır. Ağrı kontrolü ve fonksiyonel kayıpların giderilmesi tam konması, tedavi planlanması, işe geri dönüşlerin sağlanması kişisel ve toplumsal açıdan büyük önem taşır.

Yumuşak Doku Yaralanma ve İyileşme Mekanizmaları

Yumuşak doku yaralanmaları terimi zorlanmalar, burkulmalar, yırtılmalar gibi çeşitli durumları kapsar. Doku üzerinde oluşan mekanik yük dokunun gerilebilme/esneyebilme veya basınca karşı koyabilme gücünü aşarsa hücre hasarı ve hemoraji oluşur. Bu durum akut yumuşak doku yaralanmalarında iyileşme sürecinin temeli olan inflamatuvar süreci başlatır. İnflamatuvar mediatörlerin aktive ettiği nötrofil ve makrofajlar travmatik hemorajide gelişen nekrotik hücre debrisini temizler, doku rejenerasyonu için konjektif doku çatısını hazırlar. İnflamasyon ve ağrı yaralanma sonrası ilk iki günde çok fazladır, daha sonra azalır (19, 20, 21).

Doku İyileşmesi

Yaralanmadan sonra iyileşme döneminin üç fazı inflamasyon, doku formasyonu ve doku remodelingi olup bu fazların bazı bölümleri birbirleri ile örtüşür.

İnflamasyon: Yumuşak doku yaralanmasında kanama ve pıhtılaşma sırasında hücre migrasyonu için bir matriks oluşur, pıhtıdan salgılanana mediatörler makrofaj ve fibroblastları aktive eder, inflamatuvar lökositleri yaralanma bölgesine çeker. İnfiltrate olan nötrofiller yara bölgesini yabancı partikül ve bakterilerden temizler, eskarla atılır, makrofajlar tarafından fagosite olur; monositler yara alanına infiltrate olur ve aktive olan makrofajlardan trombositlerden derive büyüme faktörü (PDGF), vasküler endotelial büyüme faktörü gibi granülasyon dokusu formasyonunu başlatan faktörler salgılanır. Makrofajların bağlandığı spesifik proteinler mikroorganizmaların fagositozu ve debris fragmentasyonunu başlatır.

Doku formasyonu: Yaralanmadan yaklaşık dört gün sonra granülasyon dokusu yara bölgesine invaze olmaya başlar. Yeni kapillerler, makrofajlar ve fibroblastların artışı ile granüler görümlü yeni bir doku oluşur; makrofajlardan salgılanan büyüme faktörleri fibroplazi ve angiogenezi sürekli stimule eder. Fibroblastlar yeni ekstrasellüler matriksi oluşturarak hücre gelişimini destekler, granülasyon dokusu oluşumu fibrin, fibronektin, hyaluronik asit ile desteklenir.

Doku remodelingi: Hücreler, kollajen ve sitokinler yaranın konrakte yapısını etkiler, granülasyon dokusundan skara dönüşümde kollajen remodelingi dokunun fonksiyonel iyileşmesi açısından önem taşır; kollajen sentezinin ve katabolizmasının sürekli ve düşük düzeyde oluşu fonksiyonel bir remodeling için gereklidir. Remodelling ve skar kontraksiyonu hareketi kısıtlar, skar dokusu hafifçe gerilmezse sertleşebilir, daha sonraki hareketleri kısıtlayabilir. Skarın fonksiyonel reorganizasyonu desteklemek üzere bu dönemde pozisyonlama veya duruma göre verilebilecek egzersizler, yükler hastanın günlük yaşantısı için önemlidir.

Yumuşak Doku Yaralanmalarında Tanı

Hastanın detaylı anamnezi klinik tanıya yönlendirir, genel ve özel testlerle klinik tanı doğrulanmaya çalışıldıktan sonra gerektiğinde görüntüleme yöntemleri ile ön tanı doğrulanır.

Kemik yapı ve eklem ilişkisinin değerlendirilmesinde direkt radyografik görüntüleme (x-ray) temeldir. Daha kompleks yaralanmalarda yumuşak dokunun, bağların daha detaylı değerlendirilmesi gerekebilir; ultrason ekstraartiküler yumuşak dokunun değerlendirilmesinde gerekebilir, tanı amaçlı ultrason ayrıca hasarlı dokuların dinamik değerlendirilmesini de sağlar; aspirasyonlara, enjeksiyonlara eşlik ettiği avantaj oluşturur.

Manyetik Rezonans Görüntüleme genel olarak, özellikle ultrasonun verebileceği bilgilerin sınırlı olduğu intraartiküler yapıların (çapraz bağlar, meniskus yaralanmaları) değerlendirilmesinde çok önemlidir. Tibial plato fraktürleri gibi önemli yaralanmalarda bilgisayarlı tomografi kemik yapısı değişik planlarda göstererek cerrahinin planlanması için önem taşır.

Yumuşak Doku Yaralanmalarında Tedavi

Yaralanmanın tipine göre akut dönemde istirahat, buz, kompresyon ve elevasyon tedavisinden ağrı ve inflamasyon kontrolünde analjezik ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) kullanımına, lokal anestetik ve kortikosteroid kullanımından elektroterapi uygulamalarına, eğitim ve manuel terapi uygulamalarından psikolojik yaklaşıma pek çok aktif ve pasif, geleneksel ve yeni yöntem yumuşak doku yaralanmalarının tedavisinde kullanılmaktadır. Pek çok disiplin ağrı ve inflamasyon kontrolü sağlamak üzere çeşitli uygulamaları kullanabilir ancak hastanın ağrı kontrolü ötesinde iş ve sosyal yaşama veya spora dönüş anlamında bütüncül bir bakış açısı ile ele alınması ve rehabilitasyonun planlanması fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanlık alanının temel konusudur.

Yaralanmalarda ağrı ve enflamasyonun kontrolü için medikal tedavi düzenlenmesi önem taşır. Basit analjeziklerin, santral etkili opiatların veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların kullanımı, bazı ağrılı durumlarda lokal enjeksiyonlar, steroid enjeksiyonları gerekli olabilir. Lokal tedaviler fizik tedavi uygulamaları, proloterapi, trombositten zenginleştirilmiş plazma yumuşak doku hasarlarında iyileşmeye

ve ağrı kontrolüne yararlı olmaktadır. İyileşme sürecinde fonksiyonelliğin kazanılması için rehabilitasyon programlarının diğer tedaviler ile birlikte uygulanması, özellikle uygun olan en erken dönemde başlanması fonksiyonel kayıpların önlenmesi açısından önemlidir. Kas-iskelet sistemi fonksiyonları, stabilitesi için kas tonusu ve gücü, propriosepsiyon büyük önem taşır; yaralanma ve sonrası istirahat sırasında kas gücünde ve dayanıklılığında azalma, propriosepsiyon bozukluğu gelişeceğinden yeterli rehabilitasyon yapılmadığında iyileşme, fonksiyonlara dönüş uzayabilir.

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Prensipleri

Tedavinin amacı hasarlı dokunun korunması, ödemin azaltılması, direkt etkilenen eklem dışındaki yakın eklemlerde hareket açıklığının ve ekstremitedeki kas güçlerinin korunmasıdır.

Kanıt dayalı tıp bağlamında buz uygulamalarından kortikosteroid enjeksiyonuna, immobilizasyondan mobilizasyona, eklem hareket açıklığı-güçlendirme-somatosensoryel motor kontrol gibi çeşitli egzersizlerden cihazlama, bantlama gibi uygulamalara çoğu fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanlık alanına giren uygulamaların etkinliklerini kanıt dayalı tıp bağlamında ele alan çalışma ve derlemeler literatürde yer almaktadır (1).

Milattan önceki yıllarda soğuk ve buz uygulamalarının yaralanma ve inflamasyonun tedavisinde kullanıldığını biliyoruz; bu amaçla RICE (Rest-istirahat, Ice-buz, Compression-kompresyon, Elevation-elevasyon) protokolu uygulanmaktadır. Son dönemde de koruma, istirahat, buz ve kompresyondan oluşan P.R.I.C.E. (Protection, Rest, Ice, Compression, Elevation) protokolu popüler yumuşak doku yaralanması tedavisi olmuştur. Aşırı istirahatin iyileşmeyi inhibe ettiği ile ilgili yeterli kanıtlar bulunmaktadır; iyileşmekte olan dokulara progressif mekanik yüklenme ile uygulanan fonksiyonel tedavi yaklaşımı en etkin tedavi yöntemi ve PRICE kısaltmasındaki R (istirahat-rest) yerini OL'e (optimal yüklenme- optimal loading) bırakarak P.O.L.I.C.E. halini almıştır (22). Bir diz ligaman yaralanmasında asimetric yürüme yerine kanadyenle normala yakın yürüme paterini önerilerek eklem optimal yüklenme ile proprioseptif uyarılar, iyileşme sırasında fizyolojik paternde yüklenme sağlanmış olur. Bu dönemde potansiyel zararlı gerici kuvvetleri önlemek amacıyla cihaz veya splint kullanımı uygun olabilir. Yaralanmanın tipine, bölgesine göre spesifik mobilite egzersizleri, statik rezistif ve kısa arklı güçlendirme egzersizleri daha fonksiyonel iyileşme ve kas gücü sağlanması için hastaya öğretilmelidir.

Akut dönemde 30'ar dakikalık periyodlarla intermittent soğuk tedavi kanamayı azaltır, kapiller birikimi önler; oysa sıcak uygulamalar iyileşme döneminde kollajen elastisitesinin artışı, eklem tutukluğunun ve kas spazmının azaltılması açısından yararlı olur; kan akımındaki artış inflamatuvar infiltratların yaralanma bölgesinden uzaklaştırılmasında yararlı olur.

Yumuşak doku yaralanmasında kompresyon yaygın uygulansa da destekleyen bilimsel kanıtlar yetersiz olup ola-

sı yan etkiler göz ardı edilmemelidir. Ödemin azaltılması için yaralı bölgenin kalp seviyesi üzerine yükseltilmesi etkilidir; aynı zamanda ekstremitte distalinin aktif hareketi kasların pompalama etkisi ile daha etkin ödemin kontrolü sağlayabilir.

Rejenerasyon (doku formasyonu) döneminde gerçekleşen değişiklikler yaralanma şiddeti, doku tipi ve yaş gibi faktörlere bağlıdır, genellikle 4-6 günde gelişir; ilk dönemde yapılan uygulamalar bu dönemde yerini hasarlı dokuda gerilim oluşturacak güçlerinin kademeli olarak uygulanmasına bırakır. Yavaş kontrollü hareketler hafif gerilim oluşturularak yeni oluşan kollajen dokuda doğru-fonksiyonel dizilim oluşturulmasına katkıda bulunur, yeni gelişen dokuya zarar vermektan kaçınılmalıdır. Kademeli olarak tam hareket açıklığı ve kas fonksiyonu sağlamak üzere daha fonksiyonel egzersizlere geçilir; yaralanmanın tipine göre yaralanmadan sonraki 3-4 haftaya kadar devam edilir. Remodeling süresince yeni gelişen, iyileşen doku maksimum gücüne ulaşmadığından büyük yüklerde tekrar yaralanma riski vardır. Klinik uygulamalarla ilgili yapılan çalışmalardan ayak-ayak bileği için örnek verilirse; ayak bileği yaralanmalarında en yaygın tedavi egzersizdir (23). Akut ayak bileği burkulmalarında gözetim altında yapılan egzersizler diğer tedavi yaklaşımları ile birlikte daha hızlı iyileşme ve spor aktivitelerine geri dönüşü hızlandırmada etkilidir (24, 25). Denge veya nöromusküler eğitim reküran ayakbileği burkulmalarının önlenmesinde etkin bulunmuştur (15, 26). Aşıl tendinopatileri tedavisinde de egersiz önem taşımaktadır (27). Ayak bileği yaralanmalarında egersiz tedavisi etkinliğini inceleyen bir derlemede genel eğitim ve önerilere ek olarak verilen egersiz programları (evde veya gözetim altında) etkin bulunmuş, iki aydan uzun süren Aşıl tendinopatilerinde egersizin gündüz kullanılan AirHeel cihazlarından daha yararlı olduğu ve plantar topuk ağrısı için plantar fasya germelerinin etkinliği ortaya konmuştur (28). Bir başka derlemede gene alt ekstremitte yumuşak doku patolojilerinde özellikle patellofemoral ağrı, adduktor kas zorlanmalarında egersiz etkinliği ile ilgili sonuçlar yer almaktadır (29).

Oral Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçların Yumuşak Doku Yaralanmalarında Kullanımı

Analjezik ve antiinflamatuvar etkileri nedeniyle nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) en sık reçetelenen ilaçlar arasında yer alır. NSAİİ'lerin yumuşak doku yaralanmalarında kullanım amacı inflamasyona bağlı ağrı ve şişliğin giderilmesi, böylece inflamasyonun azalması sonucu semptomların düzelmesidir. Klinik çalışmalar plaseboya kıyasla NSAİİ kullanımı ile semptomatik olarak ağrının giderilmesi, daha hızlı iyileşme ve normal aktivitelere dönüş sağlandığını göstermiştir. Bu yararları göz önüne alınarak NSAİİ yumuşak doku yaralanmalarında kısa dönemde etkili olurlar ve yaralanmanın tipine, disfonksiyon ve ağrı düzeyine göre mümkün olduğu kadar kısa süreli ve en düşük etkin dozda kullanılmalıdırlar. Genel olarak ligaman zorlanmaları ve kas yaralanmalarında 3-7 günlük NSAİİ tedavisi yararlı olur; akut tendinit, tenosinovit gibi durumlarda ya-

ralanmadan sonraki ilk günlerde, inflamasyon olması beklenen dönemde kullanımı önerilmektedir; özellikle uzun süreli kullanımında etkileri yanında yan etkileri de gözden geçirilmelidir (30, 31).

Bu grup ilaçlar araşidonik asitten prostaglandinlerin yapımında görev alan sikloksijenazı (COX) bloke ederek etkili olurlar. Geleneksel NSAİİ hem COX-1 hem de COX-2 enzimlerini inhibe ederler. Çeşitli dokularda normal fizyolojik süreçte prostaglandin yapımında COX-1 önemlidir. COX-1 fonksiyonunun inhibisyonu gastrointestinal sistemde mide ve barsaklarda ülser gelişimi ve gastrointestinal kanama gibi yan etkilere yol açar. 1990'ların başlarında farklı bir COX izoenzimi (COX-2) keşfedilmiştir. COX-2 COX'un induklenebilir formu olup pek çok dokuda inflamatuvar cevaptan sorumludur, COX-2 enzim inhibisyonu gastrointestinal yan etkiler ortaya çıkmadan inflamasyonun azalmasını sağlayabilir. Bu izoenzim yara veya inflamasyon bölgesinde bulunmuş, yeni çalışmalardaki ilaçlar COX-1'e minimal etki ile selektif olarak COX-2'yi inhibe etmeyi hedeflemişlerdir; böylece geleneksel NSAİİ'lerdeki gastrointestinal yan etkiler olmadan antiinflamatuvar etki hedeflenmiştir; COX-2'nin bazı normal dokularda da bulunması nedeniyle bu algının/hedefin durumu basite indirgediği tartışılmaktadır. 2000'li yılların başında COX-2 inhibitörleri diğer tedavi maliyetlerine kıyasla yüksek fiyatlarına rağmen diğer antiinflamatuvar ilaçların gastrointestinal yan etkileri karşılaştırılarak yoğun piyasa çalışmalarına bağlı olarak yaygın kullanılmıştır. Ardından coksiblere bağlı kardiyovasküler yan etkiler gündeme gelmiş olup bazı ilaçlar piyasadan çekilmiştir ve buna bağlı olarak da çeşitli derlemelerin sonuçlarında geleneksel NSAİİ'ler ve coxiblerin kardiyovasküler toksisite açısından farkı gösterilmemiştir (32, 33). Ayrıca COX-2 enziminin renal prostaglandin biyosentezindeki rolü nedeniyle hem geleneksel hemde selektif NSAİİ renovasküler yan etkilere neden olabilirler; risk uzun yarı ömürlü ürünlerde daha yüksek olabilir (32, 33).

Diğer yandan bazı prostaglandinler, özellikle prostaglandin E2, yeni kemik oluşumunda önemlidir; bunun sonucunda NSAİİ'ler yaralanma sonrası yeni kemik oluşumu, heterotopik kemik formasyonu, fraktürlerin iyileşmesi sırasında yeni kemik oluşumu ve protez etrafındaki poroz dokuda kemik oluşumuna etkileri açısından da önem taşırlar. NSAİİ'lerin kollajen sentezini stimüle ederek, kıkırdak, cilt ve tendon direncini arttırarak yumuşak doku iyileşmesine olumlu etkili olabildikleri ile ilgili görüşler de vardır. Ayrıca inflamasyonun ve ağrının azalması aynı zamanda hastanın aktif rehabilitasyona erken başlamasına, hareket ve fonksiyon kazanılmasına olanak sağlar.

NSAİİ'lerin Yumuşak Doku İyileşme Sürecine Etkisi

Yumuşak doku iyileşmesi kompleks bir süreçtir. İyileşme doku hasarı oluştuğunda trombositlerden derive büyüme faktörü (Platelet Derived growth factor-PDGF) gibi büyüme faktörlerinin direkt başlattığı bir süreçtir ve PDGF fibroblast-

lar, düz kas hücreleri, makrofajlar, monositler ve nötrofiller üzerindeki kemotaktik ve mitojenik etkiden sorumludur (34). Nötrofiller hasarlı dokuya infiltrate olarak burada çeşitli hücrelerin migrasyonunu stimüle eder. Makrofajlar dokudaki debrisin temizlenmesini sağlarken, aktive fibroblastlar kollajen, glikoprotein ve glikozaminoglikanları üreterek hasarlı dokuyu tamir ederler.

Tamir süreci prostaglandinlerin kemotaktik etkisiyle inflamasyon dönemi ile başlar. Hücresele infiltrasyon fibroblastları aktive ederek doku iyileşmesi ile sonuçlanır.

PDGF ile başlatılan büyüme faktörleri yolağı NSAİİ'den etkilenmediğinden NSAİİ'lerin kullanımı ile inflamatuvar sürecin ortadan kaldırılmasının doku iyileşmesine zarar veremeyeceği düşünülebilir; pek çok NSAİİ kollajen sentezini stimüle eder, kıkırdak, cilt ve tendonun gücünü arttırabilir (35).

Nonselektif NSAİİ'lerin inflamatuvar mediatörlerin yapımında önemli olan COX enzimini inhibe ederek semptomları azalttığı düşüncesine karşıt görüşleri yansıtan çalışmalar da literatürde zaman zaman yer almıştır. NSAİİ'leri yumuşak doku yaralanmalarında öneren pek çok derleme yanında inflamasyonun iyileşme sürecinin ilk basamağı olduğu ve inflamatuvar süreç olmadan iyileşmenin mümkün olmayacağı gerekçesi ile yaralanmadan hemen sonra verilen NSAİİ'in iyileşmeyi geciktirdiği, kas rejenerasyonunu yavaşlattığı ve uzun vadeli iyileşmeyi etkilediğini belirten (20, 36, 37) derlemeler de bulunduğu yazının daha önceki paragraflarında da belirtilmiştir.

Bazı yazarlar coksiblerin özellikle akut yumuşak doku yaralanmalarında kısa vadede ağrı üzerine etkinliği nedeniyle kullanımını önerirken (38, 39) bir yandan da akut yumuşak doku yaralanmalarında ağrı kontrolünde antiinflamatuvar ajanların diğer analjeziklerden daha üstün olup olmadığı tartışmaları sürmektedir. Jones ve ark. 16 çalışma ve 2144 katılımcı ile oluşturdukları derlemelerinde akut yumuşak doku yaralanmalarında ağrı, şişlik, yan etki ve tekrarlayan yaralanmalar açısından oral NSAİİ'i parasetamol, opioidler, parasetamol ile birlikte opioidler veya tamamlayıcı tıp uygulamaları ile karşılaştırmıştır. Bu derlemedeki dokuz çalışma NSAİİ ile parasetamolu, dört çalışma NSAİİ'i kombine (parasetamol+opioid) analjeziklerle karşılaştırmıştır. Ağrı ve şişlik için NSAİİ ile parasetamol, opioidler veya kombinasyonları arasında önemli bir fark bulunmazken, NSAİİ'in gastrointestinal yan etkilerinin daha fazla olduğu ortaya konmuştur. NSAİİ opioid içeren analjeziklerle karşılaştırıldığında (yayın kaliteleri çok yüksek olmasa da) NSAİİ ile daha iyi fonksiyon ve daha az yan etki gözlenmiştir (40). Jones ve ark.'nın bu derlemesine yorum yapan bir yazıda daha az yan etki ve NSAİİ'e benzer etkinlikleri nedeniyle parasetamolün yumuşak doku yaralanmalarında tedavide ilk seçilecek ilaç olabileceği, işe dönüş ve yan etkiler açısından parasetamol ile nonselektif ve COX-2 selektif NSAİİ arasındaki farkın belirlenebilmesi için daha fazla bilimsel kanıtı ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (41).

Sonuç olarak; toplumlarda sık görülen yumuşak doku yaralanmaları kişisel ve toplumsal anlamda önemli kişisel sağlık ve sağlık sistemleri sorunudur. Erken tedavisi ağrı ve in-

flamasyon kontrolü ile başlayan tedavi süreci kişinin sosyal hayatına, fonksiyonlarına dönüşüne kadar sürmektedir. Bu süreçte yumuşak doku hasarının yeri, derecesi, özelliklerine göre analjezi sağlayan, inflamasyonu kontrol altına alan nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların mümkün olan en düşük etkin doz ve en kısa süreli kullanımından yararlanarak, etkin fizik tedavi ve rehabilitasyon yaklaşımları ve egzersiz uygulamaları ile kişilerin sosyal hayata tam katılmaları sağlanmaya çalışılır.

Kaynaklar

1. Oral A, Ilieva EM, Küçükdeveci AA, Varela E, Valero R, Ber-teanu M, Christodoulou N; UEMS-PRM Section Professional Practice Committee. Local soft tissue musculoskeletal disorders and injuries. The role of physical and rehabilitation medicine physicians. The European perspective based on the best evidence. A paper by the UEMS-PRM Section Professional Practice Committee. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2013;49(5):727-42. PubMed PMID: 24145231
2. Goldgrub R, Côté P, Sutton D, Wong JJ, Yu H, Randhawa K, et al. The effectiveness of multimodal care for the management of soft tissue injuries of The shoulder: a systematic review by the Ontario protocol for traffic injury Management (OPTIMA) collaboration. *J Manipulative Physiol Ther* 2016;39:121-139.
3. Sutton D, Gross DP, Côté P, Randhawa K, Yu H, Wong JJ, et al. Multimodal care for the management of musculoskeletal disorders of the elbow, forearm, wrist and hand: a systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Chiropr Man Therap.* 2016;24:8.
4. Sutton DA, Nordin M, Côté P, Randhawa K, Yu H, Wong JJ, et al. The effectiveness of multimodal care for soft tissue injuries of the lower extremity: a systematic review by the Ontario Protocol for Traffic injury management (OPTIMA) collaboration. *J Manipulative Physiol Ther* 2016;39:95-109.
5. Lambers K, Ootes D, Ring D. Incidence of patients with lower extremity injuries presenting to US emergency departments by anatomic region, disease category, and age. *Clin Orthop Relat Res* 2012;470:284-90.
6. Ootes D, Lambers KT, Ring DC. The epidemiology of upper extremity injuries presenting to the emergency department in the United States. *Hand (N Y)* 2012;7:18-22.
7. Hill CL, Gill TK, Shanahan EM, Taylor AW. Prevalence and correlates of shoulder pain and stiffness in a population based study: the North West Adelaide Health Study. *Int J Rheum Dis* 2010;13:215-22.
8. Piper S, Shearer HM, Cote P, Wong JJ, Yu H, Varatharajan S. The effectiveness of soft-tissue therapy for the management of musculoskeletal disorders and injuries of the upper and lower extremities: A systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury management (OPTIMA) collaboration. *Manual Therapy* 2016; 21: 18-34.
9. Dale AM, Harris-Adamson C, Rempel D, Gerr F, Hegmann K, Silverstein B, et al. Prevalence and incidence of carpal tunnel syndrome in US working populations: pooled analysis of six prospective studies. *Scand J Work Environ Health* 2013;39:495-505.

10. Shiri R, Viikari-Juntura E, Varonen H, Heliövaara M. Prevalence and determinants of lateral and medial epicondylitis: a population study. *Am J Epidemiol.* 2006;164:1065–74.
11. Descatha A, Dale AM, Jaegers L, Herquelot E, Evanoff B. Self-reported physical exposure association with medial and lateral epicondylitis incidence in a large longitudinal study. *Occup Environ Med.* 2013;7:670–3.
12. Mondelli M, Giannini F, Ballerini M, Ginanneschi F, Martorelli E. Incidence of ulnar neuropathy at the elbow in the province of Siena (Italy). *J Neurol Sci.* 2005;234(1–2):5–10.
13. Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R, Gu Q, Eberhardt MS, Wolz M, et al. Prevalence of lower-extremity disease in the US adult population > 40 years of age with and without diabetes: 1999–2000 National health and nutrition examination survey. *Diabetes Care* 2004;27:1591–7.
14. de Jonge S, van den Berg C, de Vos RJ, van der Heide HJ, Weir A, Verhaar JA, et al. Incidence of midportion Achilles tendinopathy in the general population. *Br J Sports Med* 2011;45:1026–8.
15. Petersen W, Rembitzki IV, Koppenburg AG, Ellermann A, Liebau C, Bruggemann GP, et al. Treatment of acute ankle ligament injuries: a systematic review. *Arch Orthop Trauma Surg* 2013;133:1129–41.
16. Ferran NA, Maffulli N. Epidemiology of sprains of the lateral ankle ligament complex. *Foot Ankle Clin* 2006;11:659–62.
17. Riddle DL, Schappert SM. Volume of ambulatory care visits and patterns of care for patients diagnosed with plantar fasciitis: a national study of medical doctors. *Foot Ankle Int* 2004;25:303–10.
18. Tong KB, Furia J. Economic burden of plantar fasciitis treatment in the United States. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2010;39:227–31.
19. Barlow Y, Willoughby J. Pathophysiology of soft tissue repair. *Br Med Bull* 1992;48: 698–711.
20. Almekinders LC, Gilbert JA. Healing of experimental muscle strains and the effects of nonsteroidal antiinflammatory medication. *Am J Sports Med* 1986; 14:303–308.
21. Sloan J. Soft tissue injuries: introduction and basic principles. *Emerg Med J.* 2008;25:33–7. Review.
22. Bleakley, CM, Glasgow, P, MacAuley, DC. PRICE needs updating, should we call the POLICE? *British Journal of Sports Medicine*, 2012;46: 220–221.
23. Kerkhoffs GM, van den Bekerom M, Elders LA, et al. Diagnosis, treatment and prevention of ankle sprains: an evidence-based clinical guideline. *Br J Sports Med* 2012;46:854–60.
24. Seah R, Mani-Babu S. Managing ankle sprains in primary care: what is best practice? A systematic review of the last 10 years of evidence. *Br Med Bull* 2011;97: 105–35.
25. van Rijn RM, van Ochten J, Luijsterburg PA, van Middelkoop M, Koes BW, Bierma-Zeinstra SM. Effectiveness of additional supervised exercises compared with conventional treatment alone in patients with acute lateral ankle sprains: systematic review. *BMJ* 2010;341:c5688.
26. O'Driscoll J, Delahunt E. Neuromuscular training to enhance sensorimotor and functional deficits in subjects with chronic ankle instability: a systematic review and best evidence synthesis. *Sports Med Arthrosc Rehabil Ther Technol* 2011;3:19.
27. Habets B, van Cingel RE. Eccentric exercise training in chronic mid-portion Achilles tendinopathy: a systematic review on different protocols. *Scand J Med Sci Sports* 2014;25:3–15.
28. Woitzik E, Jacobs C, Wong JJ, Cote P, Shearer HM, Randhawa K, et al. The effectiveness of exercise on recovery and clinical outcomes of soft tissue injuries of the leg, ankle, and foot: A systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Manual Therapy.* 2015;20: 633–645.
29. Brown CK, Southerst D, Côté P, Shearer HM, Randhawa K, Wong JJ, et al. The effectiveness of exercise on recovery and clinical outcomes in patients with soft tissue injuries of the hip, thigh, or knee: a systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (optima) collaboration. *J Manipulative Physiol Ther* 2016;39:110–120.
30. Mehallo CJ, Drezner JA, Bytowski JR. Practical management: nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID) use in athletic injuries. *Clin J of Sport Med* 2006;16:170–4.
31. Lionberger DR, Brennan MJ. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain due to soft tissue injury: diclofenac epolamine topical patch. *Journal of Pain Research* 2010;3 223–233.
32. Brater DC. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function: focus on cyclooxygenase-2-selective inhibition. *Am J Med.* 1999;107(6A):S65–S70; discussion S70–S71.
33. Cannon CP, Curtis SP, FitzGerald GA, et al; for the MEDAL Steering Committee. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Longterm (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet.* 2006;368:1771–1781.
34. Busti AJ, Hooper JS, Amaya CJ, Kazi S. Effects of perioperative antiinflammatory and immunomodulating therapy on surgical wound healing. *Pharmacotherapy* 2005;25: 1566–1591.
35. Chen MR, Dragoo JL. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on tissue healing. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2013 Mar;21:540–9. Review.
36. Stovitz SD, Johnson RJ. NSAIDs and musculoskeletal treatment: what is the clinical evidence? *Phys Sportsmed* 2003;31:35–52.
37. Hertel J. Oral non-steroidal anti-inflammatory drugs versus other oral analgesic agents for acute soft tissue injury. *J Athl Train* 1997;32:350–8.
38. Hinz B, Renner B, Brune K. Drug insight: cyclo-oxygenase-2 inhibitors – a critical appraisal. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3:552–60.
39. Gierer P, Mittlmeier T, Bordel R, et al. Selective cyclooxygenase-2 inhibition reverses microcirculatory and inflammatory sequelae of closed soft-tissue trauma in an animal model. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87:153–60.
40. Jones P and Lamdin R. Oral cyclo-oxygenase 2 inhibitors versus other oral analgesics for acute soft tissue injury. *Systematic Review and Meta-Analysis.* *Clin Drug Investig* 2010;30:419–437.
41. van den Bekerom MPJ. No difference in pain, swelling or function with NSAIDs compared with paracetamol for soft tissue injury (Commentary on: Jones P, Dalziel SR, Lamdin R, et al. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus other oral analgesic agents for acute soft tissue injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;7:CD007789), *Evid Based Nurs* 2016 19: 21.