

مطالعه اثرات کتوپروفن و فنیل بوتازون در روند ترمیم نقیصه‌ی تجربی استخوان خرگوش براساس یافته‌های رادیولوژی و هیستوپاتولوژی

سماسادات رضائی^۱، سیامک علیزاده^{۲*}، محمدرضا حسینی^۳

چکیده

داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی نظیر کتوپروفن و فنیل بوتازون از داروهای معمول برای مدیریت درد در حین و متعاقب اعمال جراحی در انسان و حیوان می‌باشند. هدف از این تحقیق بررسی اثرات این دو دارو بر روند ترمیم طبیعی استخوان زنده‌ترین خرگوش متعاقب نقیصه‌ی تجربی بود. در این تحقیق از ۱۵ سر خرگوش نر سفید نژاد نیوزیلندی در سه گروه کنترل، کتوپروفن و فنیل بوتازون استفاده شد. متعاقب بی‌هوشی هر خرگوش نقیصه‌ای به قطر و عمق ۳ میلی‌متر در استخوان زنده‌ترین دست چپ آن ایجاد گردید و التیام نقیصه با تهیه نمونه‌های هیستوپاتولوژی و کلیشه‌های رادیوگرافی در روزهای ۷، ۱۴، ۲۱، ۳۵ و ۴۲ بررسی گردید. بر اساس نتایج این مطالعه آغاز روند پر شدن نقیصه در گروه کنترل و کتوپروفن از روز ۱۴ پس از جراحی و در گروه فنیل بوتازون از روز ۲۱ بود. میزان تشکیل کالوس در گروه کنترل در روز ۳۵ به صورت معنی‌داری بیش از روزهای ۱۴ و ۲۱ بود ($p < 0.05$) در صورتی که در سایر گروه‌ها تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. در روزهای ۱۴ و ۲۱ گروه کتوپروفن نسبت به گروه فنیل بوتازون از نظر تشکیل کالوس و پرشدگی نقیصه، میانگین امتیازی بیشتری کسب نمود اما این میانگین امتیازی در گروه فنیل بوتازون در روز ۳۵ بیش از گروه کتوپروفن بود و بعد از آن این نسبت تا انتهای مطالعه در گروه کتوپروفن بیشتر بود. این مطالعه نشان داد که کتوپروفن نسبت به فنیل بوتازون تأثیر کمتری در به تعویق انداختن روند ترمیم استخوان دارد.

واژگان کلیدی: فنیل بوتازون، کتوپروفن، خرگوش، نقیصه تجربی، هیستوپاتولوژی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۳/۲۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۵/۱۸

مقدمه

برای کاهش درد و التهاب پس از اعمال جراحی همواره از گروه‌های متنوع دارویی نظیر داروهای استروئیدی، غیراستروئیدی و اپیوئیدی استفاده می‌گردد. داروهای

م ضدالتهاب غیر استروئیدی از داروهای معمول برای مدیریت درد در حین و متعاقب جراحی در انسان و حیوان هستند (۱). مکانیسم عمل داروهای مذکور با مهار فعالیت آنزیم سیکلواکسیژناز می‌باشد که متعاقب آن با کاهش میزان تولید پروستاگلاندین‌ها از تأثیرات التهابی و ایجاد درد کاسته می‌گردد. در حال حاضر دو آنزیم سیکلواکسیژناز شناسایی گردیده است. سیکلواکسیژناز ۱ به عنوان یک آنزیم ساختاری و سیکلواکسیژناز ۲ که به عنوان یک آنزیم القایی بیان می‌گردد. البته نوع سوم هم از آنزیم سیکلواکسیژناز وجود دارد که در کورتکس مغز سگ شناسایی گردیده است که در اعصاب محیطی به مقدار کم وجود دارد (۲). برخی از محققین سیکلواکسیژناز ۳ را نوعی سیکلواکسیژناز ۱ تغییرشکل یافته می‌دانند که بیشتر در سیستم اعصاب مرکزی وجود دارد (۳). مهار فعالیت آنزیم سیکلواکسیژناز ۳ نیز باعث کاهش بیوستتر پروستاگلاندین‌ها می‌گردد.

التهاب یک مرحله‌ی لازم در روند ترمیم استخوان می‌باشد که علی‌رغم ایجاد درد، نقش بسزایی در التیام و تشکیل مجدد استخوان ایفا می‌نماید. داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی از طریق مهار سیکلواکسیژناز ۱ و ۲ باعث کاهش درد و تأخیر در روند ترمیم استخوان می‌گردند (۴-۶). در واقع پاسخ‌های التهابی دارای اثرات دوگانه در روند ترمیم استخوان دارند. با توجه به مشخص شدن مکانیسم عمل سلولی این واکنش‌ها، مهار سیکلواکسیژناز ۲ به عنوان

۱- دانش‌آموخته دکترای عمومی دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، واحد ارومیه، دانشگاه آزاد اسلامی، ارومیه، ایران.

۲- استادیار گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، واحد ارومیه، دانشگاه آزاد اسلامی، ارومیه، ایران.

S_alizadeh01@yahoo.com

۳- استادیار گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، واحد ارومیه، دانشگاه آزاد اسلامی، ارومیه، ایران.

هدف داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی موجب مهار تمایز استئوبلاست‌ها در ضریح استخوان می‌گردد (۷). تحقیقات زیادی در خصوص تأخیر در روند ترمیم شکستگی استخوان انجام گرفته است. یافته‌های این تحقیقات نشان می‌دهند که داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی در انسان و دام‌ها باعث به تأخیر انداختن روند ترمیم شکستگی می‌گردند (۸، ۹). بیش‌ترین اثرات مهاری این داروها بر روند ترمیم استخوان در مراحل اولیه ترمیم می‌باشد. از آنجایی که پاسخ التهابی در ترمیم استخوان و بافت‌های نرم یک مرحله‌ی ضروری می‌باشد، داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی با وقفه در این روند التهابی در ترمیم استخوان دخالت می‌نمایند (۱۰). در مطالعه‌ای مشخص شده است که اغلب داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی به منظور تعیین اثر گذاری بر روند ترمیم استخوان، پتانسیل مهاری ترمیم استخوان را داشته‌اند (۱۱). در یک مطالعه‌ی دیگر گزارش شده است که داروی دیکلوفناک می‌تواند اثرات تداخلی بر روی پروتئین ماتریکس استخوان داشته باشد (۱۲). همچنین مشخص شده است که داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی از طریق مهار بیوسنتز DNA باعث کاهش تریاید استئوبلاست‌ها می‌گردند، در صورتی که مینرالیزه شدن استخوان تحت تأثیر قرار نمی‌گیرند (۱۳). در تحقیق دیگری نشان داده شده است که ایندومتاسین و سایر داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی با کاهش تشکیل کالوس و اختلال در تکامل سیستم هاورس در روند ترمیم شکستگی دخالت می‌نمایند (۱۴). فنیل بوتازون یکی از داروهای غیر استروئیدی است که دارای ویژگی‌های ضد درد، ضد التهاب و ضد تب است. این دارو مشابه سایر داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی موجب مهار فعالیت آنزیم سیکلواکسیژناز و بیوسنتز پروستاگلاندین‌ها می‌گردد. خواص ضد دردی فنیل بوتازون با تأثیر بر سیستم اعصاب مرکزی بوده و همچنین دارای

اثرات تسکینی و آرام بخشی است (۱۵). اتساع عروق محیطی که از طریق سیستم مرکزی تنظیم می‌شود، باعث کاهش حرارت بدن شده و بدین صورت خواص ضد تبی فنیل بوتازون ایجاد می‌شود (۱۶). از این دارو در اغلب بیماری‌های مربوط به تکسمی‌ها، نشخوارکنندگان و گوشتخواران برای کاهش عمومی درد، تسکین دل دردها به علل اسپاسم‌های عضلانی، انسداد مری توسط اجسام خارجی، بیماری‌های تب‌دار نظیر اورام پستانی، مسمومیت‌ها، دردهای ناحیه کمر، اورام مفاصلی حاد و مزمن، حالات روماتیسمی در عضلات و مفاصل، التهاب اعصاب، التهاب واژن و غیره استفاده می‌گردد (۱۷). کتوپروفن یکی دیگر از داروهای ضد التهاب غیر استروئید می‌باشد. این دارو با مهار تولید ترکیبات شیمیایی که باعث درد و التهاب بدن می‌شوند عمل می‌کند. کتوپروفن نیز مشابه سایر داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی آنزیم‌های سیکلواکسیژناز را مهار کرده و مانع فعالیت آن‌ها می‌گردد (۱۸). ما با بررسی متون پیشین و تحقیقات انتشار یافته نتوانستیم مطالعه‌ای در خصوص مقایسه‌ی اثرات بازدارندگی داروهای فنیل بوتازون و کتوپروفن بر روند ترمیم شکستگی در مدل حیوان آزمایشگاهی پیدا کنیم. لذا هدف از این تحقیق بررسی اثرات این دو داروی مذکور بر روند ترمیم طبیعی استخوان زندزبرین خرگوش متعاقب نقیصه‌ی تجربی بود.

مواد و روش کار

در این تحقیق ۱۵ سر خرگوش نر سفید نژاد نیوزیلندی با میانگین سنی ۱۰-۴ ماه و محدوده وزنی ۱/۷-۱/۱ کیلوگرم بطور تصادفی در سه گروه فنیل بوتازون، کتوپروفن و کنترل مثبت قرار داده شدند.

بی‌هوشی و جراحی حیوانات تحت مطالعه

در ابتدای مطالعه به هر یک از این خرگوش‌ها داروی آسه پرومازین با دوز ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن

کاغذی دور صورت حیوان نگهداشته شده بود یوتانایز شد (۲۳، ۲۴). برای بررسی میکروسکوپی، مقاطع جدا شده از محل نقیصه استخوانی در فرمالین ۱۰ درصد قرار داده شد و سپس به آزمایشگاه بافت شناسی ارسال گردید و عملیات تهیه برش‌ها بر روی نمونه‌ها انجام یافت. نمونه‌های مذکور بعد از پایدارسازی و کلسیم‌گیری با EDTA در سبدها بافت‌شناسی قرار داده شدند. در ادامه مشخصات هر کدام از نمونه‌ها را یادداشت و در کنار آن‌ها گذاشته و سپس در دستگاه اتوتکنیکون قرار داده شدند. در این دستگاه مرحله‌ی آب‌گیری با الکل‌های صعودی از الکل ۷۰ درجه تا الکل ۱۰۰ درجه انجام شد.

مرحله شفاف‌سازی توسط محلول گزیلول انجام یافت و در مرحله‌ی بعد پارافینه کردن نمونه‌ها انجام گردید. پس از انجماد پارافین، نمونه‌ها از قالب‌ها جدا شده و با استفاده از دستگاه میکروتوم برش‌هایی با ضخامت ۵ میکرون از نمونه‌ها تهیه شد. سپس برش‌ها را به حمام آب گرم منتقل کرده تا اینکه برای قرار گرفتن روی لام آماده شوند. برای رنگ آمیزی برش‌ها پس از زدودن پارافین، آب‌گیری توسط محلول الکل‌های نزولی که از الکل ۱۰۰ درجه شروع و در نهایت به الکل ۷۰ درجه می‌رسید انجام گردید. رنگ‌آمیزی نمونه‌ها به ترتیب با روش‌های هماتوکسیلین-ائوزین (Hematoxylin-Eosin) و تری کروم گلدنر (Goldner's trichom) بود. آب‌گیری از برش‌ها با الکل‌های صعودی انجام یافت و پس از شفاف‌سازی با گزیلول، برش‌های تهیه شده با چسب DPX لامل‌گذاری شدند. در نهایت برش‌های تهیه شده را با میکروسکوپ نوری مورد ارزیابی قرار داده و فتو میکروگراف‌های لازم تهیه شدند.

به صورت عضلانی تجویز شد و سپس اندام حرکتی قدامی چپ آن‌ها از ناحیه‌ی وسط استخوان بازو تا انتهای مچ دست موزنی شد. پس از القای بی‌هوشی با تزریق داخل عضلانی کوکتل زایلازین (۸ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و کتامین (۷۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) (۲۰) از رهیافت سطح داخلی ساعد دست چپ حیوان اقدام به برش پوست کرده و سپس با کنار زدن بافت‌های نرم و جداسازی پریوست استخوان، با استفاده از موتور جراحی و ترفین، نقیصه‌ای به قطر و عمق ۳ میلی‌متر در استخوان زندزبرین ایجاد گردید (۲۱). سپس بافت نرم روی نقیصه کشیده شده و بعد از آن پوست با الگوی ساده تکی بخیه شد (نگاره ۱).

متعاقب انجام جراحی، آنتی‌بیوتیک سفازولین (۲۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) به شکل داخل عضلانی به مدت سه روز تزریق شد. پس از جراحی در یک گروه کتوپروفن با دوز ۱-۳ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و در گروه دیگر فنیل بوتازون با دوز ۸-۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و در گروه کنترل مثبت نیز سرم فیزیولوژی با دوز ۰/۵ میلی‌لیتر به ازای هر خرگوش در یک دوره درمانی ۶ روزه هر ۱۲ ساعت یکبار و در ادامه در یک دوره ۴ روزه هر ۲۴ ساعت یکبار به شکل زیرجلدی تزریق شد (۲۰، ۲۲).

مطالعات رادیولوژی

بررسی التیام نقیصه‌ها با اخذ کلیشه‌های رادیوگرافی با حالت‌گماری‌های جانبی و قدامی - خلفی از ناحیه ساعد چپ هر خرگوش در روزهای ۷، ۱۴، ۲۱، ۳۵ و ۴۲ انجام یافته و نتایج ارزیابی گردید (نگاره ۲). نحوه‌ی امتیازدهی به ترمیم نقیصه‌ها در جدول ۱ نشان داده شده است.

مطالعات هیستوپاتولوژی

ابتدا هر خرگوش تحت مطالعه با بی‌هوشی به وسیله کلرفرم چکانده شده در پد پنبه‌ای که توسط یک کیف

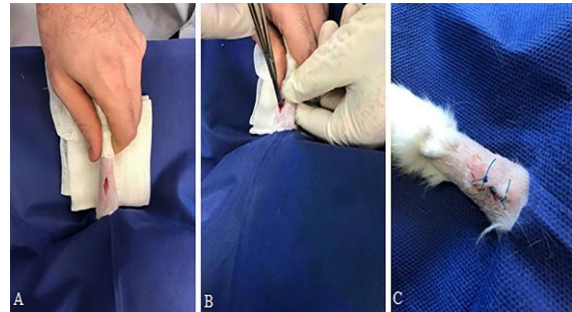
آنالیز آماری

بررسی آماری داده‌های غیر پارامتریک با آزمون من‌ویتنی (Mann-Whitney) و داده‌های پارامتریک با آزمون تی مستقل و به کمک نرم افزار SPSS (ویرایش ۲۲) انجام شد. $p \leq 0.05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد. در رابطه با میانگین \pm انحراف معیار نتایج ارزیابی کمی التهاب و ترمیم در روزهای پس از جراحی موارد زیر بررسی شدند: هتروفیل، لنفوسیت / پلاسماسل، ماکروفاژها، فیروبلاست‌ها، فیبروسیت و عروق جدید.

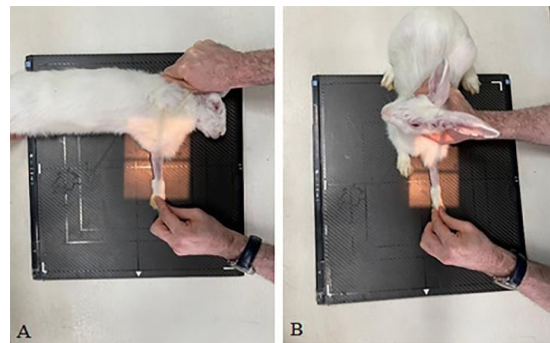
نتایج

نتایج رادیوگرافی

ارزیابی تصاویر رادیوگرافی نشان داد که در روز صفر، نقیصه استخوانی در رادیوس سمت چپ همه خرگوش‌های تحت مطالعه دیده می‌شد اما اثری از تشکیل کالوس در موضع نقیصه‌ی استخوانی هیچ یک از گروه‌ها مشاهده نشد و التهاب بافت نرم و واکنش ضریع در همه گروه‌ها به یک میزان بود. در روز هفت نیز اثری از تشکیل کالوس در موضع نقیصه‌ی استخوانی هیچ یک از گروه‌ها مشاهده نشد. آغاز روند پر شدن نقیصه در گروه کنترل و کتوپروفن از روز ۱۴ پس از جراحی و در گروه فنیل بوتازون از روز ۲۱ بود. به عبارتی در گروه کتوپروفن شروع روند پر شدن نقیصه نسبت به گروه فنیل بوتازون سریع‌تر بود. ضمن اینکه در هر سه گروه به یک میزان التهاب بافت نرم و واکنش ضریع مشاهده شد. براساس یافته‌های این مطالعه در روز ۲۱، نقیصه موجود در استخوان رادیوس گروه کنترل تا اندازه‌ای باز مانده بود و علی‌رغم تشکیل کالوس مشابه وضعیت روز ۱۴ بود. میزان تشکیل کالوس در گروه کنترل در روز ۳۵ به صورت معنی‌داری بیش از روزهای ۱۴ و ۲۱ بود ($p \leq 0.05$) در صورتی که در سایر گروه‌ها تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. در روزهای ۱۴ و ۲۱ گروه



نگاره ۱: مراحل ایجاد نقیصه‌ی تجربی در استخوان زندزبرین خرگوش. A. برش پوست و عضلات. B. ایجاد نقیصه در استخوان زندزبرین. C. بخیه موضع.



نگاره ۲: رادیوگرافی با حالت‌گماری جانبی (A) و قدامی - خلفی (B) از ساعد چپ خرگوش

جدول ۱. نحوه امتیازدهی به ترمیم نقیصه‌ها بر اساس ارزیابی

رادیولوژی

| امتیاز | توضیح |
|--------|--|
| ۰ | امکان مشاهده نقیصه با محدوده‌ی کاملاً مشخص و یا افزایش رادیوپاسیته در محل نقیصه دیده نمی‌شود. |
| ۱ | افزایش رادیوپاسیته در محل نقیصه به میزان کم ولی قابل مشاهده، شروع نشانه‌های پرشدگی نقیصه ولی محدوده نقیصه قابل مشاهده است. |
| ۲ | محدوده نقیصه به واسطه پرشدگی نامشخص و نامعین شده است و یا افزایش رادیوپاسیته در محل نقیصه دیده می‌شود. |
| ۳ | نقیصه به طور کامل پر شده است و یا محدوده‌ی نقیصه مشابه استخوان مجاور شده است. |

تدریج در حال جایگزینی با لخته خون بود. در گروه کنترل مثبت نسبت میزان لخته خون ۷۰ درصد و نسبت میزان کلاژن ۳۰ درصد و این نسبت به ترتیب در گروه فنیل بوتازون ۸۰ و ۲۰ درصد و در گروه کتوپروفن ۹۰ و ۱۰ درصد اندازه‌گیری شد.

روز چهاردهم

بررسی‌های انجام شده نشان دادند که در روز چهاردهم در موضع نقیصه گروه کنترل، لخته خون دیده نمی‌شد و کلاژن بصورت کامل جایگزین لخته خون شده بود. به عبارتی نسبت میزان لخته خون صفر درصد و نسبت میزان کلاژن ۱۰۰ درصد اندازه‌گیری شد. در گروه فنیل بوتازون در موضع نقیصه لخته خون خیلی کم مشاهده شد و کلاژن تا حدود زیادی جایگزین لخته خون شده بود و نسبت میزان لخته خون ۱۰ درصد و کلاژن ۹۰ درصد اندازه‌گیری شد. در گروه کتوپروفن در موضع نقیصه لخته خون دیده نشد و کلاژن کاملاً جایگزین لخته خون شده بود. در واقع در این گروه نسبت میزان لخته خون صفر درصد و نسبت میزان کلاژن ۱۰۰ درصد اندازه‌گیری شد.

روز بیست و یکم

براساس مشاهدات ما در روز بیست و یکم در موضع نقیصه گروه کنترل، لخته خون دیده نشد و کلاژن که جایگزین لخته خونی شده بود، به میزان خیلی کمی با بافت غضروف جایگزین شده بود. نسبت نمونه‌هایی که فقط دارای بافت کلاژن بودند به نسبت ۸۰ درصد وجود داشتند و نمونه‌هایی که ترمیم در آنها پیشرفت داشت و در آنها میزان بافت غضروف و بافت کلاژن به صورت مساوی قابل مشاهده بودند ۲۰ درصد بود. در این بازه زمانی در موضع نقیصه گروه فنیل بوتازون لخته خون دیده نشد و کلاژن به میزان خیلی کمی با بافت غضروف جایگزین شده بود. در این زمان نسبت نمونه‌هایی که فقط دارای بافت کلاژن بودند به نسبت ۹۰ درصد وجود داشتند و نمونه‌هایی

کتوپروفن نسبت به گروه فنیل بوتازون از نظر تشکیل کالوس و پرشدگی نقیصه، میانگین امتیازی بیشتری کسب نمود اما این میانگین امتیازی در گروه فنیل بوتازون در روز ۳۵ بیش از گروه کتوپروفن بود و بعد از آن این نسبت تا انتهای مطالعه در گروه کتوپروفن بیشتر بود. در بررسی نتایج روز ۴۲ اختلاف معنی‌داری در بین سه گروه تحت مطالعه مشاهده نشد ($p \leq 0/05$). در جدول ۲ میانگین \pm انحراف معیار امتیازدهی به ترمیم نقیصه‌ی استخوانی و در نگاره ۳ رادیوگراف‌های موضع نقیصه و تشکیل کالوس در روزهای ۷ تا ۴۲ در هر سه گروه تحت مطالعه نشان داده شده است.

جدول ۲. امتیازدهی (میانگین \pm انحراف معیار) به ترمیم نقیصه‌ی استخوانی در گروه‌های مورد مطالعه (در بررسی نتایج رادیوگراف‌ها).

| گروه | روز | | | | |
|------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | ۷ | ۱۴ | ۲۱ | ۳۵ | ۴۲ |
| کنترل | ۰۰±۰/۰۰ | ۷۵±۰/۳۱ | ۸۸±۰/۱۵ | ۸۸±۰/۳۱ | ۱۹±۰/۱۲ |
| مثبت | ۰/ | ۰/ | ۰/ | ۱/ | ۱/ |
| کتوپروفن | ۰۰±۰/۰۰ | ۱۱±۰/۰۱ | ۵۲±۰/۱۲ | ۹۵±۰/۷۵ | ۵۲±۰/۱۳ |
| ن | ۰/ | ۰/ | ۰/ | ۰/ | ۱/ |
| فلونیکس | ۰۰±۰/۰۰ | ۵۵±۰/۴۴ | ۶۱±۰/۳۳ | ۵۳±۰/۸۴ | ۱۹±۰/۷۴ |
| ن | ۰/ | ۰/ | ۰/ | ۱/ | ۱/ |
| p-values * | ۱/۰۰ | ۰/۰۱۱ | ۰/۰۱۲ | ۰/۰۲۰ | ۰/۰۲۳ |

نتایج هیستوپاتولوژی

در مطالعه حاضر یافته‌های هیستوپالوژیک گروه‌های کنترل مثبت، کتوپروفن و فنیل بوتازون بر اساس میزان بازسازی نقیصه استخوانی رادیوس به شرح زیر بود.

روز هفتم

نتایج روز هفتم نشان دهنده وجود لخته خون در موضع نقیصه هر سه گروه بود. همچنین کلاژن (بافت فیبروزی) به

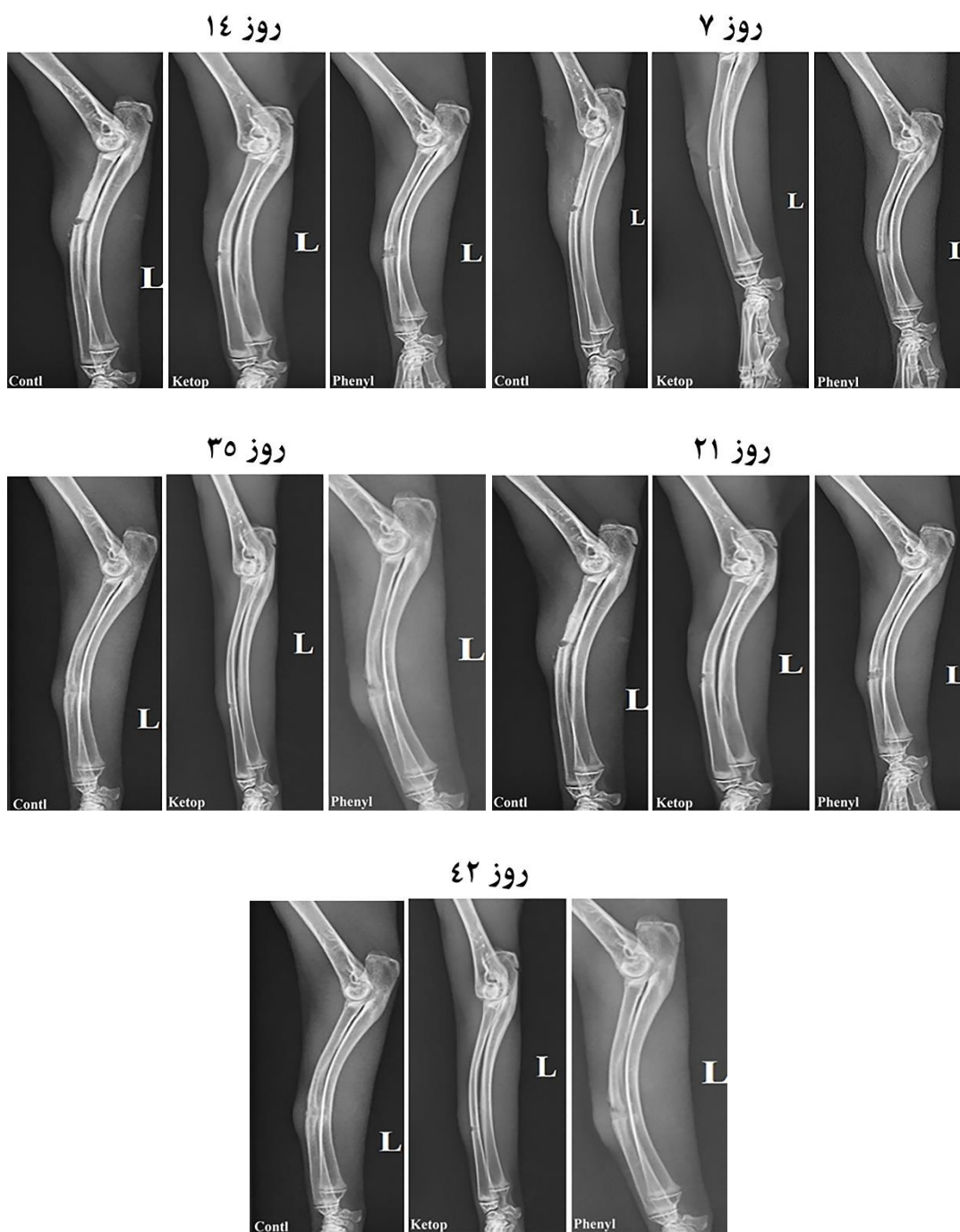
محل آسیب در آنها به صورت کاملاً غضروفی بود و بافت فیبروزی در آنها ناپدید شده بود که نسبت این نمونه‌ها ۱۰ درصد بود. در موضع نقیصه گروه کتوپروفن، لخته خون دیده نشد و کلاژن به میزان زیادی با بافت غضروف جایگزین شده بود. نسبت نمونه‌هایی که فقط دارای بافت کلاژن باشند، با نسبت ۲۰ درصد مشاهده شدند و نمونه‌هایی که در آنها میزان بافت غضروف و بافت کلاژن به صورت مساوی قابل مشاهده باشند به ۴۰ درصد می‌رسید. همچنین نسبت نمونه‌هایی که در آنها میزان بافت غضروفی بیشتر از بافت فیبروزی بود ۴۰ درصد اندازه‌گیری شد. در این هفته نمونه‌هایی که به صورت کامل غضروفی شده باشند و بافت فیبروزی در آنها تشکیل نشده باشد، مشاهده نگردید.

روز چهل و دوم در گروه کنترل نمونه‌هایی که در آنها میزان بافت غضروفی بیشتر از بافت فیبروزی باشد ۲۰ درصد اندازه‌گیری شد. با پیشرفت استخوان‌سازی، نمونه‌هایی با میزان مساوی بافت غضروف و استخوان مشاهده شدند که نسبت این نمونه‌ها ۵۰ درصد بود. در گروه فنیل بوتازون نمونه‌هایی که فقط حاوی بافت غضروفی بودند ۲۰ درصد مشخص شدند. در این هفته نمونه‌هایی که میزان بافت استخوان در مقایسه با بافت غضروفی کم باشد با نسبت ۴۰ درصد وجود داشتند. با پیشرفت استخوان‌سازی، نمونه‌هایی با میزان مساوی بافت غضروف و استخوان مشاهده شدند که نسبت این نمونه‌ها ۴۰ درصد مشخص شد. در گروه کتوپروفن نمونه‌هایی که فقط حاوی بافت غضروفی باشند صفر درصد گزارش گردید. در این هفته نمونه‌هایی که میزان بافت استخوان در مقایسه با بافت غضروفی کم باشد با نسبت ۵۰ درصد وجود داشتند. نمونه‌هایی نیز با میزان مساوی بافت غضروف و استخوان مشاهده شدند که نسبت این نمونه‌ها به ۵۰ درصد می‌رسید (نگاره ۴).

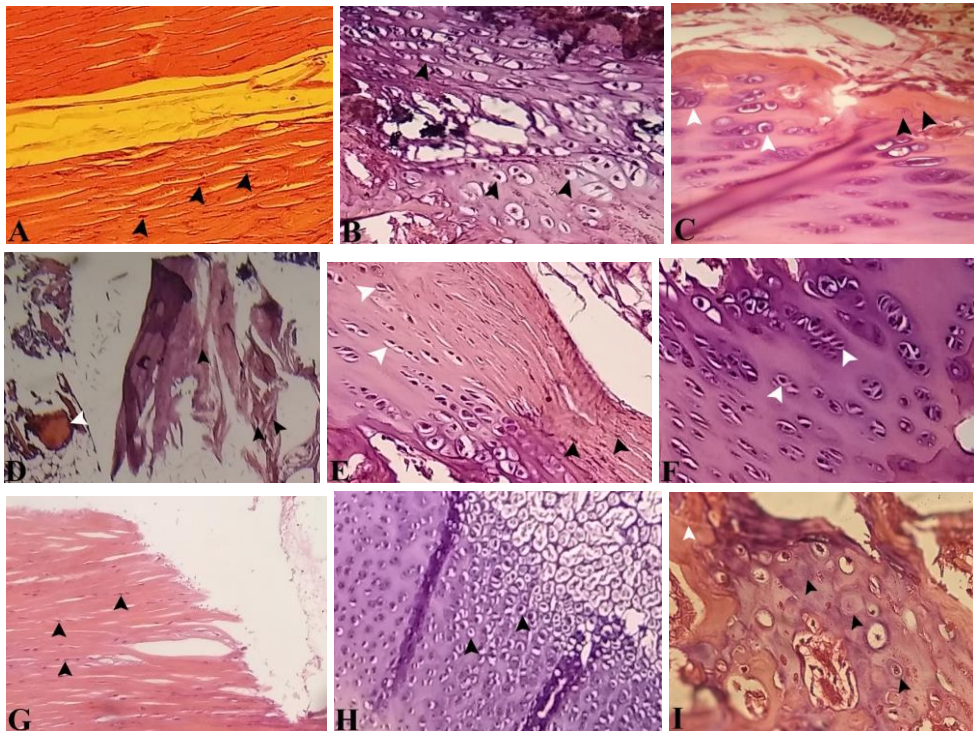
که ترمیم در آنها پیشرفت داشت و میزان بافت غضروف و بافت کلاژن به صورت مساوی قابل مشاهده بود ۱۰ درصد اندازه‌گیری شد. در موضع نقیصه گروه کتوپروفن لخته خون دیده نشد و کلاژن به هیچ وجه با بافت غضروف جایگزین نشده بود. نسبت نمونه‌هایی که فقط دارای بافت کلاژن بودند به نسبت ۱۰۰ درصد وجود داشتند و نمونه‌هایی که ترمیم در آنها پیشرفت داشت و در آنها میزان بافت غضروف قابل مشاهده بود صفر درصد اندازه‌گیری شد.

روز سی و پنجم

بر اساس نتایج به دست آمده در روز سی و پنجم در موضع نقیصه گروه کنترل، لخته خون دیده نشد و کلاژن به میزان قابل توجهی با بافت غضروف جایگزین شده بود. نمونه‌هایی که فقط دارای بافت کلاژن باشند، مشاهده نشد و نمونه‌هایی که ترمیم در آنها پیشرفت داشته و در آنها میزان بافت غضروف و بافت کلاژن به صورت مساوی قابل مشاهده باشند ۴۰ درصد بود. همچنین نسبت نمونه‌هایی که در آنها میزان بافت غضروفی بیشتر از بافت فیبروزی باشد ۴۰ درصد اندازه‌گیری شد. در این هفته نمونه‌هایی مشاهده شدند که موضع نقیصه در آنها کاملاً غضروفی بوده و بافت فیبروزی در آنها ناپدید شده بود که نسبت این نمونه‌ها به ۲۰ درصد می‌رسید. در گروه فنیل بوتازون در موضع نقیصه لخته خون دیده نشد و کلاژن به میزان قابل توجهی با بافت غضروفی جایگزین شده بود. نسبت نمونه‌هایی که فقط دارای بافت کلاژن باشند با نسبت ۱۰ درصد مشاهده شدند و نمونه‌هایی که ترمیم در آنها پیشرفت داشته و در آنها میزان بافت غضروف و بافت کلاژن به طور مساوی قابل مشاهده باشند به ۴۰ درصد می‌رسید. همچنین نسبت نمونه‌هایی که در آنها میزان بافت غضروفی بیشتر از بافت فیبروزی باشد ۴۰ درصد اندازه‌گیری شد. در این هفته نمونه‌هایی مشاهده شدند که



نگاره ۳: رادیوگراف‌های جانبی از ساعد چپ خرگوش‌های گروه کنترل (Contl)، کتوپروفن (Ketop) و فنیل بوتازون (Phenyl) در روزهای ۷، ۱۴، ۲۱، ۳۵ و ۴۲ بعد از عمل جراحی.



نگاره ۴: مقاطع A، B و C برش عرضی از محل زخم استخوان زندزبرین خرگوش گروه کنترل. A. مقطع عرضی محل زخم گروه سالین نرمال در هفته سوم؛ بافت فیبروز (ماده کلاژن) قابل مشاهده است. فلش‌ها نشان دهنده فیبروبلاست‌ها هستند. B. در هفته پنجم؛ بافت غضروف در بعضی از نمونه‌ها تمامی محل ضایعه را پر کرده است. فلش‌ها غضروف (کندروسیت‌ها) را نشان می‌دهند. C. در هفته هفتم؛ بافت غضروف به میزان زیاد و بافت استخوان به مقدار کم وجود دارد. فلش‌های مشکی بافت استخوانی (استئوسیت‌ها) و فلش‌های سفید بافت غضروفی (کندروسیت‌ها) را نشان می‌دهند. D، E و F برش عرضی از محل زخم استخوان زندزبرین خرگوش گروه فنیل بوتازون. D. در هفته سوم بافت فیبروز به میزان زیاد و خونریزی به مقدار کم وجود دارد. فلش‌های سیاه بافت فیبروز (ماده کلاژن) و فلش سفید بافت خونریزی را نشان می‌دهند. E. در هفته پنجم بافت غضروف و بافت فیبروز با نسبت‌های مختلف دیده می‌شوند. فلش‌های سفید بافت غضروفی و فلش‌های سیاه بافت فیبروز را نشان می‌دهند. F. در هفته هفتم بافت غضروف به مقدار فراوان وجود دارد. فلش‌ها بافت غضروفی (کندروسیت) را نشان می‌دهند. G، H و I برش عرضی از محل زخم استخوان زندزبرین خرگوش گروه کتوپروفن. G. در هفته سوم بافت غالب بافت فیبروزی است و خونریزی مشاهده نمی‌شود. فلش‌ها نشان دهنده فیبروبلاست‌ها هستند. H. در هفته پنجم بافت فیبروز توسط بافت غضروفی جایگزین شده است. فلش‌ها نشان دهنده بافت غضروف شفاف (فیبروبلاست) هستند. I. در هفته هفتم بافت غضروف فراوان و اندکی بافت استخوان مشاهده می‌شود. فلش‌های سیاه بافت غضروفی و فلش سفید بافت استخوانی را نشان می‌دهند (رنگ آمیزی هماتوکسیلین اتوزین بزرگنمایی ۴۰۰x).

عضلانی و همچنین برای کاهش دردهای عمومی بدن استفاده می‌شوند (۱، ۳). از عوارض مهم این داروها می‌توان به تعویق انداختن ترمیم شکستگی‌های استخوانی، بروز زخم‌ها و خونریزهای معده، روده‌ها و پدیدار شدن ضایعات گوارشی اشاره نمود (۲۴). کاهش سرعت و کیفیت روند ترمیم استخوان به عنوان یکی از اثرات جانبی مصرف داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی پس از جراحی‌های استخوان می‌باشد لذا تجویز این دسته از

در مطالعه حاضر در سه گروه فنیل بوتازون، کتوپروفن و کنترل مثبت، تفاوت معنی‌داری بین سن و وزن خرگوش‌ها مشاهده نگردید ($p \leq 0/05$). تمامی خرگوش‌ها بی‌هوشی و جراحی را به خوبی تحمل کرده و تا زمان پایان مطالعه زنده ماندند.

بحث

داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی به عنوان تسکین دهنده دردهای استخوانی، کنترل دردهای اسکلتی

داشتند. طبق نتایج مطالعه حاضر داروهای فنیل بوتازون و کتوپروفن موجب اختلال در روند ترمیم نقیصه تجربی استخوان زنده‌زبرین خرگوش شدند. بنابراین به نظر می‌رسد، در صورت نیاز به استفاده از داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی باید دوز پایین این داروها پس از جراحی به کار برده شوند.

تحقیقات مشابه دیگری نیز همسو با مطالعه ما نشان می‌دهند که داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی سرعت ترمیم استخوان را کاهش می‌دهند و سبب تعویق در جوش خوردگی و یا جوش خوردگی‌های ضعیف می‌شوند (۲۳، ۲۴). *Al Farii* و همکاران در سال ۲۰۱۶ با انجام مطالعه‌ای نشان دادند تمامی داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی، پتانسیل مهارى در ترمیم استخوان را دارند. آن‌ها در این گزارش خود اذعان داشته‌اند که این دسته از داروها چرخه‌ی آنزیم‌ها و میانجی‌های ترمیمی را متوقف می‌سازند (۳۱). در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شده است که دیکلوفناک می‌تواند اثر تداخلی بر پروتئین‌های ریخت‌زایی استخوان (*Bone Morphogenetic Proteins*) داشته باشد (۳۲). *Ma* و همکاران در سال ۲۰۲۴ با انجام تحقیقی گزارش نموده‌اند داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی از طریق مهار سنتز *DNA* منجر به کاهش تریاید استنوبلاست‌ها می‌شوند (۳۳). در مطالعه دیگری در این زمینه *Wang* و همکاران در سال ۲۰۲۴ نشان داده‌اند ایندومتاسین از طریق کاهش تشکیل کالوس و مختل کردن بلوغ سیستم هورس باعث اختلال در ترمیم شکستگی استخوان می‌شود (۳۴). در یک مطالعه دیگر نقش داروی کاپروفن در ترمیم نقیصه تجربی استخوان درشت‌نی سگ مورد ارزیابی قرار گرفته و گزارش گردیده است این دارو باعث کاهش تولید کالوس و افزایش میزان بافت غضروفی در پروسه ترمیم استخوان و در نتیجه افزایش زمان ترمیم استخوان می‌شود (۳۵). این مطالعات با تحقیق ما همخوانی

داروها با دقت و سنجش عوارض آن‌ها همراه است. در برخی از مطالعات پیشین به تأثیر مهارى داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی بر روند ترمیم استخوان اشاره شده است (۲۵، ۲۶). با این حال برخی مطالعات بروز اختلال در روند ترمیم استخوان توسط داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی را تأیید کرده (۲۷) و برخی دیگر آن را رد کرده‌اند (۲۸). بر اساس تحقیقات انجام گرفته اثرات داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی به دلیل مهار فعالیت پروستاگلاندین سنتتاز است. نقش پروستاگلاندین‌ها در تشکیل استخوان به طور کامل مشخص نشده است، اما گزارش شده است که پروستاگلاندین *E*، سنتز کلاژن استخوان را مهار می‌کند (۱-۳). یافته‌های ما نیز با این گزارشات همخوانی داشتند. براساس یافته‌های مطالعه حاضر در تمامی گروه‌های تیمار دریافت کننده داروهای فنیل بوتازون و کتوپروفن، التهاب در بافت‌ها کاهش می‌یافت و این می‌توانست علت به تأخیر انداختن زمان ترمیم و جایگزینی بافت‌های غضروفی و استخوانی در نمونه‌های مورد آزمایش باشد. هر چند مکانیسم سلولی روند ترمیم استخوان، کامل تشخیص داده نشده است ولی مهار آنزیم سیکلواکسیژناز ۲ می‌تواند باعث مهار تمایز سلولهای استئوبلاستی در پریوست باشد و آسیب و شکستگی استخوان باعث افزایش پروستاگلاندین‌های آندوژن مانند *PGF2 α* ، *PGE2* و *PGI2* شود. در مطالعه‌ای *Inal* و همکاران در سال ۲۰۱۴ گزارش کرده‌اند تجویز برخی از داروی ضد التهاب غیر استروئیدی نظیر کتوپروفن در گربه‌ها می‌تواند موجب اختلال در روند ترمیم شکستگی استخوان درشت‌نی گردد (۲۹). در مطالعه دیگری *Moarabi* و همکاران در سال ۲۰۱۶ نیز نشان داده‌اند تجویز داروی کتوپروفن پس از شکستگی تجربی درشت‌نی گربه می‌تواند منجر به اختلال روند طبیعی ترمیم استخوان شود (۳۰). نتایج این گزارشات با یافته‌های ما همخوانی

ایزوآنزیم‌های سیکلواکسیژناز بیشتری را نسبت به کتوپروفن مهار می‌کند لذا اثرات بیشتری در مهار ترمیم استخوان دارد. براساس نتایج هیستوپاتولوژی این تحقیق در هفته دوم و سوم کاهش قابل توجهی در میزان تشکیل بافت فیروز و جذب لخته خونی در گروه‌های تیمار دریافت کننده فنیل بوتازون و کتوپروفن در مقایسه با گروه کنترل مشاهده گردید. در هفته چهارم تا ششم در گروه کنترل، ظهور و افزایش بافت غضروفی برای جایگزینی با بافت فیروز وجود داشت که در گروه فنیل بوتازون میزان ظهور بافت غضروفی کمتر از گروه کنترل و بیشتر از گروه کتوپروفن بود. در گروه کتوپروفن در هفته چهارم پیدایش بافت غضروفی را مشاهده نکردیم. در هفته ششم پیدایش بافت استخوانی را در گروه کنترل شاهد بودیم و در گروه‌های تیمار میزان بافت استخوانی کمتر از گروه کنترل بود و این کاهش در گروه فنیل بوتازون بیشتر از گروه کتوپروفن مشاهده شد. در هفته ششم کاهش بافت غضروفی واضح بود و بافت غضروفی خالص در گروه کنترل و کتوپروفن وجود نداشت ولی در گروه فنیل بوتازون شاهد این نوع بافت بودیم. اختلال روند ترمیم این داروها می‌تواند به دلیل عملکرد این داروها در مهار آنزیم سیکلواکسیژناز ۲ باشد. فرآیند هیپرتروفی و استخوانی شدن یک مرحله مهم و لازم برای جایگزینی استخوان در طول روند ترمیم استخوان می‌باشد و برای اجرای این روند پروستاگلاندین E_2 لازم است لذا مهار این آنزیم می‌تواند منجر به اختلال در روند ترمیم استخوان باشد. از آنجایی که داروهای فنیل بوتازون و کتوپروفن نیز به واسطه اینکه در گروه داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی هستند و می‌توانند موجب مهار پروستاگلاندین E_2 شوند، به نظر می‌رسد، اثرات ضد ترمیمی این داروها به دلیل اثر مهار این دارو بر آنزیم سیکلواکسیژناز ۲ باشد. نتایج این مطالعه نشان داد که

دارند. مطابق با نتایج مطالعات فوق، بررسی‌های رادیولوژی و بافت‌شناسی ما نیز کند شدن و کاهش روند ترمیم بافتی استخوان رادیوس خرگوش را نشان داد.

نتایج مطالعه ما نشان داد که کتوپروفن و فنیل بوتازون به طور قابل توجهی روند ترمیم استخوان را در مقایسه با گروه کنترل کاهش می‌دهند. در هفته اول نتایج رادیوگرافی تفاوت معنی‌داری را بین گروه‌ها نشان نداد ($p \leq 0/05$). در روزهای چهاردهم و بیست و یکم تفاوت معنی‌داری بین گروه کتوپروفن و گروه کنترل وجود نداشت ($p \leq 0/05$). روند ترمیم استخوان در گروه کنترل به طور قابل توجهی نسبت به سایر گروه‌ها بیشتر بود که نشان می‌دهد کتوپروفن و فنیل بوتازون در هفته اول نسبت به گروه شاهد هیچ تأخیری در روند ترمیم استخوان ایجاد نکرده‌اند. از سوی دیگر، تجویز این داروها روند ترمیم استخوان را از هفته چهارم تا پایان مطالعه به تأخیر انداخته بودند. تأخیر در روند ترمیم استخوان را می‌توان به اثرات این داروها بر PGE_2 نسبت داد زیرا تشکیل استخوان و کلاژن به PGE_2 وابسته است.

یافته‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهد اثرات کتوپروفن بر روند ترمیم استخوان در مقایسه با فنیل بوتازون ضعیف‌تر است. به عبارت دیگر کتوپروفن اثرات نامطلوب کمتری بر روند بهبود استخوان دارد. به نظر می‌رسد مکانیسم عمل هریک از این داروها در اثرات جانبی آن‌ها در ایجاد وقفه در روند ترمیم استخوان نقش داشته باشد. کتوپروفن در درجه اول اثرات خود را از طریق مهار آنزیم سیکلواکسیژناز ۲ و جلوگیری از تبدیل اسید آراشیدونیک به پروستاگلاندین‌های التهابی نشان می‌دهد اما فلونیکسین مگلو مین از طریق مهار ایزوآنزیم‌های سیکلواکسیژناز و کاهش غلظت پروستاگلاندین E_2 در بافت‌ها اثرات خود را نشان می‌دهد. بنابراین با توجه به این که فنیل بوتازون

6. De Los Reyes M, Palomino J, Araujo A, Flores J, Ramirez G, Parraguez V, et al. Cyclooxygenase 2 messenger RNA levels in canine follicular cells: interrelationship with GDF-9, BMP-15, and progesterone. *Domestic Animal Endocrinology*. 2021;74:106529.
 7. Sarvi JY, Gardhouse SM, Kleinhenz MD, Hocker SE, Weeder MM, Montgomery SR, et al. Measurement of Cyclooxygenase Products in Plasma as Markers for Inhibition of Cyclooxygenase Isoforms by Oral Meloxicam in New Zealand White Rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. 2023;62(3):254-9.
 8. Gao H, Huang J, Wei Q, He C. Advances in animal models for studying bone fracture healing. *Bioengineering*. 2023;10(2):201.
 9. Gallaher HM, Butler JR, Wills RW, Priddy LB, Elder SH, Heller SM, et al. Effects of short-and long-term administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on osteotomy healing in dogs. *Veterinary surgery*. 2019;48(7):1318-29.
 10. Solaiman RH, Dirnberger J, Kennedy NI, DePhillipo NN, Tagliero AJ, Malinowski K, et al. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drug use on soft tissue and bone healing in the knee: a systematic review. *Annals of Joint*. 2024;9.
 11. Arzi B. Contemporary management of temporomandibular joint fractures in dogs and cats: review and expert insights on diagnostic imaging, treatment strategies, and long-term outcomes. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2023;261(S2):S44-S51.
 12. Omar RA. Evaluation bone healing agents: radiological presentative on lidocaine and diclofenac in rabbits. *Journal of Kerbala for Agricultural Sciences*. 2023;10(4):181-94.
 13. Cai WX, Ma L, Zheng LW, Kruse-Gujer A, Stübinger S, Lang NP, et al. Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID s) on osseointegration of dental کتوپروفن نسبت به فنیل بوتازون تأثیر کمتری در به تعویق انداختن روند ترمیم استخوان دارد.
- ### سپاسگزاری
- مطالعه حاضر مستخرج از پایان‌نامه دکتری عمومی دامپزشکی با کدرهگیری ۱۶۲۸۹۷۶۸۵ بوده و تمام هزینه‌های مالی این تحقیق توسط نویسندگان پرداخت گردیده است. نویسندگان از تمام دستیاران محترم بخش رادیولوژی و هیستوپاتولوژی دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارومیه به دلیل همکاری در انجام مطالعه حاضر تشکر و قدردانی به عمل می‌آورند.
- ### فهرست منابع
1. Hussain N, Brull R, Gilron I, Weaver T, Shahzad H, D'Souza R, et al. Association of peri-operative prescription of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued prescription of opioids after total knee arthroplasty: a retrospective claims-based cohort study. *Anaesthesia*. 2024.
 2. Szweda M, Rychlik A, Babińska I, Pomianowski A. Cyclooxygenase-2 as a biomarker with diagnostic, therapeutic, prognostic, and predictive relevance in small animal oncology. *Journal of veterinary research*. 2020;64(1):151-60.
 3. Jasiocka A, Maslanka T, Jaroszewski JJ. Pharmacological characteristics of metamizole. *Polish Journal of Veterinary Sciences*. 2014;17(1):207-214.
 4. Szweda M, Rychlik A, Babinska I, Kaczmar E, Szweda W, Makowska K. Cyclooxygenase-2-characteristics, functions and possible use as a biomarker in human and animal oncology-A review. *Journal of Elementology*. 2024;29(1).
 5. Silveira TL, Veloso ES, Gonçalves IN, Costa RF, Rodrigues MA, Cassali GD, et al. Cyclooxygenase-2 expression is associated with infiltration of inflammatory cells in oral and skin canine melanomas. *Veterinary and Comparative Oncology*. 2020;18(4):727-38.

- implants in rabbit calvaria. *Clinical oral implants research*. 2015;26(4):478-83.
14. Burd TA, Hughes MS, Anglen JO. Heterotopic ossification prophylaxis with indomethacin increases the risk of long-bone nonunion. *Journal of Bone Joint and Surgery British*. 2013;85(5):700-705.
 15. Auriel E, Regev K, Korczyn AD. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs exposure and the central nervous system. *Handbook of clinical neurology*. 2014;119:577-84.
 16. Soma LR, Uboh CE, Maylin GM. The use of phenylbutazone in the horse. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2012;35(1):1-12.
 17. Banse H, Cribb AE. Comparative efficacy of oral meloxicam and phenylbutazone in 2 experimental pain models in the horse. *The Canadian Veterinary Journal*. 2017;58(2):157.
 18. Perontsis S, Hatzidimitriou AG, Begou O-A, Papadopoulou AN, Psomas G. Characterization and biological properties of copper (II)-ketoprofen complexes. *Journal of inorganic biochemistry*. 2016;162:22-30.
 19. Väättäjä HK, Pesonen EK. Ethical issues and guidelines when conducting HCI studies with animals. *CHI'13 Extended Abstracts on Human Factors in Computing Systems*. 2013;2159-68.
 20. Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA. *Lumb and Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 4th ed. Blackwell Publishing. 2007;765-785
 21. Delgado-Ruiz RA, Calvo-Guirado JL, Abboud M, Ramirez-Fernandez MP, Mate-Sanchez JE, Negri B, et al. Histologic and histomorphometric behavior of microgrooved zirconia dental implants with immediate loading. *Clinical implant dentistry and related research*. 2014;16(6):856-72.
 22. Wenger S. Anesthesia and analgesia in rabbits and rodents. *Journal of exotic pet medicine*. 2012;21(1):p.7-16.
 23. Jafar G, Ahmed MS, Albadri A. Study the anatomical and histomorphological description of the kidney in adult white. 2014.
 24. Kamfar P, Alizadeh S, Hosseinchi MR. Radiographic and histological evaluations of the effects of meloxicam and flunixin meglumine on the repair of radial bone defects in a rabbit model. *Iranian Journal of Veterinary Science & Technology*. 2023;15(1).
 25. Vuolteenaho K, Moilanen T, Moilanen E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase-2 and the bone healing process. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2008;102(1):10-4.
 26. Boursinos L, Karachalios T, Poultsides L, Malizos K. Do steroids, conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective Cox-2 inhibitors adversely affect fracture healing. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2009;9(1):44-52.
 27. Cottrell J, O'Connor JP. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on bone healing. *Pharmaceuticals*. 2010;3(5):1668-93.
 28. Jeffcoach DR, Sams VG, Lawson CM, Enderson BL, Smith ST, Kline H, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs' impact on nonunion and infection rates in long-bone fractures. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2014;76(3):779-83.
 29. Inal S, Kabay S, Cayci MK, Kuru HI, Altikat S, Akkas G, et al. Comparison of the effects of dexketoprofen trometamol, meloxicam and diclofenac sodium on fibular fracture healing, kidney and liver: an experimental rat model. *Injury*. 2014;45(3):494-500.
 30. Moarabi A, Mosalla NB, Imani H, Baniadam A, Hosseini H. Evaluation of Adverse Effects of Ketoprofen Following

Experimental Tibial Osteotomy in Cats.
2016

31. Al Farii H, Farahdel L, Frazer A, Salimi A, Bernstein M. The effect of NSAIDs on postfracture bone healing: a meta-analysis of randomized controlled trials. *OTA International*. 2021;4(2):e092.
32. Ye S, Yim J-H, Kim J-R, Jang KY, Wang H, Wang JC, et al. Effects of diclofenac sodium on BMP-induced inflammation in a rodent model. *Spine*. 2015;40(14):E799-E807.
33. Ma FJ, Huang X, Li XY, Tang SL, Li DJ, Cheng YZ, et al. Synthesis, structure and biological activity of silver (I) complexes containing triphenylphosphine and non-steroidal anti-inflammatory drug ligands. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2024;250:112404.
34. Wang M, Li XW, Yuan SC, Pan J, Guo ZL, Sun LM, et al. Indomethacin restrains cytoplasmic nucleic acid-stimulated immune responses by inhibiting the nuclear translocation of IRF3. *Journal of Molecular Cell Biology*. 2024:mjae015.
35. Ochi H, Hara Y, Asou Y, Harada Y, Nezu Y, Yogo T, et al. Effects of long-term administration of carprofen on healing of a tibial osteotomy in dogs. *American journal of veterinary research*. 2011;72(5):634-41.

