



Araştırma/Research

Rivaroksaban ve Farklı Antikoagülanların Kırık Kaynaması Üzerine Etkilerinin Bir Rat Modelinde Karşılaştırılması

**Comparison of Rivaroxaban and Different Anticoagulants
on Bone Union in a Rat Model**

Muhammet Zeki GÜLTEKİN¹, Ender ALAGÖZ², Serdar YÜKSEL³, Şule ÖZSOY⁴, Ali AVCI⁵, M.Akif GÜLEÇ², Oğuz UĞUR⁶

¹Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği,

²İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği,

³Trabzon Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği,

⁴İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği,

⁵Yıldız Teknik Üniversitesi Makine Mühendisliği Bölümü,

⁶Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi AD

Bu Çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Eğitim Araştırma hastanesine bağlı Bağcılar Deneysel Araştırma Merkezi (BADEBEM)'nden etik kuruldan onay alınarak yapıldı ve 2014 yılında tez olarak sunuldu.

Yazışmadan Sorumlu Yazar

Muhammet Zeki GÜLTEKİN

**Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği**

Tel : **0505 230 50 83**

Email: mzekigultekin@yahoo.com

DOI: 10.30569/adiyamansaglik. 438883

Geliş Tarihi: 29.06.2018

Kabul Tarihi: 10.07.2018

Özet

Amaç: Alt ekstremitte kırıklarının tedavisinde immobilizasyona bağlı tromboembolik olayları önlemek için antikoagulan profiklasisi kullanmak gerekmektedir. Biz bu çalışmada; deneysel bir sıçan kırık modelinde, faktör Xa'nın seçici olarak inhibisyon yapan rivaroksabanın ile kırık iyileşme süreci üzerine etkilerini, enoksaparin ve fondaparinux ile kıyaslamayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmamızda 60 adet Sprague -Dawley cinsi eşit sayıda rat 4 guruba ayrıldı ve Grup 1'e (kontrol grubu) 1 cc salin solüsyonu subkutan, grup 2'ye fondaparinux 1 mg/kg dozunda subkutan, grup 3'e rivaroksaban 3 mg/kg dozunda oral gavaj yoluyla ve grup 4'e enoksaparin 100 anti Xa IU/kg dozunda subkutan olarak, 2 hafta boyunca günde tek doz uygulandı. Tüm gruplar 4. haftada sakrifiye edilerek kırık kallusları akut ve subakut dönemlerde biyomekanik, radyografik ve histopatolojik olarak değerlendirildi.

Bulgular: Makroskopik patolojik hareket varlığı incelendiğinde, gözlemciler arasındaki uyum istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Grup 4'ün tam füzyon istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ve grup 2'deki tüm sıçanlarda tam füzyon gözlemlendi. Radyolojik incelemede; Grup 1'in radyolojik değerlendirme skorları grup 2 ve grup 3'den istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu, grup 4'ün radyolojik değerlendirme skorları grup 2'den istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Histopatolojik sonuçlar değerlendirildiğinde, grup 2 ve grup 3'te skorlar daha yüksek olsa da, tüm grupların histopatolojik skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi.

Sonuç: Çalışmamızda enoksaparin, rivaroksaban ve fondaparinuxun kırık iyileşmesi üzerine herhangi bir olumsuz etkisi görülmemiş olup aksine fondaparinux ve rivaroksabanın bir miktar olumlu etkileri olabileceği düşünülmüştür. Rivaroksaban; oral yolla kullanılabilmesi ve monitörizasyon gerektirmemesi nedeniyle, hastalar tarafından daha kolay tolere edilebileceği ve diğer antikoagulan ajanlara iyi bir alternatif olacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Kemik iyileşmesi, Rivaroksaban, Enoksaparin, Fondaparinux, Rat, Femur Kırığı

Abstract

Objective: Thromboembolic complications due to immobilization in the treatment of lower extremity fractures are the leading problems in treatment. This study was undertaken to examine the effect of a number of different anti-embolic agents, i.e. enoxaparin, fondaparinux, and rivaroxaban, on bone healing in an experimental rat model.

Methods: In our study, 60 rats of the same number of Sprague-Dawley rats were divided into 4 groups. Group 1 received 1 cc saline solution subcutaneously, group 2 fondaparinux 1 mg / kg subcutaneously, group 3 rivaroxaban 3 mg / kg oral gavage and group 4 enoxaparin 100 anti Xa IU / kg subcutaneously once daily for 2 weeks. All groups were sacrificed at 4 weeks and biochemical, radiographic and histopathologic evaluations of fractured calluses in acute and subacute periods were evaluated.

Results: A high inter-rater agreement was found for clinical assessments for the presence of pathological macroscopic mobility in the fracture line. Complete fusion was significantly lower among rats in Group 4 as compared to Groups, 1, 2, and 3. Group 2 had complete fusion. Radiological assessment scores in Group 1 were significantly lower as compared to those in Groups 2 and 3 . Also, Group 4 had significantly lower radiological scores than Group 2. Histopathological assessments showed no statistically significant differences between the study groups, although scores in Groups 2 and 3 were numerically higher.

Conclusion: In this study, enoxaparin, rivaroxaban, and fondaparinux, demonstrated no adverse impacts on bone healing. Rivaroxaban may represent a viable alternative to other anti-thrombotic agents owing to its oral administration, no requirement for therapeutic monitoring, and better patient tolerability.

Keywords: Fracture Healing, Rivaroxaban, Enoxaparin, fondaparinux, rats

Giriş:

Alt ekstremitte kırıklarının tedavisinde immobilizasyona bağlı tromboembolik komplikasyonlar sık karşılaşılan sorunların başında gelmektedir (1,2,3). Özellikle major ortopedik girişimlerde profilaktif perioperatif antikoagülan kullanımı oldukça yaygındır.

Heparin, etkili bir antikoagülan olmasına rağmen, uzun süreli kullanımı; kanama, trombositopeni ve osteoporoz gibi ciddi yan etkileri nedeniyle sınırlıdır (4-6). Meta-analiz çalışmalarında DMAH'lerin, heparin ve warfarin'den güvenli olduğunu ve DVT ve pulmoner emboliden koruyucu etkilerinin daha fazla olduğunu göstermiştir (7,8). Son yıllarda yan etkilerinin daha az olduğu ve antiembolik etkilerinin daha güçlü olduğu ileri sürülen faktör Xa inhibitörlerinin klinik kullanımları yaygınlaşmaya başlamıştır (9,10). Yapılan çalışmalarda postoperatif tromboembolizm riskinin 2-3 aya kadar sürdüğü ve özellikle kalça kırığı cerrahilerinde ve total kalça artroplastilerinde postoperatif 5. haftaya kadar DMAH kullanımının derin ven trombozundan koruduğu gösterilmiştir (11,12).

Bu çalışma ile farklı anti-embolik ajanlar olan enoksaparin, fondaparinux ve rivaroksabanın kırık iyileşmesi üzerine olan etkilerinin, deneysel bir sıçan kırık modelinde, araştırılması amaçlanmıştır. Hipotezimiz; pıhtılaşma kaskatını faktör Xa üzerinden seçici olarak inhibe ederek etkisini gösteren rivaroksabanın kırık iyileşme süreci üzerine etkilerinin sınırlı olacağı yönündeydi.

Metot:

Çalışmamızda 32 adet Sprague-Dawley cinsi erkek sıçan kullanıldı. Çalışma Hastanemiz Deneysel Araştırma ve Beceri Geliştirme Merkezi'nde, öncesinde Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan izin alınarak yapıldı. Çalışmaya dâhil edilen sıçanların ortalama yaşı 2,75 ay (10 hafta- 12 hafta), ağırlıkları ise ortalama 228 gram (193-263 gram)

idi. Çalışma süresince sıçanlara limitsiz olacak şekilde musluk suyu (ad libitum) ve standart kemirgen yemi verildi. Hayvanlar 22°C sıcaklıkta, 12 saat aydınlıkta ve 12 saat karanlıkta kalacak şekilde takip edildiler. Hayvanlar rastgele olarak eşit sayıda 4 gruba ayrıldı ve her kafeste 8 hayvan olacak şekilde laboratuvar ortamında operasyon öncesi 48 saat süre ile izlenildi. **Grup 1**'e (kontrol grubu) 1 cc salin solüsyonu subkutan, grup 2'ye fondaparinuks (Arixtra, GlaxoSmithKline's, İstanbul, Türkiye) 1 mg/kg dozunda subkutan, **grup 3**'e rivaroksaban (Xarelto, Bayer, İstanbul, Türkiye) 3 mg/kg dozunda oral gavaj yoluyla ve grup 4'e enoxaparin (Clexan, Sanofi- Aventis, İstanbul, Türkiye) 100 anti Xa IU/kg dozunda subkutan olarak, 2 hafta boyunca günde tek doz uygulandı. Standardizasyonun sağlanması amacıyla, subkutan uygulama yapılan gruplara oral yolla boş gavaj, grup 3'e de subkutan olarak 0.1 cc salin solüsyonu uygulandı.

Tüm hayvanlar aynı cerrah tarafından opere edildi. Operasyon öncesinde tek doz gentamisin ile cerrahi profilaksi yapıldı. Anestezik olarak inhaler yolla izofloran, induksiyonda %4, idamede ise %2 dozunda kullanıldı. Bonnarens ve ark. tanımladığı kapalı yöntemle ölüm, aşırı parçalanma, yumuşak doku hasarı ve derin enfeksiyon gibi komplikasyonlar tanımlandığı için, mini açık femur kırığı modeli kullanılmasına karar verildi (13). Hayvanlar ameliyat masasına supin pozisyonda yatırıldı ve cerrahi alan hazırlandı. Sağ taraf dizlere anteromedial insizyonla girilerek, patella laterale devrildi ve diz fleksiyona alındı. Femur kondilleri arasından 0,8 mm'lik Kirschner teli, intramedüller olarak yerleştirildi. Tel femur kondilleri hizasından kesildi. Diz ekstansiyona alınarak patella redükte edildi ve kapsül ve cilt dikildi. Takiben sağ uyluk lateralinden 1 cm'lik insizyonla girilip uyluk lateralindeki kaslar split geçilerek, middiyafizel bölgeden bir kosta makası yardımı ile femoral kırık oluşturuldu ve katlar kapatılarak operasyona son verildi. Operasyon sonrası kırıklar radyografik olarak hemen doğrulandı ve guruplara göre ilk doz farmakolojik ajanları uygulandı.

Tüm bu işlemleri takiben 4. haftada sıçanlar genel anestezi altında servikal dislokasyon yöntemiyle sakrifiye edildi. Sıçanlar öldürüldükten sonra sağ femurları kalça ve diz eklemlerinden dezartiküle edildi. Femur üzerindeki yumuşak dokular kallus dokusuna zarar verilmeden nazikçe sıyrıldı. Tüm sağ femurlar klinik, radyolojik ve histolojik olarak incelendi.

Femurlardaki kaynama dokusu, birbirinden bağımsız iki ortopedist tarafından, makroskopik ve iki planda muayene ile subjektif olarak değerlendirildi. Kırık hattında iki planda (antero-posterior/lateral) hiç hareket olmaması tam füzyon (2 puan), bir planda hareket olması orta derecede füzyon (1 puan), her iki planda hareket olması kaynamama (0 puan) olarak yorumlandı (14). Klinik değerlendirmenin ardından direk radyografiler alındı (şekil 1-2). Radyografiler Goldberg sınıflamasına göre skorlandı ve çalışmadan bağımsız iki ayrı ortopedist tarafından değerlendirildi (15).

Radyolojik ve klinik incelemenin ardından tüm femurlar %10'luk formol solüsyonunda 1 hafta bekletilerek fikse edildi. Fiksasyon sonrası %10'luk asetik asit, %0,85'lik NaCl ve %10'luk formalin solüsyonunda dekalsifiye edildiler. Daha sonra parafin bloklara gömülen örnekler 3–4 mikronluk longitudinal kesitler halinde kesildi. Örnekler hematoxilen eosin ile boyandı. İyileşmenin histolojik olarak sınıflaması Huo ve arkadaşlarının yayınladığı histolojik iyileşme skalasına göre yapıldı (16).

İstatistiksel Analiz:

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, median interquartil range) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis

testi, alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında Ki-kare testi kullanılmıştır. Ölçüm güvenilirliği için ağırlıklı kappa ve sınıf içi korelasyon katsayısı kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde, %95 lik güven aralığında değerlendirilmiştir.

Bulgular:

Çalışılan 32 sıçanın hiçbirinde komplikasyon görülmedi. Makroskopik patolojik hareket varlığının araştırıldığı klinik muayene sonuçları incelendiğinde, gözlemciler arasındaki uyum istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($\kappa_w:0,578$ $p=0,0001$). Grup 4'ün tam füzyon varlığı grup 1, grup 2 ve grup 3'ten istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,005$) ve grup 2'deki tüm sıçanlarda tam füzyon gözlemlendi (**Tablo-1**).

Tablo-1: Klinik muayene sonuçları,

	Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4		p
Kaynamama	1	12,50%	0	0,00%	0	0,00%	1	12,50%	
Orta derecede füzyon	0	0,00%	0	0,00%	3	37,50%	6	75,00%	
Tam füzyon	7	87,50%	8	100,00%	5	62,50%	1	12,50%	0,005

Radyolojik incelemeyi yapan iki ayrı gözlemci arasındaki sınıf içi korelasyon kat sayısı 0,793 bulunmuş olup; Grup 1, grup 2, grup 3 ve grup 4'ün radyolojik değerlendirme skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p=0,016$; **Tablo-2**). Grup 1'in radyolojik değerlendirme skorları grup 2 ve grup 3'den istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (sırasıyla, $p=0,005$ ve $p=0,047$), grup 4'ün radyolojik değerlendirme skorları grup 2'den istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,036$).

Histopatolojik sonuçlar değerlendirildiğinde, grup 2 ve grup 3'te skorlar daha yüksek olsa da, tüm grupların histopatolojik skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık

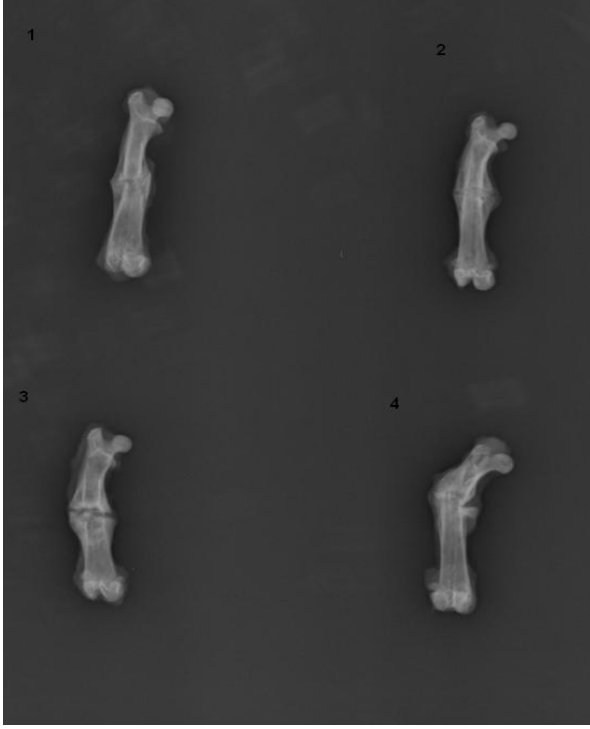
gözlenmedi ($p=0,530$; tablo-3). Farklı histolojik derecelerde kallus oluşum örnekleri **şekil-3** ile **şekil-5** arasında gösterilmiştir.

Tablo-2: Radyolojik değerlendirme sonuçlarının median değerleri ve standart sapmaları

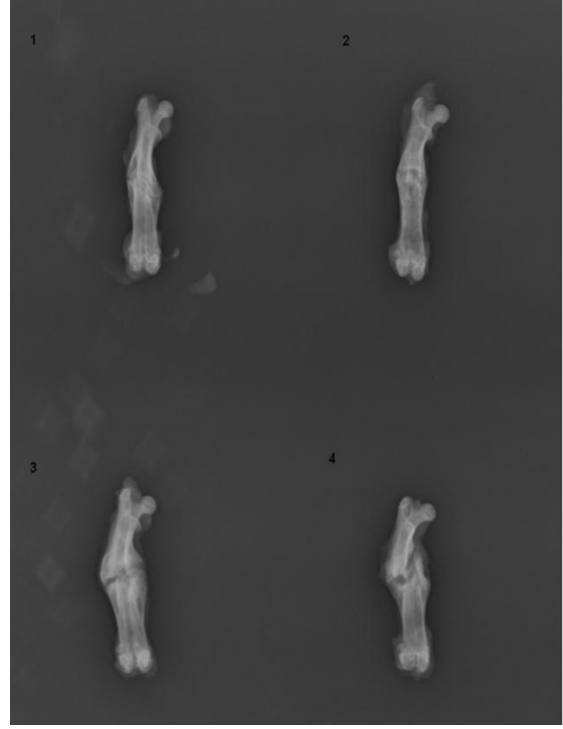
		Radyolojik Değerlendirme
Grup 1	Ort±SS	2±0,46
	Median (IQR)	2 (2-2,375)
Grup 2	Ort±SS	2,75±0,38
	Median (IQR)	3 (2,5-3)
Grup 3	Ort±SS	2,56±0,5
	Median (IQR)	2,75 (2-3)
Grup 4	Ort±SS	2±0,71
	Median (IQR)	2 (1,25-2,5)
p		0,016

Tablo-3: Histolojik sonuçların median değerleri ve standart sapmaları

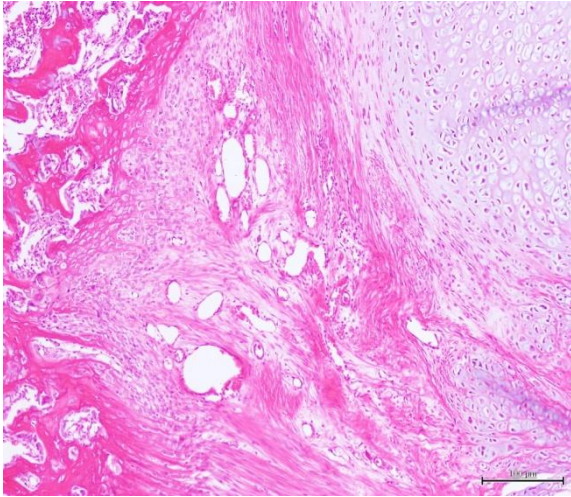
		Histopatolojik Skor
Grup 1	Ort±SS	4,75±2,19
	Median (IQR)	4 (3-7,18)
Grup 2	Ort±SS	6,09±1,37
	Median (IQR)	5,61 (4,95-7,18)
Grup 3	Ort±SS	5,59±1,99
	Median (IQR)	5 (4,5-7,44)
Grup 4	Ort±SS	4,94±3,13
	Median (IQR)	5 (1,87-7,5)
p		0,530



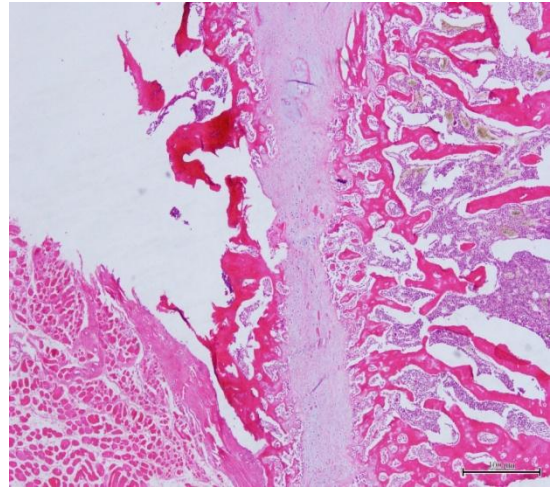
Şekil-1: Grup 2 ilk 4 sıçanın 1. ay femur grafisi örnekleri,



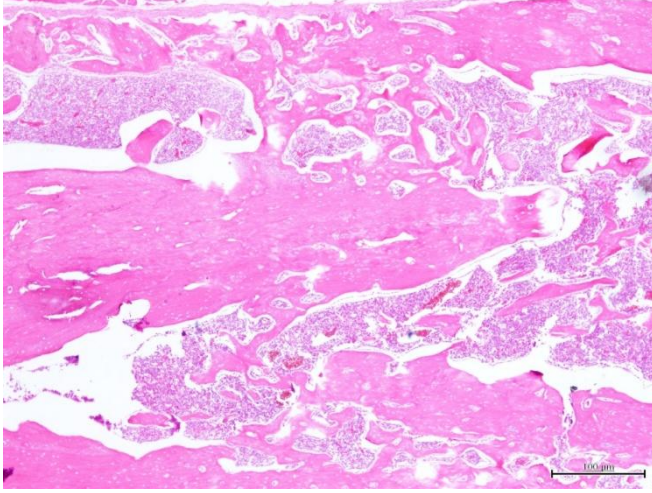
Şekil-2: Grup 3 ilk 4 sıçanın 1. ay femur grafisi örnekleri



Şekil-3: Evre 3 Kallus



Şekil-4: Evre 6 Kallus



Şekil-5: Evre 9 Kallus

Tartışma:

Kırık iyileşmesi ile ilgili mekanizmalar tam olarak bilinmese de, bazı ilaçların kullanımının bu süreçte olumsuz etkileri olabileceği gösterilmiştir. Özellikle venöz tromboemboli olaylarının profilaksisinde kullanılan antikoagulan ajanların kırık iyileşmesindeki etkileri tartışmalıdır (17). Bazı çalışmalarda standart heparinin kemik döngüsü üzerinde osteoporozu neden olma, kemik yıkımını uyarma, kalsiyum kaybını artırma ve kemik yapım-yıkımının azalması gibi olumsuz etkide buldukları gösterilmiştir (18). DMAH'lar ile yapılan benzer çalışmaların çoğunda da, standart heparine göre daha az olmakla beraber, kemik üzerine benzer olumsuz etkiler gösterdikleri ileri sürülmektedir (19) (20-23). Yeni kullanıma giren sentetik antitrombotik ajan olan fondaparinux ve rivaroksaban ile ilgili çalışmalar sınırlı olmasına rağmen kemik döngüsü üzerine herhangi bir olumsuz etkileri henüz belirtilmemiştir (17). Ayrıca bu çalışmalarda, heparin ve benzeri ilaçların kemik üzerine olan olumsuz etkilerinin fondaparinux ve rivaroksaban ile önlenebileceği belirtilmektedir (19). Bizim çalışmamızda enoksaparinin kırık kaynaması üzerine etkileri plaseboya eşdeğer bulunmuştur.

Kırık hattındaki hematoma kırık iyileşmesinde etkilidir. Street (2000) ve arkadaşları yaptığı çalışmalarda; DMAH ların interfragmanter hematoma artırdığını ve hematoma bağlı anormal potasyum artışının endotel hücreleri ve osteoblastların önemli derecede sitostaza sebep olduğunu göstermişlerdir (24).

Fondaparinuxs faktor Xa'nın sentetik ve selektif inhibitörüdür (25). Yapılan çalışmalarda fondaparinuxsun kemik döngüsü üzerine herhangi bir olumsuz etkisi gösterilememiştir (19). Başka bir çalışmada fondaparinuxsun uzun süre antikoagulan tedavi alan hamile kadınlarda daha güvenli ve efektif olduğunu bildirilmiştir (26).

Rivaroksaban ise oral faktor Xa direk inhibitörüdür olup sabit dozda oral alınması ve koagülasyon parametrelerinin takibi gerekmemesi kullanım avantajıdır (27,28). Enoksaparin ve rivaroksabanın total kalça ve diz artroplastisi hastalarında profilaktik antikoagulan etkilerinin eşit olduğu hatta rivaroksabanın daha üstün olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(28,29). Rivaroksabanın kırık kaynaması üzerine etkilerinin incelendiği, Demirtaş ve ark. (2013) yaptığı çalışmada, her hangi bir olumsuz etkiye rastlanmamıştır (17). Çalışmamızda bazı kısıtlamalar mevcuttur. Hayvanlara ağırlıklarına göre hesaplanan, profilaktik insan dozları verilmiş olup ratların metabolizma hızları farklı olduğu için ilaç etkinlik dozları farklı olabilir. Histopatolojik inceleme tek patoloğ tarafından yapılmıştır ve biyomekanik değerlendirme yapılmamıştır.

Çalışmamızda üç ajanında kırık kaynaması üzerine anlamlı bir olumsuz etkisi saptanmadı. Fondaparinuxs uygulanan grupta klinik ve radyolojik olarak, rivaroksaban uygulanan grupta da klinik olarak, plasebo ve enoksaparin gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı olumlu etkiler saptandı. Histopatolojik değerlendirmede ise fondaparinuxs ve rivaroksaban grubunda bir miktar olumlu etkiler saptansa da, bu etkiler istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç olarak çalışmamızda kullanılan enoksaparin, rivaroksaban ve fondaparinuxun kırık iyileşmesi üzerine herhangi bir olumsuz etkileri görülmemiştir. Fondaparinux ve rivaroksabanın bir miktar olumlu etkileri düşünüldüğünde ve özellikle rivaroksabanın oral yolla kullanım ve monitörizasyon gerektirmemesi nedeniyle VTE profilaksisinde iyi bir alternatif olacağı kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. Shackford SR, Davis JW, Hollingsworth-Fridlund P, Brewer NS, Hoyt DB, Mackersie RC. Venous thromboembolism in major trauma. *Am J Surg* 1990;159:365–9.
2. Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L, et al. Prevention of deep vein thrombosis after major knee surgery – a randomized, double-blind trial comparing a low molecular weight heparin fragment (enoxaparin) to placebo. *Thromb Haemost* 1992;67:417–23.
3. Erli H, Melchert M, Rüger M. The effect of low-dosed unfractionated and low-molecular-weight heparins on bone healing in vivo. *Internet J Orthop Surg* 2006;3.
4. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin HL, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001;119(1):64–94.
5. Warkentin TE, Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia. *Prog Hemost Thromb* 1991;10:1–34.
6. Monreal M, Olive A, Lafoz E, Del Rio L. Heparins, coumarin, and bone density. *Lancet* 1991;338(8768):706.
7. Lindner T, Cockbain AJ, El Masry MA, et al. The effect of anticoagulant pharmacotherapy on fracture healing. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9(7):1169–87.
8. Palmer AJ, Kopenhagen K, Kirchhof B, Weber U, Bergemann R. Efficacy and safety of low molecular weight heparin, unfractionated heparin and warfarin for thromboembolism prophylaxis in orthopedic surgery: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Haemostasis* 1997;27:75–84.
9. Turpie AG. Fondaparinux: a factor Xa inhibitor for antithrombotic therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5(6):1373–84.
10. Yen SH, Lin PC, Kuo FC, Wang JW. Thromboprophylaxis after minimally invasive total knee arthroplasty: A comparison of rivaroxaban and enoxaparin. *Biomed J.* 2014;37(4):199-204.
11. Kearon C. Duration of venous thromboembolism prophylaxis after surgery. *Chest* 2003;124:386–92.
12. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest.* 2008;133(6):381–453.
13. Aurégan JC, Coyle RM, Danoff JR, Burky RE, Akelina Y, Rosenwasser MP. The rat model of femur fracture for bone and mineral research: An improved description of expected comminution, quantity of soft callus and incidence of complications. *Bone Joint Res.* 2013;2(8):149-54.
14. Akman S, Gögüs A, Şener N, Bilgiç B, Aksoy B, Seçkin F. Effect of diclofenac sodium on union of tibial fractures in rats. *Adv Ther* 2002;19(3):119–25.

15. Goldberg VM, Powell A, Shaffer JW, Zika J, Bos GD, Heiple KG. Bone grafting: role of histocompatibility in transplantation. *J Orthop Res.* 1985;3(4):389-404.
16. Huo MH, Troiano NW. The influence of ibuprofen on fracture repair: biomechanical, biochemical, histologic and histomorphometric parameters in rats. *J Orthop Res.* 1991;9(3):383-90.
17. Demirtaş A, Azboy I, Bulut M, Uçar BY, Alabalik U, Necmioğlu NS. Investigation of the effects of Enoxaparin, Fondaparinux, and Rivaroxaban used in thromboembolism prophylaxis on fracture healing in rats: *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:1850-6.
18. Matzsch T, Bergqvist D, Hedner U, Nilsson B, Ostergaard P. Heparininduced osteoporosis in rats. *Thromb Haemost.* 1986;56(3):293-4.
19. Say F, İltar S, Alemdaroğlu KB, Özel İ, Aydoğan NH, Gönültaş M. The effect of various types low molecular weight heparins on fracture healing; *Thromb Res.* 2013;131(3):114-9
20. Street JT, McGrath M, O'Regan K, Wakai A, McGuinness A, Redmond HP. Thromboprophylaxis using a low molecular weight heparin delays fracture repair. *Clin Orthop Relat Res* 2000;381:278-89
21. Shaughnessy SG, Young E, Deschamps P, Hirsh J. The effects of low molecular weight and Standard heparin on calcium loss from fetal rat calvariae. *Blood* 1995;86:1368-73.
22. Muir JM, Andrew M, Hirsh J, Weitz JI, Young E, Deschamps P, Shaughnessy SG. Histomorphometric analysis of the effects of standard heparin on trabecular bone in vivo. *Blood* 1996;88:1314-20.
23. Petilla V, Leinonen P, Markkola A, Hiilesmaa V, Kaaja R. Postpartum bone mineral density in women treated for thromboprophylaxis with unfractionated heparin or LMW heparin. *Thromb Haemost* 2002;87:182-6.
24. Street J, Wang JH, Redmond HP. Vascular endothelial growth factor in human fracture hematoma does not confer angiogenic capability in vitro. *Surg Forum* 1999;50:527-9.
25. Walenga MJ, Jeske PW, Bara L, Samama MM, Fareed J. Biochemical and pharmacologic rationale for the development of a synthetic heparin pentasaccharide. *Thromb Res* 1997;86:1-36.
26. Hawkins D, Evans J. Minimising the risk of heparininduced osteoporosis during pregnancy. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4:583-90.
27. Fusaro M, Crepaldi G, Maggis , D'angelo A, Calo L, Miozzo D, Fornasieri A, Gallieni M. Bleeding, vertebral fractures and vascular calcifications in patients treated with warfarin: hope for lower risks with alternative therapies. *Curr Vasc Pharmacol* 2011;9:763-9.
28. Borris LC. Rivaroxaban and dabigatran etexilate: two new oral anticoagulants for extended postoperative prevention of venous thromboembolism after elective total hip arthroplasty. *Arch Orthop Trauma Surg* 2010;130:583-9.
29. Turun S, Banghua L, Yuan Y, Zhenhui L, Ying N, Jin C. A systematic review of Rivaroxaban versus Enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after hip or knee replacement. *Thromb Res* 2011;127:525-34.