

Pengaruh Paparan Nikotin Terhadap Penyembuhan Fraktur

Sharen E. Esau,¹ Elvin C. Angmalisang,² Djon Wongkar²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado

²Bagian Anatomi-Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado

Email: sharenestefani@gmail.com

Abstract: Bone fracture healing process begins with an inflammatory stage, which leads to callus formation and tissue differentiation within the callus and is completed by callus resorption and bone remodeling. Previous studies have shown that nicotine users are more likely to experience prolonged wound healing, higher risk of wound infection, higher incidence of fractures, higher incidence of fracture nonunion, higher risk of malunion, longer time to fuse fractures, and increased risk of osteomyelitis after fracture. The purpose of this study is to determine the effect of nicotine exposure on fracture healing. This study took the form of a literature review with data searches using two databases, namely PubMed and ClinicalKey. The keywords used are nicotine and fracture healing. After being selected based on inclusion and exclusion criteria, 12 literature was obtained which will be reviewed. Research from 12 literature reviewed found that nicotine gave varying results on fracture healing, some of which were attributed to differences in nicotine doses or differences in the experimental animal species studied. In conclusion, nicotine has an effect on fracture healing.

Key words: nicotine, fracture healing

Abstrak: Proses penyembuhan patah tulang dimulai dengan tahap peradangan, yang mengarah pada pembentukan kalus dan diferensiasi jaringan di dalam kalus dan diselesaikan dengan resorpsi kalus dan remodeling tulang. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa pengguna nikotin lebih cenderung mengalami penyembuhan luka yang lama, risiko infeksi luka yang lebih tinggi, insiden patah tulang yang lebih tinggi, insiden fraktur *nonunion* yang lebih tinggi, risiko *malunion* yang lebih tinggi, waktu yang lama untuk penyatuan patah tulang, dan peningkatan risiko osteomielititis setelah fraktur. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh paparan nikotin terhadap penyembuhan fraktur. Penelitian ini berbentuk *literature review* dengan pencarian data menggunakan dua database yaitu PubMed dan ClinicalKey. Kata kunci yang digunakan yaitu nikotin and penyembuhan fraktur. Setelah diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, didapatkan 12 literatur yang akan direview. Penelitian dari 12 literatur yang direview didapatkan bahwa nikotin memberikan hasil yang bervariasi terhadap penyembuhan patah tulang, beberapa diantaranya dianggap berasal dari perbedaan dosis nikotin atau perbedaan spesies hewan percobaan yang diteliti. Sebagai simpulan, nikotin mempunyai pengaruh terhadap penyembuhan fraktur.

Kata kunci: nikotin, penyembuhan fraktur

PENDAHULUAN

Penyakit muskuloskeletal secara luas dianggap remeh dalam relevansinya, tetapi

merupakan penyebab kedua kecacatan di seluruh dunia. Dengan meningkatnya harapan hidup, semakin meningkat banyak-

nya pasien yang akan menderita patah tulang, baik karena olahraga intensif atau penyakit integritas struktural yang diderita seperti osteoporosis. Ada kemajuan baru-baru ini, namun 10-15% pasien dengan kesembuhan yang tidak memuaskan masih tinggi.¹ Tulang memiliki struktur hierarki yang memberi kekuatan yang diperlukan untuk pembebanan fungsional dan mekanisme pengerasan khusus untuk menahan fraktur.² Ketika gaya diterapkan pada tulang di area tertentu (stres), ada regangan yang dihasilkan pada tulang (perubahan panjangnya melebihi panjang aslinya). Fraktur terjadi jika diberikan tekanan pada tulang sedemikian rupa yang melebihi batas elastis sehingga merusak tulang dan patah.³

Fraktur adalah hilangnya kontinuitas suatu tulang karena adanya tindakan traumatis hingga menyebabkan fraktur dan kerusakan pada struktur sekitarnya, sehingga membentuk kompleks perubahan yang membentuk kompleks sekunder.⁴ Tulang bisa cedera karena berbagai mekanisme, termasuk trauma, infeksi, tumor, dan suplai darah yang terganggu.⁵ Fraktur merupakan cedera yang lebih umum, dan dikaitkan dengan biaya perawatan yang melebihi miliaran dolar, hilangnya produktivitas masyarakat, dan kecacatan individu.⁶ Setelah patah tulang terjadi proses penyembuhan patah tulang, yang dipengaruhi oleh faktor intrinsik dan ekstrinsik. Faktor intrinsik meliputi derajat keropos tulang, lokasi fraktur, kualitas tulang, suplai darah, integritas jaringan lunak, dan imobilisasi fraktur. Faktor ekstrinsik yang mungkin memengaruhi yaitu penyembuhan termasuk usia, status gizi, penyakit penyerta, merokok, dan pengobatan.³

Penyembuhan patah tulang merupakan proses yang sangat rumit dan sempurna, telah berhasil menarik perhatian manusia selama bertahun-tahun. Sejumlah besar mekanisme mengenai proses tersebut telah ditentukan, namun banyak yang masih belum diketahui. Penyembuhan patah tulang adalah proses yang unik karena berkembang tanpa pembentukan jaringan parut fibrosa dan dapat didefinisikan sebagai regenerasi berbagai jaringan. Untuk

memperoleh regenerasi tulang yang berfungsi penuh, diperlukan kemajuan proses anatomis, biokimia, dan biomekanik dengan kompatibilitas yang sangat baik.⁷ Prosesnya dimulai dengan tahap peradangan, yang mengarah pada pembentukan kalus dan diferensiasi jaringan di dalam kalus dan diselesaikan dengan resorpsi kalus dan remodeling tulang.⁸

Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa pengguna nikotin lebih cenderung mengalami penyembuhan luka yang lama, risiko infeksi luka yang lebih tinggi, insiden patah tulang yang lebih tinggi, insiden fraktur *nonunion* yang lebih tinggi, risiko *malunion* yang lebih tinggi, waktu yang lama untuk penyatuan patah tulang, dan peningkatan risiko osteomielitis setelah fraktur.⁹ Penelitian terbaru menunjukkan bahwa nikotin menunda penyembuhan tulang, namun, mekanisme molekuler masih belum jelas.¹⁰ Beberapa penulis menyatakan bahwa hal itu mungkin terkait dengan perubahan vaskular (vasokonstriksi dan / atau penurunan vaskularisasi) yang disebabkan oleh paparan nikotin.¹¹ Efek nikotin pada perkembangan tulang bergantung pada dosis yang terpapar, nikotin mengurangi aktivitas osteoblas dan meningkatkan aktivitas osteoklas, dan menunda penyembuhan luka dengan mengurangi regenerasi fibroblas dan makrofag. Penelitian terbaru melaporkan bahwa nikotin menyebabkan kerusakan dengan mengganggu keseimbangan oksidan-antioksidan yang berguna untuk melawan kerusakan ini.¹²

Berdasarkan latar belakang masalah tersebut, maka penulis tertarik untuk melakukan penelitian yang berjudul Pengaruh Paparan Nikotin terhadap Penyembuhan Fraktur. Penelitian ini dilakukan untuk mengkaji lebih lanjut tentang pengaruh paparan nikotin terhadap penyembuhan fraktur.

METODE PENELITIAN

Metode penelitian ini berbentuk *literature review* dengan pencarian data menggunakan dua database yaitu *PubMed* dan *ClinicalKey*. Kata kunci yang

digunakan yaitu *nicotine* dan *fracture healing*. Berdasarkan hasil pencarian literatur pada database tersebut, peneliti mendapatkan artikel sebanyak 37 *PubMed* dan 291 *ClinicalKey* yang sesuai dengan kata kunci tersebut (n=328). Hasil pencarian yang sudah didapatkan kemudian dilakukan skrining berdasarkan judul yang sesuai dengan tema *literature review* didapatkan 151 artikel. Selanjutnya 139 artikel jurnal diskriminasi abstrak dan *fulltext*, berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi didapatkan 12 artikel jurnal.

HASIL PENELITIAN

Berdasarkan hasil seleksi pencarian literatur didapatkan dua belas penelitian eksperimental. (Tabel 1)

BAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian dari literatur-literatur yang direview, nikotin terlibat dalam penyembuhan patah tulang, namun literatur ilmiah tidak konsisten dan tidak lengkap dalam mengevaluasi efek nikotin pada penyembuhan patah tulang. Penelitian pada hewan jumlahnya sedikit dan memiliki hasil yang bervariasi. Penelitian tahun 1998 menemukan bahwa paparan nikotin mengakibatkan penghambatan radiografi, biomekanik, dan klinis dari penyembuhan patah tulang. Sebagai catatan, rata-rata kadar nikotin serum dalam penelitian mereka adalah 61 ng/mL, lebih dari yang diamati pada perokok (10-50 ng/mL) dan 3-6 kali lebih banyak dari yang diamati pada subjek yang menggunakan koyo nikotin untuk berhenti merokok (10-20 ng/mL).¹³

Selanjutnya penelitian tahun 2018, meneliti apakah penyembuhan tulang yang tertunda dapat dikaitkan dengan penghambatan induksi osteoblas dari *homing* BMSC dan migrasi oleh nikotin. Studi menunjukkan bahwa nikotin memengaruhi kelangsungan hidup dan proliferasi sel. Proliferasi sel menentukan jumlah BMSC yang memiliki efek generatif dalam tubuh.

BMSC adalah non-hematopoietik, sel punca multipoten yang dapat berdiferensiasi menjadi osteoblas, kondrosit, adiposit, mioblas dan neuron. Selama penyembuhan tulang, BMSC dari sumsum tulang lokal dan distal ditarik ke lokasi yang terluka oleh faktor kemotaktik dan berdiferensiasi menjadi osteoblas. BMSC adalah sumber penting dari osteoblas selama penyembuhan patah tulang dan sering digunakan dalam memfasilitasi penyembuhan patah tulang, sementara menghambat migrasi BMSC memengaruhi penyembuhan luka. Namun, efek nikotin pada migrasi BMSC jarang diteliti. Dalam penelitian ini, perlakuan dengan nikotin 10 mM menurunkan proliferasi sel dan menyebabkan kematian sel (pada hari pertama). Oleh karena itu, nikotin tergantung pada kondisi pemaparan (waktu dan konsentrasi), menghambat atau menstimulasi proliferasi sel (efek bimodal).¹⁴ Gambar mikro-CT dan analisis menunjukkan penyembuhan cacat pada kelompok nikotin lebih lambat daripada kelompok kontrol. Pada percobaan yang dilakukan, mereka menemukan bahwa, segmen tulang yang melekat pada osteoblas dapat menarik BMSC dan kecenderungannya dihambat oleh nikotin, jumlah SDF-1 yang disekresikan oleh osteoblas menurun pada beberapa konsentrasi nikotin. Oleh karena itu, mereka menunjukkan bahwa penyembuhan patah tulang pada tikus dalam kelompok nikotin tertunda, tetapi tidak menyebabkan dampak negatif yang pasti pada penyatuan akhir, yang serupa dengan hasil dalam praktik klinis. Data yang diperoleh menunjukkan kemungkinan mekanisme kadar nikotin yang rendah dalam mendorong keterlambatan penyembuhan tulang. Di bawah konsentrasi darah nikotin "normal" pada perokok, proliferasi dan osteogenesis osteoblas mungkin tidak terpengaruh secara signifikan. Penghambatan jelas migrasi dan *homing* in vivo dan in vitro menunjukkan bahwa nikotin dapat memengaruhi metabolisme dan pembentukan tulang.¹⁴

Tabel 1. Ringkasan artikel hasil penelitian

Penulis (Tahun)	Populasi Penelitian	Tempat Penelitian	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
Donigan, et al (2012) ¹³	22 kelinci putih Selandia Baru jantan secara acak dimasukkan ke dalam kelompok nikotin atau kelompok kontrol.	Kota Iowa	Eksperimental	Secara signifikan rata-rata kekakuan yang dinormalisasi lebih rendah pada kelompok nikotin dibandingkan dengan kelompok kontrol. Terdapat 3 <i>nonunion</i> pada kelompok nikotin dibandingkan dengan tidak ada pada kelompok kontrol.
Zhang, et al (2018) ¹⁴	36 mencit jantan dibagi menjadi 4 kelompok masing-masing 6 mencit, 2 sebagai kelompok nikotin dan 2 sebagai kelompok kontrol.	Wuhan	Eksperimental	Uji CCK8 meningkat secara signifikan pada konsentrasi nikotin tinggi 1 mM. Hasil mikro CT menunjukkan nikotin memperlambat penyembuhan patah tulang.
Hastrup, et al (2010) ¹⁵	84 tikus Sprague-Dawley jantan dibagi menjadi 4 kelompok: (1) <i>pump saline</i> , (2) <i>pump saline</i> +oral tembakau, (3) <i>pump saline</i> / nikotin+oral tembakau, dan (4) <i>pump saline</i> +oral nikotin / tembakau.	Denmark	Eksperimental	Torsi akhir rata-rata untuk nikotin oral/tembakau secara signifikan lebih tinggi daripada saline. Kekakuan median untuk nikotin oral/tembakau dan nikotin pompa+tembakau secara signifikan lebih tinggi daripada saline. Rata-rata penyerapan energi untuk nikotin/tembakau oral secara signifikan lebih tinggi daripada nikotin pompa+tembakau
Skott, et al (2006) ¹⁶	104 ekor tikus Sprague-Dawley jantan diacak menurut BB menjadi 4 kelompok, diberi nikotin, ekstrak tembakau, ekstrak tembakau+nikotin, dan garam.	Denmark	Eksperimental	Torsi ultimate dan torsi pada titik leleh kelompok ekstrak tembakau berkurang sebesar 21% dan 23%, dibandingkan dengan kelompok saline, dan 20% dan 26% , dibandingkan dengan kelompok nikotin.
Abulencia, et al (1999) ¹⁷	Tikus betina, Sprague-Dawley dibagi menjadi 3 kelompok yang terdiri dari 16 ekor. Satu kelompok sebagai kontrol dan kelompok lain menerima nikotin dosis rendah atau dosis tinggi.	New Haven	Eksperimental	Volume tulang paling rendah pada kelompok dosis tinggi pada 3 minggu. Tingkat pembentukan tulang secara signifikan lebih rendah pada kelompok dosis tinggi dibandingkan dengan kontrol pada kedua titik waktu.

Sambungan Tabel 1.

Penulis (Tahun)	Populasi Penelitian	Tempat Penelitian	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
Yorganci gil, et al (1998) ¹⁸	28 ekor tikus Wistar albino jantan dibagi secara acak dalam kelompok eksperimental	Urbana	Eksperimental	Skor menurun secara signifikan pada tikus yang diberi nikotin baik pada hari ke 7 dan 21.
Raikin, et al (1998) ¹⁹	40 kelinci putih Selandia Baru dibagi secara acak menjadi kelompok eksperimen dipapar nikotin dan kelompok kontrol diberi plasebo.	Ohio	Eksperimental	Berat badan kelinci dalam kelompok nikotin lebih rendah daripada kelinci dalam kelompok kontrol. Tidak ada korelasi antara berat badan yang bertambah dan penyembuhan patah tulang.
Rayapati, et al (2014) ²⁰	60 ekor tikus Wistar betina dibagi menjadi 3 kelompok. Kelompok A dan B sebagai kelompok eksperimen dan kelompok C sebagai kontrol.	India	Eksperimental	Kerusakan penyembuhan tulang yang signifikan baik pada tahap awal dan akhir. Nikotin secara signifikan mengganggu penyembuhan tulang pada tahap awal.
Hollinger et al (1998) ²¹	60 tikus Long-Evans jantan dibagi untuk menerima salah satu dari tiga dosis nikotin (12,5, 25, dan 50 mg/L)	Portland, Oregon	Eksperimental	Setelah 28 hari, lokasi donor dalam kelompok 1 memiliki lebih banyak tulang baru daripada kelompok 2 (50,0 mg / L nikotin), kelompok 3 (semua dosis nikotin), dan kelompok 4 (12,5 dan 25,0 mg / L nikotin).
Eda Kaya et al (2019) ²²	52 tikus Sprague-Dawley jantan dibagi dalam 4 kelompok utama: kontrol, vitamin C, nikotin, dan nikotin + vitamin C.	Instanbul, Turkey	Eksperimental	Nikotin secara signifikan menurunkan pembentukan tulang baru dan skor penyembuhan tulang dalam evaluasi histopatologi.
Ma, et al (2010) ¹⁰	30 kelinci putih Selandia Baru dewasa dibagi ke dalam kelompok nikotin atau kelompok kontrol, dengan 15 di setiap kelompok.	Hong Kong	Eksperimental	Nikotin secara signifikan mengubah ekspresi gen yang terkait dengan angiogenesis dan osteogenesis.
Ma, et al (2011) ²³	20 kelinci secara acak dimasukkan ke dalam kelompok nikotin dan kelompok kontrol, 10 ekor di setiap kelompok.	Hong Kong	Eksperimental	Penyembuhan tulang yang tertunda terdeteksi pada kelompok nikotin melalui pemeriksaan histologis.

Penelitian hewan *in vivo* juga menunjukkan nikotin itu saja tidak dapat menghambat penyembuhan patah tulang. Sebuah penelitian dilakukan untuk membandingkan efek nikotin dan ekstrak tembakau tanpa nikotin pada kekuatan mekanik penyembuhan patah tulang femur pada model tikus. Mereka menemukan bahwa ekstrak tembakau tanpa nikotin secara signifikan menurunkan kekuatan mekanik dari penyembuhan patah tulang pada 21 hari penyembuhan. Nikotin saja tidak secara signifikan memengaruhi kekakuan atau torsi hingga kegagalan. Tingkat serum nikotin adalah 40-50 ng /mL, konsisten dengan tingkat yang terlihat pada orang yang merokok 1-2 bungkus per hari.¹³

Dalam penelitian 2010 menggunakan model fraktur tertutup yang diberikan nikotin baik dalam pompa osmotik atau secara oral (dengan tembakau oral) dengan dosis yang menginduksi kadar kortisol serum yang serupa dengan yang diamati pada perokok harian. Konsisten dengan penelitian mereka sebelumnya tentang efek terpisah dan gabungan dari nikotin dan tembakau pada penyembuhan patah tulang, variasi sifat torsi dari penyembuhan patah tulang diamati. Ketika nikotin diberikan secara oral (dengan tembakau oral), penyembuhan patah tulang memiliki kekuatan torsi yang lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol. Tidak ada perbedaan dalam kekuatan yang terjadi dibandingkan dengan kontrol ketika nikotin diberikan dalam pompa osmotik (dengan tembakau oral), atau ketika tembakau oral diberikan sendiri. Kekakuan untuk nikotin oral dan pompa (dengan tembakau oral) lebih tinggi dari pada kontrol saline. Energi untuk nikotin / tembakau oral lebih tinggi daripada nikotin pompa (dengan tembakau oral). Perbandingan metode pemberian yang menjadi fokus utama penelitian ini tidak berbeda nyata. Efek waktu paparan sebelum patah tulang dan waktu penyembuhan setelah patah tulang tidak dievaluasi dalam penelitian ini. Titik waktu yang lebih lama pasca patah tulang dapat memungkinkan lebih banyak konsolidasi

patah tulang dan bukti penyembuhan terjadi.¹⁵

Penelitian tahun 2014, digunakan enam puluh tikus wistar betina sehat berumur 3-4 bulan dengan berat badan 150-200 gram. Tikus dibagi secara acak menjadi tiga kelompok (A, B dan C) yang masing-masing kelompok terdiri dari 20 ekor tikus. Kelompok A dan B diambil sebagai kelompok eksperimen dan kelompok C sebagai kontrol. Konsentrasi nikotin 3 mg / kg berat badan hewan diberikan dengan interval dua kali sehari sesuai dengan tinjauan literatur. Konsentrasi yang ditetapkan cukup untuk memberikan kadar nikotin serum yang berkorelasi dengan perokok manusia yang mengonsumsi rata-rata 10-20 batang rokok per hari. Suntikan subkutan dipilih untuk pemberian obat karena rute sistemik ini meningkatkan ketersediaan hayati obat dibandingkan dengan pemberian oral. Ketika membandingkan efek nikotin pada penyembuhan tulang dengan kontrol, hasilnya menunjukkan jumlah yang signifikan secara statistik dari pengisian tulang pada defek kelompok kontrol pada minggu kedua dan keempat penyembuhan. Hasil ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan pada tahun 1998 yang menyatakan bahwa penyembuhan tulang lebih parah dipengaruhi pada tahap selanjutnya daripada pada tahap awal penyembuhan tulang karena sel-sel endogen yang signifikan dan faktor-faktor pemberi sinyal meningkatkan aliran penyembuhan terlepas dari efek nikotin.²⁰

Penelitian tahun 2006 menunjukkan bahwa ekstrak tembakau merusak kekuatan mekanik dari penyembuhan patah tulang dalam model ini, sedangkan pemberian nikotin tampaknya tidak memengaruhi kekuatan mekanik, ketika diberikan dalam dosis yang menginduksi kadar nikotin serum yang serupa dengan yang diamati pada perokok harian. Data nikotin ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan tahun 1999 yang menunjukkan bahwa tikus yang diobati dengan jumlah nikotin yang sama (3 mg / kg / hari) memiliki kekuatan mekanis normal untuk penyembuhan patah tulang setelah 3 dan 6 minggu. Penelitian

tahun 1999 juga menggunakan dosis nikotin tiga kali lipat lebih tinggi dan pengobatan ini menyebabkan penurunan kekuatan patah tulang setelah 3 minggu penyembuhan. Namun, dosis nikotin yang lebih tinggi ini tidak memengaruhi kekuatan mekanik setelah 6 minggu penyembuhan. Dilakukan juga penelitian dengan menggunakan nikotin dalam dosis 9 mg/kg/hari dan menemukan bahwa kekuatan mekanik dari *osteotomy* tibialis poros tengah menurun 34% setelah 8 minggu penyembuhan. Dengan demikian, hasil yang bervariasi telah melaporkan efek nikotin pada penyembuhan patah tulang, beberapa di antaranya dapat dianggap berasal dari perbedaan dosis nikotin atau perbedaan spesies hewan percobaan yang diteliti.¹¹

SIMPULAN

Nikotin mempunyai pengaruh terhadap proses penyembuhan fraktur, secara signifikan menghambat laju radiografi dan biomekanik serta kekuatan penyembuhan patah tulang panjang pada kelinci. Penyembuhan patah tulang pada tikus dalam kelompok nikotin hasilnya tertunda, tetapi tidak menyebabkan dampak negatif yang pasti pada penyatuan akhir. Paparan konsentrasi nikotin dosis rendah dapat memengaruhi pembentukan tulang dengan menghambat migrasi dan pelepasan BMSC.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Schlundt C, El Khassawna T, Serra A, Dienelt A, Wendler S, Schell H, et al. Macrophages in bone fracture healing: Their essential role in endochondral ossification. *Bone*. 2018;106:78-89.
- Fazzalari NL. Bone fracture and bone fracture repair. *Osteoporos Int*. 2011;22(6):2003-6.
- Jones MS, Waterson B. Principles of management of long bone fractures and fracture healing. *Surg (United Kingdom)*. 2020; 38(2):91-9.
- Filho FdASB, Mendonça PG, Silva GEB, Santos OJd, Garcia JBS, Cartagenes MdSdS. The analysis of alendronate action in bone fracture healing in rats. *J Clin Orthop Trauma*. 2020 Oct;11(Suppl 5):S856-60.
- Sathyendra V, Darowish M. Basic science of bone healing. *Hand Clin*. 2013;29(4):473-81.
- Ghiasi MS, Chen J, Vaziri A, Rodriguez EK, Nazarian A. Bone fracture healing in mechanobiological modeling: A review of principles and methods. *Bone Reports*. 2017;6:87-100.
- Buza JA, Einhorn T. Bone healing in 2016. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2016;13(2):101-5.
- Vavva MG, Grivas KN, Carlier A, Polyzos D, Geris L, Van Oosterwyck H, et al. Effect of ultrasound on bone fracture healing: A computational bioregulatory model. *Comput Biol Med*. 2018;100:74-85.
- Messner MK, Chong ACM, Piatt BE. Impact of Cigarette Smoking on Re-operation and Revision Surgery after Femoral Neck Fracture Treatment. *Kans J Med*. 2020;13;195-201.
- Ma L, Zheng LW, Sham MH, Cheung LK. Effect of Nicotine on Gene Expression of Angiogenic and Osteogenic Factors in a Rabbit Model of Bone Regeneration. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(4): 777-81. doi:10.1016/j.joms.2009.07.102
- Daffner SD, Waugh S, Norman TL, Mukherjee N, France JC. Effect of serum nicotine level on posterior spinal fusion in an in vivo rabbit model. *Spine J*. 2015;15(6):1402-8

12. Yılmaz H, Ertekin T, Atay E, Nisari M, Susar Güler H, Al Ö, Payas A, Yılmaz S. Antioxidant role of melatonin against nicotine's teratogenic effects on embryonic bone development. *Iran J Basic Med Sci* 2018; 21:787-93.
13. Donigan JA, Fredericks DC, Nepola J V, Smucker JD. The effect of transdermal nicotine on fracture healing in a rabbit model. *J Orthop Trauma*. 2012;26(12):724-7.
14. Zhang J, Wan Q, Yu X, Cheng G, Ni Y, Li Z. Low-dose nicotine reduces the homing ability of murine BMSCs during fracture healing. *Am J Transl Res*. 2018;10(9):2796-809.
15. Hastrup SG, Chen X, Bechtold JE, et al. Effect of nicotine and tobacco administration method on the mechanical properties of healing bone following closed fracture. *J Orthop Res*. 2010;28(9):1235-9.
16. Skott M, Troels TA, Chen X. Tobacco Extract but Not Nicotine Impairs the Mechanical Strength of Fracture Healing in Rats. *J Orthop Res*. 2006;24:1472-9.
17. Abulencia AE, Friedlaender GE, Troiano NW, Patel TC. The Influence of Nicotine on Fracture Reapirs in Rats. 45th Annual Meeting, Orthopaedic Research Society, February 1-4, 1999, Anaheim, California. p.342.. Available from: <https://www.ors.org/Transactions/45/0342.PDF>
18. Yorgancigil H, Özerdemoglu RA, Korkusuz F, Erdoğan N, Mumcu EF. The Effect of Nicotine on Fracture Healing in Rats. *J of Musculoskeletal Res*. 1998;2(4): 289-96.
19. Raikin SM, Landsman JC, Alexander VA, Froimson MI, Plaxton NA. Effect of nicotine on the rate and strength of long bone fracture healing. *Clin Orthop Relat Res*. 1998;353:231-7.
20. Rayapati DK, Mallya KP, Prashanth NT, et al. Effect of nicotine on bone healing in rats - a histological study. *Al Ameen J Med Sci*. 2014;7(2): 169-74.
21. Hollinger JO, Schmitt JM, Hwang K, Buck D. Impact of nicotine on bone healing. *J Biomed Mater Res*. 1999;45(4):294-301.
22. Akça EK, Atalay B, Öner B. Histopathologic and Immunohistochemical Investigation of the Effects of Vitamin C on Bone Healing in Rats Exposed to Nicotine. *J Oral Maxillofac Surg*. 2020;78(2):194.e1-4.
23. Ma L, Sham MH, Zheng LW, Cheung LK. Influence of low-dose nicotine on bone healing. *J Trauma*. 2011;70(6):E117-21.