



## Pengaruh Pemberian Bifosfonat terhadap Pasien dengan Fraktur Tulang Panjang Pasca *Open Reduction Internal Fixation* (ORIF)

### Influence of Biphosphonate Administration on Patient with Long Bone Fracture Post *Open Reduction Internal Fixation* (ORIF)

Jessie I. Ijong,<sup>1</sup> Haryanto Sunaryo,<sup>2</sup> Rangga Rawung<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Bedah, Bagian Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

<sup>2</sup>Divisi Ortopedi Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

Email: [jessieijong013@student.unsrat.ac.id](mailto:jessieijong013@student.unsrat.ac.id), [harry\\_ks@yahoo.com](mailto:harry_ks@yahoo.com)

Received: December 27, 2023; Accepted: February 18, 2024; Published online: April 18, 2024

**Abstract:** Clinical, radiographic, and laboratory tests can be used to evaluate bone healing of fractured bone. This study aimed to analyze the impact of bisphosphonate medication on the prognosis of patients receiving open reduction internal fixation (ORIF) for long bone fractures. This was a randomized controlled trial study. Information was gathered prospectively, meaning that osteocalcin level was checked on each patient who fulfilled the study's eligibility requirements. The non-parametric Mann-Whitney test or the bivariate T test was the employed statistical test. Linear regression test was applied to multiple variables. The results showed that the average age of men and women was 36 years, with a 6:4 gender ratio. Patients were divided into two groups, namely the bisphosphonate and the control groups. The average pre-ORIF osteocalcin level was 12 ng/mL. In comparison to controls, patients taking oral bisphosphonates had a slightly higher mean (12.9 vs 11.5 ng/mL;  $p=0.017$ ). This difference maintained following ORIF, when the mean osteocalcin level in the bisphosphonate group increased to roughly 20 ng/mL whereas it was only 16 ng/mL in the control group ( $p=0.002$ ). The callus index of the patients pre-ORIF did not significantly differ from the mediolateral or anteroposterior aspects. After ORIF, differences started to be noticed where both methods of measuring the callus index produced identical results for patients on oral bisphosphonates (median 1.2) and controls (median 1.1). In conclusion, administration of sodium bisphosphonate has an influence on patients experiencing long bone fractures and open reduction internal fixation (ORIF).

**Keywords:** long bone fracture; osteocalcin; callus; bisphosphonate

**Abstrak:** Penyembuhan tulang (*union*) dapat dinilai dari pemeriksaan klinis, radiologis, dan laboratorium. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh pemberian bifosfonat terhadap luaran pasien fraktur tulang panjang pasca *open reduction internal fixation* (ORIF). Jenis penelitian ialah studi *randomized controlled trial*. Informasi dikumpulkan secara prospektif, yaitu setiap pasien yang memenuhi kriteria penelitian diambil datanya dan diperiksa kadar osteokalsin. Uji bivariat yang digunakan ialah uji T atau uji non parametrik Mann-Whitney, serta uji multivariat menggunakan regresi linear. Hasil penelitian mendapatkan rasio laki-laki : perempuan sebesar 6:4 dengan rerata usia 36 tahun, yang dibagi atas kelompok bifosfonat dan kelompok kontrol. Kadar osteokalsin pra ORIF secara umum sekitar 12 ng/mL. Nilai rerata tersebut sedikit lebih tinggi pada kelompok bifosfonat dibandingkan kontrol (12,9 vs 11,5 ng/mL;  $p = 0,017$ ). Perbedaan tersebut terus bertahan pasca ORIF di mana rerata kadar osteokalsin mencapai sekitar 20 ng/mL pada kelompok bifosfonat sedangkan kontrol 16 ng/mL ( $p=0,002$ ). Indeks kalus para pasien sampel pra ORIF relatif tidak berbeda baik dilihat dari aspekus anteroposterior maupun mediolateral. Perbedaan mulai terdeteksi pasca ORIF di mana kedua pendekatan penilaian indeks kalus tersebut memberikan hasil yang sama untuk pasien dengan bifosfonat oral (median 1,2) maupun kontrol (median 1,1). Simpulan penelitian ini ialah pemberian natrium bifosfonat memiliki pengaruh terhadap pasien fraktur tulang panjang dengan *open reduction internal fixation* (ORIF).

**Kata kunci:** fraktur tulang panjang; osteokalsin; kalus; bifosfonat

## PENDAHULUAN

Fraktur adalah putusnya atau gangguan kontinum jaringan tulang yang disebabkan oleh trauma langsung atau tidak langsung. Trauma akibat fraktur dapat berupa trauma langsung atau tidak langsung, seperti fraktur femur dan tibia akibat benturan pada tungkai bawah. Efek trauma pada tulang tergantung pada jenis, intensitas, dan arah trauma. Trauma benda tajam langsung atau trauma tumpul yang kuat dapat mengakibatkan patah tulang yang memiliki luka terbuka, yang disebut fraktur terbuka.<sup>1,2</sup>

Penyembuhan tulang merupakan suatu proses metabolisme fisiologi yang kompleks pada tulang fraktur yang melibatkan berbagai macam zat biokimia, seluler, hormonal, dan mekanisme patologi. Penyembuhan tulang (*union*) dapat dinilai dari pemeriksaan klinis, radiologis, dan laboratorium. Beberapa faktor dapat mengganggu penyembuhan tulang sehingga terjadi *delayed union* dan bahkan *non-union*. Faktor sistemik yang memengaruhi penyembuhan fraktur meliputi usia, nutrisi, penyakit sistemik seperti diabetes melitus dan osteoporosis, hormonal yaitu hormon tiroid dan hormon pertumbuhan. Faktor lokal yang memengaruhi penyembuhan fraktur yaitu jenis tulang, derajat kerusakan tulang, kerusakan vaskular, proses imobilisasi, dan fraktur intraartikuler.<sup>3</sup>

Bifosfonat digunakan untuk pengobatan pada penyembuhan tulang.<sup>4</sup> Obat ini memiliki ketertarikan tinggi terhadap mineral tulang karena bifosfonat mengikat kristal hidroksiapatit. Retensi tulang terhadap bifosfonat tergantung pada tempat hidroksiapatit. Biasanya bifosfonat digabungkan dengan tempat dimana remodeling tulang yang aktif.<sup>5</sup> Peran utama bifosfonat ialah menghambat peran dan aktivitas dari osteoklas, dan menstimulasi pembentukan osteoklas matang, sehingga proses ini mencegah penyerapan tulang.<sup>6</sup>

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan suatu studi *randomized controlled trial*. Informasi dikumpulkan secara prospektif, yaitu setiap pasien yang memenuhi kriteria penelitian diambil datanya dan diperiksa kadar osteokalsin. Rancangan penelitian ini memungkinkan peneliti mengukur pengaruh perlakuan (intervensi) pada kelompok eksperimen dengan cara membandingkan kelompok eksperimen dengan kelompok kontrol. Kelompok intervensi mendapatkan bifosfonat oral (dua minggu pasca operasi) sedangkan kelompok kontrol tidak mendapatkan bifosfonat oral. Pemeriksaan kadar osteokalsin dan indeks kalus dilakukan sebelum pemberian bifosfonat dan 4-8 minggu kemudian saat kelompok di *follow-up*. Penelitian dilakukan di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado dengan jumlah sampel penelitian ini 36 pasien. Data penelitian dianalisis secara univariat sesuai jenis variabel dengan numerik Mean  $\pm$  SD (Median & IQR) dan kategorial frekuensi absolut dan proporsi untuk melihat pengaruh bifosfonat terhadap osteokalsin dan indeks kalus (*callus index*) dengan uji bivariat uji T atau uji non-parametrik Mann-Whitney dan uji multivariat dengan menggunakan regresi linear.

## HASIL PENELITIAN

Analisis data secara keseluruhan melibatkan 36 pasien fraktur tulang panjang dengan ORIF. Terdapat 18 pasien yang menerima tambahan bifosfonat oral pasca ORIF sedangkan 18 lainnya hanya mendapatkan terapi standar (Tabel 1). Secara keseluruhan, proporsi pasien laki-laki dan perempuan berada dalam rasio 6:4. Median usia pasien sekitar 36 tahun dengan pusat distribusi 50% antara 34 dan 42 tahun, yaitu pasien yang mendapatkan bifosfonat oral cenderung lebih muda daripada pasien kontrol (35 vs 42 tahun;  $p=0,002$ ). Kadar osteokalsin pra ORIF secara umum sekitar 12 ng/mL. Nilai *mean* tersebut sedikit lebih tinggi pada pasien dengan bifosfonat oral dibandingkan kontrol (12,9 vs 11,5 ng/mL;  $p=0,017$ ). Perbedaan tersebut terus bertahan pasca ORIF di mana *mean* kadar osteokalsin mencapai sekitar 20 ng/mL pada kelompok bifosfonat oral sedangkan kontrol 16 ng/mL ( $p=0,002$ ). Indeks kalus pasien pra ORIF relatif tidak berbeda baik dilihat dari aspek anteroposterior (AP) maupun mediolateral (ML). Perbedaan mulai terdeteksi pasca ORIF di mana kedua pendekatan penilaian indeks kalus tersebut memberikan hasil yang sama untuk pasien dengan bifosfonat oral (median 1,2) maupun kontrol (median 1,1).

Tabel 1 memperlihatkan perubahan kadar osteokalsin dan nilai indeks kalus pra dan pasca ORIF secara visual, juga menampilkan hasil uji statistik terhadap perubahan angka-angka tersebut. Besar nilai kesemuanya positif yang menandakan bahwa terjadi kenaikan pasca ORIF di ketiga parameter luaran yang digunakan, yaitu osteokalsin naik hampir 6,00 ng/mL ( $p < 0,001$ ) dan indeks kalus meningkat sekitar 0,1.

**Tabel 1.** Karakteristik pasien fraktur tulang panjang dalam penelitian

Variabel	Total (N = 36)		Kontrol (n=18)		Bifosfonat (n=18)		p <sup>a</sup>
	Mean (SD)	Median ( $Q_1 - Q_3$ )	Mean (SD)	Median ( $Q_1 - Q_3$ )	Mean (SD)	Median ( $Q_1 - Q_3$ )	
Kelamin, n (%)							
Laki-laki	22,0 (61)	*	11,0 (61)	*	11,0 (61)	*	
Perempuan	14,0 (39)	*	7,0 (39)	*	7,0 (39)	*	1,000
Usia	*	35,5 (34,0 – 42,2)	*	41,5 (35,0 – 44,0)	*	34,5 (32,0 – 37,8)	0,002
Kadar osteokalsin							
Pra ORIF	12,2 (1,8)	*	11,5 (1,5)	*	12,9 (1,8)	*	0,017
Pasca Orif	*	17,0 (15,0 – 20,0)	*	16,0 (15,0 -16,8)	*	20,0 (17,2 – 24,8)	0,002
Indeks kalus, aspektus anteroposterior							
Pra ORIF	1,0 (0,0)	*	1,0 (0,0)	*	1,0 (0,0)	*	0,144
Pasca ORIF	*	1,1 (1,1 – 1,2)	*	1,1 (1,1 – 1,1)	*	1,2 (1,2 – 1,2)	<0,001
Indeks kalus, aspektus mediolateral							
Pra ORIF	1,0 (0,0)	*	1,0 (0,0)	*	1,0 (0,0)	*	0,491
Pasca ORIF	*	1,1 (1,1 – 1,2)	*	1,1 (1,1 – 1,1)	*	1,2 (1,2 – 1,2)	<0,001

Catatan: SD standar deviasi,  $Q_1$  kuartil I,  $Q_3$  kuartil III, ORIF *Open Reduction Internal Fixation*; <sup>a</sup>Nilai p hasil uji t atau Mann-Whitney untuk variabel numerik, uji  $X^2$  untuk variabel kategorial

Pengaruh pemberian bifosfonat oral terhadap perubahan osteokalsin dan indeks kalus dari pasien pasca ORIF dianalisis secara formal. Tabel 2 dan Gambar 1 memperlihatkan bahwa untuk osteokalsin, bifosfonat tampak meningkatkan kadar serum dari penanda ini sekitar 3,83 ng/mL yang setelah pengontrolan faktor usia dan jenis kelamin pasien menjadi lebih tinggi yaitu 4,68 ng/mL. Sementara itu pada indeks kalus, besar peningkatannya sekitar 0,12 berdasarkan pengamatan anteroposterior ataupun 0,11 bila mengikuti hasil penilaian foto mediolateral. Hasil tersebut tidak berubah setelah kalkulasinya disesuaikan dengan usia ataupun jenis kelamin pasien sampel.

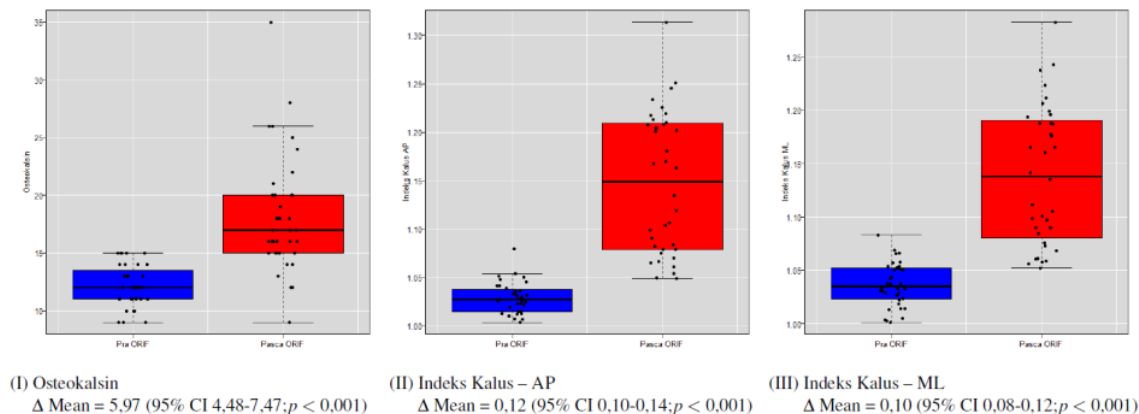
## BAHASAN

Penelitian ini melibatkan 36 sampel terdiri dari pasien laki-laki dan perempuan usia dewasa yaitu 34-42 tahun di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou, Manado. Penelitian ini dilakukan selama 3-4 bulan pada pasien dengan fraktur tulang panjang seperti femur, tibia, fibula, humerus, radius dan ulna. Penyembuhan tulang operasi ORIF atas indikasi fraktur tulang panjang yang dinilai lewat indikator kalus dan osteokalsin. Penelitian ini memberi hasil kedua variabel memiliki pengaruh perlakuan (intervensi). Kadar osteokalsin dan indeks kalus pada kelompok perlakuan menggunakan natrium bifosfonat menunjukkan adanya pengaruh bermakna.

Penanda remodeling tulang, seperti osteokalsin serum, dapat digunakan untuk menilai osteoporosis dan untuk memprediksi risiko patah tulang pada orang tua, terutama pada perempuan. Kepadatan mineral tulang yang mencerminkan massa dan kekuatan tulang, juga memprediksi patah tulang pinggul terkait osteoporosis.

**Tabel 2.** Pengaruh pemberian bifosfonat pada perubahan kadar osteokalsin dan indeks callus

Luaran	Univariat		Multivariat	
	$\beta$ (95% CI)	p	$\beta$ (95% CI)	p
Osteokalsin	3,83 (1,10; 6,57)	0,007	4,68 (1,61; 7,75)	0,005
Indeks Kalus – AP	0,12 (0,11; 0,14)	<0,001	0,12 (0,11;0,14)	<0,001
Indeks Kalus – ML	0,11 (0,09; 0,13)	<0,001	0,11 (0,08;0,13)	<0,001



**Gambar 1.** Perubahan kadar osteocalcin dan nilai indeks kalus pra dan pasca ORIF

Catatan: CI *confidence interval*; AP aspekus anterioposterior; ML aspekus mediolateral; Model regresi multivariat mengontrol usia dan jenis kelamin pasien

Tingkat rerata osteokalsin juga meningkat secara bermakna pada perempuan pasca menopause yang osteoporosis dibandingkan individu non osteoporosis. Korelasi negatif ditemukan antara tingkat osteokalsin dan kepadatan mineral tulang pada pasca menopause. Nilai rerata osteokalsin serum dan kepadatan mineral tulang antara subjek osteoporosis dan non osteoporosis berbeda bermakna secara statistik. Peningkatan pergantian tulang bertepatan dengan kerusakan trabekuler pada perempuan osteoporosis kelompok usia pasca menopause. Kombinasi penanda biokimia dan kepadatan mineral tulang mungkin merupakan prediktor yang lebih baik dari risiko patah tulang daripada ketika dinilai oleh keduanya masing-masing. Penanda biokimia dari pergantian tulang tidak dapat menjadi pengganti pengukuran kepadatan mineral tulang serial, tetapi mungkin berguna ketika dipertimbangkan dalam hubungannya dengan pengukuran kepadatan mineral tulang.<sup>4</sup>

Bifosfonat digunakan dalam pengobatan osteoporosis untuk menekan aktivitas osteoklas, yang kemudian menurunkan kadar osteokalsin. Osteokalsin, protein yang disekresikan oleh osteoblas dan dilepaskan dari matriks tulang selama resorpsi tulang osteoklastik, telah ditemukan untuk mengontrol kadar glukosa darah dengan meningkatkan produksi insulin dan sensitivitas. Sebuah penelitian menyatakan pengobatan bifosfonat untuk osteoporosis dapat mengurangi kadar osteokalsin tetapi perubahan ini tidak terkait dengan perubahan metabolisme glukosa.<sup>5</sup>

Hong et al<sup>7</sup> mengevaluasi kemungkinan interaksi efek metabolik dalam jalur mevalonat antara amino-bifosfonat dan vitamin K. Tingkat serum osteokalsin tidak berkarboksilasi (*undecarboxylated*) diukur pada pengguna amino-bifosfonat dalam hubungannya dengan kejadian fraktur insidental. Tingkat osteokalsin tidak berkarboksilasi pada pengguna bifosfonat amino ialah risiko independen yang bermakna untuk fraktur insidental. Karena osteokalsin tidak berkarboksilasi diukur setelah fraktur insidental terjadi, diperkirakan bahwa perbedaan kadar osteokalsin tidak berkarboksilasi antara pasien dengan dan tanpa fraktur insiden mungkin telah mencerminkan terjadinya fraktur tetapi bukan kekurangan vitamin K pada tulang.<sup>7</sup>

Dewasa ini dilaporkan bahwa aksi biologik bifosfonat amino dan aktivasi vitamin K memiliki titik kontak, yaitu molekul *geranylgeranylation*.<sup>8</sup> Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan fraktur insidental selama pengobatan bifosfonat amino mungkin kekurangan

vitamin K dalam tingkat selular tulang akibat tingkat osteokalsin tidak berkarboksilasi yang lebih tinggi. Hal ini merupakan laporan pertama yang menunjukkan kegunaan mengukur osteokalsin tidak berkarboksilasi pada pengguna bifosfonat amino dalam hal prediksi fraktur. Karena osteokalsin tidak berkarboksilasi menurun setelah pengobatan vitamin K2, maka penggunaan bersamaan vitamin K2 dengan bifosfonat amino mungkin efektif dalam mencegah terjadinya patah tulang baru pada pasien dengan kadar osteokalsin tidak berkarboksilasi yang lebih tinggi selama pengobatan dengan hanya bifosfonat amino.<sup>11,12</sup>

Pembentukan dan pertumbuhan kalus merupakan bagian terpenting dalam proses penyembuhan fraktur sekunder. Pertumbuhan kalus dapat diamati secara radiografi dan diukur dengan menggunakan indeks kalus yang didefinisikan sebagai diameter maksimum kalus dibagi dengan diameter tulang. Ketika indeks kalus diplot terhadap waktu untuk setiap pasien, titik dimana fraktur mulai berubah bentuk ditunjukkan oleh titik tertinggi dari kurva, diamati sebagai fitur yang konsisten terlepas dari metode fiksasi. Hal ini terjadi rata-rata pada 2 ½ minggu setelah pelepasan gips (14 minggu pasca cedera), 5 minggu setelah pelepasan fiksator eksternal (22 minggu pasca cedera) dan 27 minggu pasca cedera untuk intrameduler.<sup>11,12</sup>

Untuk pasien fiksasi eksternal individual, kekakuan fraktur dan indeks kalus meningkat dengan waktu pasca fraktur. Ketika kekakuan fraktur mencapai 15 Nm/deg, indeks kalus ML mulai menurun sedangkan indeks kalus AP terus meningkat pada tingkat yang lebih lambat, menunjukkan kalus berlalu, atau akan segera mencapai maksimumnya.<sup>13,14</sup> Dengan memeriksa dan mengukur perubahan lebar kalus radiografi selama penyembuhan fraktur (indeks kalus), dihipotesiskan bahwa titik akhir penyatuan fraktur dapat diidentifikasi hanya dari radiografi. Hasil yang diperoleh menunjukkan kemungkinan untuk mengidentifikasi titik akhir penyembuhan dengan mengukur indeks kalus dan waktu terjadinya titik akhir akan berbeda untuk perawatan fraktur yang berbeda.<sup>11,15,16</sup>

Indeks kalus biasanya dapat diukur dari radiografi standar yang diperoleh selama tindak lanjut rutin dari sebagian besar fraktur namun dapat juga digunakan pencitraan digital untuk melakukan pengukuran tersebut. Pengukuran dapat dilakukan dengan baik dari film biasa menggunakan penggaris secara kasat mata. Analisis citra digital telah terbukti hingga 20 kali lebih akurat, tetapi dalam aplikasi khusus ini *overexposure* mengurangi ukuran jenis kalus sedangkan *underexposure* dapat memberikan kesan bahwa bayangan jaringan lunak ialah kalus.<sup>11,13</sup> Indeks kalus yang diperoleh dibandingkan dengan pengukuran kekakuan fraktur yang obyektif. Korelasi antara kedua pengukuran itu, paling baik, sedang, dan ini berada di bidang yang sama dengan tekukan yang terjadi Ketika pengukuran kekakuan fraktur dilakukan. Studi sebelumnya di area ini juga menunjukkan korelasi yang buruk antara parameter radiografi (seperti diameter kalus, volume kalus, visibilitas garis fraktur, remodeling kalus) dan kekakuan fraktur torsional.<sup>17,18</sup>

Puncak dalam indeks kalus ialah fitur yang dapat diamati pada sebagian besar pasien yang diteliti dan dapat digunakan sebagai indikator bahwa penyembuhan telah berhenti dan remodeling telah dimulai. Pengamatan puncak tersebut sangat tergantung pada frekuensi radiografi dan, khususnya pada tahap terakhir pengobatan ketika pemeriksaan radiografi mungkin dilakukan lebih jarang sehingga puncak indeks kalus dapat dengan mudah terlewatkan.<sup>11,16</sup> Dengan demikian indeks kalus berpotensi menjadi pengukuran yang berguna untuk mengukur penyembuhan fraktur, terutama jika tidak ada metode lain. Kesederhanaannya berarti dapat dengan mudah diterapkan pada pasien yang frakturnya diobati dengan metode fiksasi tidak kaku yang menghasilkan kalus eksternal. Meskipun tidak terkait kuat dengan kekakuan fraktur, hal ini menghasilkan pengukuran yang menunjukkan perkembangan penyembuhan dan dengan menentukan waktu untuk mencapai indeks kalus maksimum dapat digunakan untuk membandingkan antar metode pengobatan.<sup>18</sup>

Pada penelitian ini didapatkan pemberian natrium bifosfonat pada kelompok eksperimen mendapatkan hasil bermakna dengan hasil osteokalsin naik hampir 6,00 ng/mL dan indeks kalus meningkat sekitar 0,1 ( $p < 0,001$ ). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian natrium bifosfonat memiliki pengaruh terhadap pasien ORIF, namun pengukuran osteokalsin mungkin lebih berguna untuk menilai risiko fraktur pada pasien yang menerima pengobatan bifosfonat. Pertumbuhan

kalus dapat diamati secara radiografi dan diukur dengan menggunakan *callus index* yang didefinisikan sebagai diameter maksimum kalus dibagi dengan diameter tulang dengan rentan waktu 4-6 minggu secara berkala untuk mendapatkan hasil yang maksimal.

## SIMPULAN

Pemberian natrium bifosfonat memiliki pengaruh terhadap pasien fraktur tulang panjang dengan *open reduction internal fixation* (ORIF).

## Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Lower limb. Clinically Oriented Anatomy (7th ed). Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2006 . p. 566-8.7
2. Blom A, Warwick D, Whitehouse M. Apley and Solomon's System of Orthopaedics and Trauma (10th ed). Boca Raton: CRC Press; 2017.
3. Ma Rongiu G, Dolci A, Verona M, Capone A. The biology and treatment of acute long- bones diaphyseal fractures: overview of the current options for bone healing enhancement. Bone Reports [Internet]. 2020;12(January):100249. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2020.100249>
4. Einhorn TA, Gerstenfeld LC. Fracture healing: mechanisms and interventions. Nat Rev Rheumatol [Internet]. 2015;11(1):45–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2014.164>
5. Lazar AC, Pacurar M, Campian RS. Bisphosphonates in bone diseases treatment. Rev Chim (Bucharest). 2017;68(2):246-9. Doi: 10.37358/RC.17.2.5429
6. Ivaska K. Osteocalcin. Novel insights into the use of osteocalcin as a determinant of bone metabolism. Institute of Biomedicine, Department of Anatomy, University of Turku, Finland Annales Universitatis Turkuensis, Medica-Odontologica, Turku, Finland, 2005
7. Hong S, Koo J, Hwang JK, Hwang Y-C, Jeong I-K., Ahn KJ, et al. Changes in serum osteocalcin are not associated with changes in glucose or insulin for osteoporotic patients treated with bisphosphonate. J Bone Metab. 2013;20(1):37. Available from: <https://doi.org/10.11005/JBM.2013.20.1.37>
8. Chin K-Y, Ekeuku SO, Trias A. The role of geranylgeraniol in managing bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. Front Pharmacol. 2022;13:878556. Doi: 10.3389/fphar.2022.878556
9. Shiraki,M, Yamazaki Y, Shiraki Y, Hosoi T, Tsugawa N, Okano T. High level of serum undercarboxylated osteocalcin in patients with incident fractures during bisphosphonate treatment. Journal of Bone and Mineral Metabolism (JBMM). 2010;28(5):578–84. Available from: <https://doi.org/10.1007/S00774-010-0167-2/METRICS>
10. Corrales LA, Morshed S, Bhandari M, Miclau T 3rd. Variability in the assessment of fracture-healing in orthopaedic trauma studies. J Bone Joint Surg Am. 2008;90:1862–8. Doi: 10.2106/JBJS.G.01580
11. Marsh D. Concepts of fracture union, delayed union and nonunion. Clin Orthop Relat Res. 1998;355S:S22–S30. Doi: 10.1097/00003086-199810001-00004
12. Blokhuis TJ, de Bruine JH, Bramer JA, den Boer FC, Bakker FC, Patka P, et al. The reliability of plain radiography in experimental fracture healing. Skeletal Radiol. 2001;30(3):151-6. Doi: 10.1007/s002560000317
13. Bould M, Barnard S, Learmonth ID, Cunningham JL, Hardy JR. Digital image analysis: Improving accuracy and reproducibility of radiographic measurement. Clin Biomech. 1999;14(6): 434–7. Doi: 10.1016/s0268-0033(98)00113-2
14. Cunningham JL, Kenwright J, Kershaw CJ. Biomechanical measurements of fracture repair. J Med Eng Technol. 1990;14(3):92-101. Doi: 10.3109/03091909009015420
15. Den Boer FC, Bramer JA, Patka P, Bakker FC, Barentsen RH, Feilzer AJ. Quantification of fracture healing with three-dimensional computed tomography. Arch Orthop and Trauma Surg. 1998;117(6-7):345–50. Doi: 10.1007/s004020050263
16. Joslin CC, Eastaugh-Waring SJ, Hardy JRW, Cunningham JL. Weight bearing after tibial fracture as a guide to healing. Clin Biomech. 2008;23(3):329–33. Doi: 10.1016/j.clinbiomech.2007.09.013
17. McClelland D, Thomas PBM, Bancroft G, Moorcroft CI. Fracture healing assessment comparing stiffness measurements using radiographs. Clin Orthop Relat Res. 2007;457:214–19. Doi:

10.1097/BLO.0b013e31802f80a8

18. Sarmiento A, McKellop HA, Llinas A, Park SH, Lu B, Stetson W, et al. Effect of loading and fracture motions on diaphyseal tibial fractures. *J Orthop Res.* 1996;14(1):80-4. Doi: 10.1002/jor.1100140114