

Effect of Teriparatide (CinnoPar®) in Treatment of Nonunion Bone Fractures

Masoud Shayestehazar¹,
Mohammad hossein Kariminasab¹,
Ghasem Janbabaie²,
Salman Ghafari¹,
Mehran Razavipour³,
Sara Mahdavi⁴,
Abolfazle Kazemi⁵,
Iman Sadeghian⁵

¹ Associate Professor, Orthopedic Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Associate Professor, Department of Hematology and Oncology, Gastrointestinal Cancer Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Assistant professor of orthopedic surgery, Orthopedic research center, Mazandaran University of Medical Science, Sari, Iran

⁴ Medical Student, Student research committee, Mazandaran University of medical sciences, Sari, Iran

⁵ Resident in Orthopedic Surgery, Orthopedic Research center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received October 17, 2018 ; Accepted December 1, 2018)

Abstract

Background and purpose: Nonunion of bone fracture is a clinical and treatment challenge. Satisfactory repair of orthopedic fractures is of great importance and systemic treatment is used to achieve this goal. This study aimed to investigate the effect of Teriparatide (CinnoPar®) on nonunion fractures.

Materials and methods: A quasi-experimental study was conducted in 17 patients with nonunion bone fractures. Radiographic evaluation was performed before the intervention and nonunion was confirmed by a radiologist. Then, all patients received Teriparatide for three months. Afterwards, a control x-ray image was taken to assess the outcome.

Results: Sixteen patients (mean age: 45.18±20.51) with nonunion fracture were evaluated, including nine males and seven females. The mean time after the accident was 50 ±24.48 weeks. Femoral bone was the most reported impaired site (n=8). After treatment with Teriparatide (CinnoPar®) improvements were seen in 10 patients (P= 0.002).

Conclusion: Treatment with CinnoPar® was found to be effective to some extent. However, due to the small sample size in this study, the efficacy of CinnoPar® needs further assessments.

Keywords: CinnoPar®, nonunion, bone fracture, teriparatide

J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 29 (173): 75-82 (Persian).

* **Corresponding Author: Mohammadhossein Kariminasab**- Orthopedic Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: mhkariminasab@gmail.com)

اثر داروی سینوپار (تری پاراتید) در درمان جوش نخوردن شکستگی های استخوان های بلند اندام ها

مسعود شایسته آذر¹

محمد حسین کریمی نسب¹

قاسم جان بابایی²

سلمان غفاری¹

مهران رضوی پور³

سارا مهدوی⁴

ابوالفضل کاظمی⁵

ایمان صادقیان⁵

چکیده

سابقه و هدف: جوش نخوردن شکستگی استخوانی یک چالش درمانی برای جراحان و متخصصین می باشد. یکی از راهکارهای درمانی جهت تحقق این هدف، درمان سیستمیک است. این مطالعه با هدف تعیین اثر داروی سینوپار (تری پاراتید) در شکستگی های جوش نخورده استخوان های بلند انجام شده است.

مواد و روش ها: این مطالعه نیمه تجربی بر روی 16 بیمار مبتلا به شکستگی جوش نخورده استخوان های بلند انجام شده است. در این مطالعه قبل از مداخله درمانی، گرافی از محل شکستگی تهیه شده و پس از تایید جوش نخوردن توسط رادیولوژیست، بیمار تحت درمان 3 ماهه با داروی سینوپار (تری پاراتید) قرار گرفت. بعد از این مدت مجدداً برای هر بیمار گرافی تهیه شد تا بهبودی و اثربخشی درمان ارزیابی شود.

یافته ها: میانگین سنی 16 بیمار مورد بررسی $45/18 \pm 20/51$ سال بود. از این تعداد 9 نفر مذکر و 7 نفر مونث بودند. میانگین مدت زمان سپری شدن از حادثه $50/00 \pm 24/48$ هفته بوده است. بیشترین محل آسیب دیده در بیماران ناحیه فمور (8 مورد) بوده است. از میان 16 بیمار بعد از درمان نشانه های بهبودی در 10 بیمار رویت شد ($P=0/002$).

استنتاج: تا حدودی از نتایج این مطالعه می توان نتیجه گرفت که درمان انجام شده با سینوپار موثر بوده است ولی به علت تعداد کم نمونه هم چنان اثربخشی واقعی داروی سینوپار ناشناخته باقی مانده است.

واژه های کلیدی: سینوپار، جوش نخوردن، شکستگی استخوانی، تری پاراتید

مقدمه

به حالتی اطلاق می شود که طبق نظر پزشک متخصص راهکار درمانی دیگری جهت بهبود شکستگی وجود نداشته باشد و روند ترمیم شکستگی متوقف شده باشد (2). ترمیم شکستگی فرایندی است که شامل بازسازی

جوش نخوردن (non-union) به حالتی از استخوان گفته می شود که فرایند بهبود بیولوژیک طبیعی به صورت بهبود جامد و استخوانی بدون درمان بیش تر و اضافی رخ ندهد (1). هم چنین در تعریف دیگر nonunion

E-mail: mhkariminasab@gmail.com

مؤلف مسئول: محمد حسین کریمی نسب - ساری: دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مرکز تحقیقات ارتوپدی

1. دانشیار، مرکز تحقیقات ارتوپدی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

2. دانشیار، گروه خونشناسی-آنکولوژی، مرکز تحقیقات سرطان گوارش، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

3. استادیار، مرکز تحقیقات ارتوپدی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

4. دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

5. دستیار ارتوپدی، مرکز تحقیقات ارتوپدی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

© تاریخ دریافت: 1395/7/25 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1396/1/28 تاریخ تصویب: 1397/9/10

سازمان یافته و خودبه‌خودی بافت استخوانی و به دست آوردن پایداری مکانیکال می‌باشد. ترمیم از ابتدای زمان جراحی آغاز می‌شود و به سمت تکثیر بافتی پیش رفته و در نهایت موجب بهبودی کامل می‌شود (3). پاسخ بیولوژیک سریع در محل شکستگی یک پاسخ التهابی به صورت خونریزی و تشکیل هماتوم شکستگی است. پاسخ ترمیمی به سرعت در حضور سلول‌های استخوان‌ساز از محل پریوست و اندوستیوم و سلول‌های هماتوپوئیک با توانایی ترشح فاکتورهای رشد آغاز می‌شود (4). به دنبال بهبود شکستگی، بازسازی استخوانی بر اساس قانون Wolff's پیشرفت می‌نماید. فرایند ترمیم، شامل هر دو عامل استخوان‌سازی داخل‌غشایی و انکوندرال، نیازمند پایداری مکانیکال، خون‌رسانی کافی و مناسب، تماس استخوانی خوب و پاسخ مناسب اندوکرین و متابولیک است. پاسخ بیولوژیک وابسته به نوع و وسعت جراحی و نوع درمان می‌باشد (5). در غیاب فیکساسیون سفت و سخت، ثبات قطعات استخوانی از طریق تشکیل کال استخوانی پریوستیال و اندوستیال تامین می‌شود. در صورتی که مکان شکستگی خون‌رسانی خوبی داشته باشد، فرایند تشکیل کالوس پیشرفت می‌نماید و در سطوح شکستگی توسعه می‌یابد که این امر موجب پایداری شکستگی می‌شود (6). بهبود مستقیم استخوانی بدون تشکیل کال اکسترنال استخوانی و به صورت محو شدن تدریجی خط شکستگی رخ می‌دهد. این فرایند نیازمند خون‌رسانی کافی و خصوصاً استحکام محل شکستگی می‌باشد. در مواقعی که بین قطعات شکستگی فاصله وجود داشته باشد بهبود با فاصله (gap healing) رخ می‌دهد (7). بهبود غیر مستقیم استخوانی در شکستگی‌هایی رخ می‌دهد که با استحکام کم‌تری شامل: فیکساسیون اینترا مدولاری، cerclage wiring، Tension band wiring، فیکساسیون اکسترنال و فیکساسیون با پیچ و پلاک فیکس می‌شوند. بهبود به واسطه ترکیبی از تشکیل کالوس اکسترنال و استخوان‌سازی انکوندرال رخ می‌دهد (8). بیش‌ترین موارد مورد نیاز جهت بهبود شکستگی شامل: پایداری

مکانیکال، خون‌رسانی بافتی کافی و تماس استخوان به استخوان می‌باشند (9). فقدان هر یک از این موارد بافت استخوانی را مستعد جوش نخوردن می‌سازد. این عوامل ممکن است تحت تاثیر شدت آسیب، فیکساسیون جراحی نامناسب و ضعیف و یا ترکیبی از این دو مورد قرار گیرند (10). مراحل ارزیابی بیمار شاید حیاتی‌ترین قدم در راه درمان بیمار باشد و زمانی آغاز می‌شود که جراح تصمیم بگیرد که یک جوش نخوردگی را چگونه درمان کند. هدف از ارزیابی پیدا کردن علت جوش نخوردن استخوان و درمان آن است. در این راه مرحله اول اخذ شرح حال کامل از بیمار است و در مرحله بعد معاینه فیزیکیال قرار دارد. سایر ارزیابی‌ها نیز شامل بررسی‌های رادیولوژیک و آزمایشگاهی می‌شود (11). به طور واضح هدف درمان بهبود شکستگی است اما این تنها هدف نیست زیرا که در مفاصل و استخوان‌های فاقد عملکرد، درد، خشکی و دفورمیتی پیامدهای ناخوشایندی هستند که اکثر بیماران حتی آن‌هایی که شکستگی‌شان بهبود یافته نیز با آن مواجه هستند که این امر بسیار مهم و قابل توجه است. تاکید موجود بر بازگرداندن بهترین عملکرد به اندام بیمار و خود فرد در طی درمان و بعد از آن می‌باشد. مراحل درمان می‌بایست طوری تنظیم شود که پیش‌گویی‌کننده نارسایی‌ها و نقایص احتمالی پیش رو باشد تا بتوان به این وسیله راهکار درمانی مناسبی را اتخاذ نمود (12). سینوپار یکی از داروهای درمان پوکی استخوان در خانم‌های یائسه است که این خانم‌ها با خطر بالای شکستگی استخوان مواجه هستند. برای درمان افزایش تراکم استخوان در مردانی که دارای بیماری هیپوگنادال استئوپورزیس هستند نیز به کار می‌رود که این مردان با خطر بالای شکستگی استخوان مواجه هستند. هم‌چنین سینوپار برای درمان بیماری بیماران مبتلا به استئوپورزیس که به مدت طولانی است تحت درمان با گلوکوکورتیکوئید بوده و با خطر بالای شکستگی استخوان مواجه هستند به کار می‌رود. ریسک بالای شکستگی استخوان می‌تواند به دلیل پوکی استخوان و یا

سینیوپار (تری پاراتید) با دوز 250 mgr روزانه به صورت تزریقی قرار گرفتند. طی این مدت 3 ماه با بیماران تماس گرفته شده تا از صحت مصرف دارو اطمینان حاصل شود. هم چنین ارزیابی های بالینی هرماه انجام شد تا روند درمان بیمار کنترل شود. بعد از این مدت مجدداً از محل شکستگی بیماران گرافی تهیه شد و جهت بررسی جوش خوردن بافت استخوانی از کمک متخصصین رادیولوژی استفاده شد. اطلاعات به دست آمده توسط نرم افزار آماری SPSS نسخه 22 آنالیز شد و برای تعیین اثربخشی مداخله مذکور از آزمون Mc-Nemar استفاده شد و P-value کم تر از 0/05 به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

یافته ها

در ابتدای مطالعه از تعداد کل 26 بیمار، 9 نفر به دلایل مختلفی از قبیل عدم رضایت جهت شرکت در مطالعه، عدم مصرف مناسب دارو و عدم پاسخ گویی به تماس های تلفنی صورت گرفته از جانب محققین طرح بابت پیگیری از مطالعه خارج شدند. یک بیمار نیز به علت سابقه دریافت کورتیکواستروئیدها از مطالعه خارج شد. در نهایت 16 بیمار جهت اجرای کامل تمامی مراحل طرح تحقیقاتی انتخاب و وارد مطالعه شدند. از این میان 9 نفر مذکر و 7 نفر مونث بودند. میانگین سنی بیماران مطالعه شده 20، 51 ± 45 و 18 سال بود.

از نظر مکانیسم ایجاد شکستگی 5 بیمار به دنبال تصادف با موتور، 8 بیمار تصادف با اتومبیل و 3 بیمار طی سقوط از ارتفاع دچار شکستگی شده بودند. میانگین مدت زمان سپری شدن از حادثه در بیماران بررسی شده $48 \pm 50/00$ هفته بوده است (جدول شماره 1).

توزیع فراوانی محل شکستگی که قبل از درمان دچار عدم جوش خوردن شده بودند شامل 8 مورد فمور، 3 مورد تیبیا، 3 مورد هومروس و 2 مورد رادیوس بود. نتایج این مطالعه نشان داد که شکستگی 10 بیمار به دنبال مصرف داروی سینیوپار بهبود یافته بود و در 6 بیمار

ناتوانی در درمان پوکی استخوان با داروهای دیگر باشد (13). مطالعات انجام شده حاکی از اثر بخشی داروی تری پاراتید در درمان جوش نخوردن (non-union) شکستگی های استخوان های بلند می باشد (13) و سینیوپار نیز به عنوان داروی ساخت داخل کشور به صورت ویال های 3 میلی لیتر حاوی 250 میکروگرم دارو عرضه می شود. هدف از این مطالعه نیز تعیین اثر داروی سینیوپار (تری پاراتید) در درمان جوش نخوردن (non-union) شکستگی های استخوان های بلند است.

مواد و روش ها

این مطالعه نیمه تجربی بر روی بیمارانی که دچار شکستگی های جوش نخورده استخوانی در استخوان های بلند اندام ها شده بودند، انجام شد. بیمارانی که شرایط ذیل را داشتند وارد مطالعه شدند:

1- بیماران دچار عدم جوش خوردگی، شکستگی استخوان های بلند بعد از فیکساسیون مناسب در مراکز درمانی دانشگاه علوم پزشکی مازندران
2- بیمارانی که دچار تحلیل محل شکستگی قابل رویت در گرافی شده و تندرینس در محل شکستگی داشتند که این شواهد 6 ماه بعد از فیکساسیون جراحی مناسب نیز هم چنان وجود داشته است که بیانگر جوش نخوردن شکستگی بوده است.

3- بیماران دچار عدم جوش خوردگی که سابقه بیش از یک بار جراحی و فیکساسیون را داشته اند.

در کل تعداد 26 بیمار جهت بررسی در این مطالعه انتخاب شدند که از این تعداد 16 بیمار وارد مطالعه شدند. 10 بیمار دیگر به دلایلی از قبیل عدم رضایت شرکت در مطالعه، مصرف کورتیکواستروئیدها، سابقه نقص ایمنی و دیابت از مطالعه خارج شدند.

از عضو دارای شکستگی جوش نخورده کلیه بیماران قبل از مداخله درمانی گرافی تهیه شده و بعد از تایید عدم جوش خوردگی توسط یک متخصص رادیولوژی، بیماران به مدت 3 ماه تحت درمان با داروی



تصویر شماره 2: گرافی رخ و نیم رخ شکستگی فمور قبل (A) و بعد از درمان (B) در موردی که جوش خوردگی حاصل نشد.

بحث

در این مطالعه از سینیوپار (تری پاراتید) جهت درمان nonunion بعد از جراحی های استخوانی استفاده شد. در مطالعه حاضر شواهد رادیولوژیک نشان داد که اغلب بیماران (10 مورد) به دنبال مصرف سه ماهه دارو دچار بهبود شکستگی شدند. در مطالعه ای که توسط Tarantino و همکارانش بر روی 34 بیمار انجام شد نتایج حاکی از تسریع روند بهبودی در شکستگی بیماران بوده است (14).

یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور بر روی 102 بیمار زن یا نسه دچار شکستگی دیستال رادیوس نشان داد که درمان با 20 میلی گرم سینیوپار موجب بهبود شکستگی در زمان کوتاهی شده است هر چند که وجود برخی عوامل مخدوش کننده مانع دستیابی به نتیجه دلخواه در ارتباط با میزان اثربخشی تری پاراتید در بهبود nonunion می شود ولی با این وجود این دارو توانسته در مطالعات مختلف کارآمد باشد (15). بر اساس مطالعات و جستجوهای صورت

نیز درمان انجام شده تاثیری نداشت ($P=0/002$). شکستگی بیماران قبل از درمان با سینیوپار که تحت عمل جراحی و فیکساسیون داخلی قرار گرفته بودند نیز به این درمانها جواب نداده و دچار non-union شدند (تصاویر شماره 1 و 2).

جدول شماره 1: خصوصیات دموگرافیک و بالینی بیماران دچار Non-union شکستگی تحت درمان با سینیوپار

ردیف	جنسیت	سن (سال)	مکانیسم تروما	محل شکستگی	مدت سپری شدن از زمان حادثه (هفته)	وضعیت شکستگی بعد از 3 ماه
1	مرد	44	تصادف با موتور	فمور چپ	28	جوش نخورده
2	مرد	67	سقوط از ارتفاع	هومروس راست	25	جوش نخورده
3	مرد	22	تصادف با موتور	فمور راست	32	جوش نخورده
4	زن	72	سقوط از ارتفاع	فمور راست	44	جوش نخورده
5	زن	74	تصادف با اتومبیل	شفت رادیوس راست	40	جوش نخورده
6	مرد	21	تصادف با موتور	فمور راست	21	جوش نخورده
7	زن	30	تصادف با اتومبیل	فمور راست	28	جوش نخورده
8	مرد	26	تصادف با موتور	فمور چپ	48	جوش نخورده
9	زن	57	سقوط از ارتفاع	شفت رادیوس چپ	48	جوش نخورده
10	مرد	30	تصادف با موتور	فمور چپ	30	جوش نخورده
11	زن	55	تصادف با اتومبیل	هومروس راست	72	جوش نخورده
12	زن	30	تصادف با اتومبیل	هومروس راست	72	جوش نخورده
13	مرد	20	تصادف با اتومبیل	تیبا راست	96	جوش نخورده
14	زن	45	تصادف با اتومبیل	فمور راست	48	جوش نخورده
15	مرد	80	تصادف با اتومبیل	تیبا راست	72	جوش نخورده
16	مرد	50	تصادف با اتومبیل	تیبا چپ	96	جوش نخورده



تصویر شماره 1: گرافی رخ و نیم رخ شکستگی تیبا قبل (A) و بعد از درمان (B) درمان با سینیوپار در موردی که جوش خوردگی اتفاق افتاد.

گرفته مطالعه حاضر اولین مطالعه در کشور ما بوده که در آن به بررسی اثر تری پاراتید در شکستگی‌های nonunion پرداخته است.

Chintamaneni و همکارانش اولین مورد شکستگی جوش نخورده شکستگی استرنال را که به درمان با سینیوپار پاسخ داده را گزارش کردند. در این مطالعه پاسخ به درمان بعد از 6 ماه در بررسی‌های رادیولوژیک قابل رویت بود (16). درمان شکستگی‌های استخوان‌های بلند خصوصاً شکستگی‌های باز، همیشه چالش برانگیز بوده است. سن بالا، دیابت، درمان با کورتیکواستروئید، پوکی استخوان و عوامل مکانیکی فرد را مستعد تاخیر و یا اختلال در جوش خوردن شکستگی می‌کنند (2). تخمین زده می‌شود که بروز nonunion حدود 2/5 درصد می‌باشد که می‌تواند تا 13 الی 16 درصد نیز افزایش یابد. اغلب موارد nonunion با نقایص استخوانی، کیفیت پایین استخوان، آسیب‌های وسیع بافت نرم و الگوهای شکستگی نامساعدی همراهی دارند (17).

Gardner و همکارانش ذکر کردند که nonunion در یک سوم دیستال فمور شایع‌ترین محل بوده و اغلب به دنبال شکستگی‌های خرد شده وسیع دیده می‌شود (18). روش‌های فیکساسیون داخلی و خارجی را می‌توان برای درمان چنین شکستگی‌هایی به کار برد. در حال حاضر پیوند استخوان اتولوگ استاندارد طلایی برای بهبود جوش نخوردگی‌های استخوانی نوع آتروفیک می‌باشد. درد پس از عمل، عفونت، صدمات عصبی یا عروقی و ناراحتی محل برداشتن پیوند استخوانی ممکن است اجرای این روش را پیچیده سازد (19).

Panagiotis در مطالعه خود گزارش کرد که جریان خون مناسب جهت حفظ محیط بیولوژیک مطلوب برای بافت حیاتی است درحالی‌که ثبات استخوانی اصول مکانیک مطلوب را فراهم می‌سازد. استخوان یک بافت دینامیک است و هورمون پاراتیروئید متابولیسم استخوانی و هومئوستاز کلسیم را در مایع داخل و خارج

سلولی از طریق اثر مستقیم بر استئوبلاست‌ها و سلول‌های استرومال و هم‌چنین فعال‌سازی غیر مستقیم استئوکلست‌ها تنظیم می‌نماید (20). مطالعات مختلف به بررسی میزان دوز موثر تری پاراتید در درمان nonunion پرداخته‌اند. از این موارد می‌توان به مطالعه Takahata و همکارانش اشاره نمود که اثربخشی دوز بالای دارو (40mg/kg/day) و دوز پایین آن (4 و 0/4 mg/kg/day) را بررسی کردند. در مطالعه حاضر دوز درمان کلیه بیماران ثابت بوده است زیرا هدف اصلی مطالعه ما بیش‌تر بررسی اثر بخشی درمان بوده تا دوز موثر دارو (21).

در مطالعه ما تمامی جراحی‌ها توسط یک جراح متخصص ارتوپدی انجام شد و پیگیری بیماران نیز توسط جراحان گروه ارتوپدی در دانشگاه صورت پذیرفت. محدودیت‌های مطالعه حاضر، تعداد کم نمونه و نبود یک معیار کمی دقیق جهت ارزیابی پیامدها و نتایج بوده‌اند. در این مطالعه ما از تفاوت‌های موجود در نوع شکستگی‌ها، فرایندهای مداخله‌ای جراحی انجام شده، مدت زمان سپری شده از زمان وقوع آسیب اولیه تا زمان تجویز تری پاراتید و مدت زمان پیگیری بیماران کاملاً اطلاع داشته‌ایم ولی با تمام این مسائل به نظر می‌رسد که درمان با این دارو در بیماران مورد مطالعه موجب بهبود شکستگی‌های جوش نخورده شده است. هر چند که اثربخشی تری پاراتید بر روی nonunion‌ها هم‌چنان ناشناخته مانده است ولی ممکن است این دارو پاسخ آنژیوژنتیکی را القا نماید که این‌ها خصوصیات پاتولوژیکی را خنثی می‌نماید که مسوول توسعه و گسترش اختلالات جوش خوردن استخوانی می‌باشند. در مطالعه Aspenberg نشان داده شده که ارزش بالینی تری پاراتید در درمان شکستگی‌های دیستال رادیوس به تسریع بهبود مارژینال محدود شده که این امر نمی‌تواند معیار خوبی جهت قضاوت باشد (15).

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که درمان با سینیوپار در اغلب

آن را برای درمانگران نمایان ساخت.

سپاسگزاری

از کلیه کسانی که اینجانب را در تهیه و تنظیم این متن علمی کمک نموده‌اند، کمال تشکر و قدردانی را خواستارم.

بیماران مورد مطالعه موجب بهبود شکستگی (union) شده است. توصیه می‌شود در مطالعات آتی از رژیم‌های درمانی مختلف شامل دوزهای متفاوت دارو و در مراحل مختلف بیماری و شکستگی استفاده شود تا بتوان به طور موثرتری اثربخشی دارو و دوزهای موثر

References

1. Jørgensen NR, Schwarz P. Effects of anti-osteoporosis medications on fracture healing. *Curr Osteoporos Rep* 2011; 9(3): 149-155.
2. Pietrogrande L, Raimondo E. Teriparatide in the treatment of non-unions: scientific and clinical evidences. *Injury* 2013; Supp 1: S54-57.
3. Abhaykumar S, Elliott D. Closed interlocking nailing for fibular nonunion. *Injury* 1998; 29(10): 793-797.
4. Adams C, Keating J, Court-Brown C. Cigarette smoking and open tibial fractures. *Injury* 2001; 32(1): 61-65.
5. Agiza A. Treatment of tibial osteomyelitic defects and infected pseudarthroses by the Huntington fibular transference operation. *J Bone Joint Surg Am* 1981; 63(5): 814-819.
6. Ahlmann E, Patzakis M, Roidis N, Shepherd L, Holtom P. Comparison of anterior and posterior iliac crest bone grafts in terms of harvest-site morbidity and functional outcomes. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84(5): 716-720.
7. Allen HL, Wase A, Bear W. Indomethacin and aspirin: effect of nonsteroidal anti-inflammatory agents on the rate of fracture repair in the rat. *Acta Orthop Scand* 1980; 51(1-6): 595-600.
8. Antuña SA, Sperling JW, Sánchez-Sotelo J, Cofield RH. Shoulder arthroplasty for proximal humeral nonunions. *J Shoulder Elbow Surg* 2002; 11(2): 114-121.
9. Aronson J. Temporal and spatial increases in blood flow during distraction osteogenesis. *Clin Orthop Relat Res* 1994; 301: 124-131.
10. Aronson JI, Good B, Stewart C, Harrison B, Harp J. Preliminary studies of mineralization during distraction osteogenesis. *Clin Orthop Relat Res* 1990; 250: 43-49.
11. Brownlow HC, Reed A, Simpson AHR. The vascularity of atrophic non-unions. *Injury* 2002; 33(2): 145-150.
12. Burd T, Hughes M, Anglen J. Heterotopic ossification prophylaxis with indomethacin increases the risk of long-bone nonunion. *J Bone Joint Surg Br* 2003; 85(5): 700-705.
13. Andreassen TT, Ejersted C, Oxlund H. Intermittent parathyroid hormone (1-34) treatment increases callus formation and mechanical strength of healing rat fractures. *J Bone Miner Res* 1999; 14(6): 960-968.
14. Tarantino U, Cannata G, Cerocchi I, Lecce D, Iundusi R, Celi M. Surgical approach to fragility fractures: problems and perspectives. *Aging Clin Exp Res* 2007; 19(4): 12-21.
15. Aspenberg P, Genant HK, Johansson T, Nino AJ, See K, Krohn K, et al. Teriparatide for acceleration of fracture repair in humans: a prospective, randomized, doubleblind study of 102 postmenopausal women with distal radial fractures. *J Bone Miner Res* 2010; 25(2): 404-414.
16. Chintamaneni S, Finzel K, Gruber B.

- Successful treatment of sternal fracture nonunion with teriparatide. *Osteoporosis Int* 2010; 21(6): 1059-1063.
17. Resmini G, Iolascon G. 79-year-old post menopausal woman with humerus fracture during teriparatide treatment. *Aging Clin Exp Res* 2007; 19(4 Suppl): 30-31.
18. Gardner MJ, van der Meulen MC, Carson J, Zelken J, Ricciardi BF, Wright TM, et al. Role of parathyroid hormone in the mechanosensitivity of fracture healing. *J Orthop Res* 2007; 25(11): 1474-1480.
19. Peichl P, Holzer LA, Maier R, Holzer G. Parathyroid hormone 1-84 accelerates fracture-healing in pubic bones of elderly osteoporotic women. *J Bone Joint Surg Am* 2011; 93(17): 1583-1587.
20. Panagiotis M. Classification of non-union. *Injury* 2005; 36(4): S30-S37.
21. Takahata M, Schwarz EM, Chen T, O'Keefe RJ, Awad HA. Delayed short course treatment with teriparatide (PTH1-34) improves femoral allograft healing by enhancing intramembranous bone formation at the graft-host junction. *J Bone Miner Res* 2012; 27(1): 26-37.