

불유합 치료에 관한 고찰
A study on nonunion treatment of fracture

경북대학병원 재활의학과
이 현 기
대구대학교 재활과학대학 물리치료학과
박 래 준

Lee, Hyun-kee, PT.

Department of rehabilitation medicine Kyongbuk National University

Park, Rae-joon, P.T., Ph.D.

Department of Physical Therapy, Collage of Rehabilitation, Daegu university

<Abstract>

The nonunion means a state that the healing of fracture has stopped, and the part of fracture remains to not heal up in several months. The medical treatment of nonunion was tried several way to add stability to fracture. The treatment of The electrical stimulation and medicine which is make from calcium, phosphorus, and Vitamin A, D have used, but recently try to use Ultrasound and Laser in the physical therapy.

In the text, we look into definition of nonunion, a cause, fracture of treatment process and approach of nonunion treatment. So, using Ultrasound and Laser in the physical therapy can be great help to the fracture and nonunion

I. 서론

급증 하는 교통사고 및 산업 재해가 대형화됨에 따라 골절의 양상이 개방성 및 분쇄성 경향을 보일 뿐 아니라, 주위 조직의 손상 또한 심하고, 타 장기의 손상을 동반함으로써 적절한 시기의 골절 치료가 불가능 한 경우가 있으며, 과거의 골절 치료와는 다른 양상의 문제를 야기 시키고 있다. 그중에서도 골절의 불유합은 골절 치료 중에서도 가장 심각 하고 어려운 문제로 대두 되어 이에 대한 원인분석과 예방 그리고 치료가 그 관심의 대상이 되고 있다(김광희 외 1983). 현재 까지도 골절 치료 후 후유증으로 발생 되는 불유합 및 지연 유합이 발생 하며, 이를 치료하기 위해 수술적 치료와 그에 따른 치료기간의 연장과 환자의 경제적 손상 등이 동반되는 많은 문제점을 가지고 있으므로, 이들을 최소화하기 위한 방안이 여러 가지 측면에서 시도 되고 있다. 따라서 본문에서는 불유합의 정의와 원인을 알아보고, 과거의 여러 가지 접근법과 물리 치료적 접근법인 초음파와 레이저의 적용에 대한 문헌을 고찰함으로써 골절에 대한 보다 적극적인 치료의 지침을 제공하고자 함이다.

II. 본론

1. 불유합의 정의와 원인

불유합이란 골절의 치유 능력이 부족하거나 없는 상태로서 어떤 형태의 침습적 수기가 없이는 치유를 기대하기 어려운 상황으로 골절 부가 수개월동안 유합되지 않을 상태로 남아 있어 방사선상에 골절부 양단이 등글고 진하게 되어 선명하게 나타난다. 병리 조직학적으로는 골절 치유 과정이 완전히 정지 되어 있으며, 골절부 사이에는 가골이 없고, 섬유 조직으로 되어 있다. 때로는 섬유 조직 사이에 공동을 형성하여 가관절을 만드는 경우도 있다. 나이, 성별, 호르몬, 영양 상태, 흡연, 사용약물 등과 더불어 골절의 위치, 분쇄유무, 혈관손상, 연부조직 손상의 전도와 감염 등의 골절 인자들과 연합하여 일어나는 것으로 알려져 있다. Cave (1960)는 재생과정이 완전히 정지된 상태로서 불유합과 지연 유합을 구분하는데 절대적인 기준은 없다고 하였다. Urist(1954)등은 18개월 후에 골절이 치유 되지 않고 방사선상으로 골절단의 경화 및 골수강의 폐쇄 등이 나타나면 불유합이라 하였다. 또 임상적으로 통증, 동통, 지속적인 부종, 점차적인 변형의 발생, 골절 부위의 가동성 및 국소 체온의 상승 등이 있을 때, 방사선상으로 골결손, 골절단의 경화 및 골절연의 원형화, 골수강의 변형 등이 있을 때, Ray(1964)는 조직학적으로 골절단 사이에 Dens Fibrous tissue의 존재와 가골적 형성이 있으면 불유합이라고 보고하였다.

민경옥등(1997)은 불유합의 원인으로 골절시 연부 조직의 심한 손상, 개방성 분쇄 골절 등으로 인하여 유합에 필요한 골편의 상실, 골절부의 혈액공급 부족, 정복과정 중 골절시 연부 조직이 골절선 속으로 삽입되었을 시, 감염이 있을 때, 정복이 불충분 하여 골절부가 계속 움직일 때, 관절 내 골절이 있을 때, 골의 질환이 있을 때라 하였으며, 호발 부위로는 경골하 1/3지점, 요골 원위부 골절, 대퇴골 경부 골절, 상완골 간부 골절, 척골 근위부 골절, 주상골 골절이라고 하였다. Watson-Jones(1976)는 불유합의 원인을 불충분한 고정이라 하였고, Bond(1961)등은 불유합의 원인중의 하나로 내고정술이 발달함에 따라 외고정을 등한히 하는 경향이 불유합을 실패하게 하는 원인이라 지적 하였다. Trueta(1965)는 예비적 가골(preliminary callus)이 굳기 전에 골절부의 운동으로 신생 혈관이 파열되는 것이 중요한 원인이라 하였고, Key와 Conwell(1961)은 불충분한 고정이외에 골편의 유리, 감염 및 불충분한 혈액 순환 등이 그 원인이며, Body(1965)등은 불충분한 고정, 골절주위의 순환장애, 연부 조직 삽입, 이연, 분쇄형 및 감염 등이 흔한 원인이라고 보고하였다. 불유합의 원인을 생리적인 측면에서 볼 때, 전도 장애, 유도장애, 그리고 골결합이나, 골성형의 장애를 들 수 있다(Urist M.1967).

2. 골절 치유 과정

골절은 외력에 의해 골조직의 연속성이 단절 된 상태이며, 골절의 치유는 골절 부위의 혈중 형성으로 양골절단 간격이 메꾸어 지고 이 속으로 섬유아세포와 모세 혈관이 침입함으로써 기질화 되어 육아 조직, 즉 전가골이 되며, 전가골은 치밀한 결합 조직으로 되면서 연골과 섬유 연골이 형성 되어 섬유 연골성 가골로 된다. 결국 골 절단의 간격이 채워져, 골성 가골로 되며 동시에 석회 침착이 일어나 가골은 골화가 되고, 골의 재형성에 의해서 치밀하고 견고한 골로 치환되는 치유 과정이 이루어진다(White III AA et. al 1977).

골절의 치유는 다른 조직과 달리 재생이라는 매우 특이한 과정을 통해 이루어지며, 반흔

조직을 남기는 대신 다음과 같은 방법으로 본래의 모습을 찾게 된다(양준영외 2002). 직접 골치유 방식과 간접 골치유 방식과 신연골 생성 방식이 있는데, 직접 골치유 방식은, 골절편이 해부학적으로 잘 정복 되고, 단단히 내고정 된 경우에 가골을 형성 하지 않고, 직접 골절부를 복구하는 것을 말한다. 골절 연구 분야에서 가장 흔히 이용되는 간접 골치유 과정은 크게 염증기, 복원기, 그리고 재형성기로 나눈다. 염증기는 골절 후 연부 조직 손상을 동반한 주위조직의 손상으로 대식세포의 작용에 의해 피사조직을 깨끗하게 하는데 골절후로부터 피사조직의 청정화가 일어나는 시기를 염증기라 하며, 이시기의 골절부는 보통 산성을 나타낸다. 복원기는 육아조직이 응혈피에 침입하여 기질화를 일으키는 시기로, 기질화된 골절단을 서로 연결 하는데, 이 때 가골이 골절부의 운동성을 완전히 제한할 정도로 굳어진 상태가 나타나는데 이를 임상적 골유합(Clinical union)이 나타난다. 재형성기는 회복기에 형성된 가골이 설속층판성 골로 전환되면서 파골 세포가 출현하여, 과도하게 형성된 가골이 흡수 되며 이 때를 방사선적 골유합(radiographic bone union)이라 한다. 세 과정은 연속적으로 중복되면서, 진행된다. 복원기 초기에는 골절부에서 약간 떨어진 골막의 кам비온 층에서 골아세포의 활발한 분열로 막내 골화를 일으키며, 경가골을 형성 한다, 골절 중심부에는 혈종의 기질화와 함께 간엽세포와 연골세포가 출현하여, 연가골을 형성 하며, 연골내 골화 과정을 거쳐 흡수 되고 직골(Woven bone)로 대체 된다. 이러한 간접 골치유 방식에서 외부 가골의 형성은 골절부 안정성에 크게 기여하며, 생물학적 그리고 물리학적 자극에 잘 반응 하기 때문에 골절 치유 연구에 가장 많이 활용된다. 또 안정된 내고정, 외고정 상태에서 점차적으로 골절부를 늘릴 때 나타나는 신연골 생성이 있다(양규현 1995).

3. 불유합의 치료

불유합의 치료는 수술적으로 피사된 골조직을 제거 하고 골이식과 내고정 또는 외고정으로 골절에 안정성을 추가하는 것이 원칙이 되고 있다. 골절의 불유합 치료시 그 목적은 우선 불유합 된 부위를 골절에 유합을 시키는 것이고, 아울러 그 골과 인접 관절의 기능을 최대한 회복하는데 있다.

불유합의 치료법 중 비수술적인 요법은 수술에 따른 위험성과 합병증을 피할 수 있다는 점에서 장점을 가지고 있으며, 골절치료를 위해서는 여러 방법이 시행 되고 있는데 과거에는 전기 자극법이나, 칼슘과 인 제제 및 Vitamin A, D 제제 등의 약물 요법 등이 적용되었고, 최근에 물리치료 영역에서 레이저와 초음파의 적용이 시도되어 왔다. 골절시 적용하는 온열치료로, 온습포의 적용, Gibbons- Landis 법, 적외선, 단파, 극초단파, 초음파가 있고, 마사지, 운동 치료, 저주파 치료, 치유 촉진을 위한 전기 자극법등이 있다(민경옥 외 1997).

전기 자극이 골 생성을 촉진 할 수 있다는 것은 1953년 Yasuda에 의해 골의 전기적 성질이 보고 되어 일련의 논문들에서 전류 자극에 의해 음극에서 신생골이 형성 되는 것을 실험적으로 증명 되었고, 이후에 많은 실험과 임상적 연구가 이루어져 왔다. 치유 촉진을 위한 전기 자극 방법으로 전극을 인체 내에 삽입하는 방법과, 전류 생성 기구는 체외에 있으면서 전극을 체내에 삽입하는 방법, 그리고 모든 전기 자극 기구가 체외에 있는 방법이 시도 되었다. 또 전류의 변화 형태에 따라 지속형, 펄스형등으로 나누기도 한다. 전기 자극의 장점으로는 첫째 수술적 치료가 필요가 없으며, 간단한 시술로 적용할 수 있다는 점, 둘째 입원 기간을 줄일 수 있으며, 셋째 이환율이 낮으며, 시술 후 통증이 적다는 점, 넷째, 적은 위험도로도 높은 효과를 얻으며, 다섯째, 기구들이 휴대용이어서, 일상 활동이 가능하다는 점, 여섯째 Pulsating manetic field를 제외한 방법에서 금속 고정술과 골이식술들을 동시에

적용 할 수 있다는 점, 일곱째, 감염된 불유합에도 사용 될 수 있다는 점이 있으며, 단점으로는 첫째, 골절은 자연 치유됨으로, 일상적으로 사용 할 수 없다는 점, 둘째 전극을 삽입함으로써 이를 제거하기 위한 수술이 필요하다는 점, 셋째, 드러나지는 않았으나 부작용의 위험성, 넷째 아직 작용기전이 확연히 드러나지 않았다는 점 등이다. 정문상등(1981)의 연구에 의하면 직류 전기 자극은 골 형성을 유도하는 민을 만한 방법이라고 보고하였다. 또 이덕용외(1982)는 전기 자극을 이용한 감염된 불유합의 치료의 임상 연구에서 직류 전기 자극은 항생제 및 몇 가지 고정술과 함께 감염된 불유합 치료에 유효한 것으로 보이고, 전기 자극에 의한 감염된 불유합의 치료는 다른 어떤 수술적 요법보다 치유율이 높으며, 방법이 간단하다고 보고하였다.

약물 요법으로는 Vitamin A, D 의 작용이 보고 되는데, Vitamin A가 결핍 시에 성장 지연과 골성장지연 및 기형골이 나타난다는 것이 보고 되었고, Vitamin D는 칼슘과 인의 흡수 및 동화 작용을 돕고 성장 촉진 및 태아의 뼈를 비롯한 모든 뼈의 미네랄화를 촉진 하며, 칼슘뿐만이 아니라, Mg, Zn, Fe, Co와 같은 다른 무기질의 골내 축적도 보조한다고 알려져 불유합의 치료에 적용되었다(이장락,1988, Deluca et.al 1983. 배춘식 외 1997).

4. 불유합시 적용하는 물리치료에 있어 초음파와 레이저

초음파 에너지는 물리치료사가 임상에서 매우 활발히 사용하고 있는 심부열 치료의 하나이다. 여러 가지 형태의 고주파 에너지 중 초음파는 음파의 형태이기 때문에 단파 치료에서와 같은 전류에 의한 화상이나 전류의 집중에 따른 위험성이 비교적 적다는 장점을 가지고 있다(이재학 1983). 초음파에너지는 조직에 도달하여, 분자들의 마찰을 일으키고, 그것에 의하여 열에너지로 전환 된다. 초음파의 열효과와 기계적 효과에 의해 염증 수복 반응이 일어나고, 열효과에 의해 비만 세포(mast cell)에서 화학 매개체가 방출 되어 혈관이 확장 되고, 세포막의 투과성이 증가 되는 한편 기계적인 효과에 의해 조직액이 부드럽게 요동 치며 세포 및 분자의 운동이 증가 된다, 이에 따라 탐식작용이 증가 되고, 염증화해 과정을 촉진 시켜 수복이 촉진 된다.

초음파 치료가 골절에 어떠한 영향을 미치는 가에 대해 여전히 논란이 되고 있다(이재형 1995). 그 후 여러 가지 연구에서 초음파가 골세포형성과정을 억제시키므로 금기해야 한다는 연구와, 골단판 주위에는 최소한의 초음파를 적용해야 한다고 주장 되어 왔다(Blades 등 1953). 한편으로 Tranzer(1996)과, Nyborg와 Ziskin(1985)등은 초음파 치료를 하면 골세포 형성 과정을 자극한다고 하였다. 민경옥등(1997)은 골절에 비교적 안심하고 사용할 수 있는 것이 초음파라 하였으며, 수술에 의하여 조직의 금속 삽입물 있다 하더라도 적용이 가능하며, 일반적으로 초음파는 골절치유과정이나, 가골의 형성을 방해하지 않으나 응혈이나 육아 조직이 형성 될 시기인 아주 초기에는 적용하지 않는 것이 좋다고 보고하였다.

Yang(1994) 등은 초음파가 어떤 기전으로 골절 치유를 촉진 시키는 지를 생역학적인 기법과 분자 생물학적인 기법으로 분석하였으며, 골절 치유 초기의 연가골에서 aggrecan의 형성이 증가 되는 것을 보고하였다. 이는 초음파가 초기 골절 치유 과정에서 연골의 생성을 촉진시켜 조기에 연골내 골화를 유도하여 가골 형성을 촉진 시키는 것을 의미한다.

Dyson(1982), Hill(1971), Mortimer & Dyson(1988), Raby등 (1989) Webster(1978)등은 미세 공기 방울 혹은 공동화가 생기면서 초음파에 의해 압박을 받으면 미세 공기 방울 들이 진동 운동과 음향 흐름을 일으켜서 세포막의 침투성을 증가 시켜 그 결과 세포막의 확산이 촉진 되고 단백질 합성 능력을 증진 시켜 치유과정을 촉진 하고, 신경의 전기 활성화에 영향

을 주어 통증 완화에도 관여 한다고 보고하였다. 그러나 Yand등(1996)는 초음파의 생물학적인 효과가 있음에도 불구하고, 초음파가 세포의 기능이나 세포내의 단백질 합성에 따른 분자 기전은 잘 알려지지 않았다고 보고하였다. 또 다른 이론은 세포막에 기계적인 압박이 가해지면, 양이온 통로에서 신장 수용기가 활성화 되어 골세포 형성을 촉진 한다고 보고하였다(Sachs 1991). 또 초음파에너지가 뼈에 가해지면 활동전류가 생겨 골치유가 촉진 된다는 것이고(Duarte 1983, Knoch &Knoch 1990), Carstensen등 (1990)은 초음파 에너지가 조직의 온도를 상승 시키고 그것에 의해 세포의 대사 활동이 촉진 되어 골절 치유가 촉진된다고 보고하였다.

양규현(1995)는 골형성 세포는 생물학적 자극뿐만이 아니라, 물리적인 자극에도 매우 민감 하며, 골절부에 나타나는 세포들은 5-20 μ A의 낮은 전류에서, 30-50mW/cm²의 낮은 초음파 영역에서 그리고 특수한 파장의 전자장에 의해 골 형성이 촉진 되며, 골절부의 미세한 움직임에 따라 세포는 가골 형성을 촉진 시키고 있다고 보고하였다.

골절 치유를 촉진 시킨다고 보고 된 유효 초음파 영역은 30 - 100mw/cm², 0.5-1.5Hz, 의 pulsing sine wave로 알려져 있으며 골절부에 하루 15-20분간 조사함으로써 골막에서 형성되는 가골의 형성을 유도하고 골절치유를 촉진시키는 것으로 알려져 있으며 비록 활동적인 골절 부위에 초음파의 사용이 금기증이라고는 하나 1.5MHz의 출력, 낮은 강도의 초음파(30mW/cm²)는 급성 골절을 치유한다고 할 수 있다(박래준외 2001). 양규현 등(1998)은 저에너지 초음파를 이용한 골절 치유 촉진에 관한 실험에서 50mW/cm², 1 MHz, 200 microsecond bursting sine wave로 골절 치유의 촉진을 보고하였다.

Jingushi (1992)의 보고에 따르면 현재 골절 환자에게 초음파 치료를 적용할 시 가장 좋은 적응증으로는 골막의 손상이 심하지 않은 골절이며, 자연 유합 소견이 관찰 되는 골절에서도 유효한 것으로 보고 되었다. Cook의 연구에 따르면, 초음파는 흡연에 따른 골절치유의 지연을 예방하여 자연 유합이나 불유합을 예방 할 수 있다 보고하였다. Peter(2001)등은 저강도 초음파를 골절부에 적용한 실험에서 저강도 초음파가 골절 치유에 효과가 있다고 보고하였다.

레이저는 Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation의 약자로, 1917년도에 Maiman이 최초로 루비를 이용한 실험을 성공시킨 후 레이저라는 용어가 확립되었다(계영철, 1996). 의학 분야에서 사용하는 레이저는 고출력 레이저와 저출력 레이저로 분류한다 고출력 레이저는 높은 열효과를 가지며, 출력은 5-10 Watt정도로 외과적 수술에 사용된다. 저출력 레이저는 2-10mw정도의 낮은 출력을 가진 레이저로 상처와 골절 치유를 돕고 통증 완화에도 효과를 가진다고 보고 되고 있다(심연주 외 1997). 지금까지 개발된 레이저 중 특히 저강도 레이저는 직접 조사시 온도변화를 거의 일으키지 않으면서 생물학적 변화를 일으키는 낮은 에너지 밀도를 생성할 수 있으며 이 때 온도변화는 0.1-0.5 $^{\circ}$ C 미만으로 제한된다(Babapour 등, 1995)

일반적으로 레이저가 가지는 특성을 보면 다른 광원과 비교하여, 대단히 높은 규칙성 즉 시간적이나 공간적으로 예측 할 수 있는 성질을 가지고 있다(박래준과 박찬외 1996). 이러한 특성들 중 몇 가지를 살펴보면 먼저 단색성을 나타내므로 특성 파장을 흡수하는 물질에 선택적으로 사용할 수 있고, 간섭장이 없으므로 일정한 방향을 진행되는 방향성을 가지며, 치료하고자 하는 부위에 그 힘을 집중 시키는 응집성을 가지고 있다(Dover와 Arndt, 1990).

이러한 특성을 갖는 레이저의 치료적 효과는 통증 감소(Brosseau 등, 2000; Walsh,

1997), 상처 치유 촉진(El Sayed와 Dyson, 1996; Stadler 등, 2001), 면역계 활성화(Tadakuma, 1993), 신경재생촉진(Randjelovic과 Vukic, 1997; Rochkind 등, 2001), 관절연구손상의 치유(Shawn, 1998), 근육재생촉진(Bibikova 등, 1994; Shefer 등, 2001), 골절치유에 있어 조직에 열효과를 가지며 심부 조직에 혈류를 증가 시켜, 세포내 잠재된 에너지를 증가시키는 효과가 있고, 레이저의 의학적 응용은 다양한 분야에서 이루어지고 있으며 저자들은 레이저의 현재 까지 밝혀진 생물학적 특성 중 열생성, 혈액순환의 증가, 세포 감수 분열의 시간 단축, 그리고 ATP 합성을 통한 세포 에너지의 증가 등이 골절 치유를 촉진 시킬 수 있다고 알려져 사용되어지고 있지만, 치료기전에 대해서는 완전한 이해가 이루어지지 않고 있다.

III. 결론

불유합이란 골절부의 유합 기전이 정지된 상태를 말하며, 골절 부가 수개월동안 유합되지 않을 상태로 남아 있어 방사선상에 골절부 양단이 등글고 진하게 되어 선명하게 나타난다. 불유합의 치료는 골절에 안정성을 추가하려는 목적으로 여러 가지 방법이 시도되었다. 전기 자극법과 칼슘과 인, Vitamin A, D 제제의 사용 그리고 최근 물리치료영역에서 초음파와 레이저의 적용이 시도되고 있다. 본문에서는 불유합의 정의, 원인, 골절치유 과정과 함께, 불유합의 치료접근에 대해 살펴봄으로서 물리치료의 한 영역인 초음파와 레이저의 사용이 보다 나은 골절과 불유합 치료에 도움을 줄 수 있을 것으로 사료 된다.

IV. 참고 문헌

강홍순(1991) Lasersp 관한 문헌 고찰 대한물리치료학회지 3(1) 211-220 1991

계영철(1996) : 레이저 치료의 임상적 적용, 가정의학회지 17(4) 38-43

김광희, 위광민, 백성흠 : 골절의 불유합 및 지연 유합에 대한 임상적 고찰. 대한 정형외과 학회지, 18(5), 921-929, 1983

김종만 이충휘 조상현 외 : 토끼모델에서 저강도 맥동초음파가 골절 치유에 미치는 영향. 한국전문물리치료학회지 9(1) 81-96 2002

민경옥 박래준 김순희 : 질환별 물리치료, 서울 대학서림 1997

박찬의, 박래준 : 광선치료, 4판, 서울, 대학서림, pp163-171, 1996.

배춘식 조용성 장경진 : 전기 자극과 Vitamin AD3E가 랫드 골절 치유에 미치는 영향, 대한수의학회지, 37(4), 863-873, 1997

석세일외 : 정형외과학 대한정형외과학회 5th 2002

양규현. Fracture Healing Process. 대한골절학회지 8 318-322 1995

양규현 : 초음파를 이용한 골절 치유 촉진. 대한 의사 협회지. 39 771-776 1996

양규현 최종혁, 조재호, : 저에너지 초음파를 이용한 골절 치유 촉진. 대한골절학회지 11 247-253 1998

양준영, 이광진, 이준규, 황득수, 신현대, 전택수, 김동희 : 초음파 및 레이저를 이용한 골절 치유 촉진에 대한 임상 연구 충남대학 의과대학 학술 미간행 2002

이장락 : 수의약리학 , 서울대학교 출판부, 66-81 1988

이충휘 김종만 황태선 : 저강도 초음파의 골절 치유 효과. 한국전문물리치료학회지. 5(3) 34-41 1998

이충휘 김종만 황태선 : 토끼모델에서 저강도 초음파의 골절 치유 효과. 한국전문물리치료학회지 6(4) 1-7 1999

Amaral AC, Parizotto NA, Salvini TF : Dose-dependency of low-energy HeNe laser effect in regeneration of skeletal muscle in mice, Laser in Medical Science, 16(1), 44-51, 2001.

Adren NI, Janes JM Herrick JF: Ultrasonic energy and surgically produced defects in bone. J Bone & Joint Surg. 39 A 394-402 1957

Bibikova A, Belkin V, Oron U : Enhancement of angiogenesis in regenerating gastrocnemius muscle of the toad(bufo viridis) by low-energy laser irradiation, Anatomy and Embryology, 190(6), 597-602, 1994.

Bibikova A, Oron U : Regeneration in denervated toad(bufo viridis) gastrocnemius muscle and the promotion of the process by low energy laser irradiation, Anatomical Record, 241(1), 123-128, 1995.

Brosseau L, Welch V, Wells G et al : Low level laser therapy for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a metaanalysis, The Journal of Rheumatology, 27(8), 1961-1969, 2000.

Blunfield I: Pseudoarthrosis of the long bones, J. Bone&Joint 29-B, 1947

Bony, H B, Anderson, L D, Johntson, D S : Changing concepts in the treatment of nonunion. Clin. Orthop., 43,37 1965

Bony, H B, Lipinski S W, Wiley J H : Observation on nonunion of the shafts of the long bone, with statiscal analysis of 842 patients. J Bone & Joint 43A 159 1961

Brasher H R : Diagnosis and prevention of nonunion . J Bone & Joint Surg, 47 A 174 1965

Buncke M : Free osteocutaneous flap from a rib to tibia . Plast Reconstr. Surg 59 799 1977

Carstensen E L, Child S Z, Norton S et al. Ultrasonic heating of skull. J Acoust Soc Am. 87, 1310-1317 1990

Cave E F : Delayed union and nonunion of fracture. In fractures and other injures Chicago, Year Book Publishers Inc 1960.

Cave E F : The healing of fracture with bone loss Am. J. Surg 113 453 1963

Cook S D, Ryaby J P, McCabe J , Frey J J, Heckaman J D, Kristiansen T K : Acceleration of Radius Fracture Healing in Patients who Smoke. Clin Orthop, 337 198-207 1997

Deluca H F, Schnose H K, : Vitamin D, recent advences Ann, Rev, Biochem, 52 411-439 1983

Dover JS, Arndt KA : understanding laser In : Illustated cutaneous laser surgery, 1st ed, Norwalk : Appleton & Lange, 1-193, 1990.

Duarte L R, The Stimulation of bone growth by ultrasound. Arch Ortho Trauma Surg. 10 153-159 1983

Dyson M : Non-thermal cellular effects of ultrasound. Br J Cancer 45 165-171 1982

Dyson M Brookes M : Stimulation of bone repair by ultrasound. Ultrasound Med. Biol. 2 61-66 1983

El Sayed SO, Dyson M : Effect of laser pulse repetition rate and pulse duration on mast

- cell number and degranulation, *Lasers in Surgery and Medicine*, 19(4), 433-437, 1996.
- Haw, C S, O'Brien B McC and Kurata, T : The microsurgical revascularization of resected segment of tibia in the dog. *J Bone and Joint Surg* 20 B 635 1938
- Hill C R . : Ultrasonic exposure thresholds for changes in cells and tissues. *J Acoust Soc Am* 52 667-672 1971
- Jingushi S, Joyce M, Bolsnder M E : Genetic expression of extracellular matrix protein correlates with histologic changes during fracture repair. *J Bone Miner Res.* 7 1045-1055 1992
- Jones K G. : Treatment of infected nonunion of the tibia through the posterolateral approach *Clin Orthop* 43: 103 1965
- Key J A, Conwell H E, *Fractures, dislocation and sprains* 6th edition 138 St. Louis Mosby co. 1961
- Knouch H G Klg W. *Stimulation of Fracture Healing with Ultrasound.* Berlin Springer-Verlag 1-80 1990
- Morrone G, Guzzardella GA, Orienti L et al : Muscular trauma treated with Ga-Al-As diode laser: in vivo experimental study, *Laser in Medical Science*, 13(4), 293-298, 1998.
- Mortimer A J, Dyson M : The effect of therapeutic ultrasound on calcium uptake in fibroblasts *Ultrasound Med Biol* 14 499-506 1988
- Muller M E : Treatment of nonunion of tibia by compression *Clin.Orthop.* 43 83 1965
- Peter A Norte, Arie van der Krans, et al : Low intensity Pulsed Ultrasound in the Treatment of nonunions *J Ortho TRUMA Injury, Infection & Critical care* 51(4) 693-702 2001
- Randjelovic V, Vukic D : Laser induced neuronal regeneration, *Journal of the Neurological Sciences*, 150, S326, 1997.
- Ray R D : Delayed union and nonunion of fracture *J Bone and Joint Surg.* 46B627 1964
- Rochkind S, Nissan M, Alon M et al : Effects of laser irradiation on the spinal cord for the regeneration of crushed peripheral nerve in rats, *Lasers in Surgery and Medicine.* 28. 216-219. 2001.

Ryaby J T, Bachner E J, Bendo J A et al.: Low intensity pulsed ultrasound increases calcium incorporation in both differentiating cartilage and bone cell culture Trans Orthop Res Soc. 1989

Sachs F : Mechanical transduction by membrane ion channel A mini review. Mol Cell Biochem. 104 57-60 1991

Shawn WO : The healing and regeneration of articular cartilage, The Journal of Bone and Joint surgery, 80(12), 1795-1812, 1998.

Shefer G, Oron U, Irintchev A et al : Skeletal muscle cell activation by low-energy laser irradiation: a role for the MAPK/ERK pathway, 187(1), 73-80, 2001.

Stadler I, Lanzafame RJ, Evans R et al : 830-nm increases the wound tensile strength in a diabetic murine model, Laser Surgical and Medicine, 28(3), 220-226, 2001.

Steinchen J B : Symposium on microvascular surgery Practice in Orthopedics St Louis The C.V Mosby Co. 279, 1979

Tadakuma T : Possible application of the laser in immunobiology, The Keio Journal of Medicine, 42(4), 180-182, 1993.

Taylor G I, Waston N : One stage repair of compound leg defect with free revascularized flaps of groin skin and iliac bone. Plas Reconstr Surg 61 494 1978

Trueta J : nonunion of fracture. Clin Orthop and Related Research 43(23) 1965

Urist M. R, Mazet R Jr, McLean F C : The pathogenesis and treatment of delayed union and nonunion : a survey of eight five ununited fractures of shaft of the tibia and one hundred control cases with similar injuries J Bone and Joint Surg, 23(1) 1941

Urist M. R, Silverman B F, Buring K et al : The bone induction principle . Clin. Orthop. 53: 243, 1967

Yasuda I : Fundamental Aspects of Fracture treatment, J. Kyoto. Med. Soc 4 395 1953

Yand K H, Parvizi J, Wang S J et al: Exposure to low intensity ultrasound increase aggrecan gene expression in a rat femur fracture model. J Orthop Res. 14(5) 802 809 1996.

Yang K H, Wang S J, Lewallen D G, Greenleaf J K, Oles K, Bronk J, Bolander M E :

Low intensity ultrasound stimulation fracture healing in rat model : biomechanical and gene expression analysis. Transaction of. 40th annual meeting of Orthopedic Research Society 519, 1994

Walsh LJ : The current status of low level laser therapy in dentistry. part 2. hard tissue applications, Australian Dental Journal, 42(5), 302-306, 1997.

Wang S J, Lewallen D G, Bolander M E, Chao E Y, Ilstrup D M, Greenleaf J F : Low intensity ultrasound treatment increase strength in a rat femoral fracture model J Orthop Res 12 40-47 1994

Waston Jones R: Fracture and Joint Injuries 5th edition 22 Edinburgh Livingstone 1976

Weiland A J L Current concept revuew vascularized free bone graft . J Bone and Joint Surg 63 A 116 1981

White III A A, Panjabi M M, Southwick W O et al : The four biomechanical stages of fracture repair. J Bone and Joint Surg 59 A 188-192 1977

Williams A R : Attenuation Scattering and Absorption In Ultrasound Biological effect and potential Hazards London. Academic Press 83-97 1983