

## 불유합을 유발하는 요소 (Factors and Surgical Pitfalls Causing Nonunion)

신 현 대

충남대학교 의과대학 정형외과학교실

### 서 론

불유합은 중대한 임상적인 문제로 미국에서는 모든 경골 골절 중 2~10%가 유합되지 못한다고 추정된다. 이런 이유로 치유되지 않는 골절들을 치료하기 위해 수많은 술기들이 시행되고 있으나 환자의 이환율은 증가하고, 상당한 부가적인 비용들이 들고 있다.

골절 유합은 골이 기계적으로 원래의 골처럼 기능할 수 있을 정도로 복구되었을 때 가능하다. 환자는 통증을 호소

하지 않아야 하며 골절 부위에서 임상적인 안정성을 얻어야 한다. 지연 유합이란 골절의 예상 치유기간 내에 치유가 되지 않는 것으로 정의하고 이는 환자 인자, 국소 조직 인자, 골절의 기하학과 골절 치료 등의 인자가 관여한다. 지연 유합은 결국 치유가 진행해도 대개 불유합이 생기는 경우가 많다 (Fig. 1). 초기의 치유 과정에 문제가 없다면 기술적으로 불유합이 생기진 않지만 지연 유합은 생길 수 있다. 조직학적으로 지연 유합은 자연 치유와는 형태가 다르다. 가골 형성이 저명하고 골편간 골 대체를 지연시키는

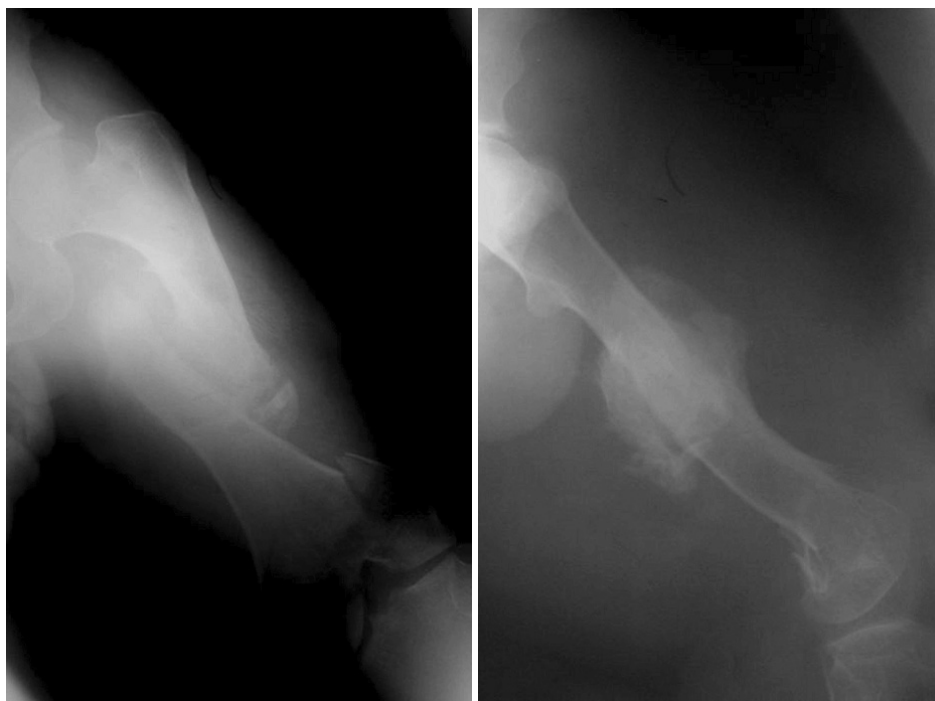


Fig. 1. Nonunion in the femur shaft is occurred after conservative management.

통신저자 : 신 현 대  
대전시 중구 대사동 640  
충남대학교 의과대학 정형외과학교실  
Tel : 042-280-7350 • Fax : 042-252-7098  
E-mail : hyunsd@cnu.ac.kr

Address reprint requests to : Hyun Dae Shin, M.D.  
Department of Orthopedic Surgery, School of Medicine, Chungnam  
National University, 640, Daesa-dong, Jung-gu, Daejeon 301-721, Korea  
Tel : 82-42-280-7350 • Fax : 82-42-252-7098  
E-mail : hyunsd@cnu.ac.kr

섬유조직 또는 섬유연골로 채워진다. 골절의 정복이 부적절하다면 그 원인에 상관없이 지연 유합 또는 불유합이 생길 수 있다.

정상 골절의 치유과정에서 보여야 할 방사선적 변화가 최소 3개월 후에도 나타나지 않는다면 불유합이라 하고<sup>12)</sup>, 여러 이견이 있지만 어느 것도 통용되지 못하고 있으며, 예상되는 치유기간에 수복이 완성되지 못하거나 골절 부분의 세포 활동이 멈춘 경우를 말한다<sup>6)</sup>. 이는 가교 (bridging) 없이 골막, 골막 내 반응이 일어나는 것이다<sup>16)</sup>. 골절 치유과정의 반복적 증폭이 일어나지 못해 방사선적 변화도 동반되지 않는다. 일반적 정의로는 6~8개월 내에 치유가 일어나지 않는 경우를 의미하고<sup>21)</sup>, 이는 생물학적 실패, 환자의 실패, 역학적 실패, 치료 실패 등이 원인이다<sup>22)</sup>. 수술이 행하여진 경우 불유합의 원인으로 감염도 고려해야 한다 (Fig. 2).

## 원 인

골절 불유합의 원인은 다인성이다. 골절-연관 문제들, 의학적 상태, 환자의 습관, 그리고 치료하는 외과의 사이에서 상호작용이 있다. 골절은 손상 중에 골에 가해진 에너지가 골의 기계적 힘을 초과했을 때 발생하여 골절은 골과 내부구조뿐만 아니라 주위의 연부조직 또한 손상시킨다. 골막의 외상적인 손상과 주위의 근육과 피부의 파열은 치유에 필수적인 혈액 공급을 차단시킬 수 있으며, 사지에 부가된 에너지가 클수록 이 파열은 더 크다.

### 1. 국소 손상의 정도

골과 연부 조직에 심한 손상일수록 생물학적 잠재력은 없어진다. 골절 치유에 적절한 혈행과 중간엽 세포의 분화가 필요하기 때문에 “손상 부위”의 정도가 감염과 위축성 양상에 중요한 인자이다. 단순 골절은 대체로 연부조직이 잘 덮여있고 적절한 혈행과 중간엽 세포활동이 좋다.

골 성분의 손실과 골절부 사이의 결손 시는 골 결손 간격의 가교 역할을 하는 세포능력이 부족하게 된다. 골절 시에 정상 영양 동맥과 구심성의 혈행이 와해되고 골로 가는 혈류가 역류되어 골막 모세혈관과 골 주위 근육에서 혈액을 공급받는다. 이런 이유로 수술 시의 외인성 골막 손상을 꼭 피해야 하는 이유가 된다. 골 주위의 근, 건, 인대의 보존 역시 생물학적 치유의 이유로 매우 중요하다<sup>19,25)</sup>.

### 2. 골의 형태

피질골과 해면골은 일반적으로 손상에 대하여 다른 반응을 보인다. 해면골의 유합은 직접 접촉 (direct contact)으로 골 접촉면이 많고 접촉면에는 세포와 혈행이 풍부하다. 해면골의 간격은 접촉면에서 생긴 새로운 골들로 채워진다. 피질골은 두 기전, 즉 철저한 부동 상태에서 피질골 단에서 이루어지는, 가골 형성이 없는 단단 치유가 있고, 또 하나는 작은 절편들 사이에서 어느 정도 가동이 생기고 가골도 생기는 기전이 있다.

골절 그 자체에 연관된 요인들로는 거골 (talus), 다섯



Fig. 2. Infected nonunion is observed in the femoral shaft after surgery.

번째 중족골 (metatarsal bone)의 골간단-골간의 교차점 (metaphyseal-diaphyseal junction), 주상골 (scaphoid)과 같은 골은 특이한 혈액 공급을 가진다. 대퇴골 원위부와 같은 몇몇 부분에서는 충분한 혈액공급을 가지는 반면에, 경골 원위부는 상대적으로 부족한 혈액공급을 가진다. 대퇴경부, 주상골, 다섯 번째 중족골, 거골 등은 원래 골 자체의 희박한 혈행 때문에 불유합이 생길 수 있다.

소실된 골 또는 수술적 변연 절제술에서 골 소실을 동반한 골절은 유합의 진행과정에서 불유합이 되고, 재건에 단계적인 접근을 필요로 한다. 개방성 또는 폐쇄성 골절여부에 관계없이, 연부조직 손상의 정도도 골절 유합에 중요한 역할을 한다. 개방성 골절들은 연부조직 활력 소실 가능성이 높음을 의미하고, 오염과 잠재적인 감염의 근원이다. 폐쇄성 골절에서도 높은 연부조직 손상은 활력 소실된 골과 변화된 치유의 결과가 나타날 수 있다.

### 3. 수술적 요인들

수술 또한 골절의 치유 능력에 큰 영향을 미친다. 골절은 유합하기 위해 안정적인 기계적 환경을 요구한다. 석고 고정, 외 고정 또는 가교 금속판 (bridge plating)과 같은 상대적으로 경직되지 않은 고정으로 치료된 골절들은 가골 형성을 동반한 이차적 골 치유를 통해 치유된다<sup>24)</sup>. 이런 형태의 치료에서 필수 불가결한 것은 골절 부위에서 약간의 움직임을 허용하는 안정적인 고정이다. 잘못된 석고 부목 또는 잘못 계획된 외 고정 장치와 같은 부적절한 골절 고정은 과도한 움직임으로 골절 치유를 방해한다.

견고한 내 고정으로 치료된 골절은 유합하기 위해 일차적인 골 치유에 의존한다. 이런 종류의 골 치유에서는, 골은 cutting cone에 의해 직접적인 재형성을 하고, 적절한 압박이 필수적이다. 국소 압박이 골 치유에 매우 중요하고 역설적으로 횡 골절이 분쇄골절보다 치유가 안 되는 것이다. 간격 (gap), 골편의 이상 위치, 삽입된 연부 조직을 남기는 정복들은 종종 치유를 지연시킨다. 드문 추적 관찰, 미숙한 체중 부하, 또는 수술자의 세세한 것에 대한 부주의 또한 만족스럽지 못한 결과에 이를 수 있다.

### 4. 방사선 과사

방사선 조사는 골의 불유합 인자가 된다. 역치는 3000 cGy이며 5,000 cGy에서는 세포가 죽게 된다. 방사선은 여러 기전으로 골절 치유를 어렵게 한다. 우선 혈행과 세포 손상을 들 수 있다<sup>6)</sup>. 국소적으로 세포 사멸을 일으키고 혈전 생성, 골수 섬유화, 그리고 모세 혈관 재생 감소를 일으킨다. Green 등<sup>11)</sup>의 쥐 실험 결과를 보면 방사선 조사는

골절 부위의 골모 세포 증식과 혈관 신생을 방해하고 골의 연골 모세포의 분열 능력 및 소공 (lacunae)의 크기 감소를 유발한다.

## 5. 전신적 인자

### 1) 연령

젊은 연령에서는 골절 치유가 매우 빠르고, 빠른 재형성으로 상당한 변형의 교정이 가능하다. 적절한 thymidine을 이용한 어린 동물실험에서 중간엽 세포의 분화가 보였고 그 결과 회복 과정이 빨라졌다. 고령의 동물에서는 어린 동물에 비해 치유 과정이 늦었으나 사람을 대상으로 한 임상 실험에서는 확실하진 않았다. 842예의 연구에서 성인에 비해 소아에서 불유합이 적었고<sup>4)</sup>, 선천적 가 관절증을 제외한 경우 소아의 경골 골절에서의 불유합은 극히 적었다<sup>3)</sup>. 골막이 두꺼울수록, 골이 혈행이 좋을수록 소아에서의 불유합이 적었고<sup>5)</sup>, 고령에서는 정상의 치유가 가능하더라도 이식에 유용한 줄기 세포의 수는 연령이 증가함에 따라 줄었다. 특히 자가 골반골 이식에서 골원성 세포의 수가 적었다.

### 2) 질환과 영양실조

만성 질환과 영양 상태가 불량한 치유와 연관 있다<sup>2)</sup>. 쥐의 연구에서 무기질의 감소로 인한 인과 칼슘의 부족은 가골 형성을 늦추었다<sup>8)</sup>. 식이 단백질 부족은 가골 강도를 감소시키고<sup>10)</sup> 쥐의 연구에서 단백을 결핍시키면 골절 치유에 유해한 결과가 나타났다<sup>7)</sup>. 대조군과의 비교에서 영양실조 동물은 대개 섬유화의 조직으로 된 가골을 가졌고 골막과 외부 가골의 형성이 적었다. 역학적 연구에서도 영양실조로 인한 가골은 강도와 강직을 감소시켰다<sup>7)</sup>.

### 3) 빈혈

실혈과 철 결핍으로 인한 빈혈은 골절 치유를 지연시킨다. 쥐 연구에서 빈혈 상태의 동물에서 3, 6, 8주 때의 가골 강도가 현저히 낮았다고 보고하였다<sup>23)</sup>. 빈혈 동물과 대조군의 조직학적 차이가 골절치유에서 현저한 지연 유합과 불유합이 33%, 대조군의 0%에서 생긴 점에서도 알 수 있다. 골절 치유에 대한 빈혈의 효과는 아마도 조직에 대한 산소화로 설명할 수 있다. 골의 세포 대사는 산소 장력과 주위의 혈액량에 따라 다르며<sup>23)</sup>, 철과 구리가 경쟁적으로 관여하는 효소 체계에 대해 골절 치유에 대한 철 결핍으로도 설명할 수 있다.

### 4) 호르몬

부신 피질 스테로이드는 골절 치유의 강력한 방해 요소

이다<sup>13)</sup>. 중간엽에서 골모 세포로의 분화를 방해하고 치유에 필수적인 골 기질의 합성률을 저하시킨다. 성장 호르몬은 강력한 자극 인자이고 순환 성장 인자의 양이 골절 치유율을 좌우한다는 연구도 있다<sup>13,18)</sup>. 성 호르몬은 일생을 통해 골 상태 유지에 필수적이며 실험적으로 안드로겐이 골모세포를 자극한다고 하지만 지단백 (lipoprotein)의 변화뿐 아니라 부작용으로 인해 생체적 적용에는 제한이 있다. 쥐의 대퇴 결손 모델 연구에서 지속적 테스토스테론을 주입하여 골모세포 활동을 자극하고 결과적으로 피질골 밀도를 높이는 결과를 보였다.

사람에서 1형 당뇨병이 골격근 감소와 골절 치유 지연과 연관 있고 이들 환자는 요추와 근위 대퇴의 골 무기질 밀도 측정에서 골 무기질 밀도의 감소가 보였다<sup>17)</sup>. 12년의 전향적 연구에서 당뇨병 환자는 정상에 비해 골 형성이 감소되는 결과가 나왔다<sup>14)</sup>. 동물 모델에서 당뇨병은 혈소판 기원의 성장 인자 수준을 낮춰 세포 분화를 감소시킨다는 보고가 있다<sup>15)</sup>.

5) 흡연

흡연은 특히 니코틴은 골절 치유의 방해 인자이다. 이는 지연 유합과 불유합의 고 위험군이며<sup>1)</sup>, 임상 관찰에서 장골 (long bone)의 치유를 방해하고 이는 니코틴에 의한 소혈관의 협착과 신생 혈관의 방해에 기인한다. 또한 골 밀도, 요추 디스크 질환, 고관절 골절률, 골의 역학, 상처 치유에 좋지 않은 영향을 끼친다<sup>20)</sup>. 또한 개방성 경골 골절 환자의 합병증을 증가시키며, 피관 (flap)의 실패, 지연 유합, 불유합도 증가시킨다<sup>1)</sup>. 흡연에 대한 과학적이고도 임상적인 결과가 서로 차이가 있지만 흡연과 정형외과적 상황은 분명히 연관이 있다<sup>20)</sup>.

6) NSAIDS

프로스타글란딘은 골 회복과 정상 골 항상성 유지에 중요한 역할을 한다. 이는 염증 반응의 한 부분으로 유리된다. Cyclooxygenase 효소계인 COX-1, COX-2에서 arachidonic acid로부터 만들어지며 NSAID가 이를 방해하고 골관절염이나 류마티드 관절염의 만성 통증도 조절한다. 따라서 수술 후 급성 통증과 외상성 통증 치료에 진통제로 사용되는데 동물 실험에서 COX-2 inhibitor 효과는 용량에 따라 좌우되고 가역적이다. 비록 과학적으로 근거한 임상 증거는 명확하지 않지만 많은 의사들은 단기적으로 투여하거나 다른 약을 투여한다<sup>9)</sup>.

평 가

불유합이 있는 환자의 평가는 급성 손상이 있는 환자의

평가에서처럼 골절 형태와 방사선 사진 등의 충분한 평가를 필요로 한다. 여기에는 손상, 골절, 환자, 치료하는 의사, 그리고 치료하는 기관 등이 포함된다. 이런 분석을 통해서 적절한 수술 이전의 계획이 수행되어야 성공을 최적화시킬 것이다.

1. 환자 병력

환자 병력은 필수적이다. 골절의 기전은 두부, 흉부, 복부와 같이 다른 연관된 손상의 기전과 함께 고려되어야 한다. 초기의 손상이 개방성인지 폐쇄성인지, 모터 싸이클 사고와 같은 고 에너지 기전인지, 넘어지거나 낮은 추락과 같은 저에너지 기전인지, 초기 손상이나 치료 후에 신경혈관성 문제가 있는지, 초기 치료와 다른 이전에 대한 치료의 완전한 병력은 필요하다. 이전 수술의 종류와 횟수가 중요하고, 이전 감염의 존재와 치료 또한 중요하다. 골절 부위에 고정물이 있다면, 이전의 수술 차트가 고정물의 종류와 제작자를 확인하는 데 도움이 될 수 있다.

환자의 상황을 정밀하게 파악해야 하며, 현재의 약 복용 목록, 알레르기, 그리고 사회적 습관들뿐만 아니라 충분한 과거의 내과적 그리고 수술적 병력을 확인해야만 한다. 이전의 골절들이 적절한 시간 내에 치유되었는지와 다른 약물 또는 다른 물질남용이 있는 환자들은 순응도 문제를 가질 수 있다.

니코틴 사용과 지연된 골 유합 사이에서 잘 알려진 관계가 있기 때문에, 흡연자들은 골유합에 취약하다. 체중부하를 필요로 하지 않는 보행은 앉아서 일하는 사람보다 노동자에 대해서 더 많은 직업제한을 요하기 때문에 환자의 직업 또한 중요한 고려 대상이다.

2. 이학적 검사

근골격 검사도 중요한데 환자의 다른 사지의 검사는 운동성과 나중의 재활에 역할을 할 수 있는 부가적인 장애에 대해 단서를 제공한다. 연관되지 않은 부분의 검사는 육안적인 변형과 전반적인 사지 정렬에 대한 시진을 포함한다. 육안적인 사지 길이가 측정될 수 있고, 환자가 보행이 가능하면 보행 패턴이 평가되어야 한다. 피부는 이전의 개방성 창상과 절개의 존재, 위치, 치유 상태에 대해 시진으로 확인되어야 한다. 림프 부종 또는 정맥 정체의 존재 여부를 확인해야 하며, 만약 이전의 외고정 장치가 존재한다면, 이전의 핀 삽입 장소의 상태도 알아두어야 한다.

완전한 신경 혈관성 검사를 반드시 시행해야 하고, 맥박의 존재와 특성을 확인해야 한다. 사지의 혈관에 이상이 의심되는 환자들은 경피적 산소 장력 (transcutaneous oxy-

gen tension)과 족관절-상완 지수 (ankle-brachial index)를 포함한 자세한 검사를 실시한다. 신경 결손의 유무는, 회복의 가능성을 결정하기 위해서, 전기근전도계 (electromyography)로 평가한다. 골절 부위는 육안적인 또는 미세한 동작의 존재뿐만 아니라, 국소 압통에 대해서도 확인되어야 한다. 인접한 관절의 동작은 만약 관절 구축이 존재한다면, 그것이 연부조직 구축에 의한 것인지, 이질성 골화에 의한 것인지, 양쪽에 의한 것인지 확인해야 한다.

### 3. 방사선적 검사

방사선적 검사는 사지의 전성 전후면 (AP) 그리고 측면 (lateral) 방사선 사진을 포함해야 한다. 만약 변형 또는 사지 길이의 문제가 의심된다면, 특별한 방사선 사진들이 요구된다. 경우에 따라 장하지 정열 사진과 scanogram 촬영이 필요하며 반대편 하지의 비교 사진은 정상 정열을 결정하는 데 도움이 된다. 비록 재건에서 CT는 미세한 불유합을 분석하는 데 도움이 될 수 있지만, 골절 고정 장치로 판독이 어려울 수 있다. 평면 단층 촬영 (plane tomography)은 이러한 경우들에서 매우 도움이 될 수 있다.

감염이 의심되면 골 스캔과 방사선 표지의 백혈구 검사로 활동성 감염으로부터 골 교체 (turnover)를 감별하는 데 도움이 될 수 있다. Sinogram은 만성적인 상처가 골절부위와 교통하는지 결정하기 위해 사용될 수 있다. MRI는 감염에 대한 골의 평가와 인접한 관절의 평가에 도움이 될 수 있으나, 불유합의 평가에 일상적으로 사용되지는 않는다.

### 4. 실험실 검사

일상적인 수술 전의 검사들에서 감염을 가진 것으로 의심되는 환자들은 적혈구 침강률 (ESR)과 C-반응성 단백 (CRP) 수치가 평가되어야만 한다. 영양 이상이 의심되는 환자들은 간 효소와 전체 단백질과 알부민 수치를 포함하여, 완전한 영양 상태를 검사해야 한다.

### 5. 수술 전의 계획

골절 특성 평가의 마지막 단계는 외과의사와 치료하는 시설의 평가이다. 만약 수술 전 피판 (flap) 또는 상처 문제들이 예상된다면 미세혈관 외과의에게 시기 적절하고 적당한 자문을 하는 것이 좋다. 좋지 않은 혈관이 의심된다면 혈관외과의에게 자문을 구해야 한다. 환자의 일차 담당 의는 만성적인 내과적 질환들의 치료에 도움을 줄 수 있다. 외과의들은 수련, 기술, 인내성, 그리고 복잡한 불유합을 치료하는 데 필요한 경험을 가지고 있어야 한다. 치료

하는 시설의 평가는 병원에 적절한 장비가 있는지, 경험이 있는 간호사와 수술 보조자가 있는지, 마취 전문의가 환자의 요구들에 접근할 수 있는지 등이 중요하다.

또한 정형외과 의사들은 수술 전 문제 목록 (problem list)을 만들고 환자의 사회적 상태와 병력, 이학적 검사, 골, 피부 그리고 기계 장치에 관한 타당성 등을 조사해야 한다. 또한 수술적 술기에 필요한 장비뿐만 아니라, 필요한 자문을 기록하고, 수술 이전의 계획은 가장 간단한 상태를 제외하고, 세부적으로 준비하고 실행한다.

## 결 론

불유합의 성공적 치료는 정형외과 의사가 할 수 있는 가장 가치 있는 시술 중의 하나이다. 불유합이라는 문제와 부딪혔을 때 주의 깊게 계획하고 체계적으로 접근하면 그 결과를 향상시킬 수 있다. 그리고 재건술을 실시하기에 앞서 이 골절이 왜 유합에 실패했는지에 대해 이해하고 조사하는 것이 가장 중요하다. 술자 개인의 경험과 전문 지식이 수술 성공여부에 가장 결정적인 요소지만 한 가지 술식이나 내고정물이 모든 상황, 모든 술자에게 이상적인 방법은 아니라고 사료된다.

## 참 고 문 헌

- 1) **Adams CI, Keating JF, Court-Brown CM:** Cigarette smoking and open tibial fractures. *Injury*, **9**: 61-65, 2001.
- 2) **Blount W:** Fractures in children. 1st ed. Baltimore, Williams & Wilkins: 1944.
- 3) **Blount W:** Fractures in children. 1st ed. Baltimore, Williams & Wilkins: 1955.
- 4) **Boyd H:** Observations on non-union of the shafts of long bones, with a statistical analysis of 842 patients. *J Bone Joint Surgery*, **3**: 159, 1961.
- 5) **Buckater JA, Park R, Illinisi:** None structure and function. *American Academy of Orthopaedic Surgeons*, **27**, 1987.
- 6) **Buckwater J, Cruess RL:** Healing of musculoskeletal tissues. In: Green DP ed. Fractures. Rockwood Calif, Lippincott: 81, 1991.
- 7) **Day SM, DeHeer DH:** Reversal of the detrimental effects of chronic protein malnutrition on long bone fracture healing. *J Orthop Trauma*, **15**: 47-53, 2001.
- 8) **Doepfner W:** Consequences of calcium and/or phosphorus deficient diets on various parameters of callus formation and on growth rate in young rats. *Br J Pharmacol*, **39**:

- 188-189, 1970.
- 9) **Einhorn TA:** Cox-2: where are we in 2003? - The role of cyclooxygenase-2 in bone repair. *Arthritis Res Ther*, **5**: 5-7, 2003.
  - 10) **Einhorn TA, Bonnarens F, Burstein AH:** The contributions of dietary protein and mineral to the healing of experimental fractures. A biomechanical study. *J Bone Joint Surg Am*, **68**: 1389-1395, 1986.
  - 11) **Green N, French S, Rodriquez G, Hays M, Fingerhut A:** Radiation-induced delayed union of fractures. *Radiology*, **93**: 635-641, 1969.
  - 12) **Heppenstall RB:** Fracture treatment and healing. Philadelphia, Saunders: 35-64, 1980.
  - 13) **Koskinen EV, Ryoppy SA, Lindholm TS:** Bone formation by induction under the influence of growth hormone and cortisone. *Isr J Med Sci*, **7**: 378-380, 1971.
  - 14) **Krakauer JC, Mckenna MJ, Buderer NF, Rao DS, Whitehouse FW, Parfitt AM:** Bone loss and bone turnover in diabetes. *Diabetes*, **44**: 775-782, 1995.
  - 15) **Lu H, Kraut D, Gerstenfeld LC, Graves DT:** Diabetes interferes with the bone formation by affecting the expression of transcription factors that regulate osteoblast differentiation. *Endocrinology*, **144**: 346-352, 2003.
  - 16) **Marsh D:** Concepts of fracture union, delayed union, and nonunion. *Clin Orthop Relat Res*, **355 (Suppl)**: S22-30, 1998.
  - 17) **Muñoz-Torres M, Jódar E, Escobar-Jiménez F, López-Ibarra PJ, Luna JD:** Bone mineral density measured by dual X-ray absorptiometry in Spanish patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int*, **58**: 316-319, 1996.
  - 18) **Nichols JT, Toto PD, Choukas NC:** The proliferative capacity and DNA synthesis of osteoblasts during fracture repair in normal and hypophysectomized rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, **25**: 418-426, 1968.
  - 19) **Perren SM, Huggler A, Russenberger M, et al:** The reaction of cortical bone to compression. *Acta Orthop Scand*, **125 (Suppl)**: S19-29, 1969.
  - 20) **Porter SE, Hanley EN Jr:** The musculoskeletal effects of smoking. *J Am Acad Orthop Surg*, **9**: 9-17, 2001.
  - 21) **Radríguez-Merchan EC, Gomez-castresana F:** Internal fixation of nonunions. *Clin Orthop Relat Res*, **419**: 13-20, 2004.
  - 22) **Rosacker JA, Kopta JA:** Both bone fractures of the forearm: a review of surgical variables associated with union. *Orthopedics*, **4**: 1353-1356, 1981.
  - 23) **Rothman RH, Klemek JS, Toton JJ:** The effect of iron deficiency anemia on fracture healing. *Clin Orthop Relat Res*, **77**: 276-283, 1971.
  - 24) **Stoffel K, Dieter U, Stachowiak G, Gächter A, Kuter MS:** Biomechanical testing if the LCP-how can stability in locked internal fixators be controlled? *Injury*, **34 (Suppl 2)**: B11-19, 2003.
  - 25) **Wallace AL, Draper ER, Strachan RK, McCarthy ID, Hughes SP:** The effect of devascularisation upon early bone healing in dynamic external fixation. *J Bone Joint Surg Br*, **73**: 819-825. 1991.