

UNIVERSITATEA "LUCIAN BLAGA,, SIBIU
FACULTATEA DE MEDICINĂ "VICTOR PAPILIAN,,

Domeniul: Medicină

Specialitatea: Ortopedie-Traumatologie

**CONCEPTE MODERNE DE STIMULARE A
CONSOLIDĂRII FRACTURII DIAFIZARE ALE
OASELOR GAMBEI**

-rezumatul tezei de doctorat-

Conducător științific

Prof Univ. Dr. Ioan Baier

Doctorand

Adrian Lupean

SIBIU 2013

CUPRINS

PARTEA GENERALĂ.....	8
CAPITOLUL I.....	8
FIZIOPATOLOGIA CALUSULUI.....	8
I.1 Scurt istoric al studiilor privind vindecarea osoasă.....	8
I.2 Concepția clasică a vindecării fracturilor.....	9
I.3 Fiziopatologia calusului.....	10
I.3.1 Mecanisme de vindecare osoasă.....	
I.3.1.1 Mecanismul convențional (vindecarea osoasă spontană indirectă).....	10
I.3.1.1.1 Faza inflamatorie (hemoragico-hiperemică, a calusului fibrino-proteic).....	10
I.3.1.1.2 Faza reparativă	11
I.3.1.1.3 Faza de remodelare.....	14
I.3.1.2 Vindecarea osoasă directă.....	14
I.4 Studii moderne asupra consolidării osoase.....	16
I.4.1 Biochimia calusului.....	16
I.4.2 Biofizica calusului.....	16
I.4.3 Biomecanica formării calusului.....	17
I.4.4 Biologia calusului.....	19
I.4.4.1 Rolul structurilor osoase în formarea calusului	20
I.4.4.2 Moleculele promotoare ale vindecării fracturii.....	22
I.4.4.2.1 Citokinele proinflamatorii.....	22
I.4.4.2.2 Factorii de creștere și diferențiere	23
I.4.4.2.2.1 Superfamilia TGF- β – Transforming Growth Factor-beta.....	23
I.4.4.2.2.2 Factorul de creștere derivat plachetar (Platelet-derived growth factor-PDGF).....	25
I.4.4.2.2.3 Factorii de creștere fibroblastică (Fibroblast growth factor-FGFs).....	25
I.4.4.2.2.4 Factorii de creștere insuliniici (Insulin-like growth factors-IGF).....	25
I.4.4.2.3 Metaloproteinazele și factorii angiogenici.....	26
I.4.4.3 Evenimentele moleculare secvențiale în timpul vindecării fracturii.....	26
I.4.4.4 Controlul activității celulelor osoase.....	27
I.5 Concepția actuală asupra formării calusului	28
I.5.1 Perioada de unire.....	28
I.5.1.1 Consecințele precoce ale fracturii.....	28
I.5.1.2 Formarea calusului extern.....	29
I.5.1.2.1 Proliferarea celulară.....	29
I.5.1.2.2 Calusul moale.....	29
I.5.1.2.3 Calusul primar.....	30
I.5.1.2.4 Calusul dur.....	31
I.5.1.3 Formarea calusului intern.....	31
I.5.2 Perioada de remodelare-modelare.....	31
I.5.2.1 Remodelarea.....	31
I.5.2.2 Modelajul.....	32
I.6 Importanța rețelei vasculare în vindecarea fracturilor.....	32
I.7 Nonconsolidarea fracturilor.....	33
CAPITOLUL II.....	35

CLASIFICAREA FRACTURILOR DIAFIZARE ALE OASELOR GAMBEI.....	35
CAPITOLUL III.....	47
ALGORITMUL TERAPEUTIC ÎN FRACTURILE DIAFIZARE DESCHISE ALE	
OASELOR GAMBEI.....	47
III.1 Conduita terapeutică la locul accidentului.....	47
III.2 Conduita terapeutică la camera de gardă.....	48
III.3 Conduita terapeutică intra operatorie	50
III.3.1 Toaleta mecanică.....	50
III.3.2 Toaleta chimică	50
III.3.3 Toaleta chirurgicală	51
III.3.4 Stabilizarea focarului de fractură.....	52
III.3.5 Închiderea focarului de fractură.....	57
III.3.5.1 Metode de închidere a focarului de fractură.....	58
III.3.5.1.1 Sutura primară.....	58
III.3.5.1.2 Sutura secundară.....	58
III.3.5.1.3 Acoperirea focarului de fractură prin procedee de chirurgie	
plastică.....	59
III.3.5.1.3.1 Plastia cu piele liberă despicată.....	59
III.3.5.1.3.2 Lambourile locale.....	59
III.3.5.1.3.3 Lambourile libere.....	60
CAPITOLUL IV.....	61
METODE DE STIMULARE A CONSOLIDĂRII OSOASE.....	61
IV.1 Metode biologice de stimulare a consolidării fracturii.....	61
IV.1.1 Metode biologice locale de stimulare a consolidării fracturii.....	61
IV.1.1.1 Metode biologice locale osteogenice de stimulare a consolidării	
fracturii.....	62
IV.1.1.1.1 Grefa osoasă autogenă.....	62
IV.1.1.1.1.1 Grefa osoasă autogenă spongioasă sau	
corticospongioasă.....	63
IV.1.1.1.1.2 Grefa osoasă autogenă vascularizată.....	63
IV.1.1.1.1.3 Transportul osos.....	64
IV.1.1.1.2 Grefa osoasă alogenă.....	64
IV.1.1.1.3 Grefa osoasă	
heterogenă.....	64
IV. 1.1.1.4 Celulele stem mezenchimale.....	65
IV.1.1.2 Metode biologice locale osteoconductive de stimulare a consolidării	
fracturii.....	66
IV.1.1.2.1 Substituenți ceramici bioresorbabili.....	67
IV.1.1.2.2 Substituenți ceramici bioactivi.....	69
IV.1.1.2.3 Substituenți ceramici bioinerți.....	70
IV.1.1.2.4 Polimerii.....	70
IV.1.1.3 Metode biologice locale osteoinductive de stimulare a consolidării	
fracturii.....	70
IV.1.1.3.1 Proteinele osoase morfogenetice (BMP).....	71
IV.1.1.3.2 Factorul de creștere β (TGF- β).....	73
IV.1.1.3.3 Factorul de creștere derivat plachetar (PDGF).....	74
IV.1.1.3.4 Factorul de creștere vascular endotelial (VEGF).....	74
IV.1.2 Metode sistemice de stimulare a consolidării osoase.....	75
IV.2 Metode biomecanice de stimulare a consolidării fracturii.....	75
IV.2.1 Rolul tipului de osteosinteză în consolidarea fracturii.....	75
IV.2.2 Rolul factorilor externi de stimulare mecanică în	
consolidarea fracturii.....	77
IV.3 Metode biofizice de stimulare a consolidării fracturii.....	78

IV.3.1 Stimularea electrică a consolidării fracturii.....	78
IV.3.2 Stimularea cu ultrasunete a consolidării fracturii.....	79
PARTEA SPECIALĂ.....	81
CAPITOLUL V.....	81
STUDIUL RETROSPECTIV ASUPRA FRACTURILOR DESCHISE ALE OASELOR GAMBEI PE CAZUISTICA ANILOR 2006-2008.....	81
V.1 Introducere.....	81
V.2 Scopul studiului	82
V.3 Material și metode.....	82
V.4 Rezultate.....	83
V.5 Discuții și concluzii.....	101
CAPITOLUL VI.....	105
EFACTUL ULTRASUNETELOR DE ÎNALTĂ FRECVENȚĂ ASUPRA PSEUDARTROZEI ȘI ÎNTÂRZIERII DE CONSOLIDARE A FRACTURILOR....	105
VI.1 Introducere.....	105
VI.2 Material și metode.....	106
VI.3 Rezultate și discuții.....	111
VI.4 Aspecte clinico-radiologice selective din cazuistica studiată.....	116
VI.5 Concluzii.....	118
CAPITOLUL VII.....	120
EFACTUL ULTRASUNETELOR CU FRECVENȚĂ PULSATORIE ÎNALTĂ ASUPRA EVOLUȚIEI FRACTURII DESCHISE A DIAFIZEI TIBIALE.....	120
VII.1 Introducere.....	120
VII.2 Scopul.....	120
VII.3 Material și metode.....	121
VII.4 Rezultate și discuții.....	131
VII.5 Aspecte radiologice ale cazuisticii studiate (selecție).....	157
VII.6 Concluzii.....	167
CAPITOLUL VIII.....	171
UTILITATEA CT-ULUI ÎN URMĂRIREA ȘI EVALUAREA CONSOLIDĂRII FRACTURII DESCHISE A DIAFIZEI TIBIALE.....	171
VIII.1 Introducere.....	171
VIII.2 Scopul.....	171
VIII.3 Material și metode.....	177
VIII.4 Rezultate și discuții.....	177
VIII.5 Concluzii.....	189
BIBLIOGRAFIE.....	190

Cuvinte cheie: fractura, ultrasunete, consolidare fractura, pseudartroza, calus

SINTEZA PĂRȚII GENERALE

Încă din antichitate au fost preocupări asupra studiului consolidării fracturilor, existând îndoieli asupra capacității de regenerare a osului. Fractura unui os declanșează o serie de evenimente reparatorii complexe, cu o succesiune temporo-spațială bine definită, finalizate cu obținerea uniunii fragmentelor osoase fără cicatrice.

Capitolul I - „Fiziopatologia calusului”, descrie mecanismele consolidării fracturii, concepțiile clasice și actuale asupra formării calusului, fazele de evoluție ale formării calusului precum și factorii care influențează vindecarea fracturii.

Capitolul II - „Clasificarea fracturilor diafizare ale oaselor gambei”, realizează o sinteză a tuturor clasificărilor fracturilor diafizare ale oaselor gambei realizate de-a lungul timpului. De asemenea sunt evidențiate și importanța clinică, terapeutică, evolutivă și prognostică a celor mai utilizate clasificări în practica de zi cu zi.

Capitolul III – „Algoritmul terapeutic în fracturile diafizare deschise ale oaselor gambei”, evidențiază tratamentul etapizat și complex al fracturilor deschise ale oaselor gambei. Sunt descrise codurile terapeutice la locul accidentului, la camera de gardă și intraoperator. Aspecte importante ale tratamentului, precum modalitățile de stabilizare și acoperire a focarului de fractură sunt prezentate cu avantajele și dezavantajele fiecăreia. Complexitatea terapeutică a unei fracturi deschise derivă atât din complexitatea lezională locală cât și din producerea acesteia în cadrul unui politraumatism astfel că este necesară o terapie multidisciplinară (medic ATI, chirurg, chirurg vascular, neurochirurg, chirurg plastician, ortoped).

Capitolul IV - „Metode modern de stimulare a consolidării osoase”, realizează o expunere didactică a metodelor de stimulare a vindecării unei fracturi, punând accent pe procedeele moderne, recent introduce în practică sau aflate încă în faza de studiu. Astfel că, didactic, acestea au fost clasificate astfel:

- Metode biologice;
- Metode biomecanice;
- Metode biofizice.

Cuvinte cheie: fracturadeschisaă,consolidarea fracturii, pseudartroza, ultrasunete reci, tibia, calus

SINTEZA PĂRȚII SPECIALE

CAPITOLUL V

STUDIU RETROSPECTIV ASUPRA FRACTURILOR DESCHISE ALE OASELOR GAMBEI PE CAZUISTICA ANILOR 2006-2008

V.1 Introducere

Șansele unei evoluții fără complicații a fracturii deschise ale oaselor gambei cresc pe măsură ce tratamentul este efectuat corect în toate etapele, începând cu acordarea primului ajutor la locul accidentului, continuând cu perioada transportului și în special după internarea în spital. Spitalul ideal pentru tratamentul acestor pacienți este acela care are dotări tehnice moderne și echipă multidisciplinară cu experiență. Aceasta va colabora și va reevalua pacientul periodic, în vederea alegerii metodelor terapeutice ideale pentru fiecare moment al evoluției.

V.2 Scopul studiului

Acest studiu urmărește interpretarea corectă a gradului lezional, etapizarea și calitatea tratamentului aplicat, elemente de bază în obținerea vindecării fără complicații a fracturilor deschise ale oaselor gambei.

V.3 Material și metode

Am efectuat un studiu retrospectiv care a cuprins totalitatea fracturilor deschise ale oaselor gambei tratate în Secția Clinică de Ortopedie-Traumatologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu în perioada 2006-2008. Au fost excluși din studiu acei pacienți cu fractură deschisă a oaselor gambei cu localizare strict la nivelul epifizelor proximale sau distale.

Pentru recoltarea datelor necesare s-au folosit:

- ✓ baza de date a Secției Clinice de Ortopedie-Traumatologie existentă în acel moment;
- ✓ foile de observație ale pacienților înrolați în studiu;
- ✓ registrul de protocoale operatorii a Blocului Operator;
- ✓ radiografiile din arhiva filmotecii.

V.4 Rezultate

În perioada 2006-2008, în Secția Clinică de Ortopedie-Traumatologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu au fost internați 5108 pacienți din care 224 au prezentat fractură a diafizelor oaselor gambei. Dintre aceștia 48 au prezentat fractură deschisă a oaselor gambei, restul de 176 prezentând fracturi închise. În cei trei ani luați în calcul repartizarea fracturilor deschise ale oaselor gambei a fost următoarea:

- ✓ 2006 -76 pacienți din care 20 cu fractură deschisă
- ✓ 2007- 77 pacienți din care 10 cu fractură deschisă
- ✓ 2008- 71 pacienți din care 18 cu fractură deschisă

Dintre cei 48 de pacienți studiați, 38(79%) au fost de sex masculin.

Vârsta medie a lotului studiat este de 44 de ani, cel mai tânăr pacient având 18 ani iar cel mai vârstnic 90 de ani.

Etiologia fracturii deschise a oaselor gambei a fost diversificată: accidente rutiere (52%), accidente casnice (27%), accidente de muncă (11%), agresiuni (4%).

Excluzând 5 cm proximal și 5 cm distal corespunzând epifizelor oaselor gambei, diafiza a fost împărțită în trei părți egale pe baza cărora s-a stabilit sediul focarului de fractură principal. Cele trei fracțiuni diafizare au fost denumite: 1/3 proximală, 1/3 medie, 1/3 distală. Repartiția pacienților funcție de sediul focarului de fractură principal a fost următoarea: 1/3 proximală – 10 pacienți, 1/3 medie – 26 pacienți, 1/3 distală – 12 pacienți

Sistematizarea fracturilor deschise ale oaselor gambei aflate în studiu după gradul leziunilor tegumentare și ale părților moi s-a făcut utilizând clasificarea Gustilo-Anderson, clasificare cu valoare practică incontestabilă: I-20 cazuri, II-19 cazuri, IIIA-7 cazuri, IIIB-2 cazuri, IIIC-0 cazuri.

O parte din fracturile deschise ale oaselor gambei au apărut într-un context plurilezional sau politraumatic. Astfel că la 15 pacienți studiați s-au asociat și alte leziuni în cadrul traumatismului suferit. La 5 dintre pacienți s-au constatat asocierea la fractura deschisă de gambă a unor leziuni multiple. Asocierile perilezionale întâlnite sunt prezentate în tabelul nr.1.

Tabelul nr. 1 Diagnostiche asociate în cadrul politraumatismelor

Asocierea lezională	Număr cazuri
Traumatism cranio-cerebral	5
Traumatism toracic	4
Fracturi maleolare	1
Fractură platou tibial	1
Fractură scapulă	1
Fractură metatarsiene	1
Amputație traumatică antepicior	1
Traumatism cranio-facial	1
Luxație scapulo-humerală	1
Fractură claviculă	1
Fractură epifiză distală de radius	1
Fractură deschisă femur	1
Fractură col humeral	1

Tratamentul și prognosticul de consolidare a fracturii deschise ale oaselor gambei depinde și de statusul biologic al pacientului, astfel că au fost luate în calcul și antecedentele patologice ale pacientului. La 12 din cazurile studiate s-a constatat prezența de boli asociate: hipertensiune arterială (6), diabet zaharat (3), cardiopatie ischemică (3), hepatită cronică virală B (1), artroza gleznei homolateral (1), BPOC (1), fibrilație atrială cronică (1).

Aspectul focarului de fractură a fost descris utilizând clasificarea AO-ASIF. Astfel că 27(56%) de pacienți au avut un focar de fractură simplu (42A-după clasificarea AO-ASIF) iar 21(44%) au avut un focar de fractură cominutiv (42B sau 42C-după clasificarea AO-ASIF).

Planul terapeutic a necesitat o abordare diferențiată și etapizată a leziunilor funcție de gradualitatea lezională locală și a leziunilor asociate în contextul policontuzional sau politraumatic.

Stabilizarea inițială a focarului de fractură a inclus:

- imobilizarea gipsată - 8 cazuri
- extensie transcalcaneană – 33 cazuri
- osteosinteză cu fixator extern – 7 cazuri

Se observă că stabilizarea inițială utilizată cel mai des a fost cea cu extensie transcalcaneană, imobilizarea gipsată s-a folosit doar în fracturile deschise tip I și II, iar stabilizarea cu fixator extern s-a folosit mai frecvent în cazul fracturilor deschise tip III.

Stabilizarea definitivă a focarului de fractură a inclus metode:

- ortopedice;
- chirurgicale.

Stabilizarea ortopedică definitivă a focarului de fractură a constat din:

- menținerea imobilizării gipsate inițiale până la consolidarea fracturii;
- conversia extensiei transcalcaneene (după o prealabilă explorare radiologică a reducerii focarului de fractură) în imobilizare gipsată până la consolidarea fracturii.

Stabilizarea chirurgicală definitivă a focarului de fractură a cunoscut și ea mai multe metode:

- osteosinteză cu tijă centromedulară;
- osteosinteză cu fixator extern;
- osteosinteză cu placă și șuruburi.(tabelul nr.2)

Tabelul nr. 2 Tipul de stabilizare finală a focarului de fractură

Tipul de stabilizare finală a focarului de fractură	Nr. cazuri	Metoda	Nr. cazuri
Ortopedic	17	menținerea imobilizării gipsate inițiale	8
		conversia extensiei transcalcaneene în imobilizare gipsată	9
Chirurgical	31	osteosinteză cu tijă centromedulară	22
		osteosinteză cu fixator extern	8
		osteosinteză cu placă și șuruburi	1

Metodele de stabilizare chirurgicală definitivă a focarului de fractură au fost diferențiate astfel (tabel nr. 3):

- osteosinteză cu tijă centromedulară Kuntscher nealezată – 22 cazuri
- osteosinteză cu tijă centromedulară alezată și zăvorâtă – 1 caz
- osteosinteză cu placă și șuruburi – 1 caz
- osteosinteză cu fixator extern – 7 cazuri

Tabelul nr. 3 Metodele de stabilizare chirurgicală definitivă a fracturii

Metodă de stabilizare chirurgicală definitivă	Tip I	Tip II	Tip IIIA	Tip IIIB
Tijă centromedulară	12	8	3	0
Placă cu șuruburi	1	0	0	0
Fixator extern (FE)	1	2	2	2

Modalitățile de rezolvare a plăgilor posttraumatice și a defectelor cutanate au fost multiple și uneori complexe necesitând colaborarea cu un chirurg plastician. (fig. nr. 1)

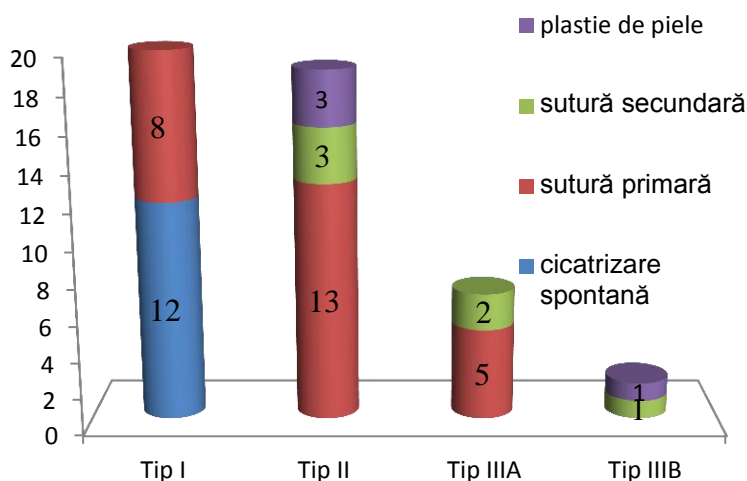


Fig. nr. 1 Repartiția cazurilor funcție de modalitatea de acoperire a focarului de fractură

Cazurile aflate în studiu au necesitat un număr total 1005 zile de internare în spital cu o medie de 21 de zile și cu durată cuprinsă între 7 și 57 de zile. Repartiția cazurilor în funcție de totalul și media de zile de spitalizare a fost următoarea (tabelul nr. 4):

Tabelul nr. 4 Distribuția cazuisticii funcție de perioada de internare

Clasificarea Gustillo-Anderson	Nr. total de zile de internare	Nr. mediu de zile de internare
Tip I	301	15
Tip II	460	24,2
Tip III	244	27,1

Funcție de gradualitatea lezională clasificarea Gustillo-Anderson, media duratei antibioprofilaxiei arată astfel:

- ✓ Tip I-7,8 zile;
- ✓ Tip II-10,9 zile;
- ✓ Tip III-15,6 zile.

La cazurile studiate au apărut și complicații, atât imediate cât și tardive. Din studiul bazei de date a clinicii și al foilor de observație din arhivă nu s-au constatat complicații generale imediate de tipul șocului sau tromboembolismului pulmonar. Dintre complicațiile locale imediate au lipsit sindromul de compartiment și osteomielite acută. La 9 dintre cazurile studiate au apărut complicații locale imediate:

- ✓ hematomul plăgii contuze suturate primar – 2 cazuri (1-tip I, 1-tip II)
- ✓ necroza tegumentului traumatizat – 4 cazuri (2-tip II, 1-tip IIIA, 1-tip IIIB)
- ✓ infecția plăgii contuze – 3 cazuri (2-tip II, 1-tip IIIB)

Rezolvarea acestor complicații s-a efectuat în modurile următoare:

- ✓ hematomul plăgii contuze suturate primar – evacuare chirurgicală
- ✓ necroza tegumentului traumatizat – necrectomie și sutură secundară
- ✓ infecția plăgii contuze – antibioterapie conform antibiogramei până la sterilizarea plăgii contuze.

Germeii izolați la examenul bacteriologic din plaga contuză infectată au fost următorii:

- ✓ Acinetobacter – 1 caz cu fractură tip IIIB
- ✓ Stafilococul auriu – 1 caz cu fractură tip II
- ✓ Klebsiella Oxytoca – 1 caz cu fractură tip II

În urma tratamentului efectuat toate complicațiile locale imediate apărute s-au rezolvat favorabil.

Evaluarea complicațiilor locale tardive s-a efectuat luându-se în considerare reinternările ce au avut drept scop rezolvarea unui anumit tip de complicație sau extragerea materialului de osteosinteză. Din documentația studiată nu s-au menționat complicații de tipul calusului vicios sau infecției postoperatorie tardive (osteită). La cazurile reinternate s-au evidențiat următoarele complicații locale:

- ✓ migrarea tijei centromedulare – 1 caz (tip IIIA)
- ✓ infecție la fișele fixatorului extern – 1 caz (tip IIIA)
- ✓ pseudartroză închisă – 3 cazuri (1 caz-tip I, 1 caz-tip II, 1 caz-tip IIIA)

Rezolvarea acestor complicații s-a realizat în modul următor:

- ✓ migrarea tijei centromedulare – rebatere tijă
- ✓ infecție la fișele fixatorului extern – antibioticoterapie conform antibiogramei
- ✓ pseudartroză închisă -1 caz - cura pseudartrozei cu grefă spongioasă + osteosinteză cu placă și șuruburi
-2 cazuri – cura pseudartrozei cu alezarea canalului medular + osteosinteză cu tijă centromedulară

V.5 Discuții și concluzii

1. Urmărind frecvența fracturilor deschise ale oaselor gambei, se remarcă o creștere ușoară în anii 2006 și 2008, în comparație cu anul 2007. Deasemnea, numărul fracturilor deschise din totalul fracturilor de gambă internate în perioada 2006-2008 a fost unul semnificativ.
2. În ceea ce privește distribuția pe sex a cazurilor, se observă o predominanță netă a sexului masculin în comparație cu cel feminin, fapt ce poate fi explicat prin aceea că sexul masculin este mai frecvent expus unor activități cu grad de risc mai înalt.
3. Analizând repartizarea pe grupe de vârstă a cazurilor se constată o frecvență mai crescută a fracturii deschise de gambă la pacienți până la 60 de ani, care au o viață activă.
4. Accidentele de circulație au reprezentat principala cauză de producere a fracturii deschise a oaselor gambei (peste jumătate). Accidentele casnice de diferite tipuri au și ele o pondere ridicată în etiologia fracturilor deschise de gambă.
5. Tibia este în majoritatea cazurilor lezată datorită situării ei superficiale, subtegumentar iar lezarea se produce mai frecvent la nivelul 1/3 medii și mai ales la pragul dintre 1/3 medie și 1/3 distală, deoarece aici există punctul de minimă rezistență a osului, atât datorită formei tibiei cât și datorită faptului că el corespunde celei mai înguste porțiuni a diafizei tibiale.
6. Deși a predominat etiologia reprezentată de accidentele de circulație în producerea fracturilor deschise ale oaselor gambei, cele mai frecvente fracturi întâlnite funcție de clasificarea Gustilo-Anderson au fost cele tip I și II (79%) corespunzător acțiunii unui factor lezional de intensitate minoră sau medie.
7. Cunoscând etiologia principală de producere a fracturilor deschise ale oaselor gambei asocierea cu alte leziuni într-un context plurilezional sau politraumatic este de la sine înțeleasă. Prezența leziunilor la distanță de focarul de fractură de la nivelul gambei denotă caracterul violent al factorului lezional care a acționat. Asocierea mai frecventă acestor leziuni cu fracturile deschise de tip IIIA și IIIB vin să întărească cele expuse mai sus.
8. Prezența în antecedentele patologice ale pacienților a unor afecțiuni importante poate modifica atitudinea terapeutică, poate influența prognosticul și poate

- chiar orienta traumatologul spre oportunitatea de reconstrucție sau amputație a membrului afectat.
9. Aspectul focarului de fractură (simplu sau cominutiv) a jucat și el un rol în decizia planului de stabilizare a focarului de fractură astfel că clasificarea AO-ASIF își găsește utilitatea și în fracturile deschise ale oaselor gambei.
 10. Stabilirea unor obiective principale la internarea unui caz cu fractură deschisă de gambă chiar și în contextul plurilezional sau politraumatismului reprezintă piatra de temelie a unei atitudini terapeutice corecte și succesul tratamentului.
 11. Stabilizarea inițială a focarului de fractură mai frecvent prin metode ortopedice (imobilizare gipsată sau extensie transcalcaneană) asociat cu frecvența mai mare a fracturilor deschise de tip I și II (clasificarea Gustillo-Anderson) denotă o atitudine precaută, de expectativă și urmărire a evoluției ulterioare a leziunilor locale asociate.
 12. Stabilizarea chirurgicală definitivă a focarului de fractură s-a practicat la majoritatea cazurilor (76%) studiate evidențiindu-se astfel tendințele actuale de tratament ale fracturii deschise a oaselor gambei.
 13. Osteosinteza definitivă cel mai des utilizată a fost cea cu tijă centromedulară (74%), aceasta fiind atitudinea terapeutică modernă în fracturile deschise ale oaselor gambei tip I, II și IIIA conform clasificării Gustillo-Anderson.
 14. Transformarea fracturii deschise de gambă într-o fractură închisă constituie unul din obiectivele principale ale terapiei, deziderat realizat în mare parte din momentul internării prin rezolvarea sutură primară a plăgilor traumatice sau prin cicatrizarea spontană rapidă a celor punctiforme (79%).
 15. Fracturile deschise ale oaselor gambei necesită o perioadă medie de spitalizare îndelungată, cu cheltuieli materiale și umane importante. Perioada medie de spitalizare respectă și gradualitatea lezională a țesuturilor moi exprimată prin clasificarea Gustillo-Anderson, ea cunoscând o creștere constantă proporțional cu severitatea leziunilor. Aceeași relație de cauzalitate cu gradualitatea leziunilor se întâlnește în cazul perioadei de timp dintre momentul internării și osteosinteza definitivă a focarului de fractură, precum și în cazul duratei medii de efectuare a antibioprofilaxiei.
 16. Uneori stabilizarea inițială a focarului de fractură poate deveni definitivă dacă îndeplinește criteriile clinice, biomecanice și de prognostic adecvate. Astfel că la 7 cazuri (26%) s-a luat decizia de menținere a fixatorului extern aplicat la internare și doar unul din cazuri s-a complicat mai târziu cu osteită la fișele fixatorului asociat cu pseudartroză închisă.
 17. Complicațiile locale imediate au fost rare, de intensitate redusă și fără răsunet clinico-evolutiv la distanță. Într-un singur caz poate fi luată în calcul o relație de cauzalitate între o complicație locală imediată (necroză tegumentară a plăgii contuze) și o complicație locală tardivă (pseudartroză închisă). În două dintre cazuri se poate aduce în discuție infecția iatrogenă a plăgii contuze cu *Acinetobacter*, respectiv *Klebsiella Oxytoca*, acestea fiind rezolvate prin antibioterapie țintită.
 18. Complicațiile locale tardive au fost deasemenea rare (12%) iar rezolvarea lor a fost relativ simplă utilizând metode chirurgicale. Infecția tardivă s-a manifestat doar într-un singur caz printr-o osteită la nivelul fișelor fixatorului extern.

CAPITOLUL VI

EFFECTUL ULTRASUNETELOR DE ÎNALTĂ FRECVENȚĂ ASUPRA PSEUDARTROZEI ȘI ÎNTÂRZIERII DE CONSOLIDARE A FRACTURILOR

VI.1 Introducere

Caracteristicile fracturii și particularitățile pacientului pot întârzia procesul de vindecare al fracturii sau chiar împiedicarea acestuia, având ca rezultat final pseudartroza.

Posibilitățile de tratament actuale ale pseudartrozei sunt multiple:

- ✓ tratamentul chirurgical;
- ✓ tratamentul conservativ;
- ✓ stimularea electrică;
- ✓ terapia cu unde de șoc;
- ✓ terapia cu ultrasunete de intensitate joasă și frecvență pulsatorie înaltă (reci).

Efectul terapeutic al ultrasunetelor asupra consolidării pseudartrozei este dependent de intensitatea lor. Intensitatea scăzută a ultrasunetelor, însoțită de o frecvență pulsatorie înaltă, acționează asupra fracturii în timpul iradierii zilnice. Presiunea rezultată produce vibrarea peretelui celulelor mezenchimale, realizând o accelerare a metabolismului celular. Pe lângă transformarea mai rapidă a celulelor mezenchimale în osteoblaste și apoi în osteocite, s-a constatat că impulsurile sonice acționează și prin deschiderea canaliculilor osoși, prin care ionii de calciu ajung mai ușor în osteocitele în formare. (94,118,181)

VI.2 Material și metode

Studiul a cuprins pseudartroze și întârzieri de consolidare osoasă apărute în urma fracturilor tratate în Clinica Ortopedie-Traumatologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu în perioada 2009-2012.

Criteriile de includere în studiu au fost:

- pacienți cu pseudartroză sau întârziere de consolidare indiferent de osul interesat sau tipul de tratament aplicat inițial fracturii;
- vârsta peste 18 ani;
- minimum 3 luni de la producerea fracturii;
- absența unei alte metode de tratament de stimulare a consolidării osoase cu minim 2 luni înainte de începerea terapiei cu ultrasunete;
- absența vindecării radiologice (minim trei punți corticale) a fracturii vizibilă pe radiografiile efectuate în cel puțin două incidețe.

Criteriile de excludere din studiu sunt:

- abuzul de alcool, tutun sau droguri cunoscut;
- prezența unei neuropatii, boli maligne active sau boli metabolice cronice care influențează formarea osului;
- pseudartroza septică cu infecția activă;
- tratamentul cu hormoni, steroizi anticoagulante sau bisfosfonați.

Pacienții astfel incluși în studiu au fost de acord cu utilizarea ultrasunetelor reci ca tratament al pseudartrozei sau întârzierii de consolidare diagnosticate clinic și radiologic.

Tratamentul cu ultrasunete s-a efectuat cu ajutorul unui aparat portabil, o variantă a aparatelor care stimulează producerea de os nou, cu ajutorul unor radiații de ultrasunete de intensitate scăzută, însă cu frecvență pulsatorie înaltă.

Utilizarea aparatului este foarte simplă pentru că acesta a fost conceput astfel încât să poată fi folosit în ambulator, putând fi montat și aplicat chiar de către pacient.

Acest lucru este facilitat atât de dimensiunile lui reduse cât și de greutatea mica, calități care îl fac ușor de manipulat.

Aparatul trebuie aplicat pe tegument, în imediata vecinătate a fracturii, indiferent dacă este prezent și un implant metallic. De-asemena poate fi utilizat și în cazul fracturilor imobilizate în aparat gipsat, existând posibilitatea de aplicare a electrozului emițător de ultrasunete printr-o mică "fereastră" efectuată la nivelul imobilizării.

Componentele aparatului de ultrasunete reci folosit sunt (fig. nr. 2):

1. aparatul propriu-zis;
2. electrozului cu ultrasunete;
3. dispozitiv pentru direcționarea capului emițător de ultrasunete;
4. rondela de postav pentru protecția tegumentului;
5. gel pentru transmiterea transcutanată a undelor sonice

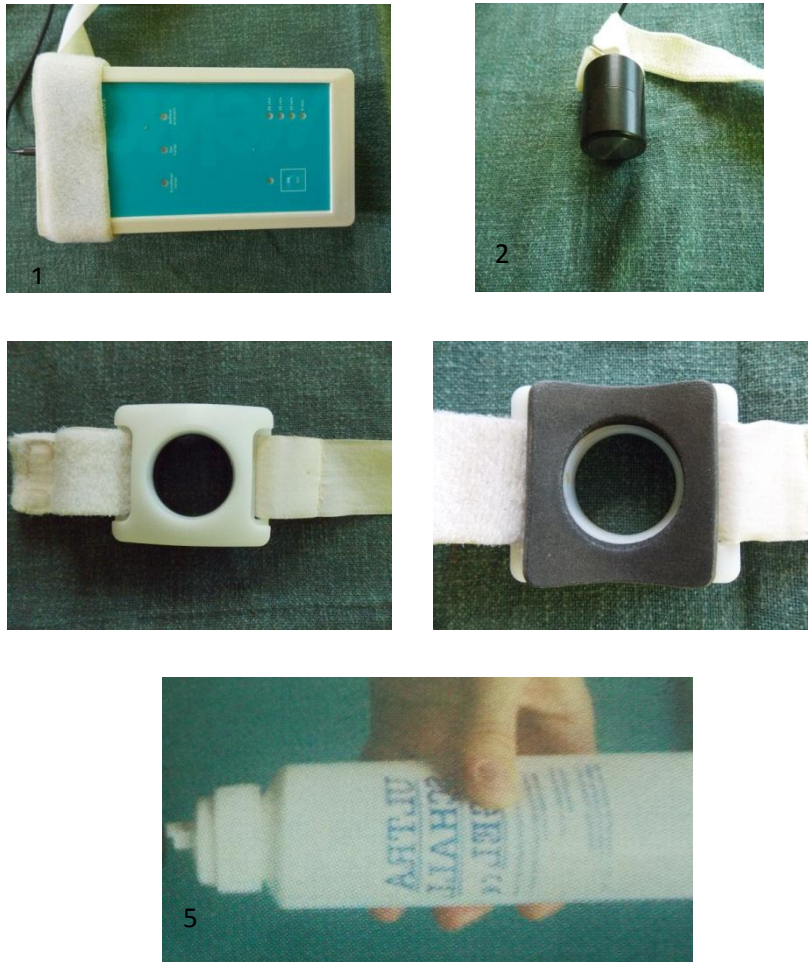


Fig. nr. 2 Componentele aparatului de ultrasunete

Tehnica de utilizare a aparatului este și ea simplă cuprinzând următorii pași (fig. nr. 3):

1. marcarea pe tegument a locului pe care se va aplica aparatul;
2. lipirea suportului de burete pe partea inferioară a dispozitivului de ghidaj al emițătorului de ultrasunete;
3. aplicarea dispozitivului de ghidaj strâns pe tegument, cu ajutorul benzii de fixare;
4. aplicarea gelului pe emițătorul de ultrasunete;
5. introducerea emițătorului de ultrasunete prin inelul de ghidare;
6. asigurarea contactului intim emițător-tegument.

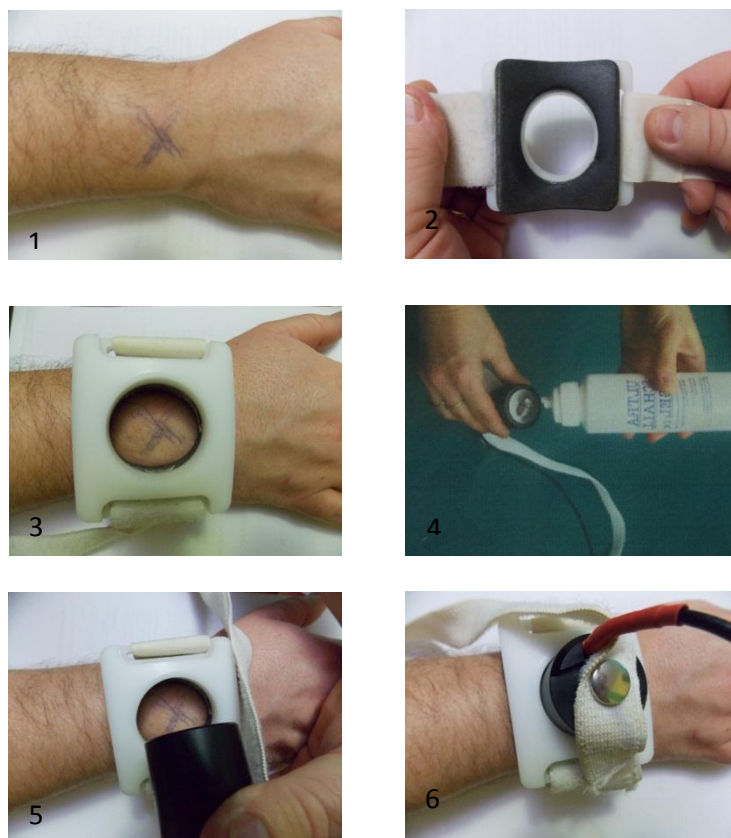


Fig. nr. 3 Tehnica de utilizare a aparatului de ultrasunete

Fiecare pacient aflat în studiu a utilizat aparatul descris pe o perioadă de 60 de zile în cure de câte 20 de minute efectuate zilnic, durata ședinței de terapie fiind presetată și indicată acustic și vizual la nivelul aparatului.

S-a considerat pseudartroza a fi vindecată dacă se îndeplineau atât criteriile clinice (absența durerii la mobilizare sau încărcare, posibilitatea de a se deplasa fără ajutor, absența impotenței funcționale) cât și cele radiologice (prezența calusului pe minimum 3 din 4 corticale evidențiat pe radiografiile efectuate în două incidențe standard: antero-posterior și profil).

VI.3 Rezultate și discuții

În perioada 2009-2012 au fost tratate cu ultrasunete reci un număr de 12 pacienți diagnosticați cu pseudartroză sau întârziere de consolidare, care îndeplineau criteriile de includere și excludere expuse în subcapitolul anterior.

În stabilirea diagnosticului am folosit trei parametri:

1. elementele clinice:
 - a. durerea la nivelul focarului de fractură;
 - b. impotența funcțională a membrului afectat;
 - c. mobilitatea patologică în focar;
 - d. deformarea membrului respectiv;
 - e. imposibilitatea de a merge fără ajutor (cârjă/baston), în cazul fracturilor membrului inferior la care s-a practicat osteosinteza;
2. examenul radiologic (minim două incidențe ortoroentgengrade):
 - a. absența calusului pe imaginile radiologice (minim 3 punți corticale periostale sau endosteale);

3. timpul scurs de la producerea fracturii până la stabilirea diagnosticului:
 - a. între 3 și 6 luni - întârziere de consolidare;
 - b. peste 6 luni - pseudartroză.

Diagnosticul de certitudine a avut la bază asocierea a cel puțin două elemente clinice cu aspectul radiologic și timpul scurs între momentul traumatismului și ziua începerii tratamentului de stimulare a consolidării focarului de fractură cu ultrasunete. Astfel că lotul studiat cuprinde 6 pseudartroze și 6 întârzieri de consolidare.

Durerea a fost simptomul întâlnit la toți pacienții studiați, celelalte elemente clinice care au ajutat la stabilirea diagnosticului fiind:

- imposibilitatea de a merge fără ajutor (cârjă/baston) – 8 cazuri;
- impotența funcțională a membrului afectat – 4 cazuri.

Mobilitatea patologică și deformarea membrului afectat nu a fost întâlnit la niciunul dintre pacienții aflați în studiu.

Vârsta medie a lotului studiat a fost de 43 de ani, vârstele extreme fiind de 21 și 61 de ani. Cinci cazuri studiate au fost femei, restul de șapte fiind bărbați.

Repartizarea lotului studiat funcție de osul care a fost implicat în apariția pseudartrozei sau întârzierii de consolidare a fost următoarea:

- tibia – 6 cazuri;
- femur – 2 cazuri;
- humerus – 1 caz;
- radius – 1 caz;
- cubitus – 1 caz;
- scafoid – 1 caz.

În patru dintre cazuri fractura inițială a fost deschisă, trei interesând tibia iar un caz fiind fractură deschisă de radius. Toate cazurile, cu excepția fracturii de scafoid.

Osteosinteza pe focar deschis a fracturilor s-a realizat în patru cazuri, în cele trei fracturi deschise ale tibiei practicându-se osteosinteza cu tijă centromedulară sau fixator extern. Deci lotul studiat are în componență șapte pacienți cărora, fie posttraumatic, fie chirurgical, focarul de fractură a fost deschis.

Durata medie de timp între momentul traumatismului și începutul terapiei a fost de 214 zile, durata minima fiind de 91 de zile, iar cea maxima de 742 de zile. Durata medie de timp între ziua operației și începutul terapiei cu ultrasunete a fost de 155 de zile. Terapia cu ultrasunete a debutat la 4 luni (115 zile) de la momentul traumatismului în cazul întârzierilor de consolidare și la 10 luni (313 zile) în cazul pseudartrozelor.

După efectuarea terapiei cu ultrasunete toți pacienții au fost reevaluați clinic și radiologic. În 8 (75%) din cazuri s-au îndeplinit condițiile clinice și radiologice de stabilire a consolidării fracturii. Simptomatologia anterioară începerii terapiei cu ultrasunete s-a remis iar radiologic s-au evidențiat minim trei corticale osoase pe cele două incidențe standard ale radiografiilor. Cele patru cazuri în care nu s-a constatat vindecarea fracturii au fost:

- fractura de radius complicată cu ruptura plăcii de osteosinteză;
- fractura de femur operată cu tijă centromedulară zăvorâtă;
- fractura de cubitus operată cu broșă K centromedulară;
- fractura de tibie deschisă și stabilizată inițial cu fixator extern, apoi cu tijă centromedulară zăvorâtă

Trei dintre cazurile expuse mai sus au fost întârziere de consolidare și unul a fost diagnosticat cu pseudartroză (fractură deschisă de tibie).

În trei dintre cazurile de fractură cu lipsă de consolidare și după efectuarea terapiei cu ultrasunete s-a produs deschiderea focarului de fractură, fie chirurgical, fie în urma traumatismului. În cazul fracturilor consolidate, în două cazuri focarul de fractură a fost deschis chirurgical, iar în alte două cazuri a fost deschis posttraumatic.

Pacienții la care nu s-a produs consolidarea fracturii au aparținut fiecărei grupe de vârstă (24, 31, 60 și 61 de ani) doi fiind bărbați iar celelalte două femei.

VI.4 Aspecte clinico-radiologice selective din cazuistica studiată

Din lotul studiat a atras atenția un caz particular:

B.C. – bărbat, 52 ani

Dg: Fractură subtrohanteriană femur (fig. nr. 4-A)

Intervenția chirurgicală inițială: osteosinteză pe focar deschis cu placă și șuruburi (fig. nr. 4-B)



Fig. nr. 4 A - aspectul radiologic preoperator;
B – aspectul radiologic postoperator

Evoluția a fost grevată de întârzierea de consolidare a fracturii cu tendința de deteriorare a montajului de osteosinteză, astfel că s-a reintervenit chirurgical practicându-se extragerea plăcii și a șuruburilor, alezarea canalului femural și osteosinteză cu tijă centromedulară zăvorâtă, intervenție chirurgicală efectuată la 4 luni de la cea inițială.

Și de această dată evoluția a fost nefavorabilă spre pseudartroză astfel că s-a practicat cura chirurgicală a acesteia cu augmentarea cu autogrefă osoasă recoltată din creasta iliacă și schimbarea tije centromedulare. După 5 luni s-a constatat lipsa de consolidare a focarului de fractură astfel că s-a decis efectuarea terapiei cu ultrasunete conform protocolului enunțat, rezultatul fiind consolidarea focarului de pseudartroză (fig. nr.5).

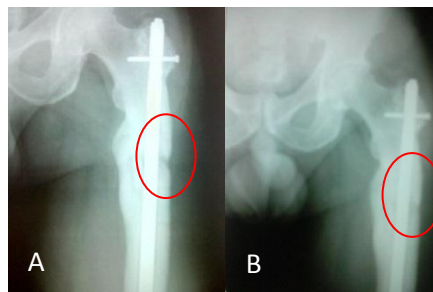


Fig. nr. 5 A - aspectul radiologic înainte de terapia cu ultrasunete;
B – aspectul radiologic după terapia cu ultrasunete

VI.5 Concluzii

1. Deși clinico-radiologic nu există diferențe între întârzierea de consolidare a fracturii și pseudartroză, factorul temporal le diferențiază ceea ce face ca și atitudinea terapeutică în aceste cazuri să fie diferențiată.
2. Examenul radiologic este absolut necesar și trebuie efectuat și interpretat în contextul clinic corect, pentru stabilirea diagnosticului de întârziere de consolidare sau pseudartroză.
3. Semnele clinice de certitudine ale pseudartrozei (mobilitatea patologică în focarul de fractură, crepitația osoasă, întreruperea continuității osoase sau netransmisibilitatea mișcărilor) pot lipsi în cazul fracturilor la care s-a practicat osteosinteza, fapt care îngreunează uneori stabilirea diagnosticului de întârziere de consolidare sau pseudartroză.
4. Vârsta și sexul nu au constituit factori de prognostic negativi ai evoluției fracturii spre întârziere de consolidare sau pseudartroză nici înainte și nici după efectuarea terapiei adjuvante cu ultrasunete.
5. Tibia constituie osul cel mai des expus riscului de întârziere de consolidare sau pseudartroză datorită particularităților sale anatomico-structurale și a faptului că este osul implicat cel mai des în fracturi deschise. Tratatamentul adjuvant cu ultrasunete nu a fost influențat de localizarea inițială a fracturii.
6. Deschiderea focarului de fractură, fie postraumatic, fie chirurgical (caz în care se asociază și o deperiostare și devascularizare largă a osului), particularitățile anatomice și de vascularizație ale osului, osteosinteza insuficientă sau neadecvată și infecția focarului de fractură sunt factori care favorizează evoluția unei fracturi spre întârziere de consolidare sau pseudartroză.
7. Proporția aproape egală de consolidare/neconsolidare a fracturilor la care focarul de fractură a fost deschis (traumatic sau chirurgical), după efectuarea terapiei cu ultrasunete, relevă că evoluția focarului de fractură după terapia cu ultrasunete nu este influențată de starea clinică inițială a fracturii sau tipul de osteosinteză ales.
8. Cura chirurgicală a pseudartrozei rămâne „standardul de aur” și în cazul eșecului terapiei adjuvante de stimulare a consolidării focarului de fractură cu ultrasunete.
9. Terapia cu ultrasunete și-a dovedit utilitatea chiar și în cazul eșecului curei chirurgicale a pseudartrozei de femur.

CAPITOLUL VII

EFECTUL ULTRASUNETELOR CU FRECVENȚĂ PULSATORIE ÎNALTĂ ASUPRA EVOLUȚIEI FRACTURII DESCHISE A DIAFIZEI TIBIALE

VII.1 Introducere

De-a lungul timpului, ultrasunetele pulsatile de joasă frecvență au fost utilizate cu succes în tratarea întârzierilor de consolidare a fracturilor sau chiar a pseudartrozelor. Mecanismul prin care aceste ultrasunete stimulează procesul de vindecare osoasă nu este pe deplin cunoscut, deși unele teorii susțin că acestea provoacă un stres micromecanic cu rol de accelerare a metabolismului celular.

VII.2 Scopul

Cunoscând fiziopatologia unei fracturi deschise, în care una din etapele determinante în evoluția favorabilă a acesteia, hematomul fracturar, lipsește, scopul studiului de față este de a determina dacă ultrasunetele pulsatile de intensitate joasă poate influența favorabil sau chiar scurta perioada de vindecare a fracturii deschise a diafizei tibiale.

VII.3 Material și metode

Studiul a urmărit fracturile deschise de tibie tratate în Clinica Ortopedie-Traumatologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu, în perioada 2010-2012. În studiu nu au fost incluși toți pacienții cu fractură deschisă de tibie deoarece am utilizat o serie de criterii de includere și excludere, în vederea obținerii unui grup de studiu compact, cu caracteristici asemănătoare în ceea ce privește fractura și factorii care ar putea influența în vreun fel evoluția normală a fracturii.

Criteriile de includere în studiu au fost:

- fractura deschisă a diafizei tibiale;
- fracturile deschise de tibie tip I, II și IIIA (conform clasificării Gustilo-Anderson);
- fracturi tratate prin osteosinteză cu tijă centromedulară blocată alezată;
- vârsta peste 18 ani sau evidențierea cartilajului de creștere epifizar închis.

Criteriile de excludere din studiu au fost:

- fractura deschisă de tibie tip IIIB, IIIC (conform clasificării Gustilo-Anderson);
- fractura cu localizare/extensie în zona epifizară (5 cm proximal/distal) a tibiei;
- fracturile bifocale ale tibiei;
- depășirea unei perioade de 10 zile între momentul producerii fracturii și stabilizarea definitivă a acesteia.
- fractura cu defecte osoase care necesită grefare;
- dezvoltarea în evoluție a unui focar de infecție la nivelul sediului fracturii;
- politraumatismele;
- abuzul de alcool, tutun sau droguri cunoscut;
- prezența unei neuropatii, boli maligne active sau boli metabolice cronice care influențează formarea osului;
- tratamentul cu hormoni, steroizi, imunosupresive, radioterapia sau bisfosfonați.

În urma utilizării criteriilor enunțate, în studiu, au fost incluși inițial un număr de 22 de pacienți pentru ca ulterior să fie excluși un număr de 5 pacienți, doi dezvoltând infecție la nivelul focarului de fractură, iar ceilalți trei au renunțat pe parcurs, din motive obiective sau personale, la efectuarea în totalitate a etapelor propuse pentru urmărirea evoluției.

Pacienții rămași în studiu au parcurs toate etapele studiului efectuat. Aceștia au fost împărțiți în două grupuri de studiu:

- ✓ grupul de pacienți tratați cu ultrasunete cu frecvență pulsatorie înaltă – lotul A;
- ✓ grupul de pacienți fără tratament cu ultrasunete cu frecvență pulsatorie înaltă – lotul B.

Pacienții din grupul A incluși în studiu au fost de acord cu utilizarea ultrasunetelor reci ca tratament al fracturii deschise de tibie diagnosticată clinic și radiologic.

Tratamentul cu ultrasunete reci s-a efectuat cu ajutorul unui aparat portabil, o variantă a aparatelor care stimulează producerea de os nou, cu ajutorul unor radiații de ultrasunete de intensitate scăzută, însă cu frecvență pulsatorie înaltă.

Fiecare pacient din lotul A aflat în studiu a utilizat aparatul descris pe o perioadă de 60 de zile în cure de câte 20 de minute efectuate zilnic, durata ședinței de terapie fiind presetată. Sfârșitul ședinței de terapie cu ultrasunete este indicat acustic și vizual la nivelul aparatului. Terapia cu ultrasunete a fost începută la 3 zile după stabilizarea definitivă a fracturii de tibie. Aceasta a fost efectuată la domiciliul pacientului după externarea acestuia, după o prealabilă instruire privind utilizarea aparatului.

Urmărirea evoluției fracturii s-a realizat prin efectuarea de controale, cuprinzând evaluarea clinico-radiologică a fracturii, la 1,2,3,4,5,6 luni (cu o marjă de +/- 5 zile) și la 9 și 12 luni (cu o marjă de +/-14 zile). La 3,6,9 și 12 luni postoperator s-a realizat evaluarea globală a vindecării focarului de fractură, iar la controalele de 9 și 12 luni s-a urmărit și dispariția radiologică a liniei de fractură.

Criteriile luate în considerare pentru aprecierea consolidării fracturii au fost împărțite în două categorii și au fost evaluate prin completarea lor într-un tabel în momentul fiecărei vizite efectuate de subiecții aflați în studiu:

1. clinice:

- absența durerii în repaus sau la mobilizare, la nivelul focarului de fractură;
- absența mobilității/micromișcărilor în focarul de fractură;
- posibilitatea de a merge fără ajutor (cârje, baston, etc.);
- absența unei alte intervenții care să favorizeze formarea calusului la nivelul focarului de fractură;

2. radiologice:

- prezența punților osoase pe cel puțin 3 corticale pe radiografiile efectuate în două incidente ortoroentgengrade (antero-posterior și profil);

Astfel că am considerat fractura a fi consolidată dacă îndeplinea toate criteriile enunțate anterior.

Aprecierea timpului de apariție a punților osoase și a vindecării fracturii am realizat-o în zile parcurse de la momentul operator.

În fiecare din cele opt vizite efectuate de pacienții aflați în studiu a fost completat un tabel ce cuprindea informații privind evaluarea durerii locale, a leziunilor de părți moi și a aspectului radiologic al focarului de fractură precum și evoluția acestora de la o vizită la alta. Datele obținute au fost ulterior prelucrate în vederea evaluării rezultatelor.

VII.4 Rezultate și discuții

În perioada 2010-2012, în Clinica de Ortopedie și Traumatologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu au fost internați 5432 pacienți din care 256 pacienți au prezentat fractură a oaselor gambei. Din numărul total de pacienți cu fractură a oaselor gambei, 216 au prezentat fracturi închise, iar 40 au prezentat fracturi deschise. Dintre cei cu fractură deschisă ale oaselor gambei un număr de 17 (8-lotul A; 9-lotul B) pacienți au îndeplinit criteriile de includere în studiul de față.

Media de vârstă a lotului de studiu a fost de 40 de ani și 6 luni (36 ani- lotul A; 45 ani-lotul B), vârstele extreme ale loturilor studiate fiind de 18 și 70 de ani. În loturile studiate au fost incluși 15 bărbați și 2 femei.

Etiologia fracturii deschise a oaselor gambei a fost diversă. Accidentele produse prin strivire s-au datorat căderii unui zid (1 caz), a unui buștean (2 cazuri) sau a unui panou metalic (2 cazuri). Accidentele casnice s-au datorat căderii de la același nivel (3 cazuri) sau alunecării pe gheață (1 caz). Accidentele rutiere au interesat pietonii în 4 cazuri și ocupantul unui vehicul într-un singur caz.

Evaluarea stării lezionale a țesuturilor moi asociate fracturii oaselor gambei a permis sistematizarea acestora utilizând clasificarea Gustilo-Anderson (fig. 6). Dacă distribuția cazuisticii pentru fracturile deschise tip I și II a fost echilibrată pentru cele două loturi de pacienți aflați în studiu, se observă că cele două fracturi deschise tip IIIA au aparținut lotului B.

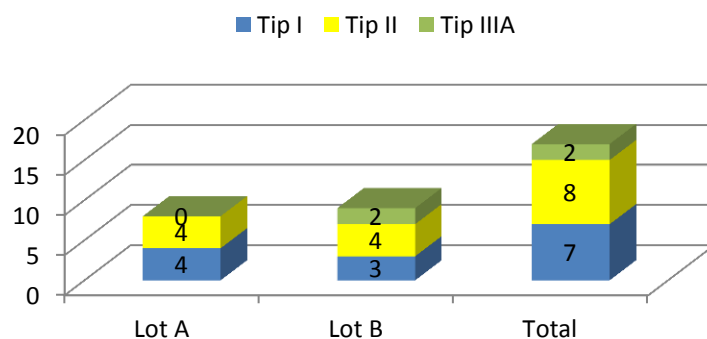


Fig. nr. 6 Sistematizarea fracturilor conform clasificării Gustillo-Anderson

Utilizând radiografiile efectuate la internare (în incidențele antero-posterioară și de profil) am sistematizat cazuistica din loturile studiate funcție de complexitatea focarului de fractură. (fig.7)

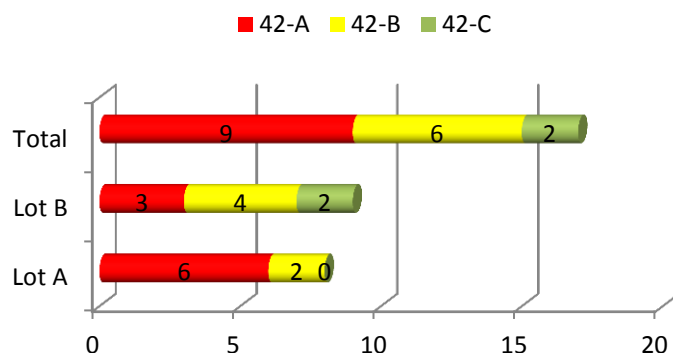


Fig. nr. 7 Sistematizarea cazuisticii funcție de complexitatea focarului de fractură (clasificarea AO_ASIF)

Numărul zilelor de internare a fost în medie 13,5 zile (minim 7 zile, maxim 34 zile) iar durata medie de la internare până la osteosinteza definitivă a fost de 6 zile (minim 2 zile, maxim 10 zile). Durata prelungită dintre momentul internării și stabilizarea definitivă a fracturii s-a datorat prezenței tulburărilor circulatorii posttraumatice care s-au dezvoltat local asociate uneori și cu flictene (fig. 8)

Toate fracturile au fost stabilizate definitiv cu tijă centromedulară alezată și zăvorâtă static. Intraoperator s-a produs un singur incident în timpul intervențiilor chirurgicale efectuate: ruperea burghiului la tentativa de zăvorâre proximală a tijeii cu ajutorul ghidului specific trusei.



Fig. nr. 8 Tulburări circulatorii posttraumatice (flictene) în fracturile deschise ale oaselor gambei

Analiza comparativă a loturilor studiate a evidențiat următoarele aspecte:

- ✓ pacienții din lotul A au îndeplinit criteriile clinice de consolidare a fracturii mai repede cu o medie de 22 de zile;
- ✓ criteriile radiologice de consolidare a fracturii au fost îndeplinite mai repede cu o medie de 60 de zile în cadrul lotului A;
- ✓ analiza comparativă a loturilor studiate cu privire la îndeplinirea criteriilor clinice de vindecare osoasă a arătat că în 2/3 din cazuri momentul îndeplinirii acestor criterii aproape coincide la aceste două loturi;
- ✓ analiza comparativă a loturilor studiate cu privire la îndeplinirea criteriilor radiologice de vindecare osoasă a arătat că în toate cazurile lotului B aceste criterii au apărut mai tardiv.

Am urmărit și aspectul evolutiv al consolidării focarului de fractură funcție de starea lezională a țesuturilor moi care au însoțit fractura deschisă (clasificarea Gustilo-Anderson). Acest aspect l-am realizat analizând consolidarea focarului de fractură la 3, 6, 9 și 12 luni de la intervenția chirurgicală pentru fiecare lot studiat în parte.

Toate fracturile clasificate ca și tip II au consolidat în primele trei luni indiferent din lotul de studiu din care făceau parte. O fractură clasificată ca și tip I a consolidat între 3 și 6 luni, restul consolidând în primele trei luni. Fracturile clasificate IIIA au consolidat una la 3 luni iar cealaltă la 9 luni.

Timpul de consolidare al fracturii (în zile) relevă faptul că între fracturile tip I și II după clasificarea Gustilo-Anderson nu există diferențe semnificative statistic, iar timpul de consolidare al fracturilor clasificate ca IIIA a fost mai mult decât dublul necesar pentru consolidarea celorlalte tipuri de fracturi studiate. Deși nu au fost diferențe semnificativ statistic între timpul de consolidare al fracturilor tip I și II, consolidarea s-a produs mai devreme la pacienții din lotul A (cu o medie de 33 de zile pentru fracturile tip I și o medie de 31 de zile pentru fracturile tip II)

Analizând evoluția focarului de fractură funcție de complexitatea fracturii (utilizând clasificarea AO) s-a ajuns la următoarele rezultate:

- ✓ una din fracturile cu focar simplu (42-A) a consolidat între 3-6 luni de la intervenția chirurgicală iar o alta între 6-9 luni;
- ✓ fracturile tip 42-B au consolidat în primele 6 luni, majoritatea (5) consolidând în primele trei luni;

- ✓ fracturile tip 42-C au necesitat cel mai lung timp de consolidare;
- ✓ diferența între timpul de consolidare dintre lotul A și B în cazul fracturilor 42-A a fost de 46 de zile iar în cazul fracturilor 42-B a fost de doar 9 zile;
- ✓ comparând diferența timpului necesar pentru consolidare a fracturilor tip A și B cu timpul global de consolidare al fracturilor, acesta a fost cu 5 zile mai scurt, respectiv 18 zile mai lung pentru lotul A și cu 19, respectiv 33 de zile mai scurt pentru lotul B-acest fapt se datorează timpului mediu lung (228,5 zile) necesar consolidării fracturilor tip C care astfel prelungește timpul mediu global necesar pentru consolidarea fracturilor.

Pentru analiza statistică a consolidării fracturii funcție de localizarea acesteia la nivelul diafizei tibiale am luat în calcul doar fracturile localizate în 1/3 medie și distală deoarece într-un singur caz localizarea a fost la nivelul 1/3 proximale. Rezultatele obținute sunt:

- ✓ toate fracturile din lotul A au consolidat în primele 3 luni postoperator;
- ✓ o fractură din lotul B localizată în 1/3 medie a consolidat în intervalul 6-9 luni postoperator;
- ✓ două fracturi din lotul B localizate în 1/3 distală au consolidat în intervalul 3-6 luni de la momentul operator;
- ✓ diferența de timp mediu de consolidare între fracturile din lotul A a fost de 15 zile în favoarea fracturilor localizate în 1/3 medie;
- ✓ diferența de timp mediu de consolidare între fracturile din lotul B a fost de 4 zile în favoarea fracturilor localizate în 1/3 distală;
- ✓ comparând diferența timpului necesar pentru consolidare a fracturilor funcție de localizarea anatomică cu timpul global de consolidare al fracturilor, acesta a fost cu 5 zile mai scurt la fracturile cu localizare în 1/3 medie, respectiv 10 zile mai lung la fracturile cu localizare în 1/3 distală, pentru lotul A și cu 10, respectiv 14 zile mai scurt pentru lotul B.

VII.6 Concluzii

1. Caracteristicile anatomice, etiologice și fiziopatologice ale gambei impun fracturilor deschise caracteristici lezionale diferențiate, aspecte clinice multiple, dificultăți terapeutice și prognostic uneori incert.
2. Fracturile deschise ale diafizelor oaselor gambei se întâlnesc la toate categoriile de vârstă dar sunt specifice categoriilor de vârstă activă.
3. Localizarea predominantă a fracturii deschise la nivelul 1/3 medii și distale se poate explica atât prin forma arhitecturală a tibiei cât și prin particularitățile anatomice ale regiunii gambei în care tibia are o localizare superficială subtegumentară mai puțin protejată de țesuturile moi la acest nivel.
4. Frecvența fracturilor deschise de gambă este în creștere datorită traficului rutier și a accidentelor de muncă.
5. În accidente rutiere, pietonii sunt mai expuși producerii fracturii deschise a oaselor gambei.
6. Fractura deschisă a oaselor gambei produsă prin accidente rutiere, strivire și cădere de la înălțime constituie apanajul vârstei active, în timp ce fractura deschisă a oaselor gambei produsă prin accident casnic este specifică categoriei de vârstă peste 50 de ani. Acest fapt evidențiază că mecanismul direct de producere al fracturii deschise este mai frecvent la vârste active, iar la vârste de peste 50 de ani deschiderea focarului de fractură s-a produs mai frecvent prin mecanismul „in-out”, ceea ce în termeni prognostici constituie un factor favorabil.

7. Gradualitatea lezională a părților moi și a structurilor osoase este proporțională cu tipul de mecanism traumatic și cu nivelul de energie cinetică dezvoltat de acesta, evoluția ulterioară a consolidării fracturii putând fi influențat de acest aspect. De multe ori este dificil de obținut cel mai important deziderat al tratamentului unei fracturi deschise și anume, recuperarea funcțională satisfăcătoare.
8. Complexitatea focarului de fractură este consecința intensității și modului de aplicare al mecanismului traumatic. Cominuția focarului de fractură adesea asociază și leziuni complexe la nivelul țesuturilor moi înconjurătoare iar împreună pot influența negativ evoluția naturală spre consolidare.
9. Tratamentul fracturii deschise ale oaselor gambei se face etapizat, urmărind un algoritm terapeutic bine definit atât în ceea ce privește îngrijirea țesuturile moi cât și osteosinteza focarului de fractură.
10. Durata medie a spitalizării a fost una îndelungată, osteosinteza definitivă a focarului de fractură realizându-se după remisia sau ameliorarea tulburărilor circulatorii postraumatice locale. Acest fapt face ca și costurile spitalizării, în cazul fracturilor deschise, să se situeze peste medie.
11. Absența durerii locale la majoritatea pacienților asociată cu prezența mobilității în focarul de fractură și cu incapacitatea de deplasare fără cârjă la majoritatea pacienților, în cadrul vizitei efectuate la o lună după osteosineză, am atribuit-o tipului de osteosineză ales, cu tijă centromedulară bine calibrată și zăvorâtă. Diferența dintre numărul de punți corticale în favoarea lotului A, aflat sub tratament cu ultrasunete reci a focarului de fractură, evidențiază efectul local benefic al acestora.
12. Evoluția pacienților a fost favorabilă și la două luni de la osteosineză, din nou cu un plus pentru lotul A în care au apărut și primele semne de consolidare radiologică pe lângă îmbunătățirea criteriilor clinice de consolidare.
13. La trei luni de la osteosineză fracturii deschise a oaselor gambei se constată vindecarea clinico-radiologică la pacienții aflați în lotul A (radiologic constatându-se chiar prezența a patru punți corticale în unele cazuri), în lotul B existând pacienți la care nu se evidențiau punți corticale la nivelul focarului de fractură.
14. Pacienții aflați în studiu în lotul A nu au prezentat complicații ale focarului de fractură, consolidarea survenind la toate cazurile, cu o medie de 22 de zile mai repede decât în cazul lotului B din care un pacient a prezentat întârzierea de consolidare a focarului de fractură.
15. Criteriile clinice de consolidare au fost îndeplinite mai devreme atât pentru lotul A cât și pentru lotul B, fapt datorat tipului de osteosineză practicat.
16. Criteriile clinice de consolidare s-au evidențiat semnificativ mai devreme pentru lotul A în comparație cu lotul B deși în 2/3 din cazuri momentul vindecării clinice a fracturii a fost foarte apropiat în timp.
17. Criteriile radiologice de vindecare a focarului de fractură s-au evidențiat semnificativ mai tardiv decât criteriile clinice, pentru cele două loturi, diferența mai mică fiind în favoarea pacienților din lotul A.
18. Criteriile radiologice de vindecare a focarului de fractură a necesitat un timp aproape dublu de apariție, după îndeplinirea criteriilor clinice, în cadrul lotului B.
19. Îndeplinirea precoce a criteriilor clinice realizată prin osteosinteza fermă a focarului de fractură și un tratament corect al leziunilor părților moi face din imaginea radiologică evolutivă a fracturii principalul martor al vindecării acesteia.
20. Timpul de consolidare al fracturii nu cunoaște diferențe semnificative între fracturile deschise tip I și II (clasificarea Gustilo-Anderson) deși există diferențe

- semnificative între cele două loturi, consolidarea fracturilor din lotul A producându-se mult mai repede.
21. Necesarul de timp aproape dublu pentru vindecarea fracturilor deschise tip IIIA față de cele tip I și II vin să consolideze importanța prognostică a clasificării Gustilo-Anderson utilizată cel mai des în astfel de cazuri.
 22. În contextul fracturii deschise, complexitatea focarului de fractură nu poate constitui un indicator de prognostic adecvat în ceea ce privește evoluția spre consolidare a fracturii, clasificarea Gustilo-Anderson fiind mai utilă pentru aceste cazuri.
 23. Consolidarea semnificativ mai precoce a fracturilor din lotul A, localizate în 1/3 medie, nivel la care vascularizația tibiei este mai bine reprezentată, susține rolul acesteia în fiziopatologia vindecării fracturii precum și teoria accelerării metabolismului celular realizat de către ultrasunetele cu frecvență pulsatorie înaltă aplicate la nivelul focarului de fractură.
 24. Tratamentul adjuvant al focarului de fractură cu ultrasunete cu frecvență pulsatorie înaltă nu are contraindicații și nu a determinat nici complicații locale sau generale.
 25. Rezultatele obținute pot constitui un punct de reper în tratamentul adjuvant al fracturilor deschise, cazuri în care complicații tardive precum întârzierea de consolidare sau pseudartroza apar mai frecvent.

CAPITOLUL VIII

UTILITATEA CT-ULUI ÎN URMĂRIREA ȘI EVALUAREA CONSOLIDĂRII FRACTURII DESCHISE A DIAFIZEI TIBIALE

VIII.1 Introducere

Urmărirea standard a evoluției fracturii are la bază aspectele clinice locale și imaginea radiologică efectuată în cel puțin două incidențe. Alte explorări imagistice precum rezonanța magnetică, tomografia computerizată, scintigrafia osoasă nu se folosesc de rutină în explorarea focarului de fractură, ele găsindu-și utilitatea mai ales în afecțiuni ale țesuturilor moi (rezonanța magnetică) și în patologia tumorală (tomografia computerizată și scintigrafia osoasă). În traumatologie, examinările CT și RMN s-au dovedit utile mai ales în traumatologia coloanei vertebrale, de bazin și în fracturile articulare ale oaselor lungi. În situațiile expuse acestea au rol de stabilire a unui diagnostic exact, a unui prognostic mai apropiat de realitate și a unui plan terapeutic adecvat. Explorarea CT mai este utilizată rareori în cazurile în care examinarea radiologică a fracturii nu oferă date suficiente în vederea stabilirii vindecării acesteia.

VIII.2 Scopul

Cunoscând evoluția, de-obicei lentă, spre vindecare a fracturilor deschise ale diafizelor oaselor gambei, studiul de față își propune să evalueze rolul și posibilele avantaje ale urmăririi vindecării focarului de fractură prin examinare CT. Datele obținute sunt confruntate cu cele de la urmărirea prin examinare radiologică a vindecării focarului de fractură.

VIII.3 Material și metode

Studiul a urmărit fracturile deschise de tibie tratate în Clinica Ortopedie-Traumatologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu, în perioada 2010-2012. În studiu nu au fost incluși toți pacienții cu fractură deschisă de tibie deoarece am utilizat o serie de criterii de includere și excludere, în vederea obținerii unui grup de studiu compact, cu caracteristici asemănătoare în ceea ce privește fractura și factorii care ar putea influența în vreun fel evoluția normală a fracturii.

Criteriile de includere în studiu au fost:

- fractura deschisă a diafizei tibiale;
- fracturile deschise de tibie tip I, II și IIIA (conform clasificării Gustillo-Anderson);
- fracturi tratate prin osteosinteză cu tijă centromedulară blocată alezată;
- vârsta peste 18 ani sau evidențierea cartilajului de creștere epifizar deschiș.

Criteriile de excludere din studiu au fost:

- fractura deschisă de tibie tip IIIB, IIIC (conform clasificării Gustillo-Anderson);
- fractura cu localizare/extensie în zona epifizară (5 cm proximal/distal) a tibiei;
- fracturile bifocale ale tibiei;
- fractura cu defecte osoase care necesită grefare;
- politraumatismele;
- prezența unei neuropatii, boli maligne active sau boli metabolice cronice care influențează formarea osului;

În urma utilizării criteriilor enunțate, în studiu, au fost incluși inițial un număr de 6 pacienți.

Intervenția chirurgicală a fost efectuată de un singur chirurg ortoped, utilizând aceeași tehnică de osteosinteză: tijă centromedulară zăvorâtă cu alezarea canalului medular.

Fiecare pacient a fost evaluat clinic, radiologic și CT la o lună, trei, șase și douăsprezece luni postoperator.

Evaluarea clinică a focarului de fractură a avut în vedere identificarea elementelor care constituie și criteriile clinice de vindecare a focarului de fractură:

- ✓ durerea locală (în repaus sau la mers);
- ✓ mobilitatea în focarul de fractură;
- ✓ abilitatea de a merge cu încărcare pe membrul inferior operat fără ajutor (cârjă sau baston).

Criteriul radiologic pentru a considera focarul de fractură vindecat a fost:

- ✓ prezența a cel puțin 3 punți corticale (endostale sau periostale) pe cele două incidente.

Am considerat fractura fiind vindecată clinico-radiologic atunci când aceasta îndeplinea totalitatea criteriilor clinice împreună cu criteriul radiologic enunțat mai sus.

La examinarea CT s-au achiziționat imagini în plan axial (fig. nr.9) și s-au realizat reconstrucții 2D în plan coronal și sagital. Pentru reconstrucția în plan coronal (fig. nr.10) „feliile” sunt situate paralel cu o linie tangentă la marginea posterioară a condililor tibiali. Pentru reconstrucția sagitală (fig. nr.11) „feliile” sunt situate perpendicular pe o linie tangențială la platoul tibial. Imaginile achiziționate cuprind focarul de fractură în întregime precum și 2 cm deasupra și dedesubtul acestuia.

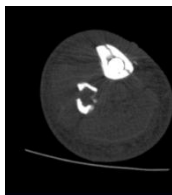


Fig. nr. 9 Imagine CT în plan axial

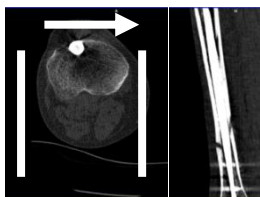


Fig. nr.10 Reconstrucție CT în plan sagital

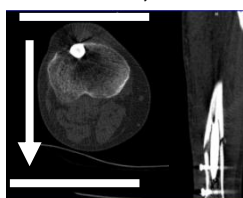


Fig. nr.11 Reconstrucție CT în plan coronal

Datele clinice, radiologice și computer-tomografice culese, în cadrul fiecărei vizite efectuate de pacienți, au fost centralizate în cadrul unei fișe care a fost completată pentru fiecare pacient în cadrul fiecărei vizite efectuate.

VIII.4 Rezultate și discuții

Vârsta medie a lotului studiat a fost de 45 de ani, cu vârste extreme de 19 și 65 de ani. Conform clasificării Gustilo-Anderson, în studiu au fost incluse câte două fracturi deschise tip I, II și IIIA. Utilizând radiografiile efectuate la internare (în incidențele antero-posterioară și de profil) am sistematizat cazuistica din lotul studiat funcție de complexitatea focarului de fractură (clasificarea AO) astfel: două fracturi tip A, două fracturi tip B, două fracturi tip C. Mecanismul de producere al fracturilor a fost direct (prin strivire) în 4 cazuri, iar mecanismul indirect de producere al fracturii a interesat 2 cazuri (cădere de la înălțime – 1 caz; cădere de la același nivel – 1 caz).

Fracturile studiate au fost localizate în 1/3 medie (3 cazuri) și 1/3 distală (3 cazuri) a diafizei tibiale și au fost însoțite de fractura peroneului la diferite niveluri. În toate cazurile s-a efectuat debridarea, toaletarea și sutura primară a plăgilor contuze de la nivelul focarului de fractură.

Durata medie de spitalizare a fost de 16,5 zile, cu minim de 12 zile și maxim de 34 de zile (pentru fractura complicată cu necroză tegumentară). Aceasta a fost aproximativ de două ori mai mare în fracturile deschise tip IIIA (27 zile) decât în fracturile deschise tip I (15 zile). Durata medie de timp scursă între momentul internării și stabilizarea definitivă a focarului de fractură a fost de 8 zile, cu minim de 4 zile și maxim de 13 zile. Acest parametru a fost de aproximativ 2,5 ori mai mare (11 zile) în cazurile cu fracturi deschise tip IIIA față de cazurile cu fracturi deschise tip I (4,5 zile).

La o lună postoperator (tabel nr.5), majoritatea pacienților nu aveau durere la nivelul focarului de fractură, cinci se puteau deplasa fără ajutorul cârjelor, iar pe imaginile radiologice, la trei dintre aceștia se putea evidenția apariția punților corticale. Analiza imaginilor CT a permis identificarea prezenței a două punți corticale la trei

dintre pacienți. Niciuna dintre fracturi nu îndeplinește criteriile clinico-radiologice de vindecare, în această etapă de evoluție.

Tabel nr. 5 Evaluarea vindecării focarului de fractură la o lună postoperator

Durere		Da	Nu			
	În repaus		2	4		
la mobilizare		1	5			
Mobilitate în focarul de fractură		4	2			
Mers cu ajutor (cârje/baston)		1	5			
Punți corticale vizibile radiologic	0	1	2	3	4	
	3	3	0	0	0	
Punți corticale vizibile CT	0	1	2	3	4	
	2	1	3	0	0	

La trei luni postoperator, toți pacienții aflați în studiu prezentau criteriile clinice de vindecare a focarului de fractură și doar doi dintre ei prezentau criteriul radiologic de vindecare.(tabel nr.6) La fel ca și la o lună postoperator, examinarea CT a focarului de fractură a evidențiat mai multe punți corticale decât se vizualizau pe imaginile radiologice. Conform examinării CT 3 pacienți prezentau cel puțin trei punți corticale între fragmentele osoase fracturate. Concluzionând, la trei luni postoperator, doar 2 cazuri îndeplinesc criteriile clinico-radiologice de vindecare.

Tabel nr.6 Evaluarea vindecării focarului de fractură la trei luni postoperator

Durere		Da	Nu			
	În repaus		0	0		
la mobilizare		0	0			
Mobilitate în focarul de fractură		0	0			
Mers cu ajutor (cârje/baston)		6	0			
Punți corticale vizibile radiologic	0	1	2	3	4	
	1	2	1	1	1	
Punți corticale vizibile CT	0	1	2	3	4	
	1	1	1	2	1	

Analiza clinico-radiologică a cazurilor, la șase luni postoperator, relevă că sunt îndeplinite criteriile clinice de vindecare ale focarului de fractură la toți pacienții, iar criteriul radiologic este îndeplinit la 5 dintre aceștia. Se remarcă de-asemena că atât radiologic cât și la examinarea CT se constată același număr de punți osoase corticale între fragmentele fracturate.(tabel nr.7) În cazul pacientului care nu îndeplinea criteriul radiologic de consolidare a focarului de fractură s-a stabilit diagnosticul de întârziere de consolidare.

Tabel nr.7 Evaluarea vindecării focarului de fractură la șase luni postoperator

Durere		Da	Nu			
	În repaus		0	0		
la mobilizare		0	0			
Mobilitate în focarul de fractură		0	0			
Mers cu ajutor (cârje/baston)		6	0			
Punți corticale vizibile radiologic		0	1	2	3	4
		1	2	1	1	1
Punți corticale vizibile CT		0	1	2	3	4
		1	1	1	2	1

La douăsprezece luni postoperator, toți pacienții îndeplineau criteriile clinico-radiologice de vindecare a focarului de fractură tibial. Mai mult, atât examinarea radiologică cât și cea CT au evidențiat același număr de punți corticale între fragmentele osoase tibiale fracturate. (tabel nr. 8)

Tabel nr. 8 Evaluarea vindecării focarului de fractură la 12 luni postoperator

Durere		Da	Nu			
	În repaus		0	0		
la mobilizare		0	0			
Mobilitate în focarul de fractură		0	0			
Mers cu ajutor (cârje/baston)		6	0			
Punți corticale vizibile radiologic		0	1	2	3	4
		0	0	0	2	4
Punți corticale vizibile CT		0	1	2	3	4
		0	0	0	2	4

VIII.5 Concluzii

1. Fracturile deschise ale diafizelor oaselor gambei se întâlnesc la toate categoriile de vârstă dar sunt specifice categoriilor de vârstă activă.
2. Complexitatea lezională și a focarului de fractură este în concordanță cu energia cinetică dezvoltată de agentul traumatic care produce fractura.
3. Localizarea predominantă a fracturii deschise la nivelul 1/3 medii și distale se poate explica atât prin forma arhitecturală a tibiei cât și prin particularitățile anatomice ale regiunii gambei în care tibia are o localizare superficială subtegumentară mai puțin protejată de țesuturile moi la acest nivel.
4. Tratamentul fracturii deschise ale oaselor gambei se face etapizat, urmărind un algoritm terapeutic bine definit atât în ceea ce privește îngrijirea țesuturilor moi cât și osteosinteza focarului de fractură.
5. Durata medie a spitalizării a fost una îndelungată, proporțională și cu complexitatea lezională, osteosinteza definitivă a focarului de fractură realizându-se după remisia sau ameliorarea tulburărilor circulatorii postraumatice locale. Acest fapt face ca și costurile spitalizării, în cazul fracturilor deschise, să se situeze peste medie.
6. Criteriile clinice de vindecare a focarului de fractură sunt îndeplinite mult mai devreme decât criteriul radiologic, acest fapt datorându-se osteosintezei ferme realizate la nivelul tibiei.

7. Atitudinea terapeutică conservatoare constituie o opțiune utilă în cazurile cu întârziere de consolidare a focarului de fractură care îndeplinesc criteriile clinice.
8. Examinarea CT a evidențiat mai frecvent punți corticale între fragmentele osoase fracturate, în primele luni de evoluție, pentru ca apoi rezultatele examinării radiologice și a celei CT să fie identice. Astfel putem considera că examinarea CT ar putea fi o „unealtă” cu valoare predictivă asupra evoluției focarului de fractură sau în cazurile „borderline” de consolidare a focarului de fractură.
9. Rezultatele studiului, coroborate cu costurile ridicate și iradierea crescută, fac din examinarea CT o investigație nejustificată în urmărirea de rutină a evoluției vindecării focarului de fractură în fracturile deschise ale oaselor gambei.

BIBLIOGRAFIE

1. Alexa O., Stratan L., Cionca D.: valoarea antibiogramei în fracturile deschise, Conferința Națională de Ortopedie și Traumatologie, Timișoara, 21-23 octombrie, 1998;
2. Altman GH, Horan RL, Martin I, et al. Cell differentiation by mechanical stress. *FASEB J.* 2002 16(2):270-272;
3. Andreassen T.T., Fledelius C., Ejersted C., Oxlund H.: Increases in callus formation and mechanical strength of healing fractures in old rats treated with parathyroid hormone, *Acta Orthop. Scand.*, June 2001, 72(3): 304-307;
4. Andrew J.G., Hoyland J.A., Freemont A.J. et al.: Platelet derived growth factor expression in normally healing human fractures: *Bone*, 1995, 16(4):455-460;
5. Angele P, Zoo JU, Smith C, et al. Cyclic hydrostatic pressure enhances the chondrogenic phenotype of human mesenchymal progenitor cells differentiated in vitro. *J Orthop Res.* 2003 21(3):451-457;
6. Antonescu Dinu M. Fracturile. Generalități., în *Patologia Aparatului Locomotor*, sub redacția Dinu M. Antonescu, Ed. Medicală București, 2006, 243-287;
7. Arden NI Jr, Janes JM, Herrick JF. Ultrasonic energy and defects in bone. *J Bone Joint Surg Am* 1957;39:394-402;
8. Aronson J., Rock L.: Limb-Lengthening, Skeletal Reconstruction and Bone Transport with the Ilizarov Method, *J.B.J.S.*, Vol. 79-A, No.8, August 1997, 1243-1255;
9. Ashford R.U., Garcia A.F., Patel K.K., Campbell P.:Delays in Open Fractures Management: Where Do They Occur?, *injury*, 2004 Nov, 35(11): 1077-1218
10. Barnes GL, Kostenuik LC, Gerstenfeld LC, et al. Growth factor regulation of fracture repair. *J Bone Miner Res.* 1999 14:1805-1815;
11. Bassett Cal., Mitchell S.N., Gastron S.R.: Treatment of ununited tibial diaphyseal fractures with pulsing electromagnetic fields, *J. Bone and Joint Surg.*, 1981, 63A: 511-523;
12. Bhandari M, Guyatt GH, Tong D, Adili A, Shaughnessy SG. Reamed versus nonreamed intramedullary nailing of lower extremity long bone fractures: a systematic overview and meta-analysis. *J Orthop Trauma* 2000;14:2-9;
13. Binder S.M., Rubins I.M., Desjardin J.V., Zukor D.J., Goltzman D.: Evidence for a humoral mechanism for enhanced osteogenesis after head injury, *J. Bone and Joint Surg.*, sept. 1990, 72-A:1144-1149;
14. Bohner M., Calcium orthophosphates in medicine: from ceramics to calcium phosphate cements, *Injury*, 2000, 31:D37-47;

15. Bone L.B., Johnson K.D.: Treatment of tibial fractures by reaming and intramedullary nailing. *J. Bone and Joint Surg.*, 68-A: 877-887, July 1986
16. Boni T. Changes in the concept of the fracture healing and callus formation, *Orthopade* 2000 Dec., 29(12):1072-81;
17. Bostrom M.P., Expression of Bone Morphogenetic Proteins in Fracture Healing. *Clin Orthop.* 1995 321: 223-234;
18. Bostrom MP. Expression of Bone Morphogenetic Proteins in Fracture Healing. *Clin Orthop.* 1998 355:116-123;
19. Brighton C, The Biology of Fracture Repair. *Instruct. Course Lect.* 33:60-82, 1984;
20. Bucholz R.W., Carton A., Holmes R.E.: Hydroxyapatite and tricalcium phosphat bone graft substitutes. *Orthop Clin North Am.*, 1987 18:323-334;
21. Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R.: Bone Byology. Part I, *JBJS*, Vol. 77-A, No. 8, August 1995, 1256-1275;
22. Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R.: Bone Byology. Part I, *JBJS*, Vol. 77-A, No. 8, August 1995, 1256-1275; Giannoudis P.V., Einhorn T.A., Marsh D.: Fracture Healing: The Diamond Concept, *Z. Orthop. Unfall.*, 2008, sep-oct, 146(5):580-585;
23. Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR, Recker R. Bone Biology. Part II, *JBJS*, Vol. 77A, No. 8, August 1995, 1276-1289;
24. Buxton P., Edwards C., Archer C. Et al.: Growth/differentiation factor-5 (GDF-5) and skeletal development, *J.B.J.S. Am.*, 2001, 83-A suppl 1;
25. Campbell W.C.: The Autogenous Bone Graft, *J.B.J.S.*, 1939, 21, 694
26. Canalis E. Effect of insuline-like growth factor I on DNA and proteins synthesis in cultured rat calvaria. *J Clin Invest.* 1980 66:709-71;
27. Canalis E., McCarthy T.L., Centrella M.: Effects of platelet-derived growth factor on bone formation in vitro. *J. Cell Physiol.*, 1989 140(3): 530-537;
28. Canalis E.: Effect of platelet-derived growth factor on DNA and protein synthesis in cultured rat calvaria. *Metabolism*, 30(10): 970-975;
29. Carter DR, Beaupré GS, Giori NJ, Helms JA: Mechanobiology of skeletal regeneration, *Clin Orthop* 355S:S41, 1998;
30. Ceck T., Stoica C., Bratu D., Moculescu C., Ionașcu S.: Grefa liberă de peroneu în corectarea defectelor osoase ale membrului superior, 11th Sorot National Congress of Orthopedics and Traumatology, 19-21 Oct. 2005, 172;
31. Chabra A., Zijerdi D., Zhang J. et al.: BMP-14 deficiency inhibits long bones fracture healing: a biochemical, histologic and radiografic assessment; *J. Orthop Trauma*, 2005, 19(9);
32. Chapman MW. The effect of reamed and nonreamed intramedullary nailing on fracture healing. *Clin Orthop* 1998;355(Suppl):S230-238;
33. Cheifetz S., Li I.W., McCulloch C.A., et al.: Influence of osteogenic protein-1 (OP-1) and transforming growth factor-beta 1 on bone formation in vitro; *Connect Tissue Res.*, 1996, 35(1-4):71-78;
34. Cheng H, Jiang W, Phillips FM, et al. Osteogenic activity of the fourteen types of human bone morphogenetic proteins (BMPs). *J Bone Joint Surg (Am)*. 2003 85(8): 1544-1552;
35. Chien-Hung Lai, Chiung-Cheng Chuang, Jimmy Kuan-Jung Li, Shih-Ching Chen, Walter Hong-Shong Chang: Effects of Ultrasound on Osteotomy Healing in a Rabbit Fracture Mode, *Ultrasound in Medicine and Biology*, Volume 37, Issue 10, Pages 1635-1643, October 2011;
36. Cho TJ, Gerstenfeld LC, Einhorn TA. Differential temporal expression of members of the transforming growth factor beta superfamily during murine fracture healing. *J Bone Miner Res.* 2002 17:513-520;

37. Claes L., Eckert-Hubner K., Augat P.: The effect of mechanical stability on local vascularization and tissue deformation in callus healing, *J. Orthop. Res.*, Sep. 2002, 20(5): 1099-2005;
38. Claes LE, Heigele CA, Neidlinger-Wilke C ,et al. Effects of mechanical factors on the fracture healing process. *Clin Orthop Res.* 1998 355 Suppl:S132-S147
39. Claes LE, Heigele CA, Neidlinger-Wilke C ,et al. Effects of mechanical factors on the fracture healing process. *Clin Orthop Res.* 1998 355 Suppl:S132-S147;
40. Clemens M.W., Parikh P., Hall M.M., Attinger C.E.: External fixators as an adjunct to wound healing, *Plast. Reconstr. Surg.* 2008 Apr., 121(4):1-7 ;
41. Connor JM, Evans DA, Fibrodysplasia ossificans progressiva. The clinical features and natural history of 34 patients. *J Bone Joint Surg (Br).* 1992 64(1):76-83;
42. Connor JM, Evans DA, Fibrodysplasia ossificans progressiva. The clinical features and natural histor Shea CM, Edgar CM, Einhorn TA, et al. BMP treatment of C3H10T1/2 mesenchymal stem cells induces both chondrogenesis and osteogenesis. *J Cell Biochem.* 2003 90:1112-1127y of 34 patients. *J Bone Joint Surg (Br).* 1992 64(1):76-83;
43. Constantz B.R., Ison I.C., Fulmer M.T., et al.: Skeletal Repair by in situ Formation of the Mineral Phase of Bone, *Science*, 1995, 267:1796-1799
44. Court-Brown C.M., Keating J.F. and McQueen M.M.:Infection after intramedullary nailing of the tibia. Incidence and protocol for management, *J Bone Joint Surg Br*, Sep 1992; 74-B: 770 – 774;
45. Court-Brown C.M., McQueen M.M., Quaba A.A. and Christie J.:Locked intramedullary nailing of open tibial fractures *J Bone Joint Surg Br*, Nov 1991; 73-B: 959 – 964;
46. Crowley D.J., Kanakaris N.K., Giannoudis P.V.: Debridement and wound closure of open fractures: the impact of the time factor on infection rates, *J Bone Join Surg Am.* 2006 Dec., 88(12):2739-2748;
47. De Bari C., Dell'Accio F., Vanlauwe J. Et al.: Mesenchymal multipotency of adult human periosteal cells demonstrated by single-cell lineage analysis, *Arthritis Rheum.* 2006, 54:1209-1221;
48. De Bari C., Dell'Accio F., Vanlauwe J. Et al.: Multipotent mesenchymal stem cells from adult human synovial membrane *Arthritis Rheum.* 2001, 44:1928-1942;
49. De Nunno R. L'azione degli ultrasuoni sulla formazione del callo osseo (ricerche sperimentali). *Ann Ital Chir* 1952;29:211-20;
50. Deckers MM, van Bezooijen RL, van der Horst G, et al. Bone morphogenetic protein-3 is a negative regulator of bone density. *Nat Genet.* 2001 27(1):76-83
51. Dellinger E.P., Caplan Ellis, Weaver L.D.,Wetz Margaret, Droppert Beth, Hoyt Nancy, Brumback R., Burgess A., Poka A., Bernirschke S.K., Lennard S.E., Lou Mary Ann: Duration of Preventive Antibiotic Administration for Open Extremity Fractures, *Arch. Surg.* 1988, 128(3):333-339;
52. Dellinger E.P., Miller S.D., Wetz Margaret; Grypma Martin, Droppert Beth, Anderson P.A.: Risk of Infection after Open Fractures of the Arm or Leg, *Arch. Surg* 1988; 128(11):1320-1327;
53. Den Boer F.C., Bramer J.A., Blokhuis T.J., et al.:Effect of human recombinant osteogenic protein-1 on the healing of a freshly closed diaphyseal fracture; *Bone*, 2002, 31(1):158-164;
54. Diara A., Rughini L., Merlo G.: Trattamento della frature di tibia con chiodi di Ender ed ortesi funzionali, *Giornale Italiane di Ortopedia e Traumatologia*, Giugno 1988, Voi. XIV, Fascicolo 2:225-230;
55. Dreesmann H. Uber Knochenplombierung. *Beitr Klin Chir.* 1892, 9:804-810;

56. Edwards R.B., Seeherman H.J., Bogdanske J.J., Devitt Jenifer, Vanderby R.Jr., Markel M.D.: Percutaneous injection of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in a calcium phosphate paste accelerates healing of canine tibial osteotomy, *J.B.J.S.*, 2004, 86-A(7);
57. Einhorn T.A., Majeska R.J., Mohaideen A. et al.: A single percutaneous injection of recombinant human bone morphogenetic protein-2 accelerates fracture repair. *J Bone Joint surg Am.* 2003, 85-A(8): 1425-1435;
58. Einhorn T.A.: Enhancement of Fracture-Healing. *J. Bone and Joint Surg.*, 77-A: 940-956, June 1995;
59. Einhorn TA, Majeska RJ, Rush EB, et al. The expression of cytokine activity by fracture callus. *J Bone Miner Res.* 1995 10:1272-1281;
60. Einhorn TA: Enhancement of fracture healing, *Instr Course Lect* 45:401, 1996
61. Emami A, Larsson A, Petrén-Mallmin M, Larsson S. Serum bone markers after intramedullary fixed tibial fractures. *Clin Orthop* 1999;368:220-229;
62. Emami A, Petrén-Mallmin M, Larsson S. No effect of low-intensity ultrasound on healing time of intramedullary fixed tibial fractures. *J Orthop Trauma* 1999;13:252-257;
63. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor . *Endocrine Rev.* 1997 18:4-25;
64. Firică A., Popescu R., Scarlet M., Dimitriu M., Ionescu V., Protopopescu C., Buga M., Constantinescu I., Iliescu N.: L'osteosynthese stable elastique, nouveau concept biomecanique – etude experimentale, *Rev. Chir. Orthop.*, 1981, 67:82-91;
65. Flatley T.J., Lynch K.L., Benson M.: Tissue response to implants of calcium phosphate ceramics in the rabbit spine. *Clin Orthop*, 1983, 179:246-252;
66. Fox S.W., Lovibond A.C.: Current insights into the role of transforming growth factor-beta in bone resorption; *Mol Cell Endocrinol.* 2005 243(1-2):19-26;
67. Frayssinet P., Gineste L., Conte P., et al.: Short-term implantation effects of a DCPD-based calcium phosphate cement. *Biomaterials.* 1998, 19(11-12): 971-977;
68. Friedlaender G.E., Perry C.R., Cole J.D., et al.; Osteogenic protein-1 in the treatment of tibial nonunions, *J.B.J.S Am.*, 2001 83-A Suppl;
69. Fuji M, Takeda M, Imamura T, et al. Role of bone morphogenetic protein type I receptors and Smad proteins în diferențierea osteoblastelor și condroblastelor. *Mol Biol Cell.* 1999 10: 3801-3813;
70. Geiger F., Bertram H., Berger I. et al.: Vascular endothelial growth factor gene-activated matrix (VEGF165-GAM) enhances osteogenesis and angiogenesis in large segmental bone defects. *J Bone Miner Res.*, 2005 20(11): 2028-2035;
71. Gerber H.P., Vu T.H., Ryan A.M. et al.: VEGF couples hypertrophic cartilage remodeling, ossification and angiogenesis during endochondral bone formation. *Nat Med.*, 1999, 5(6): 623-628;
72. Gerstenfeld LC, Cho TJ, Kon T, et al. Impaired fracture healing in the absence of TNF- α signalling: the role of TNF- α in endochondral bone resorption. *J Bone Miner Res.* 2003 18:1584-1592;
73. Gerstenfeld LC, Cullinane DM, Barnes GL, et al. Fracture healing as a post-natal developmental process: molecular, spatial and temporal aspects of its regulation. *J Cell Biochem.* 2003 88:873-884;
74. Giannoudis P.V., Papakostidis C., Roberts C.: A review of the management of the open fractures of the tibia and femur, *JBJS Br.* 2006 Mar., 88(3): 351-357;
75. Giannoudis P.V., Pountos I., Tissue regeneration. The past, the present and the future. *Injury.* 2005 36 Suppl 4: S2-5;
76. Gille J., Dorn B., Bruns J., Behrens P.: Bone substitutes as carriers for transforming growth factor β 1 (TGF β 1) *SICOT* 2002, 26:203-206;

77. Gimble J., Guilak F.: Adipose-derived adult stem cells: isolation, characterization and differentiation potential. *Cytotherapy*. 2003, 5:362-369;
78. Glowacki J., Jasty M., Goldring S.: Comparison of Multinucleated Cells Elicited in Rats by Particulate Bone, Polyethylene or Polymethylmethacrylate; *JBMR*, 1986 1:327;
79. Goodman S.B., Song Y., Chun L., Regula D., Aspenberg P.: Effects of TFG β on Bone Ingrowth in the Presence of Polyethylene Particles, *J.B.J.S.*, November 1999, 81-B(6): 1069-1070;
80. Goodship AE, Cunningham JL, Kenwright J., Strain rate and timing of stimulation in mechanical modulation of fracture healing. *Clin Orthop Res*. 1998 355 Suppl:S105-S115;
81. Gopal S., Majumder S., Batchelor A.G., Knight S.L., De Boer P., Smith R.M.: Fix and flap:the radical orthopedic and plastic treatment of severe open fractures of the tibia, *Plast. Reconstr. Surg*. 2008 Dec., 122(6): 1796-1805;
82. Goransson H, Vuola J, Linden M, Patiala H, Rokkanen P. Filling the bone defect with osteogenic material. An experimental study, *Arch Orthop. Trauma Surg* 1995, 114(3):172-178;
83. Gorun N., Troianescu O.:Fractura deschisă, Ed. Medicală, București, 1979;
84. Gosselin R.A., Roberts I., Gillespie W.J.: Antibiotics for Preventing Infection in Open Leg Fractures. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1, Art. No. CD003764;
85. Govender S., Csimma C., Genant H.K. et al.: Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for treatment of open tibial fractures: a prospective, controlled, randomized study of four hundred and fifty patients; *J.B.J.S Am*, 2002, 84-A(12);
86. Groeneveld E.H., Burger E.H.: Bone morphogenetic proteins in human bone regeneration; *Eur J Endocrinol*. 2000, 142(1):9-21; Kang Q., Sun M.H., Cheng H. et al: Characterization of the distinct orthotopic bone-forming activity of 14 BMPs using recombinant adenovirus-mediated gene delivery. *Gene Ther.*, 2004, 11(17):1312-1320;
87. Gustilo R.B., Merkow R.L., Templeman D.J.:The management of open fractures *Bone Joint Surg. Am.*, 1990, feb, 72(2): 299-304;
88. Gustilo RB, Anderson JT (1976) Prevention of infection in the treatment of one thousand and twenty-five open fractures of long bones: retrospective and prospective analyses. *J Bone Joint Surg [Am]*;58 (4):453–458;
89. Gustilo RN, Mendoza RM, Williams DN (1984) Problems in the management of type III (severe) open fractures: a new classification of type III open fractures.*J Trauma*; 24 (8):742–746;
90. Hamanishi C., Kawabata T., Yoshii T., Tanaka S.: Bone mineral density changes in distracted callus stimulated by pulsed direct electrical current, *Mar*. 1995, *Clin Orthop.*, 312: 247-252;
91. Hanamura H., Higuchi Y., Nakagawa M., et al.: Solubilization and purification of bone morphogenetic protein (BMP) from Dunn osteosarcoma; *Clin Orthop Relat Res.*, 1980, (153):232-240;
92. Hauser C.J., Adams C.A. Jr., Eachempati S.R.: Council of the Surgical Infection Society: Surgical Infection Society Guideline: Prophylactic antibiotic use in open fractures: an evidence-based guideline, *Curr. Med. Res. Opin*. 2006, 22 suppl. 1: S19-22;
93. Haynesworth S.E., Goshima J., Golberg V.M., Caplan A.I.: Characterization of Cells with Osteogenic Potential from Human Marrow, 1992, *Bone*: 13-81;
94. Heckman J.D., Ryaby J.P., McCabe J., Frey J.J., Kilcoyne R.F.: Acceleration of Tibial fracture-healing By Non-invasive, Low-Intensity Pulsed Ultrasound, *J. Bone and joint Surg.*, Jan 1994, 76-A:26-34;

95. Helfet DL, Howey T, Sanders R, et al. (1990) Limb salvage versus amputation. Preliminary results of the Mangled Extremity Severity Score. *Clin Orthop*;(256):80–86;
96. Hench L.L., Bioactive Bone Substitutes. In: Habal M.B ., Reddi A.H.: Bone Grafts and Bone Grafts Substitutes. Philadelphia: W.B. Saunders, 1992, 263-275;
97. Henley M.B., Chapmann Jr., Agel J., Harvey E.J., Whorton A.M.: Treatment of Type II, IIIA and IIIB Open Fractures of Tibial Shaft: A Comparison of Unreamed Interlocking Intramedullary nails and Half-Pin External Fixator, *JBJS Am.*, 2000, Jun., 82(6):781-788;
98. Hente R., Fuchtmeier B., Schlegel U., et. Al. The influence of cyclic compression and distraction on the healing of experimental tibia fractures. *J Orthop. Res.* 2004 22(4):709-715;
99. Hinz P., Wolf E., Schwesinger G., et al.: A new resorbable bone void filler in trauma: early clinical experience and histologic evaluation. *Orthopedics*, 2000, 25(5): 597-600;
100. Horstmann W.G., Verheyen C.C., Leemans R.: An injectable calcium phosphate cement as a bone-graft substitute in the treatment of displaced lateral tibial plateau fractures. *Injury*, 2003, 34:141-144;
101. Hsieh S.C., Graves D.T.: Pulse application of platelet-derived growth factor enhances formation of a mineralizing matrix while continuous application is inhibitory. *J. Cell Biochem.*, 1998, 69(2):169-180;
102. Huang S.C.: Effect of electrical stimulation on callus maturation during callus distraction in rabbits, *J. Formos Med Assoc.*, Jun., 1997, 96(6): 529-534;
103. Jagodzinski M, Breitbart A, Haasper C, et al. Effects of cyclic compression and perfusion on bone marrow stromal cells in a three-dimensional matrix-bioreactor system. 70th Annual meeting of the German Trauma Society, Berlin, 2006;
104. Jagodzinski M, Breitbart A, Hankemeier S, et al. Influence of fibrin glue on proliferation and differentiation of human bone marrow stromal cells seeded on biologic 3-dimensional matrix. 52nd Annual Meeting of the ORS, Chicago. 2006;
105. Jagodzinski M, Drescher M, Zeichen J, et al. Effects of cyclic longitudinal mechanical strain and dexamethasone on osteogenic differentiation of human bone marrow stromal cells. *Eur Cell Mater.* 2004 16(7): 35-41;
106. Jin M., Franck EH., Quinn TM, et al, Tissue shear deformation stimulates proteoglycan and protein biosynthesis in bovine cartilage explants. *Arch Biochem Biophys.* 2001 395 (1):41-48;
107. Johnson B., Christie Jill: Open Tibial Shaft Fractures: A Review of the Literature, *The Internet Journal of Orthopedic Surgery*, 2008, 9(1);
108. Jones E.A., English A., Kinsey S.E. et al.: Isolation and characterization of bone marrow multipotential mesenchymal progenitor cells, *Arthritis Rheum.* 2002, 46:3349-3360;
109. Karuppasamy K., Hutton M., Porteous M.L., A Novel System for the Irrigation of Open Fractures, *Injury*, 35(10):980-981;
110. Kaspar D, Seidl W, Neidlinger-Wilke C, et al. Dynamic cell stretching increases human osteoblast proliferation and CICP sznthesis but decreases osteocalcin synthesis and alkaline Phosphatase actvitz. *J Biochem* 2000 33(1):45-51;
111. Kelly C.M, Wilkins R.M., Gitelis S. Et al.: The use of a surgical grade calcium sulfate as a bone graft substitute: results of a multiceneter trial. *Clin Othop Relat Res.*, 2001 382:42-50;
112. Kenwright J., Richardson J.B., Cunningham J.L., White S.H., Goodship A.E., Adams M.A., Magnussen P.A., Newman J.H.: Axial movement and tibial

- fractures – A controlled randomised trial of treatment, *J. Bone and Joint Surg.*, 1991, 73-B(4): 654-659;
113. Kim C.S., Kim J.I., Kim Jet et al.: Ectopic bone formation associated with recombinant human bone morphogenetic protein-2 using absorbable collagen sponge and beta tricalcium phosphate as carrier; *Biomaterials*: 2005 26(15): 2501-2507;
 114. Kingsley DM. The GF superfamily: New members, new receptors, and new genetic tests of function in different organisms. *Genes Dev.* 1994 8:133-146;
 115. Klokkevold P.R., Vandemark L., Kenney E.B. et al.: Osteogenesis enhanced by chitosan (poly-N-acetyl glucosaminoglycan) in vitro. *J. Periodontol.*, 1996 67(11): 1170-1175;
 116. Kon T, Cho T, Aizawa T, et al. Expression of Osteoprotegerin, Receptor Activator of NF-B ligand (Osteoprotegerin Ligand) and Related Proinflammatory Cytokines During Fracture Healing. *J Bone Miner Res.* 2001 16: 1004-1014;
 117. Kopylov P., Runnquist K., Jonsson K., et al.: Norian SRS versus external fixation in redisplaced distal radial fractures. A randomized study in 40 patients. *Acta Orthop Scand.*, 1999, 70:1-5;
 118. Kristiansen T.K., Ryaby J.P., McCabe J., Frey J.J., Roe L.R.: Accelerated healing of distal radius fracture with the use of specific low intensity ultrasound. A multicenter, prospective, randomised, double-blind, placebo controlled study, *Am J.B.J.S.*, 1997, 79: 961-973;
 119. Kugimiya F., Kawaguchi H., Kamekura S. Et al.: Involvement of endogenous bone morphogenetic protein (BMP) 2 and BMP6 in bone formation; *J Biol. Chem.*, 2005, 280(42):35704-35712;
 120. Kujala S., Raatikainen T., Ryhanen J., Kaarela O., Jalovara P.: Composite implant of native bovine bone morphogenetic protein (BMP), collagen carrier and biocoral in the treatment of resistant ulnar nonunions: report of five preliminary cases, *Arch. Orthop. Trauma Surg.*, 2004, 124:26-30;
 121. Kuznetsov S.A. et al.: Circulating Skeletal Stem Cells, *J. Bone Miner Res.*, 1997, 12, 1335;
 122. Lee Y.M., Park Y.J., Lee S.J. et al.: The bone regenerative effect of platelet-derived growth factor-BB delivered with a chitosan/tricalcium phosphate sponge carrier. *J. Periodontol.* 2000, 71(3). 418-424;
 123. Lee J.Y., Nam S.H. et al.: Enhanced bone formation by controlled growth factor delivery from chitosan-based biomaterials. *J ControlsRelease.* 2002 78(1-3): 187-197;
 124. Lieberman J.R., Daluiski A., Einhorn T.A.: The Role of Growth Factors in the Repair of Bone, *J.B.J.S. Am.*, 2002, 1032-1044;
 125. Lin X, Liang M, Feng XH. Smurf2 is a ubiquitin E3 ligase mediating proteasome-dependent degradation of Smad2 in transforming growth factor-beta signalling. *J Biol Chem.* 2000 275(47):36818-36822;
 126. Lo C.H., Leung M., Baillieu C., Chong E.W., Cleland H.: Trauma center experience: flap reconstruction of traumatic lower limb injuries, *Zhongguo Xiu Fu Chongjian Wai Ke Za Zhi.* 2008 Aug., 22(8): 956-958;
 127. Lucaciu D.: Update on the Drug Administration in the Treatment of Open Fractures, 2nd Balkan & 8th SOROT Congress of Orthopedics, Iași, România, 20-22 oct 1999;
 128. Lucaciu O. D.: Grefa osoasă în chirurgia osteo-articulară, Ed. Napoca Star Cluj-Napoca, 1999;
 129. Luo Z., Luo H., Jiang J., Song C., Gong M., Wang Y.: Pedicle flap transfer combined with external fixator to treat leg open fracture with soft tissue defect, *Foot Ankle Clin.* 2008 Mar., 13(1):145-156;

130. Lupescu V.: Traumatologie – Luxațiile și traumatismele membrelor, Vol.I, Fac. Medicină Constanța, 1998, 3-20, 61-72, 283-295;
131. Lupescu V.: Traumatologie și Ortopedie – curs pentru studenți, Ed. Muntenia&Leda, Constanța, 2001;
132. Lynch S.E., Williams R.C., Polson A.M. et al.: A combination of platelet derived and insulin-like growth factors enhances periodontal regeneration. *J. Clin. Periodontol.*, 1989, 16(8): 545-548;
133. Madsen JE, Hukkanen M, Aune AK, Basran I, Moller JF, Polak JF, Nordsletten L.: Fracture Healing and Callus Innervation after Peripheral Nerve Resection in Rats, *Clin. Orthop.*, June 1998, (351): 230-240;
134. Maier M., Schmitz C., Refflor H.J.: Extracorporeal Shock Wave Application in the Treatment of Pseudarthrosis, *European Journal of Trauma* 2003, no.5: 262-266;
135. Maintz G. Tierexperimentelle untersuchungen über die Wirkung der Ultraschallwellen auf die Knochenregeneration. *Strahlentherapie* 1950;82: 631-8;
136. Makino T., Hak D.J., Hazelwood S.J. et al.: Prevention of atrophic nonunion development by recombinant human bone morphogenetic protein-7; *J. Orthop. Res.*, 2005 23(3): 632-638;
137. Matiuță I., Mercea I., Andrași E., Horzan C., Diaconescu S.: Experiența noastră privind fractura deschisă de gambă, Conf Națională de Ortopedie și Traumatologie, Timișoara, 21-23 octombrie, 1998;
138. Mauney JR, Sjostrom S, Blumberg J, et al. Mechanical stimulation promotes osteogenic differentiation of human bone marrow stromal cells on 3-D partially demineralized bone scaffolds in vitro. *Calcif. Tissue Int.* 2004 74(5): 458-468
139. Maurer D.J., Merkow R.L., and Gustilo R.B.: Infection after intramedullary nailing of severe open tibial fractures initially treated with external fixation *J. Bone Joint Surg. Am.*, Jul 1989; 71: 835 – 838;
140. Mayer H., Scutt A.M., Ankenbauer T.: Subtle differences in the mitogenic effects of recombinant human bone morphogenetic proteins 2 to 7 on DNA synthesis on primary bone-forming cells and identification of BMP-2/4 receptor; *Calcif Tissue Int.*, 1996, 58(4):249-255;
141. Mayr E., Laule A., Suger G., Ruter A., Claes L.: Radiographic results os callus distraction aided by pulsed low-intensity ultrasound, *J. Orthop. Trauma*, Aug. 2001, 15(6): 407-416;
142. McGraw J.G., Edward V.A.: Treatment of open tibial shaft fractures, *A. JBJS* 1987, 69: 801-805;
143. McLeod K.J., Rubin C.T.: The effect of low-frequency electrical fields on osteogenesis, *J Bone and Joint Surg.*, July 1992, 74-A: 920-929;
144. Midy V., Plouet J.: Vasculotropin/vascular endothelial growth factor induces differentiation in cultured osteoblasts. *Biochem Biophys Res. Commun.*, 1994, 199(1): 380-386;
145. Miller N.C., Askew A.: Tibia Fractures. An Overview of evaluation and treatment, *J. Orthop. Trauma*, 2007 Aug, 21(7): S32-38;
146. Millward-Sadler SJ, Wright MO, Davies LW, et al. Mechanotransduction via integrins and interleukin-4 results in altered aggrecan and metalloproteinase 3 gene expression in normal, but not osteoarthritic, human articular chondrocytes. *Arthritis Rheum.* 2000 43(9):2091-2099;
147. Mittlemeier W., Braun C., Gradinger R.: Defect fractures of tibia-various forms of bone replacement, *Orthop. Rev.* 1987 Mar. 16(3): 154-164; Sartoris D.J., Kusnik C., Resnick D.: New concepts in bone grafting, *J. Bone Joint Surg. Br.* 2006 Oct., 88(10): 1351-1360;

148. Moed B.R., Wilson Carr S.E., Craig J.G., et al.: Calcium sulfate used as bone graft substitute in acetabular fracture fixation, *Clin. Orthop.*, 2003, 410:303-309;
149. Mollica Q., Gangitato R., Russo T.C., Longo G.: La quantificazione della deformazione relativa interfragmentaria nella fratture diafisarie dell'arto inferiore stabilizzate con chiodi endomidollari non rigidi: analisi della immagini radiografiche, *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia*, Settembre 1987, Voi. XIII, Fascicolo 3: 365-376;
150. Mundy GR. Regulation of bone formation by bone morphogenetic proteins signalling by Smurf 1 and inhibitory Smads. *Mol Biol Cell.* 2003 14(7):2809-2817;
151. Murolo C, Claudio F. Influenza degli ultrasuoni nei processi riparativi delle fratture. *G Ital Chir* 1952;8:897-903;
152. Muschler G., Nakamoto C Griffith Linda: Engeneering Principles of Clinical Cell-Based Tissue Engineering, *J.B.J.S.*, 86-A:7, July 2004, 1541-1558;
153. Naique S.B., Pearse M., Nanchahal J.: Management of Sever Open Tibial Fractures: the Need for combined orthopedic and plastic surgical treatment in specialist centres, *Acta Orthop. Belg.* 1995, 61 Suppl. 1:212-215;
154. Nakase T., Nakahara T., Iwasaki M. Et al.: Clonal analysis of developmental potential of chick periosteum-derived cells: agar cel culture system, *Biochem. Biophys. Res Comm.* 1993, 195:1422-1428;
155. Nash T.J., Howlett C.R., Martin C. et al: Effect of platelet-derived growth factor on tibial osteotomies in rabbits. *Bone*, 1994 15(2): 203-208;
156. Neidlinger-Wilke C, Grood ES, Wang JHC, et al. Cell alignment is induced by cyclic changes in cell length: studies of cells grown in cyclicaly stretched substrates. *J Orthop Res.* 2001 19(2):286-293;
157. Nevins M., Giannobile W.V., McGuire M.K. et al.: Platelet-derived growth factor stimulates bone fill and rate of attachment level gain: results of a large multicenter randomized controlled trial. *J. periodontol.*, 2005, 76(12): 2205-2215;
158. Nolan P.C., Nicholas R.M., Mulholland B.J., Mollan R.A.B., Willson D.J.: Culture of human osteoblasts on demineralised human bone – possible means of graft enhancement, *J.B.J.S. Br.*, 1992, 74-B: 284-286;
159. Obadă B.: Contribuție la studiul consolidării fracturilor diafizare deschise de tibie- teză de doctorat, 2009;
160. Olson S.A.: Open Fractures of the Tibial Shaft, *JBJS*, Sep. 2006, 78-A(9), 1428-1437;
161. Orbeanu V.: Utilizarea grefei osoase vascularizate în ortopedie și traumatologie, Teză de doctorat, UMF „Carol Davila” București 2000;
162. Ostermann P.A. Seligson D., Henry S.L.: Local Antibiotic Therapy for Severe Open Fractures. A Review of 1085 consecutive cases, *J.B.J.S. Br.*, 1995, 77-B(1):93-97;
163. Ostermann P.A., Henry S.L., Seligson D.: The Role of Local Antibiotic Therapy in the Management of Compound Fractures, *Clin. Orthop. Relat. Res.*, Oct. 1993, (295): 102-111;
164. Panait Gh., Stoica C., Panait A., Lepadat C.: Mineralizarea biologică a osului, Ed. Tehnică, București, 1997, 10-177;
165. Paradis GR, Kelly PJ,: Blood flow and Mineral Deposition in Canine Tibial Fracture, *J Bone Joint Surg.* 57A: 220-226, 1975;
166. Park J., Gelse K., Franck S. et al.: Transeogene-activated mesenchymal cells for cartilage repair: a comparison of primary bone marrow-, perichondrum/periosteum-, and fat-derived cells, *J Gen Med.* 2006 8:112-125;

167. Partio E.K., Tuompo P., Hirvensalo E., et al.: Totally absorbable fixation in the treatment of fractures of the distal femoral epiphyses. A prospective clinical study; *Arch Orthop Trauma Surg.*, 1997, 116:213-216;
168. Peltier L.F., Speer D.: calcium Sulfate In: Habal MBReilly M.J. (eds). *Bone Graft and Bone Graft Substitutes*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1992, 243-246
169. Peltier L.F.: The use of Plaster of Paris to Fill Defects in Bone, *Clin Orthop.*, 1961, 21:1-31;
170. Perren SM (1991) Basic Aspects. In: Müller ME, Allgöwer M, Schneider R, et al., editors. *Manual of Internal Fixation*. 3rd ed. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag. Şamotă I. Fixarea endomedulară elastică în fractura deschisă de gambă, Ed. C2 Design, Braşov 1999;
171. Pihlajamaki H., Kinnunen J., Bostman O., et al.: In vivo monitoring of the degradation process of bioresorbable polymeric implants using magnetic resonance imaging. *Biomaterials*, 1997, 18:1311-1315;
172. Pittenger M.F., Mackay A.M., Beck S.C. et al: Multilineage of potential of human mesenchyma stem cells, *Science*, 1999, 284:143-147;
173. Pollack N.A.: Timing of Debridement of Open fractures, *J. Am. Acad. Orthop. Surg.*, 2006 Sept, 14(10): S48-S51;
174. Pop Al. :Fractura deschisă de tibie, University Press „Vasile Goldiș” Arad 1999;
175. Popescu M, Stabilizarea focarului în fractura deschisă de tibie, Ed. Sofitech SRL, Bucureşti, 1997;
176. Prisell PT, Edwall D, Lindblad JB, et al. Expression of insulin-like growth factors during bone induction in rat. *Calcif Tissue Int.* 1993 53:201-205; Rockwood CA Jr, Green DP, Bucholz RW, et al *Fractures in Adults*. 4th ed Philadelphia: Lippincott. 1996;
177. Rădulescu Al., Iazikov DK, Voinea A.: Pseudartrozele, Ed. Academiei RPR, Bucureşti, 1962, 23-29, 39-42;
178. Rand JA, An KN, Chao EYS, Kelly PJ.: A Comparison of the Effects of Open Intramedullary Nailing and Compression Plate Fixation on Fracture Site Blood Flow and Fracture Union, *J Bone Joint Surg.* 63A: 427-442, 1981;
179. Raschke M., Rasmussen M.H., Govender S., Segal D., Suntum M., Christiansen J.S.: Effects of growth hormone in patients with tibial fracture: a randomized, double-blind, placebo- controlled clinical trial, *European Journal of Endocrinology*, 156(3):341-351;
180. Reddy V., Stevenson T.R.: MOC-PS(SM), CME article: Lower extremity reconstruction, *Chirurg.* 1996 Nov., 67(11): 1087-1092;
181. Rubin C., Bolander M., Ryaby J.B., Hadjiargyrou M.: The use of low intensity ultrasound to accelerate the healing of fractures, *J.B.J.S.* 2001, 83-A(2): 259-270;
182. Rubin C., Gross T., Qin Yi-Xiang, Fritton S., Guilak F., McLeod K.: Differentiation of the Bone Tissue Remodeling Response to Axial and Torsional Loading in the Turkey Ulna., *J. Bone and Joint Surg.*, Oct. 1996, 78-A: 1523-1533;
183. Ruedi T.P., Murphy W.M.: *Ao Principles of Fracture Management*, Davos, AO Publishing Stuttgart-New York, Georg Thieme Verlag, 2000, 45-53;
184. Russel G.V., King C., May Carmen, Pearsall A. W.: One Daily High Dose Gentamicin to prevent Infection in Open Fractures of the Tibial Shaft: A Preliminary Investigation, *South Med. J.*, 2001, 94(12):1185-1191;
185. Russel T.A.: *General Principles of Fracture Treatment*, Campbell Eighth edition: 725-785, Mosby Year Book, 1992;
186. Ryaby JT: Clinical effects of electromagnetic and electric fields on fracture healing, *Clin Orthop* 355(suppl):205, 1998;

187. Sakou T. Bone morphogenetic proteins: from basic studies to critical approaches. *Bone*. 1998 22:591-603;
188. Şamotă I. Fixarea centromedulară elastică în fractura deschisă de gambă, Ed. C2 Design, Braşov 1999;
189. Şamotă I.: Complex surgical team for limbs salvage in severe open fractures. The relation between anatomical reconstruction and final result., *Rev. Ortop.(SOROT)*, 1999, 9(1), 53-58;
190. Şamotă I.: Principii generale de tratament în fractura deschisă de tibie., *Rev. Ortop. Traum. (SOROT)*, 1999, 9(2), 69-80;
191. Sandberg MM, Hannu TA, Vuorio EI. Gene Expression During Bone repair. *Clin Orthop*.1993 289:292-312;
192. Sang-Hyun Park, Kim M. O'Connor, Harry McKellop: Interaction between Active Motion and Exogenous Transforming Growth Factor Beta during Tibial Fracture Repair, *J. Orthopedic Trauma*, 2003, 17(1): 2-10;
193. Schemitsch EH, Kowalski MJ, Swiontkowski MF, Harrington RM: Comparison of the effect of reamed and unreamed locked intramedullary nailing on blood flow in the callus and strength of union following fracture of the sheep tibia, *J Orthop Res*. 1995 May;13(3):382-9;
194. Schemitsch EH, Kowalski MJ, Swiontkowski MF, Senft D. Cortical bone blood flow in reamed and unreamed locked intramedullary nailing: a fractured tibia model in sheep, *J Orthop Trauma*. 1994 Oct;8(5):373-382;
195. Schmidmaier G., Wildemann B, Gabelein T. et al: Synergistic effect of IGF-1 and TGF-beta1 on fracture healing in rats: single versus combined application of IGF-1 and TGF-beta 1. *Acta Orthop Scand*. 2003 74(5): 604-610;
196. Schmidmaier G., Wildemann B., ostapowicz D. et al.: Long-term effects of local growth factor (IGF-1 and TGF-beta1) treatment on fracture healing. A safety study for using growth factors. *J Orthop Res*. 2004 22(3): 514-519;
197. Sen M.K., Miclau T.:Autologous iliac crest bone graft: should it still be the gold standard for treating nonunions?, *Injury*. 2007 Sep., 38(4): S7-12;
198. Sharrad W.J.W., Sutcliffe M.L., Robson M.J., Maceachern A.G.: The treatment of fibrous nonunion of fractures by pulsating electromagnetic stimulation, *J. Bone and Joint Surg. (Br)*, 1982, 84B: 189-193;
199. Shimasaki S, Ling N, Identification and molecular characterization of insulin-like growth factor binding proteins (IGFBP-1,-2,-3,-4,-5 and -6). *Prog growth Fcator Res*. 1991 3:243-266;
200. Stevenson L., Li X.Q., Davy D.T., Klein L., Goldberg V.M.: Critical Biological Determinants of Incorporation of Non-Vascularized Cortical Bone Grafts, *J. Bone and Joint Surg.*, Jan. 1997, 79-A, 1-16;
201. Street J., Bao M., deGuzman L. et al.: Vascular endothelial growth factor stimulates bone repair by promoting angiogenesis and bone turnover. *Proc Natl. Acad. Sci. USA*, 2002 99(15): 9656-9661;
202. Südkamp N, Haas NP, Flory PJ, et al. (1989) [Criteria for amputation, reconstruction and replantation of extremities in multiple trauma patients]. *Chirurg*; 60 (11):774–781;
203. Sungaran J., Harris I., Mourad M.: The Effect of Time to Theatre on Infection Rate for Open Tibia Fractures, *Journal of Surgery*, 2007 October, 77(10): 886-888;
204. Tardif G, Hum D, Pelletier JP, et al. Differential gene expression and regulation of the bone morphogenetic protein antagonists follistatin and gremlin in normal and osteoarthritic human chondrocytes and synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum*. 2004 50(8):2521-2530;

205. Tarkka T., Sipola A., Jamsa T. et al.: Adenoviral VEGF-A gene transfer induces angiogenesis and promotes bone formation in healing osseous tissues. *J. Gene Med.*, 2003, 5(7): 560-566;
206. Termaat M.F., Den Boer F.C., Bakker F.C. et al.: Bone morphogenetic proteins. Development and clinical efficacy in the treatment of fractures and bone defects; *J.B.J.S Am.*, 2005, 87(6):1367-1378;
207. Tomoaia Ghe.: *Curs de traumatologie osteo-articulară*, Editura medical universitară „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, 1999;
208. Trenholm A., Landry S McLaughlin K. Et al: Comparative fixation of tibial plateau fractures using BSM, a calcium phosphate cement, versus cancellous bone graft, *J Orthop. Trauma*, 2005, 19(10): 698-702;
209. Trippel S.B., Contts R.D., Einhorn T.A., Mundy G.R., Rosenfeld R.G.: Growth Factors as Therapeutic Agents, *J. Bone and Joint Surg.*, Aug. 1996, 78-A: 1272-1286;
210. Tscherne H, Gotzen L: *Fractures with soft tissue injuries*, Berlin, 1984, Springer-Verlag;
211. Tu Y.K., Yen C.Y., Ma C.H., Yu S.W., Chou Y.C., Lee M.S., Ueng S.W.: Soft-tissue injury management and flap reconstruction for mangled lower extremities, *ANZ J Surg.* 2007 Aug. 77(8): 690-694;
212. Vats A., Trolley S.N., Buttery D.K., Pollak M.: The Stem Cell in Orthopaedic Surgery, *J.B.J.S.*, Vol. 86-B, No. 2, March 2004, 159-164;
213. Vladimarsdottir G, Goumans MJ, Rosendahl A, et al. Stimulation of Id1 Expression by Bone Morphogenetic Protein Is Sufficient and Necessary for Bone Morphogenetic Protein Induced Activation of Endothelial Cells. *Circulation.* 2002 06:2263-2270;
214. Weitz-Marshall A.D., Bosse M.J.: Timing of closure of open fractures, *JBJS* 1990 Jan. 72(1):125-128; Russell G.G. Henderson R., Arnet G.: Primary or delayed closure for open tibial fractures, *Injury* 2007 Aug. 38(8): 879-889;
215. Welch R.D., Zhang H., Bronson D.G.: Experimental tibial plateau fractures augmented with calcium phosphate cement or autologous bone graft, *J Bone Joint Surg Am.*, 2003 85:222-231;
216. Werner C.M.L., Pierponte Yvone, Pollack N.A.: the Urgency of Surgical Debridement in the Management of Open Fractures, *J. Am. Acad. Orthop. Surg.*, 2008, July, 16(7): 369-375;
217. Wickham M.Q., Erickson G.R., Gimble J.M. et al.: Multipotent stromal cells derived from the infrapatellar fat pad of the knee, *Clin Orthop Relat res.*, 2003, 412:196-212;
218. Wing-Hoi Cheung, Simon Kwoon-ho Chow, Ming-Hui Sun, Ling Qin, Kwok-Sui Leung: Low-Intensity Pulsed Ultrasound Accelerated Callus Formation, Angiogenesis and Callus Remodeling in Osteoporotic Fracture Healing, *Ultrasound in Medicine and Biology*, Volume 37, Issue 2 , Pages 231-238, February 2011;
219. Wirsching R.P., Eich W., Misselbeck E.: Langzeitergebnisse nach extracorporaler Stosswellentherapie bei pseudarthrosen, *Stosswelle*, 1998, 1:22-26;
220. Yamamuro T. Bone Bonding Behavior and Clinical Use of A-W Glass-Ceramic. In: Urist M.R., O'Connor B.T., Burwell R.G.: *Bone Grafts, Derivates and Substitutes*. Oxford: Butter-worth-Heinemann Ltd., 1994:245-259;
221. Yamanji T., Ando K., Nakamura T., Washimi O., Terada N., Yamada H.: Femoral shaft fracture callus formation after intramedullary nailing: a comparison of interlocking and Ender nailing, *J. Orthop. Sci.*, June 2002, 7(4): 472-476;

222. Yamanji T., Ando K., Wolf S., Augat P., Claes L.: The effect of micromovement on callus formation, *J. Orthop. Sci.*, 2001, 6(6):571-575;
223. Yan M., Dang G.T.: The preliminary result of osteoid callus allograft for bone healing, *Zhongguo Xiu Fu Chong, Jian Wai Ke Za Zhi*, Jan. 2001, 15(1): 57-59;
224. Yazar S., Lin C.H., Wei F.C.: One-stage reconstruction of composite bone and soft-tissue defects in traumatic lower extremities, *Plast. Reconstr. Surg.* 2006 Jun., 117(7): 2468-2475;
225. Yeh C., Unda R., Lee J.C.: Osteogenic protein-1 differentially regulates the mRNA expression of bone morphogenetic proteins and their receptors in primary cultures of osteoblasts; *J. Cell Physiol.*, 2000, 185(1):87-97;
226. Yeh L.C., Tsai A.D., Lee J.C.: Osteogenic protein-1 (OP-1, BMP-7) induces osteoblastic cell differentiation of the pluripotent mesenchymal cell line C2C12; *J. Cell Biochem.*, 2002, 87(3):292-304;
227. Youn I., Suh J.K., Nauman E.A. et al.: Differential phenotypic characteristics of heterogenous cell population in the rabbit periosteum, *Acta Orthop.* 2005, 76:442-450;
228. Yu X., Hsieh S.C., Bao W. Et al.: Temporal expression of PDGF receptors and PDGF regulatory effects on osteoblastic cells in mineralizing cultures, *Am J Physiol.* 1997 272 (5 pt 1): C1709-C1716
229. Yusuf S, Collins R, Peto R. Why do we need large, simple randomised trials? *Stat Med* 1984;3:409-22;
230. Zalavras C.G., Marcu R.E., Levin L.S., Patzakis M.J.: Management of Open Fractures and subsequent Complications, *Infect Dis Clin North Am.* 2005 Dec., 19(4): 915-929;
231. Zalavras C.G., Patzakis M.J.: Open Fractures: Evaluation and Management, *J. Am. Acad. Orthop. Surg.*, 2003 May/June, 11(3): 212-219;
232. Zeichen J., van Griensven M., Bosch U., the proliferative response of isolated human tendon fibroblasts to cyclic biaxial mechanical strain. *Am J Sport Med.* 2000 28(6):888-892;