

**UNIVERZA V LJUBLJANI
ZDRAVSTVENA FAKULTETA
FIZIOTERAPIJA, 1. STOPNJA**

Sladana Subotić

**UČINKI UDARNIH GLOBINSKIH VALOV IN
ULTRAZVOKA NA ZDRAVLJENJE NEZACELJENIH
ZLOMOV DOLGIH KOSTI - PREGLED LITERATURE**

diplomsko delo

**EFFECTS OF EXTRACORPOREAL SHOCK WAVES
AND ULTRASOUND ON THE TREATMENT OF
LONG BONES NONUNION - LITERATURE REVIEW**

diploma work

Mentor: doc. dr. Miroljub Jakovljević

Somentorica: asist. dr. Daša Weber

Recenzentka: doc. dr. Renata Vauhnik

Ljubljana, 2020

ZAHVALA

Zahvaljujem se somentorici asist. dr. Daši Weber in mentorju doc. dr. Miroljubu Jakovljeviću za nasvete in pomoč pri pisanju diplomskega dela. Zahvaljujem se tudi moji družini, ki mi je v času študija stala ob strani in me podpirala.

IZVLEČEK

Uvod: Zlomi dolgih kosti se normalno zacelijo v treh mesecih. Zlom, ki v tem času ne kaže kostnega celjenja, lahko opredelimo kot odloženo celjenje zloma. O nezaceljenem zlomu govorimo takrat, ko ugotovimo, da kljub dolgotrajnemu zdravljenju (osem mesecev in več od poškodbe) ni prišlo do kostnega zraščanja. Nezaceljene zlome delimo na vitalne hipertrofične ter slabo vitalne atrofične nezaceljene zlome. Nezaceljene zlome lahko zdravimo z udarnimi globinskimi valovi, tj. akustičnimi tlačnimi valovi, ki trajajo le mikrosekundo in dosegajo tlak od 100 do več kot 1000 atmosfer. Ravno tako pa lahko nezaceljene zlome zdravimo z ultrazvokom, tj. vrsto zvoka, ki se širi s frekvenco več kot 20.000 Hz. **Namen:** Namen diplomskega dela je bil na podlagi pregleda strokovne literature primerjati učinkovitost terapije z ultrazvokom v primerjavi s terapijo z udarnimi globinskimi valovi pri zdravljenju nezaceljenih zlomov dolgih kosti. **Metode dela:** Pri izdelavi diplomskega dela je bila uporabljena deskriptivna ali opisna metoda. Literaturo smo iskali v podatkovni zbirki PubMed. **Rezultati:** Vključitvenim kriterijem je ustrezalo deset člankov; pet člankov, kjer so kot obliko terapije uporabili fokusne udarne globinske valove, ter pet člankov, kjer so uporabili ultrazvok. Avtorji so obravnavali nezaceljene zlome dolgih kosti v različnih časovnih obdobjih, z dano obliko terapije (ultrazvok ali udarni globinski valovi). Merili so čas, ki je bil potreben, da so se nezaceljeni zlomi zacelili ter končno uspešnost terapije. Največ nezaceljenih zlomov, vključenih v pregled, je bilo v področju goleni. **Razprava in zaključek:** Če primerjamo rezultate raziskav, pri katerih so uporabili udarne globinske valove v primerjavi z ultrazvokom, opazimo večji odstotek uspešnosti terapije z udarnimi globinskimi valovi; iz tega bi lahko sklepali, da so udarni globinski valovi nekoliko uspešnejša terapija za zdravljenje nezaceljenih zlomov. Da bi lahko z gotovostjo potrdili našo domnevo, bi bilo treba narediti večje število kakovostnih raziskav, kjer bi primerjali učinke udarnih globinskih valov in ultrazvoka v isti raziskavi.

Ključne besede: ultrazvok, udarni globinski valovi, nezaceljeni zlom, dolga kost.

ABSTRACT

Introduction: Long bone fractures usually heal within three months. A fracture that does not show bone healing at this time can be defined as delayed healing. Bone nonunion occurs when, despite prolonged treatment (eight months or more since injury), bone healing has not occurred. Nonunion is divided into vital hypertrophic and poorly vital atrophic nonunion. Nonunion can be treated with extracorporeal shock waves, i.e. acoustic pressure waves that last only a microsecond and reach a pressure of 100 to more than 1000 atmospheres. Nonunion can also be treated with ultrasound, which is a type of sound that propagates at a frequency of more than 20,000 Hz. **Purpose:** The purpose of this diploma thesis was to compare the effectiveness of ultrasound therapy versus extracorporeal shock wave therapy in the treatment of long bone nonunion, based on a review of scientific literature. **Methods:** A descriptive method was used in this thesis. The literature was searched in the PubMed database. **Results:** Ten articles met the inclusion criteria, of which five articles where extracorporeal shock waves were used as therapy, and five articles where ultrasound was used. The authors considered nonunion of the long bones at different time periods, with a given form of therapy (ultrasound or shockwaves). They measured the time it took for the nonunion to heal and the final success of the therapy. Most nonunions included in the examination were in the tibia region. **Discussion and conclusion:** Comparing the results of studies using shockwave versus ultrasound, we see a greater percentage of success with shockwave therapy, which would suggest that shockwaves are a slightly more successful therapy for nonunions. In order to be able to confirm our assumption with certainty, a larger number of quality studies should be done comparing the effects of shock waves and ultrasound in the same research.

Keywords: low intensity pulsed ultrasound, extracorporeal shock wave, nonunion, long bone.

KAZALO VSEBINE

1	UVOD	1
1.1	Zlomi kosti.....	1
1.1.1	Celjenje zlomov.....	2
1.2	Udarni globinski valovi	3
1.2.1	Oblike udarnih globinskih valov	3
1.2.2	Mehanizmi delovanja udarnih globinskih valov	4
1.3	Ultrazvok	5
1.3.1	Mehanizmi pulznega ultrazvoka nizke intenzitete	6
2	NAMEN	8
3	METODE DELA.....	9
4	REZULTATI.....	10
4.1	Značilnosti bolnikov	11
4.2	Značilnosti terapije s fokusnimi udarnimi globinskimi valovi.....	14
4.3	Značilnosti terapije s pulznim ultrazvokom nizke intenzitete	16
4.4	Uspešnost terapije.....	18
5	RAZPRAVA	20
6	ZAKLJUČEK.....	24
7	LITERATURA IN DOKUMENTACIJSKI VIRI.....	25

KAZALO SLIK

Slika 1: Razlika med FUGV in RUGV (prirejeno po Schmitz et al., 2015)	4
Slika 2: Procesogram pregleda iskalne strategije	10

KAZALO TABEL

Tabela 1: Značilnosti bolnikov v raziskavah, kjer so kot obliko terapije uporabili fokusne udarne globinske valove	12
Tabela 2: Značilnosti bolnikov v raziskavah, kjer so kot obliko terapije uporabili pulzni ultrazvok nizke intenzitete	13
Tabela 3: Značilnosti terapije s fokusnimi udarnimi globinskimi valovi	15
Tabela 4: Značilnosti terapije s pulznim ultrazvokom nizke intenzitete	17
Tabela 5: Uspešnost terapije	19

SEZNAM UPORABLJENIH KRATIC IN OKRAJŠAV

COX2	Ciklo-oksigenaza 2
EH	Elektrohidravlični
EM	Elektromagnetni
ERK	Z ekstracelularnim signalom regulirana kinaza
FAK	Fokalna adhezivna kinaza
FUGV	Fokusni udarni globinski valovi
IL	Interlevkini
MMP	Matrične metaloproteaze
NSAR	Nestroidna protivnetna zdravila
PE	Piezoelektrični
PUNI	Pulzni ultrazvok nizke intenzitete
RUGV	Radialni udarni globinski valovi
UGV	Udarni globinski valovi
UZ	Ultrazvok

1 UVOD

Kosti so bistvene komponente mišično-skeletnega sistema. Kosti nudijo zaščito in oporo mehkim tkivom, preko kit mišic pa omogočajo gibanje in delovanje proti sili teže ter drugim silam, ki delujejo na telo (Pifer, Krokter, 2014). So tudi fiziološki centri za proizvodnjo krvnih celic, skladišče za maščobne celice in rezervoar za pomembne snovi kot je kalcij (bistvenega pomena za strjevanje krvi in mišično kontrakcijo) (Pifer, Krokter, 2014). Kosti artikulirajo v sklepih in so povezane z ligamenti in hrustancem (White, Folkens, 2005).

Poznamo kompaktno (kortikalno) in spongiozno (trabekularno) kostnino. Subhondralna kost je kompaktna kost prekrita s hrustancem v področju sklepa. Molekularna in celična zgradba kompaktnega in trabekularnega kostnega tkiva je enaka, edina razlika je v poroznosti, ki ločuje te anatomske vrste kosti. V trabekularnem delu kosti je v rastočem skeletu rdeči kostni mozeg, krvotvorno ali hematopoetično tkivo, ki proizvaja rdeče krvničke, bele krvničke in krvne ploščice. Rumeni kostni mozeg, ki je večinoma rezerva maščobnih celic, je v medularnem delu kosti, obkroža pa ga kompaktna kost. Med rastjo rumeni kostni mozeg postopoma nadomešča rdečega v večini dolgih kosti (White, Folkens, 2005).

1.1 Zlomi kosti

Kosti se lahko zlomijo kadar so podvržene prevelikem stresu ali pa so patološko oslabiljene. Proces celjenja se začne takoj ko pride do zloma (White, Folkens, 2005). Celjenje zlomov je kompleksen postopek. Zahteva ustrezno stabilizacijo in nameščanje zamaknjenega zloma (Harrison et al., 2016). Celjenje kosti je povezano z različnimi biokemičnimi, biomehanskimi, celičnimi, hormonskimi in patološkimi dogodki. Biološki proces celjenja je sestavljen iz več različnih časovnih faz. Te faze so: vnetje, tvorba mehkega kalusa, tvorba trdega kalusa ter preoblikovanje kosti (Mundi et al., 2009). Med postopkom celjenja zloma morajo različne vrste celic medsebojno sodelovati in oddajati ustrezne ravni vnetnih in bioaktivnih molekul. Kljub zapletenosti se večina zlomov zaceli brez težav (Harrison et al., 2016). Celjenje kosti se začne po zlomu in traja, dokler se kost ne zaceli popolnoma ali nepopolnoma (nezaceljenje). Zlomi kosti se v 5 % primerov ne zacelijo in oblikujejo nezaceljenje, z majhnim pričakovanjem spontanega celjenja

(Leighton et al., 2017). Do odloženega celjenja pride ko se kost ne zaceli v povprečnem pričakovanem času. Za določen zlom se čas celjenja razlikuje glede na lokacijo zloma, lastnosti določene kosti ter starostne skupine (Freeland et al., 1986).

V literaturi so opisane številne metode za podporo celjenja kosti. Te metode vključujejo sistemsko in lokalno aplikacijo zdravil ter različne oblike zdravljenja, kot so laserji nizke intenzitete, elektromagnetna polja, udarni globinski valovi (UGV), mehanska stimulacija in zdravljenje z ultrazvokom (UZ) (Erdogan, Esen, 2009).

1.1.1 Celjenje zlomov

Zlomi dolgih kosti se normalno zacelijo v treh mesecih. Zlom, ki v tem času ne kaže kostnega celjenja, lahko opredelimo kot zakasnjeno ali odloženo celjenje. O nezaceljenem zlomu pa govorimo takrat, ko ugotovimo, da kljub dolgotrajnemu zdravljenju (osem mesecev in več od poškodbe) ni prišlo do kostnega zraščanja. Ločimo vitalne hipertrofične nezaceljene zlome in pa slabo vitalne atrofične nezaceljene zlome (Herman et al., 2006). Na scintigrafskih posnetkih skeleta je pri hipertrofičnem nezaceljenem zlomu opazna bogata preskrba s krvjo, med tem ko pri atrofičnem nezaceljenem zlomu posnetki kažejo na slabo preskrbo s krvjo (Frölke et al., 2007). Če so odlomki kosti stisnjeni skupaj s ploščicami in vijaki ima hipertrofični nezaceljeni zlom večje možnosti, da se zaceli brez uporabe kostnih presadkov. Pri atrofičnem nezaceljenem zlomu je za združitev kosti potrebna odstranitev neprekrvavljene tkiva, kostni presadek ter stabilizacija. Eden izmed možnih vzrokov za atrofični nezaceljeni zlom je okužba; v takih primerih je treba okužbo zdraviti ter odstraniti okuženo tkivo. O psevdoptrozi pa govorimo takrat, ko se zlom ne zaceli v obdobju dveh let. Pri psevdoptrozi so v liniji lažnega sklepa prisotne psevdosinovijalne celice ter tekočina. Pri zdravljenju psevdoptroze je treba odstraniti čim več fibrotičnega tkiva, nadomestiti izgubljeno tkivo s kostnim presadkom ter stabilizirati področje psevdoptroze (Freeland et al., 1986).

Dejavniki tveganja za nastanek nezaceljenega zloma vključujejo dejavnike, ki so povezani z bolnikom, kot so starost, druga zdravstvena obolenja, kajenje, nesteroidna zdravila, genetske motnje, presnovne bolezni in prehranske pomanjkljivosti. Od bolnika neodvisni dejavniki tveganja so vzorec zloma, lokacija in dislokacija zloma, obseg poškodbe mehkih tkiv, stopnja izgube kostnine, kakovost kirurške obravnave in prisotnost okužbe (Hak et al.,

2014). Pod najbolj pogoste klinične znake nezaceljenega zloma spadajo bolečina, eritem, povečana občutljivost, oteklina, povišana temperatura ter nestabilnost na mestu zloma. Kot sekundarni znaki se lahko pojavijo skrajšanja mišic in deformacije tkiva v okolici zloma (Freeland et al., 1986).

1.2 Udarni globinski valovi

UGV so akustični tlačni valovi, ki trajajo le mikrosekundo in dosegajo tlak od 100 do več kot 1000 atmosfer (Delius, 2002). Udarne globinske valove so na področju medicine uvedli pred več kot tremi desetletji, prvotni namen je bil zmanjšanje bolezni ledvic. Tehnološki napredek v zadnjih letih na področju udarnih globinskih valov v medicini je razširil spekter njihove klinične uporabe, ki povzroča številne učinke v povezavi s celjenjem tkiva in funkcionalne obnove (Wang et al., 2018).

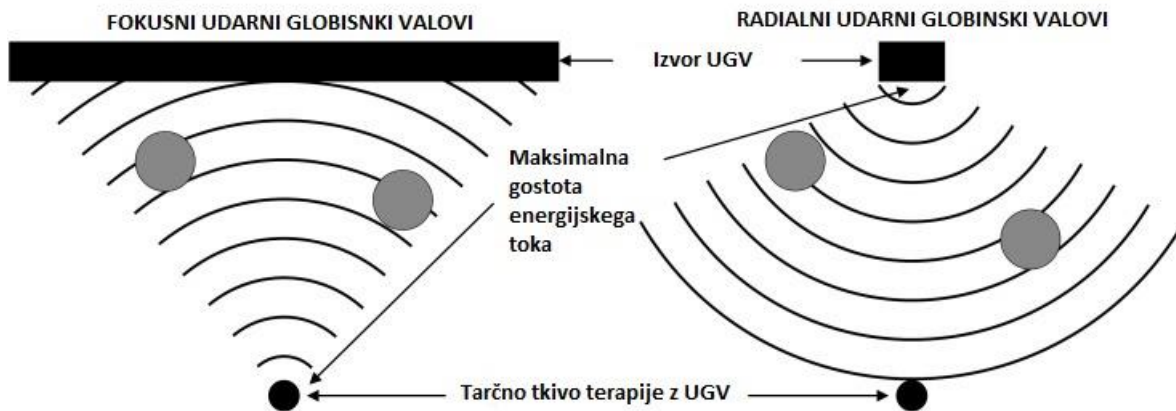
1.2.1 Oblike udarnih globinskih valov

Udarne globinske valove delimo na radialne udarne globinske valove (RUGV), fokusne udarne globinske valove (FUGV) ter defokusne udarne globinske valove (DUGV) (Romeo et al., 2013).

Fokusni udarni globinski valovi (slika 1) so dobili ime po tlačnem polju, ki konvergira pri nastavljenem fokusu. Obstajajo tri metode za ustvarjanje FUGV: elektrohidravlični (EH), elektromagnetni (EM) in piezoelektrični (PE). Vsem trem je skupno to, da valovi nastajajo v vodi (znotraj aplikatorja), ker je zvočna impedanca vode in biološkega tkiva primerljiva. Kot rezultat tega je manjša odbojnost valov in boljše prenašanje v telo. Razlika med temi tremi metodami je trenutek, pri katerem nastane udarni val. Generatorji EH proizvajajo usmerjene udarne valove takoj po sprožitvi, medtem ko EM in PE generatorji ustvarjajo udarne valove nanosekunde kasneje s pomočjo fokusiranja nastalih valov (van der Worp et al., 2012).

Nekateri EH in EM generatorji pretvorijo zvočni val v ravninske ali defokusne (mehko usmerjene) valove, ki ohranjajo enake fizikalne lastnosti, vendar dovajajo energijo na večjo površino. Globina penetracije valov je manjša, zato je terapevtska uporaba omejena na površinske poškodbe, kot so razjede kože (Romeo et al., 2013).

Izraz radialni se nanaša na različna tlačna polja RUGV naprav, ki dosežejo največji tlak že pri izvoru in ne na izbrani globini telesa v primerjavi s FUGV (slika 1). Radialni udarni valovi nastajajo s pospeševanjem projektila s pomočjo stisnjenega zraka skozi cev, na koncu katere je nameščen aplikator. Projektil udari v aplikator in ta prenese ustvarjeni tlačni val v telo. V primerjavi s FUGV, RUGV ne nastajajo v vodi (van der Worp et al., 2012).



Slika 1: Razlika med FUGV in RUGV (prirejeno po Schmitz et al., 2015)

1.2.2 Mehanizmi delovanja udarnih globinskih valov

Čeprav je natančne mehanizme delovanja (stimulodinamiko) medicinskih udarnih globinskih valov treba še raziskati, je opazovanje njihovih učinkov na tkiva pokazalo biokemično in biocelično modulacijo, ki ima za posledico učinke kot so angiogeneza, osteogeneza in tendogeneza (Wang et al., 2018). V nekaterih raziskavah (Ha et al., 2013 in Xu et al., 2012) so potrdili tudi mehanotransdukcijo, kot primarni način delovanja udarnih globinskih valov. Van der Worp in sodelavci (2012) kot glavni mehanizem pri lajšanju bolečin navajajo analgezijo, pri kateri pride zaradi povečane stimulacije zdravljenega mesta do zmanjšanega prenosa bolečinskih dražljajev do možganskega debla. Učinki UGV pri regeneraciji tkiv se ujema z okvirji mehanotransdukcije, pri kateri zaradi mehanske obremenitve citoskeleta pride do povečane sinteze beljakovin in celičnih odzivov. Van der Worp in sodelavci (2012) opisujejo učinek UGV na zdrave tenocite, ki se odzovejo s povečano sintezo kolagena (tip 1) in rastjo celic, medtem ko pri prizadetih tenocitih zaradi UGV pride do zmanjšanja interlevkinov (IL) in matričnih metaloproteaz (MMP). V raziskavah, ki so jih izvedli na živalskem tkivu, so ugotovili, da zaradi UGV pride do

sinteze matriksa in povečane proizvodnje kolagena, večje regeneracije tkiva pri celjenju ran in ishemiji ter do povečane vaskularizacije v področju, kjer se stikajo kosti in tetive.

Xu in sodelavci (2012) so ugotovili, da UGV spodbujajo izločanje transmembranskih integrinov na površini osteoblastov, še posebej na $\alpha 1\beta 5$ integrinu, ki je vključen v interakcijo med celico in zunajceličnim matriksom. To povečano izločanje integrinov znatno poveča fokalno adhezivno kinazo (FAK), ki naj bi bila ključni element pretvorbe signalov, ki jih sprožijo integrini. Medtem so kot drugi mehanizem dovajanja energije UGV od zunanosti celice v citoplazmo prepoznali v obliki povečanega priliva kalija in kalcija. Ugotovili so, da z integrini sprožena fosforilacija FAK s pomočjo UGV sproži aktivacijo z ekstracelularnim signalom regulirane kinaze (ERK), kar privede do povečane distribucije in migracije osteoblastov, to pa spodbudi celjenje zlomov.

1.3 Ultrazvok

Človek lahko sliši zvok s frekvenco med 16 in 20.000 Hz; zvok z večjo frekvenco je znan kot ultrazvok. Ultrazvok je vrsta zvoka, ki se širi s frekvenco več kot 20.000 Hz. Terapevtski ultrazvok, pri katerem pride do energijske absorpcije na globini od 2 do 5 cm mehkega tkiva, ima frekvenco med 0,7 in 3,3 MHz. Ultrazvok deluje z uporabo visoke frekvence izmeničnega električnega toka skozi kristal v prevodniku ultrazvočne naprave. Kristal je izdelan iz materiala s piezoelektričnimi lastnostmi, ki se krči in širi, ko tok zamenja pol; to izmenjevanje širjenja in krčenja tvori ultrazvočni val (Cameron, 2013). Električna moč iz ultrazvočnega generatorja se pretvori v mehansko vibracijo s pomočjo pretvornika, ki je izdelan iz sintetičnih kristalov, kot sta barijev titanat ali svinčev cirkonat titanat. Mehanske vibracije proizvajajo zvočni val, ki potuje skozi tkivo in se medtem absorbira. Energija se prenaša iz pretvornika v bolnikovo tkivo s pomočjo zunanega medija (ultrazvočni gel, hidrogel, losjon ali voda) (Draper, 2014). Poznamo termični in atermični učinek ultrazvoka. Učinki ultrazvoka, ki prevladujejo, so odvisni od tega, kakšna je intenzivnost ultrazvoka (Behrens, Michlovitz, 1996). Atermični učinek ultrazvoka se uporablja za zmanjševanje edema, stimulacijo obnavljanja tkiva ter zdravljenje bolečih mišično prožilnih točk. Termični učinek ultrazvoka povzroči povečanje temperature tkiva, kar lahko vpliva na zmanjšanje bolečine, zmanjšanje mišičnega krča, povečan pretok krvi, zmanjšanje subakutnega in kroničnega vnetja ter zmanjšano togost sklepov (Draper, 2014).

Ultrazvok z nizko intenziteto ($0,5 - 50 \text{ mW/cm}^2$) se uporablja za diagnostične namene, z večjo intenziteto ($0,2 - 100 \text{ W/cm}^2$) pa v terapevtske namene (Mundi et al., 2009).

O terapevtski uporabi ultrazvoka v medicini je prvič poročal Pohlman leta 1939, ko je uporabil ultrazvok za zdravljenje bolečin v hrbtu, nevralgij ter mialgij. Poročal je o izboljšanju simptomov pri ultrazvoku s frekvenco 800 kHz in intenziteto 4 do 5 W/cm^2 , pri trajanju terapije 10 dni (Erdogan in Esen, 2009). Cameron (2009) opisuje veliko pozitivnih vplivov pulznega ultrazvoka nizke intenzitete (PUNI), kot na primer povečanje znotrajceličnega nivoja kalcija in celične prepustnosti, izboljšano delovanje celic, pospešena degeneracija in delovanje celic, večja odzivnost makrofagov ter izboljšana stopnja fibroblastov in vezivnih tkiv. V zgodnjih raziskavah so ugotovili, da visoko intenzivni ultrazvok upočasnjuje celjenje zlomov, medtem ko novejša raziskave potrjujejo boljše učinke pri PUNI.

1.3.1 Mehanizmi pulznega ultrazvoka nizke intenzitete

PUNI se uporablja kot ne invazivno terapevtsko sredstvo za celjenje zlomov. Valovi, ki jih PUNI proizvaja povzročijo mikromehanski stres na mestu zloma, ki stimulira celične odzive, ki sodelujejo pri celjenju zlomov (Mundi et al., 2009). Mundi in sodelavci (2009) navajajo ugodne osteogene in angiogene učinke, ki so večinoma netermalni ($< 1 \text{ }^\circ\text{C}$) in so mehanske narave. Kot parametre, ki se večinoma uporabljajo pa: jakost 30 mW/cm^2 , frekvenco 1,5 MHz, frekvenčno modulacijo 1 kHz, trajanje pulza 200 μs ter trajanje terapije 20 minut. Harrison in sodelavci (2016) navajajo kot glavne mehanizme PUNI pri celjenju zlomov endohondralno osifikacijo, postopek pretvorbe mehkega hrustančnega kalusa v trdi, mineralizirani kalus ter povečevanje mehanske stabilnosti zdravljenega zloma. Vendar je potrebna dobra vaskularizacija za uspešno endohondralno osifikacijo mesta zloma. Eden ključnih procesov pri endohondralni osifikaciji je povečanje krvnih žil, na področju zloma. Pokazalo se je, da PUNI povečuje ključne rastne faktorje, ki sodelujejo v procesu angiogeneze, tvorbi novih krvnih žil. Vaskularni endotelni rastni faktor (VEGF) je rastni faktor, ki povzroča nastanek novih krvnih žil (Harrison et al., 2016).

Pri uporabi PUNI se transduktor namesti na kožo nad mestom zloma, kjer potem PUNI ustvari nano gibanje na mestu zloma. To gibanje zaznajo integrini, kjer se potem biomehanski val v celici pretvori v biokemični val. Eno izmed glavnih dejanj v celici je

proizvodnja ciklo-oksigenaze 2 (COX2). Encimsko delovanje COX2 je korak, ki omejuje hitrost v proizvodnji prostaglandina E2 ali PGE2, ki se sprosti iz celic in je v interakciji z okoliškimi celicami prek njihovih receptorjev. Ta ukrep krepi proces endohondralne osifikacije, ki je ključen za klinični odziv (Harrison et al., 2016).

2 NAMEN

Namen diplomskega dela je bil na podlagi pregleda strokovne literature predstaviti učinkovitost terapije s pulznim ultrazvokom nizke intenzitete v primerjavi s terapijo s fokusnimi udarnimi globinskimi valovi pri zdravljenju nezaceljenih zlomov dolgih kosti.

3 METODE DELA

Pri izdelavi diplomskega dela je bila uporabljena deskriptivna ali opisna metoda. Za iskanje literature je bila uporabljena podatkovna zbirka PubMed. Pri iskanju literature smo uporabili ključne besede: »long bone« AND »nonunion« OR »delayed union« OR »non-union« AND »low intensity pulsed ultrasound« OR »LIPUS« AND »shock wave« OR »extracorporeal shock wave« OR »ESWT«.

Iskanje literature je bilo omejeno na članke v angleškem jeziku, ki niso starejši od 15 let.

Vključitveni kriteriji:

- članki v angleškem jeziku,
- članki, objavljeni med letoma 2007 in 2019,
- raziskave, opravljene na ljudeh.

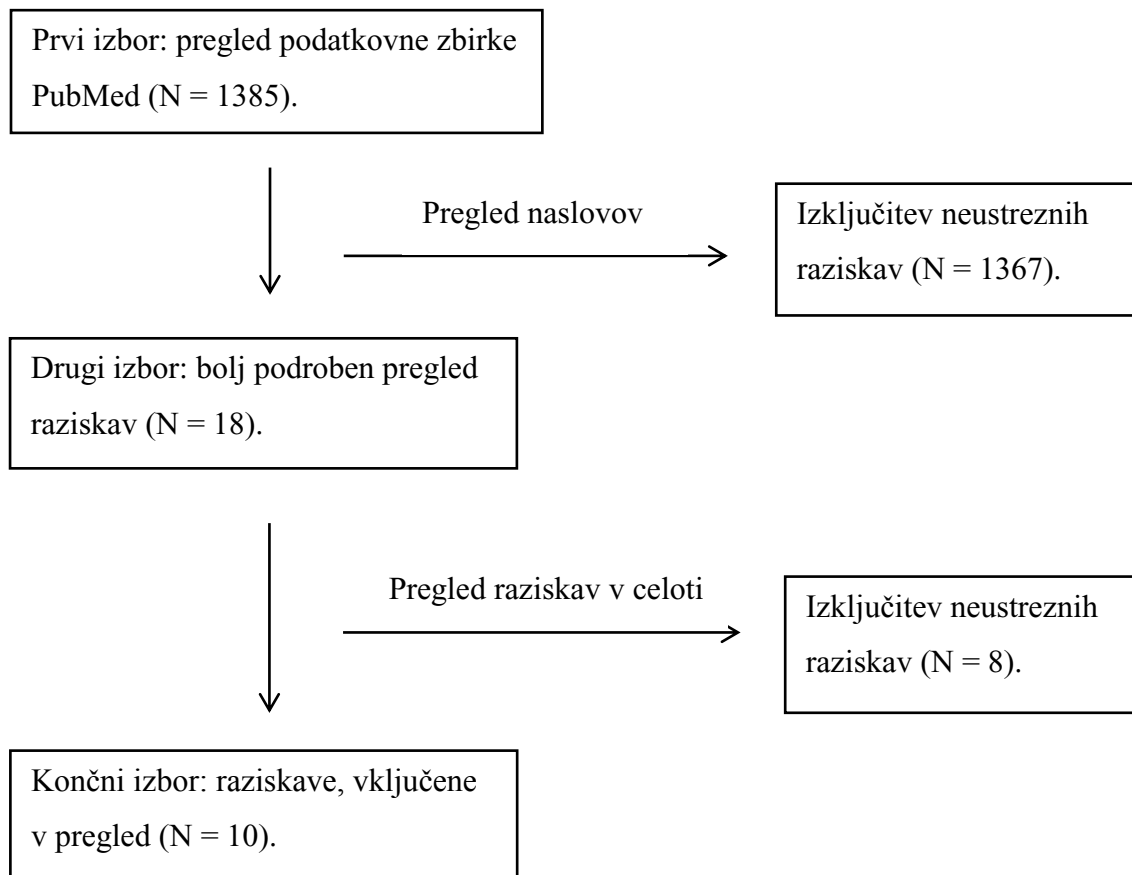
Izključitveni kriteriji:

- raziskave, opravljene na živalskem tkivu.

Analiza besedil je potekala glede na mesto nezaceljenega zloma, čas od zloma, starost ter spol bolnikov, vrsto terapije, parametre terapije ter rezultate terapije.

4 REZULTATI

V pregled literature smo po pregledu podatkovne zbirke vključili deset raziskav, ki so ustrezale vključitvenim kriterijem.



Slika 2: Procesogram pregleda iskalne strategije

V pregled smo vključili pet člankov, kjer so kot obliko terapije uporabili UGV (Elster et al., 2010; Xu et al., 2009; Kuo et al., 2015; Cacchio et al., 2009 ter Haffner et al., 2016) ter pet člankov, kjer so uporabili UZ (Biglari et al., 2016; Schofer et al., 2010; Rutten et al., 2007; Jingushi et al., 2007 ter Hemery et al., 2011). Pristopi zbiranja podatkov pri raziskavah so bili podobni, rezultate so večinoma zbirali vsaj eno leto ali več, v eni ali več institucijah, v eni ali več državah.

4.1 Značilnosti bolnikov

V raziskavah so avtorji o bolnikih podali osnovne demografske podatke. Povprečno so bili stari od 30 do 47 let. V raziskavi, ki so jo izvedli Jingushi in sodelavci (2007), niso podali povprečne starosti bolnikov. V vseh raziskavah je bil večji delež moških, največji delež moških je bil v raziskavi, ki so jo izvedli Biglari in sodelavci (2016), kjer je bilo 56 moških in 5 žensk. Raziskave, kjer so kot obliko terapije uporabili UGV, so zajemale večji vzorec bolnikov v primerjavi z raziskavami pri katerih so izvajali terapijo z UZ. Največji vzorec pri terapiji z UGV je bil v raziskavi Elsterja in sodelavcev (2010) in sicer 172 bolnikov, najmanjši pa pri raziskavi, ki so jo izvedli Kuo in sodelavci (2015), kjer je bilo le 22 bolnikov. Schofer in sodelavci (2010) so pri terapiji z UZ uporabili vzorec s 101 bolnikom, Hemery in sodelavci (2011) pa vzorec 14 bolnikov. V tabelah 1 in 2 so opisani podrobnejši podatki.

Pomanjkanje mišic na anteriorni ter medialni strani golenice, poveča njeno dovzetnost za nastanek nezaceljenega zloma. Nezaceljeni zlomi golenice so zelo neodzivni na zdravljenje in pogosto potrebujejo večkratne intervencije v obdobju od nekaj mesecev do več let (Elster et al., 2010). Pri vzorcu, ki so ga uporabili v pregledanih raziskavah je največ nezaceljenih zlomov bilo ravno v področju golenice ($N = 565/760$). Nekatero raziskavo so obravnavale samo nezaceljene zlome v področju golenice (Elster et al., 2010; Haffner et al., 2016; Rutten et al., 2007). Pri drugih raziskavah so poleg golenice obravnavali še nezaceljene zlome v področju stegenice, podlahtnice, koželjnice ter nadlahtnice. Kuo in sodelavci (2015) so kot vzorec vzeli le nezaceljene zlome v področju stegenice in so s tem edini, ki niso obravnavali nezaceljenih zlomov golenice. Jingushi in sodelavci (2007) so obravnavali odloženo celjenje ter nezaceljene zlome, medtem ko so Schofer in sodelavci (2010) obravnavali le odloženo celjenje in sicer v področju golenice.

Tabela 1: Značilnosti bolnikov v raziskavah, kjer so kot obliko terapije uporabili fokusne udarne globinske valove

Avtorji	Vrsta terapije	Lokacija nezaceljenega zloma (število bolnikov)	Velikost vzorca ter spol (M/Ž)	Povprečna starost v letih (SO)
Elster et al., 2010	FUGV	golenica (172)	172 (122/50)	44,6 ± 14,4
Xu et al., 2009	FUGV	stegnenica (22), golenica (28), podlahtnica (1), koželjnica (5), nadlahtnica (13)	69 (44/25)	38,1 ± 12,3
Kuo et al., 2015	FUGV	stegnenica (22)	22 (13/9)	30
Cacchio et al., 2009	FUGV	stegnenica (34), golenica (67), podlahtnica (15), koželjnica (10)	126 (93/33)	42,7 ± 5,9
Haffner et al., 2016	FUGV	golenica (52)	52 (46/6)	47,7 ± 15,1
Skupaj	FUGV	stegnenica (78), golenica (319), podlahtnica (16), koželjnica (15), nadlahtnica (13)	441 (307/129)	/

Legenda: FUGV = fokusni udarni globinski valovi

Tabela 2: Značilnosti bolnikov v raziskavah, kjer so kot obliko terapije uporabili pulzni ultrazvok nizke intenzitete

Avtorji	Vrsta terapije	Lokacija nezaceljenega zloma (število bolnikov)	Velikost vzorca ter spol (M/Ž)	Povprečna starost v letih (SO)
Biglari et al., 2016	UZ	nadlahtnica (7), koželjnica (3), stegnenica (11), golenica (35), drugo (5)	61 (56/5)	45,4 ± 9,81
Hemery et al., 2011	UZ	stegnenica (3), golenica (11)	14 (11/3)	39 ± 13,3
Schofer et al., 2010	UZ	golenica (101)	101 (77/24)	43,8 ± 13,3
Rutten et al., 2007	UZ	golenica (71)	71 (56/15)	40
Jingushi et al., 2007	UZ	nadlahtnica (13), koželjnica (1), podlahtnica (8), stegnenica (22), golenica (28)	72 (52/20)	/
Skupaj	UZ	stegnenica (36), golenica (246), podlahtnica (8), koželjnica (4), nadlahtnica (20), drugo (5)	319 (252/67)	/

Legenda: UZ = ultrazvok

4.2 Značilnosti terapije s fokusnimi udarnimi globinskimi valovi

Parametri med posameznimi raziskavami, kjer so kot obliko terapije uporabili FUGV, se razlikujejo. Elster in sodelavci (2018) so edini navedli čas trajanja posamezne terapije s FUGV in sicer od 20 do 60 minut, pri drugih raziskavah čas ni naveden. Terapijo s FUGV so izvajali pod lokalno ali splošno anestezijo. Bolniki so na dan terapije čez noč ostali v bolnišnici na opazovanju, čeprav gre pri FUGV za neinvazivno terapijo, obstajajo pa določena tveganja za bolnike, ki se lahko pojavijo v obliki neželenih učinkov. Bolniki so večinoma prejeli dve terapiji (Elster et al., 2018; Xu et al., 2009 ter Haffner et al., 2016), eno terapijo so prejeli le v raziskavi, ki so jo izvedli Kuo in sodelavci (2015). Pri raziskavi, ki so jo izvedli Cacchio in sodelavci (2009), so bolniki prejeli 4 terapije, kar tudi predstavlja največje število terapij. Podrobnejši parametri so predstavljeni v tabeli 3.

Tabela 3: Značilnosti terapije s fokusnimi udarnimi globinskimi valovi

Avtorji	Parametri terapije				Število prejetih terapij (delež bolnikov)			
	Kost /skupina	Število impulzov	Frekvenca	Gostota energijskega toka	1	2	3	4
Elster et al., 2018	/	4000 do 12000 impulzov	/	/	79,7 %	15,1 %	4,7 %	/
Xu et al., 2009	stegenica	6000 do 10000 impulzov	/	0,62 mJ/mm ²	98,5 %	1,5 %	/	/
	nadlahtnica	4000 impulzov	/	0,56 mJ/mm ²				
	koželjnica in podlahtnica	3000 impulzov	/	0,56 mJ/mm ²				
Kuo et al., 2015	/	3000 impulzov	/	0,58 mJ/mm ²	100 %	/	/	/
Haffner et al., 2016	/	3000 do 4000 impulzov	4 Hz	0,40 mJ/mm ²	69,57 %	31,43 %	/	/
Cacchio et al., 2009	skupina 1	4000 impulzov	7,5 MHz	0,40 mJ/mm ²	/	/	/	100 % (pri skupini 1 in 2)
	skupina 2	4000 impulzov	/	0,70 mJ/mm ²				
	skupina 3 (operativno zdravljenje): intramedularna fiksacija s kirurškimi žebli (N = 21); fiksacija s ploščicami (N = 10) in kombinacija fiksacije z kirurškimi žebli in ploščicami (N = 11).							

4.3 Značilnosti terapije s pulznim ultrazvokom nizke intenzitete

Pri terapiji z uporabo PUNI so raziskovalci uporabili podobne parametre. Trajanje posamezne terapije je bilo 20 minut, večinoma vsak dan. V določenih primerih, ko so za imobilizacijo uporabili mavčno oblogo, so Exogen napravo namestili na mesto v mavcu nad zlomom, kjer je potem bil ves čas obravnave. Bolnike so v raziskavi, ki so jo izvedli Hemery in sodelavci (2016), obravnavali najmanj in sicer 3 mesece, največ pa 5 mesecev v raziskavi Biglarija in sodelavcev (2016). V tabeli 4 so navedeni podrobnejši podatki.

Tabela 4: Značilnosti terapije s pulznim ultrazvokom nizke intenzitete

Avtorji	Parametri terapije				Trajanje posamezne terapije	Trajanje obravnave
	Frekvenca	Jakost	Trajanje pulza	Frekvenčna modulacija		
Biglari et al., 2016	1,5 MHz	30 mW/cm ²	200 μs	1 kHz	20 minut	167,4 ± 54,8 dni
Hemery et al., 2011	/	30 mW/cm ²	/	/	20 minut	91 dni
Schofer et al., 2010	1,5 MHz	30 mW/cm ²	200 μs	1 kHz	20 minut	112 dni
Rutten et al., 2007	1,5 MHz	30 mW/cm ²	200 μs	1 kHz	20 minut	188 dni (52-739)
Jingushi et al., 2007	1,5 MHz	30 mW/cm ²	200 μs	1 kHz	/	≥ 90 dni

4.4 Uspešnost terapije

V raziskavi, ki so jo izvedli Haffner in sodelavci (2016), je bila uspešnost celjenja nezaceljenih zlomov golenice 88,5 % (N = 46/50), glede na odstotke je to najvišja vrednost v primerjavi z drugimi raziskavami. Visok odstotek uspešnosti terapije z UGV so imeli tudi v raziskavi, ki so jo izvedli Elster in sodelavci (2010), 80,2 % (N = 138/172). Najnižji odstotek uspešnosti celjenja z uporabo UGV so imeli pri raziskavi, ki so jo izvedli Kuo in sodelavci (2015), 63,6 % (N = 14/22). Pri raziskavi, ki so jo izvedli Biglari in sodelavci (2016), je bila terapija s PUNI uspešna le v 32,8 % (N = 20/61), obravnavali pa so nezaceljene zlome v področju nadlahtnice, koželjnice, stegenice, golenice ter drugo. Pri preostalih 67,2 % bolnikov (N = 41), terapija s PUNI ni bila uspešna in je bila potrebna operativna obravnava. Največ uspeha pri terapiji s PUNI so imeli v raziskavi, ki so jo izvedli Hemery in sodelavci (2011), 79 % (N = 11/14). Jingushi in sodelavci (2007), so v raziskavo, kjer so obravnavali odloženo celjenje in nezaceljene zlome vključili 72 bolnikov, dosegli pa so 75 % uspeh. Podrobnejši podatki so predstavljeni v tabeli 5.

Klinična ocena zdravljenja zlomov je temeljila na radiografskih posnetkih in kliničnih izvidih (Hak et al., 2014). V večini pregledanih raziskav (Elster et al., 2010; Xu et al., 2009; Kuo et al., 2015; Cacchio et al., 2009; Biglari et al., 2016; Schofer et al., 2010; Jingushi et al., 2007 ter Hemery et al., 2011) so radiološko slikanje ponovili vsaj trikrat v obdobju enega leta po obravnavi s tem so spremljali potek celjenja, ter v kakšnem času je prišlo do popolnega celjenja. Kuo in sodelavci (2015) so edini slikanje izvedli vsak mesec v trajanju enega leta. Največkrat so izvedli anteroposteriorno ter lateralno slikanje (Elster et al., 2010; Cacchio et al., 2009; Schofer et al., 2010), pri drugih raziskavah niso podali podrobnejših podatkov glede radiološkega slikanja.

Tabela 5: Uspešnost terapije

Avtorji	Oblika terapije	Število bolnikov (N)	Uspešnost terapije (%)
Elster et al., 2010	UGV	172	80,2 %
Xu et al., 2009	UGV	69	75,8 %
Kuo et al., 2015	UGV	22	63,6 %
Cacchio et al., 2009	UGV	126	Skupina 1: 70 % Skupina 2: 71 % Skupina 3: 74 %
Haffner et al., 2016	UGV	52	88,5 %
Skupaj	UGV	441	/
Biglari et al., 2016	UZ	61	32,8 %
Schofer et al., 2010	UZ	101	Mineralna gostota kosti je 34 % večja v testni skupini, ki je uporabljala UZ v primerjavi s kontrolno skupino.
Rutten et al., 2007	UZ	71	73 %
Jingushi et al., 2007	UZ	72	75 %
Hemery et al., 2011	UZ	14	79 %
Skupaj	UZ	319	/

Legenda: UZ = ultrazvok, UGV = udarni globinski valovi

5 RAZPRAVA

S pregledom literature smo želeli primerjati učinkovitost terapije s FUGV v primerjavi s terapijo PUNI pri celjenju nezaceljenih zlomov dolgih kosti. Pregledali smo deset člankov, v petih člankih so kot obliko terapije uporabili FUGV, ter v drugih petih PUNI.

Nezaceljeni zlomi predstavljajo velik izziv pri zdravljenju zlomov kosti. Kljub različnim operativnim tehnikam in uporabi osteosintetskih materialov, se nekateri nezaceljeni zlomi ne zacelijo. Pri celjenju odloženega celjenja in nezaceljenih zlomov poleg operativnih postopkov uporabljajo še različne metode zdravljenja, kot so pulzirajoče magnetno polje, električna stimulacija, UGV ter UZ, vendar nobena od teh metod še ni znanstveno potrjena kot 100% učinkovita pri celjenju (Xu et al., 2009; Biglari et al., 2016 ter Rutten et al., 2007).

Elster in sodelavci (2010) so nezaceljene zlome kategorizirali glede na čas od nastanka zloma. Definirali pa so ga kot zlom, ki: 1) mu ni uspelo doseči kortikalne kontinuitete na treh od štirih nivojev kortikalne kosti, kljub operativnim ali neoperativnim intervencijam v trajanju 6 mesecev ali več; 2) ni pokazal nobenih radiografskih sprememb v času 3 zaporednih mesecev in je bil povezan z nezmožnostjo obremenjevanja poškodovane okončine, bolečino pri palpaciji ali gibanju na mestu zloma, v trajanju 6 mesecev po poškodbi. Medtem ko so ga Xu in sodelavci (2009) opredelili kot neuspešno celjenje kosti več kot 6 mesecev po zlomu ali prejšnji operaciji, z očitno izgubo kostnine, ki je vidna na radiografskih posnetkih. Pri rezultatih raziskav moramo upoštevati tudi to, da so avtorji različno opredelili, kdaj odloženo celjenje postane nezaceljeni zlom. Glede na to, da stroka ni še natančno opredelila, kdaj je odloženo celjenje nezaceljenje ali psevdartroza, bi bilo treba izvesti več različnih raziskav oziroma primerjati več raziskav pri katerih bi kriteriji vključitve bili enaki. Ravno tako moramo to upoštevati pri našem pregledu literature; čeprav smo zajeli odloženo celjenje in nezaceljene zlome dolgih kosti, le-ta niso enako opredeljena v vseh raziskavah, tudi lokacija ni enaka. Smiselno bi bilo narediti pregled literature, pri katerem bi se opredelili le za eno vrsto nezaceljenih zlomov (hipertrofični ali atrofični) ter na lokacijo le-teh. Glede na to, da je veliko število nezaceljenih zlomov v področju golenice, bi to bila smiselna izbira.

V raziskavi, ki so jo izvedli Xu in sodelavci (2009), je bila terapija z UGV uspešna pri 75,8 % bolnikov, hipertrofični nezaceljeni zlomi so se zacelili v 90 %, terapija pa ni bila

uspešna pri nobenem atrofičnem nezaceljenem zlomu. Kuo in sodelavci (2015) so obravnavali le atrofične nezaceljene zlome v področju stegenice, dosegli pa so 63,6 % uspešnost. Če primerjamo parametre, ki so jih uporabili v teh raziskavah (Kuo et al., 2015 ter Xu et al., 2009) opazimo večjo razliko le pri številu impulzov, frekvenca je bila enaka v obeh raziskavah, pri gostoti energijskega toka pa je bila prisotna le manjša razlika. Glede na ugotovljeno bi lahko predvidevali, da ima število impulzov vpliv na celjenje atrofičnih nezaceljenih zlomov, ki zaradi svojih anatomskih značilnosti predstavljajo veliko težavo in izziv pri celjenju. Medtem ko so hipertrofični nezaceljeni zlomi povezani z mehansko nestabilnostjo, so atrofični nezaceljeni zlomi povezani z zmanjšano vaskularizacijo (Hak, 2011). Upoštevati moramo tudi velikost vzorca, ki je v obeh raziskavah majhen; da bi potrdili to, kar predvidevamo, bi bilo treba izvesti raziskavo z večjim vzorcem, pri kateri bi obravnavali le atrofične nezaceljene zlome. Priporočljivo bi bilo primerjati večje število impulzov z manjšim številom impulzov ter imeti še kontrolno skupino s placebo učinkom. Lahko bi nekoliko spremenili tudi frekvenco ter gostoto energijskega toka, da bi ugotovili, če bi prišlo do kakšnih sprememb.

Elster in sodelavci (2010) priporočajo, kot najbolj optimalno obliko zdravljenja nezaceljenih zlomov, uporabo UGV, ki ji sledi imobilizacija. Glede na podatke, ki so jih pridobili, trdijo, da so UGV varen in izvedljiv način zdravljenja nezaceljenih zlomov. V raziskavi, ki so jo izvedli Haffner in sodelavci (2016), je uspešnost celjenja nezaceljenih zlomov golenice bila 88,5 %, glede na odstotke je to najvišja vrednost v primerjavi z drugimi raziskavami. Iz tega bi lahko sklepali, da so parametri terapije z UGV, ki so jih uporabljali v tej raziskavi (3000 do 4000 impulzov; gostota energijskega toka $0,40 \text{ mJ/mm}^2$ ter frekvenca 4 Hz) najbolj primerni za zdravljenje nezaceljenih zlomov.

Pri raziskavah, kjer so kot obliko terapije uporabili PUNI, so parametri terapije večinoma enaki, vendar sta oblika in lokacija nezaceljenih zlomov različni. Lahko sklepamo, da zaradi tega verjetno niso dobili enakih rezultatov, ravno tako tudi trajanje obravnave ni enako pri vseh, povprečje je 3 mesece, le pri raziskavi, ki so jo izvedli Biglari in sodelavci (2016), je povprečna obravnava trajala okoli 5 mesecev. Glede na uspešnost terapije 32,8 % (Biglari et al., 2016) lahko predvidevamo, da daljši čas obravnave v primerjavi s krajšim, nima boljšega vpliva na celjenje. Ker so parametri enaki, ne moremo kakovostno primerjati raziskave, kjer so kot obliko terapije uporabili PUNI. Če bi bili parametri različni, bi lahko primerjali rezultate pri različnih parametrih ter predvidevali, kateri

parametri so učinkovitejši pri celjenju nezaceljenih zlomov, kot smo to naredili pri raziskavah, kjer so kot obliko terapije uporabili UGV. Mundi in sodelavci (2009) so v pregled literature vključili sedem raziskav, pri treh raziskavah so ugotovili, da uporaba PUNI skrajša čas celjenja zlomov, medtem ko pri štirih raziskavah niso prišli do te ugotovitve. Trenutna mnenja o uporabi PUNI pri celjenju zlomov so si nasprotujoča. Visokokakovostne randomizirane raziskave kažejo, da z uporabo te oblike ultrazvoka lahko pospešijo celjenje zlomov, vendar tega ne morejo z gotovostjo trditi. Ugotavljajo, da ima terapija s PUNI učinek na celjenje kosti, vendar je ta odvisen od več faktorjev kot so vrsta zloma, pristop k oskrbi zloma ter začetek terapije. Da bi dokončno potrdili učinek te oblike ultrazvoka na celjenje kosti, bi bilo treba narediti več randomiziranih kontroliranih raziskav z ustrezno velikostjo vzorca (Mundi et al., 2009).

Če primerjamo rezultate raziskav, pri katerih so uporabili UGV v primerjavi s PUNI, opazimo večji odstotek uspešnosti terapije z UGV iz tega bi lahko predvidevali, da je terapija z UGV nekoliko uspešnejša pri zdravljenju nezaceljenih zlomov. Upoštevati moramo tudi kakovost raziskav, ki smo jih uporabili v pregledu ter njihovo sestavo, saj nekatere raziskave niso toliko kakovostne in ne vsebujejo klinično pomembnih ugotovitev. Od vseh raziskav, ki smo jih vključili v pregled literature je bila le raziskava, ki so jo izvedli Schofer in sodelavci (2010) ocenjena po PEDro lestvici (angl.: Physiotherapy evidence database) in sicer z oceno 7/10. Če bi želeli z gotovostjo potrditi naše ugotovitve bi bilo treba primerjati več kakovostnih raziskav, ki bi bile zasnovane na enak oziroma podoben način in bi vsebovale eksperimentalno ter kontrolno skupino, čas od nastanka zloma bi bil približno enak, ravno tako bi moral biti čas trajanja terapije enak.

V nekaterih raziskavah so poročali o lokalnih komplikacijah po terapiji z UGV, pri nekaterih bolnikih so se pojavili edem mehkega tkiva, petehinije ali hematomi, ki so se zacelili spontano v roku enega tedna. Večinoma so jim priporočili polaganje ledene obloge čez mesto, na katerem so aplicirali UGV (Elster et al., 2010; Xu et al., 2009; Kuo et al., 2015; Cacchio et al., 2009 ter Haffner et al. 2016). Bolnikom, pri katerih je bila prisotna bolečina, so predpisali nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR), ki so jih jemali 3 dni po terapiji. Po terapiji s PUNI niso poročali o pojavu nobenih lokalnih komplikacij (Biglari et al., 2016; Schofer et al., 2010; Rutten et al., 2007; Jingushi et al., 2007 ter Hemery et al., 2011). Terapija z UGV je agresivnejša metoda zdravljenja v primerjavi z UZ, vendar je še

vedno prisotno manjše tveganje kot pri operativnem zdravljenju, okrevanje je hitrejše in terapija ne pušča brazgotin.

6 ZAKLJUČEK

Namen pregleda literature je bil primerjati učinkovitost terapije s FUGV v primerjavi s terapijo s PUNI pri celjenju nezaceljenih zlomov dolgih kosti. Po pregledu literature smo v zaključno delo vključili deset raziskav, ki so ustrezale vključitvenim kriterijem.

Glede na pregledane raziskave bi lahko predvidevali, da je terapija z UGV nekoliko boljša izbira pri zdravljenju nezaceljenih zlomov dolgih kosti, v primerjavi s terapijo z uporabo PUNI. Parametri, ki bi jih priporočali, so: 3000 do 4000 impulzov, gostota energijskega toka $0,40 \text{ mJ/mm}^2$ ter frekvenca 4 Hz. V našem pregledu smo zajeli le deset raziskav; da bi lažje z gotovostjo potrdili našo domnevo, bi bilo treba narediti pregled literature, ki bi imel nekoliko drugačne vključitvene kriterije ter zajemal večje število kakovostnih raziskav, ki bi potrdile našo domnevo.

Ker stroka še vedno ni enotna glede točne definicije, kdaj odloženo celjenje postane nezaceljenje ter le to napreduje do psevdootroze, bi bilo treba najti rešitev, ter potrditi skupno klasifikacijo, s tem bi olajšali delo vsem, ki delajo na tem področju. Še danes se najbolj uporablja klasifikacijski sistem, ki sta ga razvila Weber in Cech leta 1976 in je zdaj že precej zastarel, saj je od tega minilo več kot štirideset let (Frölke et al., 2007). Glede na težave, ki jih predstavljajo atrofični nezaceljeni zlomi, ter njihovo število, bi bilo treba izvesti več raziskav, s katerimi bi preučili različne metode zdravljenja le-teh in njihovo učinkovitost. Ker so v raziskavah, kjer so uporabili PUNI, imeli občutno manjši odstotek uspešnosti, v primerjavi z UGV, uporabili pa so večinoma enake parametre, bi bilo smiselno narediti raziskavo, kjer bi primerjali različne parametre terapije s PUNI pri zdravljenju nezaceljenih zlomov.

7 LITERATURA IN DOKUMENTACIJSKI VIRI

Behrens BJ, Michlovitz SL (1996). *Physical agents: theory and practice for the physical therapist assistant*. 1st ed. Philadelphia: F.A. Davis Company, 95.

Biglari B, Yildirim TM, Swing T, Bruckner T, Danner W, Moghaddam A (2016). Failed treatment of long bone nonunions with low intensity pulsed ultrasound. *Arch Orthop Trauma Surg* 136(8): 1121-34. doi: 10.1007/s00402-016-2501-1.

Cacchio A, Giordano L, Colafarina O et al. (2009). Extracorporeal shock-wave therapy compared with surgery for hypertrophic long-bone nonunions. *J Bone Joint Surg Am* 91(11): 2589-97. doi: 10.2106/JBJS.H.00841.

Cameron MH (2013). *Physical agents in rehabilitation, from research to practice*. 4th ed. Missouri: Elsevier, 173-201.

Chao EY, Inoue N. (2003). Biophysical stimulation of bone fracture repair, regeneration and remodelling. *Eur Cell Mater* (6): 72–84. doi: 10.22203/eCM.v006a07

Delius M (2002). Twenty years of shock wave research at the Institute for surgical research. *Eur Surg Res* 34(1-2): 30-6. doi: 10.1159/000048884

Draper, DO (2014). Facts and misfits in ultrasound therapy: steps to improve your treatment outcomes. *Eur J Phys Rehabil Med* 50(2): 209-16.

Elliott DS, Newman KJH, Forward DP, Hahn DM, Ollivere B, Kojima K, Moran CG (2016). A unified theory of bone healing and nonunion. *Bone Joint J* 98-B(7): 884–91. doi: 10.1302/0301-620X.98B7.36061

Elster EA, Stojadinovic A, Forsberg J, Shawen S, Andersen RC, Schaden W (2010). Extracorporeal shock wave therapy for nonunion of the tibia. *J Orthop Trauma* 24(3): 133-41. doi: 10.1097/BOT.0b013e3181b26470.

Erdogan Ö, Esen E (2009). Biological aspects and clinical importance of ultrasound therapy in bone healing. *J Ultrasound Med* 28(6): 765–76. doi: 10.7863/jum.2009.28.6.765

Freeland AE, Jabaley ME, Hughes JL (1986). Delayed union, nonunion, and pseudarthrosis. In: Stable fixation of the hand and wrist. 1st ed. New York: Springer, 167-78. doi: 10.1007/978-1-4613-8640-7_41

Frölke JP, Patka P (2007). Definition and classification of fracture non-unions. *Injury* 38(2): 19–22. doi:10.1016/s0020-1383(07)80005-2

Ha CH, Kim S, Chung J, An SH, Kwon K (2013). Extracorporeal shock wave stimulates expression of the angiogenic genes via mechanosensory complex in endothelial cells: mimetic effect of fluid shear stress in endothelial cells. *Int J Cardiol* 168(4): 4168–77. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.07.112.

Haffner N, Antonic V, Smolen D et al. (2016). Extracorporeal shockwave therapy (ESWT) ameliorates healing of tibial fracture non-union unresponsive to conventional therapy. *Injury* 47(7): 1506-13. doi: 10.1016/j.injury.2016.04.010.

Hak DJ (2011). Management of aseptic tibial nonunion. *J Am Acad Orthop Surg* 19(9): 563-73. doi: 10.5435/00124635-201109000-00007

Hak DJ, Fitzpatrick D, Bishop JA et al. (2014). Delayed union and nonunions: Epidemiology, clinical issues, and financial aspects. *Injury* 45(2): 3–7. doi:10.1016/j.injury.2014.04.002

Harrison, A, Lin S, Pounder N, Mikuni-Takagaki Y (2016). Mode and mechanism of low intensity pulsed ultrasound (LIPUS) in fracture repair. *Ultrasonics* 70: 45-52. doi: 10.1016/j.ultras.2016.03.016.

Hemery X, Ohl X, Saddiki R, Barresi L, Dehoux E (2011). Low-intensity pulsed ultrasound for non-union treatment: a 14-case series evaluation. *Orthop Traumatol Surg Res* 97(1): 51-7. doi: 10.1016/j.otsr.2010.09.016.

Herman S, Antolič V, Pavlovčič V (2006). *Ortopedija*. samozal, 223-8.

Jingushi S, Mizuno K, Matsushita T, Itoman M (2007). Low-intensity pulsed ultrasound treatment for postoperative delayed union or nonunion of long bone fractures. *J Orthop Sci* 12(1): 35-41. doi: 10.1007/s00776-006-1080-3

Kuo SJ, Su IC, Wang CJ, Ko JY (2015). Extracorporeal shockwave therapy (ESWT) in the treatment of atrophic non-unions of femoral shaft fractures. *Int J Surg* 24(Pt B): 131-4. doi: 10.1016/j.ijssu.2015.06.075

Leighton R, Watson JT, Giannoudis P, Papakostidis C, Harrison A, Steen RG (2017). Healing of fracture nonunions treated with low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS): A systematic review and meta-analysis. *Injury*. 48(7): 1339-47. doi: 10.1016/j.injury.2017.05.016.

Mundi R, Petis S, Kaloty R, Shetty V, Bhandari M (2009). Low-intensity pulsed ultrasound: fracture healing. *Indian J Orthop* 43(2): 132-40. doi:10.4103/0019-5413.50847

Pfeifer M, Krokter TK (2014). The impact of physical activity on bone health. *Zdrav Vestn* 83(11): 792-801.

Romeo P, Lavanga V, Sansone V (2013). Clinical application of extracorporeal shock wave therapy in musculoskeletal disorders: a review. *Med Princ Pract* 23(1): 7–13. doi: 10.1159/000355472

Rutten S, Nolte PA, Guit GL, Bouman DE, Albers GH (2007). Use of low-intensity pulsed ultrasound for posttraumatic nonunions of the tibia: a review of patients treated in the Netherlands. *J Trauma* 62(4): 902-8. doi: 10.1097/01.ta.0000238663.33796.fb

Schmitz C, Csaszar N B, Milz S et al. (2015). Efficacy and safety of extracorporeal shock wave therapy for orthopedic conditions: a sistematic review on studies listed in the PEDro database. *Br Med Bull* 116(1): 115-38. doi: 10.1093/bmb/ldv047.

Schofer MD, Block JE, Aigner J, Schmelz A (2010). Improved healing response in delayed unions of the tibia with low-intensity pulsed ultrasound: results of a randomized sham-controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord* 11(1): 229. doi: 10.1186/1471-2474-11-229.

van der Worp H, van den Akker-Scheek I, van Schie H, Zwerver J (2013). ESWT for tendinopathy: technology and clinical implications. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 21(6): 1451-58. doi: 10.1007/s00167-012-2009-3.

Wang CJ, Schaden W, Ko JY (2018). Shockwave medicine. Basel: Karger, 1-16. doi: 10.1159/isbn.978-3-318-06313-4.

Watson JT, Giannoudis P, Papakostidis C, Harrison A, Steen RG (2017). Healing of fracture nonunions treated with low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS): A systematic review and meta-analysis. *Injury* 48(7): 1339–47. doi: 10.1016/j.injury.2017.05.016.

White TD, Folkens PA (2005). The human bone manual. 1st ed. Missouri: Elsevier, 31-48

Xu JK, Chen HJ, Li XD et al. (2012). Optimal intensity shock wave promotes the adhesion and migration of rat osteoblasts via integrin β 1-mediated expression of phosphorylated focal adhesion kinase. *J Biol Chem* 287(31): 26200-12. doi: 10.1074/jbc.M112.349811.

Xu ZH, Jiang Q, Chen DY, Xiong J, Shi DQ, Yuan T, Zhu XL (2009). Extracorporeal shock wave treatment in nonunions of long bone fractures. *Int Orthop* 33(3): 789-93. doi: 10.1007/s00264-008-0553-8.