

가토 태자의 하악골골절 치유에 관한 조직학적 연구

계명대학교 의과대학 성형외과학교실

홍성주·한기환·강진성

=Abstract=

A HISTOLOGICAL STUDY OF MANDIBULAR FRACTURE HEALING IN THE FETAL RABBIT

Sung Joo Hong, M.D., Kih Wan Han, M.D., Jin Sung Kang, M.D.

*Department of Plastic Surgery Keimyung University
School of Medicine Taegu, Korea*

Sangpyo Kim, M.D.

*Department of Pathology
Keimyung University School of Medicine*

Although clinical and experimental findings have demonstrated that fetal soft-tissue wounds heal without scarring, very little is known about the process of fetal bone healing. This study examined fetal membranous bone healing in utero, histologically, without fracture fixation in a fetal rabbit model. Our study group consisted of 50 live fetuses (from 30 New Zealand White rabbit). An incisional fracture of the fetal mandibular body was performed on fetal rabbit at 24 days' gestation (term=31days) in utero. The other side mandibular body (not operated on) was used as a control. The specimens harvested 1, 3, 5, 7 and 10 days after fracture. Twenty-five fetuses survived the procedure and were alive at the time of harvest. Histologically, the incisional fracture sites demonstrated fibrin with little hemorrhage at 1 day. There was no evidence of hematoma formation or inflammatory reaction. At 3 days, there was no fibrin or inflammatory cells with more infiltration of mesenchymal cells in fracture sites. The fracture site demonstrated new bone formation at 5 days. At 7 days, the fracture sites healed with woven bone completely filling the fracture gap. The fracture sites demonstrated more mature bone at 10 days. The results of this study demonstrated that the fetal membranous bone healing was rapid and no evidence of hematoma formation or inflammatory reaction.

* 이 논문은 1994년도 한국학술진흥재단의 공모과제 연구비에 의하여 연구되었음.

I. 서 론

구순열, 구개열, 두개골조기유합증(craniosynostosis), 반안면왜소증(craniofacial microsomia) 등 여러가지 선천성 구개안면골기형은 출생후에 교정하더라도 미용 및 기능적으로 비교적 만족할 만한 결과를 얻을 수 있지만, 수술에 의한 반흔과 성장골의 손상 때문에 상당수의 환자에게서 이차적인 두개안면골 성장장애를 일으켜서 성장한 다음에 여러번의 추가 교정수술이 필요하게 된다. 만약 태아수술(fetal surgery)로써 반흔에 의한 연조직 구축이나 골성장 장애 없이 연조직 창상 및 골절성이 치유될 수 있다면 이상적인 결과를 기대할 수 있을 것이다.

지금까지의 동물 태수술의 경험에 의하면 태자(animal fetus) 연조직의 창상은 염증반응과 반흔 형성 없이 치유된다는 것이 밝혀졌다.¹⁻²⁾ 한편 태자의 골조직에 관한 연구는 최근에 들어와 시작되

었으며, Longaker 등(1992)³⁾은 양(lamb)의 태자에서 연골내골(endochondral bone)인 비골(fibula)의 골절상은 가골(callus) 형성과 이차적인 골성장 장애 없이 치유된다는 것을 밝혔다. 또 Slate 등(1993)⁴⁾은 경골(tibia)을 골절시킨 뒤 mini-plate로써 고정했을 때도 비슷한 결과를 나타내었다. 이처럼 외국에서는 태자수술에 관한 연구가 많이 시행되어서 이미 인체에 적용한 예⁵⁾도 있지만 국내에서는 가토 태자의 구순열 창상치유에 관한 연구⁶⁾ 정도의 수준에 머물러 있는 실정이다. 더우기 두개안면골의 대부분을 차지하는 막성골(membranous bone)에 관한 연구는 국내에 전무하여 태자의 안면골골절의 치유기전에 대해서는 전혀 밝혀진 것이 없는 형편이다.

이에 저자들은 미래에 시행하게 될 여러가지 선천성 두개안면골기형의 태수술에 중요한 과학적인 근거를 알아보고 또 경험을 쌓기 위해 뉴질랜드산 흰 토끼 태자(New Zealand White rabbit)의 하악



Fig. 1 Intraoperative photographs of mandibular fracture. (Left) A small incision is made over the left submandibular region. (Right) The middle portion of the mandibular body is sectioned with microscissors.

골체(mandibular body)를 선상골절시킨 뒤 그 치유과정을 시기별로 관찰해 보았다.

II. 재료 및 방법

미리 수태일을 알고 있는 임신 24일의 뉴질랜드 산 흰 토끼 30마리를 대상으로 태수술하였다. Ketamine HCl - acepromazine mealeate 혼합액 (15 mg/kg)과 2% pentothal sodium(5 mg/kg)을 각각 근육주사하여 진정시킨 다음, 2% pentothal sodium(5 mg/kg)의 정맥주사와 0.5% halothane-산소(3 liter/min)의 흡입으로 전신마취하였다. 사지를 고정시킨 다음, 하복부의 털을 깎고 povidone iodine 용액으로 소독하였으며, 항생제는 penicilline G(30만 단위)를 수술 직전 1회 근육 주사하였다. 정중선 복부절개를 통해 쌍각 모양의 자궁(bicornuated uterus)을 노출시킨 뒤, 한쪽 자궁벽에 쌈지봉합(purse string suture)을 한 다음 5~7mm 길이의 절개를 하여 태자의 안면부만 노출시켰다(Fig. 1). 수술현미경 아래에서 태자의 한쪽 하악부의 하면을 따라 전충절개하여 하악골을 노출시킨 뒤, 미세수술가위(microscissors)로써 하악골체의 중간 부위를 선상골절(linear fracture)시킨 다음, 골절편을 고정하지 않고 10-0 nylon으로 연조직만 봉합하였다. 태자를 자궁안으로 돌려준 다음, 부족한 양수는 섭씨 37도의 소독된 생리식염수로 보충하고 자궁벽의 절개부위는 미리 해두었던 쌈지봉합을 조여서 닫아 주었다. 절개한 복직근(rectus abdominis muscle)과 피부는 각각 3-0 혹견사로써 봉합하였다. 이때 대조군은 반대쪽 하악체로서 골절시키지 않았다.

골절후 제 1, 제 3 및 제 5일에 같은 마취방법 아래에서 제왕절개를 통해 태자를 분만시켜 조직학적으로 관찰하였으며, 그 뒤부터는 정상분만시켜 골절후 제 7, 제 10일에 관찰하였다. 조직학적 검사는 채취한 골조직을 10% 중성 포르말린 용액에 고정시킨 뒤 탈석회화(decalcification) 과정 없이 통상적인 방법으로 파라핀 블록을 만들어서 4~6 μ m 두께로 박절한 뒤, 통상의 hematoxylin-eosin 염색과 형성된 무충골(woven bone)의 석회화 정도를 보기 위한 von Kossa 염색을 각각 시행하여

그 치유과정을 광학현미경으로 검경하였다.

III. 결 과

30마리의 어미 토끼에서 50마리의 태자를 수술하여 제왕절개 및 자연분만 시켰을 때 25마리가 생존하여 50.0%의 생존률을 나타내었다.

조직학적 소견

1) 대조군

임신 25일에 가토 태자 하악골의 기본적인 조직학적 소견으로는 가장 바깥층에 간엽세포(mesenchymal cell)의 응축(condensation)이 관찰되었으며, 바로 아래에 무충골주(woven bone trabeculae)로 구성된 층이 형성되어 있었으며, 이를 무충골주는 간엽세포로 부터 분화된 골형성세포(osteogenic cell)들에 의해 둘러싸여져 있었다. 무충골주 사이에는 혈관과 결체조직(connective tissue)이 잘 발달되어 있었으며, 무충골주층의 내면에는 과골세포(osteoclastic cell)도 관찰되었다. 골절후 제 3, 제 5, 제 7 및 제 10일의 대조군은 모두 거의 비슷한 조직학적 소견을 보였으며, 단지 시일이 경과할수록 간엽세포가 더욱 응축되고 무충골 형성 및 석회화(calcification)가 점점 증가하는 경향을 보였다(Fig. 2).

2) 실험군

골절후 제 1일의 소견은 골절 부위에 출혈과 섬유소(fibrin)들이 관찰되었고, 경미한 간엽세포 침윤이 보였으며, 혈종형성(hematoma formation)이나 염증반응은 관찰되지 않았다(Fig. 3).

골절후 제 3일에는 무충골주가 소실된 부위에 활성화된 많은 간엽세포들이 침윤되어 있었으며, 혈관들의 증식도 동반되어 있었다. 섬유소양 물질(fibrinoid material)들은 거의 흡수되어 국소적으로 남아 있었다(Fig. 4).

골절후 제 5일에는 골절 부위의 일부분에서 침윤된 간엽세포들로 부터 석회화된 유골조직(osteoid tissue)이 활발히 형성되기 시작하여 체(mesh) 모양을 나타내었으며, 형성된 유골조직의

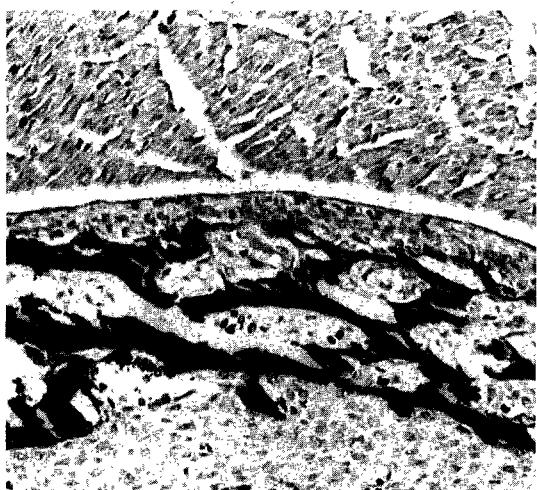
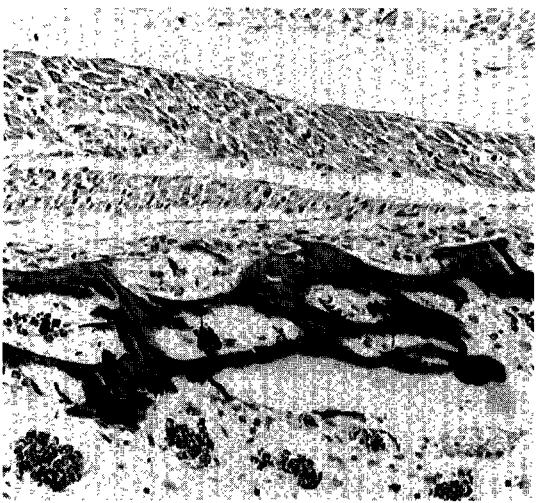
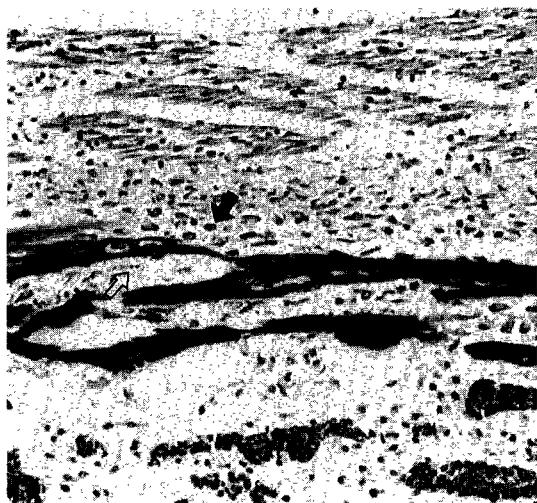
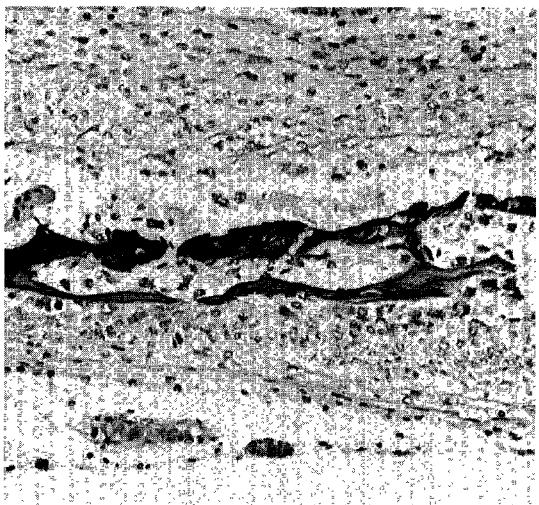
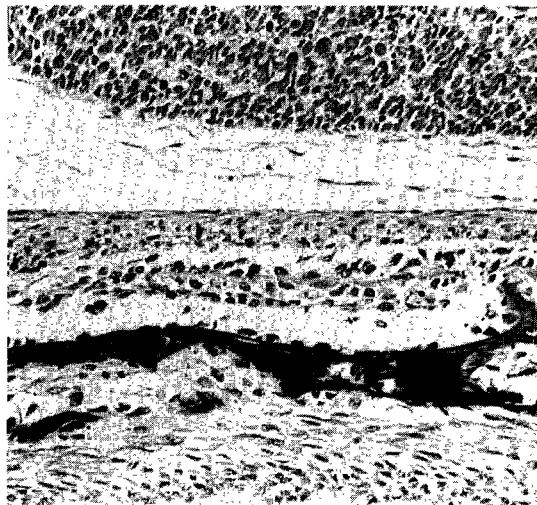


Fig. 2 Histology of control groups. (Above, left) One, (above, right) 3, (center, left) 5, (center, right) 7, (below) 10 days postoperatively. Common findings of each control group are : a laminar array of woven bone trabeculum is surrounded by mesenchymal cells (arrow) and a small area of vascularized connective tissue is seen between the woven bone trabeculum (outlined arrow). The extent of mesenchymal condensations and woven bone formations are increased gradually with time (H & E stain : X100).

내면에 파골세포가 나타났다(Fig. 5).

골절후 제 7일에는 골절 부위 전체가 석회화된

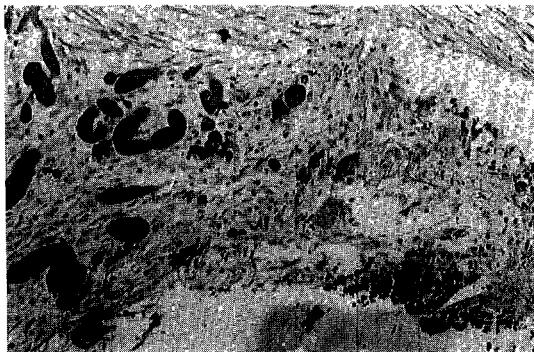


Fig. 3 Photomicrograph of one day after fracture. The fracture site is filled with the mild hemorrhage, fibrin, and mesenchymal cells (H & E stain : X100)

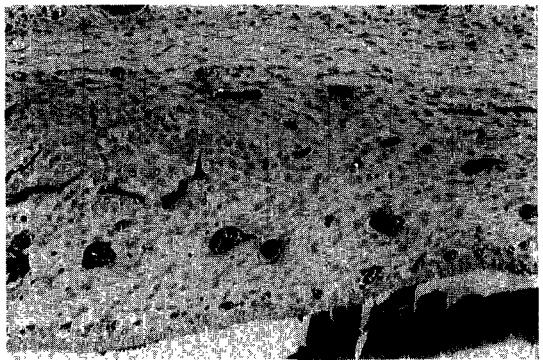


Fig. 4 Photomicrograph of three days after fracture. There is no fibrin or inflammatory cells with more infiltration of mesenchymal cells in fracture sites (H & E stain : X100)



Fig. 5 Photomicrograph of five days after fracture. A mesh-like calcified osteoid (arrow) is formed by means of modulation of mesenchymal cells (H & E stain : X100).

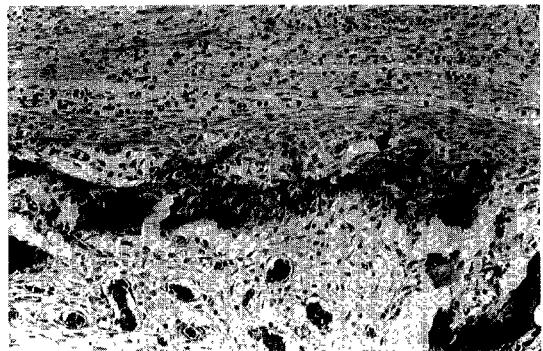


Fig. 6 Photomicrograph of seven days after fracture. New woven bone trabeculum (arrow) is seen in the entire area of bony gap (H & E stain : X100).

유골조직으로 대치되어 완전한 무충골 형태를 나타내기 시작하였으며, 형성된 무충골 내면에서 파골세포도 관찰되었다(Fig. 6).

골절후 제 10일에는 골절부위 전체에 무충골주가 형성되었으며, 간엽세포도 제일 바깥층에 응축되는 경향을 나타내어 같은 시기의 대조군과 거의 동일한 조직학적 형태를 나타내었다(Fig. 7).

von Kossa 염색했을 때 조직학적소견은 골절후 제 3일에는 간엽세포들이 유골조직을 형성하지 않았기 때문에 음성반응을 나타내었고, 골절후 제 5일부터 석회화되기 시작하여 제 7 및 제 10일군에

서는 그 정도가 심해지는 소견을 나타내었다(Fig. 8).

IV. 고 찰

동물실험을 통한 태수술은 1920년대부터 시행되었으며⁷, Barnard(1957)⁸는 Mongrel종 개 태자의 선천성 회장폐쇄(congenital ileal atresia)를, DeMyer와 Baird(1973)⁹는 쥐의 태자에서 뇌수종(hydrocephalus)을, Harrion 등(1980)¹⁰은 양의 태자에서 선천성 횡격막허니아(congenital diaphragmatic hernia)를 수술하였으며, Michejda

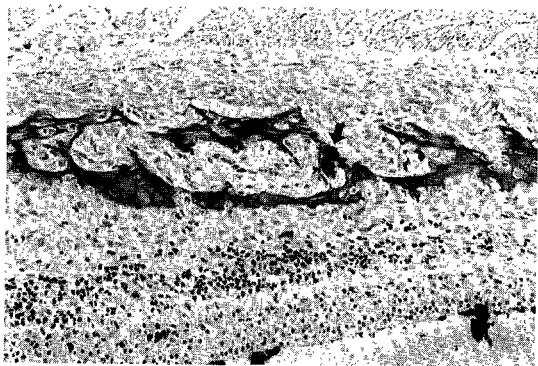


Fig. 7 Photomicrograph of ten days after fracture. The consolidation of woven bone trabeculum (arrow) is present and the original fracture line cannot be identified (H & E stain : X100).

등(1981)¹¹⁾은 원숭이 태자에서 동종골이식(allogeneic bone graft)을 시행하였다. 한편, 사람에서는 선천성 횡격막허니아¹²⁾, 선천성 뇌수증¹³⁾ 등 태아 때 수술하지 않으면 태아의 생명에 중대한 위험을 초래할 수 있는 질환에 한하여 1981년부터 태수술을 시행해 오고 있다⁵⁾.

성형외과영역에서의 태자 연조직에 관한 실험은 Hallock 등(1985)¹⁴⁾이 A/J종쥐 태자에서 자연발생된 구순열을 임신 17일에 수술하여 염증반응과 반흔형성 없이 치유되는 것을 관찰하였고, Hallock 등(1987)¹⁵⁾의 원숭이(rhesus monkey) 실험에서도 비슷한 결과를 얻었다. Longaker 등(1990)¹⁶⁾과 Stern 등(1992)¹⁷⁾은 임신 24일의 뉴질랜드산 흰 토끼 태자에게 인위적으로 일차성 구개열(cleft of primary palate)을 만들어서 교정했을 때도 염증반응과 반흔형성 없이 치유됨을 보고

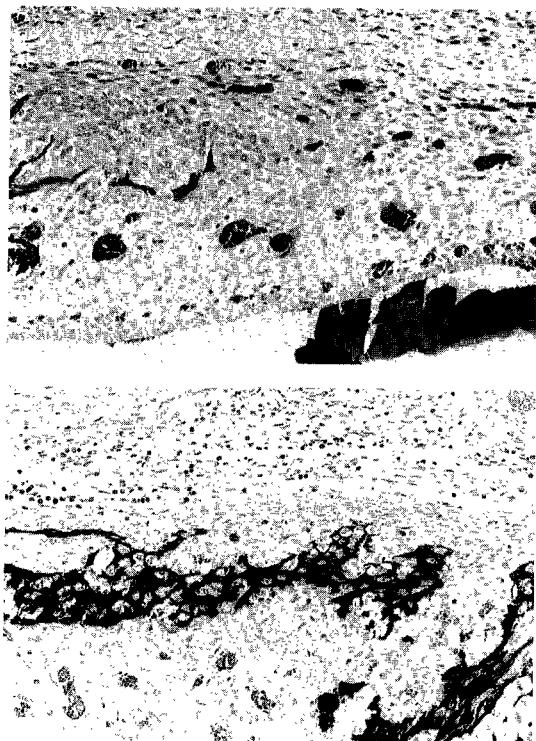
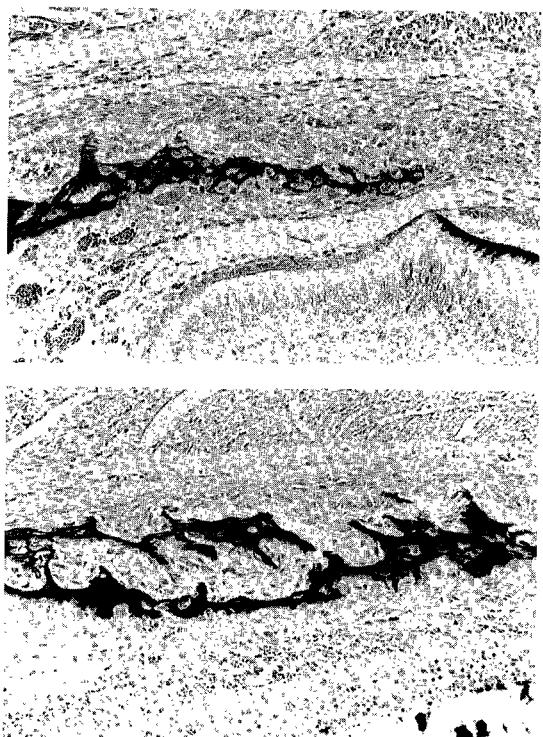


Fig. 8 Histology of fracture groups. (Above, left) Three days after fracture. A photomicrograph does not show the calcium deposits. (Above, right) Five, (below, left) 7 and (below, right) 10 days after fractures. Photomicrographs show that the calcium deposits are increased gradually in the new formed woven bone trabeculum with time (von Kossa stain : X100).



하였다. 태자의 골조직에 관한 실험은 Ris와 Wray(1972)¹⁸⁾가 임신 23~27일의 가토 태자 대퇴골(femur)을 골절시켜 생후 6일의 대조군과 비교하였을 때, 염증반응과 혈종형성은 더 적고, 가골형성은 더 많으며, 치유기간도 2일 정도 더 빨랐다고 한다. Slate 등(1993)⁴⁾은 경골(tibia)을 골절시킨 뒤 miniplate로써 고정하였을 때는 가골형성이 적고, miniplate 고정이 골의 성장에 영향을 미치지 않음을 밝혔다. 이렇듯 지금까지의 태자 골조직에 관한 연구는 연골내골에 국한 되었으며, 두 개안면골의 대부분을 차지하는 막성골에 관한 연구는 전무한 형편이다. 이에 국내에서 구하기 쉽고, 값이 비교적 싸며, 태자 수가 많은 뉴질랜드산 흰토끼를 이용하여 막성골인 하악골의 골절 치유과정을 알아보았다.

자궁 안에서 일어나는 골절상의 치유기전을 알아보기 위해서는 골의 발생학과 출생후의 치유기전을 이해할 필요가 있다. 골은 발생학적으로 연골내골화(endochondral ossification)나 막내골화(intramembranous ossification)를 거쳐 간엽조직(mesenchymal tissue)으로부터 만들어진다. 연골내골(endochondral bone)은 부분적으로 골화되는 유리연골(hyaline cartilage)로부터 형성되며, Meckel연골을 제외한 모든 연골내골은 연골부를 가진다.¹⁹⁾ 막성골(membranous bone)은 골화과정의 중간 단계인 연골내간질(endochondral matrix)의 형성 없이 간엽조직의 응축에 의해 바로 형성되기 때문에 그 과정이 연골내골화보다 단순하다. 또 골은 반흔형성 없이 재생될 수 있는 특유한 조직이다. 출생후 골절시킨 다음 견고하게 고정하지 않았을 때 일어나는 골절치유의 조직소견을 살펴보면 피질골(cortical bone)은 골막(periosteum)과 골내막(endosteum)에 있는 혈관이 손상되어 골절 부위에 혈종이 형성된다. 뒤 이은 염증기에 골막과 골내막으로부터 골생성세포(osteogenic cell)가 증식되며, 이 세포는 섬유성 혈관조직과 함께 혈종을 서서히 제거한다. 전위되지 않은 골절에서는 골내순환(endosteal circulation)이 골절치유 기간동안 내내 우세하지만, 전위된 골절 때는 골내막순환이 파열되기 때문에 골막순환(periosteal circulation)이 중요한 역할을 한다²⁰⁾. 또 골절

부위를 덮는 연조직도 중요한 혈액공급원이다. 초기의 치유단계에서 단단한 섬유조직, 섬유연골(fibrocartilage) 및 연골로 구성된 가골이 만들어진다. 골막순환과 골내막순환이 재결합되어 생기는 직경이 큰 혈관이 가골 안으로 관통하여 골생성세포를 골모세포(osteoblast)로 분화시키며, 골모세포는 미성숙한 실로 엮은 것 같은 무충골을 무작위로 축적시킨다. 파골세포도 나타나므로 골화와 흡수가 동시에 일어나며, 섬유연골성가골(fibrocartilaginous callus)이 골성가골(bony callus)로 점차 변형된다. 결국에는 골막 아래에 골지주(trabecula)가 계속해서 형성되어 골절 틈을 채우며, 피질에서는 개형(remodeling)이 일어난다. 해면질골(cancellous bone)의 골절치유는 주로 골내성가골(endosteal callus) 형성으로 치유된다. 해면질골은 혈행이 풍부하고 골내막 면적이 크기 때문에 피질골보다 치유가 더 빠르다. 골지주에 배열된 골생성세포가 증식하여 해면질골의 공간에 무충골을 축적시킨다. 골내막성가골의 내부가 서서히 개형됨에 따라 골에 영향을 미치는 힘의 수직방향으로 골지주의 축이 배열된다.

Ris와 Wray(1972)¹⁸⁾는 임신 23~27일의 가토 태자의 연골내골인 대퇴골을 골절시킨 뒤 제 1, 제 2, 제 3, 제 4, 제 5, 제 6, 제 7 및 제 8일에 연속으로 조직학적 관찰을 하여 생후 제 6일에 골절시킨 새끼 토끼와 서로 비교하여 보았을 때 태자 대퇴골골절은 출생 후보다 염증반응과 혈종형성이 더 적으며, 가골 형성은 많으며, 치유기간도 2일 정도 더 빨랐다고 한다. 본 실험의 막성골에서도 염증반응과 혈종 형성이 없었으며, 제10일에는 대조군과 거의 비슷한 조직소견을 보일 정도로 골절이 빨리 치유되었다. Ris와 Wray(1972)¹⁸⁾의 경우, 8일 후에도 골형성은 보이지 않고 골절부위는 연골성가골에 의해 결합되어 있었다고 하였는데 비해 본 연구에서는 골절후 제5일부터 골형성이 이루어져서 제10일에는 대조군과 거의 비슷한 골조직 소견을 나타냄으로써 태자 막성골골절은 연골내골보다 더 빨리 골이 형성되며, 연골성가골 형성의 과정을 거치지 않고 치유됨을 알 수 있었다. Slate 등(1993)⁴⁾은 양 태자의 경골을 골절시킨 뒤 miniplate로 고정한 군과 하지 않은 군을 비교해 보았을

때 고정하지 않은 군에서는 가골형성이 많고 연골 및 교원질(collagen)의 침착이 빠르고 풍부하지만 부정유합(malunion)이나 불유합(nonunion)의 소견을 나타낸데 비해 고정한 군에서는 가골형성이 적고 빠른 시일에 일차성 골치유(primary bone healing)가 일어나며 성장에 따른 장애가 유발되지 않음을 밝혔다. 즉 장골(long bone)에서 골절부를 비가동화(imobilization) 시키면 그 치유기간이 짧고 골형성이 빨리 이루어진다는 것인데, 본 실험에서 막성골골절은 연골내골골절과는 달리 부하(stress)를 적게 받기 때문에 비가동화시키지 않더라도 가골형성 없이 골치유됨을 알 수 있었다.

본 연구를 통해 경험할 수 있었던 문제점은 첫째, 가토 태자의 골이 너무 작아서 시술하기 어려웠으며, 둘째, 태자 생존률이 낮았으며, 세째, 어미가 새끼를 잡아먹는 것(cannibalism)을 막지 못하여 출산후 소실되는 경우가 많았으며, 네째, 출생후 기형으로 태어난 새끼는 물론이고 건강한 새끼 조차 어미가 들보지 않아서 사망함으로써 출생후 장기 추적조사 할 수 없었던 것이다. 생존률이 낮은 이유는 모체의 합병증, 태자의 출혈 및 저체온, 태반 및 탯줄의 손상, 자궁혈관의 손상, 양막(amniotic membrane)의 손상, 양수(amniotic fluid)의 소실 등이 있으며, 모체의 합병증으로는 유산, 난산(dystocia), 자궁출혈, 절개창을 통한 탈창, 감염 등이 있다. 앞으로 연구의 대상은 온순하고 덩치가 크며 재태기간이 긴 동물을 선택하는 것이 좋으며 수유의 문제를 해결해야 할 것으로 생각된다.

저자는 이 연구를 토대로 삼아 앞으로 생화학적 연구를 추가함으로써 태자 막성골골절의 치유기전을 좀 더 상세히 밝히고, 나아가서 생후 생존률을 높여서 성장시기에 따른 두개계측학적 조사(cephalomeric study)를 통해 태자 골절이 성장에 미치는 영향을 밝혀보고자 한다.

V. 요 약

뉴질랜드산 흰 토끼 태자 50마리의 하악골체를 선상골절시킨 뒤 고정하지 않았을 때의 골절 치유 과정을 조직학적으로 연구하여 보았을 때 다음과

같은 지견을 얻을 수 있었다.

골절후 제 1일에 염증반응과 혈종형성이 관찰되지 않았다.

골절후 제 5일에는 일부의 골절 부위에 침윤된 간엽세포들로부터 석회화된 유골조직이 활발히 형성되기 시작하여 체 형태를 나타내었다.

골절후 제 7일에 골절 부위 전체가 석회화된 유골조직으로 대치되어 완전한 무충골 형태를 취하기 시작하였다.

골절후 제 10일에 골절 부위 전체가 무충골주를 형성하였으며 간엽세포가 제일 바깥층에 응축되는 경향을 나타내어 같은 시기의 대조군의 골조직 형태와 거의 동일한 소견을 나타내었다.

References

- 1) Adzick NS, Harrison MR, Glick PL : *Comparision of fetal, newborn, and adult wound healing by histologic, enzyme-histochemical, and hydroxyproline determinations.* J Pediatr Surg 24 : 789, 1989
- 2) Longaker MT, Whitby DW, Adzick NS : *Studies in fetal wound healing : VI. Second and early third trimester fetal wounds demonstrate rapid collagen deposition without scar formation.* J Pediatr Surg 25 : 63, 1990
- 3) Longaker MT, Moelleken BR, Cheng JC, Jennings RW, Adzick NS, Mintorovich J, Levinsohn DG, Gordon L, Harrison MR, Simmons DJ : *Fetal fracture healing in a lamb model.* Plast Reconstr Surg 90 : 161, 1992
- 4) Slate RK, Posnick JC, Wells MD, Goldstein JA, Keeley FW, Thorner PS : *Fetal tibial bone healing in utero : The effects of miniplate fixation.* Plast Reconstr Surg 92 : 874, 1993
- 5) Longaker MT, Golbus MS, Filly RA, Rosen MA, Chang SW, Harrison MR : *Maternal outcome after open fetal surgery : A review of the first 17 human cases.* JAMA 265 :

737, 1991

- 6) 김영환, 한기환, 강진성 : 가토 태자의 구순열 교정. 대한성형외과 학회지 21 : 45, 1994
- 7) Harrison MR : *Historical perspective of the fetus as a patient. Pharos* 45 : 19, 1992
- 8) Barnard CN : *A metod of operating on fetal dogs in utero. Surgery* 41 : 805, 1957
- 9) DeMyer W, Baird I : *Techniques for prenatal neurosurgical operations on rat fetuses and for obtaining postnatal survivors. Teratology* 7 : 87, 1973
- 10) Harrison MR, Bressack MA, Chung AM, deLorimier AA : *Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero : II. Simulated correction permits fetal lung growth with survival at birth. Surgery* 88 : 260, 1980
- 11) Michejda M, Bacher J, Kuwabara T : *In utero allogenic bone transplantation in primates. Transplantation* 32 : 96, 1981
- 12) Harrison MR, Langer JC, Adzick NS : *The Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero : V. Inital clinical experience. J Pediatr Surg* 25 : 47, 1990
- 13) Glick PL, Harrison MR, Nakayama DK, Edwards MS, Filly RA, Chinn DH, Callen PW, Wilon SL, Golbus SL, Golbus MS : *Management of the fetus with ventriculomegaly. J Pediatr Surg* 19 : 97, 1984
- 14) Hallock GG : *In utero cleft lip repair in A/J mice. Plast Reconstr Surg* 75 : 785, 1985
- 15) Hallock GG, Rice DC, McClure HM : *In utero lip repair in the rhesus monkey : An update. Plast Reconstr Surg* 80 : 855, 1987
- 16) Longaker MT, Doson TB, Kaban LB : *A rabbit model for fetal cleft lip repair. J Oral Maxillofac Surg* 48 : 714, 1990
- 17) Stern M, Schmidt B, Dodson TB, Stern R, Kaban LB : *Feyal cleft lip repair in rabbits : Histology and role of hyaluronic acid. J Oral Maxillofac Surg* 50 : 263, 1992
- 18) Ris PM, Wray JB : *A histological study of fracture healing within the uterus of the rabbit. Clin Orthop* 87 : 318, 1972
- 19) Mathews JL : *Bone structure and ultrastructure. In Urist MR (ed) : Fundamental and Clinical Bone Physiology. Philadelphia, JB Lippincott, 1980 p 4*
- 20) Rhinelander FW : *Tibial blood supply in relation to fracture healing. Clin Orthop* 105 : 34, 1974