



## Sıçan tibia diafiz kırıklarında kalsiyum sülfatın kırık iyileşmesi üzerine etkileri

### *The effect of calcium sulfate on fracture healing in rat tibial fractures*

Nadir ŞENER, <sup>1</sup> Şenol AKMAN, <sup>2</sup> Abdullah GÖĞÜŞ, <sup>3</sup> Bilge BİLGİÇ <sup>4</sup>

<sup>1</sup>SSK Göztepe Eğitim Hastanesi 2. Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği; <sup>2</sup>Şişli Etfal Hastanesi 2. Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği;

<sup>3</sup>Kadir Has Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı;

<sup>4</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

**Amaç:** Kalsiyum sülfat dihidrat (KSD) geçen yüzyıldan beri kemik defektlerinin tamirinde osteokondüktif özelliği nedeniyle başarı ile kullanılan bir biyomalzemedir. Osteokondüktif ajanların kırık kaynamasında da faydalı olabileceği bilinmektedir. Çalışmamızda, KSD'nin kırık iyileşmesi üzerine etkilerini araştırdık.

**Çalışma planı:** Çalışmada 44 adet Wistar cinsi erkek sıçan (ort. ağırlık 255 gr; yaş aralığı 4-6 ay) kullanıldı. Deneye katılan sıçanlar rastgele iki eşit gruba ayrıldı. Kontrol grubunda, sağ tibia diafizlerinde kırık oluşturulan sıçanlara sadece diz üstü sirküler alçı ile yarı-rijit fiksasyon; diğer grupta ise, sağ tibia diafizlerinde kırık oluşturulup kırık hematoma KSD enjekte edildikten sonra diz üstü sirküler alçı uygulandı. Dört ve sekizinci haftalarda deneklerin yaşamları sonlandırıldı. Histolojik değerlendirme Huo ve ark.nın önerdiği sistemle, radyolojik değerlendirme Lane ve Sandhu'nun skorlama sistemi ile yapıldı.

**Sonuçlar:** Radyolojik ve histolojik skorlama sistemlerinin sonucunda dördüncü ve sekizinci haftalarda kontrol grubunda kallus gelişiminin KSD grubuna göre anlamlı derecede daha iyi olduğu gözlemlendi. Bu bulgular elle muayene bulguları ile de desteklendi. Dördüncü haftada KSD grubunun kontrol grubundan belirgin farkı KSD adacıklarının çevresinde yabancı cisim reaksiyonlarının oluşmasıydı.

**Çıkanmlar:** Çalışmamızda, kalsiyum sülfat dihidratın osteokondüktif özelliği ile kırık iyileşmesini hızlandırdığı, aksine yavaşlattığı görüldü. Bu etkisi, bazı çalışmalarda dikkat çekilen yabancı cisim reaksiyonu oluşturmaya bağlanabilir.

**Anahtar sözcükler:** Kalsiyum sülfat/terapötik kullanım; kırık fiksasyonu, internal; sıçan; tibial kırıklar/cerrahi.

**Objectives:** Calcium sulfate dihydrate (CSD) has been successfully used as an osteoconductive biomaterial for bone defects since the last century. Osteoconductive biomaterials are also known to be useful in fracture healing. In this study the effect of CSD on fracture healing was evaluated.

**Methods:** Forty-four male Wistar rats (mean weight 255 g; age range 4 to 6 months) were randomly and equally allocated to two groups. Right tibial diaphyseal fractures were induced under ketamine anesthesia in all rats. In the control group, the fractures were immobilized with the use of above-knee cast for semirigid fixation. In the second group, CSD was injected into the fracture hematoma followed by cast immobilization. The rats were sacrificed in the fourth and eighth weeks. Histologic evaluation was performed according to Huo et al. and radiologic findings were scored using the Lane and Sandhu's system.

**Results:** Both radiologically and histologically, callus formation was found to be significantly superior in the control group compared to that of the CSD group in the fourth and eighth weeks. These findings were also corroborated by manual examinations. A marked difference was noted between the two groups in the fourth week in the form of foreign body reaction occurring around the CSD bodies.

**Conclusion:** Contrary to its credentials for osteoconductive properties, CSD exerted an undesirable effect on fracture healing by decreasing its rate. Foreign body reaction induced by CSD, as addressed by some researchers, may account for this delay in fracture healing.

**Key words:** Calcium sulfate/therapeutic use; fracture fixation, internal; rats; tibial fractures/surgery.

Kalsiyum sülfat dihidrat (KSD) (ortopedik alçı, plaster of Paris), geçen yüzyıldan beri kemik defektlerinin tamirinde osteokondüktif özelliği nedeniyle kullanılmaktadır.<sup>[1,2]</sup> Özellikle 1960'lı yıllarda Peltier klinik ve deneysel çalışmalar ile KSD'nin kemik defektlerinde kullanımını yaygınlaştırmıştır.<sup>[1,3,4]</sup> Günümüzde kemik defektlerinin tamirinde kullanılan biyoseramikler, mercan kaynaklı hidroksiapatit, kalsiyum fosfat gibi biyomalzemelerin yanı sıra KSD de halen ticari ürün yelpazesinde yer almaktadır.<sup>[1]</sup>

Osteokondüktif özelliği nedeniyle kemik defektlerinin tamirinde boşluk doldurucu bir malzeme olarak çalışılmış ve kullanılmış olmasına rağmen, KSD'nin kırık iyileşmesi üzerine etkileri araştırılmamıştır. Sadece Bai ve ark.nın<sup>[5]</sup> çalışmasında kemik morfojenik proteini ile birlikte kullanılmış ve olumlu sonuçlar alınmıştır.

Çalışmamızda, eksternal alçı tespiti ile konservatif olarak tedavi edilen sıçan tibia diafiz kırıklarında osteokondüktif bir ajan olarak KSD'nin kırık iyileşmesi üzerine etkileri histolojik ve radyolojik olarak değerlendirildi.

### Gereç ve yöntem

Çalışmamızda 44 adet Wistar cinsi erkek sıçan kullanıldı. Sıçanların ortalama ağırlığı 255 gr (dağılım 210-300 gr), yaş aralığı 4-6 ay idi.

Çalışmaya başlamadan önce, çalışma planı ve içeriği deneyin yapıldığı Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deneysel Tıp ve Araştırma Merkezi Etik Kurulu'na sunulularak gerekli onay alındı. Deneye katılan sıçanlar iki gruba ayrıldı. Birinci grupta sağ tibia diafizlerinde kırık oluşturulan sıçanlara sadece diz üstü sirküler alçı uygulandı (kontrol grubu). İkinci grupta ise, sağ tibia diafizlerinde kırık oluşturulup kırık hematoma KSD enjekte edildikten sonra diz üstü sirküler alçı uygulandı. Sıçanlar deney boyunca standart yem ve musluk suyu ile beslendi. Deney süresince sıçanlara herhangi bir aktivite veya yük ver-

me kısıtlaması yapılmadı. Cerrahi girişimi takiben tüm deney hayvanları beşli kafeslerde takip edildi. Takip sırasında birinci gruptan bir denek öldüğü için çalışmaya dahil edilmedi. Her iki grupta da dördüncü ve sekizinci haftalarda sıçanların yaşamları sonlandırıldı (Tablo 1) ve histolojik, radyolojik ve elle değerlendirme yapıldı.

*Anestezi ve deney tekniği:* Tüm sıçanlarda kas içi 10 mg ketalar (Ketamin, Eczacıbaşı, İstanbul) ile anestezi sağlandı. Üç nokta prensibi ile çalışan ve kırık yerinin sabit ve standart olması amacıyla hazırlanmış özel bir klemp aracılığı ile tibia diafizlerinde komplet kırık oluşturuldu (Şekil 1, 2). Kontrol grubunda kırık oluşturulan tibia tarafı 5 cm'lik ortopedik alçı sargı (Boz alçı, Uşak) ile diz üstü sirküler alçıya alındı (Şekil 3). Böylelikle, deney hayvanlarında kullanılabilen yarı-rijit kırık fiksasyonu sağlanmış oldu.<sup>[6]</sup> Alçı ile tespitin tercih edilmesinin nedeni, direkt veya indirekt cerrahi herhangi bir tespit yöntemi ile kırık hematoma boşalmasına engel olmaktı. Deney grubunda ise, kuru hava otoklavında 160 derecede dört saat sterilize edilmiş 1 gr KSD tozu (Boz alçı, Uşak) ile 1 ml enjeksiyonluk distile su karışımı sıvı halde iken kırık hematoma enjekte edildi. Kırık hematoma girilip girilmediği enjektör geri çekilerek kontrol edildikten sonra enjeksiyon yapıldı ve, aynı kontrol grubunda olduğu gibi, diz üstü sirküler alçı uygulandı.

*Histolojik değerlendirme:* Yaşamları sonlandırılan sıçanların sağ tibiaları, kırık bölgeleri zarar görmeksizin çevre yumuşak dokularından izole edildi. Çıkarılan tibialar %10 formalin içinde bir gün fikse



**Şekil 1.** Deneyimizde kullandığımız üç nokta prensibi ile çalışan ve kırık yerinin sabit ve standart olmasını sağlayan klempimiz.

**Tablo 1.** Sıçanların gruplara göre yaşamlarını sonlandırma zamanları ve sayıları

Gruplar	Sıçan sayısı	Öldürülme haftası
Kalsiyum sülfat dihidrat	11	4.
	11	8.
Kontrol	10	4.
	11	8.



**Şekil 2.** Anestezi altında oluşturulan kırığın yeri ve tipi.

edildi. Takiben %10 nitrik asit içinde iki gün beklendi. Böylelikle demineralizasyon işlemi tamamlanan dokular akan suda bir saat kadar tutularak asitten arındırıldı. Her doku, lezyon alanını içine alacak

**Tablo 2.** Kırık iyileşmesinin histolojik değerlendirme sistemi

Skor	Histolojik bulgular
1	Fibröz doku
2	Ağırlıklı fibröz doku, az miktarda kıkırdak
3	Eşit oranda fibröz ve kıkırdak doku
4	Ağırlıklı kıkırdak, az miktarda fibröz doku
5	Kıkırdak doku
6	Ağırlıklı kıkırdak, az miktarda immatür kemik
7	Eşit oranda kıkırdak ve immatür kemik doku
8	Ağırlıklı immatür kemik, az miktarda kıkırdak doku
9	İmmatür kemik ile kırık iyileşmesi
10	Matür kemik ile kırık iyileşmesi



**Şekil 3.** Anestezi altında kapalı kırık oluşturulduktan sonra her iki grupta da yarı-rijit fiksasyon amacıyla diz üstü sirküler alçı uygulandı.

şekilde uzunlamasına kesildi. Elde edilen örnekler parafine gömüldükten sonra 4-5 mikron kalınlıkta kesitler alındı. Kesitler hematoksilin-eozin ile boyanıp ışık mikroskopunda incelendi. Örnekler Huo ve ark.nın<sup>[7]</sup> önerdiği sistem ile skorlandı (Tablo 2).

**Radyolojik değerlendirme:** Sıçanların yaşamları sonlandırıldıktan sonra ilgili ekstremiteler izole edildi; tüp mesafesi 40 cm, kullanılan enerji düzeyi 40 kV, 100 mA/ 0.03 sn olacak şekilde konvansiyonel radyografiler alındı. Kırık bölgesinde yeni kemik oluşumunu değerlendirmek için Lane ve Sandhu'nun<sup>[8]</sup> radyolojik skorlama sistemi kullanıldı (Tablo 3). Radyolojik değerlendirme ve skorlama, deneyden bağımsız iki radyoloji uzmanına yaptırıldı. Değerlendirme ve skorlamada farklı sonuçların alındığı örnekler üçüncü bir uzmana gösterildi ve sonuç karara bağlandı.

**Elle değerlendirme:** Elle değerlendirme sistemine göre, kırık hattında iki planda (antero-posterior/medio-lateral) hiç hareket olmaması tam füzyon,

**Tablo 3.** Radyolojik skorlama sistemi

Skor	Radyolojik bulgu
0	İyileşme yok
1	Kallus formasyonu
2	Osseöz kaynama başlangıcı
3	Kırık hattının kaybolmaya başlaması
4	Tam osseöz kaynama

**Tablo 4.** Her iki grupta öldürülme zamanlarına göre patoloji ve radyoloji skorları

Grup	Patoloji	Ortalama±SD	Radyoloji	Ortalama±SD
Kalsiyum sülfat dihidrat	4. hafta	6.9±0.7	4. hafta	1.3±0.5
	8. hafta	7.6±0.6	8. hafta	2.2±0.5
Kontrol	4. hafta	8.0±0.6	4. hafta	1.8±0.6
	8. hafta	8.8±0.6	8. hafta	3.0±0.5

bir planda hareket olması orta derecede füzyon, her iki planda hareket olması kaynamama olarak yorumlandı.<sup>[9]</sup> Tibialardaki kaynama dokusu, çalışmaya katılan iki uzman tarafından, birbirinden bağımsız olarak makroskopik ve iki planda muayene ile subjektif olarak değerlendirildi. Bu değerlendirmelerde uyumsuzluk olması durumunda, yine çalışmaya katılan başka bir araştırmacı tarafından son değerlendirme sonucu belirlendi.

*İstatistiksel değerlendirme:* Tüm veriler “Primer of Biostatistics” programı ile değerlendirildi. Tüm gruplarda, her değerlendirme haftası için histolojik ve radyolojik skorlamalarını takiben, ortalama±SD değerleri saptandı. Median değerlerin (nonparametrik) karşılaştırması amacıyla Kruskal-Wallis testi kullanıldı; çoğul grupların karşılaştırılması DUNN yöntemi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık %95’lik bir güven aralığına ( $p<0.05$ ) göre belirlendi.

## Sonuçlar

Tüm çalışma gruplarının radyolojik ve histolojik skorlama sonuçları Tablo 4’de verilmiştir. Her iki grubun da radyolojik ve histopatolojik sonuçlarının ortalama değerleri nonparametrik Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arası değerlendirmeler Tablo 5’te sunulmuştur.

*Histopatolojik değerlendirme:* Dördüncü haftada kontrol grubunda yer yer kırkırdak adacıkları, ağırlıklı olarak reaktif kemik oluşumu, az miktarda immatür kemik oluşumundan meydana gelen kallus dokusu gözlemlendi (Şekil 4a). Kalsiyum sülfat dihidrat grubunda ise eşit oranda kırkırdak ve kemik oluşumundan meydana gelen kallus dokusu mevcuttu. Ancak KSD grubunun kontrol grubundan belirgin farkı, KSD adacıklarının çevresinde yabancı cisim reaksiyonunun göstergesi olan dev hücre reaksiyonunun gözlenmesiydi (Şekil 4b). Sekizinci haftada ise kontrol grubunda ağırlıklı matür ve immatür kemik, %10-15 oranında kırkırdak doku gözlemlendi; KSD grubunda ise KSD’nin hemen tamamen rezorbe ol-

duğu, immatür ve matür kemik dokusu ağırlıkta olmakla birlikte, kontrol grubuna göre daha fazla kırkırdak dokusu görüldü.

*Radyolojik değerlendirme:* Dördüncü haftada kontrol grubunda, proksimal ve distalden, özellikle kırık hematomu çevresinden başlayan, bazı deneklerde tam köprüleşme sağlayan, ancak tüm deneklerde kırık hattının belli olduğu bir radyolojik görünüm elde edildi. Kalsiyum sülfat dihidrat grubunda da farklı bir görünüm yoktu; ancak kallusun köprüleşmesi daha az denekte gerçekleşmişti. Sekizinci haftada kontrol grubunda tüm deneklerde kallus oluşmuş ve köprüleşmiş, yani osseöz kaynama başlamış; yaklaşık yarından çoğunda kırık hattı kaybolmaya başlamıştı. Kalsiyum sülfat dihidrat grubunda ise yine tüm deneklerde kallus ve osseöz kaynama görülmekle birlikte, kırık hattı ancak deneklerin yarısında kaybolmuştu.

*Elle değerlendirme:* Elle değerlendirmede KSD grubunda dördüncü haftada üç adet kaynamama, sekiz adet orta derecede füzyon; sekizinci haftada sekiz adet orta derecede füzyon, üç adet tam füzyon gözlemlendi. Kontrol grubunda ise dördüncü haftada bir adet kaynamama, dokuz adet orta derecede füzyon; sekizinci haftada bir adet orta derecede füzyon, diğerlerinde tam füzyon gözlemlendi (Tablo 6).

## Tartışma

Ortopedide kemik defektlerinin tamiri için kemik greftleri ve çok sayıda biyomateryal yaygın olarak

**Tablo 5.** Kalsiyum sülfat dihidrat ve kontrol gruplarındaki sıçanlarda öldürülme zamanlarına göre karşılaştırmalı sonuçlar\*

Değerlendirme	<i>p</i> değeri
Patoloji dördüncü hafta	0.0001
Patoloji sekizinci hafta	0.00001
Radyoloji dördüncü hafta	0.025
Radyoloji sekizinci hafta	0.001

(Kruskal-Wallis temelinde DUNN yöntemi ile)

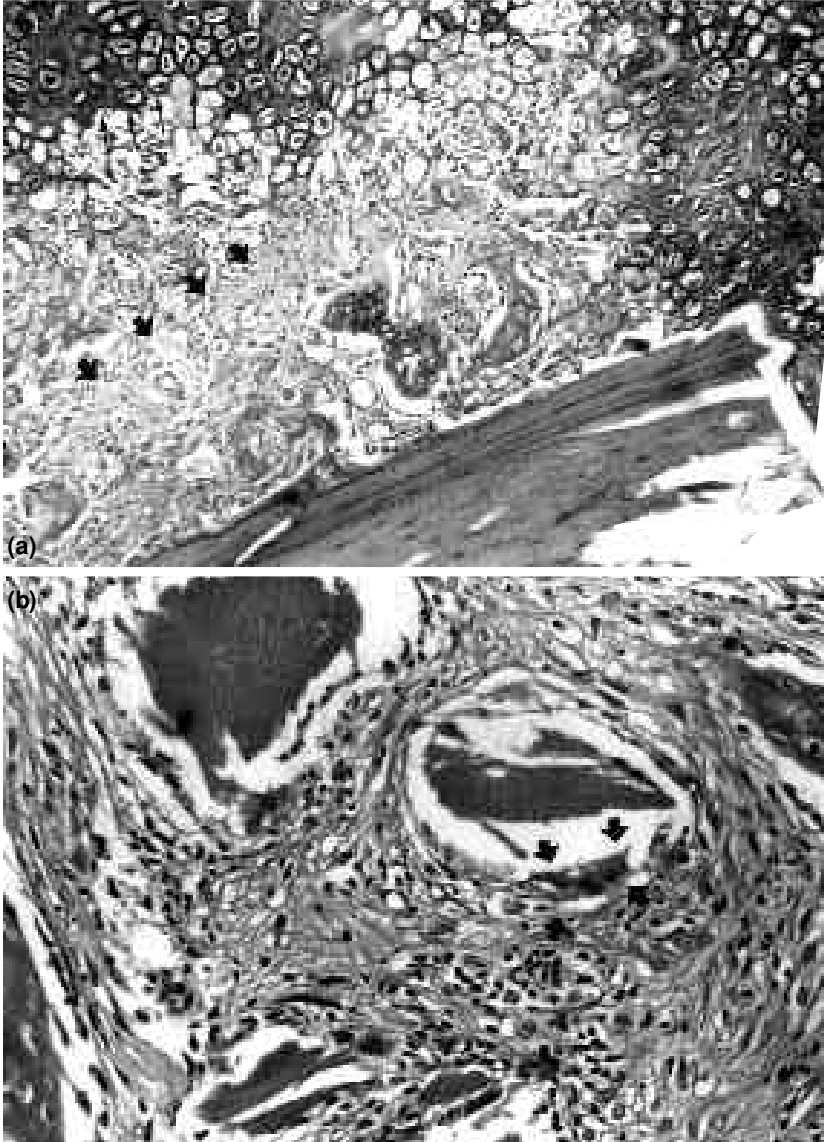
**Tablo 6.** Öldürülme haftalarına göre elle değerlendirme sonuçları

Hafta	Grup	Kaynamama	Orta derecede kaynama	Tam kaynama
4.	Kalsiyum sülfat dihidrat	3	8	–
	Kontrol	1	9	–
8.	Kalsiyum sülfat dihidrat	–	8	3
	Kontrol	–	1	10

kullanılmaktadır. Bu tamir ve dolgu materyalleri için de en iyi sonuçları otogreftler vermekle birlikte ameliyat süresinin uzaması, ek morbidite ve komplikasyonlar, her zaman yeterli kemik elde edememe gibi sorunlar otogreftlerin kullanımını sınırlandırmaktadır.<sup>[2,10-12]</sup> Bu sorunlardan uzaklaşabilmek amacıyla

hidroksiapatit, biyoseramikler, kalsiyum fosfat, KSD, demineralize kemik matrisi gibi pek çok biyomateryal kullanıma sunulmuştur.<sup>[2,10-13]</sup>

Bu biyomateryallerden KSD, alçı tozunun (gypsum) ısıtılarak su içeriğinin %75'ini kaybetmesi ile oluşur. Böylelikle su ile karıştırıldığında ekzo-



**Şekil 4.** (a) Dördüncü haftada kontrol grubunda eşit oranda kırıkta ve yeni kemik oluşumundan meydana gelen kallus gözlemlendi. Kalın oklar yeni kemik oluşumunu, ince oklar kırıkta dokusunu göstermektedir (H-E x 125). (b) Kalsiyum sülfat dihidrat (KSD) grubunun kontrol grubundan belirgin farkı, şekilde görüldüğü gibi KSD adacıklarının çevresinde yabancı cisim reaksiyonunun göstergesi olan dev hücre reaksiyonunun gözlenmesiydi. Kalın oklar KSD çevresindeki yabancı cisim reaksiyonunun göstergesi dev hücreleri işaretlemektedir (H-E x 310).

termik bir reaksiyon ile hızla sertleşir ve 254 kg/cm<sup>3</sup>'lük kompresif dayanıma ulaşır.<sup>[10]</sup> Bu materyal ilk kez 1982'de Dressman tarafından kemik defektlerinin tamirinde kullanılmaya başlanmış, 1961'de Peltier tarafından klinik ve deneysel çalışmalar ile kullanımı yaygınlaştırılmıştır.<sup>[3,4,10,11]</sup>

Kalsiyum sülfat dihidrat, kemik defektlerinin tamirinde osteokonduktif özelliği ile çalışılmış olmakla birlikte, kırık iyileşmesinde osteokonduktif özelliğinden yararlanan çalışmalar bulunmamaktadır. Osteokonduktif özelliğe sahip biyomateryallerin kırık iyileşmesinde olumlu etkileri olabileceği bildirilmektedir.<sup>[14]</sup> Kalsiyum sülfat dihidratın kemik defektlerinde mevcut osteokonduktif özelliğinin, kırık iyileşmesine de yardımcı olması beklenir. Bu bilgilerden yola çıkarak, sıçan tibia dizafiz kırıklarında kırık hematoma içine enjekte edilen KSD'nin osteokonduktif özelliğinin kırık iyileşmesi üzerine olumlu ya da olumsuz etkilerini araştırdık.

Çalışmamızda, dördüncü ve sekizinci haftalarda ki radyolojik görüntüler ve patolojik kesitlerde KSD'nin literatür bilgisine paralel olarak hızla rezorbe olduğunu ve yeni oluşan kırıkta ve immatür kemik dokusu hücreleri ile yer değiştirdiğini gözlemledik. Literatürde de, bu süre içinde KSD'nin rezorbe olduğu ve immatür kemik oluşumu ile yer değiştirdiği bildirilmektedir.<sup>[1,4,12]</sup> Ancak literatürden farklı olarak, hem dördüncü hem de sekizinci haftalarda alınan patolojik kesitlerde KSD adacıklarının etrafında yabancı cisim dev hücreleri ve yer yer fibrozis gözledik. Kontrol grubunda yarı-rijit fiksasyonun da etkisi ile belirgin bir kallus dokusu ile sekizinci haftada neredeyse tama yakın bir kemik kaynaması gözlenirken, KSD grubunda muhtemelen oluşan yabancı cisim reaksiyonuna bağlı anlamlı bir gecikme gözlemlendi. Her ne kadar KSD grubunda kaynama daha geriden gelmekteyse de, kırık kaynaması normal kallus oluşumu ve gelişiminin aşama ve sırasını izlemekteydi. Zaman olarak gecikmeli olsa da KSD grubunda da normal kallus oluşumu evreleri, yani fibröz doku, kırıkta oluşumu, immatür ve matür kemik oluşumu gözlenmekteydi. Kalsiyum sülfat dihidrat kırık iyileşmesini bozmamakla birlikte geciktiriyordu.

Patolojik kesitlere paralel olarak radyolojik görüntülerde de KSD grubunda kaynama oluşmakta, kallus gelişimi, aynı kontrol grubundaki gibi, önce kemik uçlarından birbirlerine köprüleşip daha sonra

kırık hattının kaybolması şeklinde normal seyrini izlemekte, ancak zaman açısından kontrol grubunu daha geriden takip etmekteydi. Elle değerlendirme ile de desteklendiği şekilde, sekizinci haftada KSD grubu tibiaların çoğunluğunda rijit bir kemik kaynaması gözlenmemekteydi.

Literatürde benzer çalışmalar olmamakla birlikte, Bai ve ark.nın<sup>[5]</sup> çalışmasında plak-vida ile rijit fiksasyon kullanılan defektli kırıklarda, KSD kemik morfojenik proteini için taşıyıcı ortam olarak kullanılmış ve çok başarılı sonuçlar alınmıştır. Ancak buradaki başarılı sonuçlar KSD'den daha çok kemik morfojenik proteinine bağlanmış, KSD taşıyıcı bir malzeme olarak değerlendirilmiştir. Benzer şekilde, Yamazaki ve ark.nın<sup>[15]</sup> çalışmasında adale içine implantasyonlarda kemik morfojenik proteini ile birlikte kullanılan KSD'nin, tek başına kullanılan KSD'den daha iyi yeni kemik oluşumu sağladığı gösterilmiştir. Yamazaki ve ark.nın<sup>[15]</sup> dikkat çeken diğer bir bulguları, genel literatürden farklı olarak bizim bulgularımıza benzer şekilde KSD adacıkları çevresinde multinükleer dev hücreler ile yabancı cisim reaksiyonu gözlemeleridir. Bu sonuçlar KSD'nin doku reaksiyonlarının daha detaylı değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamızın başında öngördüğümüz KSD'nin osteokonduktif etkisinin kırık iyileşmesi üzerine olumlu etkisi olabileceği hipotezi doğru çıkmamaktadır. Kemik defektlerinde kullanıldığında ya da kemik morfojenik proteini ile birlikte kullanıldığında alınan sonuçlara benzer sonuçların kırık iyileşmesinde alınmaması, yarı-rijit tespitlerde kallus oluşumunun farklı mekanizmalarına (sekonder kallus oluşumu) bağlanabilir. Pek çok deneysel ve klinik çalışma ile kemik defektlerinin tamirinde başarılı sonuçları bildirilmiş olmasına rağmen, KSD'nin kırık hematoma osteokonduktif etkisinin yeterli olmaması daha geniş denek sayılı ve detaylı deneysel çalışmalar ile değerlendirilmelidir.

### Kaynaklar

1. Blaha JD. Calcium sulfate bone-void filler. *Orthopedics* 1998;21:1017-9.
2. Hadjipavlou AG, Simmons JW, Yang J, Nicodemus CL, Esch O, Simmons DJ. Plaster of Paris as an osteoconductive material for interbody vertebral fusion in mature sheep. *Spine* 2000; 25:10-6.
3. Peltier LF. The use of plaster of Paris to fill large defects in bone: a preliminary report. 1959. *Clin Orthop* 2001;(382):3-5.
4. Peltier LF, Jones RH. Treatment of unicameral bone cysts by curettage and packing with plaster-of-Paris pellets. *J Bone*

- Joint Surg [Am] 1978;60:820-2.
5. Bai MH, Liu XY, Ge BF, Yallg C, Chen DA. An implant of a composite of bovine bone morphogenetic protein and plaster of paris for treatment of femoral shaft nonunions. *Int Surg* 1996;81:390-2.
  6. An YH, Friedman RJ, Draughn RA. Animal models of bone fracture or osteotomy. In: An YH, Friedman RJ, editors. *Animal models in orthopaedic research*. Boca Raton, FL: CRC Press LLC; 1999. p. 197-217.
  7. Huo MH, Troiano NW, Pelker RR, Gundberg CM, Friedlaender GE. The influence of ibuprofen on fracture repair: biomechanical, biochemical, histologic, and histomorphometric parameters in rats. *J Orthop Res* 1991;9:383-90.
  8. Lane JM, Sandhu HS. Current approaches to experimental bone grafting. *Orthop Clin North Am* 1987;18:213-25.
  9. Dimar JR 2nd, Ante WA, Zhang YP, Glassman SD. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on posterior spinal fusions in the rat. *Spine* 1996;21:1870-6.
  10. Rawlings CE 3rd, Wilkins RH, Hanker JS, Georgiade NG, Harrelson JM. Evaluation in cats of a new material for cranioplasty: a composite of plaster of Paris and hydroxylapatite. *J Neurosurg* 1988;69:269-75.
  11. Kim SG, Yeo HH, Kim YK. Grafting of large defects of the jaws with a particulate dentin-plaster of paris combination. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88:22-5.
  12. Beeson WH. Plaster of paris as an alloplastic implant in the frontal sinus. *Arch Otolaryngol* 1981;107:664-9.
  13. Duguy N, Petite H, Arnaud E. Biomaterials and osseous regeneration. *Ann Chir Plast Esthet* 2000;45:364-76. [Abstract]
  14. Einhorn TA. Enhancement of fracture-healing. *J Bone Joint Surg [Am]* 1995;77:940-56.
  15. Yamazaki Y, Oida S, Akimoto Y, Shioda S. Response of the mouse femoral muscle to an implant of a composite of bone morphogenetic protein and plaster of Paris. *Clin Orthop* 1988;(234):240-9.