

Kalsiyum Fosfat Kemik Sementinin Kot Fraktürlerinin İyileşmesi Üzerine Etkileri

The Effects of Calcium Phosphate Cement on Rib Fracture Healing

Dr. Ali YEĞİNSU,^a
Dr. Reşit Doğan KÖSEOĞLU,^b
Dr. İlker ETİKAN,^c

^aGöğüs Cerrahisi AD,
^bPatoloji AD,
^cBiyostatistik AD,
Gaziosmanpaşa Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Tokat

Geliş Tarihi/Received: 30.07.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 02.01.2009

Bu çalışma Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Ali YEĞİNSU
Gaziosmanpaşa Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Göğüs Cerrahisi AD, Tokat,
TÜRKİYE/TURKEY
yeginsu@hotmail.com

ÖZET Amaç: Travma hastalarında kot fraktürlerine sıklıkla rastlanmaktadır. Hastalar şiddetli ağrı nedeni ile birçok problemle karşılaşılabilir ve iş gücü kaybına maruz kalabilirler. Bu deneysel çalışmada kalsiyum fosfat kemik sementinin kot fraktürlerinin iyileşmesi üzerine etkilerini göstermek istedik. **Gereç ve Yöntemler:** Yirmi adet tavşanın her birinde deneysel olarak ikişer kot fraktürü oluşturuldu. Sağ 5. kottaki kırık kontrol için spontan iyileşmeye bırakıldı. Sol 5. kottaki diğer kırıkta kırık boşluğuna 4-6 mg kalsiyum fosfat sement dolduruldu. Tavşanlar (n= 5) ameliyat sonrası 10. gün, 3, 6 ve 12. haftada öldürüldü. Kemik iyileşmesi histolojik ve biyomekanik olarak değerlendirildi. **Bulgular:** Histolojik iyileşme dereceleri zaman periyodlarına uygun olarak yükseldi. Altıncı haftaya kadar her iki grubun iyileşme dereceleri arasında fark yoktu (p> 0.05). Kalsiyum fosfat sement grubu 12. haftada daha yüksek iyileşme derecesi gösterdi (p= 0.032). Biyomekanik olarak, 10. günde hiçbir kırık bölgesinde akut stabilizasyon sağlanmadı. Üçüncü haftada tüm kırık boşluklarında yarı-hareketli fibröz kallus oluştu, ancak tam stabilizasyon yoktu. Altıncı haftada, tüm kırıklar tam olarak stabildi, ancak gruplar arasında biyomekanik olarak anlamlı fark yoktu (p= 0.841). On ikinci haftada, kalsiyum fosfat sement biyomekanik olarak spontan iyileşmeden daha iyi kırık iyileşmesi sağladı (p= 0.008). **Sonuç:** Kalsiyum fosfat sement kot fraktürlerini akut olarak stabilize edememektedir, ancak uzun dönemde kemik iyileşmesini biyomekanik olarak güçlendirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kırık iyileşmesi; kaburga kırıkları; kemik çimentosu; tavşan; hidroksiapatit

ABSTRACT Objective: Rib fractures are frequently encountered in trauma patients. The patients may expose lots of problems and loss of workforce due to severe pain. In this experimental study, we want to show the effects of hydroxyapatite cement on rib fracture healing. **Material and Methods:** Two rib fractures were created experimentally in each of 20 rabbits. The fracture on the right 5. rib was left spontan healing for control, the other fracture on the left 5. rib, 4 to 6 mg hydroxyapatite cement was filled into the fracture void. Each group (n= 5) was killed postoperatively at the end of 10th day, and 3th, 6th, and 12th week. Fracture healing was evaluated histopathologically and biomechanically. **Results:** Histopathologic healing grades gradually increased in compliance with time periods. There was no difference between the healing grades of both groups up to 6th week (p> 0.05). Hydroxyapatite group showed higher healing grade in 12th week (p= 0.032). Biomechanically, no acute stabilization was achieved in any fracture sites at the 10th day. At the 3th week, there was an semi-flexible fibrous callus in all the fracture voids, but no completely stability. At the 6th week, all the fractures were completely stable, but there was no significant difference biomechanically between the groups (p= 0.841). At the 12th week, hydroxyapatite cement provided significantly better fracture healing biomechanically than spontan healing (p= 0.008). **Conclusion:** Hydroxyapatite can not acutely stabilize the rib fracture, but strengthen the fracture toughness in long term period.

Key Words: Fracture healing; rib fractures; bone cements; rabbits; hydroxyapatites

Travma hastalarında kot fraktürlerine sıklıkla rastlanmaktadır. Kot fraktürleri şiddetli ağrı nedeni ile birçok komplikasyon ve iş gücü kaybına yol açabilirler. Uygun hastalarda kot fraktürlerinin cerrahi olarak stabilizasyonunun ağrıyı ve ventilatör ihtiyacını azalttığı bildirilmiştir.¹⁻³

Kalsiyum fosfat sement (KFS) kemik defektlerinin doldurulması ve kemiğin güçlendirilmesinde deneysel ve klinik olarak yaygın bir şekilde kullanılan emilebilir, hemostatik, radyoopak, biyouyumlu bir biyomateryaldir.⁴⁻⁷

Bu deneysel çalışmada KFS'nin kot fraktürlerinin stabilizasyonu ve iyileşme süreci üzerine etkilerini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

DENEKLER

Çalışmada 20 adet erişkin, 3-3.5 kg ağırlığında Yeni Zelanda cinsi erkek tavşan kullanıldı. Çalışma Üniversitemizin Etik Kurulu tarafından onaylandı ve Üniversitemizin Bilimsel Araştırma Fonu tarafından desteklendi. Tavşanlar Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarından sağlandı. Çalışma "Guide for the Care and Use of the Laboratory Animals" prensipleri doğrultusunda yapıldı.⁸

BİYOMATERYAL

KFS (Cementek, Teknimed S.A Fransa) ticari olarak sağlandı. Materyal, asidik ve bazik kalsiyum fosfatın sıvı içindeki reaksiyonu ile elde edilmiş bir hidroksiapatittir. Hidroksiapatit kalsiyum fosfat $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$, kemik bileşimine en yakın sentetik materyaldir. Bu reaksiyon egzotermik değildir. Porozitesi yaklaşık %50'dir ve porların boyu 1 µ'dan küçüktür. Laboratuvar şartlarında ölçülen kompresif direnci 20 MPa (200 kg/cm²)'dir. Sement bir blister içerisinde steril pudra ve sıvı olarak bulunmaktadır. Kullanım sırasında sıvı pudraya dökülerek karıştırılır ve elde edilen hamur kullanılmak istenen bölgeye el veya spatula ile ya da enjekte edilerek uygulanır.

CERRAHİ YÖNTEM

Tavşanlar 50 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg ksilazin ile anestetize edildi. Cilt hazırlandıktan sonra, sağ hemitoraksta, 5. kot üzerinden 3 cm'lik cilt kesisi yapıldı,

toraks dışı kaslar kesildi ve göğüs kafesine ulaşıldı. Sağ 5. kot üzerinde, periost 1 cm kadar kesildi ve kot subperiostal olarak makasla kesildi. Sonra, kırık boşluğuna hiçbir madde konmadan periost dikilerek kapatıldı. Kas tabakaları ve cilt kapatıldıktan sonra tavşanlara sol yan pozisyon verildi. Sol 5. kotta aynı yöntemle kırık oluşturuldu ve kırık boşluğuna 4-6 mg KFS dolduruldu. On dakika sertleşmesi için beklendikten sonra periost kapatıldı. Kas tabakaları ve cilt kapatıldı. İşlem sonunda profilaksi amacıyla hayvanlara tek doz kas içi 100 mg/kg seftriakson ve analjezi için 2 mg/mL parasetamol operasyondan sonra 2 gün içme suyu ile verildi. Hayvanlar tekli olarak barındırıldı, kuru kompozit pellet yem, kuru yonca ve taze sebze ile beslendi. Su ve pellet yem istenildiği kadar temin edildi.

Hayvanlar rastgele 4 gruba ayrıldı (n= 5). Tüm hayvanlar operasyon sonrası 10. gün, 3, 6 ve 12. haftalarda yüksek doz pentobarbital ile öldürüldü. Kırık kotlar tüm olarak çıkarıldı ve %10 formalin içerisinde fiske edildi.

BİYOMEKANİK ÖLÇÜMLER

Ölçümler Ortadoğu Teknik Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Fakültesi Biyomekanik Laboratuvarında yapıldı. Numuneler test gününe kadar formaldehid solüsyonunun içinde bekletildi. Test günü solüsyondan çıkartılıp, standart üç noktalı eğme düzeneğinin üzerine dikkatlice konuldu. Test numunesinin üzerine dikkatlice yük başlığı getirildi. Biyomekanik testlerde Lloyd malzeme test etme cihazı model LS 500 (Southampton, İngiltere) kullanıldı. Test hızı 1 mm/dakika olarak karar verildi. Yük limiti 100 Newton (N) olarak, bükülme limiti 5 mm olarak belirlendi. Üç noktalı bükme testinden sonra, maksimum yük ve ona karşılık gelen bükülme datası Dapmat 3.1 programının çizdiği yük deplasman grafiklerinden elde edildi.

HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Kotlar %10 formalinden çıkarıldı, hızlı dekalsifikasyon çözeltisinde 48 saat bekletilerek dekalsifiye edildi. Kotların kırık iyileşme alanlarından kesitler alındı. Bu kesitlere rutin doku işlemleri (dehidrasyon, temizleme ve infiltrasyon) uygulandı. İşlemden geçirilen kesitler parafine gömüldü ve 4 µ'luk kesit-

ler alındı. Her kot için 5 seri kesit alındı. Kesitler hematoksilen-eozin ile boyandı ve ışık mikroskopu ile değerlendirildi. Kırık iyileşmesi kallus içerisindeki matür kemik, örgülü kemik, kıkırdak ve fibröz doku ile ilişkilendirilmiş bir skala kullanılarak derecelendirildi.¹³ Derece 1= Fibröz doku; derece 2= Çoğunlukla fibröz doku ve az miktarda kartilaj; derece 3= Eşit oranda fibröz doku ve kartilaj; derece 4= Tamamen kartilaj; derece 5= Çoğunlukla kartilaj ve az miktarda örgülü kemik; derece 6= Eşit miktarda kartilaj ve örgülü kemik; derece 7= Çoğunlukla örgülü kemik ve az miktarda kartilaj; derece 8= Tamamen örgülü kemik; derece 9= Çoğunlukla örgülü kemik ve az miktarda matür kemik; derece 10= Tamamen matür (lamellar) kemik.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

SPSS 10.0 istatistik programı kullanıldı. Değerler median (minimum-maksimum) olarak bildirildi. Grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

BULGULAR

Biyomekanik olarak, 10. günde hiçbir kırık bölgesinde erken stabilizasyon sağlanmadı. Üçüncü haftada tüm kırık boşluklarında yarı hareketli fibröz kallus oluştu, ancak tam stabilizasyon yoktu. Bu nedenle bu zaman periyodlarında biyomekanik ölçümler yapılmadı. Altıncı haftada, tüm kırıklar tam olarak hareketsizdi, ancak gruplar arasında biyomekanik olarak anlamlı fark yoktu ($p= 0.841$). On ikinci haftada, KFS grubu biyomekanik olarak spontan iyileşme grubundan daha iyi kırık iyileşmesi gösterdi ($p= 0.008$), (Tablo 1).

Histopatolojik değerlendirmede bütün gruplarda zaman periyodlarına uyumlu olarak iyileşme derecelerinin aşamalı olarak arttığı görüldü. Altıncı haftaya kadar her iki grubun iyileşme dereceleri

TABLO 1: Biyomekanik ölçümlerin istatistiksel değerlendirmesi.

Kırık iyileşmesi	Spontan iyileşme	KFS	p
6. hafta (N)	9.1(7.6-9.7)	9.2 (7.6-9.7)	0.841
12. hafta (N)	10.4 (10.0-11.2)	18.9 (18.1-19.6)	0.008*

*: İstatistiksel olarak anlamlı.
N= Newton.

TABLO 2: Histopatolojik kırık iyileşmesi derecelerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi.

Kırık iyileşmesi	Spontan iyileşme	KFS	p
10. gün	2.9 (2.5-3.6)	3.5 (3.2-4.1)	0.056
3. hafta	3.8 (3.2-4.4)	4.2 (3.6-4.8)	0.222
6. hafta	4.8 (4.4-5.6)	5.3 (5.0-5.9)	0.056
12. hafta	5.9 (5.4-6.2)	7.2 (6.6-7.7)	0.008*

*: İstatistiksel olarak anlamlı.

arasında fark yoktu ($p> 0.05$). KFS grubunda 12. haftada iyileşme derecesi daha yüksek olarak bulundu ($p= 0.032$). Diğer taraftan, 12. haftanın sonunda, hiçbir grup tamamıyla matür kemikleşme derecesine ulaşamadı. En fazla derece 8 iyileşme gözlemlendi (Tablo 2, Resim 1, 2).

TARTIŞMA

Kırık iyileşmesi, ekstraselüler matriksin biyoaktif maddelerinin sentez ve salınımını yapan inflammatuar hücrelerin, anjiyoblastların, fibroblastların, kondroblastların ve osteoblastların çoğalması, farklılaşması ve göçünü içine alan karmaşık bir süreçtir.⁹ Kırık iyileşmesi 4 evreden oluşur:

1- İNFLAMASYON DÖNEMİ:

Kırık oluşumundan hemen sonraki vasküler gelişim ve hücre poliferasyonu ile inflammatuar hücrelerin kırık alanına göç ettiği dönemdir. Bu dönem ilk kıkırdak elementlerin ortaya çıktığı 1-3. güne kadar sürer;

2- YUMUŞAK KALLUS DÖNEMİ:

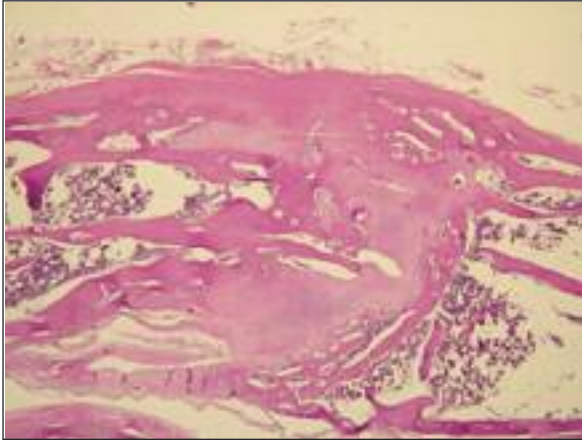
Klinik olarak fibröz veya kıkırdak dokuyla kırığın kaynadığı dönemdir. Histolojik olarak kapillerlerin kallusa doğru gelişimi ve kondroblastların ortaya çıkması ile karakterlidir;

3- SERT KALLUS DÖNEMİ:

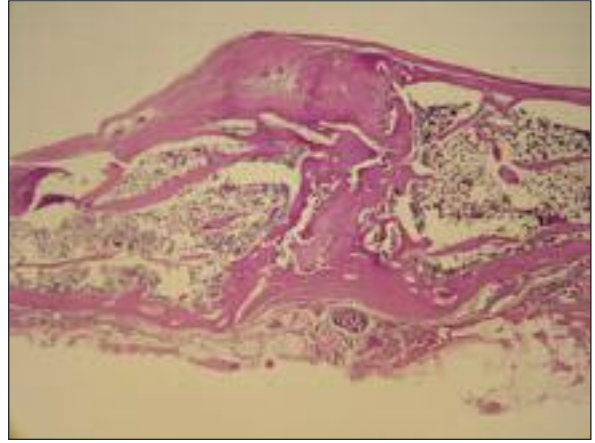
Fibro-kartilajenöz iyileşmenin yerini fibro-osseöz iyileşmenin aldığı dönemdir. Klinik olarak 3-4 ay sürer;

4- REMODELASYON DÖNEMİ:

Kırık iyileşmesinin tamamlandığı dönemdir. Histolojik olarak fibröz kemiğin yerini lamellar kemik alır. Klinik olarak süre birkaç ay ile birkaç yıl arasında değişir.¹⁰



RESİM 1: Spontan iyileşme grubunda 12. haftada derece 6 kırık iyileşmesinin mikroskopik görünümü. (hematoksilin-eozin x40).



RESİM 2: Kalsiyum fosfat sement grubunda 12. haftada derece 7 kırık iyileşmesinin mikroskopik görünümü. (hematoksilin-eozin x40).

Kemik tüm yaşam boyunca remodele olan dinamik bir dokudur. Kemik dokusu mekanik fonksiyonları yanında kalsiyum, magnezyum, fosfor, sodyum ve diğer iyonların kaynağı olarak da homeostaza yardımcı olur.¹¹ Kemik yapısını hidroksiapatit, kollajen, az miktarda proteoglikanlar, kolla- jenöz olmayan proteinler ve su oluşturur. Kemik ağırlığının %75'i organik, %25'i inorganik bileşenlerden oluşmaktadır. İnorganik bileşenler kemiğin kompresyon gücü ve sertliğinden, organik bileşenler ise gerilme özelliklerinden sorumludur. Bu bileşim tür, cinsiyet, yaş, kemik cinsi ve kemiğin ilave bir hastalıktan etkilenmesine bağlı olarak değişir.⁹ KFS'nin osteokondüktif ve osteoprodüktif yeteneği artırdığı bilinmektedir.⁵ Çalışmamızda kırık iyileşmesinin 12. haftasında KFS grubunda kırılma direncinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu tespit ettik. Bu durum, KFS'nin iyileşme döneminde kırık bölgesine daha fazla organik ve inorganik bileşenlerin göç etmesini sağlamak suretiyle iyileşen kırık bölgesinde kırılma direncini artırdığı şeklinde açıklanabilir.

Kot fraktürleri sıklıkla karşılaşılan, oldukça ağrılı ve sıkıntılı bir problemdir ve hastalarda ortalama 70 gün günlük aktivite ve iş kaybına neden olduğu bildirilmiştir.¹² Yelken göğüs gibi şiddetli göğüs duvarı travmalarında kalıcı sakatlıklar sıktır. Basit kot fraktürlerinin konservatif tedavisi hospitalizasyon, ağrı kontrolü, erken mobilizasyon, göğüs fizyoterapisi, nazotrakeal aspirasyon ve

sempomatik tedaviyi kapsar.¹³ Günümüzde yelken göğüs tedavisi ile ilgili giderek artan sayıdaki çalışmada, kot fraktürlerinin cerrahi stabilizasyonunun mortalite ve morbiditeyi azalttığı, ventilatörden ayırma zamanını kısalttığı, ağrıyı azalttığı ve göğüs duvarı rekonstrüksiyonu sağladığı bildirilmektedir.¹⁻³ İnternal fiksasyon tel dikiş, intramedüller çivi, Judet zımbası ya da eksternal plak kullanılarak yapılabilir. İnternal fiksasyon endikasyonları;

- 1- Yelken göğüs ile birlikte olan kanama nedeni ile toraksın açılması;
- 2- Mekanik ventilatörden ayırmada başarısızlık;
- 3- Ağır derecede kozmetik deformitenin bulunması;
- 4- Kronik ağrı;
- 5- Deformiteye bağlı dispne olarak bildirilmiştir.^{14,15} Bununla birlikte cerrahi stabilizasyon invaziv bir işlemdir ve morbidite ve mortalite riski vardır. Sadece torakotomi yapılan hastalarda bile 1. saniye zorlu ekspiratuvar volümün (FEV₁) 3-6 aylık takiplerde anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir.¹⁶ Diğer taraftan, kot fraktürlerinin stabilizasyonunda kırık boşluğuna sement enjeksiyonunun muhakkak ki daha az invaziv ve daha az riskli olacağını düşünüyoruz. Kanımızca, bunu sağlamak için her ortamda sertleşebilen ve daha fazla kırılma direncine sahip bir biyomateryal kullanılması gereklidir.

Klinik olarak KFS'nin kemik kırıklarının tedavisinde kullanımı ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. Yetkinler ve ark. kadavra distal radius eklem içi kırıklarında KFS ve Kirschner teli ile yapılan stabilizasyonları biyomekanik olarak karşılaştırarak, KFS'nin yüksek bir kompresif güçle yeterli stabilizasyon sağladığını göstermişlerdir.¹⁷ Jeyam ve ark. distal radius kırıklarında bir grupta redüksiyon ve telle fiksasyon uygularken diğerinde kırık boşluğunu KFS ile doldurmuşlar ve 6. 12. ve 26. haftalarda KFS uygulanan grubun sonuçlarının anlamlı olarak daha kötü olduğunu ve fiksasyon yapmadan KFS uygulamasını destekleyecek hiçbir şeyin olmadığını bildirmişlerdir.¹⁸ Luchetti, KFS'in internal fiksasyon ile birlikte kullanıldığında distal radius malunionlarının cerrahi olarak düzeltilmesinde kemik greftlerinin yerine kullanılacak uygulanabilir bir alternatif olduğunu bildirmiştir.¹⁹ Kopylov ve ark. KFS'nin distal radius kırıklarının fonksiyonel tedavisinde kullanılabileceğini ve diğer bazı araştırmacılar gibi tek başına stabilizasyon için yeterli olmadığını ve internal ya da eksternal stabilizasyonun gerekli olduğunu bildirmişlerdir.²⁰ Bizim çalışmamız da bu bulguları destekler niteliktedir. Bajammal ve ark.nın yaptığı bir meta-analiz çalışmasında, KFS kullanımının erişkin hastalardaki kırık bölgesinde kontrol grubuna kıyasla daha az ağrı duyulmasına neden olduğu bildirilmiştir.²¹

Çalışmamız, KFS'nin uzun dönemde kırık iyileşmesini biyomekanik ve histolojik olarak artırdığını, ancak kırıkların erken dönem stabilizasyonunda bir etkinliği olmadığını göstermiştir. Erken stabilizasyon olmamasının nedenleri şunlar olabilir.

1- KFS'nin sertleşmesi için kuru bir ortam gerekli olduğundan kırık hematomu KFS'nin sertleşmesini engellemiş olabilir;

2- KFS sertleşmiş bile olsa erken dönemde yeterli direnci sağlayamamış olabilir. Gerçekte, KFS'nin tibia ya da femur gibi yük taşıyan kemik defektlerinin tamirinde kullanımı tavsiye edilmektedir. Her ne kadar kemiklere bağlanma kabiliyeti yüksekse de, kırılma direnci kortikal kemikler kadar kuvvetli değildir.

Çalışmamızı planlarken, kotların diğer yük taşıyan kemiklere oranla daha az yüke maruz kalması nedeni ile KFS'nin erken stabilizasyon yapabileceğini düşündük. KFS'yi tercih etmemizin diğer nedenleri; KFS'nin biyoyumlu bir materyal olması, emilebilir özellikte olması, sertleşme sırasında termal hasara neden olmaması ve enjeksiyon yoluyla uygulanabilir olmasıydı. Ayrıca, KFS'yi antibiyotik, anti-neoplastik ya da lokal anestetik ilaçlarla karıştırarak kırık ortamına ilaç salınımı yapabilmek mümkündür. Çalışmamızda KFS'nin geç dönemde kırık iyileşmesinin direncini artırdığı görülmüştür. Bu etki, aynı bölgeye gelebilecek yeni bir travmada fayda sağlayabilir. Ayrıca, patolojik kırıklarda iyileşmeyi sağlamak için ve kemoterapötik amaçlı KFS enjeksiyonu yapılabilir. Diğer kemiklerle ilgili klinik uygulamalar literatürde bildirilmiştir.^{22,23}

Sonuç olarak; kot fraktürlerinin erken stabilizasyonunda KFS yetersiz kalmaktadır, bununla birlikte geç dönemde kırık iyileşmesini hızlandırmakta ve kırılma direncini artırmaktadır. Bu nedenle KFS akut stabilizasyonu sağlamaktan çok, geç dönem kırık iyileşmesi bozukluklarını engellemek ve buna bağlı travma sonrası ağrıları azaltmak amacıyla kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Mayberry JC, Terhes JT, Ellis TJ, Wanek S, Mullins RJ. Absorbable plates for rib fracture repair: preliminary experience. *J Trauma* 2003;55(5):835-9.
2. Tanaka H, Yukioka T, Yamaguti Y, Shimizu S, Goto H, Matsuda H, et al. Surgical stabilization of internal pneumatic stabilization? A prospective randomized study of management of severe flail chest patients. *J Trauma* 2002; 52(4):727-32.
3. Ng AB, Giannoudis PV, Bismil Q, Hinsche AF, Smith RM. Operative stabilisation of painful non-united multiple rib fractures. *Injury* 2001;32(8):637-9.
4. Develioğlu H, Koptagel E, Gedik R, Dupoirieux L. The effect of a biphasic ceramic on calvarial bone regeneration in rats. *J Oral Implantol* 2005;31(6):309-12.
5. Hannink G, Wolke JG, Schreurs BW, Buma P. In vivo behavior of a novel injectable calcium phosphate cement compared with two other commercially available calcium phosphate cements. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2008;85(2):478-88.

6. Momota Y, Miyamoto Y, Ishikawa K, Takechi M, Yuasa T, Tatehara S, et al. Effects of neutral sodium hydrogen phosphate on the setting property and hemostatic ability of hydroxyapatite putty as a local hemostatic agent for bone. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2004;69(1):99-103.
7. Ozyuvaci H, Bilgiç B, Firatlı E. Radiologic and histomorphometric evaluation of maxillary sinus grafting with alloplastic graft materials. *J Periodontol* 2003;74(6):909-15.
8. National Research Council. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. 6th ed. Washington DC: National Academy Press; 1996. p.2-116.
9. Doblaré M, Garcia JM, Gomez MJ. Modelling bone tissue fracture and healing: a review. *Eng Fract Mech* 2004;71(13-14):1809-40.
10. Russell TA. General principles of fracture treatment. In: Crenshaw AH, Daugherty K, Curro C, eds. *Campbell's Operative Orthopaedics*. 8th ed. St. Louis: Mosby; 1992. p.725-84.
11. Holick MF, Krane SM, Potts JR JT. Calcium, phosphorus, and bone metabolism: calcium-regulating hormones. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 1991. p.1888-902.
12. Kerr-Valentic MA, Arthur M, Mullins RJ, Pearson TE, Mayberry JC. Rib fracture pain and disability: can we do better? *J Trauma* 2003; 54(6):1058-63.
13. Batistella FD, Benfield JR. Blunt and penetrating injuries of chest wall, pleura, and lungs. In: Shields TW, eds. *General Thoracic Surgery*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2000. p.815-32.
14. Mansour KA, Bongiorno PF. Blunt trauma: Chest wall, lung, pleura, heart, great vessels, thoracic duct, and esophagus. In: Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, Ginsberg RJ, Hiebert CA, Patterson GA, Urschel HC, eds. *Thoracic Surgery*. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2002. p.1832-49.
15. Slater MS, Mayberry JC, Trunkey DD. Operative stabilization of a flail chest six years after injury. *Ann Thorac Surg* 2001;72(2): 600-1.
16. Nugent AM, Steele IC, Carragher AM, McManus K, McGuigan JA, Gibbons JR, et al. Effect of thoracotomy and lung resection on exercise capacity in patients with lung cancer. *Thorax* 1999;54(4):334-8.
17. Yetkinler DN, Ladd AL, Poser RD, Constantz BR, Carter D. Biomechanical evaluation of fixation of intra-articular fractures of the distal part of the radius in cadavera: Kirschner wires compared with calcium-phosphate bone cement. *J Bone Joint Surg Am* 1999;81(3): 391-9.
18. Jeyam M, Andrew JG, Muir LT, McGovern A. Controlled trial of distal radial fractures treated with a resorbable bone mineral substitute. *J Hand Surg [Br]* 2002;27(2): 146-9.
19. Luchetti R. Corrective osteotomy of malunited distal radius fractures using carbonated hydroxyapatite as an alternative to autogenous bone grafting. *J Hand Surg [Am]* 2004;29(5): 825-34.
20. Kopylov P, Adalberth K, Jonsson K, Aspenberg P. Norian SRS versus functional treatment in redisplaced distal radial fractures: a randomized study in 20 patients. *Hand Surg [Br]* 2002;27(6):538-41.
21. Bajammal SS, Zlowodzki M, Lelwica A, Tornetta P 3rd, Einhorn TA, Buckley R, et al. The use of calcium phosphate bone cement in fracture treatment. A meta-analysis of randomized trials. *J Bone Joint Surg Am* 2008; 90(6):1186-96.
22. Yasuda M, Masada K, Takeuchi E. Treatment of enchondroma of the hand with injectable calcium phosphate bone cement. *J Hand Surg [Am]* 2006;31(1):98-102.
23. Csizy M, Buckley RE, Fennell C. Benign calcaneal bone cyst and pathologic fracture-surgical treatment with injectable calcium-phosphate bone cement (Norian): a case report. *Foot Ankle Int* 2001;22(6):507-10.