



Travmaya bağlı olmayan femur bağı osteonekrozunda otolog konsantre mononükleer kemik iliği hücre naklinin erken dönem sonuçları

Early results of autologous mononuclear bone marrow cell implantation in nontraumatic avascular necrosis of the femoral head

Ömer KARATOPRAK,¹ Mehmet Fatih KORKMAZ, Ayhan Nedim KARA,
Abdullah GÖĞÜŞ, Zekeriya Uğur IŞIKLAR

¹Kadıköy Florence Nightingale Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü;
İstanbul Bilim Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Amaç: Erken dönem femur bağı osteonekrozunda kor dekompresyon ve otolog konsantre mononükleer kemik iliği hücre naklinin erken dönem klinik ve radyolojik sonuçları değerlendirildi.

Çalışma planı: Çalışmaya, Steinberg sınıflamasına göre evre I- II travmaya bağlı olmayan femur bağı osteonekrozu olan dokuz hasta (1 kadın, 8 erkek; ort. yağ 46.5; dağılım 33-59) alındı. Kemik iliğinden elde edilen CD34 hücre konsantresi, kor dekompresyon tüneli içerisinden femur başına enjekte edildi. Tüm olgular klinik olarak görsel ağrı skalası (GAS), Harris kalça skoru ve WOMAC osteoartrit indeksine göre değerlendirildi. Radyolojik kontrollerde, femur başında çökme, koksofemoral eklem mesafesinde daralma, osteonekrotik bölgede artış olup olmadığı araştırıldı. Ortalama izlem süresi 27.2 ay (dağılım 24-38 ay) idi.

Sonuçlar: Ameliyat öncesi ile sonrası (24. ay) değerler karşılaştırıldığında, GAS skoru 3.4 ± 0.4 'ten 1.2 ± 0.6 'ya, WOMAC osteoartrit indeksi 33 ± 3 'ten 11 ± 6 'ya gerilerken, Harris kalça skoru 54'ten 92'ye yükseldi. Ameliyat öncesinde Steinberg sınıflamasına göre olguların ikisi evre I-B, dördü I-C, üçü evre II-A idi. Son kontrollerde ise bir olgu evre I-A'ya, diğer olgular ise evre 0'a geriledi. Radyografik değerlendirmede hiçbir olguda femur başında çökme, koksofemoral eklemde daralma görülmedi.

Çıkarımlar: Femur bağı osteonekrozunda konsantre mononükleer kemik iliği hücre nakli eklem ağrılarını ve hastalığın ilerleyiğini önleyerek, subkondral kırık oluğmasını engellemektedir; bu nedenle, özellikle evre I ve evre II olgularda seçilebilecek bir tedavi yöntemi olarak düşünölmelidir.

Anahtar sözcükler: Kemik iliği transplantasyonu; dekompresyon, cerrahi; femur bağı nekrozu/cerrahi; kalça eklemi/patoloji; osteonekroz/cerrahi.

Objectives: We evaluated early clinical and radiologic results of core decompression combined with autologous mononuclear bone marrow cell implantation for early stage nontraumatic avascular necrosis of the femoral head.

Methods: The study included nine patients (1 female, 8 males, mean age 46.5 years; range 33 to 59 years) with stage I-II nontraumatic avascular necrosis of the femoral head, according to the Steinberg classification. Bone marrow-derived CD34 cells were injected through a core decompression channel into the femoral head. Clinical assessment included a visual analog scale (VAS), Harris hip score, and the WOMAC Osteoarthritis Index. Radiologically, femoral head collapse, narrowing of the coxofemoral joint space, and the size of the osteonecrotic area were assessed. The mean follow-up was 27.2 months (range 24 to 38 months).

Results: Pre- and postoperative (24th month) evaluations showed that the mean VAS score and the WOMAC Osteoarthritis Index decreased from 3.4 ± 0.4 to 1.2 ± 0.6 , and from 33 ± 3 to 11 ± 6 , respectively, with an increase in the Harris hip score (from 54 to 92). Preoperatively, two patients were Steinberg I-B, four were I-C, and three were II-A. Finally, all the patients were stage 0 except for one patient who regressed to I-A. None of the patients exhibited femoral head collapse or narrowing of the coxofemoral joint space.

Conclusion: Autologous mononuclear bone marrow cell implantation relieves articular pain, prevents the progression of osteonecrosis, and hence subchondral fractures. Therefore, it may be treatment of choice particularly in stage I-II avascular necrosis of the femoral head.

Key words: Bone marrow transplantation; decompression, surgical; femur head necrosis/surgery; hip joint/pathology; osteonecrosis/surgery.

Yazıma adresi / Correspondence: Dr. Ömer Karatoprak, Kadıköy Florence Nightingale Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü, 34724 Kızıltoprak, Kadıköy, İstanbul. Tel: 0216 - 450 03 03 Faks: 0216 - 450 19 61 e-posta: karatoprako@yahoo.com

Başvuru tarihi / Submitted: 23.11.2007 **Kabul tarihi / Accepted:** 06.05.2007

©2007 Türk Ortopedi ve Travmatoloji Derneği / ©2007 Turkish Association of Orthopaedics and Traumatology

Femur başı (FB) osteonekrozu daha çok yaşamın ikinci ve dördüncü onlu yıllarında görülür.^[1] Tedavinin amacı, femur başının şekil bozukluğunu önlemek ve dejeneratif değişikliklerin ortaya çıkmasını geciktirmektir.^[2] Femur başı osteonekrozunun tedavisinde kullanılan yöntemler invaziv olan ve olmayan yöntemler olarak iki grupta toplanabilir. İnvaziv olmayan yöntemler, farmakolojik etkili maddeler, elektrik stimülasyonu, ekstrakorporeal şok dalga tedavisi ile elektromanyetik alan uygulamasıdır.^[2] İnvaziv yöntemler, ileri evre olgularda osteotomi ve total eklem artroplastisidir. Daha erken tanı konan olgularda kor dekompresyon tek başına uygulanabildiği gibi, damarlı ya da damarsız kemik greftleri, elektromanyetik alan ya da elektrik akımı gibi fiziksel ajanlarla; kemik morfogenetik proteini (BMP) gibi biyolojik ajanlarla ya da kemik iliği enjeksiyonu ile birlikte kullanılabilir.^[2]

Kor dekompresyon, ilk olarak 1964 yılında, Ficat ve Arlet tarafından histolojik tanı amaçlı uygulanmıştır.^[2,3] Sonraki yıllarda intraosseöz basıncı azaltarak, venöz dolaşımı düzelteren bir cerrahi yöntem olarak FB osteonekrozunun tedavisinde kullanılmış; zaman içinde, erken evrede tanı konan olguların tedavisinde en sık kullanılan cerrahi yöntem olmuştur.^[2-5] Femur başında çökmenin oluşmadığı, tutulumun düşük dereceli olduğu olgularda kor dekompresyon sonuçları genellikle iyidir.^[2,6] Konservatif tedavi uygulanan olgularda tatminkar sonuç oranı %23 iken, tek başına kor dekompresyon yapılan olgularda %62-78 arasında iyi sonuç bildirilmiştir.^[3-6]

Otojen kemik iliği nakli, osteonekroz tedavisinde ilk olarak 1990'larda uygulanmaya başlamış ve iyi sonuçlar bildirilmiştir.^[7] Osteonekroz tedavisinde kemik iliği naklinin etkili olması, nakledilen mononükleer hücrelerin femur başında gösterdiği osteojenik etkiye bağlıdır. Bu etki, femur başına enjekte edilen stromal kemik iliği hücrelerinin salgıladığı anjiogenik sitokinlerle ve bunun sonucunda oluşan anjiogenesisle kendini gösterir.^[7]

Bu prospektif çalışmada, erken dönem FB osteonekrozunda kor dekompresyon ve konsantre mononükleer kemik iliği hücre naklinin erken dönem sonuçları incelendi.

Hastalar ve yöntem

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile FB osteonekrozu tanısı konan ve Steinberg sınıflandırmasına göre^[8] femur başında henüz kollaps gelişme-

miş evre I ve evre II dokuz kalçaya kor dekompresyon ve otolog konsantre mononükleer kemik iliği hücre nakli yapıldı (Tablo 1). Çalışmaya alınan hastaların sekizi erkek, biri kadın (ort. yaş 46.5; dağılım 33-59) idi. Travma sonrası osteonekroz gelişen olgular çalışmaya alınmadı.

Ameliyat tekniği

Hastalar genel anestezi altında, steril koşullarda, her iki kalça eklemi nötral pozisyonda olacak şekilde, ışın geçirgen düz ameliyat masasına sırtüstü pozisyonda yatırıldı. Kemik iliği aspirasyonu için, aynı taraf iliyak krista üzerinden 3 cm uzunluğunda kesi yapıldı. Kemik iliği aspirasyon iğnesi kristadan içeriye el ile ilerletildi ve 50 ml'lik enjektörle aspire edilen yaklaşık 160 ml materyal, kemik iliği toplama torbası ile mononükleer hücre ayrıştırma işlemi için laboratuvara yollandı. Kor dekompresyon, klasik tekniğine uygun şekilde yapıldı. Büyük trokanterin alt seviyesinden 3 cm uzunluğunda yapılan kesiden sonra, 4.5 mm çapında matkap ucu, C-kollu skopi ile ön-arka ve kurbağa bacak pozisyonunda görüntü alınarak, nekrotik bölgeye ulaşıldığından emin oluncaya ve eklem kırırdağına 2-3 mm kalıncaya kadar ilerletilerek dekompresyon yapıldı. Matkap ucunun eklem kırırdağını delebileceği düşünülen nekrotik bölgelerde 3 mm'lik matkap ucu kullanıldı. Dekompresyon sonlandırılmadan önce, floroskopi ile ön-arka ve yan planlarda matkap ucu ya da K-teli ile dekompresyonun sınırları kontrol edildi. Aynı esnada laboratuvar da, alınan kemik iliği içerisindeki kemik spikülleri, yağ hücreleri, hücresel debris parçacıkları santrifüj ve filtreleme yöntemi ile uzaklaştırıldı. Mononükleer hücre karışımından, hücre ayrıştırıcı cihaz yardımıyla hemopoetik sistemin öncüsü olan CD34 hücre konsantresi elde edildi ve bundan serolojik testler ve kültür için örnekler alındı. Daha sonra bu konsantre kor dekompresyon yapılan tünel içerisinde enjekte edildi. Hazırlanan allogreft kemik tıkaç ile tünelin girişi kapatılarak, implante edilen CD34 hücre konsantresinin geri gelmesi önlendi.

Tüm olgularda üç hafta süre ile düşük molekül ağırlıklı heparin ile tromboemboli profilaksisi yapıldı. Ameliyat sonrası dönemde, hastalardan üç hafta süre ile tek koltuk değneği ile %50 ağırlık vererek yürümelere istendi. Üçüncü haftadan sonra tam yük vermelerine izin verildi. Tüm olgular ameliyat öncesinde ve sonrası 3, 6, 12, 24. aylarda klinik olarak görsel ağrı skalası (GAS), Harris kalça skoru ve WOMAC

Tablo 1. Femur başı osteonekrozunun Steinberg sınıflandırması^[8]

Evre 0	Radyografi, sintigrafi ve MRG normal
Evre I	Radyografi normal. Sintigrafi ve/ya da MRG'de anormallikler A- Hafif (femur başında etkilenmiş alan <%15) B- Orta (femur başında etkilenmiş alan %15-30) C- Ağır (femur başında etkilenmiş alan >%30)
Evre II	Femur başında kistik ve sklerotik değişiklikler A- Hafif (femur başında etkilenmiş alan <%15) B- Orta (femur başında etkilenmiş alan %15-30) C- Ağır (femur başında etkilenmiş alan >%30)
Evre III	Femur başında düzleşme olmaksızın subkondral kollaps (crescent sign) A- Hafif (eklem yüzünün <%15) B- Orta (eklem yüzünün %15-30) C- Ağır (eklem yüzünün >%30)
Evre IV	Femur başında düzleşme A- Hafif (eklem yüzeyinin <%15 ve çökme <2 mm) B- Orta (eklem yüzeyinin %15-30 ve çökme 2-4 mm) C- Ağır (eklem yüzeyinin >%30 ve çökme >4 mm)
Evre V	Eklem aralığında daralma ve asetabulumda değişiklikler A- Hafif B- Orta C- Ağır
Evre VI	İleri derecede dejeneratif değişiklikler

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme.

osteoartrit indeksine (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) göre değerlendirildi.^[9]

Ameliyat öncesi ve sonrası kontrollerde, her iki kalça ön-arka ve kurbağa bacağı pozisyonunda hastaların düz grafileri çekildi ve MRG incelemesi yapıldı. Osteonekroz alanının toplam femur başına oranı hesaplanırken, MRG cihazı ekranında, femur başı midkoronal kesitinde nekrotik bölgenin femur başı toplam alanına oranı bulundu. Aynı işlem midaksiyel kesit için de yapılarak ikisinin ortalamaları alındı. Düz grafilerde femur başında çökme olup olmadığı ile koksofemoral eklem aralığı, MRG'de ise Steinberg sınıflamasına göre femur başındaki osteonekrotik bölgenin artıp artmadığı incelendi (Şekil 1-3). Ortalama izlem süresi 27.2 ay (dağılım 24-38 ay) idi.

Sonuçlar

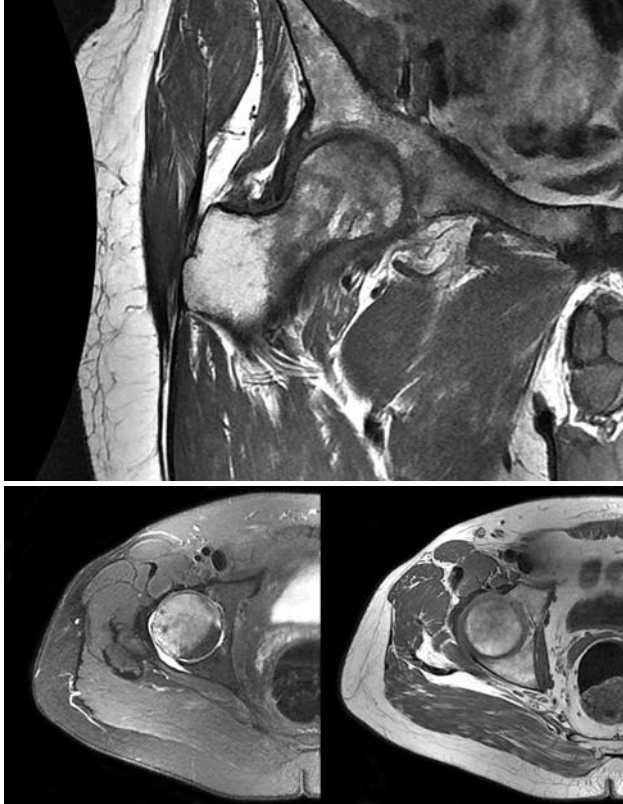
Konsantre mononükleer kemik iliği hücre nakli için ortalama 163.6 ml (dağılım 143-213 ml) kemik iliği alınarak, ortalama 483.1 μ l (dağılım 165-938 μ l) kök hücre verildi. Hiçbir olguda ameliyat sırasında kontrast madde kullanılmadı ve birden fazla tünel açılmadı.

Klinik değerlendirmede, ameliyat öncesi ile ameliyat sonrası 24. ay değerleri karşılaştırıldığında, GAS skoru 3.4±0.4'ten 1.2±0.6'ya geriledi; Harris kalça skoru 54'ten (dağılım 46-94) 92'ye (dağılım 89-98) yükseldi; WOMAC osteoartrit indeksi ise 33±3'ten 11±6'ya düştü.

Ameliyat öncesinde Steinberg sınıflamasına göre olguların ikisi evre I-B, dördü I-C, üçü evre II-A olarak değerlendirildi. Ameliyat sonrası 24. ay değeren-



Şekil 1. Kırk beş yaşında erkek hasta, bir aydan beri devam eden sağ kalça ağrısı yakınması ile başvurdu. Hastanın ameliyat öncesi ön-arka radyografisi.



Şekil 2. Aynı hastanın ameliyat öncesi manyetik rezonans görüntüleri. Steinberg sınıflamasına göre evre I-C olarak değerlendirildi.

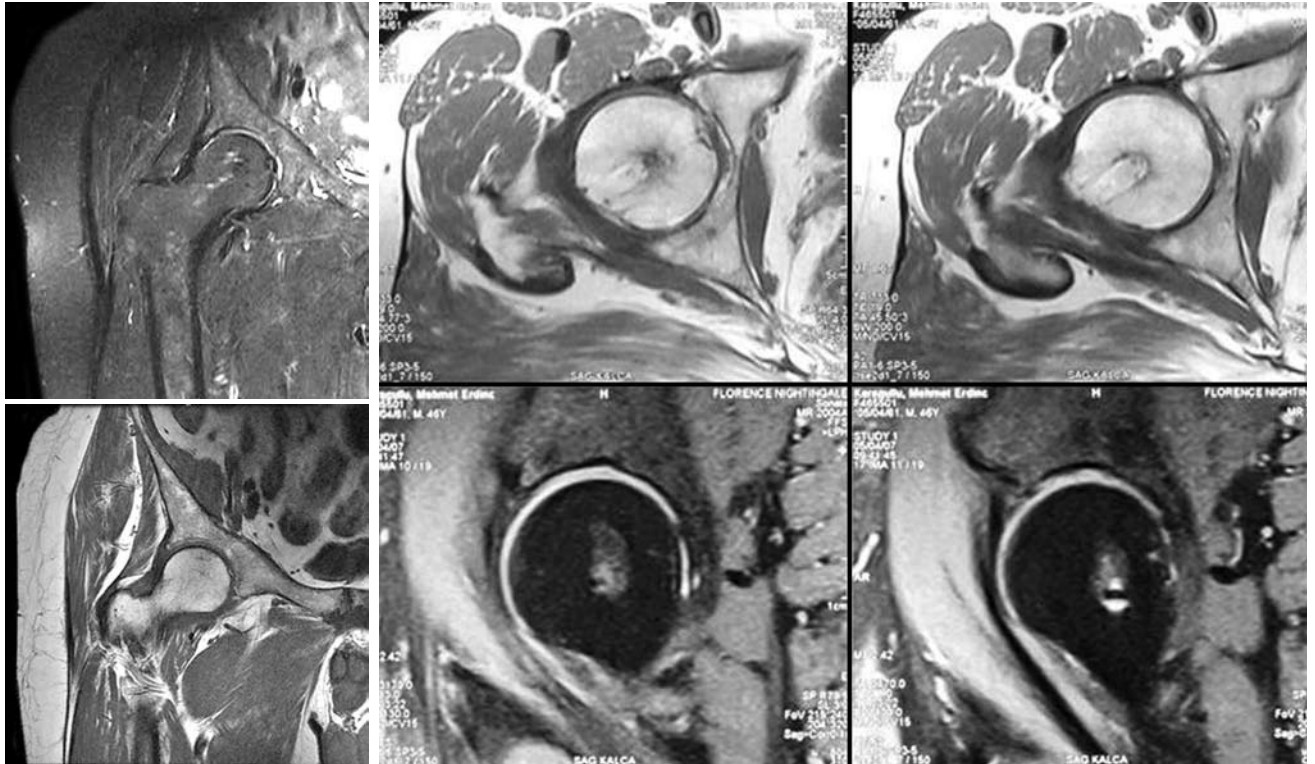
dirmesinde ise bir olgu evre I-A'ya diğer olgular ise evre 0'a geriledi. Radyografik değerlendirmede hiçbir olguda femur başında çökme, koksofemoral eklemdede daralma görülmedi.

Üç olguda ameliyat sonrası erken dönemde verici sahada ağrı yakınması oldu ve iki hafta sonunda kendiliğinden geçti. Hiçbir olguda sekonder alloimmünizasyon, akciğer embolisi, trokanterik kırık ya da anestezi komplikasyonu görülmedi.

Evre II-A olan bir olgunun, ameliyat öncesi düz grafisinde femur başında hafif derecede skleroz ile bilgisayar ekranında büyültme ile bakıldığında seçilebilen iki küçük kisti bulunmaktaydı. Ameliyat sonrası kontrollerinde sklerozun kaybolduğu, kistlerin artık seçilemediği saptandı. Geri kalan olguların hepsinde ameliyat öncesi radyografiler normaldi, bu olguların hepsi evre I olarak kabul edildi.

Tartışma

Femur başı osteonekrozunun tedavisi, hastanın yaşı, aktivite düzeyi ve genel sağlık durumuna göre belirlenir.^[4] Nekroz alanının genişliği, yerleşim yeri, femur başında çökme olup olmadığı, varsa miktarı ve asetabüler tutulum olup olmadığı tedaviyi etkileyen faktörlerdir.^[1,4] Güncel cerrahi tedavi, kor dekompres-



Şekil 3. Aynı hastanın kor dekompresyon ve otolog konsantre mononükleer kemik iliği hücre implantasyonundan 24 ay sonraki manyetik rezonans görüntüleri. Hasta evre 0 olarak kabul edildi.

yon ya da kor dekompresyona eklenen kemik grefti ya da demineralize kemik matriksi, kemik iliği gibi biyolojik ajanların açılan tünele uygulanmasıdır.^[1,4,5] Daha ileri evre olgularda sıklıkla femur üst uç osteotomisi ya da total kalça artroplastisi uygulanması gerekmektedir.^[2,4,5]

Kor dekompresyonu BMP ve kemik iliği hücre konsantresi gibi biyolojik ajanlarla, elektrik stimülasyonu gibi fiziksel ajanlarla birlikte kullanarak yapılan çalışmalarda iyi sonuçlar bildirilmiştir.^[1-7,10] Lieberman ve ark.^[3] evre II-A ve II-B FB osteonekrozulu 17 kalçaya allogreft ve insan kaynaklı BMP'yi birlikte uygulamışlardır. Yazarlar, ortalama 53 ay izlem sonunda üç olguda total kalça artroplastisi gerektirdiğini, olguların %86'sında klinik ve radyolojik ilerleme görülmediğini bildirmişlerdir. Kor dekompresyondan sonra osteonekrotik bölgede iyileşme ortaya çıkar; ancak, femur üst ucundaki mezenkimal hücre sayısındaki ve aktivitesindeki azalmadan dolayı, genellikle iyileşme tam olamaz.^[11] Biyolojik iyileşme, nekrotik bölgede hemotopoetik kök hücrelerden farklılaşan kemik hücrelerinin kolonize olması ile gerçekleşir. 1990'larda tek başına yapılan kor dekompresyon sonuçlarının yetersiz olması üzerine, olog kemik iliği nakli ile birlikte uygulanmaya başlanmıştır.^[7,12]

Osteojenik özelliğinden dolayı kemik iliği nakli öncelikle kaynamama tedavisinde kullanım alanı bulmuş, daha sonra osteonekrozlu olgularda uygulanmaya başlanmıştır.^[7] Kemik iliğinde hematolojik hücrelere ve osteoblasta dönüşebilen mezenkimal kök hücreler bulunur. Kök hücre, farklılaşmamış, uzun süre bölünebilen ve kendisini yenileyebilen hücrelerdir.^[13,14] Embriyodan, fetal dokulardan, kordon kanından farklı kök hücre tipleri ayrıştırılmıştır.^[14] Gelişimin ilerleyen dönemlerinde fetal hücreler erişkin tip kök hücrelere dönüşür; erişkin kök hücreler ise yer aldıkları doku hücre tipini üretirler. Kök hücre, kaynaklandığı dokunun özelleşmiş hücresine dönüşebildiği gibi, biyolojik uyarımlarla farklı bir özel hücreye de dönüşebilir.^[14]

Olgularımızda dekompresyon sırasında femur boynunda açılan kemik tünelin girişini kapamak ve tünel içerisine verilen CD34 konsantresinin geri gelmesini önlemek için allogreft kemik tıkaç kullanıldı. Olog kemik greftinin çalışma sonuçlarını değiştirmesi olasılığı ve verici saha komplikasyonlarından kaçınmak için allogreft kemik tıkaç tercih edildi. Literatürde, CD34 konsantresinin kor dekompresyon

tüneline enjeksiyonundan sonra girişin kemik tıkaç ile kapatılmasının kemik içi basıncı arttırdığı konusu tartışmalıdır.^[7,10] CD34 akışkan bir materyal olduğu için, kor dekompresyon tüneline uygulandıktan hemen sonra bir kısmı giriş deliğinden geriye gelmekte; bu nedenle, tıkaç uygulandıktan sonra kemik tünel içerisinde basınç artışı gelişmemektedir.^[7,10,12] Enjekte edilen CD34 konsantresinin tamamının geri geldiği iddia edilse de, radyonüklid ajanlarla yapılan çalışmalarda enjekte edilen CD34 konsantresinin çoğunun kemik içinde kaldığı gösterilmiştir.^[7,10,12] Çalışmamızda, hiçbir olguda uygulama sırasında kemik içi basıncı ölçme imkanı olmamakla birlikte, perioferatif dönemde O₂ satürasyonunda azalma, kan basıncı ve kalp atım hızında anormal değişiklikler gözlenmedi. Kontrol muayenelerinde hastaların klinik ve radyolojik değerlendirmelerinde osteonekroz bulgularının düzeldiği ya da gerilediği gözlendi.

Camp ve Colwell^[15] tek başına kor dekompresyon uygulanan olguların %10'unda kırık komplikasyonu geliştiğini bildirmişlerdir. Birçok çalışmada, kor dekompresyon için 8-12 mm arasında kemik tünel açıldığı bildirilmiştir.^[1,3,5] Israelite ve ark.^[5] eklem kırıkdağına 5 mm kala, 6 mm'lik iki ayrı dekompresyon tüneli açtıklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmalarda dekompresyondan sonra hastalara tam yük verilmesi altı hafta ile üç ay arasında değişmektedir. Olgularımızda kor dekompresyon için 4.5 mm çapında matkap ucu kullanıldı; ameliyat sonrası dönemde kırık riski olmadığı düşünüldüğü için üç hafta sonra tam yük verildi. Hiçbir olguda kırık komplikasyonu ile karşılaşılma.

Hernigou ve Beaujean^[10] 189 kalçaya kor dekompresyon ve kemik iliği enjeksiyonunu birlikte uygulamışlardır. Ameliyat edildiğinde 145 hastanın evre I ve II olduğu bu çalışmada, ortalama yedi yıl takip sonunda sadece dokuz olguda total kalça protezi gerekmiştir. Gangji ve ark.^[16] ise evre I ve II FB osteonekrozu olan 13 olguya kor dekompresyon ve kemik iliği enjeksiyonu uygulamışlar, ortalama iki yıl izlem sonunda ağrı ve WOMAC osteoartrit indeksinde anlamlı azalma görüldüğünü ve hiçbir olguda total kalça protez gereksinimi ortaya çıkmadığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızdaki olgu sayısının henüz az ve izlem süresinin kısa olmasına rağmen, femur başında kol-laps gelişmemiş olguların tedavisinde kor dekompresyonla birlikte konsantre mononükleer kemik iliği

nakli sonuçlarımız ümit vericidir. Ameliyat sonrası kontrollerde GAS skorunda ve WOMAC osteoartrit indeksinde azalma olurken, Harris kaça skorunda artma görüldü. Radyolojik olarak, ameliyat sonrası 24. ayda yapılan MRG kontrollerinde ise hiçbir olguda osteonekroz bulgusu rastlanmadı. Bu nedenle, erken evre FB osteonekrozu tedavisinde kor dekompresyonla birlikte kullanılan otojen kemik iliği enjeksiyonu, koşulları uygun merkezlerde, düşük ekonomik maliyet ve hastaya ek morbidite getirmemesi nedeniyle seçilecek tedavi olmalıdır.

Sonuç olarak, kemik iliği hücre nakli osteonekroza bağlı eklem ağrılarını ve hastalığın ilerleyişini önleyerek, subkondral kırık oluşmasını engellemektedir. Travmaya bağlı olmayan FB osteonekrozunda konsantre mononükleer kemik iliği enjeksiyonu yüksek başarı oranı nedeniyle, özellikle evre I ve evre II olgularda seçilebilecek bir tedavi yöntemi olarak düşünülmelidir.

Kaynaklar

1. Keizer SB, Kock NB, Dijkstra PD, Taminau AH, Nelissen RG. Treatment of avascular necrosis of the hip by a non-vascularised cortical graft. *J Bone Joint Surg [Br]* 2006; 88:460-6.
2. Petrigliano FA, Lieberman JR. Osteonecrosis of the hip: novel approaches to evaluation and treatment. *Clin Orthop Relat Res* 2007;465:53-62.
3. Lieberman JR, Conduah A, Urist MR. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with core decompression and human bone morphogenetic protein. *Clin Orthop Relat Res* 2004;(429):139-45.
4. Dailiana ZH, Toth AP, Gunneson E, Berend KR, Urbaniak JR. Free vascularized fibular grafting following failed core decompression for femoral head osteonecrosis. *J Arthroplasty* 2007;22:679-88.
5. Israelite C, Nelson CL, Ziarani CF, Abboud JA, Landa J, Steinberg ME. Bilateral core decompression for osteonecrosis of the femoral head. *Clin Orthop Relat Res* 2005; 441:285-90.
6. Etienne G, Mont MA, Ragland PS. The diagnosis and treatment of nontraumatic osteonecrosis of the femoral head. *Instr Course Lect* 2004;53:67-85.
7. Hernigou P, Pognard A, Manicom O, Mathieu G, Rouard H. The use of percutaneous autologous bone marrow transplantation in nonunion and avascular necrosis of bone. *J Bone Joint Surg [Br]* 2005;87:896-902.
8. Mont MA, Marulanda GA, Jones LC, Saleh KJ, Gordon N, Hungerford DS, et al. Systematic analysis of classification systems for osteonecrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg [Am]* 2006;88 Suppl 3:16-26.
9. Anderson JG, Wixson RL, Tsai D, Stulberg SD, Chang RW. Functional outcome and patient satisfaction in total knee patients over the age of 75. *J Arthroplasty* 1996;11:831-40.
10. Hernigou P, Beaujean F. Treatment of osteonecrosis with autologous bone marrow grafting. *Clin Orthop Relat Res* 2002;(405):14-23.
11. Hernigou P, Beaujean F, Lambotte JC. Decrease in the mesenchymal stem-cell pool in the proximal femur in corticosteroid-induced osteonecrosis. *J Bone Joint Surg [Br]* 1999;81:349-55.
12. Hernigou P, Manicom O, Pognard A, Nogier A, Filippini P, De Abreu L. Core decompression with marrow stem cells. *Operative Techniques in Orthopaedics* 2004;14:68-74.
13. Ural AU. Kök hücreler. *TOTBİD Dergisi* 2006;5:140-5.
14. Kömürcü M, Özkan H. Mezenkimal kök hücre ve ortopedide kullanımı. *TOTBİD Dergisi* 2006;5:130-9.
15. Camp JF, Colwell CW Jr. Core decompression of the femoral head for osteonecrosis. *J Bone Joint Surg [Am]* 1986; 68:1313-9.
16. Gangji V, Hauzeur JP, Matos C, De Maertelaer V, Toungouz M, Lambermont M. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with implantation of autologous bone-marrow cells. A pilot study. *J Bone Joint Surg [Am]* 2004; 86:1153-60.