



# Legg-Calvé-Perthes hastalığında medikal tedavi

## Medical treatment of Legg-Calvé-Perthes disease

Hakan Şenaran

Ortopedi ve Travmatoloji Uzmanı, Konya

Legg-Calvé-Perthes hastalığı, 100 yılı aşkın süredir bilinmesine rağmen, elimizde etioloji, patofizyoloji ve doğal seyri ile ilgili çok az bilgi bulunmaktadır. Uygulanan tedavi yöntemlerinin hiçbiri, femur başının küreselliğini korumakta etkili olamamıştır. Femur başı deformitesi üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda osteoklastik aktivitenin fazla olduğu ve yeni kemik yapımının yetersiz olduğu tespit edilmiştir. Bu derleme yazıda LCP hastalığının tedavisinde deneysel aşamada olan medikal tedavilerden bahsedilmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Perthes; femur başı; osteonekroz; avasküler nekroz; bifosfonat; BMP

Legg-Calvé-Perthes disease is known for more than 100 years, however there is little knowledge about its etiology, pathogenesis, and natural history. None of the treatment methods is effective in prevention of femoral head sphericity. Experimental studies reported increased osteoclastic activity and decreased new bone formation in the femoral head. In these review article, the studies on medical treatment of LCP disease which are already at the experimental stage were summarized.

**Key words:** Perthes; femoral head; osteonecrosis; avascular necrosis; biphosphonates; bone morphogenetic protein

Legg-Calvé-Perthes hastalığı (LCPD), nedeni tam olarak bilinmeyen, juvenil yaşta görülen femur başının osteonekrozudur. Kalıcı femur başı deformitesine ve erken dönemde osteoartrit gelişmesine neden olabilir. Çocukluk döneminde 2-14 yaşları arasında femur başı osteonekrozu nedenleri arasında en sık görülenidir; sıklığı 100000 de 5,1-16,9 arasında değişmektedir. Yüz yıldan fazla süredir bilinmesine rağmen, elimizde etioloji, patofizyoloji, tedavi ve doğal seyriyle ilgili çok az bilgi bulunmaktadır.<sup>[1-3]</sup>

Etiyolojisi bilinmediği için, günlük tedavi metodları doğal seyrini değiştirmeye yönelik uygulanan metodlardır. Tedavi prensipleri, genellikle femur başının asetabulum tarafından kapsanmasına ve kalça eklemi hareket genişliğinin korunmasına yöneliktir. Bu prensipler uygulanırsa, nekroz nedeniyle yumuşamış olan femur başının küreselliğini korunması mümkün olabilir. Bu amaçla birçok tedavi yöntemi tanımlanmış ve kullanılıyor olmasına rağmen, hiçbiri tam olarak femur başının örtünmesini ve küreselliğinin korunmasını sağlamamaktadır. Ayrıca, bu tedavi metodları öngörülebilir sonuçlar vermemektedir.

Konservatif cihaz veya alçı tedavileri ve osteotomiler, sıkça kullanılan tedavi metodlarıdır. İki adet çok merkezli, ileriye dönük çalışmada, tedavi metodlarının etkinliği kapsanma açısından değerlendirilmiştir.<sup>[4-6]</sup> Her iki çalışmada da, küresel femur başı elde etmek hedef olarak alınmıştır. Hastalık başlangıcı altı yaşından önce olan çocuklarda konservatif tedavi yöntemleri daha etkili bulunurken, altı yaşından büyük çocuklarda osteotomi uygulamaları daha başarılı görülmüştür. Buna rağmen, başarılı tedavi sonuçları %30-70 arasında değişmektedir. Hastalar ve tedavi metodları arasında geniş farklılıkların olması, son yıllarda patobiyolojiye yönelik tedavi seçenekleri üzerindeki araştırmaları arttırmıştır. Femur başı deformitesini engellemek bu sayede mümkün olabilir. Femur başı deformitesinin patofizyolojisi üzerinde birçok deneysel çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda, osteoklastik aktivitenin, nekroz gelişimi ve sonrasında çökme gelişmesinde etkili olduğu ortaya konulmuştur. Bu etiyolojik nedene yönelik olarak da, deneysel çalışmalarda osteoklast aktivitesini baskılamak için bifosfonatlar, kemik yapımını uyararak için damarsal endotelial büyüme faktörü, kemik

morfojenik protein kullanılmaya başlanmıştır. Bu derleme yazıda, femur başı deformitesi gelişimini engellemeye yönelik olarak yapılan çalışmalar hakkında bilgi verilmeye çalışılacaktır.

## PATOFİZYOLOJİ

Femur başı dolaşım bozukluğunun nedenleri arasında; travma, inflamatuvar olay, damar tıkanıklığı, trombofili, insülin benzeri büyüme faktörü anormallığı, ebeveynin aktif sigara içicisi olması ve Tip 2 kollajen mutasyonu sayılmaktadır. Bu teorilerin çoğu yeterli bilimsel destekten yoksundur. Genel kabul gören teori, Perthes hastalığının genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu çok değişkenli bir hastalık olduğudur. Femur başının kan dolaşımı kesintiye uğraması sonucu iskemik nekroz gelişir ve büyümekte olan femur başında patolojik yapısal değişiklikler olur. Femur başındaki kan dolaşımının kesintiye uğradığı, seçici anjiyografi, kemik sintigrafisi ve manyetik rezonans görüntüleme ile gösterilmiştir.<sup>[7-11]</sup> Ancak, femur başının içinde gelişen olayları açıklamaya yönelik histolojik çalışmalar kısıtlıdır. Bu çalışmalarda, kemikte ve eklem kıkırdığının derin tabakasında iskemik nekroz olduğu gösterilmiştir.<sup>[12,13]</sup> Hayvan çalışmalarında da, femur başı dolaşımının kesintiye uğraması sonucu femur başında Perthes hastalığına benzeyen radyolojik ve histolojik değişiklikler gösterilmiştir.<sup>[14,15]</sup>

Perthes hastalığında, femur başında aseptik nekroz sonucu şekil bozukluğu gelişmesi, uzun dönemde kötü klinik ve radyolojik sonuçlar gelişimi açısından en önemli etkidir. Şekil bozukluğunun miktarı, kötü sonuçlarla paralellik gösterir. Deformite gelişimi erken evrede başlamakta ve fragmantasyon evresinin sonuna kadar devam etmektedir. Kısıtlı sayıdaki biyopsi ve nekropsi incelemelerinde, proksimal femur eklem kıkırdığı, kemik epifiz, büyüme plağı ve metafizde patolojik değişiklikler tespit edilmiştir. Ancak, bu çalışmalardan patofizyolojisi hakkında net sonuç elde etmek mümkün değildir.

Klinik modellerin yeterli olmaması sonucu, femur başı nekrozu deneysel hayvan modelleriyle açıklanmaya çalışılmıştır.<sup>[14,16-19]</sup> Bu çalışmalar sonucunda, femur başı osteonekrozu sonucu deformite gelişiminin karmaşık ve çok etkenli olduğu sonucuna varılmıştır. Bu modellerde, nekroz gelişen femur başında eklem kıkırdığı ve kemik epifizin mekanik dayanıklılığının da, normal tarafla karşılaştırıldığında yeterli olmadığı sonucuna varılmıştır. Hofstaetter ise, subkondral kemik ve kalsifiye kıkırdakta mineral miktarının arttığını göstermiştir. Bu artış, kemiği daha kırılabilir hale getirmekte, ortamda osteoklast ve osteoblastın olmaması nedeniyle de, oluşan hasar tamir edilememektedir.

Femur başına binen yükler nedeniyle subkondral kırık ve deformite gelişmektedir.<sup>[19]</sup>

Domuz modelinde, tamir aşamasında, osteoklastik kemik rezorpsiyonunun baskın olduğu, yeni kemik yapımının yetersiz olduğu tespit edilmiş ve bu durumda femur başı deformitesi gelişimine neden olduğu öne sürülmüştür. Nekrotik kemiğin yerini fibrovasküler granülasyon dokusunun alması da, femur başının mekanik olarak zayıflamasının nedenlerinden sayılmaktadır.<sup>[14]</sup> Bu tamir aşaması, ölü kemik dokusunun temizlenip yerine sağlıklı yeni kemiğin yapılması “*creeping substitution*” şeklinde açıklanamamaktadır. Fragmantasyon aşamasında alınan femur başı örnekleri incelendiğinde, tamir bölgesinde çok sayıda osteoklast olduğu görülmüş, fibrovasküler tamir dokusunun yapıldığı tespit edilmiştir.<sup>[12,13]</sup> Bu nedenle, birçok araştırmacı tarafından, hastalığın tedavisi ve femur başı deformitesinin engellenmesi için, yukarıda açıklanan patolojik tamir aşaması hedef olarak alınmıştır. Deneysel çalışmalarda osteoklast aktivitesini baskılamak için bifosfonatlar, kemik yapımını uyarmak için damarsal endotelial büyüme faktörü ve kemik morfojenik protein kullanılmaya başlanmıştır.

## ANTİREZORPTİF TEDAVİ

LCP hastalığında, femur başındaki nekroz ve rezorpsiyonun femur başı deformitesi gelişimindeki rolünün tespitinden sonra, osteoklasta bağlı kemik rezorpsiyonunun önlenmesi amaçlı çalışmalar başladı.

Osteoklastın neden olduğu rezorpsiyonun, femur başı deformitesi gelişimine neden olduğunu kanıtlamak amaçlı yapılan hayvan çalışmasında osteoprotegerin (OPG) kullanılmıştır. OPG, RANKL aktivatörüdür. Nükleer faktör- $\kappa\beta$  reseptör aktivatörü (RANK) ve onun ligandı RANKL, osteoklast formasyonu, aktivasyonu ve ömrü üzerine direkt etkilidir.<sup>[20]</sup> OPG'nin RANKL'a bağlanması, osteoklast oluşumunu, aktivasyonunu ve yaşamını etkiler. Domuz modelinde, dışarıdan verilen OPG'nin, osteoklast sayısını, kemik yıkımını, femur başı deformitesini azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışma sonucunda, osteoklastogenez ve osteoklast fonksiyonlarını baskılayarak, femur başı deformitesinin engellenebileceği sonucu çıkarılabilir.<sup>[14]</sup> Son yıllarda, bir RANKL inhibitörü olan denosumab, postmenopozal osteoporoz tedavisinde kullanılmaya başlanmış, ancak klinik etkinliği konusunda yeterli kanıt henüz bulunamamıştır.<sup>[21]</sup>

Bifosfonatlar, osteoklast aktivitesine bağlı kemik erimesi görülen hastalıkların tedavisinde en sık tercih edilen anti-rezorptif ilaçlardır. Bunlar, sentetik inorganik pirofosfat analoglarıdır. Bifosfonatlar, vücutta adenozin trifosfat (ATP) analoglarına metabolize olur.

Difosfat yapıları veya ATP analog yapıları, kemikte Ca iyonlarına bağlanır; kemik rezorpsiyonu sırasında osteoklastlar için hedef oluşturur. Osteoklastlar, yüksek endositik aktiviteleri olduğu için hem kemik yapıyı hem de bağlı bulunan bifosfonatı fagosite eder. Sitotoksik ATP analogları, hücre içinde birikerek osteoklast aktivitesinin baskılanmasına ve apoptozise neden olur. RANKL inhibitörlerin aksine, bifosfonatlar osteoklast oluşumunu etkilemez.

Bifosfonatların zincir yapıları ve amin gruplarındaki değişiklikler ile, N içeren, yaklaşık 1000 kat daha yüksek etkili ilaçlar üretilmiştir. Bu ilaçlar arasında; pamidronat, zoledronik asit, alendronat, risendronat sayılabilir. N içeren ilaçlar ise daha çok mevalonat yolağı üzerinden guanozin trifosfat oluşumunu engeller ve bu sayede osteoklast fonksiyonlarını baskılar.

Cheng, yaptığı hayvan çalışmasında, cerrahi olarak domuz kalçalarında osteonekroz modeli oluşturdu.<sup>[22]</sup> Lokal olarak bifosfonat ve BMP-2 kombine tedavisi verilen hayvanların femur başlarındaki çökmenin, sadece bifosfonat verilen grup veya hiç tedavi verilmeyen grupla karşılaştırıldığında daha az olduğunu rapor etti. Sadece bifosfonat tedavisinin, femur başı yüksekliğini korumada etkisiz olduğunu belirtti. Valdemeer de aynı şekilde, lokal bifosfonat ve BMP-2 kombine uygulamasının, salin enjeksiyonu yapılan gruba göre femur başı yüksekliğini koruduğunu belirtti.<sup>[23]</sup>

Young ML, 1966–2011 yılları arasında bifosfonatın LCP hastalığındaki etkinliğini konusunda yapılan çalışmaları inceleyen bir meta-analiz çalışması yayımladı.<sup>[24]</sup> Bu çalışmada, femur başı morfolojisinin yanında, ağrı ve fonksiyon gibi klinik parametreler de değerlendirildi. Damar içi bifosfonat tedavisi uygulanan tüm hastalarda ağrı ve yürüme üzerinde düzelleme olduğu belirtildi. Sekiz deneysel çalışmanın yedisinde ise femur başı yüksekliğinin korunduğu tespit edildi.

Osteonekroz hastalarında bifosfonat tedavisi hakkında birkaç klinik çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar, yetişkin travmatik olmayan femur başı osteonekroz hastalarında bifosfonatın kısa dönem etkinliğini incelemiştir. Lai KA, 2005 yaptığı randomize çalışmada, alendronatın femur başı çökmesini engellemedeki etkinliğini araştırmıştı.<sup>[25]</sup> Altı ay süreyle oral alendronat kullanan hastaların 29 kalçasının sadece ikisine minimum iki yıllık takipte kalça replasmanı gerekirken, alendronat tedavisi almayan grupta 25 kalçanın 19'una kalça replasmanı gerekmiştir. Agarwala ise, osteonekrozun erken evresindeki kalçalarda oral bifosfonat tedavisinin etkinliğinin en yüksek olduğunu belirtmiştir. Genel olarak, yapılan çalışmalarda, bifosfonatların ağrı, fonksiyon ve femur başı şeklinin korunmasına olumlu katkıları olduğu belirtilmektedir.<sup>[23,25-28]</sup>

LCPD tedavisinde bifosfonat kullanımı ile ilgili çinkeler arasında; ilacın osteonekrotik bölgeye yetersiz dağılımı, anabolik etkisinin olmaması, kemiğin mekanik özellikleri üzerine olumlu etkisinin olmaması, büyümekte olan çocuğun iskelet sistemine uzun dönem etkisinin bilinmemesi sayılmaktadır. Avasküler bir kemik bölgesinde, ilacın lokal miktarının ne olacağı bilinmemektedir. Domuzlarda yapılan bir çalışmada, <sup>14</sup>C-ibandronatın nekrotik femur başının vaskülarize bölgelerine seçici olarak bağlandığı gösterilmiştir.<sup>[29]</sup> Yine domuz modelinde, lokal <sup>14</sup>C-ibandronat uygulaması sonrası nekrotik femur başında ilacın daha geniş alanda daha uzun süre kaldığı gösterilmiştir.<sup>[30]</sup>

Ayrıca, tedavi öncesi ve sonrası femur başındaki osteonekrozu değerlendirip evrelendirecek bir sınıflama sistemi de bulunmamaktadır. Bu nedenle, bifosfonatların etkisi de tam olarak değerlendirilememektedir.

Önerildiği gibi kullanıldığı takdirde, çocuklarda bifosfonatların ciddi yan etkisi rapor edilmemiştir. Damar içi kullanım sonrası görülen en sık yan etkiler, nezle benzeri bulgularla beraber ateş yükselmesi ve gastrointestinal şikayetlerdir. Pediatrik yaş grubunda, mandibulada osteonekroz görülmemiştir, ancak erişkinlerde sıkça rapor edilmektedir. Çözüm bekleyen sorunların başında, tekrarlayan dozlarla bifosfonat uygulamasının, büyümekte olan iskelet üzerine uzun dönem etkisinin bilinmemesi yer almaktadır. LCPD kendini sınırlayan süreli bir hastalık olduğu için, osteogenez imperfektada olduğu gibi bifosfonatın uzun süre kullanımı gerekmemektedir. Ayrıca, erken ve fragmantasyon evrelerinde kullanımı önerilmektedir. Osteogenez imperfekta hastalarındaki kullanımı ile ilgili literatür desteği olmasına rağmen, normal iskelet üzerine etkileri konusunda yeterli bilgi yoktur. Hayvan çalışmalarında, yüksek dozlarda kullanılırsa, uzun kemiklerin uzamasını azalttığı rapor edilmiştir.<sup>[31-34]</sup>

Sonuç olarak, deneysel çalışmalar, osteonekroz varlığında bifosfonat kullanımının, femur başında çökme engelleyici olduğunu göstermektedir. Bifosfonat dozu, tedaviye başlanma zamanı ve kullanım süresi ile ilgili sorular bulunmaktadır. Kullanımı ile sınırlamalar arasında; sistemik kullanımı sonrası nekrotik bölgedeki dağılımının yetersiz olması, kemiğe anabolik etkisinin olmaması, nekrotik femur başında mekanik etkinliğinin geç başlaması sayılabilir. Mevcut literatür eşliğinde, LCPD'de bifosfonat kullanımı üzerine çalışmalar devam etmektedir ve rutin kullanımını destekleyen çalışma bulunmamaktadır.

## KEMİK YAPIMINI UYARICI ANABOLİK TEDAVİ

Kemik yapıcı proteinlerin (BMP), özellikle BMP-2 ve BMP-7'nin etkili kemik uyarıcıları olduğu

gösterilmiştir. Yetişkinlerde, femur başı osteonekrozu varlığında, kemik yapımını uyarması amacıyla kullanımı konusunda araştırmalar devam etmektedir.<sup>[35-37]</sup> Samara S, femur başının osteonekrotik ve normal bölgelerinde BMP miktarlarını Western Blot tekniği ile ölçmeye çalışmış, normal bölgelerde BMP değerlerinin yüksek olduğunu göstermiştir.<sup>[38]</sup> Osteonekrotik bölgelerde BMP'nin, normal tarafa göre az bulunması, tedavi planlamasında replasman gerekliliğini düşündürmektedir. Hayvanlarda femur başı osteonekrozu tedavisinde, BMP-2, kor dekompresyon ve greftleme sonrası kemik yapımını uyarması amacıyla kullanılmış ve iyileşmede etkili olduğu gösterilmiştir.<sup>[39-41]</sup> İnsanlarda yapılan bir araştırmada ise, 17 kalçaya kor dekompresyon sonrası BMP-2 uygulanmış, ortalama 53 aylık takipte 14 kalçada iyi sonuçlar elde edilmiştir. Papaganitou, çökme öncesi evredeki yedi kalçada, otojen vaskülarize olmayan fibula greftlemesi ile beraber BMP-7 uygulamış<sup>[42]</sup>, Ortalama dört yıl takipte, beş kalçada çökmenin engellendiğini belirtmiştir. Ayrıca, vaskülarize kemik grefti ameliyatlarına göre de ameliyat süresinin oldukça kısa olduğundan bahsetmiştir. Ancak, bu çalışmalar kontrollü çalışmalar olmadığı için, BMP'nin etkinliği konusunda bilimsel sonuç çıkarmaktan uzaktır.

Çocuk yaş grubunda ise BMP'nin osteonekroz tedavisinde kullanımı ile ilgili klinik çalışma bulunmaktadır. Ancak, hayvan modellerinde bifosfonat tedavisine ek olarak kullanıldığı az sayıda çalışma vardır. Beraber kullanılmasındaki amaç, BMP-2'nin, kemik yapıcı-uyarıcı etkisinin yanı sıra, geçici osteoklastogenezis ve kemik rezorpsiyonu yapmasıdır. İbandronata ek olarak BMP-2 uygulanan femur başlarında, tek ibandronat verilenlere göre daha fazla osteoblast aktivitesi, daha fazla kemik hacmi, epifiz büyümesi ve nekrotik kemikte yeniden şekillenme görülmüştür. Ayrıca, femur başının küreselliğinin daha fazla korunduğu belirtilmektedir. Ancak, BMP-2 uygulanan grupta, kalça eklemi etrafında heterotopik ossifikasyon görülmüş, bunun da nedeninin enjeksiyon sırasında kemik dışına kaçma olabileceği söylenmiştir.<sup>[23]</sup> Sun ise femur başı osteonekrozu hastalarını iki gruba ayırmış; ilk gruba dekompresyon, allogreft sıkıştırma ile beraber BMP-2 uygulamış; ikinci gruba ise sadece allogreft uygulamıştır. ortalama 6,1 yıl takip sonucunda, ilk grupta %82, ikinci grupta %72 başarı elde etmiştir. BMP'nin, kemik iyileşmesine olumlu katkı sağladığını belirtmiştir.<sup>[43]</sup>

Perthes hastalığında BMP kullanımı henüz deneysel aşamadır ve klinik kullanıma geçilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## DiĞER TEDAVİLER

Fu Q, allojenik tavşan kaynaklı kandan ayrıştırılan kök hücrelerin, BMP-2'nin etkinliğini arttırdığını laboratuvar ortamında göstermiş ve femur başı osteonekrozu tedavisinde yardımcı ajan olarak kullanılabileceğini kanıtlamıştır.<sup>[44]</sup> Song H, hem in vivo hem in vitro ortamda, kemik iliği kaynaklı kök hücrelerin osteonekrotik bölgedeki etkinliğini araştırmıştır.<sup>[45]</sup> Erken evrede verilecek kök hücrelerin, hem osteoblast sayısı ve kapiller dolaşımı hem de vasküler endotelial büyüme faktörü ve BMP-2 etkinliğini arttırarak, etkili olabileceğini önermiştir. Ma XW ise, tavşan femur başlarında yaptığı çalışmada, nekrotik bölgeye uygulanan vasküler endotelial büyüme faktörü ve BMP-2'nin, kök hücre etkilerini arttırarak kaliteli kemik iyileşmesini uyardığını ve osteonekroz tedavisinde kullanılabileceğini belirtmektedir.<sup>[46]</sup> Düşük yoğunluklu ultrasonografi dalgaları, şok dalgaları, deforeksamin ve COMP-anjiyotensin hakkında yapılan çalışmalar da, osteonekrotik bölgeye uygulandıklarında olumlu sonuçlar alınabileceğini belirtmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Herring JA. Management of Perthes' disease. J Pediatr Orthop 1996;16(1):1-2.
2. Herring JA. Legg-Calvé-Perthes disease at 100: a review of evidence-based treatment. J Pediatr Orthop 2011;31(2 Suppl):S137-40. [Crossref](#)
3. Kim HK, Herring JA. Pathophysiology, classifications, and natural history of Perthes disease. Orthop Clin North Am 2011;42(3):285-95. [Crossref](#)
4. Herring JA, Williams JJ, Neustadt JN, Early JS. Evolution of femoral head deformity during the healing phase of Legg-Calvé-Perthes disease. J Pediatr Orthop 1993;13(1):41-5.
5. Rosenfeld SB, Herring JA, Chao JC. Legg-calve-perthes disease: a review of cases with onset before six years of age. J Bone Joint Surg Am 2007;89(12):2712-22.
6. Wiig O, Terjesen T, Svenningsen S. Prognostic factors and outcome of treatment in Perthes' disease: a prospective study of 368 patients with five-year follow-up. J Bone Joint Surg Br 2008;90(10):1364-71. [Crossref](#)
7. Théron J. Angiography in Legg-Calvé-Perthes disease. Radiology 1980;135(1):81-92.
8. de Camargo FP, de Godoy RM Jr, Tovo R. Angiography in Perthes' disease. Clin Orthop Relat Res 1984;(191):216-20.
9. Conway JJ. A scintigraphic classification of Legg-Calvé-Perthes disease. Semin Nucl Med 1993;23(4):274-95.
10. Atsumi T, Yamano K, Muraki M, Yoshihara S, Kajihara T. The blood supply of the lateral epiphyseal arteries in Perthes' disease. J Bone Joint Surg Br 2000;82(3):392-8.
11. Lamer S, Dorgeret S, Khairouni A, Mazda K, Brillet PY, Bacheville E, Bloch J, Penneçot GF, Hassan M, Sebag GH. Femoral head vascularisation in Legg-Calvé-Perthes disease: comparison of dynamic gadolinium-enhanced subtraction MRI with bone scintigraphy. Pediatr Radiol 2002;32(8):580-5.
12. Jonsater S. Coxa plana; a histo-pathologic and arthrographic study. Acta Orthop Scand Suppl 1953;12:5-98.

13. Catterall A, Pringle J, Byers PD, Fulford GE, Kemp HB, Dolman CL, Bell HM, McKibbin B, Rális Z, Jensen OM, Lauritzen J, Ponseti IV, Ogden J. A review of the morphology of Perthes' disease. *J Bone Joint Surg Br* 1982;64(3):269-75.
14. Kim HK, Su PH. Development of flattening and apparent fragmentation following ischemic necrosis of the capital femoral epiphysis in a piglet model. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84-A(8):1329-34.
15. Shapiro F, Connolly S, Zurakowski D, Menezes N, Olear E, Jimenez M, Flynn E, Jaramillo D. Femoral head deformation and repair following induction of ischemic necrosis: a histologic and magnetic resonance imaging study in the piglet. *J Bone Joint Surg Am* 2009;91(12):2903-14. **Crossref**
16. Kim HK, Su PH, Qiu YS. Histopathologic changes in growth-plate cartilage following ischemic necrosis of the capital femoral epiphysis. An experimental investigation in immature pigs. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83-A(5):688-97.
17. Pringle D, Koob TJ, Kim HK. Indentation properties of growing femoral head following ischemic necrosis. *J Orthop Res* 2004;22(1):122-30.
18. Koob TJ, Pringle D, Gedbaw E, Meredith J, Berrios R, Kim HK. Biomechanical properties of bone and cartilage in growing femoral head following ischemic osteonecrosis. *J Orthop Res* 2007;25(6):750-7.
19. Hofstaetter JG, Roschger P, Klaushofer K, Kim HK. Increased matrix mineralization in the immature femoral head following ischemic osteonecrosis. *Bone* 2010;46(2):379-85. **Crossref**
20. Kim HK, Morgan-Bagley S, Kostenuik P. RANKL inhibition: a novel strategy to decrease femoral head deformity after ischemic osteonecrosis. *J Bone Miner Res* 2006;21(12):1946-54.
21. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361(8):756-65. **Crossref**
22. Cheng TL, Murphy CM, Cantrill LC, Mikulec K, Carpenter C, Schindeler A, Little DG. Local delivery of recombinant human bone morphogenetic proteins and bisphosphonate via sucrose acetate isobutyrate can prevent femoral head collapse in Legg-Calvé-Perthes disease: a pilot study in pigs. *Int Orthop* 2014;38(7):1527-33. **Crossref**
23. Vandermeer JS, Kamiya N, Aya-ay J, Garces A, Browne R, Kim HK. Local administration of ibandronate and bone morphogenetic protein-2 after ischemic osteonecrosis of the immature femoral head: a combined therapy that stimulates bone formation and decreases femoral head deformity. *J Bone Joint Surg Am* 2011;93(10):905-13. **Crossref**
24. Young ML, Little DG, Kim HK. Evidence for using bisphosphonate to treat Legg-Calvé-Perthes disease. *Clin Orthop Relat Res* 2012;470(9):2462-75. **Crossref**
25. Lai KA, Shen WJ, Yang CY, Shao CJ, Hsu JT, Lin RM. The use of alendronate to prevent early collapse of the femoral head in patients with nontraumatic osteonecrosis. A randomized clinical study. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87(10):2155-9.
26. Agarwala S, Jain D, Joshi VR, Sule A. Efficacy of alendronate, a bisphosphonate, in the treatment of AVN of the hip. A prospective open-label study. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(3):352-9.
27. Nishii T, Sugano N, Miki H, Hashimoto J, Yoshikawa H. Does alendronate prevent collapse in osteonecrosis of the femoral head? *Clin Orthop Relat Res* 2006;443:273-9.
28. Agarwala S, Shah S, Joshi VR. The use of alendronate in the treatment of avascular necrosis of the femoral head: follow-up to eight years. *J Bone Joint Surg Br* 2009;91(8):1013-8. **Crossref**
29. Kim HK, Sanders M, Athavale S, Bian H, Bauss F. Local bioavailability and distribution of systemically (parenterally) administered ibandronate in the infarcted femoral head. *Bone* 2006;39(1):205-12.
30. Aya-ay J, Athavale S, Morgan-Bagley S, Bian H, Bauss F, Kim HK. Retention, distribution, and effects of intraosseously administered ibandronate in the infarcted femoral head. *J Bone Miner Res* 2007;22(1):93-100.
31. Lepola VT, Kippo K, Hannuniemi R, Laurén L, Virtamo T, Osterman T, Jalovaara P, Sellman R, Väänänen HK. Bisphosphonates clodronate and etidronate in the prevention of ovariectomy-induced osteopenia in growing rats. *J Bone Miner Res* 1996;11(10):1508-17.
32. Camacho NP, Raggio CL, Doty SB, Root L, Zraick V, Ilg WA, Toledano TR, Boskey AL. A controlled study of the effects of alendronate in a growing mouse model of osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int* 2001;69(2):94-101.
33. Li C, Mori S, Li J, Kaji Y, Akiyama T, Kawanishi J, Norimatsu H. Long-term effect of incadronate disodium (YM-175) on fracture healing of femoral shaft in growing rats. *J Bone Miner Res* 2001;16(3):429-36.
34. Kim HK, Randall TS, Bian H, Jenkins J, Garces A, Bauss F. Ibandronate for prevention of femoral head deformity after ischemic necrosis of the capital femoral epiphysis in immature pigs. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87(3):550-7.
35. Urist MR. Bone: formation by autoinduction. *Science* 1965;150(3698):893-9.
36. Mont MA, Ragland PS, Biggins B, Friedlaender G, Patel T, Cook S, Etienne G, Shimmin A, Kildey R, Rueger DC, Einhorn TA. Use of bone morphogenetic proteins for musculoskeletal applications. An overview. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86-A Suppl 2:41-55.
37. Giannoudis PV, Einhorn TA. Bone morphogenetic proteins in musculoskeletal medicine. *Injury* 2009;40 Suppl 3:S1-3. **Crossref**
38. Samara S, Dailiana Z, Varitimidis S, Chassanidis C, Koromila T, Malizos KN, Kollia P. Bone morphogenetic proteins (BMPs) expression in the femoral heads of patients with avascular necrosis. *Mol Biol Rep* 2013;40(7):4465-72. **Crossref**
39. Mont MA, Jones LC, Elias JJ, Inoue N, Yoon TR, Chao EY, Hungerford DS. Strut-autografting with and without osteogenic protein-1: a preliminary study of a canine femoral head defect model. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83-A(7):1013-22.
40. Simank HG, Manggold J, Sebald W, Ries R, Richter W, Ewerbeck V, Sergi C. Bone morphogenetic protein-2 and growth and differentiation factor-5 enhance the healing of necrotic bone in a sheep model. *Growth Factors* 2001;19(4):247-57.
41. Tang TT, Lu B, Yue B, Xie XH, Xie YZ, Dai KR, Lu JX, Lou JR. Treatment of osteonecrosis of the femoral head with hBMP-2-gene-modified tissue-engineered bone in goats. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89(1):127-9.
42. Papanagiotou M, Malizos KN, Vlychou M, Dailiana ZH. Autologous (non-vascularised) fibular grafting with recombinant bone morphogenetic protein-7 for the treatment of femoral head osteonecrosis: preliminary report. *Bone Joint J* 2014;96-B(1):31-5. **Crossref**

43. Sun W, Li Z, Gao F, Shi Z, Zhang Q, Guo W. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 in debridement and impacted bone graft for the treatment of femoral head osteonecrosis. *PLoS One* 2014;9(6):e100424. [Crossref](#)
44. Fu Q, Zhang Q, Jia LY, Fang N, Chen L, Yu LM, Liu JW, Zhang T. Isolation and Characterization of Rat Mesenchymal Stem Cells Derived from Granulocyte Colony-Stimulating Factor-Mobilized Peripheral Blood. *Cells Tissues Organs* 2016. [Epub ahead of print]
45. Song HJ, Lan BS, Cheng B, Zhang KF, Yan HW, Wang WZ, Gao ZQ. Peripheral blood stem cell transplantation for ischemic femoral head necrosis. *Transplant Proc* 2010;42(5):1862-4. [Crossref](#)
46. Ma XW, Cui DP, Zhao DW. Vascular endothelial growth factor/bone morphogenetic protein-2 bone marrow combined modification of the mesenchymal stem cells to repair the avascular necrosis of the femoral head. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(9):15528-34.