



Osteoartritte Kemik Morfogenik Protein Düzeyleri

Bone Morphogenetic Protein Levels in Osteoarthritis

Sinem BOZKURT¹, Ayça Utkan KARASU², Aylin Sepici DİNÇEL³, Nihal TAŞ⁴

¹Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

²Kars Devlet Hastanesi, Kars, Türkiye

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye

⁴Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Osteoartritin günümüzdeki tedavisi proinflatuvar sitokinleri antagonize ederek inflamasyonu baskılamaya yöneliktir. İleride dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)-beta ailesinden olan kemik morfogenezik proteinler (KMP) gibi sinyalleri içeren, harabiyet sürecini azaltan daha karmaşık yöntemlere odaklanılması beklenmektedir. Bu proteinler proliferasyon, farklılaşma, apoptosis gibi pek çok hücre fonksiyonu ile ilişkilidir. Çalışmamızda osteoartrit hastalarının serum ve idrarlarında KMP seviyeleri araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya dizleri Kellgren-Lawrence skalasına göre evre 3-4 olan 41 gonartroz hastası ve 50 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Ağrı değerlendirilmesinde Vizüel Analog Skala (VAS) kullanılmıştır. Hastalardan alınan rutin kan örneklerinden sağlanan serumlar ve 24 saatlik idrar örneklerinden KMP6, KMP7, KMP4 ve TGFβ-1 düzeyleri ELIZA yöntemiyle belirlenmiştir.

Bulgular: Yirmi dokuz kontrol, 37 gonartroz hastasına ait serum-idrar örnekleri değerlendirilmiştir. Hasta-kontrol grupları yaş, boy, kilo yönünden benzerdi. Hasta grubunda serum TGFβ-1 ve KMP 6 düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksekti (sırasıyla p=0,004, 0,002). Hasta grubun idrar TGFβ-1 ve KMP7 düzeyleri ELIZA metodunda önerilen minimum tespit edilir düzeyden daha düşüktü. İdrar KMP4 ve KMP6 düzeyleri arasında rakamsal farklılık gözlenirse de kontrol ve hasta grubu arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı (p>0,05).

Sonuç: Hasta grubunda serum TGFβ-1 ve KMP6 düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Osteoartrit süreciyle yakın ilişkisi bulunan KMP düzeylerinin, daha fazla sayıda serum ve idrar örneklerinde incelenmesinin, ileride tedaviye yönelik olarak yapılacak çalışmalara yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Kemik morfogenezik protein, osteoartrit, gonartroz

Abstract

Objective: The modern treatment approach for osteoarthritis aims at suppressing the inflammation by antagonizing such proinflammatory cytokines. More complicated approaches are expected to come to the forefront in the future that focus on such signals as bone morphogenetic proteins (BMPs) of the transforming growth factor (TGF)-beta superfamily and alleviate or antagonize the destruction process. These proteins are associated with many cellular functions, such as proliferation, differentiation, and apoptosis. We investigated the BMP levels in the serum and urine samples of patients with osteoarthritis.

Material and Methods: A total of 41 patients with gonarthrosis, with grade 3 or 4 knees according to Kellgren-Lawrence Grading, and 50 healthy volunteers were included in the study. Visual analog scale was used for the assessment of pain. Levels of BMP7, BMP6, BMP4, and TGF-β1 were determined by ELISA method based on the serums obtained from the blood samples routinely taken from the patients as well as urine samples of 24 hours.

Results: We evaluated the serum and urine samples of 37 patients with gonarthrosis and 29 healthy controls. There was no significant difference between the two groups with regard to age, weight, and height. Levels of serum TGFβ-1 and BMP6 were significantly higher in the patients compared to healthy controls (p=0.004, 0.002, respectively). As to urine samples, it was found that levels of TGFβ-1 and BMP7 were below the minimum detection limit proposed by the ELISA method in the patients. There was no statistically significant difference between the two groups with regard to levels of BMP4 and BMP6 in the urine (p>0.05).

Conclusion: Levels of TGFβ-1 and BMP6 were higher in the patients compared to the controls. We think that more frequent examination of BMP levels in serum and urine samples, which are closely associated with the overall process of osteoarthritis, may guide future treatment studies.

Key Words: Bone morphogenetic protein, osteoarthritis, gonarthrosis

Giriş

Osteoartrit (OA); subkondral bölge ve eklem kenarlarında meydana gelen kemik değişiklikleri, kapsüler kalınlaşma ve değişik derecelerde sinovyal inflamasyonun eşlik ettiği, eklem kırdağının kaybıyla karakterize dejeneratif bir eklem hastalığıdır (1). Hastalığın gelişiminin farklı bölümlerinde, kırdağ ve matris moleküllerinin yapısında, sentez ve yıkım aşamalarında değişiklikler gözlenir. Tip 2 kollajen ve proteoglikanların kaybı ile metalloproteinazların üstünlüğü sonucu kırdağda fibrilasyon ve erozyonlar gelişir (2). Eklem kırdağındaki anabolik ve katabolik süreç arasındaki dinamik dengede sitokinler ve büyüme faktörleri gibi çeşitli ekstrasellüler proteinler rol oynamaktadır. Kemik morfogenetik proteinler (KMP), büyüme faktörlerinden biri olan dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)-beta ailesinin üyeleridir (3). Bu proteinler embriyonik gelişimde rol oynarlar, birçok doku ve organların gelişimsel sürecinde hücrelerin proliferasyon, farklılaşma, apoptosis ve migrasyon gibi biyolojik düzenlenmeleriyle ilişkilidirler (4,5). Günümüzde KMP ailesinin 30'dan fazla üyesi tanımlanmıştır (6). Kemik morfogenetik proteinler hem osteoblast aktivitesini artırarak osteogenezisi, hem de RANKL/osteoprotegerin yoluyla osteoklastogenezisi etkilemektedirler (6).

Osteoartritin günümüzdeki tedavi yaklaşımı prostaglandinler, Tümör nekroz faktör-alfa veya Interlökin-1 beta gibi proinflamatuar sitokinleri antagonize ederek inflamasyonu baskılamaya yöneliktir ancak hastalık için modifiye edici tedavilerin bulunmamasından dolayı KMP gibi sinyalleri içeren, harabiyet sürecini azaltan veya antagonize eden moleküler belirteçlere olan ilgiyi giderek arttırmaktadır (7). Bu çalışmada amacımız gonartroz hastalarının serum ve idrar örneklerinde KMP düzeylerini incelemektir.

Gereç ve Yöntemler

Gazi Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'na başvuran 65 yaş üstü 41 gonartroz hastası ve 50 sağlıklı gönüllü alındı. Çalışmamız Gazi Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Çalışmaya alınan tüm hastalardan ve gönüllülerden yazılı onay alındı. Hastaların ayakta ve ekstansiyonda çekilen anteroposterior diz grafileri, Kellgren ve Lawrence'in 5 (0-4) puanlı skalasına göre derecelendirildi. Radyolojik evreleri 3 ve 4 olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Sistemik inflamatuvar otoimmün hastalığı, herhangi bir kronik hastalığı ya da malignitesi, önceden geçirilmiş diz enfeksiyonu ya da eklem hasarı olan denekler çalışma grubuna dahil edilmedi.

Çalışmaya katılan hastaların fizik muayenesi yapıldı, ağrı değerlendirilmesinde Vizüel Analog Skala (VAS) kullanıldı. Hastalardan alınan rutin kan örneklerinden sağlanan serumlar uygun koşullarda çalışma gününe kadar -70°C'de saklandı. Hastaların 24 saatlik idrar örneklerini getirmeleri istendi ve hacim belirlendikten sonra gerekli miktarı santrifüj edilerek -70°C'de saklandı. Hastaların serum ve idrar örneklerinden KMP7, KMP6, KMP4 ve TGF-β1 düzeyleri ELISA yöntemi kullanılarak belirlendi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde "SPSS Windows (versiyon 11,5)" bilgisayar paket programı kullanıldı. Gruplar arası farklılıkların tespiti Mann-Whitney U ile yapıldı. Hastalık ve biyokimyasal

veriler arasındaki ilişki Spearman's korelasyon analizi kullanılarak araştırıldı. P<0,05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 41 gonartroz hastanın 37'sine, 50 kontrol hastanın 29'una ait serum ve idrar örnekleri değerlendirildi. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, boy ve kilo yönünden fark bulunmadı (Tablo 1). Hastaların radyolojik evrelendirme ve VAS skorları ile KMP ve TGFβ-1 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hasta grubunda serum TGFβ-1 ve KMP6 düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek olarak bulundu (Tablo 2).

İdrar düzeyleri incelendiğinde, hasta grubun TGFβ-1 ve KMP7 düzeylerinin ELISA metodunda önerilen minimum tespit edilir düzeyden daha düşük olduğu görüldü. İdrar KMP4 ve KMP6 düzeylerine ait veriler Tablo 3'de verilmektedir.

Tartışma

Osteoartrit, kollajen ve proteoglikan gibi matris protein kaybıyla karakterizedir (2). Erken dönemde kemik rezorpsiyonu

Tablo 1. Hasta ve kontrol grupların demografik özellikleri, radyolojik evre ve ağrı değerlendirmesi

	Kontrol Grubu Ort±SS	Hasta Grubu Ort±SS
Yaş (yıl)	60,10±8,01	65,69±10,27
Boy (m)	1,58±0,07	1,56±0,06
Kilo (kg)	73,27±11,74	78,86±13,75
BKİ (kg/m ²)	29,08±4,57	32,11±4,88*
Radyolojik evre	0	2,81±0,07
VAS	0	5,89±2,20

*p=0,008 kontrol grubuna göre. BKİ: beden kütle indeksi; VAS: Vizüel Analog Skala; Ort±SS: ortalama±standart sapma

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubuna ait kemik morfogenik protein (KMP) ve TGFβ-1 düzeyleri

Çalışılan Testler	Hasta Grubu Ort±SS	Kontrol Grubu Ort±SS
TGF- beta1 (pg/mL)	28192,72±5765,15*	18454,84±11485,93
KMP4 (pg/mL)	96,11±95,44	119,55±84,28
KMP6 (pg/mL)	285,73±207,14**	135,58±73,51
KMP7 (pg/mL)	8,10±6,59	13,25±11,98

*p=0,004; **p=0,002 kontrol grubuna göre. TGF: dönüştürücü büyüme faktörü; KMP: kemik morfogenetik proteinler; Ort±SS: ortalama±standart sapma

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubuna ait idrar KMP4 VE KMP6 düzeyleri

Çalışılan Testler	Kontrol Grubu Ort±SS	Hasta Grubu Ort±SS
KMP4 (pg/mL)	51,00±1,63	386,12±227,40*
KMP6 (pg/mL)	196,16±55,07	267,50±133,15

*p=0,005 kontrol grubuna göre. KMP: kemik morfogenetik proteinler; Ort±SS: ortalama±standart sapma

artarken, geç dönemde kemik remodelasyonu ile subkondral kemik kalınlaşarak skleroz oluşur. Potent kondroprotektif faktörlerden biri olan TGF- β 'nın, hayvan modellerinde osteofit oluşumunda önemli rol oynadığı ve insan osteoartrit kartilajında da ifade edildiği gösterilmiştir (2,8,9). Başka bir çalışmada da, OA'lı kişilerden alınan kemik tozlarında IGF ve TGF- β kontrolle göre yüksek bulunmuştur (10). Bizim çalışmamızda da serum TGF- β kontrollere göre yüksek bulunmuştur.

Kemik morfogenik proteinler düşük molekül ağırlıklı glikoproteinlerdir ve TGF- β grubundandır (11). Normal fizyolojik süreçlerde önemli işlevlere sahip olmalarının yanında, KMP sinyallerindeki regülasyon bozukluğu ciddi patofizyolojik sonuçlara yol açabilmektedir. Kemik morfogenetik protein seviyelerindeki değişimlerin pek çok kanser türüyle ilişkili olduğu bulunmuştur (12-19). Ayrıca romatoid artritli hastaların sinovyal sıvılarında KMP düzeylerinde artış saptanmıştır (11). KMP2,4,7 ve 9'un int-ramembranöz ve ekondral kemikleşmeyi uyardığı, KMP2,6 ve 9'un daha çok mezenkimal hücrelerin osteoblastlara farklılaşmasını uyardığı gösterilmiştir (11,20). KMP7 (osteogenik protein-1), kartilaj matriks proteinlerini, proteoglikan ve kollajen sentezini uyararak ve IL-1'in katabolik etkilerini önleyerek kartilaj üzerine anabolik etki göstermektedir (7,21). Terapötik olarak spinal kırıklardan sonra yapılan kırık ameliyatlarında kemik oluşumunu hızlandırmada ve spinal füzyon ameliyatlarında yaygın olarak kullanılmaktadır (22-25). Ayrıca hayvanlarda da eklem kartilaj defektleri, dejeneratif intervertebral disklere KMP7 uygulandığında disk yüksekliğinde artış ve defektlerde küçülme saptanmıştır (7,26,27). Etkilerini, mezenkimal hücrelerden osteogenezisi ya da kondrogenezisi uyararak gösterdikleri düşünülmektedir (22). Diz OA'lı hastaların yapılan sinovyal sıvı incelemelerinde KMP7 düzeyi kontrollere göre yüksek bulunmuştur (28,29). Yapılan başka bir çalışmada da, OA kartilajında KMP7 düzeyi kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır (30). *In vitro* deneyler ve hayvan deneylerinde KMP7'nin kartilaj defektlerinde rejenerasyonu sağladığı gösterilmiştir (31-33). Bizim çalışmamızda serum KMP7 düzeyleri anlamlı olmamakla birlikte osteoartrit grubunda daha düşük bulunmuştur.

Hayvan deneylerinde, KMP4'ün başlıca hipertrofik kartilajda ifade edildiği, KMP6'nın da kondrosit maturasyonunu başlatan otokrin bir faktör olduğu ve prehipertrofik ile hipertrofik kartilajda ifade edildiği gösterilmiştir (34-36). Bizim çalışmamızda OA'lı hastaların serumunda KMP6, idrarında ise KMP4 ve 6 düzeyi yüksek bulunmuştur.

Kemik morfogenik proteinler sadece kemik dokudan değil, başta böbrek olmak üzere birçok dokudan sentezlendiği için plazma ve idrardaki düzeyleri sadece kemik/kartilaj patolojilerinden etkilenmeyebilir, KMP6 ve 7 başta olmak üzere KMP'lerin serum ve idrardaki düzeyleri özellikle böbrek patolojilerinden etkilenmektedir (4). Bu nedenle sinovyal sıvı analizi ile sonuçlarımızın desteklenmesi daha yol gösterici olabilirdi. Kemik morfogenetik protein üzerine yapılan çalışmalar, daha çok hayvan deneylerinin olduğu ve kemik/kartilaj dokusunda KMP düzeylerinin belirlenmesi ya da sinovyal sıvının incelenmesi gibi invaziv girişimleri gerektirmektedir. Osteoartritli hastalarda plazma ve idrarda KMP düzeylerinin araştırıldığı çalışma bulunamamakla birlikte, yapılan bir pilot çalışmada diz OA'lı hastaların plazma ve sinovyal sıvılarında KMP7 düzeyleri incelenmiş, ikisi arasında

pozitif korelasyonun olduğu gösterilmiştir (29). Kemik morfogenetik protein sentezindeki lokal artışların seruma yansımaları, biyolojik sıvılardaki miktarı yansıtmakta ve hastalığın gelişimi, progresyonu ve prognozu izlemeyi mümkün kılabilir (4).

Osteoartrit progresyonuyla KMP düzeyi arasındaki ilişkinin araştırıldığı klinik bir çalışmada, diz OA'lı hasta grubunda plazma ve sinovyal sıvıda KMP7 düzeylerine bakılmış, hastalık şiddeti Kellgren-Lawrence'in radyolojik evrelelendirmesine göre belirlenmiş ve radyolojik progresyon ile serumdaki KMP7 düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (29). Merrihew ve ark. (30) ise kartilajdaki KMP7 düzeyini incelemişler ve dejeneratif değişiklikler arttıkça KMP7 düzeylerinin düştüğü belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise, radyolojik evrelendirme ile KMP ve TGF β -1 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu durum, çalışmaya alınan hasta sayısının az olmasıyla ilişkilendirildi.

Sonuç

Çalışma popülasyonumuzda kadın cinsiyet hakimiyeti olduğundan sonuçlarımızı genelleme yapamamakla birlikte, OA grubunda serum TGF β -1 ve KMP6 düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur. Osteoartrit süreciyle yakın ilişkisi bulunan KMP düzeylerinin daha kapsamlı randomize ve kontrollü klinik çalışmalarla değerlendirilmesinin, OA'nın erken tanı, prognoz ve tedavi izleminde yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Gazi Üniversitesi'nden alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - N.T., A.S.D.; Tasarım - N.T., A.S.D.; Denetleme - N.T.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - S.B., A.U.K.; Analiz ve/veya yorum - S.B., A.S.D.; Literatür taraması - S.B., A.U.K., A.S.D.; Yazıyı yazan - S.B., A.S.D.; Eleştirel inceleme - S.B., A.U.K., A.S.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (BAP, Proje No: 01-2009/14) tarafından desteklenmiştir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Gazi University.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - N.T., A.S.D.; Design - N.T., A.S.D.; Supervision - N.T.; Data Collection and/or Processing - S.B., A.U.K.; Analysis and/or Interpretation - S.B., A.S.D.; Literature Review - S.B., A.U.K., A.S.D.; Writer - S.B., A.S.D.; Critical Review - S.B., A.U.K., A.S.D.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: This study was supported by Gazi University Scientific Research Projects Coordination Unit (BAP,Project No: 01-2009/14).

Kaynaklar

1. Atay B. Osteoartrit. In: Beyazova M, Kutsal G.Y, editors. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Güneş Kitabevi, Ankara. 2011:2533-62.
2. Nakase T, Miyaji T, Tomita T, Kaneko M, Kuriyama K, Myoui A, et al. Localization of bone morphogenetic protein-2 in human osteoarthritic cartilage and osteophyte. *Osteoarthritis Cartilage* 2003;11:278-84. [\[CrossRef\]](#)
3. Tardif G, Pelletier JP, Boileau C, Martel-Pelletier J. The BMP antagonists follistatin and gremlin in normal and early osteoarthritic cartilage: an immunohistochemical study. *Osteoarthritis Cartilage* 2009;17:263-70. [\[CrossRef\]](#)
4. Grgurevic L, Macek B, Erjavec I, Mann M, Vukicevic S. Urine release of systemically administered bone morphogenetic protein hybrid molecule. *J Nephrol* 2007;20:311-9.
5. Wan M, Cao X. BMP signaling in skeletal development. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;328:651-7. [\[CrossRef\]](#)
6. Biver E, Hardouin P, Caverzasio J. The "bone morphogenic proteins" pathways in bone and joint diseases: Translational perspectives from physiopathology to therapeutic targets. *Cytokine Growth Factor Rev* 2013;24:69-81. [\[CrossRef\]](#)
7. Badlani N, Oshima Y. Use of Bone Morphogenic Protein-7 as a Treatment for osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467:3221-9. [\[CrossRef\]](#)
8. Kuran B. Osteoartritte subkondral kemikteki değişiklikler. *Tur J Geriatrics* 2011;14:57-61.
9. Uchino M, Izumi T, Tominaga T, Wakita R, Minehara H, Sekiguchi M et al. Growth factor expression in the steophytes of the human femoral head in osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res* 2000;377:119-25. [\[CrossRef\]](#)
10. Bailey AJ, Mansell JP, Sims TJ, Banse X. Biochemical and mechanical properties of subchondral bone in osteoarthritis. *Biorheology* 2004;41:349-58.
11. Szpalski M, Gunzburg R. Recombinant human bone morphogenetic protein-2: A novel osteoinductive alternative to autogenous bone graft? *Acta Orthop Belg* 2005;71:133-48.
12. Herrera B, Inman GJ. A rapid and sensitive bioassay for the simultaneous measurement of multiple bone morphogenetic proteins. Identification and quantification of BMP4, BMP6 and BMP9 in bovine and human serum. *BMC Cell Biol* 2009;10:20. [\[CrossRef\]](#)
13. Buijs JT, Henriquez NV, van Overveld PG, Horst G van der, Que I, Schwaninger R, et al. Bone morphogenetic protein 7 in the development and treatment of bone metastases from breast cancer. *Cancer Res* 2007;67:8742-51. [\[CrossRef\]](#)
14. Buijs JT, Rentsch CA, van der Horst G, van Overveld PG, Wetterwald A, Schwaninger R, et al. BMP7, a putative regulator of epithelial homeostasis in the human prostate, is a potent inhibitor of prostate cancer bone metastasis in vivo. *Am J Pathol* 2007;171:1047-57. [\[CrossRef\]](#)
15. Rothhammer T, Wild PJ, Meyer S, Bataille F, Pauer A, Klinkhammer-Schalke M, et al. Bone morphogenetic protein 7 (BMP7) expression is a potential novel prognostic marker for recurrence in patients with primary melanoma. *Cancer Biomark* 2007;3:111-7.
16. Motoyama K, Tanaka F, Kosaka Y, Mimori K, Uetake H, Inoue H, et al. Clinical significance of BMP7 in human colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:1530-7. [\[CrossRef\]](#)
17. Deng H, Makizumi R, Ravikumar TS, Dong H, Yang W, Yang WL. Bone morphogenetic protein-4 is overexpressed in colonic adenocarcinomas and promotes migration and invasion of HCT116 cells. *Exp Cell Res* 2007;313:1033-44. [\[CrossRef\]](#)
18. Daibata M, Nemoto Y, Bandobashi K, Kotani N, Kuroda M, Tsuchiya M, et al. Promoter hypermethylation of the bone morphogenetic protein-6 gene in malignant lymphoma. *Clin Cancer Res* 2007;13:3528-35. [\[CrossRef\]](#)
19. Darby S, Cross SS, Brown NJ, Hamdy FC, Robson CN. BMP-6 overexpression in prostate cancer is associated with increased Id-1 protein and a more invasive phenotype. *J Pathol* 2008;214:394-404. [\[CrossRef\]](#)
20. Albilal JB, Tenenbaum HC, Clokie CM, Walt DR, Baker GI, Psutka DJ, et al. Serum Levels of BMP-2, 4, 7 and AHSR in Patients With Degenerative Joint Disease Requiring Total Arthroplasty of the Hip and Temporomandibular Joints. *J Orthop Res* 2013;31:44-52. [\[CrossRef\]](#)
21. Günendi Z, Meray J. Osteoartritte Hastalık Modifiye edici ilaçlar. *Tur J Geriatrics* 2011;14:73-7.
22. Tsumaki N, Yoshikawa H. The role of bone morphogenetic proteins in endochondral bone formation. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005;16:279-85. [\[CrossRef\]](#)
23. Friedlaender GE, Perry CR, Cole JD, Cook SD, Cierny G, Muschler GF, et al. Osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in the treatment of tibial nonunions. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83:151-8.
24. Einhorn TA. Clinical applications of recombinant human BMPs: early experience and future development. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85:82-8.
25. McCullough KA, Waits CA, Garimella R, Tague SE, Sipe JB, Anderson HC. Immunohistochemical Localization of Bone Morphogenetic Proteins (BMPs) 2, 4, 6, and 7 during Induced Heterotopic Bone Formation. *J Orthop Res* 2007;25:465-72. [\[CrossRef\]](#)
26. Masuda K, Imai Y, Okuma M, Muehleman C, Nakagawa K, Akeda K, et al. Osteogenic protein-1 injection into a degenerated disc induces the restoration of disc height and structural changes in the rabbit anular puncture model. *Spine* 2006;37:742-54. [\[CrossRef\]](#)
27. Miyamoto K, Masuda K, Kim JG, Inoue N, Akeda K, Andersson GB, et al. Intradiscal injections of osteogenic protein-1 restore the viscoelastic properties of degenerated intervertebral discs. *Spine J* 2006;16:692-703. [\[CrossRef\]](#)
28. Kokebie R, Aggarwal R, Lider S, Hakimiyan AA, Rueger DJ, Block JA, et al. The role of synovial fluid markers of catabolism and anabolism in osteoarthritis, rheumatoid arthritis an asymptomatic organ donors. *Arthritis Res Ther* 2011;24:13:50
29. Honsawek S, Chayanupatkul M, Tanavalee A, Sakdinakittikoon M, Deepaisarnsakul B, Yuktanandana P, et al. Relationship of plasma and synovial fluid BMP-7 with disease severity in knee osteoarthritis patients: a pilot study. *Int Orthop* 2009;33:1171-5. [\[CrossRef\]](#)
30. Merrihew C, Kumar B, Heretis K, Rueger DC, Kuettner KE, Chubinskaya S. Alterations in endogenous osteogenic protein-1 with degeneration of human articular cartilage. *J Orthop Res* 2003;21:899-907. [\[CrossRef\]](#)
31. Jelic M, Pecina M, Haspl M, Kos J, Taylor K, Maticic D, et al. Regeneration of articular cartilage chondral defects by osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in sheep. *Growth Factors* 2001;19:101-13. [\[CrossRef\]](#)
32. Pecina M, Giltaj LR, Vukicevic S. Orthopaedic applications of osteogenic protein-1 (BMP-7). *Int Orthop* 2001;25:203-8. [\[CrossRef\]](#)
33. Pecina M, Jelic M, Martinovic S, Haspl M, Vukicevic S. Articular cartilage repair: the role of bone morphogenetic proteins. *Int Orthop* 2002;26:131-6. [\[CrossRef\]](#)
34. Cao X, Chen D. The BMP signaling and in vivo bone formation. *Gene* 2005;357:1-8. [\[CrossRef\]](#)
35. Grimsrud CD, Romano PR, D'Souza M, Puzas JE. BMP-6 is an autocrine stimulator of chondrocyte differentiation. *J Bone Miner Res* 1999;14:475-82. [\[CrossRef\]](#)
36. Lyons KM, Pelton RW, Hogan B. Patterns of expression of murine Vgr-1 and BMP-2a RNA suggest that transforming growth factor-beta-like genes coordinately regulate aspects of embryonic development. *Genes Dev* 1989;3:1657-68. [\[CrossRef\]](#)