



# Orak Hücre Anemili Hastalarda Osteoporoz İlişkili Biyokimyasal Markerlerin Tanıdaki Yeri

© Meryem Korkmaz<sup>1</sup>, © Berna Kuş<sup>2</sup>, © Emre Dirican<sup>3</sup>, © Abdullah Arpacı<sup>4</sup>

<sup>1</sup> MSc. Öğr. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye.

<sup>2</sup> PhD. Öğr. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Moleküler Biyokimya ve Genetik Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye.

<sup>3</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye.

<sup>4</sup> Prof. Dr. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye.

## Öz

### Orak Hücre Anemili Hastalarda Osteoporoz İlişkili Biyokimyasal Markerlerin Tanıdaki Yeri

**Amaç:** Orak hücreli anemi (OHA)'de osteopeni ve osteoporoz riski net olarak ortaya konmamıştır. Bu çalışmada OHA-osteoporoz ilişkisini araştırmak amacıyla kemik yapım/yıkım belirteçleri bir arada değerlendirilerek aralarındaki korelasyonun incelenmesi amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmanın hasta grubu 33 orak hücreli birey ve kontrol grubu ise 34 sağlıklı bireyden oluşturuldu. Kemik yapım belirteçlerinden Tip 1 kollajen N-terminal propeptit (P1NP), Tip 1 kollajen C-terminal propeptit (P1CP), Kemik Alkalen Fosfataz (BALP) ve Osteokalsin (OC), kemik yıkım belirteçlerinden ise, Tip 1 kollajen karboksiterminal bağlı telopeptit (CTX), Pridinolin (PYD) ve Deoksipridinolin (DPD) ve Hidroksiprolin (HYP) analiz edildi. Ayrıca grupların 25(OH)D düzeyleri ölçüldü.

**Bulgular:** OC düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksekti. ( $p=0.016$ ). 25(OH)D düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde düşüktü. ( $p=0.01$ ). Gruplar arasında diğer yapım ve yıkım belirteçlerinde (PINP, PICP, PYD, DPD, BALP, CTX, HYP) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

**Sonuç:** OHA'nın kemik metabolizmasına etkisinin anlaşılmasında kemik döngüsü belirteçlerinin de değerlendirilmesinin tanıya daha fazla katkıda bulunacağı öngörülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Orak Hücre, Osteopeni, Osteoporoz, Kemik Döngüsü Belirteçleri

## Abstract

### The Role of Biochemical Markers Associated with Osteoporosis in Patients with Sickle Cell Anemia in Diagnosis

**Objective:** The risk of osteopenia and osteoporosis has not been clearly defined in sickle cell anemia (SCA). In this study, it was aimed to evaluate the bone formation/resorption markers together and examine the relationships between each other in order to investigate the relationship between SCA and osteoporosis.

**Methods:** Our study included 33 patients with sickle cell anemia and 34 healthy controls. Bone formation markers are Type 1 collagen N-terminal propeptide (P1NP), Type 1 collagen C-terminal propeptide (P1CP), Bone Alkaline Phosphatase (BALP) and Osteocalcin (OC), and bone resorption markers are Type 1 collagen carboxyterminal telopeptide (CTX), Pyridinoline (PYD) and Deoxypyridinoline (DPD) and Hydroxyproline (HYP) were analyzed. In addition, 25(OH)D levels of the groups were assayed.

**Results:** The OC level was significantly higher in the patient group compared to the control group ( $p=0.016$ ). 25(OH)D level was significantly decreased in the patient group compared to the control group ( $p=0.01$ ). There was no statistically significant difference between the groups for both bone formation and resorption markers (PINP, PICP, PYD, DPD, BALP, CTX, HYP).

**Conclusion:** It is predicted that the evaluation of bone turnover markers will contribute more to the diagnosis in understanding the effect of SCA on bone metabolism.

**Keywords:** Sickle Cell Anemia, Osteopenia, Osteoporosis, Bone Turnover Markers

**Nasıl Atıf Yapmalı:** Korkmaz M, Kuş B, Dirican E, Arpacı A. Orak Hücre Anemili Hastalarda Osteoporoz İlişkili Biyokimyasal Markerlerin Tanıdaki Yeri. MKÜ Tıp Dergisi. 2021;12(44):231-235. <https://doi.org/10.17944/mkutfd.979179>

**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Prof. Dr. Abdullah Arpacı

**Email:** arpaci57@gmail.com

**ORCID ID:** 0000-0002-6077-8258

**Geliş/Received:** 5 Ağustos 2021

**Kabul/Accepted:** 25 Ekim 2021

## GİRİŞ

Hemoglobinopatiler, yaygın görülen kalıtsal kan hastalıkları olarak sadece ülkemizde değil dünyada da önemli bir halk sağlığı sorunudur (1).

OHA'da anormal globin sentezi sonucunda mutant bir hemoglobin olan Hemoglobin S (HbS) meydana gelir. HbS; beta globin zincirindeki asidik ve hidrofilik bir aminoasit olan glutamik asit yerine hidrofobik bir aminoasit olan valin (**β6** Glu→Val) aminoasidinin geçmesiyle oluşur (1, 2). Negatif yüklü glutamik asidin kaybı ile elektroforetik mobilitede değişiklikler oluşur ve globin zincirlerinin oksijensiz ortamda polimerleşmeye eğilimi gelişir. Oraklaşarak esnek yapılarını kaybeden eritrositler küçük damarlarda tıkanıklığa sebep olurlar (3, 4).

Orak hücre hemoglobine bağlı bir kan hastalığı olduğundan direk oksijen metabolizmasını bozmakta ve bunun sonucu olarak hayat kalitesini azaltan negatif etkilere neden olmaktadır. Doğrudan günlük yaşamı sınırlandırarak yaşam kalitesini düşüren bu hastalığın bir sonucu olarak, orak hücre anemili hastalarda osteoporoz riskinin arttığına dair çelişkili verilere literatürde rastlanmaktadır. Osteoporoz, kemiklerin hassasiyetinin artmasına ve kırılmaya karşı gösterilen direncin azalmasına yol açmaktadır (5, 6). Bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmış fakat orak hücreli anemide osteopeni ve osteoporoz ile karşılaşma ihtimali henüz tam olarak ortaya konmamıştır. OHA'da kronik hemolitik anemi kemik iliği hiperplazisine yol açar. Böylelikle kemik iliği boşluklarının kırmızı ilikle dolmasına neden olarak kemik trabekülasyonunda ve korteksinde incelmeye, düzensizleşmelere neden olmaktadır (7). Çalışmamızda; kemik yapım belirteçlerinden Tip 1 kollajen N-terminal propeptit (P1NP), Tip 1 kollajen C-terminal propeptit (P1CP), Kemik Alkalen Fosfataz (BALP) ve Osteokalsin (OC), kemik yıkım belirteçlerinden ise, Tip 1 kollajen karboksiterminal bağlı telopeptit (CTX), Pridinolin (PYD) ve Deoksiipridinolin (DPD) ve Hidroksiiprolin (HYP) tercih edilmiştir. Literatürde P1NP ve HYP belirteçlerinin orak hücrede çalışıldığı herhangi bir kaynağa rastlanmamıştır. Orak hücre anemililerde 25(OH)D sıklıkla kanda 20 ng/mL'den düşük konsantrasyonlarda gözlenmektedir (8). Birçok çalışmada orak hücreli anemi hastalarında vitamin D eksikliği ve kemik hastalıkları ile ilişkili bulunmuştur (9). Bu nedenle çalışmamızda ayrıca 25(OH)D spektrofotometrik olarak ölçülmüştür.

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda orak hücre anemisi-osteoporoz ilişkisini incelemek amacıyla tüm biyokimyasal belirteçlerin bir arada değerlendirilmesi ve bu verilerin korelasyonunun incelenmesi amaçlanmıştır. Böylece orak hücreli hastaların osteoporoz riskinin takibinde biyokimyasal belirteçleri öne çıkarmak hedeflenmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma prospektif randomize olarak orak hücre anemili olan 18 yaş üzeri hastalarda gerçekleştirildi. Çalışma grubu olarak genetik analizi homozigot HbSS olan Hatay Mustafa Kemal Üniversite Hastanesi Dahiliye Hematoloji departmanında takipli 18 yaş ve üzerindeki 33 hasta olgu alındı. Kontrol grubu olarak da benzer yaş ve cinsiyette 34 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Gebe ve emziren kadınlar ile ek kronik hastalığı olan kişiler çalışma dışı bırakıldı. Her iki grup çalışma hakkında bilgilendirilerek aydınlatılmış onam form onayları alındıktan sonra olgulardan 5 mL kan numunesi alındı. Çalışmamızda mevsimsel değişim göz önünde bulundurularak sağlıklı ve hasta bireylerin örnekleri yaz mevsiminde toplandı ve ölçüm aşamasında seri analizler mümkün olduğunca aynı saatlere denk gelecek şekilde gerçekleştirildi.

Kan örnekleri; Biyokimya tüplerine alındı ve 4°C'de 1500 xg'de 15 dakika santrifüje edildi ve analiz gününe kadar -80°C derin dondurucuda saklandı. Laboratuvar analizi sırasında derin dondurucuda muhafaza edilen kan serum örnekleri oda sıcaklığına getirilerek P1NP, P1CP, BALP, OC, DPD, PYD, HYP ve CTX serum düzeyleri ELISA yöntemi ile spektrofotometrik (Thermo Scientific/MultiscanGo UV) olarak 450 nm'de analiz edildi. Elde edilen kemik döngüsü belirteç düzeyleri her iki grup arasında karşılaştırıldı. Ek olarak 25(OH)D seviyeleri spektrofotometrik yöntem ile ticari kit kullanılarak (Siemens Advia Centaur Xp) ölçüldü.

Serum P1NP (PC) Elisa Kit Katalog no: 201-12-1351, P1CP (PC) Elisa Kit Katalog numarası 201-12-1374, BALP (PC) Elisa Kit Katalog no 201-12-1494, OC (PC) Elisa Kit Katalog numarası 201-12-1556, DPD (PC) Elisa Kit Katalog numarası 201-12-1524, PYD (PC) Elisa Kit Katalog numarası 201-12-1909, HYP (PC) Elisa Kit Katalog numarası 201-12-1901, CTX (PC) Elisa Kit Katalog numarası 201-12-1350, Elisa immünoassay kitleri ile yapılan analizler üreticilerin protokolleri takip edilerek gerçekleştirildi. Kullanılan Elisa kitlerinin tamamı SunRed Biotechnology Company Shanghai markalıdır.

### İstatistik Analizi

Shapiro wilk testi ile verilerin normal dağılıma uygunluğu belirlendi. Normal dağılıma sahip değişkenlerin iki bağımsız grupta karşılaştırılmasında Student-t testi, normal dağılıma uygun olmayanlarda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Sayısal değişkenler Spearman korelasyon katsayısı ile test edildi. Tanımlayıcı ölçülerde sayısal değişkenler için ortalama ± standart sapma, istatistikleri kullanıldı. İstatistiksel analizler için SPSS 21.0 kullanıldı ve p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmamıza katılan yaşları 18-48 arasında değişen 33 orak hücre anemili hastanın yaş ortalaması  $29.94 \pm 8$  idi. Grupların yaş dağılımı ortalaması Tablo 1'de gösterilmiştir. Hasta ve kontrol grubu yaş ortalamaları birbirinden farklı değildi ( $p=0.564$ ).

OHA hastalarından oluşan çalışma grubu OC düzeyleri ( $30.90 \pm 15.75$  ng/mL) kontrol grubuna ( $24.60 \pm 19.82$  ng/mL) kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0.016$ ). PINP, PICP, BALP düzeyleri çalışma ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı değişiklik bulunmadı. (sırası ile,  $p=0.345-0.071-0.607$ ) (Tablo 1).

Osteoporoz yıkım markerleri olan CTX, HYP ve PYD düzeylerine bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. (CTX,  $p=0.763$ ; HYP,  $p=0.546$ ; PYD,  $p=0.890$ ) (Tablo 1).

Grupların 25(OH)D düzey karşılaştırmasında ise hasta grubunun ( $14.37 \pm 6.24$  ng/mL) 25(OH)D düzeyleri kontrol grubuna ( $22.88 \pm 6.62$  ng/mL) kıyasla anlamlı derecede düşük bulundu ( $p=0.001$ ) (Tablo 1).

**Tablo 1: Tüm değişkenlerin gruplara göre kıyası**

Değişkenler	Kontrol (n=34)		Hasta (n=33)		p
	Ort ± SS	Ortanca	Ort ± SS	Ortanca	
Yaş	31.6±7.82	32.5	29.94±8	29	0.564
PINP (ng/mL)	352.90±297.27	309.73	247.60±189.47	170	0.345**
PICP (ng/mL)	341.56±254.71	242.33	406.50±246.11	330.38	0.071**
BALP (U/L)	141.75±96.4	103.46	116.50±60.81	91.62	0.607**
OC (ng/mL)	24.60±19.82	16.58	30.90±15.75	27.01	0.016**
CTX (ng/mL)	18.24±11.45	17.29	20.28±13.39	15.54	0.763**
HYP (nmol/mL)	24.61±17.35	19.21	25.46±15.40	20.78	0.546**
PYD (ng/mL)	51.67±30.62	43.53	5265±24.76	45.82	0.890*
Vit_D (ng/mL)	22.88±6.62	21.6	14.37±6.24	13.28	0.001**

\* Student-t Test, \*\* Mann Whitney U test

Korelasyon çizelgesi orak hücre hasta grubu örnekleminde parametreler arasındaki ilişkiyi, bu ilişkinin gücünü ve yönünü göstermektedir. Veriler normal dağılıma uymadığı için Spearman Rank korelasyon katsayıları uygulanmıştır. Korelasyon katsayısı negatif ise değişkenlerden biri artarken diğeri azalmakta anlamına gelirken, pozitif korelasyon değişkenlerden biri artarken diğerrinin de attığını gösterir. Sonuç olarak Tablo 2'te görüldüğü gibi orak hücre anemili hastalarda 25(OH)D hariç tüm parametrelerin birbirleri ile yüksek pozitif korelasyon gösterdikleri görülmüştür.

## TARTIŞMA

Çalışmamızda, OHA'lı hastalar ve sağlıklı bireylerden alınan kan örneklerinde osteoporoz ile ilişkili biyokimyasal belirteçlerin analizleri değerlendirildi. Bu bağlamda, kemik döngüsü yapım belirteçleri olan PINP, PICP, BALP, OC ve kemik döngüsü yıkım belirteçleri; CTX, PYD ve HYP serum düzeyleri analiz edilerek, hasta ve kontrol bireylerin sonuçları birbirleri ile karşılaştırıldı. Ayrıca hasta ve kontrol grubunda Vitamin D düzeylerine bakılarak osteoporoz ihtimali değerlendirildi.

OHA'nın patofizyolojisini oluşturan en temel durum olan vazo-oklisif krizlerin anlaşılabilmesi için çok sayıda çalışma bulunmaktadır, fakat bugün hala OHA'nın kemik mineral yoğunluğuna (KMY) etkisi yeterince aydınlatılabilmemiş değildir (10-12). KMY'nin, osteoporoz ve kırık riskini tanımladığı düşünülmektedir. Radyolojik bir yöntem olan Dual Enerji X ışını Absorbsiyometrisi (DEXA) osteoporoz tanısında altın standarttır fakat osteoporozun daha geç safhalarında bulgu vermekte ve sık aralıklarla kullanıldığında insan sağlığı açısından sakıncaları bulunmaktadır (13). Halbuki ilk defa doktora başvuran bir hastanın kemik kayıp hızı hakkında biyokimyasal kemik döngü belirteçleri daha yararlı olabilmektedir. Osteoporozun kemik döngü belirteçleri ile erken dönemde tanınabildiğini savunan kaynaklar literatürde mevcuttur (14-16). Uluslararası Osteoporoz Vakfı (IOF) ve Uluslararası Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbi Federasyonu (IFCC) klinik çalışmalarda kullanılmak üzere kemik döngü belirteçlerinden yapım ve yıkım için PINP ve CTX'i referans analit olarak kullanmayı önermektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda kemik döngü belirteçlerinin osteoporoz tedavisine yanıt hakkında da farmakodinamik bilgi sağladığını ve hastada tedavinin izlenmesi için yaygın olarak kullanıldığı bildirilmiştir (14).

Yetişkin kadın ve erkekleri dahil ettiğimiz çalışmamızda kontrol grubu yaş ortalaması ( $31.6 \pm 7.82$ , 18-47) ile hasta grubu yaş ortalaması ( $29.94 \pm 8$ , 18-48) arasında önemli bir fark bulunmamaktadır ( $p=0.564$ ) (Tablo 1). Kadınlarda büyüme evresinin sonu ve iskelet konsolidasyonu sonrasında, genellikle 35 yaşlarında kemik döngü belirteçlerinin seviyeleri azalmakta fakat menopoz geçiş döneminde yeniden ve hızla artmaktadır. Menopoz sonrası dönemde kemik döngü belirteçlerinin yüksek seviyelerde kalması beklenir (17, 18). Karışıklık yaratabilecek parametreyi ekarte edebilmek için, menapoz yaşına ulaşmamış deneklerin seçilmesine özen gösterildi.

Azinge ve Bolarin tarafından yapılan orak hücre anemisini içeren bir çalışmada, 20 hasta ve 20 sağlıklı bireyde OC ve BALP kemik döngü göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Serum BALP çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Serum OC, kontrol grubu ile anlamlı bir fark göstermemiştir (19). Sonuçlarımıza göre, hasta ve kontrol grubunda BALP konsantrasyonunda istatistik-

sel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0.607$ ). Ayrıca verilerimiz Azinge ve Bolarin'in çalışmasından farklı olarak OC'nin hasta grubunda anlamlı şekilde arttığını belirtmektedir ( $p<0.005$ ).

Gaziantep Üniversitesi'nde yapılan başka bir çalışmada talasemi majör hasta grubunda yapım belirteci olarak BALP ve OC, yıkım belirteci olarak pridinyum çapraz bağları (PYD ve DPD) değerlendirilmiştir. Belirtilen sonuçlara göre BALP ve OC parametreleri gruplar arasında anlamlı bir değişiklik göstermezken, PYD hasta grubunda önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (20). Bu çalışmanın verileri, aksine OC'nin hasta grubunda anlamlı şekilde arttığını göstermektedir ( $p<0.005$ ). Ayrıca gruplarımız arasındaki PYD seviyelerinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir. ( $p= 0.109$ ) (Tablo 1).

Çalışmamızda kullanılan diğer bir parametre olan D vitamini eksikliği başlı başına önemli bir küresel sağlık sorunudur. D vitamini kalsiyumun normal emilimi ve kalsiyum homeostazını korumak için gereklidir (21). OHA'li hastalarda da D vitamini eksikliği oldukça yaygındır ve hasta popülasyonunun %96'sı bu eksiklik ile savaştığıdır. Adewoye ve ark. tarafından yapılan ve 14 OHA'li yetişkin bireyin dahil edildiği bir çalışmada yapım belirteci olarak OC, yıkım belirteci olarak CTX ve 25 (OH) D ölçülmüştür. Tedavi öncesi tüm hastalarda ortalama 25 (OH) D seviyesi  $10.7 \pm 4.7$  ng / mL olarak düşük bulunmuştur. Ayrıca yüksek CTX ( $0.87 \pm 0.5$  ng / mL) ve OC seviyeleri ( $12.3 \pm 3.7$  ng / mL) gözlenmiştir. Tedaviden sonra tüm hastaların 25 (OH) D seviyeleri ( $38.8 \pm 13.9$  ng / mL) ( $p<0.001$ ) CTX, OC seviyelerinin düzeldiği kaydedilmiştir (22). Çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla düşük D vitamini ve yüksek serum OC düzeyi ile Adewoye çalışmasını destekler niteliktedir. Ancak CTX parametresi için gruplar arasında herhangi bir fark bulunmamıştır (Tablo 2).

**Tablo 2: Hasta grubundaki değişkenlerin korelasyon katsayıları**

Değişkenler	PICP	BALP	OC	CTX	HYP	PYD	25(OH)D
PINP	0.835**	0.631**	0.727**	0.664**	0.716**	0.582**	0.164
PICP		0.661**	0.599**	0.669**	0.763**	0.684**	0.071
BALP			0.552**	0.707**	0.641**	0.598**	-0.117
OC				0.673**	0.660**	0.620**	0.124
CTX					0.688**	0.583**	0.137
HYP						0.642**	0.011
PYD							-0.302

\*\* :  $0.05 < p < 0.001$

Cabral ve ark. tarafından yapılan bir literatür tarama sonuçlarına göre en çok atıf yapılan belirteçlerin kemik rezorpsiyonu, kemik dinamikleri ile en yüksek korelasyonu gösteren CTX olduğunu ve kemik oluşumunu gözlemlemek için en çok tercih edilen markerin BALP olduğunu belirtmekte ve ayrıca

bu iki parametre arasında gözlemlenen yüksek korelasyona işaret etmektedir (23). Bu çalışmada da osteoporoz ile ilişkili yapım ve yıkım biyobelirteçleri birlikte değerlendirilmiştir. Orak hücreli hastalarımızın kemik yapım / yıkım belirteçleri Tablo 2'de korelasyon analizi ile belirtilmiştir ( $n= 29$ ). Kemik yapım belirteci olarak BALP ve kemik yıkım belirteci olarak CTX çalışmamıza dahil edilmiş ve aralarında Cabral ve arkadaşlarının çalışmalarını destekleyen pozitif korelasyon saptanmıştır. ( $r = 0.707$ ) Ayrıca yapılan tüm bu literatür taramalarında PINP ve HYP belirteçlerinin orak hücrede çalışıldığı herhangi bir kaynağa rastlanmamıştır. Çalışmamızın bu yönü ile literatüre katkı sağladığını düşünmekteyiz.

## SONUÇ

Kemik yapım belirteci olan OC'nin hasta grubunda yüksek olması ( $p=0.016$ ), osteblastik aktivitenin arttığına işaret eder ve orak hücre hastalarında kemik döngüsünün artmış olduğunu düşündürülebilir.

İstatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da hasta grubundaki yıkım marker (CTX, PYD, DPD, HYP) konsantrasyonları kontrol grubuna kıyasla yüksek ölçülmüştür. Osteblastik aktiviteyi destekleyecek osteoklastik aktivitenin yeni başladığını ve ölçüm için anlamlı orana ulaşmadığını düşünmek yanlış olmayacaktır.

Sonuç olarak farklı yayınlarda değişik markerler yüksek bulunsa da tüm çalışmalarda belirtildiği üzere kemik döngü biyokimyasal parametreler OHA'lı hastalarda göz ardı edilmemelidir. Ancak analizlerin duyarlılığı ve özgüllüğü, daha büyük bir örneklem büyüklüğü ile daha fazla araştırılmalıdır.

Kısıtlığımız ise, bütçe yetersizliği nedeniyle DEXA gibi radyolojik tetkikler kullanılamamış, sadece biyokimyasal belirteçlerin kemik oluşum ve rezorpsiyonun göstergesi olarak kemik hastalıklarının tanısında nerede yer aldıkları araştırılmıştır.

## BİLDİRİMLER

Bu makale birinci yazarın "Orak Hücre Anemili Hastalarda Osteoporoz ile İlişkili Yeni Biyokimyasal Markerlerin Tanıdaki Yeri" başlıklı ve 2019 tarihli yüksek lisans tezinin yeniden düzenlenmesi ile oluşturulmuştur.

### Değerlendirme

Dış danışmanlarca değerlendirilmiştir.

### Çıkar Çatışması

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

### Finansal Destek

Bu makale 16797 nolu proje olarak Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir.

### Etik Beyan

Bu çalışma için Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 09/02/2017 tarih ve 49 sayılı karar ile izin alınmış olup Hel-

sinki Bildirgesi kriterleri göz önünde bulundurulmuştur.

## KAYNAKLAR

- Mandal AK, Mitra A, Das R. Sickle Cell Hemoglobin. *Subcell Biochem.* 2020;94:297-322. DOI:[https://doi.org/10.1007/978-3-030-41769-7\\_12](https://doi.org/10.1007/978-3-030-41769-7_12)
- Pinto VM, Balocco M, Quintino S, Forni GL. Sickle cell disease: a review for the internist. *Intern Emerg Med.* 2019;14(7):1051-64. <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02160-x>
- Aguilar C, Vichinsky E, Neumayr L. Bone and joint disease in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2005;19(5):929-41, viii. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2005.07.001>
- Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet.* 2010;376(9757):2018-31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61029-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61029-X)
- Kim HK, Kim MG, Leem KH. Osteogenic activity of collagen peptide via ERK/MAPK pathway mediated boosting of collagen synthesis and its therapeutic efficacy in osteoporotic bone by back-scattered electron imaging and microarchitecture analysis. *Molecules.* 2013;18(12):15474-89.
- Guillerminet F, Beaupied H, Fabien-Soulé V, Tomé D, Benhamou CL, Roux C, et al. Hydrolyzed collagen improves bone metabolism and biomechanical parameters in ovariectomized mice: an in vitro and in vivo study. *Bone.* 2010;46(3):827-34. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.10.035>
- da Silva Junior GB, Daher EeF, da Rocha FA. Osteoarticular involvement in sickle cell disease. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2012;34(2):156-64. <https://doi.org/10.5581/1516-8484.20120036>
- Nolan VG, Nottage KA, Cole EW, Hankins JS, Gurney JG. Prevalence of vitamin D deficiency in sickle cell disease: a systematic review. *PLoS One.* 2015;10(3):e0119908. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119908>
- Garrido C, Cela E, Beléndez C, Mata C, Huerta J. Status of vitamin D in children with sickle cell disease living in Madrid, Spain. *Eur J Pediatr.* 2012;171(12):1793-8. <https://doi.org/10.1007/s00431-012-1817-2>
- Nelson DA, Rizvi S, Bhattacharyya T, Ortega J, Lachant N, Swerdlow P. Trabecular and integral bone density in adults with sickle cell disease. *J Clin Densitom.* 2003;6(2):125-9. <https://doi.org/10.1385/jcd:6:2:125>
- Miller RG, Segal JB, Ashar BH, Leung S, Ahmed S, Siddique S, et al. High prevalence and correlates of low bone mineral density in young adults with sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2006;81(4):236-41. <https://doi.org/10.1002/ajh.20541>
- Lal A, Fung EB, Pakbaz Z, Hackney-Stephens E, Vichinsky EP. Bone mineral density in children with sickle cell anemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;47(7):901-6. <https://doi.org/10.1002/psc.20681>
- Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al. *Endotext.* 2000.
- Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int.* 2011;22(2):391-420. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1501-1>
- Lorentzon M, Branco J, Brandi ML, Bruyère O, Chapurlat R, Cooper C, et al. Algorithm for the Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in the Diagnosis, Assessment and Follow-Up of Treatment for Osteoporosis. *Adv Ther.* 2019;36(10):2811-24. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01063-9>
- Henriksen K, Christiansen C, Karsdal MA. Role of biochemical markers in the management of osteoporosis. *Climacteric.* 2015;18 Suppl 2:10-8. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1101256>
- Eastell R, Garnero P, Audebert C, Cahall DL. Reference intervals of bone turnover markers in healthy premenopausal women: results from a cross-sectional European study. *Bone.* 2012;50(5):1141-7. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.02.003>
- Guañabens N, Filella X, Monegal A, Gómez-Vaquero C, Bonet M, Buquet D, et al. Reference intervals for bone turnover markers in Spanish premenopausal women. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54(2):293-303. <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0162>
- Azinge EC, Bolarin DM. Osteocalcin and bone-specific alkaline phosphatase in sickle cell haemoglobinopathies. *Niger J Physiol Sci.* 2006;21(1-2):21-5. <https://doi.org/10.4314/njps.v21i1-2.53934>
- Eren E, Yılmaz N. Biochemical markers of bone turnover and bone mineral density in patients with beta-thalassaemia major. *Int J Clin Pract.* 2005;59(1):46-51. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2005.00358.x>
- Kaza PL, Moulton T. Severe vitamin D deficiency in a patient with sickle cell disease: a case study with literature review. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014;36(4):293-6. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000045>
- Adewoye AH, Chen TC, Ma Q, McMahon L, Mathieu J, Malabanan A, et al. Sickle cell bone disease: response to vitamin D and calcium. *Am J Hematol.* 2008;83(4):271-4. <https://doi.org/10.1002/ajh.21085>
- Cabral HW, Andolphi BF, Ferreira BV, Alves DC, Morelato RL, Chambo A, et al. The use of biomarkers in clinical osteoporosis. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2016;62(4):368-76. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.62.04.368>