

# Talasemi: Tanı ve Tedavide Yenilikler

Çiğdem ALTAY

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

Normal bir erişkinde yapısal olarak birbirinden farklı üç hemoglobin vardır; bunlar Hb A, Hb F, ve Hb A<sub>2</sub> dir. Talasemi bu üç farklı hemoglobinin yapısındaki dört ( $\alpha, \beta, \delta, \gamma$ ) farklı globin zincirlerinden bir veya birden fazlasının yapım azlığı veya hiç yapılamama durumudur (1). Normal yetişkinde major hemoglobin A (Hb A) dır, dolayısıyla ancak alfa ve beta zincirlerinin sentezindeki patolojiler önemli bir hastalığa yol açabilirler. Hb A<sub>2</sub>'nin yapısında bulunan delta zincirindeki ve Hb F yapısında bulunan gama zincirindeki patolojiler erişkinde doğrudan belirgin bir hastalığa yol açmazlar. Ancak, bazı durumlarda, özellikle beta zincir genini ilgilendiren bir patoloji varsa, gerek  $\delta$  gerekse  $\gamma$  zincirindeki mutasyonlar beta talaseminin klinik ve hematolojik ekspresyonunu etkileyebilirler. Bu nedenle bu konuşmada öncelikle beta ve alfa talasemileri tartışılacak ve hastalığın ekspresyonunu etkileyen faktörler arasında delta ve gama gen patolojileri de söz konusu edilecektir.

## Beta ve Alfa Genlerinin Bazı Özellikleri

Beta geni her iki homolog 11 nolu kromozom üzerinde bir tane olmak üzere toplam iki tanedir. Her iki genin de talasemik olduğu durumlarda beta talasemi major (BTM) veya beta talasemi intermedia (BTİ) adı verilen hastalık tablosu ortaya çıkar. Bu durumda anne ve babadan her ikisi de zorrunlu taşıyıcıdır (BTT). Çok ender durumlarda anne babadan bir tanesi taşıyıcı diğeri ise hasta olabilir.  $\beta$ -Talasemide (BT) genel moleküler patoloji  $\beta$ -gen bölgesindeki tek nokta mutasyonudur (1). Ülkemizde talasemi mutasyonları çok heterojendir, top-

lam 35'in üzerinde mutasyon olduğu bilinmektedir. Mutasyonların dağılımı bölgeler arasında büyük farklılıklar göstermez (2) .

$\delta\beta$ -Talasemide  $\beta$ -gen kompleksinde beta ve delta genlerinde birlikte delesyon vardır. Bu delesyon büyüklüğü ve gen üzerindeki yeri değişiklik gösterebilir. Ülkemizdeki hastalarda birbirinden farklı en az 4 delesyon olduğu bildirilmiştir (2).

$\alpha$ -Genleri 16 numaralı kromozom üzerinde her bir homolog kromozom üzerinde ikişer tane olmak üzere 4 tanedir. Aynı kromozom üzerindeki  $\alpha$ -genlerine, 5'-3' doğrultusunda,  $\alpha$ -2 ve  $\alpha$ -1 isimleri verilir. Bu genler yapısal olarak birbirinin kopyesidir (dublikasyon).  $\alpha$ -Talasemide (AT) en sık rastlanılan patoloji gen delesyonudur. Dört  $\alpha$ -geninden bir tanesi delesyona uğradığında  $\alpha^+$ -talasemi, (sessiz talasemi veya alfa talasemi-2), iki  $\alpha$ -geni delesyona uğradığında  $\alpha^0$ -talasemi ( $\alpha$ -talasemi taşıyıcılığı veya  $\alpha$ -talasemi-1) adı verilen taşıyıcılık, üç  $\alpha$ -geni delesyona uğradığında ise Hb H hastalığı adı verilen hastalık ortaya çıkar. Hb Bart's hidrops fetalis-te ise dört  $\alpha$ -geni de delesyona uğramıştır, bu durumda intra uterin tedavi yapılmazsa fetal ölüm veya doğumu takiben 1-2 dakika içinde bebek ölür.  $\alpha$ -Genindeki delesyon tek gene aitse 5 kb den daha küçük bir delesyon vardır. En sık rastlanılan 3.7 ve 4.2 kb delesyonlardır. Ülkemizde de 3.7 daha yaygın olmak üzere her iki delesyon da vardır. Beş nükleotit delesyonuna bağlı  $\alpha^+$ - talasemi non delesyonel talasemi olarak kabul edilir. Bazı tek nokta mutasyonları da  $\alpha^+$  talasemiye neden olabilir. Poli-A bölgesindeki tek nokta mutasyonları ise ta-

şıyıcılarda  $\alpha^+$ -talasemi gibi bulgu verdiği halde homozigot şekli Hb H hastalığına neden olur. Beş kb den daha büyük delesyonlarda iki  $\alpha$ -geni de delesyona uğrar, bu tür delesyonların büyüklüğü çok heterojendir. Türkiyede 17.5, 20.5, 26 kb olmak üzere birbirinden farklı 3 büyük delesyon tarif edilmiştir. (1, 3)

### **a , b ve $\delta\beta$ -Talasemilerde Hematolojik Patoloji**

#### **A-TALASEMİ TAŞIYICILIĞININ HEMATOJİK ÖZELLİKLERİ**

Talasemi taşıyıcılarında basit hematolojik bulgular:

- KK sayısında artma
- Hipokromi
- Mikrositoz
- Hb A2 düzeyinde artış ( $\beta$ -talasemi)
- HbF düzeyindeki artış ( $\delta\beta$ -talasemi)

#### **1- KK Sayısında Artış, Hipokromi ve Mikrositoz**

TT de KK (kırmızı küre) sayısı artmış, demir eksikliğinde ise normal veya normalden düşüktür. Bölümümüzde yapılan bir çalışmada hafif anemide daha belirgin olmak üzere demir eksikliği anemisinde 4 yaşa kadar olan çocuklarda %26 oranında KK sayısının yüksek olduğu tesbit edilmiştir (4 in press ).

Beta veya alfa talasemide zincir yapımında azalma olduğu için globin yapımında azalma ve dolayısı ile hemogloblin sentezinde azalma vardır. Sonuç olarak hemogloblin sentezindeki bu azalma talasemide gözlenen hipokromi ve mikrositozun nedeni olarak karşımıza çıkar. Talasemi taşıyıcılarında genetik patolojinin etkisi mevcut kırmızı kürelerin hepsinde aynı derecede gözleneceği için hipokromi ve mikrositoz her hücrede eşit ve ağır (+++)bir bulgu olarak gözlenir. Bunun sonucu olarak anizositoz görülmez veya varsa (+)dir yani bu bulgu hipokromi ve mikrositozla oranla daha az belirgindir. RDW değeri normal veya normal değerlerin üst sınırındadır. RDW çocukluk çağındaki TT da erişkinle oranla daha yüksek olabilir. Demir eksikliğinde ise hücre içi Hb düzeyi eritrosit ana hücrelerinin yapıldığı sıradaki vücut demir düzeyi ile ilişkilidir. Sonuç olarak, hipokromi ve mikrositoz, hücre içi

Hb düzeyine bağlı olarak hücreden hücreye farklılık gösterebilir. Bu nedenle demir eksikliğinde hipokromi ve mikrositozun çok ağır (+++) olmasının yanında mikrositozun ağırlığı hücreden hücreye farklılık gösterir. Bu nedenle demir eksikliğinde ağır (++) veya (+++) anizo-sitoz vardır RDW yüksektir, poikilositoz görülür. RDW yüksekliği  $\delta\beta$ -talasemi taşıyıcılarında da gözlenir, (5) bunun nedeni Hb F in bütün hücrelerde değil yalnızca F hücrelerinde (F cell) artmış olmasıdır. Target hücresi de TT ve demir eksikliğinde görülebilir.

#### **2-Talasemi ve Hb A<sup>2</sup> Düzeyi**

$\beta$ -Talasemi taşıyıcı (BTT) larında Hemoglobin A<sup>2</sup> düzeyi genelde (% 95) artmıştır ve bu bulgu BTT tanısını koymakta çok önemli bir parametredir. Bununla birlikte BTT %5 kadarında Hb A<sup>2</sup> normal veya normalden düşük olabilir. Hb A<sup>2</sup> düzeyi normal olan BTT tip-1 ve tip-2 olmak üzere iki guruba ayrılır. Tip-1' e sessiz talasemi adı da verilir, bu grupta hem Hb A<sup>2</sup> düzeyi hem de eritrosit indeksleri normal sınırlardadır. Bu durum  $\beta$ -geninin bazı bölgelerdeki mutasyonlarda görülür, bu tablodan en fazla sorumlu olan  $\beta$ -geninin promoter bölgesindeki -101 mutasyonudur. Tip-2 Hb A<sup>2</sup> normal talasemide ise Hb A<sup>2</sup> nin normal olmasına karşılık eritrosit indeksleri basit TT'cılarındaki gibidir. Bu durum  $\beta$ -talasemi mutasyonuna ilave olarak  $\delta$ -talasemi mutasyonu olduğu zaman ortaya çıkar.  $\delta$ -talasemi mutasyonu  $\beta$ -talasemi mutasyonu ile aynı kromozomda veya karşı kromozomda olabilir. Hb Knossos'da  $\delta$ -gen mutasyonu ile  $\beta$ -gen mutasyonu aynı kromozom üzerindedir ve bu durum ülkemizde Hb A<sup>2</sup> normal tip-2 den en çok sorumlu olan patolojidir. Hacettepe Çocuk Hematoloji ünitesinde 5 tane BTM lü hastanın anne-babasinda Hb A<sup>2</sup> düzeyinin normal olduğu ve bu durumun  $\beta$  ve  $\delta$  talaseminin birlikte olmasına bağlı olduğu gösterilmiştir (6) . Demir eksikliğinde Hb A<sup>2</sup> düzeyi normaldir, bazı araştırmacılar normalden düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Alfa talasemi taşıyıcılarında tek gen delesyonunda (a+-talasemi) hematolojik bulgu olmadığı halde iki gen delesyonunda (a0-talasemi) BTTda bulunan bütün parametreler vardır, yalnızca Hb A<sup>2</sup> düzeyi normalden düşüktür. Hb A<sup>2</sup> normal BTT ve a0-talasemi taşıyıcılığının da hafif demir eksikliği anemisinden ayırt edilmesi güç olabilir, özellikle KK sayısı yüksek olduğu demir eksikliği anemisi

durumunda ayırım daha da güçleşebilir. Eğer anne baba varsa, ilk basamak olarak, onların da hematolojik parametrelerinin incelenmesi AT ve B TT tanısı koymakta veya bu tanıyı dışlamakta yararlı olabilir.

### 3- Hb F ve BTT

BTTda Hb F düzeyinde de hafif artma olabilir. Hb F deki bu artış moleküler patolojiye bağlı olarak farklılık gösterir, örneğin promotör bölge mutasyonlarında hem Hb A<sup>2</sup> hem de Hb F basit TT lığın- dan daha yüksek olabilir. Ayrıca mutasyonun yer aldığı haplotip de çok önemlidir; bunun nedeni aynı kromozomda g gen bölgesindeki bazı mutasyonların varlığıdır (-158 C---T) gibi. Beta ve delta genlerinin birlikte delesyona uğradığı durumda (db) talasemi Hb F düzeyi yüksektir (% 5-15); alfa gen triplikasyonu olan durumlarda Hb F değeri basit BTT dan daha da yüksek olabilir (1).

## B-HEMOLİTİK ANEMİ (FİZYOPATOLOJİ)

### BTM, BTİ ve AT (Hb H)

Hemoglobin A yapısındaki a- ve b- zincir sentezlerindeki eşitsizlik nedeniyle sağlam genin ürünü olan globin zincirinde relatif bir artma olur. Bu durum gerek BT gerekse AT de görülen hemolitik anemiden sorumludur. Her iki tür TT larında zincir sentezinde eşitsizlik olduğu halde klinik ve hematolojik olarak hemolitik komponente ait bir bulgu tesbit edilemez. Hemolitik anemiye ait bulgular BTM, BTİ ve Hb H hastalığında ortaya çıkar (1).

Beta talasemide relatif olarak, alfa zinciri fazladır. Alfa zinciri hücre içinde dimer oluşturur, tetramer yapmaz dolayısı ile bir hemoglobin yapısı oluşmaz. Alfa 2 inkülüzyonlarının bir kısmı hücre membranına yapışır. Hücre membranına yapışan bu partiküller oksijen radikalleri gibi hareket ederek proteinleri denatüre eder ve erken hücre ölümüne neden olur (hemolitik anemi). Kİ eritroid ana hücrelerinde de aynı şekilde inklüzyonlara bağlı olarak hücreler belirli maturasyona erişmeden erken hücre ölümü olur (diseritropoez). Periferik kan hücrelerindeki hücre içi inklüzyonlar RES hücreleri tarafından, özellikle eritrositler dalak sinuzoidlerinden geçerken membrandan kopartularak alınır. Böylece BT de periferik kanda görülen gözyaşı hücreleri oluşur. Sonuçta deforme olmuş olan bu hücrelerin dolşımdan kaldırılması da eritrositlerin er-

ken ölümüne yani hemolitik anemiye yol açar.

Alfa-talasemi durumunda sağlam gen olan beta geni ürünü yani b-zinciri relatif olarak a-zincirinden daha fazladır. Fazla olan beta zincirleri tetramer yapar, hem ile bağlanır ve durağan olmayan bir Hb olan HbH meydana gelir. Hb H oluşumu hafif ve ağır taşıyıcılık durumunda saptanmaz ve yenidoğan göbek kanı dışında bu komponente bağlı bir özellik tesbit edilemez. Hb H hastalığında ise durağan olmayan hemoglobin H nin periferik kanda eritrositler içinde çökmesine bağlı olarak hemolitik anemi gözlenir. Kemik iliği eritroid ana hücrelerinde globin zincir çöküntüsü yoktur Hb H de solubl olduğu için AT de Kİ de ana hücrelerde erken ölüm (diseritropoez) görülmez. Eritroid ana hücreler normal matürasyon sürecinden geçer dolayısı ile genellikle periferik kan yaymasında normoblast görülmez, retikülosit sayısı da anemiyle orantılı olacak şekilde yüksek olabilir. Hb H hastalığında hemolitik anemi anstabil bir hemoglobin olan HbH'nin periferik kanda zamanla presipite olmasına bağlı olarak gelişir. Periferik kanda retikülosit boyası ile bu presipitasyonlar gösterilebilir.

## C-BTM, BTİ VE Hb H'DE KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLER

### 1-BTM

Doğumu takibeden aylarda başlayan sarılık, solukluk ve hepato-splenomegalisi olan hastalarda BTM düşünülmelidir. Çocukta ileri tetkikler yapmadan önce anne-babada tam kan sayımı yapmak BTM tanısına yaklaşmak veya dışlamak için yeterli olabilir. BTM de hemolitik anemi olduğu için hücrelerin çoğunluğu genç hücrelerdir. Genç hücreler büyük olacağı için tam kan sayımında mikrositoz taşıyıcılardaki kadar belirgin olmayabilir. Hb, Ht düzeyleri ve KK sayısı çok düşüktür, RDW artmıştır. Periferik yaymada çok sayıda normoblast görülür.HbF ve Hb A<sup>2</sup> düzeyleri altta yatan moleküler patolojiye bağımlı olarak çok değişkenlik gösterir. Hemoglobin elektroforezinde Hb F artmıştır (%30-99), Hb A<sup>2</sup> düzeyi %1-9 arasında değişiklik gösterebilir yani normal, azalmış veya artmış olabilir. Hb F düzeyi çok yüksek olan BTM lü olgularda eğer Hb A yoksa b0 talasemi düşünülmelidir. b0 -talasemide Hb A<sup>2</sup> düzeyi çok yüksek olanlarda b gen promotör bölgesini de içine alan büyük gen delesonu düşünülmelidir (7).

## 2-BTİ

Genel olarak, talasemi tanısı bir yaşından sonra konulan ve kan transfüzyonuna 1 yaşından daha sonra başlanan olgularda talasemi intermedia olasılığı tartışılmalıdır. PY özelliği BTM e benzer. Anne, baba incelemesi ve moleküler çalışmalar konuya aydınlık getirebilir. Genellikle BTİ de her iki beta geni de talasemiktir, bu durumda a-mutasyonların her ikisi de hafiftir (homozigot veya birleşik heterozigot) , b- mutasyonlardan biri ağır, bir tanesi hafiftir (birleşik hetrozigot) c- beta talasemi heterozigotluğu ve alfa gen triplikasyonu vardır (1).

### a-Hafif Talasemi Mutasyonları

1-Hafif  $\beta^0$ - talasemi mutasyonlarında (FSC8 , IVSII-1veya FSC6 ) elektroforezde Hb A bulunmaz. Bu mutasyonlarda  $\gamma$ -gen promoter bölgesindeki bir mutasyona (-158 C-T) bağlı olarak  $\gamma$ -zincir yapısında mutlak bir artma vardır. Hastalarda Hb A<sup>2</sup> düzeyi düşük anne-babada ise hem Hb F hem de Hb A<sup>2</sup> yüksektir (1).

2-  $\beta^+$  BTİ da mutasyon promoter bölgede olabilir, promoter bölge mutasyonları (-30, -28, -27, -87) hafif mutasyonlardır. Bu durumda taşıyıcılarda ve özellikle hastalarda Hb A<sup>2</sup> basit taşıyıcılardan daha yüksek olabilir. Hb F düzeyi hastalarda %30- 60 arasında değişebilir. Sık rastlanılan ve genelde ağır talasemiye yol açan IVS1-110 ve b-39 BT gibi mutasyonlarda, mutasyonunun bulunduğu kromozomun haplotipi g-gen aktive eden bir mutasyonu da taşıyorsa Hb F sentezi artar ve BTİ tablosu ortaya çıkar. BT mutasyonun (IVS1-6) hafif bir mutasyon olmasına bağlı olarak BTİ görülebilir. İki talasemi mutasyonuna ilave olarak kişide a- talasemi varsa BTİ tablosu ortaya çıkabilir (1).

b-Alfa Gen Triplikasyonu ve ağır  $\beta$ -talasemi mutasyonu birarada olduğunda b-talasemi taşıyıcılığı tablosu yerine daha ağır bir hematolojik tablo gelişir. Bu tablo genelde IVS1-6 homozigotluğunu taklit edebilir. Yani Hb F değeri %2-15 arasında değişir. Aile çalışması bu durumda aydınlatıcı olabilir. Anne ve babadan birisinde b- talasemi taşıyıcılığı bulgusunun olmaması veya anne, babadan birinde çoçuktaki bulguların benzer olması bu olasılığı düşündürmelidir (8).

c- $\delta\beta$ -Talasemi Homozigot veya  $\delta\beta$ -tal/  $\beta$ -tal Birleşik Heterozigotluğu: Homozigot olan hastalarda

Hb elektroforezinde Hb A<sup>2</sup> yoktur, mevcut hemoglobinin hepsi Hb F dir. İntermedia bulgusu olan olgularda anne ve babada RDW yüksekse bu tanı düşünülmelidir (5). Daha sonra anne babada HbF yüksekliği ve HbA<sup>2</sup>'nin normalden düşük veya normal olması, hastada ise Hb F den başka Hb gösterilememesi ile kesin tanı konulabilir . Birleşik heterozigotlarda hastalarda Hb A<sup>2</sup> mevcuttur, Hb F düzeyi de talasemi mutasyonuna bağlı olarak değişiklik gösterir. Talasemi mutasyonu  $\beta^+$  ise Hb A da bulunabilir.

Tanı aile çalışması veya moleküler inceleme ile konulabilir.

AT (Hb H) Hastalığı: Hb H hastalığında klinik bulgular Tİ veya ondan daha da hafif bir tabloya yol açar. Genel olarak hastalara tanı geç olarak 20 li yaş yıllarında olur. Hastaların hafif splenomegalileri, sarılıkları vardır; genellikle bu hastalar bu nedenle gastrenteroloji bölümlerine başvururlar. Hastalarda safra taşı da bulunabilir. Hastalarda yüz grönümlerinde bir özellik veya gelişme geriliği yoktur.

Hematolojik incelemede demir eksikliği olmaksızın hipokrom anemi ve Hb A<sup>2</sup> düzeyindeki düşüklük olması, anne-babadan yalnızca birinde TT bulgularının olması Hb H olasılığını akla getirmelidir. Retikülosit sayılırken inkülüzyonların gösterilmesi, mikro kolon kromotografisinde veya elektroforezde Hb H gösterilmesi tanı koydurucudur. Hb H miktarı moleküler patolojiye bağlı olarak bazı farklılıklar gösterebilir (9) .

### Talasemide Tedavi

Beta talasemi majorde güncel tedavi a-destek tedavisi b- F hücreleri veya Hb F sentezini artırma- yı amaçlayan tedavi c- kemik iliği transplantasyonu d- eradikasyon amaçlı tedavi ( prenatal tanı, in-vitro fertilizasyon yumurta seçimi) olmak üzere 4 bölümde incelenebilir.

a- Destek tedavisi hipertransfüzyon, şelasyon ve komplikasyonların tedavisi olmak üzere 3 ana başlıkta incelenebilir. Desferalin subkütan yolla kullanılması en yaygın ve en etkin şelasyon biçimidir. Desferalin uzun süreli dilue solüsyon halinde verilmesinin tedavinin etkinliğini artırdığı bilinmektedir. Özellikle ferritini çok yüksek olan ve miyokardiyopati komplikasyonu olan olgularda teda-

vi şeklinin bu öneriler göz önüne alınarak düzenlenmesi uygun olur. Bu amaca uygun değişik pom-polar geliştirilmiştir; devamlı infüzyon planlanan olgularda port takılması da önerilir. Oral şelatörlerden diferipiron (L1) uzun yıllardanberi deneysel amaçla kullanılmaktadır. Alınan sonuçlara göre toksisitenin minimal olduğu ileri sürülmektedir. Ferritin düzeyi 2000 nin altında olan olgulara tek başına, ferritin düzeyi daha yüksek olanlarda ise desferal ile çeşitli kombinasyonlarda kullanılması önerilmektedir.

Talasemi intermediada tedavi her olgu için ayrı ayrı tartışılmalıdır. Bazı merkezlerde deformitelerin gelişmesini önlemek için Tİ da TM de olduğu gibi hipertransfüzyon önerilmektedir. Transfüzyona 5-6 veya daha ileri yaşlarda başlanacak olursa izoimmun hemolitik anemi geliştirme oranının erken transfüzyon başlanan gurutakilere oranla daha yüksek olacağı hatırd tutulmalıdır.

b- Kemikiliğinde F hücre yapımı veya gama geni aktivasyonu ile Hb F yapımını artırma çalışmalarında yeni sayılacak bir yaklaşım yoktur. Hidroksi urea orak hücreli anemide çok başarılı olduğu halde talasemi majorde etkisizdir. Talasemi intermedia da ise etkisi tartışılmalıdır. Hb F yüksekliği ile giden Talasemi intermedialarda (IVS II-1 veya FSC8), diğer tiplere oranla daha etkili gibi görünmektedir (10)

c- Kemik iliği transplantasyonu da klasik kemik iliği, periferik kandan kök hücre nakli ve kordon kanından kök hücre nakli şeklinde olabilir (10, 12)

İntrauterin transplantasyon deneme aşamasındadır (13)

d- Eradikasyon: Prenatal tanı hamileliğin 10-11. haftalarında koryon vilustan elde edilen DNA da mutasyon analizi ve hamileliğin 19-20. haftalarında kordon kanında in-vitro zincir sentezidir. Bu gibi klasik prenatal tanı yöntemleri artık yerini in-vitro fertilizasyon yöntemine bırakmaktadır (PT + Kuliev). Bu yöntemde talasemi mutasyonu taşımayan fertilize olmuş yumurtanın nakli mümkün olduğu gibi Kİ transplantasyonu planlanan hasta bir kardeş varlığında talasemi yönünden sağlıklı ve HLA uygun yumurta seçimi de mümkün olmaktadır. Bu yöntem aile fertlerinden birinde mutasyonun bulunmadığı vakalarda da büyük kolaylık sağlayabilir.

## KAYNAKLAR

1. Weatherall D.J and Clegg JB: The Thalaasemia Syndromes, 4the edition, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 2001.
2. Altay Ç.. Turkish J Haematol 2002;
3. Oner C, Gurgey A, Oner R, Balkan H, Gumruk F, Baysal E, Altay Ç. The molecular basis of Hb H disease in Turkey. Hemoglobin 1997; 21: 41-51 .
4. Aslan D, Altay Ç. RBC IDA ( In Press)
5. Aslan D, Gümrük F, Gürgey A, Altay C. Importance of RDW value in differential diagnosis of hypochrome anemias. Am J Hematol 2002; 69: 31-33.
6. Oner R, Birben E, Acar C, Oner C, Kara A, Gumruk F, Gurgey A, Altay C. Molecular analysis of turkish beta-thalassemia heterozygotes with normal Hb A2 levels. Hemoglobin 2000:195-201.
7. Oner C, Oner R, Gurgey A, Altay Ç. A new Turkish type of beta-thalassaemia major with homozygosity for two non-consecutive 7.6 kb deletions of the psi beta and beta genes and an intact delta gene. Br J Haematol 1995; 89: 306-12 .
8. Altay Ç, Oner C, Oner R, Gumruk F, Mergen H, Gurgey A. Effect of alpha-gene numbers on the expression of beta-thalassemia intermedia, beta-thalassemia and (deltabeta)0-thalassemia traits. Hum Hered 1998;48:121-5
9. Oner C, Gurgey A, Oner R, Balkan H, Gumruk F, Baysal E, Altay Ç. The molecular basis of Hb H disease in Turkey. Hemoglobin 1997; 21: 41-51
10. Olivieri, N. The  $\beta$ -Thalassemias. New Eng J Med 1999; 341:99-109.
11. Mazza P, Amurri B, Lazzari G, Masi C, Palazzo G, Spartera MA, Giua R, Sebastio AM, Suma V, De Marco S, Semeraro F, Moscogiuri R. Oral iron chelating therapy. A single center interim report on deferiprone (L1) in thalassemia. Haematologica 1998 Jun; 83(6):496-501
12. Lucarelli G, Andreani M, Angelucci E. The cure of thalassemia by bone marrow transplantation. Blood Rev 2002;16:81-85
13. Carr S, Rubin L, Dixon D, Star J, Dailey J. Intrauterine therapy for homozygous alpha-thalassemia. Obstet Gynecol 1995 May;85(5 Pt 2):876-9
14. Gurgey A, Beksac S, Gumruk E, Cakar N, Mesci L, Altay S, Oner C, Altay Ç. Prenatal diagnosis of hemoglobinopathies in Turkey: Hacettepe experience. Pediatr Hematol Oncol 1996;13: 163-6
15. Kuliev A, Rechitsky S, Verlinsky O, Ivakhnenko V, Cieslak J, Evsikov S, Wolf G, Angastiniotis M, Kalakoutis G, Strom C, Verlinsky Y. Birth of healthy children after preimplantation diagnosis of thalassemias. J Assist Reprod Genet 1999;16: 207-211.