

TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ

**HematoLog**

2014: 4-1

**Dr. Zeynep Karakaş**

Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
e-posta: zkarakas@istanbul.edu.tr

**Anahtar Sözcükler**

Alfa talasemi, Genetik, Klinik, Sessiz alfa talasemi taşıyıcı, Ağır alfa talasemi taşıyıcı, Hb H hastalığı, Hb Barts, Hidrops fetalis

## ALFA TALASEMİ

### **ÖZET**

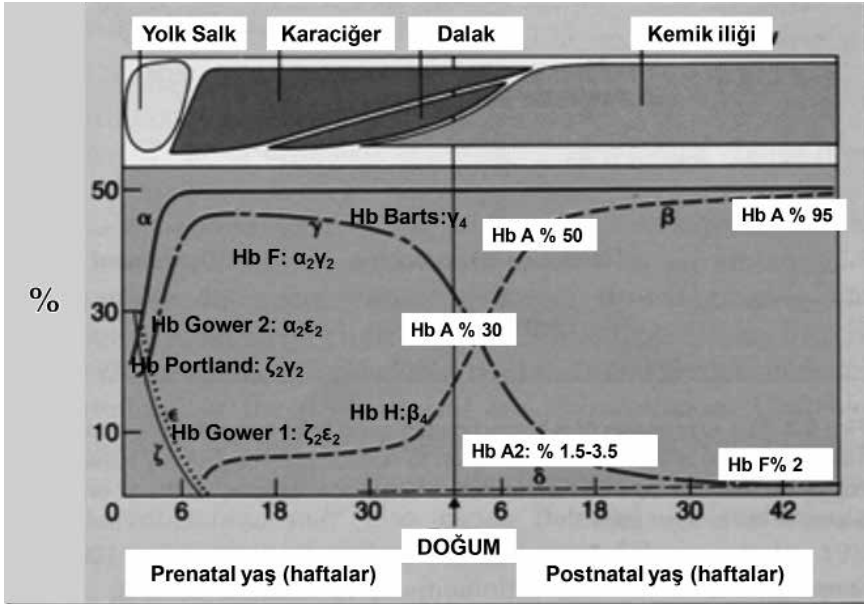
Alfa talasemi klinik bulgu vermeyen sessiz taşıyıcılardan, anne karnında ölüme yol açan ağır kansızlık şeklinde çok değişken bulgularla seyreden kalıtsal bir kan hastalığıdır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre dünya nüfusunun %20'den fazlası alfa ( $\alpha$ ) talaseminin bir formunun taşıyıcısıdır. Dünyada her yıl  $\alpha$  talaseminin ağır formları olan Hb H hastalığı ve Hb Bart's Hidrops Fetalis tablosunu taşıyan yaklaşık 15 000 bebeğin doğması beklenmektedir. Özellikle Akdeniz ülkeleri, Güneydoğu Asya, Afrika, Ortadoğu, Güney Çin ve Hindistan'da görülür ancak son zamanlarda göçlerle Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya'da da sıklığı giderek artmaktadır. Globin gen hastalıklarının eskiden sıtmanın sık görüldüğü yerlerde daha çok görülmesi sıtmanın yıkımından koruduğunu düşündürmektedir. Çok sayıdaki alfa globin gen allellerinin değişik kombinasyonları çok çeşitli hematolojik ve klinik fenotipe yol açar. Bir veya 2 gen delesyonu ile oluşan taşıyıcılar herhangi bir tedavi gerektirmezler. Hafif-orta derecede hemolitik anemi görülen Hb H hastaları da genelde klinik olarak iyidirler. Bazı Hb H hastaları ise aralıklı veya düzenli olarak transfüzyon ihtiyacı duyarlar. Hb Barts hidrops fetalis sendromu anne karnında ya da doğar doğmaz transfüzyon yapılmazsa ölümcüldür. Bu bebeklere doğum sonrası da düzenli transfüzyon veya kemik iliği nakli yapılması gerekir.

### **GİRİŞ**

Eritrositler dokulara oksijen taşıyan hücrelerimizdir. Oksijeni taşıyan, eritrosit içinde bulunan hemoglobindir. Dolaşımdaki eritrositlerin ortalama yaşam

süresi 120 gündür ve düzenli aralıklarla yenilenir. Bunun için her gün 200 milyon yeni eritrosit yapılması gerekir. Hemoglobinin demir atomu içeren protoporfirin halkası (hem) ve buna kovalen bağlarla bağlanmış 4 globin zincirinden oluşur. Globin zincirinin yapısı insan yaşamının değişik dönemlerinde gelişimsel farklılıklar gösterir. Globin zincir yapımı bu komutu veren genlerimiz tarafından yönetilir. Bu genlerde oluşan herhangi bir değişiklik (nokta mutasyonu veya delesyon) globin zincir yapımını etkiler (1,2).

İntrauterin hayatın ilk 8 haftasında yapılan hemoglobine embriyonel hemoglobin [Gower-1 ( $\zeta_2\varepsilon_2$ ), Gower-2 ( $\alpha_2\varepsilon_2$ ) ve Portland ( $\zeta_2\gamma_2$ )] denir. İntrauterin hayatın 9. haftasından sonra ise baskın hemoglobin fetal hemoglobin: Hb F ( $\alpha_2\gamma_2$ )' dir. . Doğumdan sonra Hb F miktarı giderek azalır ve 1 yaşından sonra %2'nin altına iner. Erişkin hemoglobini Hb A ( $\alpha_2\beta_2$ ) gestasyonel hayatın 1. ayından sonra görülmeye başlar ve doğumda toplam hemoglobinin %30'unu, doğumdan 2 ay sonra %50'sini ve 6. aydan sonra yaklaşık %95'ini oluşturur. Hb A2 ( $\alpha_2\delta_2$ ) doğumdan hemen sonra görülmeye başlar ve %1,5-3,5 gibi düşük seviyede hayat boyu devam eder ( $\alpha$ :alfa,  $\beta$ :beta,  $\delta$ :delta,  $\gamma$ :gama,  $\zeta$ :zeta,  $\varepsilon$ :epsilon) (Şekil 1) (2). Erişkinlerde hemoglobinin %95'ini Hb A ( $2\alpha, 2\beta$ ), %2-3'ünü Hb A2 ( $2\alpha, 2\delta$ ) ve %1'den azını Hb F ( $2\alpha, 2\gamma$ ) oluşturur. Hemoglobinin miktarı normalde erişkin erkeklerde 14-18 g/dL, kadınlarda 12-16 g/dL'dir. Çocuklarda yaşa göre değişmekle birlikte büyük çocuklarda (>6y) Hb'nin 11 g/dL'nin altında olması anemi kabul edilir (1,3,4).

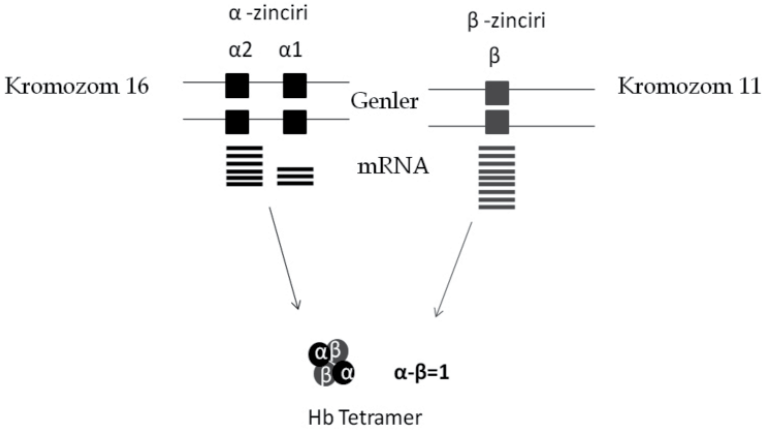


Şekil 1. Hemoglobin yapımı (2)

## TALASEMİ

Talasemiler klinik olarak hafif, orta veya ağır derecede hipokrom (MCH düşük), mikrositer (MCV düşük) anemiye yol açan kalıtsal hastalıklardır. Çocuklarda hipokrom mikrositer aneminin en sık nedeni demir eksikliğidir. Ancak Akdeniz ülkelerinde talasemiler de göz önüne alınmalıdır. Hatta göçler nedeniyle tüm dünyada ayırıcı tanıda düşünülmelidir (4).

Talasemilerde genetik bir defekt sonucunda hemoglobin polipeptid zincirlerinin (alfa ,beta, gamma veya delta) yetersiz yapımı söz konusudur. Alfa globin polipeptid zincirlerinin azalması ya da tamamen yokluğu alfa talaseminin nedenidir. Normalde bir insanda 4 adet alfa globin geni, 2 adet beta globin geni bulunur. Bireyde 2 veya daha fazla sayıda gen kopyası varsa tür mutasyonun zararlı etkilerinden belli bir dereceye kadar korunur. Bu nedenle Hemoglobinde en zararlı mutasyonlar,  $\beta$  geninde meydana gelir (Şekil 2) (3,4).



Şekil 2. Hemoglobin yapısı

## ALFA TALASEMİ

Özellikle Akdeniz ülkeleri, Güneydoğu Asya, Afrika, Ortadoğu, Güney Çin ve Hindistan'da görülür ancak son zamanlarda göçlerle Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya'da da sıklığı giderek artmaktadır. Globin gen hastalıklarının eskiden sıtmanın sık görüldüğü yerlerde daha çok görülmesi sıtmanın yıkımından koruduğunu düşündürmektedir (4).

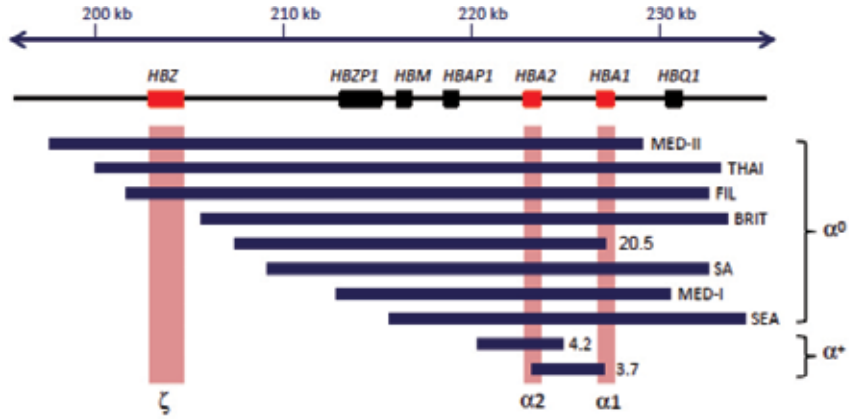
Hemoglobin molekülünün yapısında yer alan alfa globin zincirlerinin sentezinden sorumlu olan alfa globin gen kümesi 16 numaralı (16p 13,3) kromozomun kısa kolu üzerinde yer alan subtelomerik bölgede bulunan 4 fonksiyonel genden oluşur: HBZ (OMIM 142310), HBA2 (OMIM 141850), HBA1 (OMIM 141800), ve HBQ1 (OMIM 142240). Bu genler HS-40 düzenleyici bölgesinin kontrolü altındadırlar (2,3,4).

Homolog kromozomların her birinde ikişer tane olmak üzere toplam dört tane alfa globin geni vardır ( $\alpha\alpha/\alpha\alpha$ ). Aynı kromozom üzerindeki alfa genlerine 5'-3' doğrultusunda,  $\alpha 2$  ve  $\alpha 1$  isimleri verilir. Bu genler yapısal olarak birbirinin kopyasıdır (duplikasyon). Bu genler üzerinde meydana gelen değişiklikler (mutasyonlar) sonucu alfa globin zinciri sentezi azalmakta veya tamamen yok olmaktadır (2-5).

Bugüne kadar 500'den fazla  $\alpha$  globin geni mutasyonu bildirilmiştir. Bu mutasyonlar 3 ana grupta toplanır:

1. Delesyonlar: Alfa talasemide en sık rastlanılan hastalık sebebidir. Delesyonların genişliği önemlidir ve klinik fenotipi etkilemektedir.
2. Nokta mutasyonları: Beta talasemide siktir, alfa'da nadirdir.
3. Düzenleyici elementlerde nadir delesyonlar.

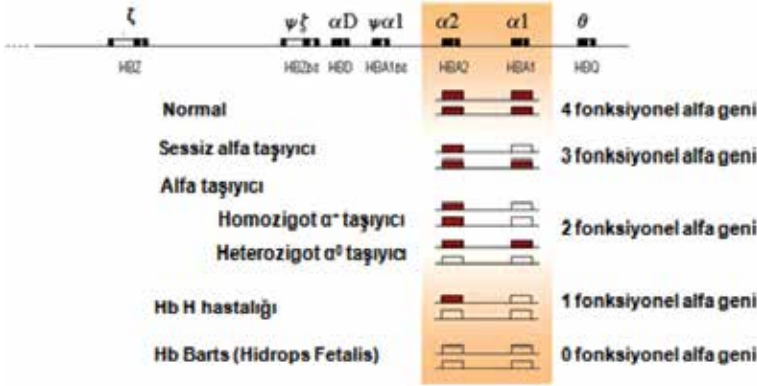
Her bir haploid gen üzerinde 2 alfa globin gen kopyası vardır (alfa1 ve alfa2). Alfa 2 geni alfa 1 geninden 2-3 kat fazla alfa globin zinciri oluşturur (Şekil 2). Alfa talasemi sendromlarında etkilenen alfa globin genine ve miktarına göre alfa zincir yapımı azalır ve bu azalmanın miktarına göre de klinik tablo değişir. Bir mutasyon bir kromozomdan ekspresyonu tamamen ortadan kaldırıyorsa alfa<sup>0</sup> talasemi, kısmi olarak ekspresyonu azaltıyorsa alfa<sup>+</sup> talasemi olarak adlandırılır (Şekil 3) (3,4,6,7).



Şekil 3. Alfa talasemi mutasyonlarının çeşitliliği (5)

Alfa talasemi klinik ve moleküler düzeyde çok heterojendir. Alfa talaseminin klinik formları sessiz taşıyıcı, ağır alfa talasemi taşıyıcı, Hemoglobin H ve Hb Barts hidrops fetalis sendromu olarak tanımlanır (1-6). Önceleri alfa talasemi mutasyonlarının fenotipi doğrudan etkilenmiş alfa globin gen sayısı ile ilişkilendirilirken (Bir gen delesyonu sessiz taşıyıcı, 2 gen delesyonu taşıyıcı, 3 gen delesyonu Hb H, 4 gen delesyonu Hb Barts Hidrops fetalis olarak değerlendirilir. Bugün fenotip ve genotipin daha karmaşık ve değişken olduğu bildirilmektedir. Fenotip çeşitleri sadece etkilenmiş alfa gen sayısına değil, alfa talasemi mutasyon tipiyle de bağlantılıdır. Geniş delesyonlar,

delesyonel olmayan (non-delesyonel) mutasyonlar, düzenleyici bölgede değişim, epigenetik genler ve unstabil mutasyonların hepsi fenotipin şiddetini arttırıcı yönde etki göstermektedir. Bazı delesyonlar alfa+ talasemi (-3.7 ve -4.2 gibi)'ye, bazıları alfa<sup>0</sup> talasemi (-20,5, MED, THAI, FIL gibi)'ye, neden olmaktadır. Non-delesyonel mutasyonlar ise alfa globin gen ekspresyonu için kritik olan bölgelerde tek nükleotid değişimleri veya oligonükleotid delesyonları/insersiyonlarına neden olmaktadır (Şekil 4) (4,6-8).



Şekil 4. Alfa globin geninde mutasyonlar (4)

## İlişkili Diğer Sendromlar

### ATR 16

Kromozom 16 üzerinde  $\alpha$  talasemi/mental retardasyon sendromu (OMIM:141750)'dur.

Alfa globin genleri ile birlikte onun etrafındaki diğer genlerin de etkilendiği çok büyük delesyonlar zihinsel yetersizliğin de eşlik ettiği gelişimsel anomalilerle ilişkilendirilir (3).

### ATR-X

Alfa talasemi ile ilişkili X'e bağlı mental retardasyon sendromu (OMIM:301040)'dur.

X kromozomu üzerinde ATRX olarak adlandırılan kromatin ilişkili proteindeki mutasyonlar, Xq13.1-q21.1 geninde yerleşen ATRX geninde nokta mutasyon ve/veya kırılma anomalileri sonucu oluşur. ATR-X geni, transkripsiyonel regülasyon, hücre döngüsünün kontrolü, DNA tamiri ve mitotik kromozom ayrılması gibi hücresel süreçlerde gereken SNF2 ailesine ait olan bir kromatin ilişkili proteini kodlar (9,10).

### AT-MDS

$\alpha$  talasemiye neden olan ATRX genindeki mutasyonlarla oluşan bir sendromdur (OMIM:300448).



Ender görülen bu sendroma MDS eşlik eder. Özellikle MDS'li yaşlı erkeklerde görülür (11).

## **ALFA TALASEMİ KLİNİĞİ**

Farklı ağırlıkta 4 klinik formu tanımlanmıştır:

İki taşıyıcı form:  $\alpha^+$  talasemi (sessiz taşıyıcı) ve  $\alpha^0$  talasemi (ağır taşıyıcı), 2 klinik olarak anlamlı form: Hb H hastalığı ve Hb Barts Hidrops fetalis (Tablo 1) (7,37,38).

### **1- Sessiz Taşıyıcı ( $-\alpha/\alpha\alpha$ )**

Tek bir  $\alpha$ -globin gen delesyonundan kaynaklanır,  $\alpha$  globin zincir sentezindeki azalma güçlükle saptanır. Yalnızca bir allel etkilendiğinde (heterozigot form) alfa+–talasemi ( $-\alpha/\alpha$ ) fenotipi oluşur. Tümüyle asemptomatiktir veya hafif mikrositoz ve hipokromi vardır ancak Hb elektroforezi normaldir (Hb A2 normal veya düşük, Hb F normal).

### **2- Ağır Alfa-Talasemi Taşıyıcılığı ( $-\alpha/-\alpha$ veya $--/\alpha\alpha$ )**

Alfa<sup>0</sup>-talasemi aynı kromozomdaki veya iki kromozomun her birindeki iki  $\alpha$ -globin geninin delesyonunu ( $-\alpha/-\alpha$  veya  $--/\alpha\alpha$ ) içerir. Her iki genetik örnek klinik olarak birbirine benzer.

Alfa<sup>0</sup>-talasemiye benzer klinik oluşturan diğer moleküler mekanizmalar şunlardır:

**Tablo 1. Alfa talasemide genotip–fenotip ilişkisi (7,37,38)**

Klinik durum	Genotip	Fenotip	$\alpha$ -zincir
Sağlam	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	Normal	%100
Sessiz taşıyıcı	$-\alpha/\alpha\alpha$	Normal	%75
$\alpha$ -talasemi taşıyıcı	$-\alpha/-\alpha$	Hafif anemi, mikrositoz, hipokromi	%50
	$--/\alpha\alpha$	Hafif anemi, mikrositoz, hipokromi	%50
Hb H hastalığı	$--/-\alpha$	Orta–Ağır hipokrom mikrositer hemolitik anemi, hafif sarılık, hepatosplenomegali	%25
HbBarts/Hidrops fetalis (Homozigot $\alpha$ talasemi)	$--/--$	Ciddi anemi, yaygın ödem, asit, belirgin HSM, iskelet ve kardiovasküler anomaliler, in utero ölüm	%0
Nondelesyonel alfa talasemi	$\alpha^T/\alpha\alpha$	Hafif anemi, mikrositoz, hipokromi	
HbH	$\alpha^T\alpha/\alpha^T\alpha$	Orta–Ağır hipokrom mikrositer hemolitik anemi, hafif sarılık, hepatosplenomegali	
HbH	$-/\alpha^T\alpha$	Ağır hipokrom mikrositer hemolitik anemi, sarılık, hepatosplenomegali	
HbH	$--/\alpha\alpha^T$	Ağır hipokrom mikrositer hemolitik anemi, sarılık, hepatosplenomegali	

1. Alfa globin kümesindeki major düzenleyici elementlerin kaybolmasına yol açan delesyonlar
  2. Alfa 1 geninde delesyon yapıp alfa 2 genini de etkileyen (de novo metilasyon vb) mutasyonlar
  3. Alfa Globin Gen Kümesi Boyunca Oluşan Geniş Delesyonlar
- Yenidoğan evresinde %5–10 Hb Barts vardır fakat 6 ay sonra kaybolur. Ağır alfa talasemi taşıyıcıları, klinik olarak normal fakat beta talasemi taşıyıcılarında görülen hematolojik bulguları, (hafif hipokrom mikrositer anemi: MCV<78fL, MCH<27pg) gösterirler. Homozigot  $\alpha^+$ -talasemili kişilerde,  $\alpha^0$ -talasemi taşıyıcılarına benzer klinik bulgular ortaya çıkar (3).

### 3- Hemoglobin H (Hb H) Hastalığı

Orta-ağır hemolitik anemiye yol açan klinik olarak çok değişken bir grup hastalıktır. Bazı hastalarda hiç transfüzyon gereksinimi olmazken (Transfüzyona bağımlı olmayan talasemi; NTD), bazılarında aralıklı hatta düzenli transfüzyon gerekebilir (Transfüzyona bağımlı talasemi). Hb H hastalığının en sık nedeni 3 alfa globin genindeki delesyondur ( $-\alpha/-$ ).

Hb H hastalığının en sık nedeni 3 alfa globin genindeki delesyondur ( $-\alpha/-$ ). iki kez yazılmış. Diğerleri ise,  $\alpha^1$  veya  $\alpha^2$  geninde 2 gen delesyonu ve bir nokta mutasyonu ( $\alpha^T\alpha/-$ ) ( $\alpha\alpha^T/-$ ) veya özellikle  $\alpha^2$  geninde ağır nokta mutasyonlarıdır ( $\alpha^T\alpha/ \alpha^T\alpha$ ) (Nondelesyonel Hb H) (5).

Hb H hastalığında yenidoğan devresinde %20–40 oranında Hb Bart's gözlenir, daha sonra bunun yerini %5–30 oranında Hb H alır.

Hb H hastalığının klinik şiddeti esas olarak alfa genindeki mutasyonlara bağlı olsa da beta talasemi ve unstabil beta globin varyantları (anormal hemoglobin) birlikteliği de klinik tablonun şekillenmesinde etkilidir. Aynı alfa talasemi mutasyonuna sahip olan hastaların bazıları hafif, bazıları orta hatta bazıları ağır derecede anemiye sahip iken beta talasemi mutasyonu birlikteliğinde, alfa ve beta zincirleri arasındaki dengesizlik azaldığı için klinik hafifleyebilmektedir (Tablo 2) (3).

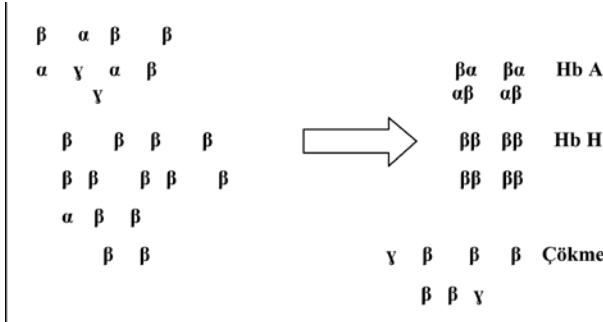
Tablo 2. Hb H hastalarında genotip fenotip ilişkisi (3)				
Fenotip	Klinik	Genetik: 1 <sup>o</sup>	2 <sup>o</sup>	3 <sup>o</sup>
Asemptomatik	Sessiz Hb H	$---/\alpha$	$\beta$ Talasemi	
		$---/\alpha^T\alpha$		
*NTDT	Delesyonel Hb H	$---/\alpha$	+ $\beta$ globin varyantları (Hb E, Hb C...)	
*NTDT	Non-delesyonel Hb H	$---/\alpha^T\alpha$	+ $\beta$ globin varyantları (Hb E, Hb C...)	
		$---/ \alpha\alpha^T$		
**TDT	Transfüzyona bağımlı	$---/\alpha$		KLF-1
		$---/ \alpha\alpha^T$	-	
		$\alpha^T\alpha/ \alpha^T\alpha$		
Hidrops Fetalis	Hb H Hidrops	$---/ \alpha^T\alpha$		
		$\alpha^T\alpha/ \alpha^T\alpha$	-	

\*NTDT: Transfüzyona bağımlı olmayan talasemi, \*\*TDT (Transfüzyona bağımlı talasemi)

Alfa gen triplikasyonu ve heterozigot  $\beta$ -talasemi mutasyonu birarada olduğunda  $\beta$ -talasemi taşıyıcılığından daha ağır bir anemi ve Hb F yüksekliği (%2-15 arasında) gösteren talasemi intermedia tablosu görülür. Çocukta Talasemi İntermedia kliniği olup aile çalışmasında anne ve babadan sadece birinde  $\beta$ -talasemi taşıyıcılığı olması bu olasılığı düşündürmelidir (3,12,13).

## Fizyopatoloji

Alfa-talasemide  $\beta$ -zinciri göreceli olarak  $\alpha$ -zincirinden daha fazla yapılır. Fazla olan beta zincirleri tetramer yapar, hem ile bağlanır ve durağan olmayan bir hemoglobin olan Hb H meydana gelir (Şekil 5). Alfa talasemi taşıyıcılarında (sessiz ve ağır) Hb H sadece göbek kanında saptanırken, Hb H hastalığında periferik kanda da yüksektir ve dayanıksız bir hemoglobin olan hemoglobin H'nin eritrositler içinde çökmesine bağlı olarak hemolitik anemi gözlenir. Periferik kanda retikülosit boyası ile bu presipitasyonlar gösterilebilir (Hb H inklüzyon cisimcikleri). Kemik iliğinde ise eritroid ana hücrelerin olgunlaşma süreci normal olup diseritropoez yoktur, dolayısı ile genellikle periferik yaymada normoblast görülmez. Retikülosit sayısı ise anemiyle orantılı olacak şekilde yüksek olabilir (14).



Şekil 5. Hb elektroforezinde Hb H bandı (7)

## İzlem

Orta derecede anemiyle seyreden Hb H hastalarında artmış kemik iliği aktivitesi ve artmış oksidatif stresi düzenlemek için folik asit (5 mg/gün), D vitamini ve E vitamini, kalsiyum ve çinko desteği verilmelidir. Ağır nondelesyonel Hb H hastalarında (Hb PNP, Hb Adana, vb.) ağır anemi olabilir. Altı yaşın altındaki ağır anemi vakalarında düzenli transfüzyon ve şelasyon tedavisi uygulanmalı, talasemi major gibi takip ve tedavi edilmelidir (3,10,11,13,15,16).

Splenektomi transfüzyon ihtiyacını azaltabilir ancak ileriki yaşlarda tromboz ve vaskülopati riskini arttırdığından yalnızca seçilmiş, gerekli hastalarda uygulanmalıdır. Splenektomi öncesi H. influenza, pnömokok ve meningokok aşılı yapılmalı ve her 5 yılda bir düzenli olarak tekrarlanmalıdır. Ayrıca bu hastalara 3-5 yıl süreyle penisilin profilaksisi yapılmalıdır (penisilin V, 20 kilonun üzerinde 250 mg/gün, günde 2 kez olacak şekilde). Splenektomi sonrası trombositoz gelişeceğinden tromboz profilaksisi için aspirin (80 mg/gün) verilmelidir (3,15,16).



## Transfüzyon

Düzenli transfüzyon almayan Hb H hastalarında enfeksiyon, ateş, oksidatif stres, gebelik durumlarında gelişen (akut hemolitik kriz nedeniyle) transfüzyon ihtiyacı olabilir. Bu sırada ciddi sarılık, hemoglobinemi, hemoglobüri olduğunda böbrek hasarı ve akut böbrek yetmezliği gelişebilir. Bu durumda acil tedavi gerekir, iv sıvı (idrar alkali olacak şekilde) verilmeli, enfeksiyon varsa ampirik antibiyotik başlanmalı, transfüzyon yapılmalıdır (3,16,17).

## Demir Yükü

Transfüzyon almayan Hb H hastalarında anemi ve inefektif eritropoez daha az olacağından barsaktan artmış demir emilimine bağlı demir yükü daha yavaş gelişecektir. Bu hastalarda 15 yaşından önce şelasyon gerektirecek demir yükü gelişmesi beklenmez. Ancak yıllar geçtikçe gelişen demir yükü hayat kalitesini bozan hatta hayatı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bu komplikasyonların en önemileri karaciğerde fibrozis, endokrin bozukluklar, pulmoner hipertansiyon olup bu komplikasyonları önlemek için gerekirse transfüzyon ve şelasyon tedavileri yapılır. Bu hastalarda diğer NTDT (Transfüzyona bağımlı olmayan talasemi) hastaları gibi vücut demir yükünü göstermede ferritinin yanı sıra MRI ile karaciğer demir yükü ölçümü önerilmektedir. Demir yükü esas olarak barsaktan artmış demir emilimine bağlı olup aralıklı yapılan transfüzyonlar da bu yükü arttırmaktadır. Ferritin >800 ng/dL veya LIC (MRI da karaciğer demir yükü) 5 mg/kg kuru ağırlık olanlarda komplikasyon riski arttığından hemen şelasyon tedavisi başlanması önerilmektedir. Çok merkezli plasebo kontrollü bir çalışmada bu hastalarda Deferasiroks 5–10 mg dozundan başlanıp 20 mg/kg'a kadar çıkılmış ve karaciğer demiri <3 mg/kg kuru ağırlığa indiğinde ilaç kesilmiştir. İlaç 2 yıl süreyle kullanıldığında ciddi bir yan etki gözlenmemiştir. Deferasiroksun transfüzyona bağımlı olmayan talasemi hastalarında (Hb H dahil) demir yükünün tedavisinde etkili ve güvenilir bir şelatör olduğuna karar verilmiştir (18–20).

## 4. Hb-Bart's Hidrops Fetalis Sendromu

Dört  $\alpha$ -globin allelinin tümünün delesyona uğraması veya inaktif olması sonucu  $\alpha$ -globinin sentezlenemediği durumda alfa talaseminin en ağır formu olan Hb Bart's hidrops fetalis gelişir. Çift gen delesyonlu vakaların (--/ $\alpha\alpha$ ) homozigot veya çift heterozigot olanları hidrops fetalis'e neden olacağı için yaşamaları mümkün değildir (21). Derin fetal anemi ve hipoksiye müdahale edilmezse gebeliğin son döneminde veya doğumdan hemen sonra bebek ölür. Etkilenen fetus HbF ve A yapmak için herhangi bir  $\alpha$ -globin zinciri üretmez. Fetal kan başlıca Hb Bart's ( $\gamma_4$ ) içerir. Değişken miktarda bulunan Hb Portland O<sub>2</sub> taşıyarak bebekleri canlı tutar. Ağır intrauterin anemi kalp yetmezliğine yol açar. Belirgin hepatosplenomegali, yaygın ödem, asit, iskelet ve kardiyovasküler deformiteler gelişir. Plasenta genişler. Doğumdan sonra ağır anemiye bağlı gelişen şok tedavisinde kan transfüzyonu, yaşam destek tedavisi gerekir yoksa kısa sürede bebek kaybedilir. Gebeliğin erken döneminde tanı konulursa intrauterin transfüzyonlarla gebelik takip edilip erken doğum yaptırılır. Hasta doğum sonrası düzenli transfüzyon ve demir şelasyonu ile izlenir (5). Gebelik sırasında maternal komplikasyonlar pre eklampsi (hipertansiyon, proteinürili ve proteinürisiz sıvı retansiyonu)

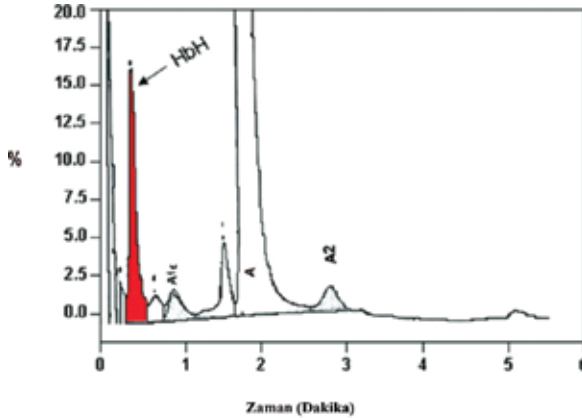
polihidramnios (amniotik sıvının fazla olması), kanama, anemi ve sepsis gelişebilir. Literatürde bildirilen yaşayan Hb Bart's hidrops fetalis vakaları çok azdır. Bu vakalarda birlikte iskelet ve ürogenital sistem anomalileri, ağır nörolojik bozukluklar bildirilmiştir (3,4,17,21,22).

## **ALFA TALASEMİ SENDROMLARI TANISI**

Tek gen mutasyonları klinik ve hematolojik olarak normal olduklarından moleküler çalışma olmaksızın tanınmazlar.

Ağır taşıyıcılar açıklanamayan hipokrom mikrositer anemi olarak başvurabilirler. Bu kişilerde yapılan testlerle demir eksikliği (serum demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin ile), beta talasemi taşıyıcılığı (Hb elektroforezi ile) ve kronik hastalık anemisi dışlanmışsa moleküler testlerle alfa talasemi ayırıcı tanısı yapılır.

Hb H hastaları talasemi intermedia kliniği ile başvururlar. Orta-ağır hipokrom mikrositer anemi ve retikülositoz vardır. Periferik yaymada target hücreleri, anizositoz, poikülositoz ve polikromazi saptanır. Bazı Hb H'lerde (HbCS: Hb Constang Spring gibi) eritrositlerde belirgin bazofilik noktalanma bulunur. Hb H boyasıyla (Brillant Krezil boyası) ile eritrositlerde Hb H inklüzyon cisimcikleri (Pinpon topu gibi eritrositler), hemoglobin elektroforezi ve kromatografide Hb H (%2-25 oranında) bandı görülür. Ancak bunun için taze kanda hemen Hb elektroforezi yapılmalıdır. Beklemiş kanda yapılan testte yanlış negatif sonuç saptanır (Hb H bandı olsa da saptanamaz). Yeni jenerasyon kapiller elektroforez Hb H'yi daha iyi saptar (Şekil 6) (3,7,14).



**Şekil 6.** Hb elektroforezinde Hb H bandı (7)

## GENETİK ANALİZ

### Allel Spesifik Oligonükleotid Hibridizasyon (ASO) - Strip Testler:

Hedef dizi ile biri mutasyonlu diğeri de normal dizi için hazırlanmış iki oligonükleotid probun hibridizasyonuna dayanır. Toplumda sık görülen

Tablo 3. Strip Assay ile değerlendirilen mutasyonlar\*

No	Pozisyonu	Dizi değişimi
1	-a <sup>3.7</sup>	tek gen delesyonu
2	-a <sup>4.2</sup>	tek gen delesyonu
3	-(a) <sup>20.5</sup>	çift gen delesyonu
4	--MED	çift gen delesyonu
5	--SEA*	çift gen delesyonu
6	--THAI*	çift gen delesyonu
7	--FIL	çift gen delesyonu
8	a1 cd 14	G>A
9	a1 cd 59	G>A (Hb Adana)
10	a aa anti - <sup>3.7</sup>	Gen triplikasyonu
11	a2 init.cd*	ATG>ACG
12	a2 cd 19*	-G
13	a2 IVS1	5 bp delesyon
14	a2 cd 59	G>A
15	a2 cd 125*	T>C (Hb Quong Sze)
16	a2 cd 142	T>C (Hb Constant Spring)
17	a2 cd 142	T>A (Hb Icaria)
18	a2 cd 142*	A>T (Hb Pakse)
19	a2 cd 142	A>C (Hb Koya Dora)
20	a2 poliA-1	AATAAA>AATAAG (Sudi tipi)
21	a2 poliA-2	AATAAA>AATGAA (Türk tipi)

\* ViennaLab  $\alpha$ -globin StripAssay™

mutasyonlar taranır. Uygulaması kolay olan bu test taramalarda sıklıkla kullanılır. Ülkemizdeki çalışmalarda kullanılan Strip testi 21 mutasyonu kapsamaktadır (Tablo 3). Son zamanlarda GAP-PCR ile sık görülen mutasyonların değerlendirilmesi önerilmektedir (3).

Klinik şiddet yaşla artabileceğinden non-delesyonel mutasyonlar her 2-3 ayda bir yakından izlenmelidir. Delesyonel Hb H hastaları daha stabil olduğundan 4-6 ayda bir izlenmesi yeterlidir (3).

### **Prenatal Tanı**

Hb H hastaları genelde hafif-orta ve transfüzyon gerektirmediğinden rutin prenatal tanı gerektirmez. Çiftlerden her ikisi de alfa<sup>0</sup> taşıyıcısı olduğu durumda %25 olasılıkla Hb H hastası olma olasılığı bulunduğundan sadece bunlara genetik danışma verilir. Ancak non-delesyonel Hb H formları hidrops fetalis riski taşıdığından özellikle daha önce etkilenmiş çocuğu olan riskli çiftlerde prenatal tanı yapılmalıdır (3).

Prenatal tanı için fetal DNA örneği kordosentez, korion vilus örnekleme (Chorion Villus Sampling-CVS) ve amniosentez yoluyla elde edilebilir. CVS örneğinden elde edilen DNA'nın incelenmesi en tercih edilen uygulamadır. Bu işlem gebeliğin 9-12 gibi çok erken haftalarında ultrason eşliğinde transservikal veya transabdominal kateter aracılığıyla yapılır, işlem sırasında fetal kayıp riski bu haftalardaki spontan kayıptan fazla değildir. Gebelik toksemisi nedeniyle bazı ülkelerde yenidoğan tarama programları yapılmaktadır (23,24).

Heterozigot bireyler normal olacaklarından genetik analiz yapılmadan saptanamazlar. Alfa<sup>0</sup> taşıyıcılarını belirlemek için düşük Hb, MCV, MCH olan, Hb elektroforezi normal olup Hb A2 düşük bulunan ve demir eksikliği gibi başka bir nedeni bulunmayan bireylerde DNA analizi yapılır. Ağır hastalık riski olan çiftlere preimplantasyon genetik tanı ve in vitro fertilizasyon önerilir (3).

## **DÜNYADA ALFA TALASEMİ**

Alfa talasemi sıtmanın sık görüldüğü tropikal ve subtropikal bölgelerde fazla olmak üzere dünyanın birçok bölgesinde görülür. Sıklığı Akdeniz Bölgesinde %5-15, Orta Doğuda %60, Afrikada %5-40, Hindistan bölgesinde %15-80, Uzak Doğuda %5-15, Yeni Zelanda da %5-80 olarak bildirilmektedir.

Dünyada en sık görülen alfa talasemi mutasyonu olarak  $\alpha^{3.7}$  mutasyonu ( $-\alpha/\alpha$ ) bildirilmiştir. Bu mutasyon Avrupa'da Hollanda'da %58,2, Sicilya'da %46,9, İspanya'da %52,4, Malezya'da %45,9, Brezilya'da %10,7, Kuzey Tayland'da %58,3 olarak saptanmıştır. Doğu Asya'da ise az görülmektedir. İran'da en sık  $-\alpha^{3.7}$  (%60) ve  $-\alpha^{4.2}$  olmak üzere 16 farklı alfa talasemi mutasyonu saptanmış, ayrıca yetmişden fazla non-delesyonel  $\alpha$ -talasemi mutasyonu bildirilmiştir (23-25).  $-\alpha^{20.5}$  çift gen delesyonu İran'da %1,8-4,8, Sicilya'da %4,5, Yunanistan'da %12, Hollanda'da %0,9, Kuzey Kıbrıs'ta %7,8 olarak bildirilmiştir (25-28).

$-\alpha^{20.5}$  çift gen delesyonu İran'da %1.8-4.8, Sicilya'da %4.5, Yunanistan'da %12, Hollanda'da %0.9, Kuzey Kıbrıs'ta %7.8 olarak bildirilmiştir (25,26,27,28).

Rosnah ve arkadaşları Kuzeydoğu Malezya'nın Kelantan bölgesinde 400 kan donörünün 37'sinde (%9,25)  $\alpha$ -talasemi mutasyonu saptamışlar ve en

sık görülen mutasyonun 3.7 olduğunu, bunu SEA ve 4.2 mutasyonlarının izlediğini bildirmişlerdir (29). FİL mutasyonu Güneybatı Asya'da, özellikle Filipinlerde sık görülür (30).

## **ÜLKEMİZDE HEMOGLOBİNOPATİLER**

1950'li yıllarda, Türkiye'de hemoglobinopati ile ilgili ilk çalışmalar Prof. Dr. Muzaffer Aksoy tarafından başlatılmıştır. 1970'li yıllarda, Prof. Dr. Ayhan Çavdar ve Prof. Dr. Ayten Arcasoy tarafından sağlıklı Türk toplumunda beta talasemi taşıyıcı sıklığı %2,1 olarak bildirilmiştir. Ülkemizden beta talasemiye ait ilk moleküler çalışmalar 1987'de Prof. Dr. Nejat Akar ve arkadaşları, 2002'de Prof. Dr. Nazlı Başak ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Prof. Dr. Çiğdem Altay 2002'de son 40 yılda yapılan anormal hemoglobinler çalışmalarını taramış, ülkemizde en sık görülen anormal hemoglobinlerin sırasıyla Hb S, Hb D, Hb E ve Hb O Arap olduğunu, ayrıca ülkemizde 42 çeşit anormal Hb bulunduğunu bildirmiştir. Hb İstanbul, Hb Ankara, Hb Antakya ve Hb Çapa ilk kez ülkemizden bildirilen nadir hemoglobin varyantları olarak literatüre girmiştir (31,32).

## **TÜRKİYE'DE ALFA TALASEMİ**

Altay, Türkiye'de talasemi major, anormal hemoglobin ve Hb H hastalarını içine alan hemoglobinopatilerde, HbH'nin oranını % 3.6 olarak bildirmiştir. Özsoylu ve arkadaşları ile Kılınc ve arkadaşları tarafından Adana ve çevresinde yenidoğan bebeklerden kordon kanı alınarak kromatografik yöntemle yapılan tarama çalışmasında ise alfa talasemi taşıyıcılık oranı %4,1-%2,9 olarak bulunmuştur (33,34). DNA çalışmasına dayalı gen haritalama (globin gene mapping) yöntemiyle kordon kanında yapılan çalışmada delesyonel alfa talasemi sıklığı %3,6 bulunmuştur (35).

Öner ve arkadaşları 25 Hb H hastasını DNA bazında değerlendirmişler ve en sık görülen mutasyonları -3,7 delesyonu, ve nondelesyonel -5<sup>nt</sup>, -20,5, MED 1, Poliadenilasyon 2 mutasyonları olarak bildirmişlerdir (36). Çürük ise Adana bölgesinde 32 Hb H hastasında 12 farklı genotip bildirmiştir. En sık görülen mutasyon -3.7 delesyonu olup bunu sırasıyla -20.5 kb, -17.4 kb (MED I) ve -26.5 kb (MED II) delesyonları izlemektedir (37).

Ülkemizde 20,5 kb'lik delesyonun homozigotluğuna bağlı hidrops fetalis tanımlanmıştır (21).

Ülkemizde çeşitli bölgelerde yapılan alfa talasemi çalışmalarında en sık -3,7 delesyonu olmak üzere 14 farklı mutasyon bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan alfa globin mutasyon çalışmaları genellikle reverse dot blot yöntemiyle (alfa globin stip assay) yapılmış olup, sonuçlar karşılaştırılabilir (Tablo 3 ve Tablo 4) (6,26,36-42).

Strip Assay yöntemiyle  $\alpha$ -talasemi mutasyon analizi için önce hastalardan EDTA'lı tüplere alınan venöz kan örneğinde DNA izolasyonu yapılmıştır. Daha sonra alfa globin gen bölgelerine ait biotin işaretli primerler kullanılarak PCR multipleks yöntemi ile in vitro amplifikasyon yapılmış ve amplifikasyon ürünlerinde alfa globin genindeki mutasyonlar reverse hibridizasyon prensibine dayalı ViennaLab  $\alpha$ -globin StripAssay<sup>TM</sup> ticari kiti (ViennaLab Labordiagnostica, Austria) kullanılarak tespit edilmiştir (6,26,40,41).

**Tablo 4. Türkiye’den bildirilen alfa talasemi mutasyonu allel sıklığı (%)**

Primer	Öner ve ark (36) 1997 n:9	Çürük ve ark (37) 2007 n:32	Güvenç ve ark (40) 2010 n:225	Sütçü ve ark (6) 2011 n:9	Çelik ve ark (26) 2013 n:97	Karakaş ve ark (41) 2013 n:132	Onay ve ark (42) 2013 n: 229
- $\alpha^{3.7}$	28	29,6	40,6	5,5	43,8	44	52,2
-- $20.5$	22	18,8	3,3	11,1	0,5	14,8	14,2
$\alpha^{PA-2}$	10	7,8	2	-	2,5	-	1,4
$\alpha^{1-5nt}$	8	4,7	-	5,5	6,7	7,4	4
$\alpha^{PA-1}$	-	4,7	0,7	-	0,5	3,7	9
$\alpha\alpha^{anti-3.7}$	-	-	1,1	-	1,5	5,5	3,2
- $\alpha^{4.2}$	12	1,6	0,6	-	0,5	1,8	
MED	20	14,1	9,5	27,7	5,6	12,8	11
- $\alpha^{26.4}$		15,7				-	
--FIL	-	-	-	-	0,5	1,8	3,2
$\alpha 1^{codon 59}$	-		-	-		1,8	
$\alpha 2$ cd 142 (A>C) Hb Koya Dora	-	-	-	-		5,5	1,8
alfa1 cd 14 [G>A]	-	-	-	-		3,7	
$\alpha 2$ cd 142 [T>A] (Hb Icaria)	-		-			1,8	

Güvenç ve ark. 2007–2008 yılları arasında Adana’da evlilik öncesi tarama olarak veya açıklanamayan hipokrom mikrositer anemili 3000 kişide yaptıkları çalışma sonucunda 225 vakada (%7,5)  $\alpha$ -talasemi mutasyonu saptamışlardır. Çalışmada en sık - $\alpha^{3.7}$  (%53,3) olmak üzere 11 farklı  $\alpha$ -gen mutasyonu saptanmıştır (--MED/ $\alpha\alpha$ : %15,1, -- $20.5$ / $\alpha\alpha$ : %6,6,  $\alpha^{PA-2}$ / $\alpha\alpha$ : %4) (40).

Sütçü ve arkadaşları Isparta ve çevresinde  $\alpha$ -talasemi mutasyonu araştırdıkları 25 hastanın 9’unda heterozigot formunda 4 çeşit mutasyon saptamışlardır (6).

Çelik ve arkadaşları 2008–2010 yılları arasında, hipokrom mikrositer anemisi olan, demir eksikliği dışlanmış 330 kişide alfa globin Strip Assay yöntemiyle mutasyon çalışması yapmışlar ve 97’sinde 9 farklı mutasyon ve 12 farklı genotip saptamışlardır. Mutasyonların %81,8’i delesyonel (2’si tek gen mutasyonu: - $\alpha^{3.7}$  ve  $\alpha^{4.2}$ , 3’ü çift gen delesyonu: --MED, -- $20.5$ ,--FIL olmak üzere), %18,2’si nondelesyonel (-- $\alpha^{25nt}$ ,  $\alpha 2^{Poly A1}$ ,  $\alpha 2^{Poly A2}$ ,  $\alpha\alpha^{Anti3.7}$  olmak üzere) mutasyon olarak bildirilmiştir. En sık görülen mutasyon - $\alpha^{3.7}$  (%43,81) olup bunu sırasıyla  $\alpha^{25nt}$  (%6,70), --MED (%5,67) ve  $\alpha 2^{Poly A2}$  (%2,57) takip etmektedir. Bu çalışmada ilk kez Türkiye’de bir hastada -FIL mutasyonu saptandığı bildirilmiştir (26). Ancak aynı yıl biri İstanbul ve diğeri İzmir’den

bildirilen vakalarda da FİL mutasyonu saptanmıştır (Tablo 4) (41,42).

Karakaş ve arkadaşları tarafından İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nda aynı yöntemle (Strip Assay) yapılan değerlendirmede de tanımlanamayan hipokrom mikrositer anemisi olan 132 hastada 11 farklı mutasyon saptanmıştır. En sık görülen mutasyon  $-\alpha^{3.7}$  (%44) tek gen delesiyonu olup, bunu sırasıyla  $\alpha^{20,5}$  (%14,8) ve  $\alpha^{MED}$  (%12,8) çift gen delesiyonları, nondelesyonel mutasyonlar ( $\alpha-2^{5nt}$ , (%7,4), triplikasyon, Hb Kayo Dora ve  $\alpha-2^{poly A-1}$  (%5,5),  $\alpha^{24.2}$ , Hb Adana, Hb Icaria ve FİL mutasyonu (%1,8) izlemiştir (41).

Onay ve arkadaşları Ege Bölgesi'nde  $\alpha$ -talasemi ön tanısıyla gönderilen 229 hastada Strip assay metodu ile  $\alpha$ -talasemi mutasyonlarını çalışmışlar ve 283 allelde mutasyon saptamışlardır. Bu çalışmada da ülkemizin diğer bölgelerinde olduğu gibi en sık görülen mutasyon  $-\alpha^{3.7}$  (%52,2) olup, bunu sırasıyla  $\alpha^{20,5}$  (%14,2),  $\alpha^{MED}$  (%11),  $\alpha^{poly A-1\alpha}$  (%9),  $\alpha^{5nt}$   $\alpha$  (%4),  $\alpha\alpha\alpha$  anti 3.7 (triplikasyon) (%3,2), - FİL mutasyonu (%3,2) ve  $\alpha$  cd142 $\alpha$  (%1,8) takip etmiştir (42).

Sonuç olarak ülkemizde  $\alpha$ -talasemi nadir olmayarak görülmekte, diğer hemoglobinopatilerle birlikteliği çok çeşitli klinik tablolar oluşmasına neden olmaktadır. Klinik pratikte yapılan  $\alpha$ -talasemi mutasyon çalışmalarında yöresel farklılıklar olmakla birlikte en sık  $\alpha^{3.7}$  (%5,5-52,2) delesiyonu görülmekte, onu sırasıyla 20,5 (%0,5-22), 4,2 (%0,5-12), MED (%9,5-27,7), FİL (%0,5-3,2) delesiyonları ve nondelesyonel mutasyonlar poliA-2 (%1,4-10), alfa1-5 $^{nt}$  (%4-8), poliA-1 (%0,5-9), Hb Koya Dora (%1,8-5,5), Hb Adana (%1,9) izlemektedir. Alfa triplikasyonu ( $\alpha\alpha\alpha^{anti-3.7}$ : % 1,1-55) da nadir olmayarak saptanmıştır. Bazı delesiyonlar (SEA, THAI) ve bazı mutasyonlar; (Hb Quong Sze, Hb Pakse,  $\alpha 2$  codon 59,  $\alpha 2$  codon 19,  $\alpha 2$  initial codon) ise ülkemizden bildirilmemiştir.

### Kaynaklar

1. Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassaemia. Lancet. 2012;379:373-383.
2. Schecher AN. Hemoglobin Research and the origin of molecular medicine. Blood, 2008;112(10), 3927-3938.
3. Viprakasit V. Alpha-thalassaemia syndromes: from clinical and molecular diagnosis to bedside management. Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association. 2013;7:329-338.
4. Hartevelde CL, Higgs DR. Alfa-thalassaemia. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2010;5:13-32.
5. Waye JS, Eng B. Diagnostic testing for  $\alpha$ -globin gene disorders in a heterogeneous North American population. Int Jnl Lab Hem. 2013;35:306-313.
6. Sütçü R, Aylak F, Koçak H, Sipahi T, Vural H, Delibaş N. The investigation of distribution of hereditary alpha-thalassaemia mutations in Isparta reservoir. Eur J Basic Med Sci. 2011;1:28-32.
7. Galanello R, Cao A. Alpha-thalassaemia. Genetics in Medicine. 2011;13:83-88.
8. Berdasco M, Esteller M. Genetic syndromes caused by mutations in epigenetic genes. Hum Genet. 2013;132:359-383.



9. Gibbons RJ, McDowell TL, Raman S, et al. Mutations in ATRX, encoding a SWI/SNF-like protein, cause diverse changes in the pattern of DNA methylation. *Nat Genet.* 2000;24:368–371.
10. Gibbons RJ, Picketts DJ, Villard L, Higgs DR. Mutations in a putative global transcriptional regulator cause X-linked mental retardation with alpha-thalassemia (ATR-X syndrome). *Cell.* 1995;80:837–845.
11. Gibbons RJ, Pellagatti A, Garrick D, et al. Identification of acquired somatic mutations in the gene encoding chromatin-remodeling factor ATRX in the alpha-thalassemia myelodysplasia syndrome (ATMDS). *Nat Genet.* 2003;34:446–449.
12. Thein SL. Genetic association studies in  $\beta$ -hemoglobinopathies. In *Hemoglobinopathies: Fresh Ideas For Management.* ASH Education Book. Hematology 2013;354–361.
13. Henni T, Belhani M, Morle F, et al. Alpha globin gene triplication in severe heterozygous beta thalassemia. *Acta Haematol.* 1985;74:236–239.
14. Altay Ç. The frequency and distribution pattern of  $\beta$ -thalassemia mutations in Turkey. *Turk J Haematol.* 2002;19:309–315.
15. Vichinsky E. Advances in the treatment of alpha-thalassemia. *Blood Rev.* 2012;26(Suppl 2):31–34.
16. Weatherall DJ. The definition and epidemiology of non-transfusion-dependent thalassemia. *Blood Rev.* 2012;26:3–6.
17. Cunningham MJ. Update on Thalassemia: Clinical Care and Complications. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010;24:215–227.
18. Taher AT, Porter J, Viprakasit V, et al. Deferasirox reduces iron overload significantly in nontransfusion-dependent thalassemia: 1-year results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Blood* 2012;120:970–977.
19. Taher AT, Porter JB, Viprakasit V, et al. Deferasirox demonstrates a dose-dependent reduction in liver iron concentration and consistent efficacy across subgroups of non-transfusion-dependent thalassemia patients. *Am J Hematol* 2013;88:503–506.
20. Taher AT, Porter JB, Viprakasit V, Kattamis A, Chuncharunee S, Sutcharitchan P, Siritanaratkul N, Galanello R, Karakas Z, Lawniczek T, Habr D, Ros J, Zhu Z, Cappellini MD. Deferasirox effectively reduces iron overload in non-transfusion-dependent thalassemia (NTDT) patients: 1-year extension results from the THALASSA study. *Ann Hematol* 2013;92:1485–1493.
21. Gürgey A, Altay Ç, Beksaç MS, Bhattacharya R, Kutlar F, Huisman THJ. Hydrops fetalis due to homozygosity for alpha-thalassemia-1, -(alpha)-20.5 kb: the first observation in a Turkish family. *Acta Haematol* 1989;81:169–171.
22. Hasnani-Samnani Z, Mahmoud MI, Farid I, Al Naggar E, Ahmed B. Non-immune hydrops: Qatar experience. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:449–453.
23. Eisenberg B, Wapner RJ. Clinical procedures in prenatal diagnosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002;16:611–627.
24. Evans MI, Wapner RJ. Invasive prenatal diagnostic procedures 2005. *Semin Perinatol* 2005;29:215–218.
25. Rahimi Z. Genetic epidemiology, hematological and clinical features of hemoglobinopathies in Iran. *Hindawi Publishing Corporation Biomed Res Int* 2013; ID 803487:1–10.



26. Çelik MM, Güneşacar R, Oktay G, Duran GG, Kaya H. Spectrum of  $\alpha$ -thalassemia mutations including first observation of  $\alpha$ - $\alpha$ (FIL) deletion in Hatay Province, Turkey. *Blood Cells Molecules Diseases* 2013;51:27-30.
27. Bayat N, Farashi S, Hafezi-Nejad N, Faramarzi N, Ashki M, Vakili S, Imanian H, Khosravi M, Azar-Keivan A, Najmabadi H. Novel mutations responsible for  $\alpha$ -thalassemia in Iranian families. *Hemoglobin* 2013;37:148-159.
28. Baysal E, Kleanthous M, Bozkurt G, Kyri A, Kalogirou E, Angastiniotis M, Ioannou P, Huisman TH. Alpha-thalassaemia in the population of Cyprus. *Br J Haematol* 1995;89:496-499.
29. Rosnah B, Rosline H, Zaidah AW, Noor Haslina MN, Marini R, Shafini MY, Nurul Ain FA. Detection of common deletional alpha-thalassemia spectrum by molecular technique in Kelantan, northeastern Malaysia ISRN Hematol 2012;1-3.
30. Ko TM, Hwa HL, Liu CW, Li SF, Chu JY, Cheung YP. Prevalence study and molecular characterization of alpha-thalassemia in Filipinos. *Ann Hematol* 1999;78: 355-357.
31. Altay Ç. The frequency and distribution pattern of  $\beta$ -thalassemia mutations in Turkey. *Turk J Haematol* 2002;19:309-315.
32. Altay Ç. Abnormal Hemoglobins in Turkey. *Turk J Haematol* 2002;19:63-74
33. Özsoylu Ş, Malik SA. Incidence of alpha thalassemia in Turkey. *Turk J Pediatr* 1982;24:235-244.
34. Kılınc Y, Kümi M, Gürgey A, Altay Ç. Adana bölgesinde doğan bebeklerde kordon kanı çalışması ile alfa talasemi, G6PD enzim eksikliği ve HbS sıklığının araştırılması. *Doğa Tıp ve Ecz D* 1986;10:162.
35. Fei YJ, Kutlar F, Harris HF 2nd, Wilson MM, Milana A, Sciacca P, Schiliro G, Masala B, Manca L, Altay C, et al. A search for anomalies in the zeta, alpha, beta, and gamma globin gene arrangements in normal black, Italian, Turkish, and Spanish newborns. *Hemoglobin* 1989;13:45-65.
36. Öner C, Gürgey A, Öner R, et al. The molecular basis of Hb H disease in Turkey. *Hemoglobin* 1997;21:41-51.
37. Çürük MA. Hb H ( $\beta$ 4) Disease in Çukurova, Southern Turkey. *Hemoglobin* 2007;31:265-271.
38. Çürük MA, Genç A, Huseynova P, Zeren F, Aksoy K. Çukurova'da alfa talasemi genotipleri ve Hb H hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2007;3:17-23.
39. Yüregir GT, Aksoy K, Cürük MA, Dikmen N, Fei YJ, Baysal E, Huisman TH. Hb H disease in a Turkish family resulting from the interaction of a deletional alpha-thalassaemia-1 and a newly discovered poly A mutation. *Br J Haematol* 1992;80:527-532.
40. Güvenç B, Yıldız SM, Tekinturhan F, Dinçer S, Akyüzlüer I, Ökten S, Erkman H. Molecular characterization of  $\alpha$ -thalassemia in Adana, Turkey: A single center study. *Acta Haematol* 2010;124:197-200.
41. Karakaş Z, Koç B, Temurhan S, Çilsaat G, Gencay G, Aydın F. Alpha thalassemia mutations in selected cases: Is it possible low cost screen? 13th International Conference on Thalassemia and Hemoglobinopathies. *Thalassemia International Federation Abu Dhabi, October 2013*;311:69.
42. Onay H, Aykut A, Karaca E, et al. Ege bölgesinde alfa talasemi mutasyonlarının dağılımının araştırılması. 1. Hematolojik Genetik Sempozyumu, 2-4 Aralık 2013, İzmir, Bildiri Özet Kitabı, 61:95.