

Batı Ege Bölgesinde α -Talasemi Genotipleri ve α -Talasemi Genotip Frekansı

Savaş BARIŞ ¹, Cüneyd YAVAŞ ², Özgür BALASAR ³,
Zülfikar GÖRDÜ ⁴, Mustafa DOĞAN ², Recep ERÖZ ⁵

ÖZ

Amaç: Yaygın görülen bir tek gen hastalığı olan Alfa talasemi, α -globin zincirinin kusurlu sentezi ile ortaya çıkar. Globin genlerindeki bozukluklara bağlı olarak çok geniş bir klinik spektruma yayılan bu hastalıkta çok sayıda belirlenmemiş taşıyıcı olduğu düşünülmektedir. Klinik semptomu olmayan sessiz taşıyıcılardan, rahim içinde ölüme yol açan şiddetli anemi ile kendini gösteren, çok değişken bulgulara sahip genetik bir hastalıktır. Bu çalışmada bu amaçla alfa globin gen mutasyonu sıklığının ve tiplerinin bulunması ve varyasyon saptanan bireylerdeki fenotipik etkiyi görmek amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: HBA1 ve HBA2 genlerindeki intron bölgelerini çevreleyen tüm kodlama bölgesi sanger dizileme ile tespit edildi. Delesyonlar ve duplikasyonlar multipleks ligasyona bağımlı prob amplifikasyonu (MLPA) ile mutasyonlar tespit edildi.

Bulgular: Bölgemizde en sık rastlanan mutasyon tipi olan -3,7 / (%23,18), 3.7 kb'lık delesyon çalışmamızda da en sık olarak görülürken, diğer mutasyonların dağılımı ise --3,7 (%6,82), -3,7/-- MED (%0,91), --MED (%6,82), --20,5 (3,15), --SEA (%1,36), -4,2 (%0,95), triplikasyon (%0,45) ve nükleotid değişimleri (%4,55) olarak tespit edilmiştir.

Sonuç: Mevcut bilgiler ışığında genotipin fenotipe yansımalarının da farklılıklar olması nedeniyle taşıyıcı bireylerin tesbit edilmesi ve genotip fenotip ilişkisinin netleştirilmesi açısından daha geniş popülasyon taramasına ihtiyaç duyulmaktadır. Toplumda alfa talasemi ve ağır klinik seyreden genetik hastalıklar hakkında bilinçlendirmek için taşıyıcı bireylere genetik danışmanlık verilmesi ve genetik çalışmalara ağırlık verilmesi bir gerekliliktir.

Anahtar Kelimeler: Alfa talasemi; genetik tanı; mutasyon tipi; mutasyon sıklığı.

The Genotypes of α -Thalassemia and Genotypes Frequencies of α -Thalassemia in Western Aegean Region

ABSTRACT

Aim: Alpha-thalassemia, a common single gene disorder, is caused by defective synthesis of the α -globin chain. It is thought to have a wide clinical spectrum due to defects in globin genes and a large number of indeterminate carriers. It is a genetic disease with highly variable findings ranging from silent carriers with no clinical symptoms to severe anemia leading to in utero death. In this study, we aimed to determine the frequency and types of alpha globin gene mutations and to observe the phenotypic effect in individuals with mutations.

Material and Methods: The coding and intron regions of HBA1 and HBA2 genes were determined by Sanger sequencing. Deletions and duplications were detected by multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA).

Results: This research shows that -3,7 / (%23.18), 3.7 kb is the most common mutation type in our deletion research/analysis, and distribution of other mutations is as follows: --3,7 (%6.82), -3,7 / -- MED (%0,91), --MED (%6.82), --20,5 (3.18), --SEA (%1.36), -4,2 (%0.95). This research also demonstrates that triplication is at %0.45 and nucleotide mutation is %4.55.

Conclusion: In the light of the available information, since there are differences in the reflection of genotype to phenotype, a larger population screening is needed to identify carrier individuals and to clarify the genotype-phenotype relationship. In order to raise public awareness about alpha thalassemia and genetic diseases with severe clinical course, it is a necessity to provide genetic counseling to carrier individuals and to focus on genetic studies.

Keywords: Alpha thalassemia; genetic diagnosis; mutation types; mutation frequency.

1 Aydın Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Genetik Hastalıkları Tanı Merkezi, Aydın, Türkiye

2 Başakşehir Çam Ve Sakura Şehir Hastanesi, Genetik Hastalıkları Değerlendirme Merkezi, İstanbul, Türkiye

3 Konya Şehir Hastanesi, Genetik Hastalıkları Tanı Merkezi, Konya, Türkiye

4 Aydın Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Hematoloji, Aydın, Türkiye

5 Aksaray Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Aksaray, Türkiye

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Cüneyd YAVAŞ, e-mail: cuneydyavas@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 04.02.2023, Kabul Tarihi / Accepted: 14.04.2023

GİRİŞ

Yapılan çalışmalarda hemoglobin (-globin) gen ailesi, 16p13.3 ve 11p15.4 kromozom lokusunda konumlanmaktadır (1-3). En yaygın kalıtsal kırmızı kan hücresi hastalığı olan talasemiler, globin proteinlerinin oluşumunu kodlayan hatalı genlerden kaynaklanan anemilerle sonuçlanmaktadır (4). Hastalık, globin zinciri sentezinin azalması veya tamamen yokluğu olarak tanımlanmaktadır (5). Tek gen delesyonları -globin genlerinin en yaygın mutasyonlarıdır ve sadece 1 -globin geninin silinmesi veya inaktivasyonu tipik olarak önemsiz hematolojik bulgular vermektedir. Hastalarda, iki -globin geninin (—/ veya -/-) silinmesi veya etkisizleştirilmesi ile karakterize edilmektedir, ancak aynı zamanda normal veya normal değerler dışındaki HbA2 seviyeleri ile orta derecede mikrositik, hipokromik anemi göstermektedir (1). 4 -globin geninden 3'ü ifade edilemediği durumlarda, şiddetli anemi ile karakterize edilen Hb H hastalığı ortaya çıkmakta olup aktif bir -globin geni mevcuttur (6).

Talasemi genotipi kalıtsal olarak fenotipte kişiyi hasta edebilir yada taşıyıcı olmaktadır. Talaseminin alfa (α) ve beta (β) olmak üzere iki ana tipi bulunmaktadır. Alfa talasemi dünya çapında, özellikle Güneydoğu Asya ve Orta Asya popülasyonları arasında daha yaygın olan formdur. Beta ise Ortadoğu ülkelerinde oldukça yaygındır (5,7,8). Kırmızı kan hücrelerinin sayılarındaki ve zincirlerindeki asimetri ve/veya -globin genlerindeki genetik anormalliklerden kaynaklanabilmektedir. Literatürde moleküler test yaklaşımları içinde HBA1 ve HBA2 genlerinde yaygın olarak %98'den daha fazla oranla %85 silinme ve eklenme, ~%15 nokta mutasyonlar olduğu bildirilmiştir (9,10).

Delesyon mutasyonları dışında durma kodonu olan TAACAA'daki bir nükleotid değişimi kaynaklanan HbConstant Spring (CS) ve bir sonlandırma kodonundan (UAACAA) kaynaklanan HbPakse (- 4PS) dahil olmak üzere mutasyonlar da bildirilmiştir (11,12). Hemogloblin seviyeleri kritik derecede düşük seviyelere düştüğünde, bazı Hb CS vakalarında kırmızı kan hücresi transfüzyonları gereklidir (13). En önemli faktör, bir bireyin bir veya çok sayıda mutasyon tipine (delesyonel/SNP) sahip olabilmesidir ve bu durum çeşitli klinik semptomlara yol açabilmektedir. Bu durum talaseminin teşhis ve tedavisini zorlaştırabilir (14). Delesyonel ve nükleotid değişimleri-talasemi insidansı, belirli bir bölge veya topluluktaki klinik semptomların genel ciddiyetini değerlendirmede çok önemlidir. Mevcut verilere göre, olumsuz sonuçlarına rağmen talasemi, sıtma enfeksiyonunun neden olduğu hiperparazitemiye karşı koruyucu bir fayda sağladığı da düşünülmektedir (15).

Çeşitli etnik gruplarda -talasemi sıklığı, ulustan ulusa ve farklı etnik gruplar arasında nasıl değiştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (16). Ancak Türkiye Asya ve Avrupa kıtası arasında geçiş noktası olması ve akraba evliliklerinin herhangi bir Ortadoğu ülkesine benzer olması açısından - talasemi prevalansını ve epidemiyolojisini kapsamlı genotip-fenotip karşılaştırması önem arz etmektedir. Bu çalışmanın amacı, Türkiye popülasyonundaki bireylere özel bir vurgu yaparak farklı yaş ve cinsiyet gruplarında talasemi prevalansı ve fenotip-genotip karşılaştırılması hakkında bilgi sunmaktır. Türkiye'deki alfa-talasemi prevalansı açısından çalışmanın bulguları, genetik danışmanlık programlarını iyileştirmek ve büyük

popülasyonlarda alfa-talasemi taraması için sağlık politikaları oluşturmak için kullanılabilir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Periferik kan örneklerinden Salting-out yöntemi kullanılarak genomik DNA izole edildi. HBA1 ve HBA2 genlerinin intron bölgelerini çevreleyen tüm kodlama bölgesi, Tablo 1'de belirtilen primerler kullanılarak polimeraz zincir reaksiyonu ile çoğaltıldı (17). Dizileme için PCR ürünleri, üreticinin belirttiği protokollere uygun olarak ExoSAP-IT (GE Healthcare Bio-Sciences, ABD) kullanılarak saflaştırıldı. Elde edilen kütüphane ürünleri, ABI Prism 3130xl DNA Sequencer cihazında yürütüldü ve Seq. Scape v5.4 programı ile analiz edildi (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA).

HBA1 ve HBA2 genlerindeki genomik delesyonlar ve duplikasyonlar multipleks ligasyona bağımlı prob amplifikasyonu (MLPA) analizi ile araştırıldı. SALSA® MLPA® P140-C1 HBA probemix kiti (MRC Holland, Amsterdam, Netherlands), üreticinin protokollerine uygun olarak çalışıldı (18). Reaksiyonlar, ABI Prism 3130xl DNA Sequencer (Applied Biosystems, Foster City, CA, ABD) üzerinde gerçekleştirildi. Elde edilen veriler Coffalyser.Net veri analiz yazılımı kullanılarak analiz edildi.

Bu retrospektif çalışma, Helsinki deklarasyonu standartlarına uygun olarak yürütüldü ve Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Sayı: E-53043469-050.04.04-327264, karar no:18, protokol no: 2023/32). Çalışma hakkında gerekli açıklama yapıldıktan sonra dahil edilen tüm hastalardan veri toplama için bilgilendirilmiş yazılı onam alınmıştır.

BULGULAR

Elde edilen sonuçlara göre göre 220 kişiden 103'üne alfa globulin genlerinde mutasyon tespit edildi (Tablo 2). Mutasyon tespit edilen hastalar sessiz taşıyıcı ve alfa talasemi minör kliniğini oluşturan hastalardan oluşmaktadır. Bu da çalışmamızda alfa globulin genlerinde mutasyon tespit edilme oranının %44,5 olduğu anlamına gelmektedir. Tablo 3'de gösterildiği gibi alfa talasemi insidansının, özellikle 3,7 kb'lik delesyonun son derece yüksek olduğunu göstermiştir. Mutasyonların dağılımı şu şekildeydi: -3,7 / (%23,18), --3,7 (%6,82), -3,7 / --MED (%0,91), --MED (%5,45), --20,5 (3,15), --SEA (%1,36), -4,2 (%0,95), triplikasyon (%0,45) ve nükleotid değişimleri (+4,55).

Bu bulgular, Türkiyede alfa talaseminin önemli genotipik değişkenliğini göstermiştir. Genotipe göre birkaç hematolojik parametre değerlendirildiğinde MCV değeri tüm mutasyon tipleri de düşük görülmekle birlikte en düşük --^{MED}/ $\alpha\alpha$, - $\alpha^{3.7}$ / α mutasyonda en yüksek olarak belirlendi. MCH ve MCHC seviyeleri normal bireylere oranla oldukça düşük olduğu görüldü. Yapılan ölçümlerde kan Hbg/dl konsantrasyonları vasyasyonlu hastalarda normal hastalara oranla oldukça düşük oranlarda saptanmıştır. Hastalarda hemogloblin konsantrasyonu çok yüksek farklılıklar göstermemekle birlikte 13,29-11,01(Hbg/dL) aralığında tesbit edilmiştir.

Tablo 1. HBA2 ve HBA1 genleri için tasarlanmış primerler

HBA2	Forward-5' AGGGTGGAGACGTCCTGG 3' Reverse-5' AGAGAAGAGGGTCAGTGC 3'	SetA
HBA2	Forward-5' CCAAGCATAAACCTGG 3' Reverse-5' AGAGAAGAGGGTCAGTGC 3'	SetB
HBA2	Forward-5' ACAGGCCACCCTCAACCGTCC 3' Reverse-5' CCATTGTTGGCACATTCC 3'	SetC
HBA2	Forward-5' CACCACCAAGACCTACTTCC 3' Reverse-5' AGAGGTCCTTGGTCTGAGACAGG 3'	SetD
HBA1	Forward-5' AGGGTGGAGACGTCCTGG 3' Reverse-5' AGAAGAGGGTCAGTGGGGCCGAG 3'	SetE
HBA1	Forward-5' GCCCAAGCATAAACCTGG 3' Reverse-5' AGAAGAGGGTCAGTGGGGCCGAG 3'	SetF
HBA1	Forward-5' ACAGGCCACCCTCAACCGTCC 3' Reverse-5' ATGCCTGGCACGTTTGCTGAGG 3'	SetG
HBA1	Forward-5' CACCACCAAGACCTACTTCC 3' Reverse-5' ATGCCTGGCACGTTTGCTG 3'	SetH

Tablo 2. Hasta sayısı ve cinsiyet dağılımı (n=220)

	Erkek	Kadın	Toplam	Yüzde (%)
Normal	41	76	117	53,17
Taşıyıcı	30	34	64	29,13
Hasta	12	27	39	17,7
Toplam	85	135	220	100

Tablo 3. α -talasemi mutasyonların dağılımı ve bu dağılıma göre mutasyon görülen hastalardaki ortalama kan değerleri (n=220)

	Hasta sayısı	Yüzdesi (%)	Hbg/dL(12-16)	Htc %	MCV fl	RDW %	RBC	MCH pg(27-31 pg)	MCHC g/dL(31-37)
$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	117	53,18	13,29	37,74	88,95	15,02	5,014	29,81	32,63
$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$	51	23,18	12,21	36,75	71,15	13,5	4,91	21,48	31,9
$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$	15	6,82	11,38	35,42	67,2	15,2	5,2	21,11	30,3
$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ -MED	2	0,91	11,55	34,89	67,02	14,43	4,69	21,58	29,84
$-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$ -MED	12	5,45	11,13	37,02	64,38	16,375	5,7075	19,7	30,03
$-\alpha^{20.5}/\alpha\alpha$	7	3,15	11,01	36,03	64,87	15,4	5,41	20,83	29,89
$-\alpha^{SEA}/\alpha\alpha$	3	1,36	11,45	36,42	65,21	14,99	5,22	21,45	30,45
$-\alpha^{4.2}/\alpha\alpha$	2	0,95	11,13	35,83	66,24	13,85	5,43	21,48	31,23
triplikasyon	1	0,45	12,01	36,85	66,42	14,23	5,61	28,3	32,01
Nokta mutasyon	10	4,55	11,95	36,47	66,85	14,56	5,89	20,48	30,52
TOPLAM	220	100							

Sonuç olarak, mutasyon taşıyan bireyler ve hastalarda mutasyona bağlı olarak hematolojik parametrelerde düşüklükler tespit edilmiştir. Bu durum fonksiyonel genlerin ifadesinde azalmaya sebep olduğu düşünülmektedir.

TARTIŞMA

Bu çalışma, Türkiye'nin Aydın bölgesinde α -talasemi prevalansını bildiren ilk çalışmadır. Genel olarak dünyada

yapılmış çalışmalarda α -talasemi hastalarının prevalansı %22-51 aralığında olduğu gösterilmiştir (19-23).

α -talasemi'de tespit edilen yüksek prevalanslar, bu hastalıkla ilgili yürütülen eğitim, genetik danışmanlık ve tarama kampanyaları, Güneydoğu Asya bölgesinde α -talasemi prevalansını başarıyla azaltmıştır (23). Yapılan bu çalışmada, literatürde belirtilen orana benzer hasta bireylerin %17,7 (alfa talasemi minör) ve taşıyıcı bireylerin prevalansının %29,13 (sessiz taşıyıcı) olarak tespit edilmiştir. Bu oranın düşürülmesi için gerekli

eğitim, tarama ve genetik danışmanlık eşliğinde üreme politikaları önemli rol oynayacaktır.

Talasemi hastalığı genel olarak, globin zincirlerinin dengesizliğinden ve eritrositlerin hemoglobin çözünürlüğünün bozulmasından kaynaklanan anemidir. İndirgenmiş globin zincirlerinin, *Plasmodium*'un sitoadheransını bozduğu gösterilmiştir (24,25). Bu eritrosit anormalliklerinin sıtma enfeksiyonuna karşı koruyucu bir etki sağladığı gösterilmiştir (14,26). Dolayısıyla, talaseminin sıtma vakalarının yüksek olduğu ülkelerde yaygınlaşmasına neden olan bir doğal seleksiyon baskısı olduğu düşünülmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda, talasemi hastalığının yüksek olduğu Asya bölgesindeki ülkelerde yüksek prevalans oranına (yaklaşık %40-51) ve en düşük sıtma vakalarına sahip olduğunda gösterilmiştir (27,28). Fakat ülkemizde sıtma kaynaklı bir doğal seçimden ziyade, akraba evliliklerinin çok olması ve resesif hastalıkların taşınması ile ilgili eğitimin az olmasından kaynaklandığı söylenebilir.

Talasemiler hafif, orta anemi tipleri yanı sıra, ciddi anemi, yaygın ödem, asit, belirgin hepatosplenomegali, iskelet, kardiovasküler anomaliler ve uterus içinde bebek ölümlerine kadar varabilen farklı klinik sonuçlar doğuran bir parametredir. Çocuklarda hipokrom mikrositer anemi yapan nedenler arasında oldukça sık rastlanılmaktadır. Bundan dolayı bu yaş grubunda özellikle Akdeniz bölgesi ülkelerinde dikkate alınmalıdır (29). Bizimde yapmış olduğumuz taramada olduğu gibi hastaların büyük çoğunluğu taşıyıcı durumundadır (14,30). Türkiye’de yapılan daha önceki çalışmalarda alfa talasemi alel mutasyon sıklığı bizim çalışmamızla uyumlu bulunmuştur (31-33). Güvenç ve ark. ülkemizde bu hastalığın sık görüldüğü bir başka bölge olan Çukurova’da yapmış oldukları bir çalışmada açıklanamayan hipokrom mikrositer anemili 3000 kişide tarama yapmışlar ve 225 vakada (%7,5) α -talasemi mutasyonu saptamışlardır. Çalışmada en sık α -3.7 (%53,3) olmak üzere 11 farklı α -gen mutasyonu saptanmıştır (--MED/ α : %15,1, --20.5/ α : %6,6, α PA-2/ α : %4) (32). Daha önce yapılan bir çalışmada Onay ve ark. Ege Bölgesi’nde α -talasemi ön tanısıyla gönderilen 229 hastada Strip assay metodu ile α -talasemi mutasyonlarını çalışmışlar ve 283 alelde mutasyon saptamışlardır. Bu çalışmada da ülkemizin diğer bölgelerinde olduğu gibi en sık görülen mutasyon α -3.7 (%52,2) olup, bunu sırasıyla α 20,5 (%14,2), α MED (%11), α poly A-1 α (%9), α 5nt α (%4), α α α anti 3.7 (triplikasyon) (%3,2), -FIL mutasyonu (%3,2) ve α cd142 α (%1,8) takip etmiştir (34). Bu çalışmada bizim bulduğumuz sonuçlara çok yakın olarak görülmektedir.

Çalışmamızda HBA1 ve HBA2 genleri sanger dizileme ile çalışılmış ve hastaların %4,55’inde nokta mutasyon tespit edilmiştir. Literatüre bakıldığında bu oranlar bazı çalışmalarda yaklaşık %15 olduğu belirtilmiştir (10). Sanger dizileme bugün hala DNA dizi analizi için altın standart yöntem olarak kabul edilse de, sonuç verme süresinin uzun olması ve maliyetin pahalı olması gibi dezavantajlara sahip olduğundan dolayı yeni nesil dizileme teknolojileri ile tüm genom ve tüm ekzom dizilenmesinin yanısıra hedefe yönelik olarak oluşturulan panelleri ile etiyolojisi genetik heterojenite gösteren hastalıklar için çok sayıda gen aynı anda dizilenebilmektedir (35). Geleneksel yöntemlerle çok sayıda etkilenmiş bireye sahip geniş aileler olmadan

fenotipik ve genotipik heterojenite gösteren hastalıkların yeni nesil dizileme teknolojileri ile moleküler genetik temelinin ortaya konması mümkün hale gelmektedir. Yeni nesil dizileme teknolojileri ile HBA1 VE HBA2 genleri hızlı bir şekilde ve düşük maliyette analizi yapılabilmektedir (36-43).

SONUÇ

Alfa Talasemi, Ülkemizde belirli bölgelerde çok yoğun olmakla birlikte tüm bölgelerde yaygın olarak görülmektedir. Bilindiği gibi tek gen mutasyonları klinik ve hematolojik olarak normal olduklarından toplumda sessiz taşıyıcı olarak kalırlar. Moleküler çalışma olmaksızın tanınmazlar. Alfa talasemi çok sık görülen kalıtsal hemoglobinopatiler arasında olup özellikle akdeniz bölgesi ülkelerde dikkate alınmalıdır ve sessiz taşıyıcı sıklıkları bilinmelidir. Yaptığımız bu retrospektif çalışmada, Aydın Bölgesindeki alfa talasemi mutasyon sıklığını ve çeşitlerini tanımladık ve 220 olguda 12 farklı mutasyon saptadık. Bizim çalışmamızda mutasyon saptadığımız olgularda alfa talasemi minor kliniği mevcuttu ve sonuçları bu klinikle uyumlu olarak saptandı. Bileşik heterozigot ve homozigot genotiplere sahip bireylerde klinik durum, hemoglobinopatiji tanımlamak açısından yol gösterici oldu. Kesin tedavisi olmayan bu hastalık için en kesin çözüm hastalığın ortaya çıkmasını önlemek olacaktır. Talasemi ve diğer hemoglobinopatiler gibi kalıtsal hastalıklar açısından yüksek risk taşıyan, bir sebebe bağlı olmaksızın düşük HMG MCV ve MCHC olan, normal HMG A2 olan bireyler genetik incelemeye alınmalıdır. Taşıyıcılık oranının yüksek olduğu toplumlarda genetik danışma, prenatal tanı testleri ve popülasyon taramaları büyük bir öneme sahiptir. Riski yüksek çiftlere tarama programları sayesinde ulaşmak ve bunun sonucunda bu çiftlere genetik danışma vermek gelecek kuşaklardaki hastalık oranını azaltabilecektir.

Yazarların Katkıları: Fikir/Kavram: S.B., CY.; Tasarım: S.B., CY.; Veri Toplama: S.B., CY., Ö.B., Z.G., M.D., R.E.; Analiz ve Yorum: S.B., CY.; Literatür Taraması: S.B., CY.; Makale Yazımı: S.B., CY.; Eleştirel İnceleme: Ö.B., Z.G., M.D., R.E.

KAYNAKLAR

1. Weatherall D, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. Bulletin of the World Health Organization. 2001; 79(8): 704-712.
2. Chui DH, Fucharoen S, Chan V. Hemoglobin H disease: not necessarily a benign disorder. Blood. 2003; 101(3): 791-800.
3. Bernards R, Flavell RA. Physical mapping of the globin gene deletion in hereditary persistence of foetal haemoglobin (HPFH). Nucleic Acids Res. 1980; 8(7): 1521-34.
4. Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassaemia. Lancet. 2012; 379(9813): 373-83.
5. Rosnah B, Rosline H, Zaidah AW, Noor Haslina MN, Marini R, Shafini MY, et al. Detection of common deletion alpha-thalassemia spectrum by molecular

- technique in kelantan, northeastern malaysia. *ISRN Hematol.* 2012; 2012: 462969.
6. Chui DH, Fucharoen S, Chan V. Hemoglobin H disease: not necessarily a benign disorder. *Blood.* 2003.
 7. Lai K, Huang G, Su L, He Y. The prevalence of thalassemia in mainland China: evidence from epidemiological surveys. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 920.
 8. Tan JA, Lee PC, Wee YC, Tan KL, Mahali NF, George E, et al. High prevalence of alpha- and beta-thalassemia in the Kadazandusuns in East Malaysia: challenges in providing effective health care for an indigenous group. *J Biomed Biotechnol.* 2010; 2010.
 9. Azma RZ, Ainoon O, Hafiza A, Azlin I, Noor Farisah AR, Nor Hidayati S, et al. Molecular characteristic of alpha thalassaemia among patients diagnosed in UKM Medical Centre. *Malays J Pathol.* 2014; 36(1): 27-32.
 10. Tamary H, Dgany O. (1993). Alpha-Thalassemia. In M. P. Adam, D. B. Everman, G. M. Mirzaa, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. H. Bean, K. W. Gripp, A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews(R)*. Seattle (WA).
 11. Kurtoglu AU, Kurtoglu E, Temizkan AK. Effect of iron overload on endocrinopathies in patients with beta-thalassaemia major and intermedia. *Endokrynologia Polska.* 2012; 63(4): 260-3.
 12. Casale M, Meloni A, Filosa A, Cuccia L, Caruso V, Palazzi G, et al. Multiparametric Cardiac Magnetic Resonance Survey in Children With Thalassemia Major: A Multicenter Study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015; 8(8): e003230.
 13. Fucharoen S, Winichagoon P. Haemoglobinopathies in southeast Asia. *Indian Journal of Medical Research.* 2011; 134(4): 498-506.
 14. Galanello R, Cao A. Gene test review. Alpha-thalassemia. *Genet Med.* 2011; 13(2): 83-88.
 15. Kuesap J, Chaijaroenkul W, Rungsihirunrat K, Pongjantharasatien K, Na-Bangchang K. Coexistence of malaria and thalassemia in malaria endemic areas of Thailand. *Korean J Parasitol.* 2015; 53(3): 265-270.
 16. Verma IC, Kleanthous M, Saxena R, Fucharoen S, Winichagoon P, Raizuddin S, et al. Multicenter study of the molecular basis of thalassemia intermedia in different ethnic populations. *Hemoglobin.* 2007; 31(4): 439-452.
 17. Higgs DR. The molecular basis of alpha-thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013; 3(1): a011718.
 18. Farashi S, Harteveld CL. Molecular basis of alpha-thalassemia. *Blood Cells Mol Dis.* 2018; 70: 43-53.
 19. Al-Awamy BH. Thalassemia syndromes in Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2000; 21(1): 8-17.
 20. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bulletin of the World Health Organization.* 2008; 86(6): 480-7.
 21. Souza A, Cardoso G, Takanashi S, Guerreiro J. Alpha-thalassemia (3.7 kb deletion) in a population from the Brazilian Amazon region: Santarém, Pará State. *Genet Mol Res.* 2009; 8(2): 477-81.
 22. Nadkarni A, Phanasaonkar S, Colah R, Mohanty D, Ghosh K. Prevalence and molecular characterization of α -thalassemia syndromes among Indians. *Genetic testing.* 2008; 12(2): 177-80.
 23. Goh LPW, Chong ETJ, Lee PC. Prevalence of Alpha(alpha)-Thalassemia in Southeast Asia (2010-2020): A Meta-Analysis Involving 83,674 Subjects. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(20).
 24. Krause MA, Diakite SA, Lopera-Mesa TM, Amaratunga C, Arie T, Traore K, et al. alpha-Thalassemia impairs the cytoadherence of Plasmodium falciparum-infected erythrocytes. *PLoS One.* 2012; 7(5): e37214.
 25. Forget BG, Bunn HF. Classification of the disorders of hemoglobin. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013; 3(2): a011684.
 26. Min-Oo G, Gros P. Erythrocyte variants and the nature of their malaria protective effect. *Cell Microbiol.* 2005; 7(6): 753-63.
 27. Nosten FH, Phyto AP. New malaria maps. *Lancet.* 2019; 394(10195): 278-9.
 28. World malaria report. 2019 Retrieved from <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565721>.
 29. Harteveld CL, Higgs DR. α -thalassaemia. *Orphanet journal of rare diseases.* 2010; 5(1): 1-21.
 30. Berdasco M, Esteller M. Genetic syndromes caused by mutations in epigenetic genes. *Hum Genet.* 2013; 132(4): 359-83.
 31. Celik MM, Gunesacar R, Oktay G, Duran GG, Kaya H. Spectrum of alpha-thalassemia mutations including first observation of --(FIL) deletion in Hatay Province, Turkey. *Blood Cells Mol Dis.* 2013; 51(1): 27-30.
 32. Guvenc B, Yildiz SM, Tekinturhan F, Dincer S, Akyuzluer I, Okten S, et al. Molecular characterization of α -thalassemia in Adana, Turkey: a single center study. *Acta Haematologica.* 2010; 123(4): 197-200.
 33. Karakaş E, Koç B, Temurhan S, Çilsaat G, Gencay G, Aydın F. (2013, October 2013). Alpha thalassemia mutations in selected cases: Is it possible low cost screen? Paper presented at the 13th International Conference on Thalassemia and Hemoglobinopathies, Abu Dhabi.
 34. Onay G, Aykut A, Karaca E, al. e. (2013, 2-4 Aralık 2013). Ege bölgesinde alfa talasemi mutasyonlarının dağılımının araştırılması. Paper presented at the Hematolojik Genetik Sempozyumu, İzmir.
 35. Yavas C, Un C, Celebi E, Gezdirici A, Dogan M, Ili EG, et al. Whole-Exome Sequencing (WES) results of 50 patients with chronic kidney diseases: a perspective of Alport syndrome. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2022; 68(9): 1282-7.

36. Gezirici A, Gökpinar İli E, Değirmenci B, Aydın Gümüş A, Özdemir G, Erman NA, et al. Hereditary Breast-Ovarian Cancer and BRCA1/BRCA2 Variants: A Single Center Experience. *Acta Oncologica Turcica*. 2021; 54(3): 264-72.
37. Gezirici A, Terali K, Gulec EY, Bornaun H, Dogan M, Eroz R. An integrated clinical and molecular study of a cohort of Turkish patients with Marfan syndrome harboring known and novel FBN1 variants. *J Hum Genet*. 2021; 66(7): 647-57.
38. Dogan M, Terali K, Eroz R, Demirci H, Kocabay K. Clinical and molecular findings in a Turkish family with an ultra-rare condition, ELP2-related neurodevelopmental disorder. *Mol Biol Rep*. 2021; 48(1): 701-08.
39. Dogan M, Eroz R, Terali K, Gezirici A, Bolu S. Clinical, radiological and computational studies on two novel GNPTG variants causing mucopolidosis III gamma phenotypes with varying severity. *Mol Biol Rep*. 2021; 48(2): 1465-74.
40. Dogan M, Eroz R, Tecellioglu M, Gezirici A, Cevik B, Baris I. Clinical and molecular findings in a Turkish family who had a (c.869- 1G>A) splicing variant in PSEN1 gene with a rare condition: the variant alzheimer's disease with spastic paraparesis. *Curr Alzheimer Res*. 2022; 19(3): 223-35.
41. Dogan M, Eroz R, Ozturk E. Chorioretinal dystrophy, hypogonadotropic hypogonadism, and cerebellar ataxia: Boucher-Neuhauser syndrome due to a homozygous (c.3524C>G (p.Ser1175Cys)) variant in PNPLA6 gene. *Ophthalmic Genet*. 2021; 42(3): 276-82.
42. Dogan M, Eroz R, Bolu S, Yuce H, Gezirici A, Arslanoglu I, et al. Study of ten causal genes in Turkish patients with clinically suspected maturity-onset diabetes of the young (MODY) using a targeted next-generation sequencing panel. *Mol Biol Rep*. 2022; 49(8): 7483-95.
43. Doğan M, Recep E, Hüseyin Y, Özmerdivenli R. Yeni Nesil Dizileme (YND) hakkında bilinenler (literatür taraması). *Duzce Medical Journal*. 2017; 19(1): 27-30.