

Uşak İli ve Çevresinde B-Talasemi Taşıyıcı Sıklığı

Prevalance of Beta Thalassemia Carriers in Usak Province and Surrounding Areas

Arzu Etem Akağaç* Soycan Mızrak** Gamze Can*** Mustafa Aydınli****
Sembol Yıldırım***** Sefer Erman Yılmaz*****

- * Uşak Özel Öztan Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, Uşak, Türkiye
** Uşak Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, Uşak, Türkiye
*** Acıpayam Devlet Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, Denizli, Türkiye
**** Uşak Halk Sağlığı Merkez Laboratuvarı, Tıbbi Biyokimya, Uşak, Türkiye
***** Giresun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya, Giresun, Türkiye
***** Uşak Halk Sağlığı Merkez Laboratuvarı, Tıbbi Mikrobiyoloji, Uşak, Türkiye

Başvuru Tarihi: 21 Şubat 2019

Kabul Tarihi: 10 Nisan 2019

ÖZET

Amaç: Hemoglobınopatiler içinde talasemi; otozomal resesif geçiş gösteren, hemoglobinin globin zincirlerinden bir ya da bir kaçının sentez hızında azalma veya hiç sentez edilememesi ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur. Talasemiler Akdeniz ülkelerinden başlayarak, Ortadoğu, Hindistan ve Güneydoğu Asya'ya kadar uzanan bir kuşak boyunca yüksek oranda görülmektedir. Bu çalışmada, Uşak ili ve çevresindeki beta talasemi taşıyıcı sıklığını ortaya çıkarmak amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Uşak Halk Sağlığı Müdürlüğü Merkez Laboratuvarına evlilik öncesi sağlık taraması amacıyla başvuran 01.01.2011 ile 31.12.2012 tarihleri arasında talasemi test istemiyle gelen toplam 3324 birey dosyaları retrospektif olarak taranıp dahil edildi. Her bir bireyden 2 mL kan EDTA'lı tüplere alınarak Tosoh Otomatik Glükohemoglobin Analizörü HLC-723G8'(Japan) de kendi kitleriyle Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi (HPLC, High- Performance Liquid Chromatography) yöntemiyle çalışıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 1672 (%50,3)'si kadın, 1652 (%49,6)'si erkek olan toplam 3324 bireyin 100 (%3)'ünde HbA2 seviyeleri % 3,5'in üzerinde idi, yani beta talasemi taşıyıcısıydı. Taşıyıcı olan 100 bireyin 41 (% 41)'i kadın, 59 (% 59)'u erkek idi. Bu bilgilerden yola çıkarak talasemi taşıyıcılığı prevalansı kadınlarda %2,45 ve erkeklerde % 3,57 olarak bulundu.

Sonuç: İlimizin %3 olan prevalans oranı Türkiye genelinde bildirilen talasemi taşıyıcılığı oranıyla (%2.1) kıyaslandığında yüksek bir değer olarak gözükmemektedir. Bu değer, Uşak'ın genel nüfusuna (2012) yansıtıldığı zaman (342.269), ilimizde potansiyel taşıyıcı sayısının 10.268 olması beklenmektedir. β -talasemi tarama programının sadece evlenecek kişilere değil toplumun diğer kesimlerinde özellikle doğurganlık çağındaki nüfusu da kapsayacak şekilde daha genişletilmiş olarak başlatılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Talasemi; Uşak; prevalans

Arzu ETEM AKAĞAÇ: <https://orcid.org/0000-0002-5849-0642>
Sembol YILDIRMAK: <https://orcid.org/0000-0001-5115-0488>

Yazışma adresi: Arzu Etem Akağaç
Uşak Özel Öztan Hastanesi Tıbbi
Biyokimya, Uşak, Türkiye
E-mail: arzuetem@yahoo.com

ABSTRACT

Objective: Thalassaemia among the hemoglobinopathies is a heterogenous group of disorders which transmitted autosomal recessive fashion and result from a reduced or no sythesis of one or more globin chains. Thalassaemias seen with high prevalance in a zone starting from Mediterranean countries to Middle East, India and Southeast Asia. This study aimed to reveal prevalance of beta thalassemia carriers in Usak province and surrounding areas.

Material and Methods: The study was retrospectively conducted between 01.01.2011 and 31.12.2012, thalassemia test request totally 3324 participant who appealed for premarital health screening to Usak Public Health Central Laboratory. 2 mL venous blood sample was taken into EDTA tubes from each participant and worked on Tosoh Automated Glycohemoglobin Analyzer HLC-723G8'(Japan) with its original kits and high-performance liquid chromatography (HPLC) method.

Results: A total of 3324 participant, 1672 (%50,3) women and 1652 (%49,6) men were included in this study and HbA2 levels were found over 3,5% in 100 (3%) participant who called beta thalassemia carriers. A total of 100 carrier, 41 (% 41) was women and 59 (% 59) was men. Based on this information prevalance of thalassemia carriers was found %2,45 in women and % 3,57 in men.

Conclusion: Prevalance rate (3%) of our city appears to be a high value if compare with Turkey general thalassemia carrier prevalance rate of %2,1. When this value is reflected in the general population of Usak (2012, 342.269) the number of potential carriers in our province is expected to be 10.268. We think that β -thalassemia screening programme should be started as expanded not only premarital status, but also to cover other parts of society especially in reproductive age of population.

Key words: Thalassemia; Usak; prevalance

GİRİŞ

Sağlık koşullarının düzeldiği, beslenme bozuklukları ve enfeksiyonlara bağlı çocuk ölümlerinin azaldığı ülkelerde, genetik hastalıklar daha çok dikkat çekmeye başlamıştır. Kalıtsal hastalıklar içinde dünyada en yaygın olan hemoglobinopatilerdir. Hemoglobino-patiler içinde talasemi; otozomal resesif ge-çiş gösteren, hemoglobinin globin zincirle-rinden bir ya da bir kaçının sentez hızında azalma veya hiç sentez edilememesi ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur. Talasemiler Akdeniz ülkelerinden başlayarak, Ortadoğu, Hindistan ve Güneydoğu Asya'ya kadar uzanan bir kuşak boyunca yüksek oranda görülmektedir (1).

WHO yayınlarına göre; dünyada talasemi ve anormal hemoglobin sıklığı %5.1'dir ve yaklaşık 266 milyon taşıyıcı vardır. Yoğun kontrol programları sayesinde bazı ülkelerde sorun çözülsün de yine de her yıl 300.000 üzerinde hasta çocuk dünyaya gelmektedir. Bu çocukların büyük bir bölümü daha tanı konmadan ya da tedaviye başlanılmadan kaybedilmektedir (2). Akdeniz kuşağında yer alan ülkemizde de talasemi önemli bir sağlık

sorunudur. Talasemi çeşitli ülkelerde ve aynı ülkenin farklı bölgelerinde dağılım bakımın-dan heterojenite göstermektedir. Ülkemizdeki talasemi konusundaki ilk çalışmalar Prof. Dr. M. Aksoy tarafından yapılmıştır. Türkiye genelinde HbA2 yüksekliği ile seyreden β -talasemi prevalansı

%2.1 olmakla beraber bölgelere göre %0.6 ile 10.7 arasında değişmektedir (3). Akdeniz (%2.2-10.7), Ege (%3.97) ve Trakya (%6.44) bölgesinde sık; İç Anadolu (%0.9-3.76), Güneydoğu Anadolu (%0.5), Doğu Anadolu (%0.6-2.6) ve Karadeniz (%0.6) bölgesinde seyrek (1,2,4,5) olduğu bildirilmiştir. Tablo 1'de Türkiye'deki evlilik öncesi bazı tarama çalışmaları gösterilmiştir.

Eğer ebeveynlerden ikisi de taşıyıcı ise doğacak her çocuk; %25 olasılıkla sağlıklı, %50 olasılıkla kendileri gibi taşıyıcı, %25 olasılıkla da hasta olabilir. Ebeveynlerden yalnız biri taşıyıcı ise doğacak her çocuk; %50 sağlam, %50 taşıyıcı olma ihtimali vardır. Otozomal resesif geçtiği kabul edilen hastalıklarda taşıyıcılar genellikle sağlıklıdır. Ancak kendileri gibi bir taşıyıcı ile evlendikleri zaman, çocuklarında belli oranda hastalık

görülmür. Bu yüzden talasemili bir çocuğun doğmasını önlemek, öncelikle taşıyıcıların saptanması ile mümkündür. Talasemi taşıyıcılığı tarama testi ile ortaya konabilmektedir. Hastaların tedavisinin ne kadar güç, aile ve çocuk için ne kadar bezdirici olduğu düşünülecek olursa, tanının ve koruyucu tedavinin önemi daha kolay anlaşılır. Bu tür kalıtsal hastalıklardan korunmada en etkili yöntemler; toplum eğitimi, taşıyıcıların taranması, genetik danışma, doğum öncesi tanı yöntemleridir (6,7).

Oldukça küçük ve yapısal olarak basit olan β -globin geni her bireyin genomunda 11. kromozomda, her bir homolog kromozom üzerinde birer tane olmak üzere iki tanedir. Eğer bir tane hatalı β -globin geni varsa β -talasemi minor veya β -talasemi taşıyıcısı, iki gende hatalı ise β - talasemi major hastalığı meydana gelir (8).

β -talasemi minörün laboratuvar bulguları Hb elektroforezi vakaların %90'ından fazlasında HbA2'nin %3.4'ten %7'ye kadar yükseldiğini gösterir ve bu bulgu tanı koydurucudur. Vakaların %50'sinde HbF'de %2-6 arasında hafif artış görülür. Az sayıda vakada ise HbA2 düzeyi normal, ancak HbF %5-15 oranlarında artmıştır (9). Periferik kan yaymalarında eritrositlerde hipokromi, mikrositoz, anizositoz, poikilositoz, target cell ve bazofilik stipling olabilir (10).

Hematolojik hastalıklarının tanısında tam kan sayımı ve periferik kan yayma incelemesi özellikle anemili hastanın ilk değerlendirilmesinde, ayırıcı tanısında ve daha sonra istenecek olan testlerin seçiminde yönlendirici, basit ve hızlı sonuçlanan testlerdir. Tam kan sayımı değerlendirmesinde hemoglobinin miktarından sonra dikkat edilmesi gereken önemli parametre eritrositlerin büyüklükleri hakkında bilgi veren ortalama eritrosit hacmi (MCV)'dir. Ayrıca ortalama eritrosit hemoglobini (MCH), ortalama hemoglobin yüzdesel miktarı (MCHC), eritrosit sayısı (RBC) ve eritrosit dağılım genişliğinin (RDW) de ayrı ayrı değerlendirilmesi gerekmektedir (11).

HPLC ile HbA, HbA2 ve HbF miktar tayini ve diğer varyant hemoglobinlerin tanımı ve

miktar tayini yapılabilir. β -talasemi taşıyıcılık tanısında pahalı, ancak hızlı ve kesin bir yöntemdir. Testin spesifitesi %100 dür. Tek basamakta anormal hemoglobinleri ve HbA2'yi ölçmektedir. Bununla birlikte HbS varlığında HbA2 miktarını tam olarak tayin edemeyebilir. Ayrıca, HbA2-HbE ayırımı mümkün olamayabilir. Böylece E/ β 0 talasemi ile homozigot HbE ayırımı güçleşir (12).

Bu çalışmada, Uşak ili ve çevresindeki β -talasemi taşıyıcı sıklığını ortaya çıkarmak amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Uşak Halk Sağlığı Müdürlüğü Merkez Laboratuvarına evlilik öncesi sağlık taraması amacıyla başvuran 01.01.2011 ile 31.12.2012 tarihleri arasında talasemi test istemiyle gelen toplam 3324 birey dosyaları retrospektif olarak taranıp dahil edildi. Çalışmamızın yerel etik izini Sağlık Bakanlığı Uşak Devlet Hastanesi Bilimsel Çalışmalar Değerlendirme Komisyonundan alındı. Uşak Devlet Hastanesi'nden yönlendirilen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Her bir bireyden 2 mL kan EDTA'lı tüplere alınarak Tosoh Otomatik Glikohemoglobin Analizörü HLC-723G8' (Japan) de kendi kitleriyle Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografi (HPLC, High- Performance Liquid Chromatography) yöntemiyle çalışıldı. Bu yöntem ile ayırım hemoglobin komponentleri arasındaki iyonik aktivitelerin farklarına dayanan karşılıklı katyon değişim kolonuyla 6 dakikada elde edildi. HbA2 > 3.5 olan bireyler beta talasemi taşıyıcısı olarak kabul edildi.

İstatistik analizler SPSS 11.5 paket programıyla yapıldı. β -talasemi taşıyıcılarının bazı laboratuvar parametreleri $\text{ort} \pm \text{SD}$ olarak verildi. Grupların verileri arasındaki ilişkilerin belirlenmesi için Student's t test kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 1672 (%50,3)'si kadın, 1652 (%49,6)'si erkek olan toplam 3324 bireyin 100 (%3)'ünde HbA2 seviyeleri % 3,5'un üzerinde idi yani β -talasemi taşıyıcı-

şıydı. Taşıyıcı olan 100 bireyin 41 (% 41)'i kadın, 59 (% 59)'u erkek idi. Bu bilgilerden yola çıkarak talasemi taşıyıcılığı prevalansı kadınlarda %2,45 ve erkeklerde % 3,57 olarak bulundu. 6 Hb D (%6) tespit edilmiş, Hb C ve Hb S tespit edilmemiştir.

Taşıyıcı olan bireylerin bazı parametreleri cinsiyete göre ort±SD ve p değerleri Tablo 2'de verilmiştir.

Bulduğumuz prevalans değeri (%3), Uşak'ın genel nüfusuna (2012) yansıtıldığı zaman (342.269), bu ilimizde potansiyel taşıyıcı sayısının 10.268 olması beklenmektedir.

Genetik hastalıklar içinde dünyada en yaygın olanı herediter hemoglobinopatilerdir. Bunlar içinde talasemi otozomal resesif geçiş gösteren ve hemoglobin molekülünü medya-

na getiren globin zincirlerinden birinin ya da daha fazlasının yapılamaması ya da eksik sentezlenmesi ile karakterize hastalıklar grubudur (13). Anormal β genini taşıyan ve β -talasemi taşıyıcısı olarak isimlendirilen kişiler, genellikle sağlıklı görünümündedirler. Bu nedenle β -talasemi önlemenin günümüz için tek yolu taşıyıcıların belirlenmesi ve prenatal tanının gerçekleştirilmesidir. Taşıyıcıların ortaya çıkarılmasında toplum taramalarının önemi büyüktür. Akdeniz ülkesi olmaları nedeniyle talasemi taşıyıcılık oranları ülkemize göre daha yüksek olan İtalya, Yunanistan ve Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti (KKTC) tarama çalışmaları ve doğum öncesi tanı yöntemleri uygulayarak, hasta çocuk doğumunu sifıra yakın rakamlara indirmeyi başarmışlardır (14).

Tablo 1. Yıllara göre Türkiye'deki evlilik öncesi tarama çalışmaları

| İl | Yazar/Yıl | Taranan kişi sayısı | β -talasemi taşıyıcı prevalansı |
|---------------|------------------------|---------------------|---------------------------------------|
| İçel | Kılınc M et al.* 1999 | 6746 | % 3.1 |
| Denizli | Keskin A et al. 2000 | 19804 | % 2.6 |
| Kahramanmaraş | Güneş TY ve ark.2001 | 1491 | %0,68 |
| Denizli | Bolaman Z et al. 2001 | 14200 | % 2.2 |
| Hatay | Gali E et al. 2001 | 10207 | % 3 |
| Mersin | Tosun F ve ark.2006 | 79000 | %2,04 |
| Konya | Güler E et al. 2007 | 72918 | % 2 |
| Erzurum | Acemoğlu H et al. 2008 | 1610 | % 0.68 |
| Kahramanmaraş | Güler E et al. 2008 | 11040 | % 2.3 |
| Kocaeli | Sarper N et al. 2009 | 88888 | % 0.89 |
| Kadirli | Ulutaş ve ark.2014 | 1994 | %4,91 |
| Hatay | Oktay G ve ark. 2014 | 70226 | %6 |

*Okul ve diğer popülasyonu da içermektedir.

Referanslar: 28,24,30,25,31,32,17,33,29,34,35,36

Tablo 2. Talasemi taşıyıcılarının bazı laboratuvar parametreleri.

| | ort±SD | Kadın ort±SD | Erkek ort±SD | p |
|----------------|-------------|--------------|--------------|--------|
| Hb(n=97) | 12,4±1,7 | 11,5±,2 | 13,8±1,3 | 0,000* |
| HbA2(n=100) | 7,98±11,6 | 6,8±9,3 | 8,9±13,2 | 0,365 |
| HbA(n=100) | 76,47±10,08 | 76,5±10,7 | 76,0±10,0 | 0,805 |
| HbF(n=100) | 1,58±0,98 | 1,6±0,8 | 1,4±0,8 | 0,365 |
| Hct(n=97) | 38,3±5,0 | 35,6±3,2 | 42,4±3,9 | 0,000* |
| MCV(n=97) | 68,6±7,6 | 68,1±6,9 | 70,1±8,5 | 0,241 |
| RBC(n=97) | 5,6±0,7 | 5,2±0,4 | 6,1±,6 | 0,000* |
| Fe(n=52) | 89,2±37,7 | 83,0±37,2 | 116±31,9 | 0,010* |
| Ferritin(n=27) | 53,0±36,2 | 50,8±37,0 | 71,8±40,0 | 0,327 |

TARTIŞMA

Hemoglobinopati hastalıkları Türkiye’de önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Ülkemizde hemoglobinopatilerin yüksek oranda görüldüğü bölgelerde yapılan tarama ve bilgilendirme çalışmalarıyla β -talasemili ya da orak hücre anemili çocuk doğum sıklığında belirgin azalmalar sağlanmıştır [15,16,17, 18-23].

İlimize komşu olan Denizli ilinde β -talasemi sıklığı yapılan birkaç çalışmada % 2,6-3,7 arasında bulunmuştur (24-26). Bizim çalışmamızda bulduğumuz % 3 oranı bu çalışmalarla uyum göstermektedir. Bizim çalışmamızda erkeklerde kadınlara göre daha yüksek bir prevalans değeri saptanmıştır. İlimizde β -talasemi mutasyonlarının detaylı olarak incelendiği araştırmaların yapılması ulusal veri tabanına katkı sağlayarak talasemi kontrol programına yardımcı olabilir.

Ülkemiz akraba evliliği oranı %24, doğu illerinde çok daha yüksek olan bir ülkedir. Hemoglobinopati taraması 2018 itibariyle ülkemizde şu an sadece 41 ilde evlilik öncesi yapılabilmektedir. %3-4 gibi bir insidansla halen ülke ekonomimize ciddi yükü olan bir hastalık olmaya devam etmektedir (28). Toplumun akraba evliliği konusunda bilgilendirilip eğitilmesinin faydalı olacağını düşünüyoruz. Ayrıca taşıyıcı olduğu saptanan bireylerin akrabalarının da β -talasemi taşıyıcılığı açısından değerlendirilmesi faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Weatherall DJ, Clegg JB. The Thalassemia Syndromes. 4th Ed. Oxford: Blackwell Scientific Publ. 237-286, 2001.
2. Yaprak I: Beta Talasemi tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. STED. 2004;13(2): 58-59.
3. Aksoy M. Türkiye’de Talaseminin Tarihçesine Kısa Bir Bakış. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1991;34:1-8.
4. Cao A, Rosatelli C, Pirastu M and Galanello R. Thalassemia in Sardinia. Molecular pathology, phenotype, genotype correlation and prevention. Am J Pediatr Hematol Oncol 1991;13(2): 179-188.
5. Weatherall DJ. Abnormal haemoglobins in the neonatal period and their relationship to thalassemia. Br J Haematol 1963;9: 265.

Tarama programlarına taşıyıcı bireylerin eğitimi, prenatal tanı konusunda bilgilendirilmesi ve genetik konsültasyon eklenebilir. Günümüzde prenatal ve preimplantasyon (in vitro fertilizasyon) tanı yöntemleri ile talasemik hasta çocuğun doğması önlenemez.

Preimplantasyon Genetik Tanı riskli çiftlerde fetüsün etkilenmediğinden emin olunabilecek tek yoldur. Talasemi gibi tek gen bozukluklarının uterusu embriyo yerleştirilmeden önce tanı konmasını sağlar. Böylece invaziv prosedür ve gebeliğin sonlandırılma riskiyle bağlantılı konvansiyonel prenatal tanıdan kaçınılmış olunur. Bu belki gebeliğin sonlandırılmasını çeşitli nedenlerle istemeyen çiftler için kabul edilebilir (37).

Uşak ili ve çevresinde yaşayan 3324 vaka üzerinde yapılan çalışmamızda β -talasemi taşıyıcılık oranını % 3 olarak tespit ettik (n=100). Yaptığımız literatür taraması çerçevesinde çalışmamız Uşak ili için yapılmış bir ilk çalışmadır ve ilimiz için önem arz etmektedir. Bu oran Türkiye genelinde bildirilen talasemi taşıyıcılığı oranıyla (%2.1) kıyaslandığında yüksek bir değer olarak gözükmektedir. Çalışmamız ülkemiz içinde bir talasemi prevalansı veri kaynağı olarak literatüre katkı sağlamaktadır. İlimizde β -talasemi tarama programının sadece evlenecek kişilere değil toplumun diğer kesimlerini de özellikle doğurganlık çağındaki nüfusu da kapsayacak şekilde daha genişletilmiş olarak başlatılması gerektiğini düşünmekteyiz.

6. Gümrük F: Hemoglobin ve Hemoglobinopatiler, İliçin G., Biberöglü K., Süleymanlar G., Ünal S.(editörler): İç Hastalıkları. 2. baskı. Güneş kitabevi. Ankara. 1843-1854, 2003.
7. Olivieri N. The β -Thalassemias. New Eng J Med 1999; 341: 99-109.
8. Harvey RA, Champe PC. Talesemiler. In Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E (Çevirenler) Biyokimya 2.Baskı, İstanbul; Tayf Ofset 1997: s. 37.
9. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). Talasemiler. In Pediatri. Üçüncü baskı, Cilt 2, İstanbul; Nobel Tıp Kitabevi 2002: s.1059-1061.
10. İliçin G, Biberöglü G, Süleymanlar G (Editörler). Hemoglobin ve Hemoglobinopatiler. Talasemi. İç Hastalıkları. 2. Baskı, Ankara; Güneş Kitabevi 2003: s.1847-1853.

11. Albayrak D, Albayrak C. Anemik hastada iyi öngörü Türk Pediatri Arşivi 2009; 6: 1-5.
12. Tunç B. Tarama Programları Ve Yöntemleri. www.talasemifederasyonu.org.tr
13. Dinçol G, Aksoy M, Erdem Ş. Beta-thalassemia with increased haemoglobin A2 in Turkey. A study of 164 thalassemia heterozygotes. Hum Hered 1979; 29:272-278.
14. Cao A, Furbetta M, Galanello R, Melis A, Angius A. et al. Prevention of Homozygous Beta-Thalassemia by Carriers Screening and Antenatal Diagnosis in Sardinia. Am J Hum Genet 1981;33: 592.
15. Canatan D, Kose MR, Ustundag M, Haznedaroglu D, Ozbas S. Hemoglobinopathy control program in Turkey. Community Genet 2006; 9(2):124-6.
16. Cürük MA, Zeren F, Genç A, Ozavci-Aygün S, Kiling Y, et al. Prenatal diagnosis of sickle cell anemia and beta-thalassemia in southern Turkey. Hemoglobin 2008; 32(6):525-30.
17. Guler E, Caliskan U, Ucar Albayrak C, Karacan M. Prevalence of beta-thalassemia and sickle cell anemia trait in premarital screening in Konya urban area, Turkey. Pediatr Hematol Oncol 2007; 29(11):783-5.
18. Altay C, Oner C, Oner R, Gumruk F, Mergen H, et al. Effect of alpha-gene numbers on the expression of beta-thalassemia intermedia, beta-thalassemia and delta beta-thalassemia traits. Hum Hered 1998; 48(3):121-5.
19. Genc A, Tastemir Korkmaz D, Buyukleyla M, Celiker M. Prevalence and molecular analysis of beta-thalassemia in Adiyaman, Turkey. Hemoglobin 2012; 36(2):131-8.
20. Guvenc B, Canataroglu A, Unsal C, Yildiz SM, Turhan FT, et al. beta-Globin chain abnormalities with coexisting alpha-thalassemia mutations. Arch Med Res 2012; 8(4):644-9.
21. Irken G, Oren H, Undar B, Duman M, Gulen H, et al. Analysis of thalassemia syndromes and abnormal hemoglobins in patients from the Aegean region of Turkey. Turk J Pediatr 2002; 44(1):21-4.
22. Karakukcu C, Kocer D, Altuner Torun Y, Karakukcu M, Yokus O, et al. Premarital hemoglobinopathy screening in Kayseri: a city in Middle Anatolia region of Turkey. Pediatr Hematol Oncol 2012; 34(2):49-52.
23. Uysal A, Genc A, Tasyurek N, Turkyilmaz B. Prevalence of betathalassemia trait and abnormal hemoglobin in premarital screening in the province of Izmir, Turkey. Pediatr Hematol Oncol 2013; 30(1):46-50.
24. Keskin A, Turk T, Polat A, Koyuncu H, Saracoglu B. Premarital screening of beta-thalassemia trait in the province of Denizli, Turkey. Acta Hematol 2000; 104:31-3.
25. Bolaman Z, Enli Y, Köseoğlu M, Koyuncu H, Aslan D. Prevalance of beta thalassemia trait in Denizli. Turk J Hematology 2001;18:85-8.
26. Sözmen M, Uysal Z, Yeşil N, Akar N, Arcasoy A. Denizli'de anormal hemoglobin ve hemoglobin A2 yüksekliği ile karakterize beta talasemi taşıyıcılığı araştırması. Ankara Tıp Mecmuası 1990;43:959-64.
27. Türkiye Anne, Çocuk ve Ergen Sağlığı Enstitüsü. Evlilik Öncesi ve Yenidoğan Taramaları Mevcut Durum ve Genişletme Modelleri 2018. <http://www.tuseb.gov.tr/tacese>
28. Kılınç M, Koçak F, Yüreğir G. İçel ilinde Orak hücre anemisi ve beta talasemi taşıyıcılık sıklığı. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1999; 24: 62-65. 5.
29. Güler E, Davutoğlu M, Karabiber H, Çelik M, Ekerbiçer HÇ, Paksoy MF. Kahramanmaraş İlinde Evlilik Öncesi Hemoglobinopati Taraması Sonuçlarının Değerlendirilmesi. TAF Prev Med Bull 2008; 7(3):243-244.
30. Güneş TY, Kılınç M, Ekerbiçer H, Bilaloğlu N, Tekin N. Screening of Hemoglobinopathies in Kahramanmaraş, Turkey. Turk J Haematol 2001;18(2):79-83.
31. Gali E, Polat G, Doğdu Ö, Akgöl M, Parlar A, Yüreğir G. Hatay ilinde Evlilik Öncesi Hemoglobinopati Taraması Sonuçlarının Değerlendirilmesi. MEÜ Tıp Fak Derg 2001;3:305-10.
32. Tosun F, Bilgin A, Kızılök A, Arpacı A, Yüreğir GT. Five-Year Evaluation of Premarital Screening Program for Hemoglobinopathies in the province of Mersin, Turkey. Turk J Haematol 2006;25:84-89.
33. Acemoğlu H, Beyhun NE, Vancelik S, Polat H, Guraksin A. Thalassaemia screening in a non-prevalent region of a prevalent country (Turkey): is it necessary? Public Health.2008 Jun;122(6):620-4.
34. Sarper N, Şenkal V, Güray F, Şahin Ö, Bayram J. Premarital Hemoglobinopathy screening in Kocaeli, Turkey: A Crowded Industrial Center on the North Coast of Marmara Sea. Turk J Hematol 2009;26:62-6.
35. Ulutaş KT, Şahbaz F, Sarıcı İŞ, Uluganyan M, Akçimen B, Çelik M, Can Y, Kuru İ. Evlilik Öncesi Hemoglobinopati Taraması: Kadiri, Türkiye beta-talasemi açısından riskli bir bölge mi? Turk J Biochem 2014;39(3):357-361.
36. Oktay G, Acıpayam C, İlhan G, Karal Y, Sakallı G, Yılmazoğlu N, Basun S. The results of Hemoglobinopathy screening in Hatay, the southern part of Turkey. J Clin Anal Med 2016;7(1): 6-9.
37. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK 3 rd Edition, 2016.