

HEMOGLOBİNOPATİLERDE SORUNLU VAKALARIN ANALİZİ

Ahmet Genç, Filiz Zeren, Mehmet Akif Çürük

Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, 01330 Adana

Hemoglobin molekülünün yapısında yer alan globin zincirleri üzerindeki aminoasit değişikliği sonucu Hb varyantları meydana gelmektedir. Dünyada bugüne kadar 925 varyant tanımlanmış olup bunlardan 42 tanesi ülkemizde de gösterilmiştir. Hb varyantların pek çoğunun fonksiyonu normal olup, klinik bir septom göstermezler. Ancak bazı varyantların yapısal özelliklerine bağlı olarak kırmızı hücre içinde polimerleşme (HbS), kristallenme (HbC) veya dayanıksız olmaları nedeniyle hemolitik anemiye neden olmaktadır. Anormal hemoglobinlerin yeryüzündeki dağılımı coğrafi bölgeler ve etnik gruplara göre değişim göstermektedir. Dünyada milyonlarca insanın etkilendiği Hb varyantlarından yaygın olanları sırasıyla HbS, HbD, HbE ve HbC'dir.

Anormal hemoglobin taşıyan kişilerin genetik ve hematolojik bulguları

Cins/Yaş	RBC 10 ¹² /L	Hb g/dL	Hct %	MCV fL	MCH Pg	MCHC g/dL	Hb Tipi	β-globin Genotipi
E-6	4.65	13.7	39.1	84.0	23.6	25.3	AS	AS
E-40	5.07	14.4	43.0	84.9	28.4	33.4	AS	AS
E-34	5.19	14.2	41.4	79.6	27.3	34.3	AS	AS
K-33	4.18	10.8	33.6	80.4	25.8	32.0	AS	AS
K-25	4.91	12.4	40.6	82.5	25.2	30.6	AS	AS
E-32	5.69	14.9	46.0	80.8	26.2	32.4	AD	AD
K-19	5.70	13.9	44.7	80.9	29.2	31.5	AD	AD
E-27	4.71	14.1	44.5	94.3	29.9	31.7	AD	AD
K-28	4.08	11.4	34.4	84.3	27.9	33.1	AD	AD
E-28	5.40	15.8	47.1	87.2	28.3	33.6	AD	AD
K-28	3.92	11.7	33.3	84.8	29.8	35.2	AD	AD
K-31	4.66	11.0	33.1	71.1	23.7	33.4	AE	AE
K-28	3.85	10.0	30.5	79.1	25.9	32.8	AE	AE
E-37	5.44	13.8	21.5	76.5	25.3	33.3	AE	AE
E-28	4.36	11.0	34.0	77.8	25.1	31.8	AE	AE
K-34	4.47	10.7	34.4	77.0	24.0	31.1	AE	AE
K-22	6.06	16.5	46.7	77.0	27.2	35.3	AC	AC
E-34	5.70	16.1	45.2	77.4	27.6	35.6	AC	AC
K-25	5.00	12.9	38.2	76.3	25.9	33.9	AC	AC
E-21	5.84	16.6	45.9	78.6	28.4	26.2	AC	AC
E-35	5.40	16.3	45.5	79.1	28.3	35.7	AC	AC

Türkiye'nin güneyinde yer alan Çukurova bölgesinde HbS [$\beta 6; \text{Glu} \rightarrow \text{Val}$ (GAG \rightarrow GTG)] taşıyıcı sıklığı ortalama %8.2 olarak belirlenmiştir. HbAS dağılımı bazı yörelerde %44'e kadar ulaşmakta olup sadece ülkemizin güneyinde görülmektedir. HbS taşıyıcılarında, hipoksi gibi ekstrem koşullarda oluşan intravasküler sikling dışında herhangi bir klinik bulgu gözlenmemiştir. Homozigot kişilerde (HbSS) ise orak hücre anemisine neden olmaktadır. HbS taşıyıcıları kan sayımı ile tespit edilemezken elektroforez veya oraklaşma testi ile kolayca belirlenebilmektedir.

Beta talaemiye ülke genelinde rastlanmakta olup, dağılımı yöreden yöreye değişim göstermektedir. Çukurova bölgesinde beta talasemi taşıyıcı sıklığı %3.9 oranında bulunmuştur. Genetik heterojenitesi oldukça fazla olup dünyada 200 den fazla mutasyon belirlenmiştir. Türkiye'de bu sayı 40'ı aşmış, ülkenin güneyinde ise 20 tanedir. HbS ile β -talasemi allelini birlikte taşıyan hastaların kliniklerin ağır seyrettiği bilinmektedir. Çukurova bölgesinde sık görülen HbS'in beta talasemi ile birlikte görüldüğü çok sayıda HbS- β - talasemili hasta teşhis edilmiştir.

HbSS, beta talasemi trait ve HbS- β -talasemili hastaların hematolojik değerleri

Cins/Yaş	RBC 10 ¹² /L	Hb g/dL	Hct %	MCV fL	MCH Pg	MCHC g/dL	Hb Tipi	HbF %	β -globin Genotipi
K-21	2.22	7.4	22.6	102.0	33.6	32.9	SS	0.3	SS
E-15	5.03	10.7	34.3	68.2	21.4	31.3	SS(F)	9.5	SS
E-17	2.76	8.0	24.8	89.8	28.9	32.2	SS	1.1	SS
K-7	3.56	11.0	31.5	96.8	30.9	31.9	SS(F)	14.5	SS
K-26	4.55	10.0	31.5	67.9	20.6	31.7	AA A ₂ :5	1.0	A/IVSI-110
E-2	3.55	8.8	29.4	64.5	19.4	30.1	SS	2.0	S/IVSI-110
E-30	6.81	11,1	42.0	61.2	18.4	30.0	AA A ₂ :4	1.0	A/IVSI-1
K-17	4.16	8.5	29.5	70.9	20.6	30.7	SS(F)	3.4	S/IVSI-1
K-28	5.21	11.0	34.9	67.4	21.7	31.9	AA A ₂ :4	1.0	A/Fsc5
K-6	2.99	9.5	28.9	96.4	31.7	32.9	SS	0.9	S/Fsc5
K-22	5.10	11.1	36.5	72.6	22.5	31.5	AA A ₂ :4	2.0	A/IVSI-6
E-12	6.10	13.1	39.5	67.6	22.5	37.5	SS	1.7	S/IVSI-6
K-23	5.03	10.5	33.0	65.6	20.9	31.8	SF	15.8	S/IVSI-5
E-20	2.75	6.0	19.4	70.5	21.6	30.7	SF	10.0	S/Cd39

HbS den sonra en çok tespit edilen anormal hemoglobin D-Los Angeles [$\beta 121; \text{Glu} \rightarrow \text{Gln}$ (GAA \rightarrow CAA)] olup, görülme sıklığı %0.2 olarak belirlenmiştir. Homozigot olgular genellikle asemptomatiktir. HbD taşıyıcıları ve bunların homozigot olduğu vakalarda önemli derecede anemi yoktur. Bununla birlikte HbD nin HbS ile birlikte olduğu çift heterozigot kişilerde hastalık gözlenmektedir. Bu varyantın beta talasemi ile birlikte olduğu insanlarda hafif derecede anemi görülmektedir.

HbDD, HbD- β -talasemi ve HbE- β -talasemili hastaların hematolojik değerleri

Cins/Yaş	RBC 10 ¹² /L	Hb g/dL	Hct %	MCV fL	MCH Pg	MCHC g/dL	Hb Tipi	HbF %	β -globin Genotipi
E-33	4.24	11.4	32.8	77.5	26.8	34.6	DD	0.4	DD
K-27	4.67	11.7	39.2	73.3	25.1	34.2	DD	1.7	DD
E-9	2.67	6.6	22.7	85.0	24.6	28.9	SD	0.9	D/S
K-18	6.06	12.3	39.8	65.5	20.3	30.9	DD	1.4	D/IVSI-1
E-25	5.98	12.2	39.6	66.2	20.4	30.8	DD	2.3	D/Fsc5
K-48	5.34	11.1	33.9	63.4	20.8	32.9	DD	1.1	D/IVSI-110
K-11	5.98	12.1	38.6	64.6	20.3	31.3	DD	1.7	D/IVSI-110
E-15	4.67	8.5	28.1	60.1	18.2	30.4	EE	1.2	E/IVSI-6
E-17	5.18	11.7	37.9	73.2	27.7	31.0	SE	2.2	E/S

HbE üçüncü sıklıkta gözlenen bir varyant olup, mutasyon noktası beta globin geninin 26. kodonundaki (β 26 GAG \rightarrow AAG) Glu \rightarrow Lys değişimi ile meydana gelmektedir. Bu mutasyon sonucu β^E globin mRNA'sı da splicing esnasında azalmakta olup hafif düzeyde talasemiye neden olmaktadır. Taşıyıcıların eritrositleri hafif hipokrom ve mikrositerdir. Eti Türklerinde HbE'nin taşıyıcı sıklığı %0.16-2.4 olarak tespit edilmiştir. HbE gibi özellik taşıyan ve talasemik olmayan HbE-Saskatoon [β 22(B4) Glu \rightarrow Lys (GAA \rightarrow AAA)] ile HbG-Coushatta [β 22(B4) Glu \rightarrow Ala (GAA \rightarrow GCA)] varyantları da birkaç vakada tespit edilmiştir. HbE ile beta talasemi allelini birlikte taşıyan kişilerin kliniği β - talasemi intermedia ile major arasında bir seyir göstermektedir.

Homozigot ve heterozigot HbE-Saskatoon ile HbAG-Coushatta taşıyan kişilerin sonuçları

Cins/Yaş	RBC 10 ¹² /L	Hb g/dL	Hct %	MCV fL	MCH Pg	MCHC g/dL	HbTipi Elektroforez/HPLC		β -globin Genotipi
E-22	5.99	15.1	44.6	74.5	25.3	33.9	AE	AD	AE-Saskatoon
K-25	4.28	12.4	36.3	84.9	29.0	34.1	EE	DD	EE-Saskatoon
K-20	4.46	11.0	34.1	76.5	24.7	32.3	AS	AE	AG-Coushatta
K-23	4.64	12.5	38.2	82.4	26.9	32.7	AS	AE	AG-Coushatta

Çukurova bölgesinde alfa talasemi insidansı yaklaşık %3 kadardır. Bu toplumunda birkaç delesyon ve nondelesyonel alfa talasemi determinantı bulunmaktadır. Beş farklı gen delesyonu [α -thal-1 (MED I: -17.4 kb, MED II: -26.5 kb and -20.5 kb) -- / $\alpha\alpha$ ve α -thal-2 (-3.7 kb and -4.2 kb) - α / $\alpha\alpha$], α 2 globin geni üzerinde iki farklı PolyA (PA1 ve PA2) mutasyonu ve beş nükleotidik (-5nt) delesyon, α -1 β lobin geni üzerinde (CD59, GGC \rightarrow GAC) bir nokta mutasyonu sonucu oluşan dayanıksız Hb Adana varyantı tespit edilmiştir. Ağır alfa talasemi taşıyıcıları, yapılan hematolojik testlerle kolayca belirlenirken sessiz taşıyıcıların tespiti oldukça zordur.

Hafif ve ağır alfa talasemi taşıyıcılarının hematolojik değerleri aşağıda gösterilmiştir

Cins/Yaş	RBC 10 ¹² /L	Hb g/dL	Hct %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Hb Tipi	Hb A ₂ %	Alfa talasemi Genotipi
Erkek n:5	4.82	13.9	44	92.3	28.8	31.2	AA	2.5	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$
Kadın n:7	4.69	13.6	43	93.2	29.0	31.1	AA	2.5	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$
E-12	5.26	12.5	41	77.9	23.8	30.5	AA	2.1	$-\alpha(3.7)/\alpha\alpha$
K-22	4.57	11.9	36	80.0	26.0	32.6	AA	3.0	$-\alpha(4.2)/\alpha\alpha$
K-25	5.25	10.8	35	70.2	21.4	30.4	AA	2.0	$-(17.4)/\alpha\alpha$
E-14	6.64	12.7	42	63.7	19.1	30.0	AA	1.9	$-(20.5)/\alpha\alpha$
K-43	5.57	10.9	37	67.9	19.6	28.8	AA	2.4	$-(26.5)/\alpha\alpha$
E-15	4.47	12.8	38	85.6	28.5	33.3	AA	1.4	$\alpha\alpha/\alpha^{Snt}\alpha$
E-28	5.22	13.3	46	89.1	25.5	28.6	AA	2.5	$\alpha\alpha/\alpha^{PA1}\alpha$
K-29	5.20	13.4	42	80.9	25.8	31.8	AA	1.9	$\alpha\alpha/\alpha^{PA2}\alpha$

Sessiz ($-\alpha/\alpha\alpha$) ve ağır alfa talasemi ($--/\alpha\alpha$) mutasyonlarını taşıyan kişiler tamamen sağlıklı olup bu mutasyonları taşıyan kişilerin evlenmesi ile her iki mutant allele sahip çocukların doğma olasılığı %25 dir. Genotip olarak, α -thal-1 ve α -thal-2 mutasyonlarını birlikte taşıyan ve sadece bir sağlam alfa geni bulunan ($--/\alpha$) vakalarda HbH (β_4) hastalığı meydana gelmektedir. Kan sayımı yapıldığı zaman belirgin bir anemi, taze kan örnekleri kullanıldığında elektroforez ile HbH bantı gözlenmektedir. Klinik olarak, derin bir anemiye sahip olan HbH hastaları genellikle tranfüzyona gereksinim duymazlar. Ancak bir enfeksiyon veya diğer nedenlerle birlikte olduğu durumlarda kan almaları gerekebilir. İki ağır taşıyıcının evlenmesi sonucu α -thal-1 mutasyonlarının kombinasyonları veya homozigot durumlarında ($--/--$) hiç alfa globin geni bulunmadığı için yaşam mümkün değildir. Bu vakalar doğmadan önce veya doğumdan hemen sonra (hidrops fetalis) kaybedilir. Kan örnekleri incelendiği zaman Hb elektroforezinde Hb Bart's (γ_4) gözlenmektedir.

Alfa genleri normal olan, Orak Hücreli Anemi taşıyıcılarında HbA oranı ortalama %60, HbS ise %40 olarak belirlenmiştir. Alfa talasemi varlığında, HbS'in aktif alfa gen sayısı ile orantılı olduğu gösterilmiştir. Bu durumda alfa gen sayısına paralel olarak kısıtlı miktarda alfa globin sentezlenmektedir. Normal miktarda üretilen beta globinlerden β^A , elektrik yükü nedeni ile β^S den daha hızlı α globin bağlayarak, $\alpha\beta^S$ dimerinin $\alpha\beta^A$ miktarından daha az bulunmasına neden olmaktadır. Alfa globin zincirinin azalması orak hücreli anemi taşıyıcılarında HbS miktarını azaltırken, homozigot kişilerde (HbSS) oraklaşmayı önleyerek hastalığın klinik seyrini hafiflettiği bilinmektedir.

HbAS'li kişilerde farklı alfa talasemi genotipleri ile hematolojik değerleri

Cins/Yaş	RBC 10 ¹² /L	Hb g/dL	Hct %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Hb Tipi	Hb A ₂ %	Alfa talasemi Genotipi
K-30	4.79	14.0	44	92.3	29.2	31.7	AS	3.1	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$
E-33	4.48	13.0	40	90.6	29.0	32.0	AS	3.5	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$
K-7	5.01	13.4	44	88.8	26.7	30.1	AS	3.5	$-\alpha(3.7)/\alpha\alpha$
K-27	4.63	12.3	40	86.4	26.6	30.7	AS	3.3	$-\alpha(4.2)/\alpha\alpha$
E-32	6.22	13.7	43	70.2	22.0	31.3	AS	4.0	$--(17.4)/\alpha\alpha$
K-29	5.20	10.4	33	63.9	20.0	31.3	AS	3.3	$--(20.5)/\alpha\alpha$
E-14	5.16	11.3	35	69.6	21.9	31.5	AS	3.7	$--(26.5)/\alpha\alpha$
E-52	5.95	17.8	54	90.9	29.9	32.9	AS	3.3	$\alpha\alpha/\alpha^{PA2}\alpha$
K-20	5.70	9.2	31	55.5	16.1	29.0	AS	1.2	$--(17.4)/-\alpha(3.7)$
E-30	6.09	10.8	36	60.4	17.7	29.3	AS	1.4	$--(26.5)/\alpha^{PA2}\alpha$

Alfa globin gen delesyonlarından α -thal-1 ile α -thal-2 determinantları veya nondelesyonel mutasyonlarının kombinasyonu ($--/-\alpha$, $--/\alpha^T\alpha$ veya $--/\alpha\alpha^T$) HbH (β_2) hastalığına neden olmaktadır. Bu hastalar talasemi intermedia gibi seyretmektedir. Çukurova bölgesinde yaşayan HbH hastalarından on farklı genotip belirlenmiştir. Bir hastada her iki alfa globin genini içine alan 20.5 kb gen delesyonu ile dayanıksız bir yapıya sahip olan Hb Adana birlikte belirlenmiştir. Diğer bir hastada ise iki tane aktif alfa globin geni bulunmasına rağmen HbH hastalığı gözlenmiştir. Sonuçlar literetür bulguları ile uyum içindedir.

HbH hastalığına neden olan farklı alfa talasemi genotipleri ve hematolojik değerleri

Cins/Yaş	RBC 10 ¹² /L	Hb g/dL	Hct %	MCV fL	MCH pg	MCHC g/dL	Hb Tipi	Hb A ₂ %	Hb H Genotipi
E-16	4.72	8.8	30	64.0	18.7	29.2	AH	1.7	$--(MED I)/-\alpha(3.7)$
K-45	4.67	9.1	35	75.0	20.0	26.0	AH	0.5	$--(20.5)/-\alpha(3.7)$
K-41	4.71	9.5	34	71.8	20.1	28.0	AH	0.5	$--(20.5)/-\alpha(4.2)$
E-29	5.38	10.3	37	69.4	19.2	22.5	AH	1.4	$--(MED II)/-\alpha(3.7)$
E-18	4.06	6.4	24	59.0	16.0	27.0	AH	1.5	$--(MED I)/\alpha^{5nt}\alpha$
K-23	3.81	7.8	26	67.0	20.0	30.0	AH	0.8	$--(MED I)/\alpha^{PA1}\alpha$
E-22	3.28	7.4	31	96.0	22.0	23.0	AH	1.3	$--(20.5)/\alpha\alpha^{CD59}$
K-11	4.87	8.6	30	62.0	18.0	29.0	AH	0.4	$--(MED II)/\alpha^{5nt}\alpha$
E-29	4.42	7.8	33	78.0	18.0	24.0	AH	0.8	$\alpha^{PA1}\alpha/\alpha^{PA1}\alpha$

Çukurova bölgesinde toplum sağlığını tehdit eden en yaygın varyantlarından biri HbS'dir. Bunun yanında beta talasemi dağılımı da oldukça önemlidir. Bu iki mutasyonun homozigot olduğu vakaların tespiti genellikle kolaydır. Ancak HbS- β -talasemi kombinasyonlarının tanımlanması DNA analizi ile doğru bir şekilde

yapılırken ön tarama testleri (Kan sayımı, Elektroforez ve HPLC) ile teşhisi oldukça zordur.

HbS taşıyıcılarında sessiz veya ağır alfa talasemi mutasyonlarının birlikte bulunması önemli bir sorun değildir. Evlilik öncesi tarama yapan merkezlerde genetik danışmanlık yapan hekimlerin bu konuda bilgi sahibi olması çok önemlidir. Bu çiftlerin prenatal tanı yaptırması gerekmeyebilir. Bu konuda yanlış veya eksik bilgilendirme panik nedeni ile çiftlerin ayrılması ile sonuçlanabilir.

Alfa talasemi taşıyıcıları bazan demir eksikliği anemisi ile karıştırılmaktadır. Bu nedenle serum demiri ve ferritin değerleri de ölçülerek sonuçların biyokimya uzmanlarınca değerlendirilmesi, demir eksikliği varsa tedavi edildikten sonra testlerin tekrar yapılması gerekir. Bu işlemler yapılmadan genetik tanı merkezine yönlendirilen aile bireyleri kısa zamanda genetik sonuç almak için panik halinde bulunmaktadır. Bu nedenle yukardaki tablolarda verilen kombinasyonlara bakılarak evlilik öncesi danışma verilirken (anne-baba) fetusun her iki mutasyonu da olması halinde doğacak çocukların hematolojik değerleri tahmin edilebilir.

Ülkemizde ender bulunan ve anemiye neden olmayan bazı Hb varyanların da görülmektedir. Evlilik öncesi tarama sonuçları yorumlanırken bu varyanlar hakkında doğru bilgi verilmesi son derece önemlidir. Ayrıca, yapısı stabil olmayan bazı varyantlar da tespit edilemeyebilir. Bu nedenle kan sayım sonuçları da iyi değerlendirilmelidir.

Evlilik öncesi tarama yapan merkezler HPLC ile anormal bir pik tespit ettikleri zaman taşıyıcı olarak saptanan kişiyi moleküler tanı yapan bir merkeze göndermeleri gerekir. Tarama amaçlı kullanılan HPLC cihazı kısa sürede analiz yaptığı için bazan diğer bir varyant ile karıştırılabilir. Sonuç olarak HPLC iyi bir cihaz olmasına rağmen kesin tanı için yeterli değildir. Talasemi mutasyonlarının belirlenmesinde ve varyanların doğru kimliklendirilmesinde DNA analizi mutlaka yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Altay C. Abnormal hemoglobins in Turkey. Turkish J Hematol 2002; 19(1):63–74
2. Altay C. The frequency and distribution pattern of β -thalassemia mutations in Turkey. Turkish J Hematol 2002; 19(2):309–315.
3. Attila G, Curuk MA, Arpacı A, Ozgunen FT, Kilinc Y, Aksoy K, Yüregir GT. Prenatal diagnosis of hemoglobinopathies in Southern Turkey. Ann Med Sci 1999; 8(2):93–97.
4. Çürük MA, Arpacı A, Attila G, Tuli A, Killingç Y, Aksoy K, Yüregir GT. Genetic heterogeneity of β -thalassemia at Çukurova in Southern Turkey. Hemoglobin 2001; 25(2):241–245.
5. Curuk MA. Prenatal diagnosis of hemoglobinopathies in Turkey; prelude to preimplantation diagnosis for sickle cell anemia. Balkan Journal of Medical Genetics 2006; 9(3&4):22.
6. Çürük MA; HbH disease in Cukurova, Southern Turkey. Hemoglobin 2007;31:265–271

7. Çürük MA, Dimovski AJ, Baysal E, Gu L-H, Kutlar F, Molchanova TP, Webber BB, Altay H, Gürgey A, Huisman THJ: Hb Adana or $\alpha 259(E8)Gly \rightarrow Asp\alpha 2$, a severely unstable $\alpha 1$ -globin variant, observed in combination with the $-(\alpha)20.5$ kb deletion in two Turkish patients. *Am J Hematol* 1993; 44(4), 270-5.
8. Çürük MA, Kılınç Y, Evrûke C, Özgönen FT, Aksoy K and Yüregir GT: Prenatal diagnosis of HbH disease caused by a homozygosity for the alpha-2 PolyA (AATAAA \rightarrow AATAAG) mutation. *Hemoglobin* 2001; 25(2), 255-8.
9. Huisman THJ, Carver MFH, Baysal E. A Syllabus of Thalassemia Mutations (1997). Augusta: The Sickle Cell Anemia Foundation, 1997 (<http://globin.cse.psu.edu>).
10. Yüregir GT, Donma O, Dikmen N, Isbir T, Cinar M. Population studies of Hemoglobin S and other variants in Çukurova, the southern part of Turkey. *Acta Haematol* 1987; 50(4):757–765.
11. Yüregir GT, Arpacı A, Aksoy K, Tuli A, Dikmen N, Özgönen FT, Kılınç Y. Population at risk for hemoglobinopathies in Çukurova, Turkey: need for prenatal diagnosis. *Ann Med Sci* 1995;4(2):61–69.
12. Yüregir GT, Aksoy K, Curuk MA, Dikmen N, Fei Y-J, Baysal E, Huisman THJ. Hb H disease in a Turkish family resulting from the interaction of a deletional α -thalassaemia-1 and a newly discovered poly A mutation. *Br J Haematol* 1992; 80(4):527–532.
13. Zeren F, Genc A, Curuk MA. Preliminary data on preimplantation genetic diagnosis for hemoglobinopathies in Turkey. *Hemoglobin* 2007; 31(2):273–277.

