

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında HPLC Yöntemi ile Saptanan Anormal Hemoglobin Varyantları

Okan Dikker*, Müberra Vardar*, Rıza Sandıkçı*, Burcu Basat*, Veysel Sucu*, Eren Vurgun*, Maide Hacer Tekin*, Hüseyin Dağ**

*Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Kliniği,

**Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

ÖZ

Amaç: Laboratuvarımızda yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemi ile çalışılmış anormal hemoglobinin varyantlarını saptamak ve literatürdeki diğer çalışmalarla bulgularımızı karşılaştırarak farklı hemoglobinin varyantları bulup bulmadığımızı tespit etmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, 24.03.2014 - 05.09.2015 tarihleri arasında Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında çalışılmış olan 1894 farklı hastaya ait hemoglobinin varyant analizi sonucu retrospektif olarak değerlendirildi. Hemoglobinin varyant analizi, Trinity Biotech Primus Ultra 2 Hemoglobinin varyant otoanalizöründe HPLC yöntemi ile çalışılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen olguların %0,95'inde (18 olgu) anormal hemoglobinin varyantı tespit edilmiştir. Bunlardan 8 olguda Hb S (%0,42) (1 olguda homozigot HbSS, 7 olguda heterozigot Hb AS gözlemlendi), 3 olguda Hb D-Los Angeles (%0,16), 1 olguda Hb C (%0,05), 1 olguda Hb Q-Iran (%0,05), 1 olguda Hb Hasharon (%0,05), 1 olguda Hb O-Arab (%0,05), 1 olguda Hb Kirksey (%0,05), 1 olguda Hb P-Nilotic (%0,05), 1 olguda Hb J-Toronto (%0,05) tespit edilmiştir.

Sonuç: Dünya ve ülkemizdeki sıklığına benzer olarak biz de retrospektif analizimizde en sık Hb S varyantını tespit ettik. İkinci sıklıkla ülkemizdekine benzer şekilde Hb D-Los Angeles varyantını tespit ettik. Yapılan çalışmalarda, HPLC ile çeşitli hemoglobinin fraksiyonlarının niteliksel ve niceliksel ayrımının elektroforetik yöntemlere göre duyarlı, özgül ve tekrarlanabilir olarak yapıldığı gösterilmiştir. Ancak HPLC yönteminin bir tarama testi olduğunu, kesin tanının gen düzeyindeki moleküler analizlerle konabileceğinin unutulmaması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: anormal hemoglobinler, hemoglobino-patiler, HPLC

ABSTRACT

Abnormal Hemoglobin Variants Detected by HPLC Method in Okmeydanı Training and Research Hospital Medical Biochemistry Laboratory

Objective: We aimed to review the abnormal hemoglobin variants detected by high performance liquid chromatography (HPLC) in our laboratory and to find out different hemoglobin variants by comparing our findings with the literature.

Material and Methods: 1894 patients' hemoglobin variant analysis results which were analysed in Okmeydanı Training and Research Hospital medical biochemistry laboratory between the dates of 24.03.2014 - 05.09.2015 were retrospectively evaluated. Hemoglobin variant analysis analysed at Trinity Biotech Primus Ultra 2 hemoglobin variant autoanalyzer with HPLC method.

Results: Abnormal hemoglobin variants were found in 18 patients (0.95%). The abnormal hemoglobin variants included Hb S in 8 patients (0.42%) (homozygous Hb SS in 1 case and heterozygous Hb AS in 7 cases), Hb D-Los Angeles in 3 patients (0.16%), and Hb C (0.05%), Hb Q-Iran (0.05%), Hb Hasharon (0.05%), Hb O-Arab (0.05%), Hb Kirksey (0.05%), Hb P-Nilotic (0.05%), Hb J-Toronto (0.05%) in one each patient.

Conclusion: We found Hb S as the most frequent abnormal hemoglobin variant in our evaluation similar to the frequency in our country as well as the world. Hb D-Los Angeles variant was found as the second most frequent similar to the frequency in our country. In published studies, qualitative and quantitative separation of various hemoglobin fractions with HPLC demonstrated more sensitivity, specificity and precision than the electrophoretic methods. However, it should not be forgotten that the HPLC method is a screening test for hemoglobin variants and the definitive diagnosis can be made by molecular analysis of genes.

Keywords: abnormal hemoglobins, hemoglobinopathies, HPLC

Alındığı Tarih: 15.09.2015

Kabul Tarihi: 07.06.2016

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Okan Dikker, S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Kliniği, İstanbul
e-posta: okandikker@hotmail.com

GİRİŞ

Hemoglobin bozuklukları, gerek ülkemizde gerekse dünyada rastlanan en önemli kalıtsal hastalıklardan-
dır ^(1,2). Dünyada 229 ülkenin %60'ında hemoglobin
bozuklukları endemik olarak görülmektedir. Dünya
nüfusunun %5,2'si, gebe kadınların %7'si hemoglo-
bin bozukluklarından etkilenmektedir ⁽³⁾. Ulusal He-
moglobinopati Konseyinin beş yıl boyunca toplam
377339 kişide yaptığı tarama çalışmaları sonucun-
da, ülkemizdeki talasemi ve hemoglobinopati sıklığı
%4,3 olarak tespit edilmiştir ⁽⁴⁾.

Hemoglobinopatiler, hemoglobin molekülünün poli-
peptid zincirlerindeki yapısal değişiklikler veya sen-
tez bozukluklarından kaynaklanan kan hastalıkları
olup talasemi ve anormal hemoglobinler olmak üzere
iki kısımda incelenmektedirler ⁽⁵⁾. Anormal hemog-
lobinler; nokta mutasyonları, nükleotit eklenmesi,
nükleotit çıkması gibi gen mutasyonları sonucu oluş-
maktadır. Bilinen anormal hemoglobin türlerinden
%90'ından fazlası bir globin zincirindeki tek amino
asit değişiminden kaynaklanır ve bunların %60'ı he-
moglobinin beta globin zincirinde olmaktadır ⁽⁶⁾.

Daha önce tespit edilmemiş yeni bir varyant veya çok
ender görülen bir varyant nedeniyle olguların çok az
bir kısmında varyant tanımlanamamaktadır. Tanım-
lanamayan bu varyantlardaki yapısal anormallikler,
protein ve DNA analizleri kullanılarak karakterize
edilmektedirler. Hemoglobin varyantının karakteri-
zasyonu için izoelektrik odaklama, yüksek basınçlı
sıvı kromatografisi (HPLC) vb. yöntemler kullanı-
larak önce protein düzeyinde çalışmalar yapılarak
anormal hemoglobin oranı, mutasyonun özelliği ve
mutasyonun hangi globin zincirinde (α , β , γ veya δ)
olduğu saptanır. Daha sonra globin zinciri izole edile-
rek amino asit dizilim analizi yapılır ^(7,8).

Bu retrospektif çalışmada, Okmeydanı Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarın-
da HPLC yöntemi ile saptanan anormal hemoglobinin
varyantlarının incelenmesi ve literatürdeki bilgilerle
bulgularımızın karşılaştırılmasını amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada 24.03.2014 - 05.09.2015 tarihleri ara-
sında Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi

bi Biyokimya Laboratuvarında çalışılmış olan 1894
farklı hastaya ait hemoglobin varyant analizi sonucu
retrospektif olarak değerlendirildi. Hemoglobin var-
yant analizi, Trinity Biotech Primus Ultra 2 hemog-
lobin varyant otoanalizöründe HPLC yöntemi ile
çalışılmıştır. Laboratuvar bilgi sisteminin retrospektif
olarak incelenmesiyle hastalara ait verilere ulaşıldı.
Aynı hastaya ait birden fazla çalışılmış hemoglobin
varyant analizi sonuçları çalışmaya yalnızca 1 kez
dahil edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Has-
tanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında HPLC yön-
temi ile çalışılmış 1894 hemoglobin varyant analizi
sonucu incelenmiş ve 18 olguda anormal hemoglo-
bin varyantı tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen
olgularımızın %0,95'inde anormal hemoglobin var-
yantı tespit etmiş olduk. Bunlardan 8 olguda Hb S (1
olgu homozigot HbSS olarak, 7 olgu heterozigot Hb
AS gözlendi.) (%0,42), 3 olguda Hb D-Los Angeles
(%0,16), 1 olguda Hb C (%0,05), 1 olguda Hb Q-Iran
(%0,05), 1 olguda Hb Hasharon (%0,05), 1 olguda
Hb O-Arab (%0,05), 1 olguda Hb Kirksey (%0,05), 1
olguda Hb P-Nilotic (%0,05), 1 olguda Hb J-Toronto
(%0,05) tespit edilmiştir.

HPLC yöntemi ile saptadığımız anormal hemoglobin
varyantları ve mutasyon tipleri ⁽⁹⁻¹²⁾ Tablo 1'de, olgu-
ların yaşı, patolojik varyant, Hb A, Hb A2 ve Hb F'in
yüzdeleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo1. HPLC yöntemi ile saptadığımız anormal hemoglobin varyantları ve mutasyon (9-12) tipleri.

Saptanan Anormal Hb varyantları	Mutasyon
Hb S	$\beta 6$ Glu→Val (GAG→GTG)
Hb D-Los Angeles	$\beta 121$ Glu→Gln (GAA→CAA)
Hb C	$\beta 6$ Glu→Lys (GAG→AAG)
Hb Q- Iran	$\alpha 75$ Asp→His (GAC→CAC)
Hb Hasharon	$\alpha 47$ Asp→His (GAC→CAC)
Hb O-Arab	$\beta 121$ Glu→Lys (GAA→AAA)
Hb Kirksey	$\alpha 94$ Asp→Val (GAC→GTC)
Hb P-Nilotic	β - δ hibrid (δ 50'den β 22'ye kadar)
Hb J-Toronto	$\alpha 5$ Ala→Asp (GCC→GAC)

TARTIŞMA

Çalışmamıza dahil edilen 1894 olgunun %0,95'inde
(18 olgu) anormal hemoglobin varyantı bulunmuştur.

Tablo 2. HPLC yöntemi ile saptanan anormal hemoglobin varyantları, olguların yaşı, patolojik varyantların tipi, Hb A, Hb A2 ve Hb F'in yüzdeleri.

Olgu No	Yaş	Varyant Tipi	Varyant %	HbA %	HbA2 %	Hb F %
1	50	Hb S (homozigot)	87.6	0	5	7.4
2	30	HbS	37.3	58.3	4.4	0
3	26	HbS	37.8	56.8	3.7	1.7
4	56	HbS	33.9	62.1	3.7	0.3
5	16	HbS	32.2	64.2	3.6	0
6	26	HbS	37.9	58.6	3.3	0.2
7	55	HbS	37.5	57	3.7	1.8
8	42	HbS	37.2	57.2	3.7	1.9
9	48	Hb D-Los Angeles	36.4	58.4	1.9	3.3
10	36	Hb D-Los Angeles	38.5	59.3	2	0.2
11	1	Hb D-Los Angeles	34.5	62.4	2.1	1
12	28	Hb C	37.4	57.2	3.4	0.4
13	35	Hb Q-Iran	18.8	79.2	1.7	0.3
14	35	Hb Hasharon	13.8	83.9	2.1	0.2
15	25	Hb O-Arab	37.7	58.5	3.5	0.3
16	29	Hb Kirksey	15.5	80.8	3.5	0.2
17	27	Hb P-Nilotic	19.2	77.9	2.3	0.6
18	27	Hb J-Toronto	14.9	82.7	1.8	0.6

Güvenç ve ark. (13) tarafından Adana'da yapılan bir çalışmada, anormal hemoglobinin sıklığı %6,8 olarak bulunmuştur (en sık Hb S, Hb D-Los Angeles ve Hb E). Bu çalışmada gözlenen oran bizim saptadığımız orandan çok yüksektir. Bu yüksekliğin sebebinin bölgeye özel etnik yapıdan ve akraba evliliklerinin fazla olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Olgun İzmirli ve ark. (14) tarafından Burdur'da yapılan bir çalışmada, 2009-2014 yılları arasında 18,122 olgunun hemoglobinopatileri taraması sonucunda %1,2 oranında (226 olgu) anormal hemoglobin varyantı rapor edilmiş olup, tespit edilen anormal hemoglobinin sıklığı hasta popülasyonumuzda saptadığımız sıklığa yakındır.

Hb S dünyada ve ülkemizde birinci sıklıkla gözlenen ve ilk belirlenen anormal hemoglobindir. β globin zincirinde 6. pozisyondaki glutamik asit yerine valin geçmesine neden olan glutamik asiti kodlayan GAG dizisinde adenin yerine timinin geçerek GTG dizisini oluşturan nokta mutasyonu sonucunda meydana gelmektedir. Hb S içeren eritrositler, oksijen azlığı durumunda polimerleşerek orak şeklini almaktadırlar. Oluşan bu hücreler kısa ömürlüdürler ve kapiller kan damarlarında geçerken tıkanmalara neden olarak normal kan akımında bozulmaya ve lokal hipoksiye neden olmaktadır (9).

Çalışmamızda Hb S prevalansını %0,42 olarak tespit ettik. 7 hastada orak hücre anemisi taşıyıcılığı (HbAS) (%0,35), 1 hastada ise orak hücre anemisi (HbSS)

(%0,05) tespit ettik. Dünya ve ülkemizdeki sıklığına benzer olarak bizde yaptığımız çalışmada en sık oranda Hb S varyantını tespit ettik. Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati Konseyinin 1995-2000 yılları arasında 16 merkezde yaptıkları tarama sonuçlarına göre Antakya'da orak hücre anemisi taşıyıcılığı %10,5 olarak bulunmuştur (4). Hatay'da, 2013 Kasım ayında yapılan çalışmada, incelenen 1477 kişide orak hücre anemisi sıklığının %0,4 iken, taşıyıcılık sıklığının %4,4 olduğu bildirilmiştir (15). Gali ve ark. (16) yaptıkları bir çalışmada, orak hücre taşıyıcılığını ise %8 oranında bulmuşlardır. Yapıcı ve ark. (17) Samandağ ilçesindeki üç lisede yaptığı çalışmada orak hücre anemisi taşıyıcılığı sıklığını %10,8 olarak, orak hücre anemisi sıklığını %0,68 olarak bildirmiştir. Çalışmamızda tespit edilen hemoglobinopatiler içinde en çok Hb S bulunmasına rağmen, saptadığımız Hb S sıklığı literatürdeki diğer çalışmalarda bildirilenden daha düşüktür. Söz konusu tüm çalışmalar Akdeniz sahil kesiminde yapılmıştır. Bu bölgelerde Hb S varlığı prevalansının ülke geneline göre çok yüksek olduğu bilinmektedir. Bu çok yüksek oranın etnik köken ve akraba evliliğinin fazla olması gibi bölgesel bir özellikten kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Hb D-Los Angeles; β globin zincirindeki 121. pozisyonda glutamik asit yerine glutamin geçmesi ile meydana gelmektedir. Hb D-Los Angeles, ülkemizde ikinci sıklıkla en yaygın görülen anormal hemoglobin olup görülme sıklığı %0,2 olarak bildirilmiştir (9). Çalışmamızda da incelediğimiz 1894 hasta sonucunun

%0,16'sında (3 olgu) Hb D-Los Angeles varyantını tespit ettik. Çalışmamızda ülkemizdeki prevalansına yakın bir sonuç gözlemledik. Hatay bölgesinde ise Hb D-Los Angeles sıklığının %0,07 olduğu bildirilmiştir⁽¹⁵⁾. Çalışmamızda saptadığımız Hb D-Los Angeles sıklığı (%0,16) ülkemiz için bildirilen sıklığa (%0,2) yakın olmakla beraber Hatay bölgesi için bildirilen sıklıktan (%0,07) farklıdır. Bu farklılıklar çalışmalarda incelenen olgu sayılarının farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çok az sayıdaki olguda Hb D-Los Angeles görüldüğünden dolayı, prevalanstaki farklılığın net olarak yorumlanabilmesi için daha fazla sayıda olgunun incelendiği çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Altay, 2002 yılında yaptığı bir çalışmada; son 40 yılda yapılan anormal hemoglobin çalışmalarını inceleyerek, en sık Hb S, daha sonra sıklık sırasına göre Hb D, Hb E ve Hb O-Arap varyantları başta olmak üzere, Türkiye'de 42 adet anormal hemoglobin varyantının bulunduğunu belirtmiştir⁽⁹⁾. Çalışmamızda da Altay'ın 2002 yılındaki çalışmasında belirttiği Hb S, Hb D-Los Angeles, Hb C, Hb Q- Iran, Hb Hasharon ve Hb P-Nilotic gibi anormal hemoglobin varyantlarını hastanemize başvuran hastalarda gözlemlemiş olduk.

İrken ve ark.⁽¹⁸⁾ İzmir'de Hb D'yi %0,37, Hb S'i %0,32, Hb E'yi %0,18, Hb O-Arab'ı %0,12, Hb G-Copenhagen'ı %0,09, Hb D-İran'ı %0,06, Hb Lepore'u %0,06, Hb Hasharon'u %0,03 sıklıkta bulmuşlardır. Bu çalışma ile çalışmamızı karşılaştırdığımızda Hb S, Hb D-Los Angeles, Hb O-Arab, Hb Hasharon gibi varyantların bizim çalışmamızda da gözlendiğini ve prevalanslarının yakın olduğunu tespit ettik. Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda Hb C, Hb Q-Iran, Hb Kirksey, Hb P-Nilotic, Hb J-Toronto anormal hemoglobin varyantları da gözlenmiştir. Hb S haricindeki diğer anormal hemoglobin varyantları çok ender görülmektedir. Çünkü bu varyantlar ciddi sağlık sorunları oluşturmazlar. Bu nadir görülen varyantların çoğu izole ailelerde tespit edilmiştir ve ciddi sağlık sorunu oluşturmadığından hastalar herhangi bir nedenle hekime müracat ettiklerinde, özellikle evlilik öncesi hemoglobinopati taraması sırasında tespit edildiklerinden dolayı, toplumda muhtemelen daha fazla sayıda anormal hemoglobin varyantı taşıyan ancak hastaneye başvurmamış pek çok olgunun olabileceği olasılığından dolayı bizim ve

diğer çalışmalarda bulunan Hb S harici diğer varyantların prevalanslarının doğru olarak karşılaştırılmayacağı kanısındayız. Ayrıca İstanbul ve İzmir'in iki büyükşehir olması nedeniyle popülasyondaki etnik çeşitlilik açısından benzer özellikte olması ve akraba evliliklerinin diğer bölgelere göre daha az olması anormal hemoglobin varlığı prevalansının iki şehirde de düşük olmasının nedenleri arasında olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda ayrıca, Hb Kirksey ve Hb J-Toronto tespit edilmiştir. Literatürleri incelediğimizde Hb J-Toronto ülkemizde daha önce rapor edilmemiştir. Hb Kirksey de ülkemizde daha önce rapor edilmemiş olup, Hb Kirksey olarak rapor edilen olgunun yabancı uyruklu olduğu laboratuvar bilgi sistemi üzerinden görülmüştür. Çalışmamızda anormal hemoglobin varyantlarını HPLC yöntemiyle tespit ettik. Anormal hemoglobinlerin kesin tanısı ancak gen düzeyindeki yöntemler kullanılarak gerçekleştirildiğinden dolayı çalışmamızda bulduğumuz anormal hemoglobin varyantlarının gen düzeyindeki moleküler yöntemler ile kesin analizinin yapılacağı çalışmalara gereksinim vardır.

SONUÇ

Türkiye'de çok sayıda hemoglobin varyantı görülmektedir. Biz de dünyaki ve ülkemizdeki sıklığına benzer olarak retrospektif analizimizde en sık Hb S varyantını tespit ettik. İkinci sıklıkla Hb D-Los Angeles varyantını tespit ettik. Yapılan çalışmalarda, HPLC ile çeşitli hemoglobin fraksiyonlarının niteliksel ve niceliksel ayrımının elektroforetik yöntemlere göre daha doğru, duyarlı, özgül ve tekrarlanabilir olarak yapıldığı gösterilmiştir. Ancak HPLC yönteminin bir tarama testi olduğunu, kesin tanının gen düzeyindeki moleküler analizlerle konabileceğinin unutulmaması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited hemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bulletin of the World Health Organization* 2001;79(8):704-12.
2. Akar E, Akar N. A review of abnormal hemoglobins in Turkey. *Turk J Haemato* 2007;24:143-5.
3. Canatan D. Dünyada ve Türkiye'de hemoglobinopati kontrol programı. İçinde: Uluslararası 6. talasemi kongresi ve yaz okulu kurs kitabı. Antalya, 2013; 13-19.
4. Canatan D, Aydınok Y. T.C. Sağlık Bakanlığı AÇSAP

- Genel Müdürlüğü, hemoglobinopati kontrol programı. Talasemi ve hemoglobinopatiler tanı ve tedavi kılavuzu. Antalya, 2007; 29.
5. Weatherall DJ, Clegg JB, Higgs D, Wood WG. The hemoglobinopathies. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al (eds). The metabolic and molecular bases of inherited disease. volume III. 8th edition. U.S.A: International edition: 2001; 4571-627.
 6. Fucharoen S, Winichagoon P. Thalassemia and abnormal hemoglobin. *Int J Hematol* 2002;72(2):83-9. <http://dx.doi.org/10.1007/BF03165094>
 7. Bain JB, Ames RJ, Bareford D, et al. The laboratory diagnosis of haemoglobinopathies. *Brit J Haematol* 1998;101:783-92. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.1998.00809.x>
 8. Wajcman H, Prehu C, Bardakjian-Michau J, et al. Abnormal hemoglobins: laboratory methods. *Hemoglobin* 2001;25:169-81. <http://dx.doi.org/10.1081/HEM-100104026>
 9. Altay Ç. Abnormal hemoglobins in Turkey. *Turk J Haematol* 2002;19(1):63-74.
 10. Akar E, Akar N. A review of abnormal hemoglobins in Turkey. *Turk J Haematol* 2007;24:143-5.
 11. Nagel RL. Disorder of hemoglobin function and stability. In: Handin RL, Lux SE, Stossel TP (eds). Blood: principles and practise of hematology. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003; 1597-1654.
 12. Leiden Open Variation Database the Globin Gene Server. (2015) Variant Listing, Hb Kirksey The web site: https://lovd.bx.psu.edu/variants.php?select_db=HBA2&action=view&view=0000544%2C0000544%2C0
 13. Guvenc B, Canataroglu A, Unsal C, et al. β -thalassemia mutations and hemoglobinopathies in Adana, Turkey: results from a single center study. *Arch Med Sci* 2012;8:411-4. <http://dx.doi.org/10.5114/aoms.2012.28811>
 14. Olgun İzmirli G, Sütü S, Kılınc AS. Bir talasemi tanı merkezindeki 2009-2014 yılları hemoglobinopati taraması sonuçlarının değerlendirilmesi. Halk Sağlığı Etkinlikleri, 18. Ulusal Halk Sağlığı Kongresi. Konya, 2015.
 15. Arslan Koçak LS. Hatay hemoglobinopati tanı, kontrol ve eğitim merkezinin çalışmalarının kesitsel değerlendirilmesi. *Sürek Tıp Eğit Derg* 2014;23(5):164-7.
 16. Gali E, Polat G, Doğdu Ö, et al. Hatay ilinde evlilik öncesi hemoglobinopati taraması sonuçlarının değerlendirilmesi. *Mersin Univ Tıp Fak Derg* 2001;3:305-10.
 17. Yapıcı G, Tosun Aksöz F, Kızılok A. Frequency of carriers for beta thalassemia and sickle cell trait in Mersin. *AJCI* 2007;1:255-9.
 18. İrken G, Ören H, Ündar B, et al. Analysis of thalassemia syndromes and abnormal hemoglobins in patients from the Aegean region of Turkey. *Turk J Pediatr* 2002;44:21-4.