



# Premarital Tarama Programı Kapsamında Değerlendirilen Olgularda Hemoglobinopati Moleküler Spektrumu: Aydın'dan Tek Merkez Deneyimi

Mustafa Altan<sup>1</sup>, Gökay Bozkurt<sup>2</sup>

1 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, Ankara, Türkiye

2 Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, Aydın, Türkiye

Geliş: 21.01.2026; Revizyon: 06.05.2026; Kabul Tarihi: 11.05.2026

## Öz

**Amaç:** Bu çalışmada, premarital tarama programı kapsamında ileri incelemeye yönlendirilen bireylerde alfa ve beta globin gen varyantları ile yapısal varyant hemoglobinlerin moleküler spektrumunun tanımlanması ve Aydın iline ait bölgesel genetik profilin ortaya konulması amaçlandı.

**Yöntemler:** Ocak 2008 ile Kasım 2019 tarihleri arasında, evlilik öncesi tarama programı kapsamında ileri değerlendirme için yönlendirilen bireyler arasından dahil edilme kriterlerini karşılayan 366 vakanın verileri retrospektif olarak analiz edildi. Hipokromik mikrositik anemi, normal serum demir parametreleri ve hemoglobin elektroforezi/kromatografisinde anormal bulgular gösteren bireyler çalışmaya dahil edildi. Normal HbA2 düzeyine sahip vakalarda StripAssay yöntemiyle belirlenen alfa globin gen varyantları değerlendirilirken, HbA2 düzeyi %3,5 veya daha yüksek olan veya anormal hemoglobin pikleri olan vakalarda Sanger sekanslama ve MLPA analizleriyle saptanan beta globin gen varyantları değerlendirildi.

**Bulgular:** Alfa globin geni varyantları açısından değerlendirilen 124 vakada toplam 148 mutant alel tespit edildi; en yaygın varyant 3,7 kb'lık tek gen delesyonuydu. Beta globin geni analizi yapılan 242 vakada ise beş delesyon varyantı da dahil olmak üzere toplam 36 farklı varyant saptandı ve en sık saptanan varyant c.93-21G>A idi. Ayrıca, çoğunlukla  $\beta$ -globin genini içeren toplam 11 farklı varyant hemoglobin tespit edildi. Varyant dağılımı, Ege Bölgesi'nden bildirilen önceki çalışmalarla genel olarak uyum göstermekte olup, bölgesel genetik yapının sürekliliğini desteklemektedir.

**Sonuç:** Bu çalışma, Aydın ilinde premarital tarama sürecinde ileri incelemeye yönlendirilen bireylerde hemoglobinopatilerin moleküler spektrumunu ortaya koymaktadır. Elde edilen bölgesel moleküler veriler, taşıyıcılık riskinin değerlendirilmesine ve genetik danışmanlık süreçlerinin desteklenmesine katkı sağlayabilecek niteliktedir.

**Anahtar kelimeler:** Hemoglobinopatiler, Alfa talasemi, Beta talasemi, Anormal hemoglobinler, Evlilik öncesi tarama

DOI: 10.5798/dicletip.1964855

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Mustafa Altan, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği Üniversiteler Mahallesi 1604. Cadde No: 9 Çankaya/Ankara, Türkiye Posta Kodu: 06800 e\_mail: mustafaltan@gmail.com

## Molecular Spectrum of Hemoglobinopathies in a Premarital Screening–Referred Cohort: A Single-Center Experience from Aydın

### Abstract

**Objective:** This study aimed to characterize the molecular spectrum of alpha- and beta-globin gene variants and structural hemoglobin variants among individuals referred for further evaluation within the premarital screening program, and to delineate the regional genetic profile of Aydın.

**Methods:** Data from 366 individuals referred for further evaluation within the premarital screening program between January 2008 and November 2019 were retrospectively analyzed. Individuals with hypochromic microcytic anemia, normal serum iron parameters, and abnormal findings on hemoglobin electrophoresis or chromatography were included. Alpha globin gene variants were evaluated using the StripAssay method in cases with normal HbA2 levels. In cases with HbA2 levels of 3.5% or higher or with abnormal hemoglobin peaks, beta globin gene variants were analyzed by Sanger sequencing and MLPA.

**Results:** Among 124 cases evaluated for alpha globin gene variants, a total of 148 mutant alleles were identified, with the most common variant being the 3.7 kb single-gene deletion. In 242 cases analyzed for beta globin gene variants, 36 different variants were detected, including five deletional variants, and c.93-21G>A was the most frequent. In addition, 11 different variant hemoglobins were identified, predominantly involving the  $\beta$ -globin gene. The variant distribution is generally consistent with previous studies reported from the Aegean Region and supports the continuity of the regional genetic structure.

**Conclusion:** This study delineates the molecular spectrum of hemoglobinopathies in individuals referred for further evaluation during premarital screening in Aydın Province and provides regional molecular data that may support carrier risk assessment and genetic counseling.

**Keywords:** Hemoglobinopathies, Alpha Thalassemia, Beta Thalassemia, Abnormal Hemoglobins, Premarital screening.

### GİRİŞ

Hemoglobinopatiler, Türkiye’de sık rastlanan kalıtsal kan hastalıkları arasında yer almakta olup, özellikle ülkenin güney ve batı bölgelerinde belirgin bir halk sağlığı yükü oluşturmaktadır. Bu hastalık grubu, globin zincirlerinin yapısında meydana gelen niteliksel değişiklikler sonucu oluşan varyant hemoglobinleri ve globin sentezindeki niceliksel azalma ile karakterize olan talasemi sendromlarını kapsamaktadır. Hemoglobinin yapısal ya da üretimsel bozukluklarına bağlı olarak gelişen bu durumlar, genel olarak kalıtsal hemoglobin sentez bozuklukları başlığı altında değerlendirilmektedir<sup>1</sup>.

Talasemi sendromları, hemoglobinin tetramerik yapısını oluşturan globin zincirlerinden birinin ya da birden fazlasının üretiminde ortaya çıkan bozukluklar sonucu gelişen, kalıtsal anemi grubunu ifade etmektedir. Çoğunlukla otozomal resesif geçiş

gösteren bu sendromlar, insanlarda en yaygın monogenik hastalıklar arasında yer almaktadır<sup>2</sup>. Talasemiler, globin zincirlerinin üretim miktarındaki azalma ile karakterize edilen kantitatif bozukluklar olup, etkilenmiş olan globin zincirine göre sınıflandırılmaktadır. Bu kapsamda  $\alpha$ -talasemide  $\alpha$ -globin zincirinin,  $\beta$ -talasemide  $\beta$ -globin zincirinin ve  $\delta\beta$ -talasemide ise hem  $\delta$  hem de  $\beta$ -globin zincirlerinin sentezinde yetersizlik söz konusudur. Buna karşılık, globin zincirlerinin sentez miktarı normal olmasına rağmen fiziksel ya da kimyasal yapısında değişiklik bulunan mutant globin zincirlerinin üretilmesi, yapısal varyant hemoglobinlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır<sup>3</sup>. Etkisiz intramedüller eritropoez ve eritrositlerde artmış hemoliz, aneminin temel patofizyolojik mekanizmaları arasındadır. Hem  $\alpha$ - hem de  $\beta$ -talasemi olgularında klinik bulgular, major, intermedia

ve minör olmak üzere farklı şiddet düzeylerinde seyredilmekte olup, bu tablolar bazı durumlarda varyant hemoglobinlerle birlikte görülerek klinik görünümü etkileyebilmektedir<sup>4</sup>.

Bu çalışmada, seçilmiş bir örneklem grubunda hemoglobinopatiye yönelik yapılmış olan genetik testler değerlendirildi; alfa ve beta talasemi ile ilişkili varyantların yanı sıra yapısal varyant hemoglobinler birlikte analiz edildi. Çalışmanın temel amacı, genel toplum prevalansını belirlemekten ziyade, evlilik öncesi ulusal tarama programında tanınan bölgeden kritik öneme sahip olan bölgesel genetik profilin ortaya konulması ve elde edilen moleküler verilerin genetik danışmanlık, tanınan yaklaşım ve tarama programlarının etkinliğine katkı sağlamasıdır.

## YÖNTEMLER

Bu çalışma kapsamında, 01.01.2008-30.11.2019 tarihleri arasında İl Sağlık Müdürlüğü Talasemi Tanı Merkezi ve birinci basamak Toplum Sağlığı Merkezleri tarafından premarital tarama sonucunda hemoglobinopati şüphesi veya ön tanısıyla Tıbbi Genetik Polikliniği'ne yönlendirilen bireyler arasından, çalışmanın dahil edilme kriterlerini karşılayan 366 olgunun dosyası retrospektif olarak incelendi.

Bireylere ait laboratuvar verileri, hastane otomasyon sistemi ile Tıbbi Genetik Laboratuvarı arşiv kayıtları üzerinden elde edildi. Çalışmaya; hipokrom mikrositer anemi bulguları bulunan, serum demir parametreleri normal sınırlarda olan ve hemoglobin elektroforezi/kromatografisi sonuçlarında beklenen referans aralıklarının üzerinde HbA2 ve/veya HbF düzeyleri ya da anormal hemoglobin varlığı olan bireyler dahil edildi. Kronik hastalık anemisi tanısı bulunan olgular, Türk vatandaşı olmayan olgular ve akraba evliliği bulunan çiftlerde bir eş çalışma dışı bırakıldı.

Hemoglobin elektroforezinde HbA2 değeri normal sınırlarda olan bireylere alfa globin gen varyantlarının taranması amacıyla HBA [HBA1 (NM\_000558.5), HBA2 (NM\_000517.6)] gen bölgesi StripAssay (ViennaLab  $\alpha$ -Globin StripAssay) kiti kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda analiz edildi. Periferik kandan elde edilen genomik DNA ile hedef bölgeler PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) ile çoğaltıldı ve amplifiye ürünlerin ters hibridizasyon yöntemiyle stripler üzerindeki özgül problemlere bağlanarak oluşturduğu bant paternleri üretici el kitabı şemasına göre değerlendirildi.

StripAssay yöntemi, sık görülen alfa globin gen varyantlarının hızlı ve hedefli taranmasına olanak sağlaması nedeniyle tercih edilmiştir. Beta globin genine yönelik Sanger dizi analizi, nokta mutasyonlarının yüksek doğrulukla tespit edilmesini sağlarken, MLPA yöntemi ise delesyonel varyantların belirlenmesinde tamamlayıcı bir yaklaşım sunmaktadır. HbA2 değeri %3,5 ve üzerinde olan ya da elektroforez/kromatografide anormal hemoglobin piki saptanan olgularda ise beta talasemi ve varyant hemoglobinlerin değerlendirilmesi amacıyla, HBB (NM\_000518.5) geni ilgili ekzonlar ve ekzon-intron sınırları PCR ile çoğaltıldı. Elde edilen ürünler Sanger dizi analizi ile tek nükleotid değişiklikleri, gerekli görülen olgularda ise MLPA (Multipleks Ligasyona Bağlı Prob Amplifikasyonu) yöntemi ile kopya sayısı değişiklikleri açısından referans örneklerle karşılaştırılarak değerlendirildi.

Saptanan varyantlar, uluslararası hemoglobinopati varyant veritabanları taranarak patojenite açısından sınıflandırıldı. Varyant adlandırmaları, Human Genome Variation Society (HGVS) önerileri doğrultusunda düzenlendi. HBB geninde tespit edilen varyantlar mutasyonlu alleller arasında frekans hesaplaması ile, HBA gen varyantları ise genel allel frekansı olarak hesaplandı.

Bu çalışma, ilgili kurum 05.12.2019 tarih ve 2019/156 sayılı Etik Kurulu kararıyla onaylanan tıpta uzmanlık tezi kapsamında elde edilen veriler kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

### BULGULAR

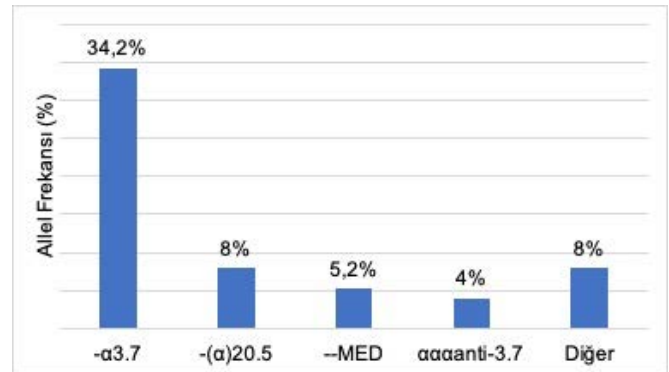
Alfa globin gen varyantlarını değerlendirmek amacıyla StripAssay yöntemi ile incelenen 124

**Tablo I:** Alfa globin gen varyantları (StripAssay analizi)

Varyant	Dizi bölgesi	Etki mekanizması	Fenotip	Allel sayısı
$-\alpha^{3.7}$		Gen delesyonu	$\alpha^+$	85
$-(\alpha)^{20.5}$		Gen delesyonu	$\alpha^0$	20
--MED		Gen delesyonu	$\alpha^0$	13
$\alpha\alpha\alpha^{\text{anti-3.7}}$		Gen triplikasyonu	$\alpha^+$	10
$-\alpha^{4.2}$		Gen delesyonu	$\alpha^+$	3
$\alpha 2$ polyA-1 ( $\alpha^{\text{PA-1}}$ )	*[AATAAA>AATAAG] c.*94A>G	RNA işlenmesi; Poliadenilasyon ve RNA kesimi	$\alpha^+/\alpha^0$	5
$\alpha 2$ polyA-2 ( $\alpha^{\text{PA-2}}$ )	*[AATAAA>AATGAA] c.*92A>G	RNA işlenmesi; Poliadenilasyon ve RNA kesimi	$\alpha^+/\alpha^0$	3
$\alpha 2$ IVS-I [-5nt] ( $\alpha^{5\text{nt}}$ )	c.95+2_95+6delTGAGG	RNA işlenmesi; Splice Bölgesi Verici Dinükleotidi Değişimi	$\alpha^+$	2
Hb Adana ( $\alpha^{\text{cd59}}$ )	c.179G>A	Post-tranlasyonel modifikasyon; Kararsız Varyant Hb	$\alpha^+$	6
Hb Icaria ( $\alpha^{\text{C}}$ )	c.427T>A	Translasyon; Sonlandırma Kodonu Oluşturma	$\alpha^+$	1
			Toplam	148

En yaygın varyant olan 3.7 kb tek gen delesyonu, 75 olguda toplam 85 allelde (allel frekansı: %34,2) tespit edildi. Diğer yaygın varyantlar arasında 20.5 kb çift gen delesyonu (20 olgu, AF: %8), MED çift gen delesyonu (13 olgu, AF: %5,2) ve  $\alpha$  triplikasyonu (10 olgu, AF: %4) yer almaktadır. Genetik analiz sonuçlarına göre klinik olarak, 69 olguda (%55,6) sessiz taşıyıcılık, 36 olguda (%29) alfa talasemi taşıyıcılığı ve 10 olguda (%8) Hemoglobin H hastalığı belirlendi. Alfa triplikasyonu olan 9 olgu klinik olarak sınıflandırılmadı. Alfa globin gen varyantlarına ait allel frekans dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.

olguda, toplamda 148 adet  $\alpha$ -globin genine ait mutant allel belirlenmiş olup, bunların beşi delesyonel olmak üzere toplam on farklı varyant saptandı:  $-\alpha^{3.7}$ ,  $-(\alpha)^{20.5}$ , --MED,  $\alpha\alpha\alpha^{\text{anti-3.7}}$ ,  $-\alpha^{4.2}$ ,  $\alpha^{\text{PA-1}}$ ,  $\alpha^{\text{PA-2}}$ ,  $\alpha^{5\text{nt}}$ ,  $\alpha^{\text{cd59}}$  ve  $\alpha^{\text{C}}$ . Tespit edilen varyantların listesi Tablo 1'de sunulmuştur.



**Şekil 1.** Alfa globin gen varyantları allel frekans dağılımı. En sık gözlenen varyantlar ayrı kategoriler halinde gösterilmiş, düşük frekanslı varyantlar 'diğ er' başlığı altında gruplanmıştır.

Beta globin gen dizi analizi yapılan 242 olgunun 237'sinde, dokuzu birleşik heterozigot olmak üzere 246 varyant saptandı. Beş olguda ise, MLPA yöntemi ile saptanmış delesyonlar gözlemlendi. Uluslararası hemoglobinopati veritabanlarında gerçekleştirilen

değerlendirmeler doğrultusunda, belirlenen 246 varyantın 181'i  $\beta$  talasemi, 65'i ise anormal hemoglobin varyantı olarak kaydedildi. Dizi analizi ile saptanan  $\beta$  talasemi ilişkili varyantlar Tablo 2'de gösterilmektedir.

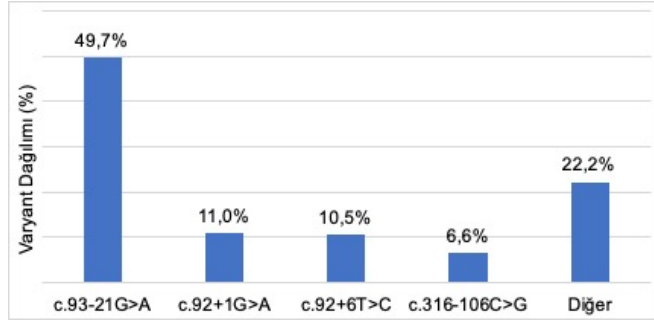
**Tablo II:** Beta globin gen varyantları (Dizi analizi)

Varyant ( <i>HBB</i> , NM_000518.5)	Etki Mekanizması	Fenotip	Sayı	%
RNA İşlenmesi				
c.93-21G>A	Alternatif Splice Bölgesi Oluşturma	$\beta^+$	90	49,7
c.92+1G>A	Splice Bölgesi Verici Dinükleotidi Değişimi	$\beta^0$	20	11
c.92+6T>C	Konsensus Bölgesi Dizi Değişimi	$\beta^+$	19	10,5
c.316-106C>G	Alternatif Splice Bölgesi Oluşturma	$\beta^+$	12	6,6
c.315+1G>A	Splice Bölgesi Verici Dinükleotidi Değişimi	$\beta^0$	6	3,3
c.93-15T>G	Alternatif Splice Bölgesi Oluşturma	$\beta^0$	3	1,6
c.92+5G>C	Konsensus Bölgesi Dizi Değişimi	$\beta^+$ ağır	1	0,5
c.316-3C>A	Konsensus Bölgesi Dizi Değişimi	$\beta^+$	1	0,5
c.93-1G>C	Konsensus Bölgesi Dizi Değişimi	$\beta^0$	1	0,5
*[AATAAA>AATGAA] c.*111A>G	Poliadenilasyon ve RNA kesimi	$\beta^+$	1	0,5
Translasyon				
c.25_26delAA	Frameshift	$\beta^0$	9	4,9
c.135delC	Frameshift	$\beta^0$	5	2,7
c.118C>T	Stop kodon	$\beta^0$	2	1,1
c.17_18delCT	Frameshift	$\beta^0$	1	0,5
c.112delT	Frameshift	$\beta^0$	1	0,5
c.126_129delCTTT	Frameshift	$\beta^0$	1	0,5
Transkripsiyon				
c.-80T>A	Promotör düzenleyici element	$\beta^+$	3	1,6
c.-106G>C	Promotör düzenleyici element	$\beta^+$	2	1,1
c.-137C>T	Promotör düzenleyici element	$\beta^+$	1	0,5
c.-78A>C	Promotör düzenleyici element	$\beta^+$	1	0,5
c.-151C>T	Promotör düzenleyici element	$\beta^{++}$	1	0,5
		Toplam	181	

Sanger dizi analizi ile saptanan en sık varyant c.93-21G>A olup 90 olguda (%49,7) bulundu. Bunu sırasıyla c.92+1G>A (20 olgu, %11) ve c.92+6T>C (19 olgu, %10,5) takip etti. Sıklık açısından dördüncü sırada yer alan c.316-

106C>G varyantı (%6,6), 12 olguda belirlenmiş olup, tüm bu olgularda aynı allel üzerinde polimorfizm olarak sınıflandırılan c.-31C>T varyantı ile birlikte izlendi. Gen ekspresyonu sırasında RNA'nın işleme basamaklarını

etkileyen varyantların daha yüksek oranda görüldüğü saptandı. Dizi analizi ile tespit edilen varyantların büyük çoğunluğu (%72)  $\beta^+$  talasemi fenotipi ile ilişkili bulunurken,  $\beta^{++}$  talasemi fenotipi ile ilişkili varyantların oldukça nadir olduğu (%1) görüldü. Beta globin genine ait varyant dağılımı Şekil 2’de gösterilmiştir.



**Şekil 2.** Beta globin gen varyantları dağılımı. En sık gözlenen varyantlar ayrı kategoriler halinde gösterilmiş, düşük oranda gözlenen varyantlar ‘diğer’ başlığı altında gruplanmıştır.

Tablo 3’te belirtilen MLPA analizi ile saptanan delesyonel varyantların neredeyse tamamında, HBB geninin yanı sıra HBD geninin de etkilenmiş olduğu görüldü.

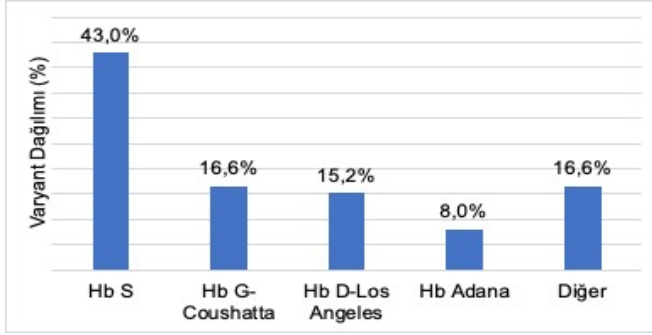
**Tablo IV:** Anormal hemoglobin oluşturan varyantlar

Varyant Hemoglobin	Dizi Değişimi (HBB, NM_000518.5)	Aminoasit Değişimi	Sayı
Hb S	c.20A>T	p.Glu6Val	31
Hb G-Coushatta	c.68A>C	p.Glu22Ala	12
Hb D-Los Angeles	c.364G>C	p.Glu121Gln	11
Hb Adana	c.179G>A	p.Gly59Asp	6
Hb O-Arab	c.364G>A	p.Glu121Lys	4
Hb Knossos	c.82G>T	p.Ala27Ser	2
Hb City of Hope	c.208G>A	p.Gly69Ser	2
Hb Crete	c.388G>C	p.Ala129Pro	1
Hb Hamadan	c.169G>C	p.Gly56Arg	1
Hb Hounslow	c.241A>T	p.Asn80Tyr	1
Hb Icaria	c.427T>A	p.Ter142Lys	1
		Toplam	72

**Tablo III:** Beta globin geni delesyonel varyantlar (MLPA analizi)

Delesyon Bölgesi	Feno tip	Sayı
HBD geni ekzon 3 ve HBB geni tamamı	$\delta\beta^+$	3
HBD geni ekzon 3 ve HBB geni ekzon 1 ve 2	$\delta\beta^+$	1
HBB geni IVS-I, ekzon 1, Promotör ve Upstream bölgesi	$\beta^+$	1

Her iki globin geninde Tablo 4’te gösterilen toplam 11 farklı varyant hemoglobin tespit edildi.  $\beta$ -globin geninde en sık gözlenen varyantlar sırasıyla Hb S (31 olgu, %43,6), Hb G Coughatta (12 olgu, %16,9) ve Hb D Los Angeles (11 olgu, %15,5) idi. Alfa globin geninde ise Hb Adana (5 olgu) en yaygın varyant olarak saptanırken, bir olguda Hb Icaria varyantı tespit edildi. Hafif şiddette hipokrom mikrositer anemi bulgularına ve toplamda nispeten az bir orana sahip olan Hb Knossos, Hb City of Hope, Hb Hounslow, Hb Crete, Hb Hamadan; diğer anormal hemoglobinler olarak kaydedildi. Anormal hemoglobinlere ait varyant dağılımı Şekil 3’te gösterilmiştir.



**Şekil 3.** Anormal Hb varyantları dağılımı. En sık gözlenen varyantlar ayrı kategoriler halinde gösterilmiş, düşük oranda gözlenen varyantlar 'diğer' başlığı altında gruplanmıştır.

### TARTIŞMA

Bu çalışmada, Aydın ilinde incelenen popülasyonda  $\alpha$ -globin geninde en sık rastlanan

varyant %34,2 oranıyla 3,7 kb tek gen delesyonu oldu. Bu varyant önceki araştırmalarda da Türkiye'nin farklı bölgelerinde  $\alpha$ -globin genindeki en yaygın delesyonel varyant olarak bildirilmiştir<sup>5-8</sup>. Çalışmamızda ikinci en yaygın varyant, %13,5 oranında tespit edilen 20,5 kb çift gen delesyonudur. Akdeniz havzasına özgü MED çift gen delesyonu, çalışmamızda %8,78 oranında saptanarak üçüncü en yaygın varyant olarak belirlendi. Tablo 5'te özetlenen ülkemizin farklı bölgelerinde yapılan çalışmalarda, Ege Bölgesi'nde Onay ve ark.'nın çalışmasında - ( $\alpha$ )20.5 varyantı ikinci sıklıkta bildirilirken, Adana'da Güvenç ve ark.'nın ve Hatay'da Çelik ve ark.'nın çalışmalarında --MED delesyonunun ikinci sırada yer aldığı görülmüştür<sup>5,7,8</sup>.

**Tablo V:** Türkiye'deki farklı çalışmalarda HBA geni varyant allel frekansları

	Bu çalışma	Güvenç ve ark. <sup>5</sup>	Bozdoğan ve ark. <sup>6</sup>	Onay ve ark. <sup>7</sup>	Çelik ve ark. <sup>8</sup>
- $\alpha$ <sup>3.7</sup>	34,2	40,6	41,7	32,2	43,8
-( $\alpha$ ) <sup>20.5</sup>	8	3,3	7	9	0,5
--MED	5,2	9,5	7,6	6,4	5,6
$\alpha\alpha$ <sup>anti-3.7</sup>	4	1,1	1,7	1,9	1,5
$\alpha$ <sup>cd59</sup>	2,4		0,3	0,4	
$\alpha$ <sup>PA-1</sup>	2	0,7	0,9	5,4	0,5
- $\alpha$ <sup>4.2</sup>	1,2	0,6	0,6		0,5
$\alpha$ <sup>PA-2</sup>	1,2	2	2,3	0,4	2,5
$\alpha$ <sup>-5nt</sup>	0,8		2,6	2,3	6,7
$\alpha$ <sup>Ic</sup>	0,4			0,2	
--FIL				1,7	
--SEA			0,2	0,2	
$\alpha$ <sup>CS</sup>			0,2		

İstanbul gibi etnik olarak heterojen bir yapıya sahip bölgelerde yapılan çalışmalarda, Öztürk ve ark. MED çift gen delesyonunu ikinci en sık varyant olarak saptamışken, Karakaş ve ark. ikinci sırada 20,5 kb çift gen delesyonunu bildirmişlerdir<sup>9,10</sup>. Bölgesel farklılıklar değerlendirildiğinde, Aydın ilindeki  $\alpha$ -globin gen varyantlarının dağılımı, Ege Bölgesi'nde yapılan önceki çalışmalarla tutarlılık göstermektedir.

Çalışmamızla uyumlu olarak Akdeniz kuşağında yer alan İran, Yunanistan ve İtalya'da da en sık saptanan varyantın - $\alpha$ 3.7 delesyonu olduğu, diğer  $\alpha$ -globin gen varyantlarının ise küçük bölgesel farklılıklar göstermekle birlikte genel olarak benzer ve düşük oranlarda bildirildiği görülmektedir<sup>11-13</sup>. Bu bulgular, Akdeniz kuşağında yer alan ülkelerde alfa talaseminin genetik yapısının büyük ölçüde ortak bir kökene

dayandığını ve  $-α3.7$  delesyonunun tarihsel seleksiyon ve gen akışı etkisiyle bölge genelinde baskın varyant olarak korunduğunu düşündürmektedir.

Bu çalışmada, c.93-21G>A varyantının  $β$ -talasemi ile ilişkili en sık saptanan varyant olduğu belirlenmiş olup, oranı %49,7 olarak hesaplanmıştır. Söz konusu varyantın, Türkiye'nin farklı bölgelerinde gerçekleştirilen çalışmalarda da  $β$ -globin genine ait en yaygın

**Tablo VI:** Bölgelere göre HBB geni varyant frekansları

	Bu çalışma	Marmara <sup>14</sup>	Ege <sup>15</sup>	Akdeniz <sup>5</sup>	Orta Anadolu <sup>17</sup>	Doğu Anadolu <sup>14</sup>	Karadeniz <sup>14</sup>	Güneydoğu Anadolu <sup>18</sup>
c.93-21G>A	49,7	34,1	41,7	35,1	35,3	27,1	31	29,1
c.92+1G>A	11	9,1	8,9	8,6	7,5	5,1	1,8	7,7
c.92+6T>C	10,5	14,8	6,6	7,6	3,3	10,2	10,9	4,6
c.316-106C>G	6,6	4,6	8,6	2,2	3,3	1,7	10,9	-
c.25_26delAA	4,9	8	7,7	9,1	10,4	8,4	1,8	5,6
c.315+1G>A	3,3	3,4	7,2	6,4	8	3,4	5,5	12,3
c.118C>T	1,1	4,6	4,6	5,9	7,1	3,4	3,6	3,6
c.17_18delCT	0,5	3,4	1,9	2,9	6,6	-	1,8	0,5
c.24_25insG	-	2,3	1,6	2,4	1,9	5,1	1,8	2,1
c.-80T>A	1,6	-	1	7,4	<1	8,5	9,1	4,6
c.-137C>T	0,5	1,1	1	-	-	-	7,3	-

Saptanan ilk beş varyantın dağılımı, Ege ve Marmara bölgelerinde daha önce yapılan çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Trakya Bölgesi'nde Yalçın-tepe tarafından gerçekleştirilen araştırmada, en yaygın görülen c.93-21G>A varyantının ardından ikinci sıklıkla c.118C>T varyantının görüldüğü bildirilmiştir<sup>19</sup>. Türkiye'nin komşu ülkelerinde bildirilen premarital tarama sonuçları incelendiğinde; İran'da Pooladi ve ark. tarafından yapılan çalışmada en sık saptanan varyantlar c.315+1G>A ve c.27\_28insG iken, Irak'ta Hassan ve ark. c.315+1G>A ve c.93-21G>A varyantlarını rapor etmişlerdir<sup>11,20</sup>. Bu bulgular,  $β$ -globin gen varyantlarının frekanslarının şehirler ve komşu ülkeler arasında dahi önemli ölçüde değişkenlik

varyant olarak rapor edildiği görülmektedir<sup>14,15</sup>. Haplotip analizlerine dayalı olarak, bu varyantın Türkiye'de ortaya çıktığı düşünülmektedir<sup>16</sup>. İzmir'de Özkınay ve ark., Hatay'da Güvenç ve ark. ve Ankara'da Fettah ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda, c.92+1G>A varyantı çalışmamızla uyumlu şekilde ikinci en sık varyant olarak tespit edildi<sup>5,15,17</sup>. Bununla birlikte, Tablo 6'da özetlenen bazı çalışmalarda varyant sıklıkları bölgelere göre farklılıklar göstermektedir.

gösterebildiğini ve bu dağılımların tarihsel, etnik, göç ve demografik faktörlerle etkilendiğini göstermektedir.

Türkiye'de alfa ve beta talasemiye ilişkin çok sayıda çalışma bulunmasına karşın, varyant hemoglobinlerin dağılımını ele alan araştırmaların sayısı görece sınırlı kalmıştır<sup>21</sup>. Dünya genelinde 1000'den fazla varyant hemoglobin tanımlanmış olup, Türkiye'de bugüne kadar 80 farklı varyant rapor edilmiştir<sup>22,23</sup>. Bu çalışmada,  $β$ -globin geninde 65 olguda ve  $α$ -globin geninde 6 olguda olmak üzere, toplam 11 farklı varyant hemoglobin saptandı.

Anormal hemoglobinler küresel dağılım gösterebilir, bölgeye özgü olabilir veya farklı

bölgelerde değişen frekanslarda ortaya çıkabilir. Küresel ölçekte en yaygın bildirilen varyant hemoglobinlerin Hb S, Hb E ve Hb D olduğu belirtilmektedir. Türkiye’de ise sıklık sırasına göre Hb S, Hb D ve Hb E en yaygın varyantlardır<sup>22</sup>.

Bazı spesifik varyantların tanımlanmasına yönelik kullanılan yöntemler ile HPLC analizleri, tek başına değerlendirildiğinde tanısal açıdan yanıltıcı ya da yetersiz sonuçlara yol açabilmektedir. Örneğin, HPLC analizinde Hb E ile aynı retansiyon bölgesinde pik oluşturan Hb G Coughatta, Türkiye’de nadir görülen varyant hemoglobinler arasında bildirilmektedir<sup>21</sup>. Buna karşın, bu çalışmada Hb G Coughatta’nın, Türkiye’de ikinci sıklıkta bildirilen Hb D ile karşılaştırılabilir oranlarda saptandığı görüldü. İzmir’de Aykut ve ark. tarafından yapılan çalışmada da Hb G Coughatta üçüncü sıklıkta rapor edilmiştir. Bununla birlikte, Türkiye’de pek çok çalışmada üçüncü sıklıkta bildirilen Hb E varyantı, Aykut ve ark.’ın bulgularıyla uyumlu olarak, bu çalışmada incelenen olgu grubunda saptanmadı<sup>24</sup>. Bu bağlamda, Uysal ve çalışma arkadaşlarının İzmir’de gerçekleştirdiği araştırma, varyant hemoglobinlerin çeşitliliğini ve farklılaşan görülme sıklıklarını ortaya koymaktadır<sup>25</sup>.

Çalışmamızda elde edilen bulguların önceki çalışmalarla farklılık göstermesi, toplumun belirli bir kesimini temsil eden premarital tarama popülasyonunun incelenmiş olması ve HPLC bulgularına ek olarak kesin tanıya yönelik HBB gen dizi analizinin uygulanmış olması ile açıklanabilir. Ayrıca demografik olarak bölgesel genetik yapı, göç hareketleri ve kullanılan moleküler tanı yöntemlerindeki farklılıklarla ilişkili olabilir. HBA1 ve HBA2 gen bölgelerinin analizinde kullanılan StripAssay yöntemi, belirli varyantları hedefleyen bir tarama yaklaşımına dayanmaktadır. Bu nedenle, panel kapsamında yer almayan nadir veya non-delesyonel alfa globin gen varyantlarının gözden kaçmış olabileceği ve bu durumun elde edilen varyant spektrumunun dağılımını kısmen etkileyebileceği dikkate alınmalıdır. Bununla birlikte, çalışma genel toplum prevalansını belirlemeyi değil, premarital

tarama sürecinde ileri incelemeye yönlendirilen seçilmiş bir popülasyonda hemoglobinopati spektrumunu ortaya koymayı amaçladığından bu sınırlılığın temel bulguların yorumunu sınırlı ölçüde etkileyebileceği düşünülmektedir. Bunun yanı sıra, çalışmanın retrospektif tasarımı ve tek merkez verilerine dayanması da sonuçların yorumlanmasında dikkate alınmalıdır.

## SONUÇ

Bu çalışma, Ege Bölgesi’nde premarital tarama sürecinde ileri incelemeye yönlendirilen bireylerde alfa ve beta talasemi ile varyant hemoglobinlerin moleküler spektrumunu ortaya koymaktadır. Elde edilen güncel genetik veriler literatüre ek veri sağlamakta olup, alfa talasemi, beta talasemi ve varyant hemoglobinlerin birlikte ele alındığı, Aydın ilinde bu kapsamda yapılmış çalışmalardan biridir.

Alfa ve beta talasemi ile ilişkili varyantların yanı sıra yapısal varyant hemoglobinlerin birlikte ele alınması, premarital tarama sürecinde hemoglobin elektroforezi bulgularına dayalı ön değerlendirmelerin moleküler analizlerle desteklenmesinin önemini göstermektedir. Elektroforez bulgularına göre uygun moleküler testin seçilmesi, tanı doğruluğunu artırarak gereksiz ya da yetersiz analizlerin en aza indirilmesini sağlamaktadır.

Bu çalışmadan elde edilen bölgesel moleküler veriler, taşıyıcılık riskinin doğru belirlenmesini ve çiftlere verilecek genetik danışmanlığın kişiselleştirilmesinin önemini göstermektedir. Bu yönüyle çalışma, premarital tarama programlarında tanısal yaklaşımın güçlendirilmesine ve klinik karar süreçlerinin desteklenmesine yönelik katkı sağlamaktadır. Ayrıca elde edilen sonuçlar, gelecekte yapılacak daha geniş ölçekli moleküler ve epidemiyolojik çalışmalar için veri sunabilecek niteliktedir.

**Etik Kurul Kararı:** Bu çalışma, ilgili kurum 05.12.2019 tarih ve 2019/156 sayılı Etik Kurulu kararıyla onaylanan tıpta uzmanlık tezi kapsamında elde edilen veriler kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Çalışma için herhangi bir kurumdan finansal destek alınmamıştır.

**Declaration of Conflicting Interests:** The authors declared No conflict of interest.

**Financial Disclosure:** No financial support was received from any institution for the study.

## KAYNAKLAR

1. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. Bull World Health Organ. 2001; 79(8): 704–12.
2. Birgens H, Ljung R. The thalassaemia syndromes. Scand J Clin Lab Invest. 2007; 67(1): 11–25.
3. Chapin J, Giardina PJ. Thalassaemia syndromes. In: Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, et al., editors. Hematology. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 546–70.
4. Marengo-Rowe AJ. The thalassaemias and related disorders. Baylor Univ Med Cent Proc. 2007; 20(1): 27–31.
5. Guvenc B, Yildiz SM, Tekinturhan F, et al. Molecular characterization of  $\alpha$ -thalassaemia in Adana, Turkey: a single center study. Acta Haematol. 2010; 123(4): 197–200.
6. Bozdogan ST, Yuregir OO, Buyukkurt N, et al. Alpha-thalassaemia mutations in Adana Province, Southern Turkey: genotype–phenotype correlation. Indian J Hematol Blood Transfus. 2015; 31(2): 223–8.
7. Onay H, Aykut A, Karaca E, et al. Molecular spectrum of  $\alpha$ -globin gene mutations in the Aegean region of Turkey: first observation of three  $\alpha$ -globin gene mutations in the Turkish population. Int J Hematol. 2015; 102(1): 45–52.
8. Celik MM, Gunesacar R, Oktay G, et al. Spectrum of  $\alpha$ -thalassaemia mutations including first observation of --FIL deletion in Hatay province, Turkey. Blood Cells Mol Dis. 2013; 51(1): 27–30.
9. Öztürk FN. Alpha thalassaemia in Istanbul: distribution of deletions in alpha globin gene cluster. Genel Tip Derg. 2024; 34(3): 376–9.
10. Karakaş Z, Koç B, Temurhan S, et al. Evaluation of alpha-thalassaemia mutations in cases with hypochromic microcytic anemia: the Istanbul perspective. Turk J Haematol. 2015; 32(4): 344–50.
11. Pooladi A, Gheshlagh RG, Kahrizi N. The spectrum of alpha- and beta-thalassaemia mutations: a 10-year population-based study of the premarital health screening program in West Iran. Iran J Pediatr Hematol Oncol. 2022; 12(3): 190–8.
12. Theodoridou S, Balassopoulou A, Boutou E, et al. Coinheritance of triplicated alpha-globin gene and beta-thalassaemia mutations in adulthood: ten years of referrals in Northern Greece. J Pediatr Hematol Oncol. 2020; 42(8): e762–4.
13. Selvatici R, Guida V, Maffei M, et al. Relevance of next-generation sequencing in the diagnosis of thalassaemia and hemoglobinopathies: the experience of four Italian diagnostic hubs. Genes (Basel). 2025; 16: 28.
14. Tadmouri GO, Tuzmen S, Ozcelik H, et al. Molecular and population genetic analyses of  $\beta$ -thalassaemia in Turkey. Am J Hematol. 1998; 57(3): 215–20.
15. Ozkinay F, Onay H, Karaca E, et al. Molecular basis of  $\beta$ -thalassaemia in the population of the Aegean Region of Turkey. Hemoglobin. 2015; 39(4): 230–4.
16. Zahed L, Demont J, Bouhass R, et al. Origin and history of the IVS-I-110 and codon 39  $\beta$ -thalassaemia mutations in the Lebanese population. Hum Biol. 2002; 74(6): 837–47.
17. Fettah A, Bayram C, Yarali N, et al. Beta-globin gene mutations in Turkish children with beta-thalassaemia. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2013; 5(1): e2013007.
18. Sacide P, Vahap O, Elif G, et al. Thalassaemia mutations in Gaziantep, Turkey. Afr J Biotechnol. 2010; 9(8): 1255–8.
19. Yalçıntepe S. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Hastalıklar Tanı Merkezinde beta talasemi minor kliniği ile incelenen bireylerde görülen beta globin mutasyonları ve sıklığı. ETD. 2019; 58(4): 330–5.
20. Hassan MK, Abbas RA, Hassan RA, et al. Prevalence and spectrum of  $\beta$ -thalassaemia mutations in Baghdad, Iraq. Hemoglobin. 2025; 49(1): 31–7.
21. Altay Ç. Abnormal hemoglobins in Turkey. Turk J Haematol. 2002; 19(1): 63–74.
22. Akar N. Anormal hemoglobinlerin Türk popülasyonunda güncellenmesi. Turk J Haematol. 2014; 31(1): 97–8.
23. Keser I, Yesilipek A, Canatan D, et al. Abnormal hemoglobins associated with the beta-globin gene in Antalya province, Turkey. Turk J Med Sci. 2010; 40(1): 127–31.
24. Aykut A, Onay H, Durmaz A, et al. Molecular analysis of abnormal hemoglobins in beta chain in Aegean region of Turkey. Hematology. 2015; 20(6): 354–8.
25. Uysal A, Genc A, Tasyurek N, et al. Prevalence of  $\beta$ -thalassaemia trait and abnormal hemoglobin in premarital screening in Izmir, Turkey. Pediatr Hematol Oncol. 2013; 30(1): 46–50.