Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации   
  
Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н., проф. Таранушенко Т.Е.

Проверил: к.м.н., асс. Кадричева Т.Г.

Реферат

На тему: «Бета-талассемии»

Выполнил: врач-ординатор

Метцлер К.Е.

г. Красноярск, 2023 год

Оглавление

Список сокращений…………………………………………………………….3

Введение…………………………………………………………………...........4

Этиология и патогенез ……….….……………..……………………………...5

Классификация………………………………...….............................................6

Клиническая картина…………………………………………………..………9

Диагностика…………………………….…………………….……………….10

Лечение……………………………………………………………………...…13

Заключение…………………………………………………………………….17

Список литературы……………………………………………………………18

Список сокращений

Hb (hemoglobin) – гемоглобин

Hb F (fetal hemoglobin) – фетальный гемоглобин

FDA (food and drug administration) - управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов

ICT ([iron chelation](https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/iron-chelation) therapy) – хелатирование железа

TDT (transfusion-dependent β-thalassemia) – трансфузионно-зависимая β-талассемия

NTDT (non-transfusion-dependent β-thalassemia) – трансфузионно-независимая β-талассемия

HBB ( β-globin gene) – ген β-глобина

МСН (mean corpuscular hemoglobin) - среднее содержание гемоглобина в эритроците

MCV (mean corpuscular volume) – средний объем эритроцита

UTR (untranslated region) – нетранслируемая область

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Введение

Талассемии относятся к одной из наиболее распространенных групп рецессивно наследуемых заболеваний во всем мире и характеризуются снижением или отсутствием продукции гемоглобина (Hb) и хронической анемией различной степени тяжести.

Hb отвечает за связывание и транспортировку кислорода и углекислого газа эритроцитами и является незаменимым фактором их формы, целостности и периода полураспада. β-талассемия вызывается рядом мутаций, приводящих к количественному уменьшению структурно нормальных цепей β-глобина.  Количественное снижение уровня β-глобина и накопление цепей α-глобина ответственны за патофизиологию этого заболевания. Достижения в понимании основной патофизиологии β-талассемии позволили клиницистам и исследователям разработать новые терапевтические методы.

Гетерозиготы по β-талассемии защищены от тяжелых последствий малярии falciparum, а естественный отбор увеличил и сохранил частоту их генов в этих малярийных тропических и субтропических регионах. В этих преобладающих регионах частота генов β-талассемии колебалась от 2% до 30%. Однако продолжающаяся миграция населения также привела к тому, что β-талассемия может быть обнаружена в Центральной Азии, Ближннем Востоке, Южном Китае, Индии, Южной Америке и страны вдоль северного побережья Африки, что делает это заболевание глобальной проблемой здравоохранения [1].

Этиология и патогенез

Неэффективный эритропоэз, приводящий к анемии, является следствием дефицита (β0) или снижения (β+) количества синтеза цепи β-глобина. Эритропоэз является результатом избытка неспаренных цепей α-глобина, которые образуют несбалансированные и нерастворимые соединения, которые осаждаются в предшественниках эритроида в костном мозге и повреждают плазматическую мембрану (эритроцитов), а также приводят к преждевременному разрушению эритроцитов. Это прогрессирование в основном происходит в предшественниках незрелых эритроцитов и в зрелых эритроцитах, которые называются неэффективным эритропоэзом/гемолизом и вызывают анемию.

Анемия стимулирует выработку эритропоэтина, что приводит к увеличению костного мозга в 25–30 раз выше нормы, а в костях возникают аномалии. Костный мозг компенсирует потерю эритроцитов ускоренной продукцией эритроцитов, однако этого недостаточно, чтобы избежать тяжелой анемии. Распад эритроцитов вызывает высвобождение гема, что приводит к увеличению всасывания железа в желудочно-кишечном тракте.

Высокая абсорбция железа возникает из-за неадекватной репрессии гепсидина (белка, контролирующего поступление железа в двенадцатиперстную кишку). Усиление эритропоэза и постоянный обмен крови приводят к перегрузке железа. Перегруженное железо оказывает окислительное действие, вызывая перекисное окисление липидов мембран и влияет на многие органы, особенно на сердце, путем образования токсичных активных форм кислорода. Обычными включениями являются гемихромы, образующиеся при окислении субъединиц α-цепи, взаимодействующих с белками спектрином и анкирином на мембране. Из-за этих нарушений в мембранах повышается уровень холестерина и фосфолипидов. Мембраны становятся менее стабильными и более жесткими, поскольку α-цепь окисляется и взаимодействует с белком [5].

Классификация

Бета талассемии классифицируют в зависимости от снижения (β+) или отсутствия (β0) выработки глобиновых цепей. Клинически классифицируют как трансфузионно-зависимая (TDT) и трансфузионно-независимая (NTDT):

Большая бета-талассемия (TDT). Это наиболее тяжелый тип талассемии, известный как анемия Кули, которая возникает либо у людей, гомозиготных (β+/ β0, β0/ β0), либо у людей, гетерозиготных по соединениям (β+/ β+) [2]. Обычно заболевают в период от 6 месяцев до 2 лет. При большой талассемии у пациентов развивается тяжелая анемия. Уровень Hb может быть <70 г/л и HbF <90%. Снижение уровня гемоглобина приводит к расширению костного мозга, чтобы компенсировать потерю эритроцитов. Сильный гемолиз приводит к легочной гипертензии, литиазу и образованию язв голени. Регулярное переливание крови или продуктов крови может привести к перегрузке железа в различных органах, что приводит к гипопитуитаризму и таким осложнениям как гипотиреоз, гипопаратиреоз, диабет, темная металлическая пигментация кожи, цирроз печени, сердечная аритмия, и миопатия, которая приводит к смерти 71% пациентов с большой талассемией [3].

Промежуточная бета-талассемия (NTDT). Представляет собой гетерогенную генетическую мутацию, при которой люди обладают частичной способностью к выработке β-цепи Hb (β+/ β+, β+/ β0). В некоторых ситуациях мутации α и β присутствуют одновременно. Встречается в возрасте от 2 до 6 лет. В этом случае уровень гемоглобина колеблется от 70 до 100 г/л и переливание крови не требуется. С возрастом, когда костный мозг увеличивается, у пациентов может развиться ряд осложнений, таких как задержка роста, аномалии костей и бесплодие. С другой стороны, гемолиз повышает уровень железа в различных тканях.

Малая бета-талассемия (NTDT). Ее также называют носителем талассемии, которая возникает, когда одна копия гена β-глобина является нормальной, а одна копия дефектной **(**β0/β, β+/β) [2]. Малая талассемия чаще всего возникает во время физиологического стресса, беременности и в детстве. Это бессимптомное состояние, иногда наблюдается легкая анемия вследствие нарушений морфологии эритроцитов [4]. Уровень гемоглобина может составлять >100 г/л у пациентов с малой бета-талассемией или у пациентов-носителей.

Клиническая картина

Анемия - проявляется слабостью, одышкой, желтухой, интоксикацией и повышением температуры тела, нарушением ритма сердца.

Перегрузка железом – патологическое накопление железа в различных органах и тканях, результат переработки донорских эритроцитов организмом пациента в сочетании с резко повышенным усвоением железа из пищевых продуктов; последнее становится основной причиной накопления излишка железа у пациентов с промежуточной формой бета-талассемии. Накопленное железо повреждает печень, сердце и эндокринные железы и они не могут нормально работать. Повреждение печени излишком железа происходит в виде появления фиброза (далее цирроза) в печени с последующим снижением непосредственной функции печени по производству жизненно важных веществ в организме и по выведению «шлаков» с желчью из организма. Из эндокринных заболеваний, связанных с перегрузкой железом, у больных тяжелыми формами талассемий могут быть сахарный диабет, нарушение роста, гипогонадизм, гипотиреоз, гипопаратиреоз.

Увеличение размеров селезенки (спленомегалия) различной выраженности при сбалансированном ведении больных большой формой талассемии в настоящее время встречается редко и выражено незначительно. При неадекватном лечении селезенка быстро увеличивается в размерах за счет участия в кроветворении (начинает помогать костному мозгу образовывать эритроциты, но общий гемоглобин не повышается). Спленомегалия приводит к снижению эффективности проводимых переливаний донорских эритроцитов, а также к снижению численности других клеток периферической крови – тромбоцитов и лейкоцитов, такое состояние называется гиперспленизмом. При резком выраженном увеличении селезенки появляется высокий риск разрыва при малейшей травме живота, что представляет угрозу жизни. При промежуточной форме бета-талассемии спленомегалия – частое явление. Очень важно регулярно следить за размерами селезенки, особенно у пациентов с редкими трансфузиями донорских эритроцитов. Спленэктомию – проводят при развитии явлений гиперспленизма или появлении риска разрыва селезенки.

Экспансия кроветворения – расширение участков кроветворения в костном мозге. В норме кроветворение располагается в губчатых (плоские кости черепа, ребра, тела позвонков, кости таза) костях и трубчатых костях, с возрастом по мере взросления организма – только в плоских костях. При возрастании потребностей организма в клетках крови, как например, при талассемии (промежуточной форме и при неадекватном лечении большой формы) высокая необходимость в эритроцитах, кроветворение занимает все возможные места естественной локализации кроветворения, приводя к утолщению и деформации костей. При экстремальном расширении кроветворения – клетки костного мозга выходят за пределы костей, образовывая опухолевидные образования – псевдоопухоли. За счет костных деформаций и утолщений, а также за счет псевдоопухоли, могут сдавливаться жизненно важные сосудистые и нервные сплетения, что может проявляться различными неврологическими симптомами (потеря чувствительности, чувство онемения, боли, нарушение функции мышц/органов, которые питаются из этого сплетения, и др.), симптомами сдавления (когда псевдоопухоль сильно сдавливает нормальные структуры, мешая их функции), остеопороз, патологические переломы, что также может сопровождаться болью и нарушением функции организма. При проведении недостаточной трансфузионной терапии развиваются типичные талассемические деформации костей скелета увеличение размеров живота за счет спленомегалии, обусловленные расширением кроветворения, замедляются темпы физического роста и развития за счет глубокой анемии.

Диагностика

Талассемию можно обнаружить и диагностировать с помощью нескольких лабораторных исследований, таких как анализ ДНК (генетическое тестирование), общий анализ крови, пренатальное тестирование (генетическое тестирование околоплодных вод), исследования железа и гемоглобинопатии [6].

β-талассемии гетерогенны на молекулярном уровне. Идентифицировано более 350 аллелей β-талассемии, но только около 40% составляют 90% или более аллелей β-талассемий во всем мире. В регионах, где распространена β-талассемия, наблюдается лишь несколько мутаций, что, возможно, отражает эволюционный отбор, вызванный малярией. Таким образом, каждая из этих популяций имеет спектр аллелей β-талассемии.

В отличие от α-талассемии, в основном вызванные делециями, подавляющее большинство мутаций, вызывающих β-талассемию, являются неделеционными [7].

Неделеционная β-талассемия представляют собой замены одиночных нуклеотидов или вставки/делеции олигонуклеотидов, которые влияют на экспрессию β-гена посредством различных механизмов. Они включали замены отдельных оснований, небольшие вставки или делеции одного или нескольких оснований внутри гена или его непосредственных фланкирующих последовательностей. Точечные мутации влияют на экспрессию β-глобина в 3 различных категориях: мутации, приводящие к дефектной транскрипции β-гена (мутации промотора и 5'-нетранслируемой области [UTR]), мутации, влияющие на процессинг информационной РНК (мРНК) (мутации сплайсингового соединения и консенсусной последовательности, полиаденилирование и другие мутации 3'-UTR), а также мутации, приводящие к аномальной трансляции мРНК (мутации нонсенса, сдвига рамки считывания и инициации кодона). Эти дефекты ответственны за большинство аллелей β-талассемии. Они подавляют HBB практически на всех известных стадиях экспрессии генов, от транскрипции до процессинга РНК и трансляции мРНК β-глобина. Примерно половина неделеционных мутаций полностью инактивируют β-ген без продукции β-глобина, что приводит к β0-талассемии.

Редко β-талассемия возникает в результате грубых делеций генов. Делеции, затрагивающие только HBB, имели размер от 105 до 67 КБ. В дополнение к клиническим вариациям фенотипа, возникающим в результате аллельной гетерогенности локуса β-глобина, фенотип β-талассемии также может быть изменен путем манипулирования генетическими факторами, картируемыми вне кластера глобиновых генов и не оказывающими существенного влияния на фетальный гемоглобин. Две делеции удаляют 3'-конец, но сохраняют целостность 5'-конца HBB. Делеция размером 0,6 т.п.н., включающая 3'-конец HBB, является частой причиной β0-талассемии у азиатов и составляет почти одну треть β-талассемии в этой популяции [8]. Остальные делеции значительно различались по размеру, но были удалены в общей области β-промотора (от 125 до +78 относительно кэп-сайта мРНК). Они связаны с устойчиво высоким уровнем HbA2 и переменным повышением HbF у гетерозигот. Утверждается, что основной механизм повышенных уровней HbA2 и HbF связан с делецией β-промотора, что устраняет конкуренцию за расположенную выше контрольную область β-локуса (LCR) и «ограничивающие факторы транскрипции, что приводит к усилению взаимодействия». LCR с γ- и δ-генами в цис-положении, тем самым усиливая их экспрессию. Этот механизм может объяснить необычно высокие уровни HbA2, которые сопровождают точковые мутации в области β-промотора [9].

Доминантно наследуемая β-талассемия или «β-талассемия с тельцами включения» гетерогенна на молекулярном уровне из-за мутаций в локусе HBB или рядом с ним. Многие из них связаны с мутациями в экзоне 3 HBB. К ним относятся сдвиг рамки считывания, преждевременные (нонсенс) мутации обрыва цепи и сложные перестройки, которые приводят к синтезу усеченных или удлиненных и летучих продуктов HBBe. Образующиеся варианты β-цепи очень нестабильны, и во многих случаях доминантно наследуемая β-талассемия не выявляется. [[18](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8589257/#R18)] В отличие от рецессивных форм β-талассемии, преобладающих в малярийных регионах, доминантно наследуемые варианты β-талассемии редки и встречаются в рассредоточенных географических регионах, где частота генов β-талассемии невелика. Более того, многие из этих вариантов уникальны для описанных семейств и возникают как мутации de novo [10].

Лечение

Переливание крови - спасающая жизнь терапия при β-талассемии, компенсирует хроническую анемию, предотвращает [деформации костей](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/bone-malformation), способствует нормальному росту и уровню активности и позволяет пациентам улучшить [качество жизни](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/quality-of-life). Переливания обеспечивают свежие, нормальные [эритроциты](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/erythrocyte), которые корректируют анемию и подавляют [неэффективный эритропоэз](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/ineffective-erythropoiesis), что помогает предотвратить [гепатоспленомегалию](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/hepatosplenomegaly)[и ограничить гиперплазию](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/hyperplasia)костного мозга. Решение о начале переливания крови должно быть основано на наличии анемии и/или клинических симптомов, таких как [задержка прибавки в весе](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/failure-to-thrive) (определяемая как снижение скорости роста и задержка основных этапов развития), снижение [качества жизни](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/quality-of-life)и сопутствующие заболевания, такие как органная дисфункция. В Великобритании и США рекомендуют начинать переливание крови при пороге гемоглобина 70 г/л (измеряемом двукратно с интервалом примерно в 2 недели, исключая другие причины анемии) или наличии клинических осложнений независимо от уровня гемоглобина.

Объем крови для переливания определяется уровнем гемоглобина перед трансфузией. [У пациентов](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/inpatient) с TDT уровень гемоглобина до трансфузии должен составлять 90–105 г/л, а уровень гемоглобина после трансфузии не должен превышать 140–150 г/л. Было доказано, что эта стратегия способствует нормальному росту и уровню активности, сводя к минимуму перегрузку железом. Более высокие целевые уровни гемоглобина перед трансфузией — 100–120 г/л или 110–120 г/л рекомендуются пациентам с сердечной недостаточностью или ухудшением/симптоматическим экстрамедуллярным гемопоэзом. Британское [гематологическое](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/hematology) общество рекомендует следующий расчет для определения объема переливания (мл) детям:

(Желаемый уровень гемоглобина [г/л] – Фактический уровень гемоглобина [г/л] × Вес [кг] × Коэффициент)/10, в котором коэффициент колеблется от 3 до 5 в зависимости от клинической картины [12].

Переливаемая кровь содержит железо, которое в большинстве случаев не выводится из организма. Пациенты с β-талассемией при обычном графике переливания крови накапливают железо со скоростью 0,3–0,6 мг/кг массы тела в день. Избыток железа в организме токсичен при уровне выше 12–24 г общего железа в организме и накапливается в сердце, печени и [эндокринной системе](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/endocrine-system).

Удаление избытка железа имеет важное значение для предотвращения осложнений, вызванных перегрузкой железом, и ICT следует начинать в течение года после начала регулярных переливаний крови. Первым [хелатором железа](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/iron-chelating-agent), ставшим широко доступным, был [десферриоксамин](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/deferoxamine) , который вводят подкожно или внутривенно в течение 8–24 часов, 5–7 ночей в неделю. Поэтому десферриоксамин непопулярен и приводит к низкой приверженности лечению, особенно у подростков, что отрицательно влияет на выживаемость. В настоящее время доступны пероральные ICT (деферипрон и деферазирокс), которые можно использовать отдельно или в сочетании с десферриоксамином. Было показано, что пероральная ICT более эффективна, чем десферриоксамин, с отличным соблюдением режима лечения. В Великобритании большинство пациентов в настоящее время получают ICT с [монотерапией](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/monotherapy)[деферазироксом](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/deferasirox) или [деферипроном](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/deferiprone)или комбинированной ICT (обычно подкожное введение десфериоксамина и деферипрона), что значительно повлияло на то, как талассемия воспринимается и переживается пациентами и окружающими.

Альтернативы переливанию крови включают [спленэктомию](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/splenectomy), [ТГСК](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/hematopoietic-stem-cell-transplantation) и фармакологические препараты.

Спленэктомия может повысить уровень гемоглобина, улучшить рост и качество жизни и исторически использовалась в качестве альтернативы терапии переливания крови. Однако спленэктомия связана с повышенным риском сепсиса и тромбоза, а для большинства пациентов ее недостатки перевешивают потенциальную пользу. Сегодня при адекватном переливании крови необходимость в спленэктомии снижается у большинства TDT пациентов с β-талассемией.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) остается абсолютным методом лечения, доступным в настоящее время для пациентов с большой β-талассемией [11]. Однако ограничения на подходящих доноров и затраты, сводят к минимуму клиническое применение. Это сопровождается потенциальным иммуноопосредованным отторжением и реакцией «трансплантат против хозяина».

Гидроксимочевина повышает уровень [гемоглобина у плода](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/embryonic-hemoglobin) и одобрена для снижения потребности в переливании крови у пациентов с серповидноклеточной анемией. Исследования гидроксимочевины у пациентов с β-талассемией показали противоречивые результаты. Текущие рекомендации предполагают, что гидроксимочевину можно рассматривать для лечения конкретных пациентов с β-талассемией, таких как аллоиммунизированные пациенты и пациенты с промежуточной талассемией, имеющие легочную гипертензию или [язвы ног](https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/leg-ulcer). Однако пациентов, получающих гидроксимочевину, следует тщательно наблюдать на предмет ответа, а в случае отсутствия ответа рассмотреть возможность альтернативного лечения [12].

Луспатерцепт, или ACE-536, также известен как рекомбинантный слитый белок, который действует как ловушка для рецепторов активина. Недавно FDA одобрило его для лечения пациентов с TDT в рекомендуемой начальной дозе 1 мг/кг один раз каждые 3 недели путем подкожной инъекции. Луспатерцепт в целом хорошо переносился и вызывал дозозависимое повышение уровня гемоглобина у здоровых людей. Было также показано, что мышиный аналог луспатерцепта, известный как RAP-536, снижает окислительный стресс и анемию на мышиной модели β-талассемии.

Более современный подход к борьбе с неэффективным эритропоэзом посредством модуляции метаболизма железа включает использование ингибиторов ферропортина. Недавно описанным соединением в этой области является VIT-2763, небольшая молекула для перорального применения, которая действует как ингибитор ферропортина. В клетках VIT-2763 блокировал отток железа, конкурировал с гепсидином за связывание ферропортина и запускал интернализацию и убиквитинирование ферропортина. У мышей уменьшал анемию и улучшал эритропоэз . Впоследствии препарат также уменьшил общее окислительное повреждение. Общая оксигенация тканей также улучшалась при введении VIT-2763 мышам HBB, что ингибировало гипоксический цикл. Перегрузка железом в печени также уменьшалась при применении этого препарата. Кроме того, значительное улучшение миелопоэза было отмечено в селезенке мышей после 3 недель введения VIT-2763. У грызунов препарат хорошо переносился без каких-либо побочных эффектов при дозе выше 600 мг/кг в течение 14 дней, а в более длительных исследованиях не было отмечено дозолимитирующей токсичности. Все эти данные доказывают терапевтический эффект перорального ингибитора ферропортина VIT-2763 у больных β-талассемией [13].

Заключение

В сфере талассемии наступает новая эра новых методов лечения, помимо переливания крови и хелирования железа, с целью улучшения результатов и общего качества жизни. Среди новых многообещающих вариантов молекулы-ловушки лиганда и рецептора активина, которые значительно снижают потребность в переливании крови. Абсолютным методом лечения остается трансплантация костного мозга.

Однако, предупредить талассемию легче, чем с ней в последующем бороться. Для этого существуют методы генетического консультирования, выявления носителя и пренатальной диагностики.

Список литературы

1. Kattamis A, Forni GL, Aydinok Y, Viprakasit V. Changing patterns in the epidemiology of β-thalassemia. Eur J Haematol 2020;105:692-703.
2. Tari K, ValizadehArdalan P, Abbaszadehdibavar M, Atashi A, Jalili A, & Gheidishahran M. Thalassemia an update: Molecular basis, clinical features and treatment. International Journal of Biomedicine and Public Health, 2018;1(1):48-58.
3. Lei M, Sun L, Luo XS, Yang X, Yu F, Chen X, Wang Z. Distinguishing iron deficiency anemia from thalassemia by the red blood cell lifespan with a simple CO breath test: A pilot study. Journal of Breath Research, 2019;2:4-6.
4. Romanello KS, Teixeira KKL, Silva JPMO, Nagamatsu ST, Bezerra MAC, Domingos I F, Martins DAP, Araujo AS, Lanaro C, Breyer CA, Ferreira RA, Franco‐Penteado C, Costa FF, Malavazi I, Netto LES, de Oliveira MA, Cunha AF. Global analysis of erythroid cells redox status reveals the involvement of Prdx1 and Prdx2 in the severity of beta thalassemia. PLoS One, 2018;13(12): 308-316
5. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. B-thalassemias. N Engl j Med. 2021;384:727-743.
6. Alqahtani RS, Bedaiwi AA, Alburkani AM, AlFahed MM, Alhoraibi RA, Tarawah AM. Knowledge and response of the community to premarital screening program (Sickle Cell Anemia\Thalassemia); AlMadinah, Saudi Arabia. Journal of Applied Hematology. 2018;9(2):59.
7. Farashi S, Harteveld CL. Molecular basis of α-thalassemia. Blood Cells Mol Dis 2018;70:43–53
8. Thein SL. Molecular basis of β thalassemia and potential therapeutic targets. Blood Cells Mol Dis 2018;70:54–65.
9. Aliyeva G, Asadov C, Mammadova T, et al.. Thalassemia in the laboratory: pearls, pitfalls, and promises. *Clin Chem Lab Med* 2018;57:165–174.
10. Munkongdee T, Chen P, Winichagoon P. Update in laboratory diagnosis of thalassemia. Front Mol Biosci 2020;7:74.
11. Alonso L, González-Vicent M, Belendez C, et al.. Hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with thalassemia and sickle cell disease: an experience of the Spanish Working Group for Bone Marrow Transplantation in ChildrenMed Clin (Barc) 2019;152:135–140.
12. Shah FT, Sayani F, Trompeter S, Drasar E, Piga A. Challenges of blood transfusions in β-thalassemia, Blood Reviews. 2019;37:2-3
13. Manolova V, Nyffenegger N, Flace A, Altermatt P, Varol A, Doucerain C, et al. Oral ferroportin inhibitor ameliorates ineffective erythropoiesis in a model of beta-thalassemia. *J Clin Investig.*2019;130:491–506.