

# Hemoglobin F ve İlişkili Klinik Durumlar

## Hemoglobin F and Related Conditions

Vedat Uygun<sup>1,\*</sup> ve Gülsün Tezcan Karasu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, MedicalPark Antalya Hastanesi, Pediatrik Kemik İliği Nakli Ünitesi, Antalya

<sup>2</sup>Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, MedicalPark Göztepe Hastanesi, Pediatrik Kemik İliği Nakli Ünitesi, İzmir

### ÖZET

Hemoglobin F (HbF), oksijen bağlama yeteneği hemoglobin A (HbA)´dan daha yüksek olması ve bu nedenle anneden fetüse oksijen taşınmasını kolaylaştırması nedeniyle intrauterin dönemin en önemli hemoglobindir. Erişkinlerde fetal hemoglobin düzeyi yaş, cinsiyet ve bazı kalıtsal özelliklere bağlıdır. Kalıtsal özellikler  $\beta$  globin gen kümesi ile ilişkili veya ilişkisiz farklı kromozomlardaki bir kaç gen ile bağlantılıdır. Bu derlemede hemoglobin F´nin yüksek kalmasına neden olan herediter persistan fetal hemoglobin ve bazı klinik durumlar ele alınmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Fetal hemoglobin, hemoglobinopati, hematopoez

### ABSTRACT

Hemoglobin F is the major haemoglobin during intrauterine life because of its oxygen affinity is higher than that of haemoglobin A and this facilitates oxygen transfer from the mother to the fetus. The level of hemoglobin F in adult life is determined by age, sex and a number of inherited characteristics. Genetic factors are related to the several genes in different chromosomes both linked and unlinked to the  $\beta$  globin gene cluster. In this review, we focus on hereditary persistence of fetal hemoglobin and the other clinical conditions which are related with elevated fetal hemoglobin.

**Key Words:** Fetal hemoglobin, hemoglobinopathies, hematopoesis

### Giriş

Hemoglobin F (HbF), oksijen bağlama yeteneği hemoglobin A (HbA)´dan daha yüksek olması ve bu nedenle anneden fetüse oksijen taşınmasını kolaylaştırması nedeniyle intrauterin dönemin en önemli hemoglobindir. Oksijen disosiyasyon eğrisi normal HbA´daki gibi sigmoidal olmakla beraber oksijen bağlama yeteneğinin yüksek olması eğrinin sola kaymasına neden olur. Bu durum, oksijenin hemoglobinden ayrılmasına neden olan 2,3-DPG ile HbF ilişkisinin zayıf olmasına bağlanmaktadır (1).

Fetal globin yapımının 500 milyon yıl önce başladığı ve HbF´nin fetal özellikleri kazanmasının ise 40-58 milyon yıl öncesine dayandığı ileri sürülmektedir (2). HbF 2 $\alpha$  ve 2 $\gamma$  zinciri birleşimi ile oluşur. Gamma zinciri ile ilgili genler 11.kromozomda  $\beta$  globin gen kümesinde bulunurlar. Beta globin gen kümesi eritroid dizinin intrauterin dönemdeki gelişimi sırasında sırasıyla 5´ uçtan 3´ uca doğru etkinleşen beş ayrı geni içerir: 5'- $\epsilon$ -G $\gamma$ -A $\gamma$ - $\delta$ - $\beta$ -3'. Gamma genleri 136.pozisyonda glisin veya alanin bulunmasına göre değişen iki farklı  $\gamma$  zinciri yapar; glisin

varlığında G $\gamma$  zinciri, alanin varlığında A $\gamma$  zinciri. Fetal hayatta beta globin gen kümesinde ilk yapılan globinler  $\epsilon$  ve  $\gamma$  globin olup,  $\epsilon$  yapımı 4-5 hafta sonra sonlandırılarak yerini tamamen  $\gamma$  globine bırakır. Hematopoez etkinliği kemik iliğine kaydıkça  $\beta$  globin yapımı da artışa geçer. Alfa globin yapımında intrauterin dönemden erişkin döneme kadar ciddi bir değişiklik olmaz. İntrauterin dönemdeki globin gen yapım sırası daha çok  $\beta$  gen kümesinin 5´ ucunda bulunan locus control region (LCR) ile ilişkili genler tarafından yönetilir. LCR´ye trans ve cis regülatuar faktörler de etki eder. Bu faktörler globin gen kümesindeki özgül bölgeleri sırasıyla etkinleştirebilir veya susturabilir (silencing). Fetal ve erişkin hayatta bazı globinlerin sırasıyla yapılması ve sonrasında sonlandırılması ( $\zeta$ ,  $\epsilon$ ,  $\gamma$ ...) kısmen bu şekilde açıklansa da bunu sağlayan transkripsiyon faktörleri tam olarak saptanabilmiş değildir (3). DNA metillenmesi, genleri susturan yollardan biridir. Gamma globinin gelişim sırasında giderek etkisizleştirilmesinde yine bu yolun da etkili olduğu bilinmektedir (4). Fetal hayatta CD34+ hücrelerde  $\gamma$  promoter´ler önce hipermetile haldeyken eritroid dizinin sonraki fazlarında

\*Sorumlu Yazar: Doç. Dr Vedat Uygun, Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, MedicalPark Antalya Hastanesi, Pediatrik Kemik İliği Nakli Ünitesi, Fener, Tekelioğlu Cad. No:7, Muratpaşa/Antalya

Cep: 0 (532) 408 78 75, E-mail: veddat@hotmail.com

Geliş Tarihi: 26.09.2012, Kabul Tarihi: 19.02.2016

giderek hipometile hale geçerler ve HbF yapımını arttırmırlar. Bu durum erişkinlerde geçerli değildir ve eritroid dizinin son fazlarında  $\gamma$  promoter'ler tekrar hipermetile hale geçmesi nedeniyle HbF yapımı azaltılmış olur. Bu nedenle hipometilasyon yapan ajanlar HbF yapımını arttırma amaçlı tedavide de kullanılmıştır (5).

Yüksek HbF'nin giderek erişkin değerine düşmesi yaşamın ilk yılında gerçekleşmekle birlikte bu azalma bir kaç yıla kadar uzayabilmektedir. Yenidoğan döneminde HbF düzeyi çok değişken olsa da genellikle %60-95 arasındadır. Preterm bebeklerde HbF konsantrasyonu 1-2 aylık bir plato fazından sonra term bebeklerdekine benzer bir şekilde düşmeye başlar.

HbF erişkin eritrositlerinin sadece bazılarında bulunur ki bunlara F hücreleri adı verilir. HbF yapımı ve F hücrelerinin oranı %0,6 ile 22 arasında değişmekte ve bu oran  $\beta$  globin gen kümesi içindeki ve dışındaki faktörlerden etkilenebilmektedir (6).  $\beta$  globin gen kümesi içindeki öncül faktörler özellikle LCR ve  $\gamma$ -promoter (Xmn1-G $\gamma$  polimorfizmi) yoluyla HbF yapımını etkilerken, küme dışında bulunan 2p15 (BCL11A) ve 6q23 (HBS1L-MYB) bölgeleri de HbF düzeyini etkileyebilir (6-9) (Tablo 1).

### HbF ve Laboratuvar

HbF için EDTA'lı tüpe alınmış olabildiğince taze kan kullanılmalıdır. En geç 3 haftaya kadar +4 °C'de beklemiş kan kullanılabilir (10). HbA1c düzeyi, HbF düzeyi yüksek olan hastalarda azalabilmekle beraber en fazla etkilenme genellikle %20'nin üzerinde HbF değeri olan olgularda görülür (11).

Kanda HbF düzeyi HPLC yöntemiyle ölçülebilirken, HbF'nin kandaki dağılımı Kleihauer testi veya akış sitometrisi ile

değerlendirilebilir (12). HbF'nin tüm eritrositlerde bulunması durumunda panselüler dağılım, bazı hücrelerde bulunması durumunda ise heteroselüler dağılımdan bahsedilir. Heterozigot delesyonel HPFH'de dağılım panselüler, heterozigot  $\delta\beta^0$  talasemide heteroselülerdir (3).

Kleihauer betke testi, fetal hemoglobinin aside karşı erişkin hemoglobininin daha dirençli olması nedeniyle in vitro olarak fetal eritrositleri erişkin eritrositlerden ayırmada, dahası, HbF içeren erişkin eritrositlerinin de değerlendirilmesini sağlamada kullanılabilir. Kleihauer betke testi'nde havada kurutulmuş yaymaya pH 1,5'lük asid elüsyon uygulandıktan sonra boyama sonrası erişkin eritrositleri soluk renkte boyanırken (ghost cell) fetal hemoglobin içeren eritrositler koyu pembe renkte boyanmaktadır. Genellikle, fetomaternal kanamanın şiddetini ölçmede ve HPFH düşünülen hastada HbF dağılımını (panselüler, heteroselüler) değerlendirmede kullanılabilir.

### Hemoglobin F'nin Yüksek Olduğu Durumlar

Erişkinlerin %85-90'ında HbF %0,6-0,7 düzeyinde, F hücreleri ise %4,5'un altındadır (13). Genellikle, pratik olması açısından normal HbF düzeyi %1 altında kabul edilir. Bazı etnik gruplarda %10-20 olguda HbF düzeyi bu seviyenin üzerindedir (14). Fetal dönemdeki HbF yüksekliğinin tamamen azalmayıp erişkin dönemde de değişen düzeylerde devam etmesi genetik faktörlerle kontrol edilir. Bu faktörler genellikle tek bir genetik alanı ilgilendirmemekte, farklı kromozomlardaki farklı genlerin birleşik etkisi ile ortaya çıkmaktadır (6-9). Bu birleşik etki HbF yüksekliğinin genetik geçişinin mendelyan kalıtımın dışında kompleks nedenlerle oluşmasına

**Tablo 1.** HbF yapımını etkileyen genler

Lokus	Kromozom	Neden
Xmn1-HBG2	11	Gama globin promoter'inde değişiklik inaktivasyonu engeller
HMIP (HBS1L-MYB intergenic polymorphism)	6	6q23-q24'teki polimorfizm HbF yapımını arttırır
BCL11A	2	2p15'teki transkripsiyon faktörü HbF yapımını etkiler
OR5 -OR6 (olfactory receptor gene cluster)	11	OR51B5 ve OR51B6 HbF yapımını etkiler
KLF1 (Erythroid Krüppel-like factor-ELKF)	19	KLF1 gama globinden beta globine geçişte etkindir. BCL11A'yı da etkiler.

neden olmakta ve aynı ailede farklı düzeylerde HbF gelişebilmesine, ayrıca aynı mutasyonu bulunduran  $\beta$  talasemi major veya orak hücre hastalığı olan hastalarda değişken HbF düzeylerinin gelişebilmesini açıklamaktadır. HbF yapımı genetik faktörlerin etkisi sonucu sütçocukluğu döneminde azalıp minimal düzeye inerse de HbF yapımının bazı hastalıklarda veya ilaçlara maruziyet sonrası tekrar artışa geçebileceği bilinmektedir (Tablo 2). Nitekim hematopoetik kök hücre nakli uygulanan ancak rejeksiyon gelişen talasemi major ve orak hücreli anemisi olan bir kaç olguda HbF üretimi tekrar artışa geçmiş ve sonuçta hastalar transfüzyon bağımsız izlenmeye devam etmiştir (15).

HbF yüksekliğinin sağlıklı insanlarda klinik bir etkisi olmamakla beraber orak hücre hastalığı ve  $\beta$  talasemi gibi hemoglobinopatilerde klinik sorunların daha az olması ile sonuçlanır (16). HbF'nin bu iyileştirici etkisi HbF yapımını fetal hayattan sonra da arttırabilecek ilaçların geliştirilmesine yol açmakla birlikte bu ilaçların toksik etkileri kullanımlarını kısıtlamaktadır.

**Hereditör Persistan Fetal Hemoglobin (HPFH):** HPFH, hemoglobin F'nin süt çocukluğu döneminden sonra da erişkin hayata kadar kalıcı bir şekilde yapımına devam etmesi ve bunun globin zincir sentezini az veya hiç etkilememesi ve hematolojik sorun yaratmaması ile karakterize bir durumdur. Beta globin geninde delesyon veya 6.kromozom gibi genlerde mutasyon ve polimorfizm sonucu HPFH olarak gruplanabilecek bu durum bir kaç genetik faktörün birleşik etkisi sonucu da gelişebilir (6-9).

Delesyonel HPFH,  $\beta$  globin gen kümesinde delesyon nedeniyle gelişir. Delta genini kapsayacak kadar geniş delesyon  $\delta\beta^0$  HPFH veya daha geniş tanımlamayla  $G\gamma A\gamma\delta\beta^0$  olarak adlandırılır; bu durumda  $\delta$  ve  $\beta$  genleri delesyona uğramış ancak her iki  $\gamma$  geni etkindir. Homozigot olgularda bütün olarak  $\delta$  ve  $\beta$  globin yapımı olmaması nedeniyle HbA ve HbA2 yoktur ve hemoglobinin tümü HbF'den (%100) oluşmaktadır.  $\beta$  zincir yokluğu  $\gamma$  zinciri tarafından kompanse edilmesi nedeniyle anemi gelişmez, talasemik değişikliklerin aksine, HbF'nin yüksek oksijen bağlama yeteneği nedeniyle hafif polisitemi gelişebilir. Heterozigot olgularda HbF yüzdesi değişken ve hemoglobin değeri genellikle normaldir (3). Delesyonel HPFH olan  $\delta\beta^0$  HPFH gibi  $\delta\beta^0$  talasemide de  $\delta$  ve  $\beta$  geninde delesyon olmakla beraber  $\delta\beta^0$  talasemide kan tablosunda talasemik değişiklikler de mevcuttur. Homozigot olguların her ikisinde HbF %100 düzeyinde olmasına rağmen delesyonel HPFH'de kan tablosu normal,  $\delta\beta^0$  talasemide

**Tablo 2.** HbF Düzeyini Arttıran Durumlar

Kalıtsal hastalıklar	
Talasemi sendromları	Homozigot ve heterozigot B talasemiler Delta beta talasemiler
Diğer hemoglobinopatiler	HPFH Orak Hücreli Anemi Hemoglobin C Hemoglobin E Hemoglobin Lepore Bazı kararsız (unstable) hemoglobinler
Hereditör sferositoz	
Fanconi Aplastik anemi	
Diamond Blackfan Anemisi	
Konjenital diseritropoetik anemi	
Shwachman–Diamond sendromu	
Trizomi 13	
$\beta$ -ketotiaz eksikliği (yüksek bütirat nedeniyle)	
Edinilmiş hastalıklar	
Neoplastik olmayanlar	Pernisyöz anemi Sideroblastik anemi Saf eritrositer aplazi Aplastik anemi Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri Kemik iliği naklinden sonra toparlanma (recovery) Geçici eritroblastopeni'den sonra
Neoplastik olanlar	Akul lösemiler Eritrolösemi JMML Kemik iliği metastazları Hepatoselüler karsinom Koriokarsinom
Tedavi ile ilişkili durumlar	Kemoterapi Hidroksiüre Azasitidin Bütiratlar Eritropoetin
Diğer	
	Gebelik Hipertiroidizm Kronik böbrek yetmezliği

genellikle talasemi intermedia kliniği vardır (17).

**Hemoglobinopatilerde HbF:**  $\beta$  talasemi ve orak hücreli anemi (OHA) gibi hemoglobinopatilerde HbF düzeyi değişik miktarlarda yükselir. Heterozigot OHA'de HbF normal iken homozigotlarda HbF düzeyi  $<1$ 'den  $60$ 'a kadar değişen düzeylerde saptanabilir (18,19). Tüm  $\beta$  talasemilerde HbF yükselmektedir. Bazı talasemiler  $\beta^0$  genotipi nedeniyle hiç HbA bulundurmamasına rağmen yüksek HbF yapımı nedeniyle transfüzyon ihtiyacı olmadan talasemi intermedia tanısıyla yaşamlarına devam etmektedir. Bu olguların önemli bir kısmında HbF yapımını arttıran Xmn1-G $\gamma$  polimorfizmi mevcut olsa da (20,21), çoğu hastada mutasyonun kendisi HbF yapımını doğrudan arttırmamakta, HbF yanıtının büyük kısmı stres eritropoez ve etkisiz (inefektif) hematopoez'e ikincil olarak gelişmekte, ayrıca HbF bulunduran eritrositlerin (F hücreleri) daha uzun süre sağlam kalmaları sonucu kanda daha yüksek miktarda bulunmalarının getirdiği birleşik bir durumdur (22).

**HbF Yapımını Arttıran İlaçlar:** Hidroksiüre DNA sentezini S fazında ribonükleotid redüktazı inhibe ederek bozar. Ayrıca bazı sinyal yollarını ve transkripsiyon faktörlerini aktive ederek gamma globin gen ifadesini (gen ekspresyonu) artırır (23,24). Anemik primatlarda HbF üretimini arttırdığı gösterilmesi sonrası orak hücreli anemisi olan hastalarda da bu amaçla kullanılmaya başlanmıştır (24). HbF düzeyini  $5$ 'lerden  $10$ - $20$ 'lere yükseltebilmekte,  $50$ 'lere yükselen olgular da bildirilmektedir (16, 25). HbSS olan hastalarda HbS $\beta^0$  olanlara göre HbF artışı daha fazla olmakla beraber bu durumun farklı polimorfizm ve mutasyonların birleşik sonucu olduğu düşünülmektedir. Nitekim bazı olgularda hiç yanıt alınmamakta ve az sayıda hastada HbF'nin daha da düşmesine neden olabilmektedir. Dirençli hastalarda eritropoetin ile birlikte kullanıldığında yanıt alma olasılığı artmaktadır (26).

Histon deasetilasyonunun gamma globin gen ifadesini azaltması nedeniyle, bütirat gibi histon deasetilaz inhibitörleri histon asetilasyonunu arttırarak gamma globin gen transkripsiyonunu artırır. Ayrıca p38MAP kinaz yolağını aktive ederek de gamma globin yapımını artırır. Bu yolağı etkinleştiren valproat ve talidomid de HbF yapımını arttırabilmektedir (8,23).

5-Azacytidine (5-Aza), DNA hipometilasyonuna neden olarak HbF sentezini arttırabilir. Ayrıca sitotoksik etkisiyle kemoterapi sonrası gözlenen etkiye benzer bir etkiye neden olabilir (bkz. stres

hematopoez sonrası HbF yüksekliği). Son çalışmalar azasitidin'in bu mekanizmalar dışındaki bir nedenle HbF yapımını arttırdığını ileri sürmektedir (27). Azasitidin'in HbF arttırıcı etkisi gösterilmekle beraber karsinojenik etkisi nedeniyle daha az karsinojenik olan dacitabin bulununcaya kadar hastalarda yaygın kullanılamamıştır.

**Gebelikte HbF:** Gebelikte HbF artışa geçerek ikinci trimester'in başında en yüksek düzeye ulaşır ve daha sonra giderek azalarak gestasyonun sonunda normale döner. Bu durumun HbF yapımını arttıran plasental veya fetal bir faktörün annenin dolaşımına karışması sonucu olduğu düşünülmektedir.

HbF'nin oksijen bağlama yeteneğinin daha yüksek olması HbF değeri yüksek olan HPFH'li annelerin bebeklerinde etkilenmeye yol açabilir. HbF düzeyi  $70$ 'in üzerinde olan annelerin çocuklarında intauterin gelişme geriliği sıklığı artmaktadır (28).

Diabetik anne bebeklerinde HbF'nin azalması daha uzun sürmektedir. Bu durum diabetik annelerde hidrosibütirat'ların yüksek olması ve histon deasetilaz inhibisyonuna sebep olması nedeniyle olduğu düşünülmektedir (23).

**JMML'de HbF:** JMML'de HbF yüksekliği tanı kriterlerinden biridir ve  $80$ 'e kadar artabilmektedir. Monozomi 7 gibi moleküler defekti olmayan normal karyotipli hastalarda daha yüksek saptanır. Zaman içinde hastalık kötüleştikçe (progresyon) HbF miktarı da artış göstermektedir. Olasılıkla bu durumun, HbF'nin erişkin HbA'ya dönüşünü sağlayan genetik kontrolden (switch) kaçan bir hücre klonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir. NF1 mutasyonu Ras/MAPK yolağının aktive olmasına neden olarak HbF yapımının tekrar artışına neden olabilir (29).

**Stres Hematopoez Sonrası HbF Yüksekliği:** Akut hemoliz, akut hipoksi ve kemoterapi sonrası gelişen stres hematopoez durumunda eritroid dizi öncüllerinde farklılaşma (diferansiasyon) ve çoğalma hızlanmaktadır. Bu hızlanmanın farklılaşma süresini kısalttığı ve bu kısalmanın  $\gamma$  globin genini susturan değişikliklerin atlanmasına neden olarak  $\gamma$  globin yapımının devamına neden olduğu, dahası, hızlanmış hücre siklusunun (özellikle G0/G1 fazında)  $\gamma$  globin geninde transkripsiyon artışına neden olduğu öne sürülmektedir (22). Kemoterapi uygulanan orak hücre anemili bir hastada uzun süreli HbF yüksekliği bildirilse de (30), stres dönemi atlatıldıktan sonra HbF yüksekliği normale döner (31).

## Kaynaklar

1. Schechter AN. Hemoglobin research and the origins of molecular medicine. *Blood* 2008; 112(10): 3927-3938.
2. Goodman M, Czelusniak J, Koop BF, Tagle DA, Slightom JL. Globins: a case study in molecular phylogeny. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1987; 52: 875-890.
3. Bain BJ. Haemoglobinopathy diagnosis. Malden, Mass.: Blackwell Pub.; 2006.xiii, 314 p.
4. Mabaera R, Richardson CA, Johnson K, Hsu M, Fiering S, Lowrey CH. Developmental- and differentiation-specific patterns of human gamma- and beta-globin promoter DNA methylation. *Blood* 2007; 110(4): 1343-1352.
5. Charache S, Dover G, Smith K, Talbot CC, Jr., Moyer M, Boyer S. Treatment of sickle cell anemia with 5-azacytidine results in increased fetal hemoglobin production and is associated with nonrandom hypomethylation of DNA around the gamma-delta-beta-globin gene complex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1983; 80(15): 4842-4846.
6. Garner C, Tatu T, Reittie JE, Littlewood T, Darley J, Cervino S, et al. Genetic influences on F cells and other hematologic variables: a twin heritability study. *Blood* 2000; 95(1): 342-346.
7. Jane SM, Cunningham JM. Understanding fetal globin gene expression: a step towards effective HbF reactivation in haemoglobinopathies. *Br J Haematol* 1998; 102(2): 415-422.
8. Eridani S, Mosca A. Fetal hemoglobin reactivation and cell engineering in the treatment of sickle cell anemia. *J Blood Med* 2011; 2: 23-30.
9. Thein SL, Menzel S. Discovering the genetics underlying foetal haemoglobin production in adults. *Br J Haematol* 2009; 145(4): 455-467.
10. Mosca A, Paleari R, Leone D, Ivaldi G. The relevance of hemoglobin F measurement in the diagnosis of thalassemias and related hemoglobinopathies. *Clin Biochem* 2009; 42(18): 1797-1801.
11. Rohlfing CL, Connolly SM, England JD, Hanson SE, Moellering CM, Bachelder JR, et al. The effect of elevated fetal hemoglobin on hemoglobin A1c results: five common hemoglobin A1c methods compared with the IFCC reference method. *Am J Clin Pathol* 2008; 129(5): 811-814.
12. Hoyer JD, Penz CS, Fairbanks VF, Hanson CA, Katzmann JA. Flow cytometric measurement of hemoglobin F in RBCs: diagnostic usefulness in the distinction of hereditary persistence of fetal hemoglobin (HPFH) and hemoglobin S-HPFH from other conditions with elevated levels of hemoglobin F. *Am J Clin Pathol* 2002; 117(6): 857-863.
13. Craig JE, Rochette J, Sampietro M, Wilkie AO, Barnetson R, Hatton CS, et al. Genetic heterogeneity in heterocellular hereditary persistence of fetal hemoglobin. *Blood* 1997; 90(1): 428-434.
14. Miyoshi K, Kaneto Y, Kawai H, Ohchi H, Niki S, Hasegawa K, et al. X-linked dominant control of F-cells in normal adult life: characterization of the Swiss type as hereditary persistence of fetal hemoglobin regulated dominantly by gene(s) on X chromosome. *Blood* 1988; 72(6): 1854-1860.
15. Paciaroni K, Gallucci C, De Angelis G, Alfieri C, Roveda A, Lucarelli G. Sustained and full fetal hemoglobin production after failure of bone marrow transplant in a patient homozygous for beta 0-thalassemia: a clinical remission despite genetic disease and transplant rejection. *Am J Hematol* 2009; 84(6): 372-373.
16. Adekile AD. Limitations of Hb F as a phenotypic modifier in sickle cell disease: study of Kuwaiti Arab patients. *Hemoglobin* 2011; 35(5-6): 607-617.
17. Wood B, Higgs D. Molecular basis of thalassaemia syndromes. *Handbook on Disorders of Erythropoiesis, Erythrocytes and Iron Metabolism*; 2009. p 260.
18. Ender KL, Lee MT, Sheth S, Licursi M, Crotty J, Barral S, et al. Fetal hemoglobin levels in African American and Hispanic children with sickle cell disease at baseline and in response to hydroxyurea. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011; 33 (7): 496-499.
19. Ngo DA, Aygun B, Akinsheye I, Hankins JS, Bhan I, Luo HY, et al. Fetal haemoglobin levels and haematological characteristics of compound heterozygotes for haemoglobin S and deletional hereditary persistence of fetal haemoglobin. *Br J Haematol* 2012; 156(2): 259-264.
20. Oberoi S, Das R, Panigrahi I, Kaur J, Marwaha RK. Xmn1-G gamma polymorphism and clinical predictors of severity of disease in beta-thalassemia intermedia. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57(6): 1025-1028.
21. Nemati H, Rahimi Z, Bahrami G. The Xmn1 polymorphic site 5' to the (G)gamma gene and its correlation to the (G)gamma:(A)gamma ratio, age at first blood transfusion and clinical features in beta-thalassemia patients from Western Iran. *Mol Biol Rep* 2010; 37(1): 159-164.
22. Stamatoyannopoulos G, Veith R, Galanello R, Papayannopoulou T. Hb F production in stressed erythropoiesis: observations and kinetic models. *Ann N Y Acad Sci* 1985; 445: 188-197.
23. Testa U. Fetal hemoglobin chemical inducers for treatment of hemoglobinopathies. *Ann Hematol* 2009; 88(6): 505-528.
24. Veith R, Galanello R, Papayannopoulou T, Stamatoyannopoulos G. Stimulation of F-cell production in patients with sickle-cell anemia

- treated with cytarabine or hydroxyurea. *N Engl J Med* 1985; 313(25): 1571-1575.
25. Meier ER, Byrnes C, Weissman M, Noel P, Luban NL, Miller JL. Expression patterns of fetal hemoglobin in sickle cell erythrocytes are both patient- and treatment-specific during childhood. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56(1): 103-109.
  26. Little JA, McGowan VR, Kato GJ, Partovi KS, Feld JJ, Maric I, et al. Combination erythropoietin-hydroxyurea therapy in sickle cell disease: experience from the National Institutes of Health and a literature review. *Haematologica* 2006; 91(8): 1076-1083.
  27. Mabaera R, Greene MR, Richardson CA, Conine SJ, Kozul CD, Lowrey CH. Neither DNA hypomethylation nor changes in the kinetics of erythroid differentiation explain 5-azacytidine's ability to induce human fetal hemoglobin. *Blood* 2008; 111(1): 411-420.
  28. Murji A, Sobel ML, Hasan L, McLeod A, Waye JS, Sermer M, et al. Pregnancy outcomes in women with elevated levels of fetal hemoglobin. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25(2): 125-129.
  29. Bhanu NV, Trice TA, Lee YT, Miller JL. A signaling mechanism for growth-related expression of fetal hemoglobin. *Blood* 2004; 103(5): 1929-1933.
  30. Savasan S, Sarnaik SA. Persistent elevation of fetal hemoglobin following chemotherapy in sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer* 2012.
  31. Blau CA, Constantoulakis P, al-Khatti A, Spadaccino E, Goldwasser E, Papayannopoulou T, et al. Fetal hemoglobin in acute and chronic states of erythroid expansion. *Blood* 1993; 81(1): 227-233.