

ГЕМОГЛОБИНОПАТИИ СРЕДИ ВЗРОСЛЫХ ЖИТЕЛЕЙ САУДОВСКОЙ АРАВИИ В ГОРОДЕ ТАИФ

Hemoglobinopathies among Saudi adults at Taif city, Saudi Arabia

Дахлави Х. А.¹, Заини Р. Г.¹, Замзами О. М.², Альхумяни А. Ф.²

Dahlawi H. A.¹, Zaini R. G.¹, Zamzami O. M.², Alhumyani A. F.²

¹ Колледж прикладных медицинских наук, клинично-лабораторное отделение, Университет г. Таиф, Таиф, Саудовская Аравия

¹ College of Applied Medical Sciences, Clinical laboratory department, Taif University, Taif, Saudi Arabia

² Генеральный директорат санитарии и гигиены Министерства здравоохранения, Таиф, Саудовская Аравия

² General Directorate of Health Affairs, Ministry of Health, Taif, Saudi Arabia

РЕЗЮМЕ

Введение. Варианты гемоглобина могут проявляться либо гемоглобинопатиями, которые приводят к заболеваниям, либо оставаться непатологическими вариантами, которые не имеют клинических проявлений. Носители структурных вариантов гемоглобина имеют от 30 до 50% эритроцитов с вариантным гемоглобином. Наиболее распространенный вариант гемоглобина — гемоглобин S, который выявляется у 40% носителей и отвечает за более чем 80% нарушений, обусловленных гемоглобинопатиями. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно появляется 948 000 новых пар носителей вариантов гемоглобина и более чем 1,7 млн беременностей приходится на такие пары. Таким образом, очень важно обеспечить систематическую программу скрининга, особенно среди пар с высоким риском носительства вариантов гемоглобина. Это могло бы помочь предотвратить или/и уменьшить заболеваемость, обусловленную различными вариантами гемоглобина.

Материалы и методы. В настоящем исследовании изучены 9008 образцов крови мужчин и женщин из Саудовской Аравии, обратившихся в Центр добрачного скрининга (г. Таиф) с января по октябрь 2015 г. Образцы анализировали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии на приборе BIO-RAD VARIANT II Haemoglobin Testing System, используя короткую программу бета-талассемии.

Результаты. В 118 случаях выявлены аномальные варианты гемоглобина. Наиболее часто, у 58,5% обследованных (69 случаев), встречалась гетерозиготность по гемоглобину S. Малая бета-талассемия выявлялась чаще среди женщин (в 64% случаев), чем среди мужчин (36% случаев).

ABSTRACT

Introduction. Hemoglobin variants can be either hemoglobinopathies which are responsible for diseases or non-pathological variants which couldn't make any detectable disorder. Carriers with structural variant haemoglobin have 30 to 50% of the variant haemoglobin in their red blood cells. The most common variant hemoglobin is hemoglobin S, which accounts for 40% of carriers and responsible for more than 80% of disorders related to hemoglobinopathies. According to the World Health Organization (WHO) there are at least 948 000 new carrier couples, and over 1.7 million pregnancies to carrier couples every year. Thus, it is very important to provide a systematic carrier screening program specially among at-high risk couples. This might help to prevent or/and reduce the incidence of blood disorders that related to variant haemoglobin. The aim of this study was to assess the variant haemoglobin among Saudis who were attending the Centre of premarital screening.

Materials and methods. A total of 9008 blood samples were studied among Saudi male and female who were attending the Centre of premarital screening from January 2015 to October 2015 at Taif City. Samples were then analyzed by High Performance Liquid Chromatography.

Results. Abnormal haemoglobin fractions on HPLC were displayed in 118 cases. The result of this study showed that Hb S heterozygous was presented as the major abnormality with 58.5% followed by beta thalassemia minor with 21%.

Conclusion. Clear understanding the genetics and the prevalence of these diseases will provide opportunities for prevention or/and reduce the incidence. Thus, this study suggests that in addition to the huge efforts already accomplished by the Saudi Ministry of Health to prevent at-risk

Вывод. Ясное понимание генетики и распространенности этих заболеваний обеспечит возможности для их профилактики и/или снижения частоты. Данное исследование свидетельствует, что, в дополнение к огромным усилиям Министерства здравоохранения Саудовской Аравии, направленным на предупреждение браков, в которых высок риск получить больное потомство, ранняя диагностика нарушений гемоглобина может быть предложена молодым людям, чтобы они могли обсудить этот вопрос перед принятием решения о вступлении в брак.

Ключевые слова: бета-талассемия, генетические варианты, гемоглобинопатии, гемоглобин S, гетерозиготы, серповидноклеточная анемия

Для цитирования: Дахлави Х. А., Заини Р. Г., Замзами О. М., Альхумьяни А. Ф. Гемоглобинопатии среди взрослых жителей Саудовской Аравии в городе Таиф. Гематология и трансфузиология. 2018; 63(2):159–165

doi: 10.25837/HAT.2018.44..2..006

Для корреспонденции: Хайсам Ахмад Дахлави

Электронная почта: haythmdahlawi@gmail.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 30.08.2018

Принята к печати 15.10.2018

marriages, the early diagnosis for these disorders might be offered for young adults as they can discuss the issue in the early stage of the marriage proposal.

Keywords: beta thalassemia minor, genetic variations, hemoglobinopathies, Hb S heterozygous, sickle cell anemia

For citation: Dahlawi H. A., Zaini R. G., Zamzami O. M., Alhumyani A. F.

Hemoglobinopathies among Saudi adults at Taif city, Saudi Arabia.

Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2018; 63(2):159–165 (in Russian).

doi: 10.25837/HAT.2018.44..2..006

doi: 10.25837/HAT.2018.44..2..006

For correspondence: Haytham Ahmad Dahlawi

E-mail: haythmdahlawi@gmail.com

Financial disclosure. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 30 Aug 2018

Accepted 15 Oct 2018

Введение

Молекула гемоглобина состоит из четырех глобиновых цепей. Фетальный гемоглобин (HbF) состоит из двух альфа- и двух гамма-цепей ($\alpha_2\gamma_2$), в то время как нормальный гемоглобин взрослого человека (HbA) состоит из двух альфа- и двух бета-цепей ($\alpha_2\beta_2$). В геноме человека есть две группы глобиновых генов, кодирующих α -подобные и β -подобные цепи гемоглобинов. Генетические вариации этих генов могут привести к нарушениям в аминокислотной последовательности глобиновой цепи, что является основной причиной возникновения мутантных форм гемоглобина. Такие генетические изменения могут приводить к структурным изменениям аминокислотной последовательности и аномальным формам гемоглобина или уменьшать выработку глобиновых цепей [1, 2]. Некоторые из вариантов гемоглобина рассматриваются как гемоглобинопатии и ответственны за развитие таких заболеваний, как серповидноклеточная анемия и бета-талассемия. Кроме того, у лиц с унаследованной комбинацией гемоглобинов S, C, E, гемоглобином D-Пенджаб, бета-талассемией или α^0 -талассемией возможны серьезные нарушения гемоглобина [3]. С другой стороны, некоторые варианты гемоглобина рассматриваются как непато-

Introduction

Hemoglobin consists of four globin chains: fetal hemoglobin (HbF) has two α and two gamma chains ($\alpha_2\gamma_2$) while the adult hemoglobin (HbA) has two α and two β chains ($\alpha_2\beta_2$). Genes in the α -globin and β -globin gene are responsible to control globin-chain production. Genetic variations in these genes, which might lead to alterations in the amino acid substitution in a globin chain, are the main reason behind the mutant form of the hemoglobin variants. Such genetic changes can generate structural variants that affect the amino acid sequence and either produce abnormal haemoglobin or reduce the production of globin chains [1, 2]. Some of the hemoglobin variants are considered hemoglobinopathies and responsible for diseases occurrence such as sickle cell anemia (SCA) and beta thalassemia. In addition, individuals who inherit combinations of hemoglobin S, C, E, D Punjab, β thalassemia, or α zero (α^0) thalassemia may have a serious hemoglobin disorder [3]. On the other hand, some hemoglobin variants considered non-pathological variants and couldn't make any detectable disorder, which means that they are harmless and without signs or symptoms.

Carriers (person has one normal beta gene and one abnormal beta gene) of structural variant haemoglobin

логические, могут не приводить к заболеваниям и не сопровождаются клиническими проявлениями.

У носителей структурных вариантов гемоглобина (лица, имеющие один нормальный бета-ген гемоглобина и один аномальный) от 30 до 50% эритроцитов несут аномальный гемоглобин. Например, у носителей талассемии выявляются малые эритроциты и в некоторых случаях — умеренная анемия, и более чем в 3,5% случаев выявляют HbA2 β . В 2008 г. Всемирная организация здравоохранения показала, что 75% родившихся в 229 странах имели нарушения гемоглобина. Более того, значимые вариации гемоглобина выявляются по меньшей мере у 5,2% населения в мире и более чем у 7% беременных женщин [4].

Наиболее распространенный вариант гемоглобина — это гемоглобин S, который выявляется у 40% носителей и отвечает за более чем 80% нарушений, поскольку очень широко распространен. Сообщается, что более чем 70% детей с этим вариантом гемоглобина рождается в Африке. Ежегодно сообщается по меньшей мере о 948 000 новых пар носителей вариантов гемоглобина, вступающих в брак, и более чем о 1,7 млн беременных женщин из пары носителей вариантов гемоглобина. Modell et al. [5] сообщили о 19 странах, где нарушения гемоглобина наблюдались первично как результат миграции. Они получили эти данные, сопоставив информацию об этнической принадлежности или стране рождения жителей с частотой гена в странах — источниках миграции [5]. Смертность от гемоглобинопатий среди детей младше 5 лет в мире составляет 3,4%, а в Африке — 6,4%.

Раннее выявление и точная диагностика варианта гемоглобина могут играть роль в предупреждении у потомства таких серьезных заболеваний, как талассемия. Таким образом, должен проводиться скрининг систематических носителей гемоглобинопатий при первичном медицинском обследовании в странах, где распространена эта патология, прежде всего среди этнических меньшинств [6]. Программа пренатального скрининга уже имеется в некоторых азиатских странах, в странах Карибского бассейна и Южной Европы (за исключением Албании). Более того, в Великобритании диагностика гемоглобинопатий рекомендуется и предлагается в рамках первичной медицинской помощи парам, относящимся к группам риска [6].

Саудовская Аравия — одна из нескольких стран, в которых были предприняты эффективные шаги, направленные на предупреждение заболеваний, вызываемых нарушениями гемоглобина. В 2003 г. правительство Саудовской Аравии решило внедрить программу обследования перед вступлением в брак, чтобы уменьшить частоту гемоглобинопатий в Саудовской Аравии, включая серповидноклеточную анемию. В последние годы скрининг стал обязательным для всех пар, планирующих вступить в брак и запрашивающих разрешение на него [7]. Программа была дополнена гене-

have 30—50% of the variant haemoglobin in their red blood cells (RBCs). For example, thalassemia carriers have small RBCs and in some cases mild anemia and more than 3.5% of HbA2 β are detected in thalassemia carriers. In 2008, World Health Organization (WHO) showed that 75% of births were having haemoglobin disorders in 229 countries. Moreover, among the world population at least 5.2% (and over 7% of pregnant women) carry a significant variant [5].

The most common variant haemoglobin is haemoglobin S, which accounts for 40% of carriers and is responsible for more than 80% of disorders because of the very high prevalence of carrier: accounting over 70% of all affected births occur in Africa. It has been estimated that there are at least 948 000 new carrier couples, and more than 1.7 million pregnancies to carrier couples every year. Modell and colleagues reported 19 countries where haemoglobin disorders occur primarily as a result of migration. Statistics were obtained by combining data on residents' ethnicity or country of birth with gene frequencies in countries of origin [5]. The mortality rate from haemoglobin disorders in children younger than five years was 3.4% and 6.4% worldwide and in Africa respectively.

Early detection as well as accurate diagnosis of variant haemoglobin play an important role in preventing the occurrence of different serious disorders like thalassemia major in offspring. Thus, systematic carrier screening must be provided among many countries through primary health care, where the disorders affect primarily ethnic minorities [6]. The prenatal screening program has been established in parts of Asia, parts of the Caribbean and most of southern Europe (except Albania). Moreover, in the United Kingdom this diagnosis is recommended and provided through primary health care for at-risk couples [6].

Saudi Arabia was one of the several countries, which adopted effective steps directed toward prevention. In 2003, the government of Saudi Arabia decided to implement a premarital screening program to decrease the incidence of the common hemoglobinopathies in Saudi Arabia, including sickle cell disease. In the next year, the screening test was made mandatory for all couples planning to marry and applying for a marriage license [7]. The program was complemented by genetic counseling services for the carriers and the diseased and offered by trained counselors and wedding authorities. These services were effective in improving awareness and provide equitable access to health services, improve quality of life of those affected and help to achieve primary, secondary and tertiary prevention [8].

The aim of this study was to assess the variant haemoglobin among Saudis who were attending the Centre of premarital screening in Taif city. This will help in prevention and management of various hemoglobinopathies.

тическим консультированием носителей мутаций и больных, которое проводят обученные консультанты и брачные службы. Эти меры позволили повысить осведомленность и обеспечить равный доступ к медицинскому обслуживанию, улучшили качество жизни больных гемоглобинопатиями и помогли в области первичной, вторичной и третичной профилактики [8].

Цель настоящего исследования состояла в том, чтобы оценить распространенность различных вариантов гемоглобина среди жителей Саудовской Аравии, посетивших Центр добрачного скрининга в городе Таиф. Данные этого исследования помогут при профилактике и лечении различных гемоглобинопатий.

Материалы и методы

Данное поперечное исследование проводилось с января по октябрь 2015 г. В нем приняли участие в общей сложности 9008 здоровых мужчин и женщин из Саудовской Аравии в возрасте от 19 до 40 лет, обратившихся в Центр добрачного скрининга. У участников брали венозную кровь в объеме 2–3 мл, которую собирали в пробирки, содержащие ЭДТА-K₂ (Guanazhou, Improne, Medical Instruments, Co. LTD.), и тщательно перемешивали. На автоматическом клеточном анализаторе (Symex-CellDyne) выполняли общий анализ крови. После этого образцы анализировали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии на приборе BIO-RAD VARIANT II Haemoglobin Testing System, используя короткую программу для бета-талассемии. Подготовка образцов крови не требовалась, если только объем образца не составлял менее 500 мкл (в этом случае образец предварительно разбавляли вручную). Пробирки с образцами загружали в штатив для образцов на приборе. Для каждой серии исследования цельной крови использовали картридж.

Для каждой серии применяли калибратор гемоглобина A2/F и два уровня контроля — уровень 1 и уровень 2 (BIO-RAD Laboratories). Уровень 1 содержал гемоглобины A2 и F (норма), а уровень 2 содержал гемоглобины A2, F и S (патологический контроль). Общая приемлемая площадь составляла от 1 до 3 млн мкВ/с. Для каждого анализа выполнялась редукция исходных данных с помощью программного обеспечения «Variant II Clinical Data Management (CDM) Software» (BIO-RAD Laboratories). Для упрощения интерпретации результатов для каждого образца/хроматограммы с помощью программы Clinical Data Management (CDM) генерировалось сообщение, показывающее все фракции элюированного гемоглобина. Для нормальной фракции или обычных вариантов гемоглобина принимали интегрированный пик на хроматограмме в определенном производителем окне времени сохранения (табл. 1).

Этические соображения. Всем участникам была разъяснена цель исследования, и все они подписали информированное согласие на участие в исследовании. Это

Material and Methods

This study is a cross-sectional study performed from January 2015 to October 2015. A total of 9008 healthy Saudi male and female attending the Centre of premarital screening and aged between 19 to 40 years old were participating in this study. Venous blood (2–3 ml) was collected in EDTA-K₂ tube (Guanazhou, Improne, Medical Instruments, Co. LTD.) and mixed well. Samples were analyzed in automated cell counter (Symex-CellDyne) for complete blood counts (CBC). Samples were then analyzed by high-performance liquid chromatography (HPLC) on the BIO-RAD VARIANT II Haemoglobin testing system using the VARIANT II β -thalassemia short program. No sample preparation was required unless sample was less than 500 μ l. In such case, sample was manually pre-diluted. The sample tubes were loaded into sample racks and placed on the sampling station. A whole Blood Primer was used at the beginning of each run to condition the cartridge for analysis.

Haemoglobin A2/F calibrator and two levels (Level 1 and 2) of controls (BIO-RAD Laboratories) were used at the beginning of each run. The haemoglobin control level 1 containing A2 and F (normal) and level 2 containing A2, F and S (abnormal). The total area acceptable was between one to three million μ Volt/second. The Variant II Clinical Data Management (CDM) Software (BIO-RAD Laboratories) performs reduction of raw data collected from each analysis. To aid the interpretation of results. For each sample a chromatogram/ sample report is generated by CDM showing all haemoglobin fractions eluted. The integrated peaks are assigned to manufacturer-defined windows derived from specific retention time (RT) of normal haemoglobin fractions and common variants (Table 1).

Ethical Considerations. The study purpose was explained to all participants, then, an informed consent was taken from them. This study was approved by the research ethical committee of the health affaires and committee of college of applied medical sciences, at Taif University.

Statistical Analysis. Data was analyzed by SPSS version 19. Frequencies and percentages were calculated.

Таблица 1. Приятые производителем окна для BIO-RAD Variant II HPLC System

Окно	Время сохранения (мин)
P ₁	0,63–0,85
F	0,98–1,20
P ₂	1,24–1,40
P ₃	1,40–1,90
A ₀	1,90–3,10
A ₂	3,30–3,90
D	3,90–4,30
S	4,30–4,70
C	4,90–5,30

исследование было одобрено Исследовательским этическим комитетом по вопросам здоровья и комитетом колледжа прикладных медицинских наук университета города Таиф.

Статистический анализ. Данные анализировались с помощью программы SPSS, версия 19. Рассчитывали частоты и проценты.

Результаты

Всего было исследовано 9008 образцов крови. Среди них в 118 случаях (1,3%) с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии были выявлены аномальные фракции гемоглобина. Результаты исследования показали, что наиболее часто, в 69 случаях (58,5%), встречались лица, гетерозиготные по гемоглобину S. Малая бета-талассемия выявлялась чаще среди женщин (64% случаев), чем среди мужчин (36% случаев). Гетерозиготное носительство гемоглобина D было распространено только среди мужчин.

Таблица 2. Количество и частота вариантов гемоглобина среди мужчин и женщин в Саудовской Аравии

Вариант гемоглобина	Число (%)	Мужчины	Женщины
Малая бета-талассемия	25 (21,2%)	9	16
Гемоглобин D	4 (3,4%)	4	0
Гемоглобин E	3 (2,5%)	1	2
Серповидноклеточная аномалия эритроцитов	69 (58,5%)	32	37
Серповидноклеточная анемия	3 (2,5%)	1	2
Персистенция фетального гемоглобина	14 (12%)	4	10
Всего	118	51	67

Table 1. Manufacturer assigned windows for BIO-RAD Variant II HPLC System

Window	Retention time (min)
P ₁	0.63–0.85
F	0.98–1.20
P ₂	1.24–1.40
P ₃	1.40–1.90
A ₀	1.90–3.10
A ₂	3.30–3.90
D	3.90–4.30
S	4.30–4.70
C	4.90–5.30

Results

A total of 9008 blood samples were studied. Of these, 118 (1.3%) cases displayed abnormal haemoglobin fractions on HPLC. The result of this study showed that Hb S heterozygous was presented as the major abnormality with 58.5% (69 cases). Beta thalassemia minor was detected at higher range among female when compared to male with 64% and 36% respectively. However, the prevalence of haemoglobin D heterozygous was only detected among male participants. The result of this study also showed that the hereditary persistence of fetal haemoglobin (HPFH) was detected among 14 cases (12%) with female predominance.

Table 2. Number and percentage of HB variants among Saudi male and female participants

HB variants	Number	Male	Female
Beta thalassemia minor	25 (21.2%)	9	16
Hb D	4 (3.4%)	4	0
Hb E	3 (2.5%)	1	2
Sickle cell trait	69 (58.5)	32	37
Sicke cell anemia	3 (2.5%)	1	2
HPFD	14 (12%)	4	10
Total	118	51	67

Результаты нашего исследования показали также, что наследственная персистенция фетального гемоглобина была выявлена у 14 обследованных (12%), преимущественно среди женщин. В трех случаях у взрослых была выявлена гомозиготность по гемоглобину S, что указывало на наличие у них серповидноклеточной анемии. Также были выявлены три человека с носительством гемоглобина E (2,5%). Число случаев и частота выявления нарушений гемоглобина представлены в табл. 2.

Обсуждение

Это первое исследование в городе Таиф, находящемся на западе Саудовской Аравии, направленное на изучение носительства различных вариантов гемоглобина среди мужчин и женщин Саудовской Аравии, обратившихся в Центр добрачного скрининга города Таиф в течение 6 месяцев, с января по октябрь 2015 г. Из-за высокой смертности больных гемоглобинопатиями и связанных с этими заболеваниями финансовых, социальных и психологических издержек раннее обнаружение и точный диагноз варианта гемоглобинопатии играют важную роль в профилактике у потомства таких серьезных заболеваний, как серповидноклеточная анемия [9].

В 2011 г. в северном пограничном районе Саудовской Аравии было проведено исследование, в котором было найдено, что распространенность гемоглобинопатий составляет 2,8%, при этом большинство обследованных были носителями бета-талассемии [10]. Однако результаты исследования показали, что ведущей аномалией была гетерозиготность по гемоглобину S, за которой следовала малая бета-талассемия. Другое исследование проводилось с февраля 2004 г. по январь 2005 г. У лиц, которые обратились за разрешением на вступление в брак в 70 лабораторий Министерства здравоохранения Саудовской Аравии, в 4,2% случаев были обнаружены серповидноклеточные аномалии эритроцитов, у 3,22% — маркеры талассемии, у 0,26% — серповидноклеточная анемия и у 0,07% — талассемия [7]. Кроме того, в этом же исследовании установлено, что серповидноклеточная аномалия эритроцитов наиболее часто выявлялась в восточных регионах Саудовской Аравии, в районе города Эль-Кунфуда (15,85% случаев), в то время как заболеваемость талассемией была наиболее высокой в городе Джизан (0,39% случаев) и на севере страны (0,27%).

В данном исследовании четко показана низкая распространенность гетерозиготного носительства гемоглобина E по сравнению с гетерозиготным носительством гемоглобина S и малой бета-талассемией среди мужчин и женщин Саудовской Аравии. Эти результаты согласуются с данными, полученными Al-Jaouni [11], согласно которым распространенность гемоглобина E была наименьшей по сравнению с распространенностью других нарушений гемоглобина.

Three cases of adults were diagnosed with Hb S homozygous, which indicated the presence of sickle cell anaemia. Similarly, only three cases reported with HbE (2.5%). The number and percentage of haemoglobin abnormalities were summarized in table 2.

Discussion

This is the first study to be done in the Taif city in the western region of the Kingdom of Saudi Arabia to detect various Hb variants among Saudi male and female who were attending the pre-marriage clinic at Taif city during six months from January 2015 to October 2015. Since the high mortality rate and the financial, social, and psychological cost related to patients with hemoglobinopathies, thus early detection as well as accurate diagnosis of variant haemoglobin plays an important role in preventing the occurrence of such serious disorders including sickle cell disease in offspring [9].

In 2011, a study was performed at north border region of Saudi Arabia and found that the prevalence of hemoglobinopathies was 2.8% and the majority of the participants were diagnosed as beta thalassemia carriers [10]. However, the result of this study showed that the Hb S heterozygous was presented as the major abnormality followed by beta thalassemia minor. Another study has performed during February 2004 to January 2005 among all the individuals who applied for a marriage license at 70 laboratories of Ministry of health all over Saudi Arabia and found that 4.20% had sickle cell trait, 3.22% had thalassemia trait, 0.26% had sickle cell disease, and 0.07% had thalassemia disease [7]. Moreover, within the same study they found that thalassemia trait was highest in the eastern region followed by Qunfudah (15.85%) while thalassemia disease was highest in Jazan (0.39%), followed by the northern region (0.27%).

This study showed clearly the low prevalence of Hb E compared to HbS heterozygous and beta thalassemia minor disorders among Saudi's male and female. This result is in agreement with the finding of Al-Jaouni [11], which showed that the prevalence of haemoglobin E trait was the least frequent compared to the other investigated hemoglobin disorders.

Memish and Saeedi, have reported that there was highest detection of at-risk marriage and also greater increase in marriage cancellation among at-risk couples in eastern region compared to other regions of Saudi Arabia between 2004 and 2009 [12]. Clear understanding for the genetics and the prevalence of these diseases will provide opportunities for prevention or /and reduce the incidence. Thus, this study suggests that in addition to the huge efforts

Memish и Saeedi [12] сообщили о высокой частоте выявления «рискованных» браков и отмены браков среди подверженных риску пар на востоке страны по сравнению с другими областями Саудовской Аравии. Ясное понимание генетики и распространенности этих заболеваний обеспечит возможности для их профилактики и/или снижения частоты. Таким образом, это исследование свидетельствует о том, что, в дополнение к огромным усилиям, уже приложенным Министерством здравоохранения Саудовской Аравии для предупреждения «рискованных» браков с помощью программы добрачного скрининга, ранняя диагностика нарушений гемоглобина может быть предложена молодым людям в выпускных классах школы и среди групп высокого риска. В дальнейшем они могут обсудить этот вопрос перед принятием решения о вступлении в брак.

Литература

References

1. Trent R. J. Diagnosis of the haemoglobinopathies. *Clinical Biochemist Reviews* 2006; 27:27–38.
2. Urbinati F., Madigan C., Malik P. Pathophysiology and therapy for haemoglobinopathies; Part II: thalassaemias. *Expert Reviews in Molecular Medicine* 2006; 8:1–26.
3. Angastiniotis M., Modell B. Global epidemiology of hemoglobin disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1998; 850:251–269.
4. Weatherall D., Clegg J. Distribution and population genetics of the thalassaemias // In: *The Thalassaemia Syndromes*, fourth edition. — Wiley-Blackwell, 2001; pp. 237–284.
5. Modell B., Darlison M., Birgens H. et al. Epidemiology of haemoglobin disorders in Europe: an overview. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 2007; 67:39–70.
6. Modell B., Harris R., Lane B. et al. Informed choice in genetic screening for thalassaemia during pregnancy: audit from a national confidential inquiry. *BMJ* 2000; 320:337–341.
7. AlHamdan N. A., AlMazrou Y. Y., AlSwaidi F. M. et al. Premarital screening for thalassemia and sickle cell disease in Saudi Arabia. *Genetics in Medicine* 2007; 9:372–377.
8. Zaini R. G. Sickle-cell anemia and consanguinity among the Saudi Arabian population. *Archives of Medicine* 2016; 8:3.
9. Sachdev R., Dam A. R., Tyagi G. Detection of Hb variants and hemoglobinopathies in Indian population using HPLC: report of 2600 cases. *Indian Journal of Pathology and Microbiology* 2010; 53:57.
10. Alenazi S. A., Ali H. W., Alharbi M. G. et al. Prevalence of thalassemia and sickle cell disease in northern border region of Saudi Arabia. *Kashmir J Med Sci* 2015; 1:3–6.
11. Al-Jaouni S. K. Prevalence of thalassemia disorders and hemoglobinopathies in Jeddah, Western Saudi Arabia. *J Appl Hematol* 2010; 1:43–46.
12. Memish Z. A., Saeedi M. Y. Six-year outcome of the national premarital screening and genetic counseling program for sickle cell disease and β -thalassemia in Saudi Arabia. *Annals of Saudi Medicine* 2011; 31:229.