

تعدد الاشكال الوراثية لمجموعة الدم Rh(D,C,c,E,e) في البيتيا ثلاسيما

زينب صباح حسب*، نصر فرحان عبد الله*، يعقوب عبد الواحد صالح**

*كلية التربية ابن الهيثم / جامعة بغداد
**المركز الوطني لنقل الدم/ وزارة الصحة

الخلاصة:

تم تنميط مجموعة الدم Rh(D,C,c,E,e) في عينة مكونة من 378 فرداً، مائة منها تمثل عينة السيطرة والتي عدت عينة قياسية فيما إن الـ 278 فرداً البيتيا كانوا مصابين بالبيتيا ثلاسيما، وقسمت المجموعة الأخيرة الى ثلاثة أنواع مكونة من 156 فرداً مصاباً بالثلاسيما الكبرى و66 فرداً مصاباً بالثلاسيما المتوسطة و56 فرداً مصاباً بالثلاسيما الصغرى (الحاملين)، وهدفت الدراسة للتحري عن أية علاقة في تكرار الأنماط المظهرية لمجموعة الدم Rh والقابلية للإصابة بالبيتيا ثلاسيما وكل من أنماطها السريرية الثلاثة مقارنة بالعينة القياسية، لقد أسفرت المقارنات المختلفة الى وجود إختلافات معنوية في مجموعة الدم Rh لمرضى البيتيا ثلاسيما بصورة عامة والثلاسيما الكبرى والمتوسطة مقارنة بالعينة القياسية، ويرجع سبب ذلك الى إنخفاض النمط المظهري المقاوم CCDee وزيادة النمط المظهري CcDEe. يتضح مما سبق أهمية مجموعة الدم Rh اذا انها تعد مصدر اخر للكشف عن خطر التوريث بالبيتيا ثلاسيما وغيرها من الأمراض الشائعة، ويمكن إستعمالها بصورة مصاحبة للفحوص المختبرية الأخرى في الإستشارة الوراثية. لذا توصي هذه الدراسة بإجراء المزيد من الدراسات حول أنظمة مجاميع الدم بغية معرفة تكرار تلك الأنماط بين العينات الطبيعية والعيّنات المرضية. الكلمات المفتاحية: البيتيا ثلاسيما Rh, تعدد الاشكال الوراثية.

المقدمة:

RHAG ليس متعدد أشكال ولا يحمل مستضدات Rh نفسها (9) حيث ينتج النمط المظهري Rh null الذي يتصف بتغير شكل الخلايا وقصر عمر الخلايا الحمر مع تحلل دموي متوسط (10) فضلاً عن ذلك يحتمل أن تقوم مستضدات Rh بوظيفة نقل CO2 والأمونيوم (11).

المواد وطرائق العمل:

تم إنجاز جميع متطلبات فحص تنميط مجاميع الدم لعينة مرضى الثلاسيما والعينة القياسية في مختبرات المركز الوطني لنقل الدم / وزارة الصحة - بغداد.

أجريت الدراسة على عينة من مرضى الثلاسيما في مركز الثلاسيما التابع لمستشفى ابن البلدي للنسائية والأطفال / وزارة الصحة، وللمدة من 24/11/2007 ولغاية 1/5/2008 وعينة أخرى من الأصحاء بنفس الأعمار، وقسمت العينة التي شملتها الدراسة الى المجاميع الاتية: (مجموعة السيطرة) Control Group 100 فرد، (مجموعة المرضى) Patients Group (278) مريضاً والتي

يحتل نظام مجموعة الدم Rh المرتبة الثانية بعد ABO من حيث الأهمية السريرية (1) وهو أكثر مجاميع الدم تعدداً للأشكال، إذ يشمل على الأقل 35 مستضداً (2).

إن مستضدات مجموعة الدم Rh هي بروتينات تتكون من 417 حامض أميني، وتوجد ملتفة 12 مرة حول غشاء الخلية الحمراء (3) وعليه فهي تمثل الإنتاج المباشر للجين (4) إذ يوجد زوج من الجينات عالية التماثل RHD و RHCE التي تقع بصورة متناظرة على الكروموسوم 1 (5) إذ يشفر الأول لمستضد D في حين يشفر الثاني لمستضدات C و c و E و e، ويكون الأفراد RHD سالباً معدومو جين D ولذلك لا ينتجون بروتين D في خلايا الدم الحمر (ينتجون فقط بروتين 6) (CE) فضلاً عن ذلك فإن التعبير عن مستضدات Rh يتطلب المصاحبة مع الكلايكوبروتين (7) (RHAG).

إن الجينات الثلاثة تشمل 10 اكسونات وبطول 32 كيلو قاعدة لـ RHAG و69 كيلو قاعدة لكل من RHD و RHCE وبالرغم من التماثل بينهما فإن RHCE لا يشفر لمستضد D كما إن RHD لا يشفر لمستضدات C و c و E و e، وتورث مستضدات Rh كآليلات ذات سيادة مشتركة، أي إن الفرد يرث أليل Rh بصورته المفردة من كلا الوالدين (8).

إن بروتينات RHAG لها تأثير مباشر في التعبير عن مستضدات Rh على غشاء الخلايا الحمر، وفي حالة فقدان هذه البروتينات سينعدم التعبير عن جميع مستضدات Rh، على الرغم من أن بروتين

Corresponding Address:

Zainab Sabah Hassab

college of Education / Ibn Al- Haitham

Email: zainab_Biol@yahoo.com

اما بالنسبة للنتائج المبينة في الجدول 2 عند مقارنة تكرار مجموعة الدم Rh بين عينة مرضى الثلاسيميا الكبرى والعينة القياسية إن هناك اختلافات معنوية عالية جداً ايضاً في مجموعة الدم Rh بين العينتين المذكورتين ($P < 0.001$) إذ بلغت قيمة مربع كاي المحسوبة 27.84 بالمقارنة مع القيمة الجدولية 22.46 وعند درجة حرية 6. إذ شكلت نسبة النمط المظهري CCDee في المرضى ما نسبته 7.05% بالمقارنة مع 22% في العينة القياسية وهذا ما يشير لوجود إنخفاض معنوي في النمط المظهري المذكور في عينة المرضى بالمقارنة مع العينة القياسية، أما النمط المظهري CcDEe فأظهر زيادة معنوية بين المصابين بالمرض إذ بلغت نسبته 37.18% مقارنة مع 16% في العينة القياسية.

اوضح الجدول 3 عند مقارنة نسب تكرار مجموعة الدم Rh في عينة مرضى الثلاسيميا المتوسطة والعينة القياسية وجود اختلافات معنوية عالية ($P < 0.01$) ، إذ بلغت قيمة مربع كاي المحسوبة 21.84 وهي أكبر من القيمة الجدولية 16.81 عند درجة حرية 6. فلفقد وجد إنخفاض في النمط المظهري CCDee في المرضى بنسبة 9.09% مقارنة مع 22% في العينة القياسية، كما ظهر إرتفاع واضح في نسبة الإصابة بالثلاسيميا المتوسطة في الأفراد ذي النمط المظهري CcDEe إذ بلغت نسبة تكراره 42.42% في المرضى بالمقارنة مع 16% في العينة القياسية.

اما عند مقارنة تكرار مجموعة الدم Rh بين عيني مرضى الثلاسيميا الصغرى والعينة القياسية فلم تتوصل دراستنا لوجود اختلافات معنوية بين العينتين المذكورتين ($P > 0.05$) إذ بلغت قيمة مربع كاي المحسوبة 11 بالمقارنة مع القيمة الجدولية 12.59 عند درجة حرية 6.

بدورها قسمت الى ثلاث تحت مجاميع حسب نوع الإصابة:- تحت مجموعة المرضى المصابين بالثلاسيميا الكبرى وشملت 156 مريضاً، اما تحت مجموعة المرضى المصابين بالثلاسيميا المتوسطة فشملت 66 مريضاً، وتحت مجموعة المرضى المصابين بالثلاسيميا الصغرى التي شملت 56 مريضاً.

تم سحب 5 مل من الدم الوريدي للاشخاص المشمولين بالدراسة ووضعت في إنبوب اختبار يحتوي على مادة Ethylene diamine (EDTA tetra acetic acid) وحفظت بدرجة 4 م° لحين الإستعمال، ولمدة لاتتجاوز 48 ساعة للحفاظ على مستضدات مجاميع الدم. تم تحضير 10 مل من عالق خلايا الدم الحمر بتركيز 5% لعينات الدم (12) كما تم تنميط مجموعة الدم Rh(D,C,c,E,e) بطريقة الانابيب المختبرية (13).

النتائج:

أظهرت النتائج في الجدول 1 عند مقارنة تكرار مجموعة الدم Rh في عيني مرضى البيتا ثلاسيميا بصورة عامة والعينة القياسية بأن هناك اختلافات معنوية عالية جداً في تكرار مجموعة الدم Rh بين العينتين المذكورتين ($P < 0.001$) إذ كانت قيمة مربع كاي المحسوبة 23.49 وهي أكبر من القيمة الجدولية 22.46 عند درجة حرية 6. فظهر جلياً أن هناك إنخفاضاً معنوياً للنمط المظهري CCDee في عينة المرضى إذ بلغت نسبته 10.07% بالمقارنة مع نسبة 22% التي ظهرت في العينة القياسية، في حين ظهر إرتفاع واضح في تكرار النمط المظهري CcDEe في مرضى البيتا ثلاسيميا بنسبة 33.35% بالمقارنة مع 16% في العينة القياسية.

الجدول (1) توزيع الأماط المظهرية لمجموعة الدم Rh في مرضى البيتا ثلاسيميا والعينة القياسية.

| المجموع | ccdee | النمط المظهري | |
|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------|-----------------|
| | | | | | | | | العينات | |
| 100 | 9 | 6 | 15 | 26 | 16 | 22 | 6 | العدد المشاهد | العينة القياسية |
| 100 | 8.47 | 9.52 | 8.20 | 22.75 | 28.84 | 13.49 | 8.99 | العدد المتوقع | |
| 100 | 9 | 6 | 15 | 26 | 16 | 22 | 6 | النسبة المئوية % | |
| | 0.03 | 1.20 | 2.03 | 0.64 | 5.72 | 5.37 | 0.99 | مربع كاي | |
| 278 | 23 | 30 | 16 | 60 | 93 | 28 | 28 | العدد المشاهد | البيتا ثلاسيميا |
| 278 | 23.53 | 28.84 | 22.80 | 63.25 | 80.16 | 37.51 | 25.01 | العدد المتوقع | |
| 100 | 8.72 | 10.79 | 5.75 | 21.58 | 33.35 | 10.07 | 10.07 | النسبة المئوية % | |
| | 0.01 | 0.47 | 2.03 | 0.17 | 2.06 | 2.41 | 0.36 | مربع كاي | |

$P < 0.001$ قيمة احتمالية

الجدول (2) توزيع الأنماط المظهرية لمجموعة الدم Rh في مرضى التلاسيميا الكبرى والعينة القياسية.

| المجموع | ccdee | النمط المظهري | |
|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------|-------------------|
| | | | | | | | | العينات | |
| 100 | 9 | 6 | 15 | 26 | 16 | 22 | 6 | العدد المشاهد | العينة القياسية |
| 100 | 8.59 | 7.81 | 9.38 | 25.39 | 28.19 | 12.89 | 7.03 | العدد المتوقع | |
| 100 | 9 | 6 | 15 | 26 | 16 | 22 | 6 | النسبة المئوية % | |
| | 0.02 | 0.42 | 3.37 | 0.01 | 6.31 | 6.44 | 0.15 | مربع كاي | |
| 156 | 13 | 14 | 9 | 39 | 58 | 11 | 12 | العدد المشاهد | التلاسيميا الكبرى |
| 156 | 13.41 | 12.19 | 14.63 | 39.61 | 45.03 | 20.11 | 10.97 | العدد المتوقع | |
| 100 | 8.33 | 8.97 | 5.76 | 25.00 | 37.18 | 7.05 | 7.69 | النسبة المئوية % | |
| | 0.01 | 0.27 | 2.17 | 0.01 | 4.52 | 4.13 | 0.01 | مربع كاي | |

 $P < 0.001$ قيمة احتماليةالجدول (3) توزيع الأنماط المظهرية لمجموعة الدم Rh في مرضى التلاسيميا المتوسطة والعينة القياسية.

| المجموع | ccdee | النمط المظهري | |
|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------------------|---------------------|
| | | | | | | | | العينات | |
| 100 | 9 | 6 | 15 | 26 | 16 | 22 | 6 | العدد المشاهد | العينة القياسية |
| 100 | 7.83 | 7.83 | 11.45 | 21.69 | 26.51 | 16.87 | 7.83 | العدد المتوقع | |
| 100 | 9 | 6 | 15 | 26 | 16 | 22 | 6 | النسبة المئوية % | |
| | 0.17 | 0.43 | 1.10 | 0.86 | 4.17 | 1.56 | 0.43 | مربع كاي | |
| 66 | 4 | 7 | 4 | 10 | 28 | 6 | 7 | العدد المشاهد | التلاسيميا المتوسطة |
| 66 | 5.17 | 5.17 | 7.55 | 14.31 | 17.49 | 11.13 | 5.17 | العدد المتوقع | |
| 100 | 6.06 | 10.61 | 6.06 | 15.15 | 42.42 | 9.09 | 10.61 | النسبة المئوية % | |
| | 0.26 | 0.65 | 1.67 | 1.21 | 6.32 | 2.36 | 0.65 | مربع كاي | |

 $P < 0.01$ قيمة احتمالية

على نقل الدم وجد انخفاض في نسبة التحسس المناعي لدى المرضى بالنسبة لمستضدات RHE وهذا يشير الى زيادة نسبة المستضد بين المرضى (20)، كما لاحظ Singer وجماعته (21)) في دراسة اجريت على مرضى التلاسيميا الكبرى من الآسيويين نسبة عالية للمستضد RHE في المرضى 52% مقارنة بنسبة 25% في العينة القياسية ونتائجنا تتفق مع الدراستين اعلاه عبر انخفاض النمط المظهري CCDee وزيادة النمط CcDEe في مرضى التلاسيميا الكبرى بالمقارنة مع العينة القياسية. كما اشار الباحث (22) Hassan الى ان الضد E احتل المرتبة الثالثة من حيث تكرار الاضداد بين مرضى التلاسيميا الكبرى نتيجة نقل الدم غير المطابق لمستضدات مجاميع الدم، وهذا يتفق مع دراستنا فهناك نسبة منخفضة من المرضى كانوا معدومي المستضد. في حين جاءت دراسة الباحثين في تركيا لتشير الى انعدام العلاقة الاحصائية بما يتعلق بمجموعة الدم موضوع الدراسة بين مرضى التلاسيميا الكبرى والعينة القياسية (23).

لم يتوصل بعض الباحثين الى وجود اختلاف معنوي عند مقارنة مجموعة الدم RhD وحدها دون الانماط المظهرية الاخرى بين عينتي مرضى التلاسيميا المتوسطة والعينة القياسية (24)، وقد جاءت نتائجنا سياقة.

تكمّن اهمية العلاقة بين مجموعة الدم Rh ومرضى الببتا ثلاثيميا في ان اعداد Rh هي من نوع الكلوبولين المناعي IgG، أي بخلاف الأضداد الطبيعية في مجموعة الدم (14) ABO) كذلك فإن مستضدات Rh هي عالية التوليد المناعي وتتفاعل بدرجة 37 م⁰ (15)، اذ يعد الضد c من الأضداد التي يمكن أن تسبب التحلل الدموي الحاد بعد الضد (16) D، كما توجد بعض الأضداد التي تحدث بصورة طبيعية (مثل الضد (17) E).

لقد وجدت دراستنا التي شملت 278 مصاباً بالببتا ثلاثيميا بصورة عامة انخفاضاً معنوياً في النمط المظهري CCDee وزيادة معنوية في النمط CcDEe في المرضى مقارنة مع العينة القياسية وقد جاءت نتائجنا موضحة لما ذكره الباحث (18) حول إن مستضدات مجاميع الدم التي تحمل على بروتينات ترتبط بعلاقة معنوية مع فقر الدم الوراثي المشار إليه بالببتا ثلاثيميا. فضلاً عن ذلك فإن مستضدات مجاميع الدم غير ال ABO و RhD هي غير مطابقة لما موجود في الواهين (العينة القياسية) (19).

وفي دراسة اجريت في الكويت على 190 مريضاً من المعتمدين

المصادر:

1. Adeyemo, O.A. and Soboyejo, O.B.(2006). Frequency distribution of ABO, RH blood groups and blood genotypes among the cell biology and genetics studies of university of Lagos, Nigeria. African J. Biotechnol., 5(22): 2062-2065.
2. 2. Avent, D.A.; Reid, M.E.(2000). The Rh blood group system. Blood, 95(2): 375-387.
3. 3. Brecher, M.E.(2003). Technical manual, 14th edn. American Association of Blood Bank, Bethesde: 325pp.
4. 4. Rosenfield, R.E.; Allen, F.H. and Rubinstein, P.(1973). Genetic model for the Rh blood group system. Proc. Nat. Acad. Sci., 70(5): 1303-1307.
5. 5. Avent, N.D.; Martin, P.G.; Fisher, S.S.A.; Liu, W.; Finning, K.M.; Maddocks, D.and Urbaniak, S. J.(1997). Evidence of genetic diversity underlying Rh D-, weak D(Du), and partial D phenotypes as determined by multiple polymerase chain reaction. Blood, 89(7): 2568-2577.
6. 6. Flegel, W.A.; Wagner, F.F.; Muller, T.H.and Grassner, C.(1998). Rh phenotype predication by DNA typing and it's application to practice. Transfus. Med., 8: 281-302.
7. 7. Mohandas, N. and Narla, A.(2005). Blood group antigens in health and disease. Curr. Opin. Hematol., 12: 125-140.
8. 8. Wiler, M. (1999). The Rh blood group system In: Daice, M. [Ed]. Modern blood banking and transfusion reaction, 4th edn. Davis Company, Philadelphia: 128-144.
9. 9. Dean, L.(2005). Blood groups and red cell antigens. National Center for Biotechnology Information, Bethesda: 72pp.
10. 10. Hyland, C.A.; Zahar, B.C.; Cowley, N.; Raynal, V.; Parkes, J.; Saul, A. and Carton, J.P.(1998). A novel single missense mutation identified along the RH50 gene in a composite heterozygous Rhnull blood donor of regulator type. Blood, 91(4): 1458-1463.
11. 11. Wanger, F.F.; Gassner, C.; Muller, T.H.; Schonitzer, D.; Schunter, F. and Flegel, W.A.(1999). Molecular basis of weak D phenotype. Blood, 93(1): 385-393.
12. 12. Rao, J.V.R.P.; Manchanda,V.K. and Ray, I.(2003). Guidelines for setting up blood storage centres at first referral units. Deepak Gupta Joint Secretary to Govt. India: 36pp.
13. 13. Daniels, G.(1995). Human blood group. Blackwell Science, Oxford :77pp.
14. 14. Vander, A.; Sherman, J. and Laciano, D.(1994). Human physiology. The mechanisms of body function, 6th edn. Graw Hill, Boston: 818pp.
15. 15. Harmening, D.M. and Firestone, D.(1999). The ABO blood group system. In: Harmening,D.M.[Ed]. Modern blood banking and transfusion reaction, 4th edn. Davis Company, philadelphia: 161-169.
16. 16. Felc, Z.(2001). Hemolytic disease of the newborn caused by rhesus is immunization anti-c. EMHJ., 7(6): 1056-1060.
17. 17. Chanarin, I.; Brozovic, M.; Tidmarsh, E. and Waters, W.D.A. (1984). Blood and it's diseases, 3rd edn. Churchill livingstone, London: 333pp.
18. 18. Pourzar, A.(2007). Red cell antigen: structure and function. Asian J. Trans. Sci., 1(1): 24-32.
19. 19. Blumberg, N.; Ross, K. and Peek, K.(1984). Should Chronic transfusion be match for antigens other than ABO and Rh (D)?. Vox Sang., 47(3): 205-208.
20. 20. Amen,R.; Al-Shemmari, S.; Al-Humood, S.; Chowdhury, R.; Al-Eyaadi, O. and Al-Bashir, A.(2003). Alloimmunization and autoimmunization among transfusion-dependent Arab thalassemia patient. Transfus., 43: 1604-1610.
21. 21. Singer, S.T.; Wu, V.; Mignacca, R.; Kupers, F.A.; Morel, P. and Vichinsky, E.P.(2000). Alloimmunization and erythrocyte autoimmunization in transfusion-dependent thalassemia patients of predominantly Asian descent. Blood, 96(10): 3369-3373
22. 22. Hassan, K.; Younus, M.; Ikram, N.; Nasseem, L. and Zaheer, H. A.(2004). Red cell all immunization in repeatedly transfused thalassemia major patients. Int. J. Pathol., 2(1): 16-19.
23. 23. Canatan, D., Acara, N. and Kilic, B.(1999). Rh subgroups and kell antigens in patients with thalassemia and in donor in Turkey. Jr. J. Med. Sci., 29: 155-157.
24. 24. Moafa, A.R.; Rahgozar, S.; Pourfathollah, A.A. and Hariri, M.M. (2005). Blood antigens frequency: a comparative study in intermediate thalassemia versus healthy people, in Isfahan. Khon, 2(3): 23-29. (Abstract).

Polymorphism of Rh(D,C,c,E,e) Blood Group System in Beta-thalassemia

Zainab Sabah Hassab* Nasr F. Abdullah* Yakub Abd-Alwahed Saleh**

*College of Education / Ibn- Al- Haitham / Baghdad University

**National Blood Transfusion Center / Haleth Ministry

Abstract:

The Rh(D,C,c,E,e) were typed in a sample consisted of 378 individuals, one hundred of them present the control whereas the remaining 278 individuals were affected by β -thalassemia. The last group was divided into three types; 156 of individuals affected with major thalassemia, 66 of individuals affected with intermediate thalassemia and 56 of individuals affected with minor thalassemia (carriers).

The aim of the present study is to find any genetic variation in the distribution of Rh blood group system between thalassemia and control groups. The various comparisons lead to a significant difference in Rh group for β -thalassemia and all its subtypes except the minor one, because of the decrease in resistant phenotype CCDee and increase in CcDEe phenotype. It is clear, the importance of the Rh blood group since it can be considered as a source for detecting the risk of inheritance for β -thalassemia and / or the probability of its expression. It can be used with the other laboratory tests in genetic counseling. This study, recommended to do more studies about the other blood groups in order to know about its phenotypic frequencies between healthy and disease samples