تعددالأشكال الوراثية لمجموعة الدم*Duffy* في مرضى البيتا ثلاسيميا من العراقيين

زينب صباح حسب[1] نصر فرحان عبدالله[1] يعقوب عبد الواحد صالح[2]

[1]قسم علوم الحياة، كلية التربية إبن الهيثم، جامعة بغداد، العراق
[2]المركز الوطني لنقل الدم، وزارة الصحة، العراق

الخلاصة

تم تنميط مجموعة الدم Duffy في عينة مكونة من 381 فرداً، مائة منها تمثل عينة السيطرة والتي عدت عينة قياسية فيما إن 281 فرداً الباقين كانوا مصابين بالبيتا ثلاسيميا. قسمت المجموعة الأخيرة إلى ثلاثة أنواع مكونة من 158 فرداً مصاباً بالثلاسيميا الكبرى و67 فرداً مصاباً بالثلاسيميا المتوسطة و56 فرداً مصاباً بالثلاسيميا الصغرى (الحاملين). تهدف الدراسة الحالية إلى التحري عن أية علاقة في تكرار الأنماط المظهرية لمجموعة الدم Duffy والقابلية للإصابة بالبيتا ثلاسيميا وكل من أنماطها السريرية الثلاثة مقارنة بالعينة القياسية. لقد أسفرت المقارنات المختلفة عن وجود إختلاف معنوي ($P< 0.05$) لمجموعة الدم Duffy في مرضى الثلاسيميا المتوسطة بالمقارنة مع العينة القياسية بسبب إنخفاض تكرار النمطين(+Fy(a+b و Fy(a-b+) من جهة، وزيادة تكرار النمط (-Fy(a-b من جهة آخرى، غير إن النوعين الآخرين للبيتا ثلاسيميا لم يظهرا مثل هذا المستوى من الإختلاف. تشير حالة إنخفاض أنماط مظهرية معينة لمجاميع الدم المدروسة في المرضى إلى الدور المحتمل لتلك الأنماط في مقاومة الإصابة بالمرض.

POLYMORPHISM OF DUFFY BLOOD GROUP IN IRAQI PATIENTS WITH BETA-THALASSEMIA

Zainab S. Hassab[1] Nasr F. Abdullah[1] Yakub A. Saleh[2]

[1]College of Education Ibn Al- Haitham, Baghdad University, Iraq
[2]National Blood Transfusion Center, Ministry of Health, Baghdad, Iraq

ABSTRACT

The Duffy blood group was typed in a sample consisted of 381 individuals, a one hundred of them present the control whereas the remaining 281 individuals were affected by β-thalassemia. The latter sample was divided into three types; 158 persons affected with major thalassemia, 67 persons affected with intermediate thalassemia and 56 persons affected with minor thalassemia (carriers). The present study aims to explore for any relation in frequency of the duffy blood group patterns and the ability to be affected by β-thalassemia and each of its three clinical sub-types by comparison with the control sample. The various comparisons lead to a significant difference (P<0.05) for the intermediate thalassemia, Since the Fy(a-b+) and Fy(a+b+) phenotypes were decreased, while the Fy(a-b-) phenotype was increased, but the other types of thalassemia did not show such a level of significance. The decrease of certain blood group phenotype in patients may indicate a probable rule for those types in the resistance of infection by this disease.

Key Words: β -thalassemia, Duffy blood group, Phenotypes.

المقدمة

نظرًا لقلة الدراسات السكانية حول مجاميع الدم وخاصة الثانوية منها وعلاقتها بالأمراض في العراق، ولأهمية هذا المرض لكثرة إنتشاره في العراق سيما في السنوات الأخيرة ولآثاره الإجتماعية والإقتصادية والنفسية ولسد النقص الحاصل حول علاقة أنماط مجاميع الدم المختلفة بمرضى البيتاثلاسيميا وكذلك بين الحاملين للمرضى والعينة القياسية.

لقد بلغت نسبة حاملي الثلاسيميا في العراق 9.8% بينما توزعت نسبة الاصابة على 5% للذكور و4.7% للاناث، مع نسبة عالية لمناطق المدن حوالي 5% مما في مناطق الريف 3.7%(1).

إن مستضدات مجاميع الدم الموروثة المتعددة الأشكال يمكن أن تحدد أما بوساطة التخصص لتسلسل معين للحوامض الأمينية على البروتين أو بوساطة كربوهيدرات متحدة ببروتينات أو دهون(2)، ويوجد منها ما يقدر بـ 260 مستضداً على سطوح أغشية الخلايا الحمر لتشكل 24 نظاماً من أنظمة مجاميع الدم، وإن عدم مطابقة الدم عند النقل خصوصاً في مرضى البيتا ثلاسيميا متعددي النقل يمكن أن تنتج التحلل الدموي(3).

ينتج جين مجموعة الدم Duffy بنسخة مفردة على الكروموسوم 1(4) ويمتلك جين Duffy أليلين ذات سيادة مشتركة Fy^a وFy^b (5)، إذ يحتوي أليل Fy^a على الحامض الأميني Glycine بدلاً من وجود الحامض الأميني Aspartic في أليل Fy^b (6 و7) يتقلص نتيجة لذلك عدد الحوامض الأمينية المتماثلة من 44 إلى 42 حامض أميني (8) كما إن المستضدين Fy^a وFy^b متطوران جداً في الخلايا الحمر الجنينية (9) إذ تظهر مبكراً بعد 6 أسابيع من عمر الحمل (10).

كما تفصح الدراسات عن وجود علاقة بين مجموعة الدم Duffy وفقر الدم المنجلي وذلك من خلال زيادة النمط المظهري Fy(a-b-) في المرضى مقارنة مع العينة القياسية (11)، ويرتبط جين مجموعة الدم Duffy بعلاقة مغلقة مع الموقع المسؤول عن إعتام عدسة العين الولادي Congenital catract الذي يحتل نفس الموقع على الكروموسوم (12)، وقد أشير إلى إن هناك علاقة معنوية بين النمط المظهري Fy(a-b-) وسرطان البروستات، فإنعدام التعبير عن مستضدات Duffy على الخلايا الحمر يعزز تطور المرض(13) كما وجدت زيادة التعبير عن مستضدات Duffy في الأوعية الشعرية في الرئة خلال الإصابة بذات الرئة Pneumonia إذ تؤدي دور المضاد للإلتهاب (14)، لمستضدات Duffy ألفة عالية للإرتباط مع عدد من المنبهات الكيميائية المسؤولةعن الإلتهابات في الأنسجة (15) هذا فضلاً عن وجود علاقة معنوية لمستضدات Duffy والإصابة بالشايزوفرينيا Schizophrenia، كما إن مستضدات Duffy تؤدي دوراً في ضغط الأوعية النازفة في بعض مناطق الدماغ فهي تساعد على قطع النزف (8).

الهدف من الدراسة تبيان فيما إذا توجد اختلافات وراثية في توزيع مجموعة الدم Duffy بين عينة مرضى الثلاسيميا والعينة القياسية من خلال مقارنة التكرار المظهري لمجاميع الدم في العينتين المدروستين بصورة إحصائية.

المواد وطرائق العمل

أجريت الدراسة على عينة من مرضى الثلاسيميا في مركز الثلاسيميا التابع لمستشفى إبن البلدي للنسائية والأطفال/وزارة الصحة، وللمدة من 2007/11/24 ولغاية2008/5/1 وعينة أخرى من الأصحاء بنفس الأعمار، وقسمت العينة التي شملتها الدراسة إلى المجاميع الآتية:

مجموعة السيطرة Control Group:- التي شملت 100 فرد.

مجموعة المرضى Patients Group:- وشملت على 281 مريضاً وقسمت إلى ثلاث تحت مجاميع حسب شدة المرض و هي:-

تحت مجموعة المرضى المصابين بالثلاسيميا الكبرى:- شملت 158 مريضاً بمدى عمري 6-33 سنة وهي حالة حادة من الناحية السريرية.

تحت مجموعة المرضى المصابين بالثلاسيميا المتوسطة:- شملت 67 مريضاً بمدى عمري 6-51 سنة وهي حالة متوسطة بين الثلاسيميا الكبرى والثلاسيميا الصغرى.

تحت مجموعة المرضى المصابين بالثلاسيميا الصغرى(الحاملين):- شملت 56 مريضاً بمدى عمري 16-60 ولاتظهر أعراض سريرية.

تم سحب 5 ملليلتر من الدم الوريدي للاشخاص المشمولين بالدراسة ووضعت في إنبوب إختبار يحتوي على مادة Ethylene Diamine Tetraacetic Acid (EDTA) وحفظت بدرجة 4 °م لحين الإستعمال، ولمدة لاتتجاوز 48 ساعة للحفاظ على مستضدات مجاميع الدم، وقد تم تحضير 10 ملليلتر من عالق خلايا الدم الحمر بتركيز 5% لعينات الدم (16) كالآتي:-

فصلت عينات الدم بوساطة جهاز الطرد المركزي بسرعة 3000 دورة/ دقيقة لمدة 10 دقائق وأهمل الطافي، علقت الخلايا بالمحلول الملحي الوظيفي (كلوريد الصوديوم NaCl بتركيز 0.9%) وأعيد نبذها بسرعة 3000 دورة/دقيقة لمدة 3 دقائق، أعيدت الخطوة السابقة مرة ثانية وثالثة لحين الحصول على الجزء الطافي بشكل رائق، أخذ من خلايا الدم الحمر المضغوطة مقدار0.5 ملليلتر وعلق في10 ملليلتر من المحلول الملحي الوظيفي للحصول على عالق نهائي بتركيز 5%.

إستعملت طريقة الانابيب المختبرية لتنميط مجموعة الدم Duffy (17) وذلك بوضع قطرة من الضد Fy^a في إنبوبة إختبار. كما وضعت قطرة من الضد Fy^b في إنبوبة إختباراخرى، ثم أضيفت لكل إنبوبة قطرة واحدة من عالق خلايا الدم الحمر المحضر أعلاه، بعدها وضعت الانابيب في الحاضنة بدرجة حرارة 37°م لمدة 30 دقيقة ثم تم غسل العالق ثلاث مرات بالمحلول الملحي الوظيفي وأضيف لكل أنبوب قطرة واحدة من أضداد الكلوبيولين المناعي، ووضعت في جهاز الطرد المركزي لمدة 30 ثانية وبسرعة 3000 دورة/دقيقة ومزجت محتويات كل أنبوب برقة ثم قرأت وسجلت النتائج.

النتائج

توضح النتائج المشار إليها في الجدول(1) عند مقارنة نسب تكرار مجموعة الدم Duffy بين عينة من مرضى البيتا ثلاسيميا(بغض النظر عن الحالة السريرية) وعينة أخرى قياسية عدم وجود إختلافات معنوية بينهما (قيمة إحتمالية أكبر من 0.05).

تظهر النتائج الواردة في الجدول(2) عند مقارنة تكرار مجموعة الدم Duffy بين مرضى الثلاسيميا الكبرى مقارنة مع العينة القياسية عدم وجود إختلاف معنوي لمجموعة الدم Duffy (قيمة إحتمالية أكبر من 0.05).

تشير النتائج المبينة في الجدول(3) إلى مقارنة تكرار مجموعة الدم Duffy بين مرضى الثلاسيميا المتوسطة والعينة القياسية إذ وجد أن هناك إختلافاً معنوياً وبقيمة إحتمالية أقل من 0.05 إذ بلغت قيمة مربع كاي المحسوبة 15.02 بالمقارنة مع القيمة الجدولية 7.815، لقد تبين عند ملاحظة النتيجة المعنوية المشار اليها بأن هناك إنخفاضاً للنمط المظهري(+a+b) Fy بين المرضى بنسبة 10.45% مقارنة مع النسبة الأكثر إرتفاعاً في العينة القياسية التي بلغت 22%.

أما النمط المظهري Fy(a-b+) فقد سجل هو الآخر إنخفاضاً إذ أن نسبة تكراره 8.96% بين مرضى الثلاسيميا المتوسطة مقارنة بنسبة 24% في العينة القياسية، في حين أظهرت النتائج زيادة في النمط المظهري Fy(a-b-) بين مرضى الثلاسيميا المتوسطة بالمقارنة مع العينة القياسية وبنسبة 50.75% في المرضى ونسبة 26% في العينة القياسية.

إن النتائج الموضحة في الجدول(4) تشير إلى إنعدام العلاقة الإحصائية بين مجموعة الدم Duffy ومرضى الثلاسيميا الصغرى عند مقارنتها مع العينة القياسية (قيمة إحتمالية أكبر من 0.05).

الجدول (1): توزيع الأنماط المظهرية لمجموعة الدم Duffy في مرضى البيتا ثلاسيميا والعينة القياسية.

النمط المظهري / العينات		Fy(a+b+)	Fy(a+b-)	Fy(a-b+)	Fy(a-b-)	المجموع
العينة القياسية	العدد المشاهد	22	28	24	26	100
	العدد المتوقع	22.83	29.40	16.80	30.98	100
	النسبةالمئوية%	22	28	24	26	100
	مربع كاي	0.03	0.07	3.09	0.80	
البيتا ثلاسيميا	العدد المشاهد	65	84	40	92	281
	العدد المتوقع	64.17	82.60	47.20	87.03	281
	النسبةالمئوية%	23.13	29.89	14.23	32.74	100
	مربع كاي	0.01	0.02	1.10	0.28	

***قيمة إحتمالية P > 0.05**

الجدول (2): توزيع الأنماط المظهرية لمجموعة الدم Duffy في مرضى الثلاسيميا الكبرى والعينة القياسية.

النمط المظهري / العينات		Fy(a+b)	Fy(a+b-)	Fy(a-b+)	Fy(a-b-)	المجموع
العينة القياسية	العدد المشاهد	22	28	24	26	100
	العدد المتوقع	27.91	26.36	18.60	27.13	100
	النسبةالمئوية%	22	28	24	26	100
	مربع كاي	1.25	0.10	1.57	0.05	
الثلاسيميا الكبرى	العدد المشاهد	50	40	24	44	158
	العدد المتوقع	44.09	41.64	29.40	42.87	158
	النسبةالمئوية%	31.65	25.32	15.19	28	100
	مربع كاي	0.79	0.06	0.99	0.03	

*** قيمة إحتمالية P > 0.05**

الجدول(3): توزيع الأنماط المظهرية لمجموعة الدم Duffy في مرضى الثلاسيميا المتوسطة والعينة القياسية.

النمط المظهري / العينات		Fy(a+b+)	Fy(a+b-)	Fy(a-b+)	Fy(a-b-)	المجموع
العينة القياسية	العددالمشاهد	22	28	24	26	100
	العدد المتوقع	17.37	28.74	17.96	35.93	100
	النسبةالمئوية%	22	28	24	26	100
	مربع كاي	1.23	0.02	2.03	2.74	
الثلاسيميا المتوسطة	العدد المشاهد	7	20	6	34	67
	العدد المتوقع	11.63	19.26	12.04	24.07	67
	النسبةالمئوية%	10.45	29.85	8.96	50.75	100
	مربع كاي	1.84	0.03	3.03	4.10	

*** قيمة إحتمالية0.05 > P**

الجدول (4): توزيع الأنماط المظهرية لمجموعة الدم Duffy في مرضى الثلاسيميا الصغرى والعينة القياسية.

النمط المظهري / العينات		Fy(a+b+)	Fy(a+b-)	Fy(a-b+)	Fy(a-b-)	المجموع
العينة القياسية	العدد المشاهد	22	28	24	26	100
	العدد المتوقع	19.23	33.33	21.79	25.64	100
	النسبةالمئوية%	22	28	24	26	100
	مربع كاي	0.40	0.85	0.22	0.01	
الثلاسيميا الصغرى	العدد المشاهد	8	24	10	14	56
	العدد المتوقع	10.77	18.67	12.21	14.36	56
	النسبةالمئوية%	14.29	42.86	17.86	25	100
	مربع كاي	0.71	1.52	0.40	0.03	

*** قيمة إحتمالية $P > 0.05$**

المناقشة

الثلاسيميا هي أكثر من أي مرض وراثي آخر تثير المشاعر تجاه الكثير من الأشخاص في شتى أنحاء العالم(18)، إذ أن هناك ما يزيد على نسبة 0.44% من سكان العالم مصابين بالثلاسيميا (19)، وهناك أربعة أنواع من مرضى البيتا ثلاسيميا تتراوح بين متوسطة إلى حادة حسب تأثيرها في الجسم وهي الثلاسيميا الكبرى (Major Thalassemia (Cooly's Anemia وتعد حالة حادة من الناحية السريرية يتطلب العلاج نقل الدم المنتظم وتمتلك التركيب الوراثي β^0/β^0 أو β^+/β^+ وتكون شائعة بين الأطفال حديثي الولادة، تبدأ علامات المرض بالظهور بعمر 6 أشهر من الولادة، إذ ينشأ فقر دم شديد وتضخم الطحال على نحو بارز نتيجة لإنخفاض معدل تصنيع واحد أو أكثر من سلاسل الهيموغلوبين متعددة الببتيد (20) فكلا الوالدين هما حاملان للبيتا ثلاسيميا (21).

أما الثلاسيميا المتوسطة (Intermediate Thalassemia (mild thalassemia هي حالة متوسطة بين الثلاسيميا الكبرى والثلاسيميا الصغرى ويمكن أن يعيش الأفراد المصابون حياة طبيعية أو قد يحتاج إلى نقل دم متقطع إعتماداً على حدة فقر الدم لهم (22) وتمتلك التركيب الوراثي β^0/β^+ (23) ويظهرالمرض متأخراً بعمر أكثر من سنتين (24).

النوع الثالث هي الثلاسيميا الصغرى (الحاملين) (Minor Thalassemia (Thalassemia Trait وهي حالة متغايرة التركيب الوراثي تنتج عن توارث جين غير طبيعي واحد، إذ تمتلك التركيب الوراثي β^0/β^A أو β^+/β^A، ولا تظهر أعراض سريرية لأن فعالية جين بيتا الطبيعي يصنع كلوبين بيتا بصورة مستقرة وكافية(24).

مجموعة المرضى Patients Group:- لقد وجد أن هناك توافقاً بين الأنماط المظهرية والجينية لمجموعة الدم Duffy بين مرضى البيتا ثلاسيميا مقارنة بتلك في العينة القياسية (25) وهذا ذاته ما أوجدته الدراسة الحالية، بينما أشير إلى أن النمط المظهري Fy(a-b-) يعد مقاوماً للإصابة بالبيتا ثلاسيميا وهذا يمكن أن يستكشف من خلال

علاقة البيتا ثلاسيميا بمقاومة الإصابة بالملاريا خصوصاً إن مستضدات Duffy تعد مستقبلة لطفيلي الملاريا (27) .

تحت مجموعة المرضى المصابين بالثلاسيميا الكبرى:- وقد إتضح إن العلاقة بين الأنماط المظهرية لمجموعة الدم Duffy ومرضى الثلاسيميا الكبرى هي غير معنوية مقارنة مع العينة القياسية (28)، فضلاً عن ذلك فإن نتائجنا تتوافق مع ما أشير إليه حول الأنماط المظهرية لمستضد Fy^b في مرضى الثلاسيميا الكبرى تماثل تلك التي في العينة القياسية (29)، في حين تبين وجود إختلافات معنوية بين الأنماط المظهرية لمجموعة الدم Duffy بين المرضى الآسيويين المصابين بالثلاسيميا الكبرى مقارنة مع الواهبين من الأوربيين على الرغم من إن مثل هذه المقارنة تعد غير مناسبة لأسباب متعددة (30) وهذا مختلف مع نتائجنا.

تحت مجموعة المرضى المصابين بالثلاسيميا المتوسطة:- لم تتفق النتائج أعلاه مع الدراسة التي أشارت إلى عدم وجودإختلافات معنوية بين مرضى الثلاسيميا المتوسطة لمجموعةالدمDuffy مقارنة مع العينة القياسية (3).

نستنتج من هذه الدراسة إن هناك زيادة معنوية للنمط المظهري Fy(a-b-) وإنخفاض في النمطين(+Fy(a- b و Fy(a+b+) بين مرضى الثلاسيميا المتوسطة بالمقارنة مع العينة القياسية، إذ تشير حالة إنخفاض مستضدات معينة لمجاميع الدم المدروسة في المرضى إلى الدور المحتمل لتلك الأنماط في مقاومة الإصابة بالمرض، في حين تعذر تمييز فئة مرضى الثلاسيميا الصغرى (الحاملين) ومرضى الثلاسيميا الكبرى عبر مجموعة الدم المدروسة وذلك لإنعدام العلاقة الإحصائية بالمقارنة مع العينة القياسية.

لذا توصي هذه الدراسة بإجراء المزيد من الدراسات حول أنظمة مجاميع الدم الأخرى وعلاقتها بالثلاسيميا وبعض الأمراض الشائعة كونها تعد معالم وراثية تعكس التباين بين مختلف العينات، كما يمكن أن يؤخذ بنظر الاعتبار التعمق في الأساس الجزيئي لها.

المصادر

1- Al-Wagati, N.(2002). Distribution of thalassemia and sickle trait in iraq and epidemiological study ministry of health the first scientific opathies. Baghdad, 26-28th of Jan.

2- Yazdanbaksh, K.; Francies, C.L. and Reid, M.E.(2000). Blood groups and disease associated with abnormalities of the red blood cell membrane. *Transfusion Medical Journal*, 14(4): 364-374.

3- Moafa, A. R.; Rahgozar, S.; Pourfathollah, A. A. and Hariri, M.M. (2005). Blood antigens frequency: a comparative study in intermediate thalassemias versus healthy people, in Isfahan. *Khon*, 2(3): 23-29. (Abstract).

4- Chaudhuri, A.; Nielsen, S.; Elkjaer, M.L.; Zbrzezna, V.; Fang, F. and Pogo, A.O.(1997).Detection of duffy antigen in the plasmamembrane and Caveolae of Vascular endothelial and epithelial cells of non - erythroid organs. *Blood*, 89(2): 701-712.

5- Dean, L.(2005). Blood groups and red cell antigens. National Center for Biotechnology Information, Bethesda.

6- Estalote, A.C.; Siqueira, R. P.; Silva, W.A.D.; Zago, M.A. and Palatink, M.(2005). The mulation G298A→AlalooThr on the coding sequence of the duffy antigen/ chemokine receptor gene in non-caucasian Brazilians. *Genetic & Molecular Research*, 4(2): 166-173.

7- LuO, H.; Chaudhuri, A.; Johnson, K. R.; Neate, K.; Zbrzezna, V.; He, Y. and Pogo, O.(1997). Cloning,characterization and mapping of a murine promiscuous chemokine receptor gene: homolog of the human duffy gene. *Blood*, 7(9): 932-941.

8- Parasol, N.; Ried, M.; Rios, M.; Cestilho, L.; Harrari, I. and Kosower, N.S.(1998). A novel mutation in the coding sequence of Fy^b allele of the duffy chemokine receptor gene is associated with an altered erythrocyte phenotype. *Blood*, 92(7): 2237-2243.

9- Salmon, C.; Cartron, J. P. and Rouger, P.(1984). The human blood group. Medical publishers, Chicago.

10- Calhoun, L. (1999). Other major blood group system. In: Modern blood banking and transfusion reaction, 4^{th} edn. (ed. D.M. Harmening) pp169-199 Davis Company, Philadelphia.

11- Garratty, G.(2005). Relation of blood groups for disease: do blood group antigens have a biological role. *Revista Medical Instituto Mexicano Seguro Social*, 43(1): 113-121.

12- Bhasin, M.K and Walter, H.(2007). Genetic marker in human blood. *Anthropologista*, 3: 297-348.

13- Shen, H.; Schuster, R.; Stringer, K.F.; Waltz, S.E. and Lentsh, A.B.(2006). The duffy antigen / receptor for chemokine (DARC) regulates prostate tumor growth. *FASEB Journal*, 20: 59-69.

14- Lee, J.S.; Frevert, C.W.; Thorning, D.R.; Segerer, S.; Alpers, C. E.; Carton, J.P.; Colin Y.; Wong, V. A. Martin,T.R. and Goodmon, R.B.(2003). Enhanced expression of duffy antigen in the lung during suppurative pneumonia. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 51: 159-166.

15- Lee, J.S.; Wurfel, M.M.; Bello, G.M.; Frevert, C.W.; Rosengart, M.R.; Ranganathan, M.; Wong, V.W.; Holden, T.; Sutlief, S.; Richmond, A.; Peiper, S. and Martin, T.R.(2006).

16- The duffy antigen modifies systemic and local tissue chemokine responses following lipopolysaccharide stimulation. *Journal of Immunology*,177: 8086-8094.

17- Rao, J.V.R. P.; Manchanda, V. K. and Ray, I.(2003). Guidlines for setting up blood storage centres at first referral units. Deepak Gupta Joint Secretary to Govt. India.

18- Daniels, G.(1995). Human blood group. Blackwell Science, Oxford.

19- Novaretti, M.C.Z.; Jens, E.; Pagliarini, T.; Bonifacio, S.L.; Liacer, P.E.D. and Chamone, D.D. A. F.(2003). Hemolytic disease of the newborn due to anti-U. *Revista Hospital of Clinical Faculty of Medicine of Sao Paulo*, 58(6): 320-323.

20- Higg, D. R. (2004). Gene regulation in hematopoiesis: new lessons from thalassemia. *Hematology*, 1: 1-13.

21- Thein, S. L. (2005). Pathophysiology of B-thalassemia-a guide to molecular therapies. *Hematology*, (1): 31-37.

22- Al-Awamy, B.H.(2000). Thalassaemia syndrome in Saudi Arabia. *Saudia Medical Journal*, 2(1): 8-17.
23- Dispenzieri, A. (2001). The thalassemia syndromes and the hemoglobinopathies. In: Primary haematology. (ed. A Tefferi). Pp41-64Humma Press, Totowa.
24- Cao, A.; Galanella, R.; rosatella, M.C.; Argiolu, F. and virgiliis, S. (1996). Clinical experience of management of thalassemia: The Sardinian experience. *Hematology*, 33(1): 66-75.
25- Aessopos, A.; Angelucci, E.; Antonio, M.; Chatterje, R.; Formakis, D.; Perrine, S.; Sanctis, V.D. and waker, M.J.(2007). Genetic basis and pathophysiology. In: Guidelines for the clinical management of thalassemia, 2nd ed. (M.D. Cappellini; A. Cohen and A. Taher). pp12-17.Thalassaemia International Federation, Cyprus,
26- Castilho, L.; Rios, M.; Pellegrino, J., Carvalho, M. H. M; Alberto, F.L. and Costa, F.F. (2002). Genetyping of kell, duffy, kidd and RHD in patients with B-thalassemia. *Revista Barsiliero Hematolgica Hemoterapia*, 22(2): 69-76.
27- Perna, S. J. Q.; Cardoso, G.L. and Guerreiro, J. F. (2007). Duffy blood group genotypes among African-Brazilian communities of the Amezen region. *Genetic& Molecular Research*, 6(1): 166-172.
28- Choudhury, N.; Jolly, J. G.; Dubeu, M. L.; Mahajan, R. Cand Aqnihotri, S. K.(1992). Duffy blood group and thalassemia major patients in relation to post transfusion malaria. *Indian Pediatrics*, 29(5): 632-634.
29- HO, K. H.; Ha, S.Y; Lam, C. K.; Chan, G.C.F.; Lee, T.L.; Chiang, A. K. S. and Yu, L. L.(2001). Alloimmunization in Hong Kong Southern Chinese transfusion dependent thalassemia patient. *Blood*, 97 (12): 3999-4000.
30- Singer, S.T. Mignacca, R. and Vichinsky, E. P. (2000). Alloimmunization and erythrocyte auloimmunization in transfusion-dependent thalassemia patients of predominantly Asian descent. *Blood*, 96(10): 3369-3373.