مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (31) العدد (1) 2009
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (31) No. (1) 2009

عوز خميرة G6PD عند مرضى الداء المنجلي

الدكتور سمير أصلان *
الدكتور محمد ميهوب **
هايل محمد ***

(تاريخ الإيداع 26 / 2 / 2009. قُبِل للنشر في 14 / 4 / 2009)

□ الملخّص □

تم دراسة التداخل ما بين عوز خميرة نازعة هيدروجين الغلوكوز6–فوسفات و فقر الدم المنجلي. حيث تم إجراء معايرة كمية لفعالية خميرة G6PD عند 50 مريضاً، مصاباً بالداء المنجلي و مقارنتها بعينة شاهد من 50 مريضاً ثم مقارنة التظاهرات السريرية و القيم المخبرية في مرضى الداء المنجلي الذين وجد لديهم عوز G6PD بأولئك المرضى دون عوز G6PD، وأشارت النتائج أن شيوع عوز G6PD في مجموعة المرضى المصابين بالداء المنجلي(20%) لا يختلف حقيقةً عن شيوعه في مجموعة الشاهد(16%)، وكانت القيم الوسطية للخضاب:7.33 غ/دل وMCV:78.2 فمتولتر و الشبكيات:7.14% والبليروبين الكلي:2.28مغ/دل عند المرضى المنجليين مع عوزG6PD مماثلة عملياً لما هي عليه عند المرضى المنجليين دون عوز G6PD (الخضاب:7.7غ/دل ،MCV:80.5 فمتولتر ،الشبكيات:7.05% ،البيليروبين الكلي:2.48مغ/دل)، وكانت فعالية خميرةAST مرتفعة عند45% من المرضى المنجليين دون عوزG6PD وعند60%من المرضى مع عوز، كما لم يختلف تواتر النوب الانحلالية و الألمية في كلتا المجموعتين .

الكلمات المفتاحية : عوز خميرة G6PD – الداء المنجلي.

* أستاذ – قسم طب الأطفال – كلية الطب البشري – جامعة تشرين– اللاذقية– سورية.
** مدرس – قسم طب الأطفال– كلية الطب البشري– جامعة تشرين– اللاذقية– سورية.
*** طالب دراسات عليا (ماجستير)– قسم طب الأطفال– كلية الطب البشري– جامعة تشرين– اللاذقية– سورية.

مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (31) العدد (1) 2009
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (31) No. (1) 2009

G6pd Efficiency in Patients with Sickle Cell Anemia

Dr. Samir Asalan *
Dr. Mohammad Maihob **
Haiel Mohammad ***

(Received 26 / 2 / 2009. Accepted 14/4/2009)

□ ABSTRACT □

We studied the interaction of glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency and sickle cell anemia (HbSS). A total of 50 patients with HbSS had a quantitative assay of G6PD activity and were compared with a control group of 50 patients. We then compared clinical features and laboratory values in Hbss patients with G6PD deficiency with those without G6PD deficiency. We found that the prevalence of G6PD deficiency among HbSS patients (20%) does not really differ from its prevalence among control group (16%): and the average values of hemoglobin:7.33g/dl, MCV:78.2fl, reticulocyte count:7.14%, TB:2.28 mg/dl in HbSS patients with G6PD deficiency were close to those in HbSS patients without G6PD deficiency(Hb:7.7 g/dl, MCV:80.5 fl, ret:7.05%, TB: 2.48mg/dl). The AST activity was elevated in 45% of patients without G6PD deficiency and in 60% of patients with G6PD deficiency. The prevalence of hemolytic and panic crisis was similar in both groups.

Key words: G6PD deficiency, Sickle cell anemia.

***Professor, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Tiashreen University, Lattakia, Syria.**
****Assistant Professor, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Tiashreen University, Lattakia, Syria.**
*****Postgraduate Student, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Tiashreen University, Lattakia, Syria.**

مقدمة :

تم التعرف على الداء المنجلي في إفريقيا منذ ما يزيد على 100 عام، ولم يقرر وجوده في الولايات المتحدة الأمريكية حتى عام 1910 مع معدل حدوث 600/1 بين المواليد السود

يختلف الخضاب المنجلي HbS عن خضاب البالغين الطبيعي HbA باستبدال الحمض الأميني الغلوتامين بالفالين في الموقع السادس بدءاً من النهاية الأمينية لسلسلة الغلوبينβ_2، تتوضع المورثة المسؤولة عن تصنيع هذه السلسلة على الصبغي الجسمي 11، وبذلك يتم استبدال حمض أميني محب للماء بآخر كاره له، مما يغير من الخصائص الفيزيولوجية الجزيئية للخضاب، و يزيد من استعداده للتكوثر في حالات نقص الأكسجة

في الحالة المتخالفة الأمشاج (خلة الخلية المنجلية) لوحظ أن الكريات الحمر تكون مقاومة للغزو بالملاريا ويبدو أن لهذه المقاومة دوراً في الحماية من الشكل القاتل بشدة (الملاريا المنجلية falciparum) من هذا الداء وتوجد المورثة BS بتواتر عالٍ عند القاطنين في المناطق التي تتوطن فيها الملاريا المنجلية بما في ذلك مناطق من إفريقيا ،المنطقة المتوسطية ، مناطق من تركيا ، الشرق الأوسط و الهند

أما في حالة تماثل اللواقح (HbSS : فقر الدم المنجلي) فيتظاهر هذا الداء بفاقة دم انحلالية مزمنة شديدة تالية للتحطم الباكر للكريات الحمر الهشة السيئة التشكل، أما الملامح السريرية الأخرى لفقر الدم المنجلي فتعود إلى التبدلات الإقفارية الناجمة عن الانسدادات الوعائية بكتل الخلايا المتمنجلة . تكون الإصابة عند الأطفال مترافقة بحوادث مترددة متكررة تدعى عادة بالنوب المنجلية

1-النوب الانحلالية : يشير هذا التعبير إلى زيادة معدل الانحلال، ويتميز بحدوث فقر دم أشد من المعتاد و زيادة في تعداد الشبكيات واليرقان لدى المريض، النوب الانحلالية يمكن أن تترافق بعوز G6PD، كما يمكن أن تكون تالية للإنتان .

2-النوب الانسدادية الوعائية : وهي المضاعفة الأكثر شيوعاً، ويمكن لها أن تستمر من عدة أيام إلى عدة أسابيع، متلازمة يد–قدم هي التظاهرة السريرية الأولى للداء المنجلي، و تتميز بتورم مؤلم في اليدين و القدمين مع دليل شعاعي على وجود نخر عظمي عقيم ، يمكن لهذه النوب أن تسبب أيضاً ألماً بطنياً، ألماً ظهرياً ، آلاماً في العظام الطويلة. تحدث النوب في كل الأعمار، و إن تواتر وشدة هذه النوب يختلف كثيراً ، في بعض المرضى تحدث النوب شهرياً، ويبقى بعضهم الآخر دون نوب لعدة سنوات .

3-نوب اللاتصنع : تنجم عن نقص عابر في معدل تصنيع الكريات الحمر في نقي العظم يترافق عادة بإنتان فيروسي و خاصة بالبارفوفيروس B_{19}، وتتميز بانخفاض عابر في قيم الخضاب و تعداد الشبكيات .

4-نوب التشظي الطحالي

5- الانتان : نجد عند المصابين تأهباً للإصابة بجراثيم معينة (المكورات الرئوية – المستدميات النزلية – العنقوديات المذهبة – الميكوبلازما)، كما يزيد معدل الإصابة بذات العظم والنقي بالسالمونيلا لديهم، ويعود ذلك بشكل رئيسي إلى خلل وظيفة الطحال لديهم .

مخبرياً : تتراوح مستويات الخضاب عادة بين 5-9 غ/د ل ، تحوي لطاخة الدم المحيطية بشكل نموذجي خلايا هدفية (مشوهة) وخلايا متمنجلة بشكل غير قابل للعودة، يتراوح تعداد الشبكيات بين 5-15% ، يزداد تعداد الصفيحات و تنخفض سرعة التثفل، وتتضمن التبدلات الأخرى اضطراب وظائف الكبد و فرط بيليروبين الدم

و فرط الغاما غلوبولين، ويبنى التشخيص على الرحلان الكهربائي للخضاب (S=80-90% , F=2-20 , مستويات طبيعية من A_2)

إن العديد من الاضطرابات الخمائرية تسبب فاقة دموية انحلالية تتميز بقلة الكريات المكورة وبعض الملامح المميزة في لطاخة الدم المحيطية، و قد ذكر وجود عوز في معظم أنزيمات سبيل Embden-mereyhof اللاهوائي و مسرب الهكسوز أحادي الفوسفات (سبيل البنتوز) ، يُعد عوز G6PD أهم اضطراب خمائري في مسرب البنتوز، وهو مسؤول عن متلازمتين سريريتين : نوب متكررة من فاقة دم انحلالية تحرض بالإنتان أو أدوية معينة – فاقة دم انحلالية عفوية دون تكور كريات .

يصيب هذا العوز الخمائري الذي ينتقل بصفة مقهورة محمولة على الصبغي الجنسي أكثر من 200 مليون شخص، ويقدم مثالا على الطفرات التي تقدم فائدة تطورية تجاه المقاومة للملاريا المنجلية عند الإناث المتخالفات اللواقح، وهذا يفوق التأثير السلبي الخفيف (فاقة الدم) المشاهد عند الذكور، وقد تم تحديد 90 طفرة على الأقل يسبب بعضها نوباً من فقر الدم، و بعضها يسبب فاقة دم انحلالية مزمنة . والأنواع الأشيع لهذا الأنزيم :

- النوع GdB^+ : وهو الأنزيم الطبيعي الرئيسي وقد تبين أن هذا النوع لا يترافق بأية تظاهرات مرضية
- النوع GdA^- : العيب الرئيسي فيه هو عدم ثباته حيث يبلغ نصف عمره 13 يوماً، وبالتالي يتناقص مستواه بسرعة في الكريات الحمر، ويكون الانحلال متوسط الشدة ومحدداً لنفسه عادة
- النوع GdA^+ : شائع في العرق الأسود، و فعاليته طبيعية تقريباً (80% من فعالية GdB^+)، وهو لايترافق بأية تظاهرات انحلالية
- النوع $GdB^- = Gd^{Med}$: يملك فعالية جيدة في الكرية الحمراء، و لكن عيبه هو عدم ثباته الشديد حيث يبلغ نصف عمره الحيوي عدة ساعات فقط، و لذلك يكون الانحلال شديداً و خطيراً في هذا النوع، وهو الأنزيم المرضي الأكثر شيوعاً عند البيض وخاصة في منطقة حوض البحر المتوسط، وهنا تكون كلتا الكريات الحمر الهرمة و الشابة ناقصة الأنزيم، ولديها قابلية للانحلال
- النوع Gd^{Canton} : يشبه كثيراً النوع المتوسطي، وهو أكثر شيوعاً في جنوب شرق آسيا، وله نفس الفعالية ونفس التظاهرات السريرية عدا الفوال الذي يندر حدوثه جداً

تصنيف منظمة الصحة العالمية :

- الصنف 1 : عوز أنزيمي شديد مع فاقة دم انحلالية لاتكورية مزمنة
- الصنف 2 : عوز أنزيمي شديد(أقل من10% من الطبيعي) مثل Gd^{Med}
- الصنف 3 : عوز أنزيمي متوسط إلى خفيف (10–60% من الطبيعي) مثل GdA^-
- الصنف 4 : عوز خفيف جداً، أو لا وجود للعوز (60–100% من الطبيعي) مثل GdA^+ و GdB^+
- الصنف 5 : زيادة فعالية الأنزيم (أكثر من ضعفي الطبيعي)

تتراوح التظاهرات السريرية بين :

- النوب الانحلالية : وهي الشكل النموذجي حيث يحدث الانحلال بعد التعرض للعوامل المؤكسدة (أدوية – أغذية – انتان)، وتحدث النوبة بعد فترة تتراوح بين عدة ساعات و عدة أيام من التعرض، ويُعدّ الفوال Favism حالة خاصة تمثل شكلاً شديداً من النوب الانحلالية، وخاصة عند الأشخاص الحاملين للنمط Gd^{Med}،

والعامل المحرض عادة هو الفول العريضFava beans ، كما يحدث الانحلال بعد التعرض للأدوية (أسبرين – سلفا – مضادات الملاريا)

- فقر دم انحلالي لا تكوري مزمن : إن الطفرات المترافقة بالانحلال المزمن تعد نادرة جداً، وفي معظم الطفرات يكون الانحلال متوسط الشدة ويتراوح الخضاب بين 8–9غ/د ل، وتترافق هذه الحالات بلون يرقاني، ونادراً ما نجد ضخامة طحالية .
- يرقان عند الوليد

طرق كشف عوز G6PD :1– اختبار تشكل أجسام هينز 2– اختبارات إرجاع الملونات 3– اختبارات إرجاع الميتهيموغلوبين 4– الطريقة الكمية 5– المسح الجماعي

وبسبب الحدوث العالي لعوز G6PD في مناطق طفرة الداء المنجلي التي تتوازى مع مناطق انتشار الملاريا المنجلية فقد اقترح أن عوزG6PD يحمل أثراً حامياً عند هؤلاء المرضى، هذه العلاقة لم تثبت من خلال الدراسات .كما كان يعتقد أن النوب الانحلالية أكثر شيوعاً عند المرضى المعوزين، ولكن ذلك الآن غير راجح حيث أظهرت الدراسات عدم وجود علاقة بين شدة الداء السريري و عوز G6PD

أهمية البحث و أهدافه:

1- دراسة شيوع عوز خميرة G6PD عند مرضى فقر الدم المنجلي

2- مقارنة شدة فقر الدم عند مرضى فقر الدم المنجلي المصابين بعوز G6PD بمرضى الداء المنجلي دون عوزG6PD

لبحث الترافق والتأثر بين الداء المنجلي وعوز خميرة G6PD في مجتمعنا بهدف تحسين الرعاية الصحية المقدمة إلى مرضى الداء المنجلي، وخاصة ما يتعلق منها بنقل الدم.

طرائق البحث و مواده:

عينة الدراسة :شملت 50 مريضاً مصاباً بفقر الدم المنجلي راجعوا مشفى الأسد الجامعي في مدينة اللاذقية بين عامي 2009-2008 تتراوح أعمارهم بين 1– 14 عاماً، وهم مجمل المرضى المنجليين المراجعين للمشفى خلال هذه الفترة، وأثبت التشخيص لديهم استناداً إلى الرحلان الكهربائي للخضاب (S >80% و A2> 3%) مع استبعاد مرضى التلاسيميا المنجلية و خلة الداء المنجلي ، تم أخذ القصة العائلية بعين الاعتبار و كذلك رحلان الخضاب عند الوالدين عند توافره إضافة إلى الأعراض السريرية.

أجريت معايرة كمية لفعالية خميرة G6PD عند هؤلاء المرضى وهم في حالة ثبات هيموديناميكي "غياب وجود نوب انحلالية أو نوب ألمية "

تم تعريف النوبة الانحلالية : هبوط مستوى الخضاب أو الهيماتوكريت بنسبة30% عن مستوى الحال المستقرة، دون وجود نزف أو نقل دم [5]

النوبة الألمية : ألم ظهري ، صدري ، بالرأس أو الأطراف يستمر ساعتين على الأقل، واستدعى زيارة العيادة أو المشفى أو قسم الإسعاف [5]

تم إجراء 3 معايرات ل(خضاب الدم – TB – AST – MCV – تعداد الشبكيات) في حالة الثبات الهيموديناميكي بفاصل شهر على الأقل بين معايرة و أخرى، مع أخذ القيم الوسطية بالنسبة لكل مريض .

عينة الشاهد : تم إجراء معايرة كمية لفعالية خميرة G6PD عند 50 مريضاً راجعوا قسم الأطفال في مشفى الأسد الجامعي خلال نفس الفترة، و تراوحت أعمارهم بين14-1 عاماً، وهم في حالة ثبات هيموديناميكي بعد التأكد من عدم وجود فقر دم منجلي لديهم بحيث اختير طفل عشوائياً لعينة الشاهد مقابل كل طفل مصاب بالداء المنجلي قبل في نفس الفترة و من نفس الجنس و الفئة العمرية .

النتائج و المناقشة :

الجدول رقم (1) يبين انتشار عوز G6PD في عينة مرضى الداء المنجلي و عينة الشاهد :

		عدد المرضى	النسبة المئوية
عينة المرضى المنجليين	مع عوز G6PD	10	20%
	دون عوز G6PD	40	80%
عينة الشاهد	مع عوز G6PD	8	16%
	دون عوز G6PD	42	84%

كانت نسبة عوز خميرة G6PD في عينة المرضى المنجليين 20% وفي عينة الشاهد 16%، وبتطبيق قانون الفرق بين نسبتين نجد أن القيمة المحسوبة (Ze=0,52) أصغر من القيمة الجدولية (Zo =1,65)عند مستوى دلالة α=0,05 وبالتالي لا نجد فرقاً جوهرياً بين النسبتين ، بينما كانت النسب في دراسة أجريت في أبيدجان "نيجيريا" وشملت 100 مريضٍ (16% عند المنجليين و 21% في عينة الشاهد) [3]، وفي دراسة أجريت في شيكاغو "U.S.A" وشملت 56 مريضاً (25% عند المنجليين و 14% في عينة الشاهد) [4]، وفي دراسة أجريت في لومبومباسي"زائير" وشملت 41 مريضاً (22% عند المنجليين و 19% في عينة الشاهد) [5]، وفي دراسة أجريت في لوس أنجلس"U.S.A" وشملت 24 مريضاً (19% عند المنجليين و 26% في عينة الشاهد) [6]، ولم تشر أية من هذه الدراسات إلى وجود فرق في شيوع عوز G6PD عند مرضى الداء المنجلي عن عينة الشاهد.

الجدول رقم (2) يوضح القيم المخبرية الوسطية عند المرضى المنجليين مع ودون عوز G6PD :

	Hb (g/dl)	MCV (fl)	Reticulocyte(%)	T.B (mg/dl)
مرضى منجليون مع عوز G6PD	1.2±7.33	6.2±78.2	2.3±7.14	0.8±2.28
مرضى منجليون دون عوز G6PD	0.9±7.7	7.1±80.5	1.9±7.05	0.9±2.48

وباستخدام قانون الفرق بين متوسطي مجتمعين و تطبيقه على القيم السابقة لا نجد فرقاً ذا بال بين القيم المخبرية لكلتا المجموعتين، وبالتالي لا نجد تأثيراً لعوز G6PD على سويات الخضاب و الحجم الوسطي للكريات الحمراء و التعداد الوسطي للشبكيات و البيليروبين الكلي عند مرضى الداء المنجلي، وهذا يتوافق مع نتائج الدراسة التي أجريت في الولايات المتحدة الأمريكية و شملت 801 مريضاً [2]، رغم أننا نجد اختلافاً في القيم المخبرية عن دراستنا، حيث كانت قيم الخضاب (8.1±1.2غ/دل عند المنجليين مع عوز G6PD و8.5±1.4غ/دل عند المنجليين دون عوز G6PD)، وكانت قيم MCV (89.7±8.5 فمتولتر عند المنجليين مع عوز

G6PD و89.0±8.2 فمتولتر عند المنجليين دون عوز G6PD)، والشبكيات (13.3±6.1% عند المنجليين مع عوز G6PD و12.4± 6.1% عند المنجليين دون عوز G6PD)، والبيليروبين الكلي(3.6±2.2 مغ/دل عند المنجليين مع عوز G6PD و3.6±2.3 مغ/دل عند المنجليين دون عوز G6PD)

الجدول رقم (3) نسبة ارتفاع ناقلة أمين الأسبارتات AST عند المرضى المنجليين مع و دون عوز G6PD:

		مستوى AST طبيعي	مستوى AST مرتفع
منجليون دون عوز G6PD	عدد المرضى	22	18
	النسبة المئوية	%55	%45
منجليون مع عوز G6PD	عدد المرضى	4	6
	النسبة المئوية	%40	%60

وبتطبيق قانون الفرق بين نسبتين نجد أن القيمة المحسوبة (Z_e=0,25) أصغر من القيمة الجدولية (Z_o=1,65)عند مستوى دلالةα=0,05، وبالتالي لا نجد فرقاً جوهرياً بين النسبتين، وبالتالي لانجد تأثيراً للعوز في زيادة مستوى AST وهذا يتوافق مع الدراسات العالمية [2,3]

الجدول رقم (4) تواتر حدوث النوب الألمية و الانحلالية عند كل من المرضى المنجليين مع عوز G6PD و دون عوز G6PD :

	عدد النوب	لا نوب	<1مرة/سنة	1مرة/سنة	2مرة/سنة	>2مرة/سنة
منجليون دون عوز G6PD	الانحلالية	12	4	12	10	2
	الألمية	12	8	8	4	8
منجليون مع عوز G6PD	الانحلالية	–	2	2	2	4
	الألمية	4	2	–	2	2

وباستخدام اختبار كاي مربع نجد أن تواتر حدوث النوب سواء الانحلالية أو الألمية لم يتأثر بعوز خميرة G6PD ، والسير السريري لفقر الدم المنجلي عند المرضى مع عوز G6PD مشابه له عند المرضى دون عوز، وبالتالي فإن عوز الخميرة بنفسه دون وجود عوامل محرضة كتناول المواد المؤكسدة لم يؤدِّ إلى زيادة عدد النوب الانحلالية كما لم يؤدِّ إلى زيادة عدد النوب الألمية عند هؤلاء المرضى، ولا نجد بالتالي تأثيراً للعوز على السير السريري للداء المنجلي .

الاستنتاجات و التوصيات :

1- إن اللجوء إلى معايرة خميرة G6PD عند مرضى فقر الدم المنجلي لا تكون واجبة مهما كان عدد النوب الانحلالية أو مستوى فقر الدم، ومهما اختلف السير السريري، ولا بد من الاعتماد على القصة المرضية لإثبات وجود

قصة عائلية للفوال، أو ترافق النوب الانحلالية مع تناول مواد مؤكسدة (فول – ساليسيلات – سلفا – مضادات الملاريا)، من أجل معايرة الخميرة

2- لم يكن لعوز الخميرة دور في انخفاض مستوى خضاب الدم أو MCV، وهنا يجب البحث عن أسباب أخرى لنقص MCV< 78 فمتولتر عند مرضى فقر الدم المنجلي مثل المشاركة مع عوز الحديد

3- لايمنع المرضى المنجليون من تناول الفول أو أية أغذية أخرى، وكذلك يمكن إعطاؤهم أدوية مثل (الأسبرين– السلفا – مضادات الملاريا)، إلا إذا أشارت القصة لديهم إلى وجود عوز بالخميرة لديهم، وأثبت بالمعايرة

4- إجراء دراسات لاحقة تستخدم الرحلان على أغشية أسيتات السللوز لتحديد نمط الطفرات السائدة لعوز G6PD في مجتمعنا ونسب توزعها، إضافةً إلى استخدام اختبار إرجاع الميتهيموغلوبين لكشف الإناث المتماثلات و المتخالفات اللواقح

المراجع :

1- BEUTLER, E. *Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a historical perspective*. Blood, Vol. 111, 1 January 2008, 16-24 .

2- STEINBERG,M.H ؛ WEST,M.S ؛ GALLAGHER,D ؛ MENTZER, W .*Effects of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency upon sickle cell anemia*. Blood, 71, 1988,748.

3- BIENZLE, U؛ SODEINDE ,0؛ EFFIONG, E.E؛ LUZZATO, L: *G6pd defciency and sickle cell anemia: Frequency and features of the association in an African community*. Blood ,46, 1975,591.

4- NAYLOR,J. ROSENTHAL,I.GROSSMAN,A. *Activity of glucose 6-phosphate dehydrogenase in erythrocytes of patients with various abnormal hemoglobins.pediatrics* .pediatrics,1960,285-292.

5- LAMBOTTE,C;DURENNE,J.M;ISRAEL,E.La deficience en glucose6-phosphate dehydrogenase au congo.Belge Med Trop,48,1968,473-494.

6- BEUTLER,E;JOHNSON,C;POWERS,D;WEST,C. *Prevalence of glocuse6-phosphate dehydrogenase deficiency in sickle-cell disease*. N Engl J Med,290,1974,826-828.

7- GIBBS, W.N;WARDLE, J; SERJEANT,G.R. *Glucose6-phosphate dehydrogenase deficiency and homozygous sickle disease in Jamaica*.Br J Haematol ,45,1980,73.

8- RATTAZZI, M.C; BERNINI, L.F; FIORELLI, G;MANNCCI,P.M. *Electrophoresis of glucose6-phosphate dehydrogenase: A new technique*.Nature,213,1967,79.

9- BEUTLER,E. *Red Cell Metabolism A Manual of Biochemical Methods*. Grune &Stratton, New York ,1971,80.

10- LEWIS, R.A; KAY, R.W;HATHORN, M. *Sickle cell disease and glucose 6-phosphate dehydrogenase*. Acta Haematol (Basel),36,1966,399-411.

11- W.H.O .Technical Report series : *Standardization of preceddures for the study of glucose6-phosphate dehydrogenase*. Geneva,1967,366.

12- ZAILL, S.S; CHARLTON,R.W; BOTHWELL, T.H. *The haemolytic effect of certain drugs in Bantu subjects with a deficiency of glucose-6-phosphate dehydrogenase*. S Afr J Med Sci ,27,1962,95–99.

13- SMITH, H.L; OSKI, F.A; BRODY, J.I. *The hemolytic crisis of sickle cell disease: the role of glucose6-phosphate dehydrogenase deficiency*. J Pediatr,74,1969,544-551.