

کمبود آنزیم گلوکز - ۶ - فسفات دهیدروژناز همراه تالاسمی و کم خونی سلول داسی شکل در یک فامیل ایرانی

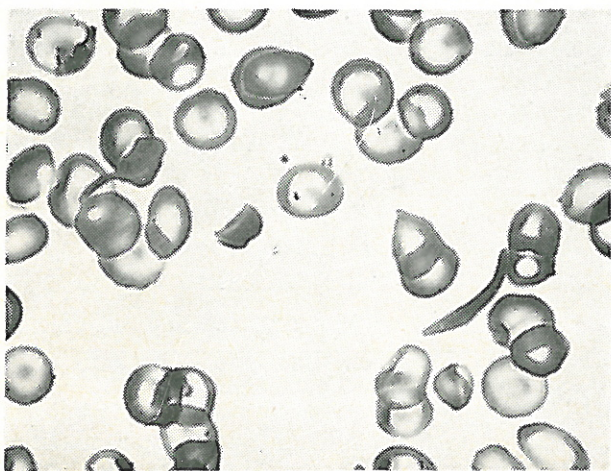
دکتر قدسی دانشبد *

مقدمه :

سگمانته ۵۵٪ ائوزینوفیل ۳٪ ، متوسیت ۹٪ ، لنفوسیت ۳۳٪ . لام خون سطحی (شکل شماره ۱) سلول سیکل سل ۲+ ، هیپوکرمی ۱+ ، آنیزوسیتوز ۱+ ، پوئی کیلوسیتوز ۲+ ، تارژت سل ۲+ آزمایش گلبول قرمز در محیط کم اکسیژن (Sickle cell preparation) از نظر سلول داسی شکل بشدت مثبت بوده است . پلاکت ها بتعداد وشکل طبیعی بوده اند . سدیماتناسیون ۸ میلی متر / ساعت اول ، آزمایش کامل ادرار منفی ، آزمایش ادرار از نظر اوروبیلی نوژن مثبت ، بیلی روبین توتال ۱ میلی گرم / % ، بیلی روبین مستقیم ۰٫۲ میلی گرم / % ونست توبوکولین منفی است .

آنزیم گلوکز - ۶ - فسفات دهیدروژناز گلبول قرمز ۱۴۷ میلی واحد / RBC 10^9 (طبیعی ۱۲۰ - ۲۴۰) و پیرووات کیناز گلبول قرمز (Pyruvate Kinase) ۱۶۵ میلی واحد / RBC 10^9 (طبیعی ۶۰ - ۲۲۰) . الکتروفورز هموگلوبین SF^۱ و هموگلوبین فتال ۱۰٫۸٪ بود . در مدت بستری شدن دردهای بیمار با تزریق داخل وریدی سرم فیزیولوژیک بهبود یافت و بیمار با حال عمومی خوب مرخص شد .

بیمار دوم - م - د پسر ۶ $\frac{1}{3}$ ساله ، اهل آبادان بعلت دردهای شکمی و استخوانی ، و کم خونی همزمان با



شکل شماره ۱ - لام خون سطحی بیمار ل - د .

کمبود آنزیم گلوکز - ۶ - فسفات دهیدروژناز (Glucose-6-Phosphate dehydrogenase) (۱) و کم خونی کولی (Cooley's anemia, Thalassemia) در ایران شایع است (۲) .

کم خونی سلول داسی شکل (Sickle cell anemia) بیماری ارثی که در اثر هموگلوبین غیر طبیعی (Hemoglobin S) بوجود میآید (۳) در سیاهوستان آمریکائی شایع میباشد (۴) و اخیراً در ایران نیز گزارش شده است (۲) . کمبود آنزیم گلوکز - ۶ - فسفات دهیدروژناز همراه با کم خونی سلول داسی شکل (۴ و ۵) ویا تالاسمی (۶) دیده میشود .

در این مقاله وجود توام سه بیماری تالاسمی ، سیکل سل و کمبود آنزیم گلوکز - ۶ - فسفات دهیدروژناز در یک فامیل ایرانی گزارش میشود .

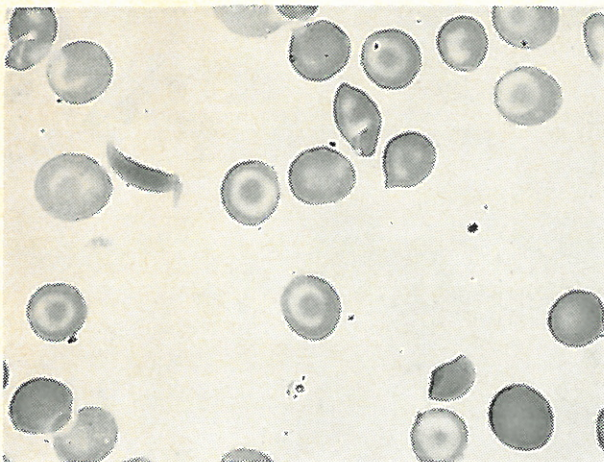
شرح حال بیماران :

بیمار یک - ل - د دختر ۱۲ ساله اهل آبادان بعالت دردهای شکمی و استخوانی که ازن ۷ سالگی شروع شده به درمانگاه خون اطفال مرکز پزشکی پهلوی فرستاده شده و در بخش کودکان این مرکز بستری میشود . بیمار یرقان های خفیف و مکرری را نیز در سابقه اش ذکر مینماید .

سابقه فامیلی : بیمار یک خواهر ۱۴ ساله سالم و ۴ برادر دارد . یکی از برادران نیز با علائمی شبیه ، به تهران فرستاده شده و در بخش بستری میشود . دختری عموی ۷ ساله بیمار نیز یرقان های مکرر داشته است .

پدر و مادر بیمار نوه عمومی یکدیگر میباشند . علائم فیزیکی : حرارت ۳۷ درجه سانتیگراد ، فشارخون $\frac{110}{60}$ میلیمتر جیوه ، نبض ۸۲ در دقیقه ، وزن ۲۴ کیلوگرم . بیمار لاغر اندام و پوست و پوست کمی تیره دارد . مخاطها یرقان را نشان میدهد . گوش و حلق و بینی طبیعی هستند . در قلب و ریه ها عارضه ملاحظه نمیشود . کبد بزرگ نیست . لبه طحال حس میشود .

علائم آزمایشگاهی : هموگلوبین ۸٫۲ گرم / % ، هماتوکریت ۳۱٪ ، رتیکولوسیت از ۴-۱۱٪ متغیر بوده است . گنبولهای سفید ۱۵۰ و ۱۰ / میلی متر مکعب ،



شکل شماره ۲ لام خون سطحی بیمار م - ۵ .

برادر ۳ ساله : فتالهموگلوبین کمتر از ۲٪ ،
الکتروفورز هموگلوبین AS ، آنزیم گلوکز - ۶ - فسفات
دهیدروژناز ۱۲۵ میلی واحد / $RBC \times 10^9$.

الکتروفورز آنزیم گلوکز - ۶ - فسفات دهیدروژناز
در افراد فوق انجام شد . در پدر بعلت عدم فعالیت آنزیم
باند الکتروفورز مشاهده نشد . آنزیم مادر وسه کودک باند
الکتروفورزی در ناحیه B نشان داد .

روش آزمایش : فرمول شمارش ، بیلیروبین ،
پروتئین های خون و آزمایش ادرار بروش های معمولی
انجام شدند . برای آزمایش سلول داسی شکل (Sickle cell
(preparation از محیط کم اکسیژن بوسیله اضافه کردن
یک قطره از محلول ۲٪ بی سولفیت سدیم به خون استفاده شده
است (۷) . برای اندازه گیری آنزیم گلوکز - ۶ - فسفات
دهیدروژناز و آنزیم پیرووات کیناز گلوبول قرمز از طریقه
اسپکتروفتومتری ماوراء بنفش بوسیله معرف های آماده شده
(C.F. Boehringer and Soehne GmbH, Mannheim
Germany) استفاده شد .

الکتروفورز آنزیم گلوکز - ۶ - فسفات دهیدروژناز
روی استات سلولز (۸) و روی ژل بروش WHO جام شد (۹) .
اندازه گیری فتال هموگلوبین بروش دناتوریشن
قلیائی (Alkali denaturation) (۱۰) و الکتروفورز
هموگلوبین بروش Morengo-Rowe (۱۱) انجام شد .

بحث :

کم خونی سلول داسی شکل (Sickle cell anemia)
بیماری ارثی با انتقال مغلوب ساده (Autosomal recessive)
میباشد که در سیاهان شایع تر است و سبب همولیز ، دردهای
استخوان و شکم (۳ و ۱۲) میشود . علاوه علائم دیگری
مثل هماتوری (۱۳) ، انفارکتوس ماکولا (۱۴) ، جدا شدن
رتین (۱۵) ، فلج اعصاب محیطی (۱۶) و اواسرهای
اندامها (۱۷) گاهی در این بیماران دیده میشود . فرم
هتروزایگوت بیماری (Sickle cell trait) اگر چه معمولا
بدون علامت است ولی خالی از خطر نیز نمیباشد . کریزهای

خواهرش (بیمار یک) در بخش کودکان بستری گردید .
علائم فوق از ۱۰ ماه قبل از بستری شدن شروع شده بود
و گاهیگاهی یرقان داشته است . ۵ ماه قبل از بستری شدن ،
بیمار بعلت دردهای شکمی با ظن باینکه ممکن است پیچیدگی
روده داشته باشد عمل شده است . نتیجه عمل در دست نیست .

علائم فیزیکی : حرارت $37^{\circ}C$ درجه سانتیگراد ، فشار -
خون $\frac{115}{5}$ میلیمتر جیوه ، وزن ۱۵ کیلوگرم ، دورسر
۵۳ ، سانتیمتر ، قد ۱۰۰ سانتیمتر ، نبض ۱۱۵ / دقیقه ،
تنفس ۲۵ / دقیقه . مخاطها یرقان مختصر را نشان میدهد .
گوش و حلق و بینی طبیعی است ، ریه ها و قلب طبیعی است .
در شکم جای عمل جراحی قبلی دیده میشود ، کبد حس
نشد ، طحال ۳ سانتیمتر بزرگ است .

علائم آزمایشگاهی : هموگلوبین ۷٫۲ گرم % ،
هماتوکریت ۲۰٪ ، رتیکولوسیت ۱۰٪ ، گلبولهای سفید
۱۱۶۰۰ در میلیمتر مکعب ، پلی نوکلئر ۵۶٪ ، ائوزینوفیل
۲٪ ، منوسیت ۶٪ ، لنفوسیت ۳۶٪ .

لام خون سطحی : (شکل شماره ۲) سلول داسی
شکل ۲+ ، هیپوکرمی ۲+ ، پوئی کیلوسیتوز ۲+ ، تارژت سل
۲+ ، تعداد کمی گلبول قرمز هسته دار دیده میشود (۲٪) .
آزمایش گلبول قرمز در محیط کم اکسیژن برای سلول داسی
شکل مثبت بوده است . پلاکتها طبیعی است . سدیمانتاسیون
۷ میلیمتر در ساعت اول - آزمایش ادرار مقدار کم گلبول
قرمز را نشان میدهد . بیلیروبین توتال ۰٫۷ میلی گرم % ،
بیلیروبین مستقیم ۰٫۸ میلیگرم % .

تست مانتومنی - آزمایش ادرار از نظر اوروبیلی -
نوژن مثبت است . پروتئین کل ۷٫۲ گرم % ، آلبومین ۵۰٪ ،
آلفا یک گلوبولین ۴٪ ، آلفا ۲ - گلوبولین ۹٪ ، بتا گلوبولین
۱۶٪ ، گاما گلوبولین ۲۱٪ ، هموگلوبولین فتال ۱۰٪ ،
هموگلوبولین الکتروفورز SF را نشان میدهد . آنزیم
گلوکز - ۶ - فسفات دهیدروژناز گلبول قرمز ۱۹۲ واحد /
 $RBC \times 10^9$ ، آنزیم پیرووات کیناز گلبول قرمز ۲۵۱
میلی واحد / $RBC \times 10^9$ ، رادیوگرافی استخوانها استئوپروز
مختصر را نشان میدهد .

سیر در بیمارستان : دردهای بیمار با تزریق داخل -
وریدی سرم فیزیولوژیک بهبود یافت در مدت بستری شدن
بیمار دچار آبله مرغان شد که سیر معمولی را طی کرد و بیمار
با حال عمومی خوب مرخص شد .

بدنبال مطالعاتی که در روی بیماران فوق انجام
شد از پدر و مادر و یکی دیگر از برادران نیز آزمایشاتی
بعمل آمد که نتایج آن از این قرار است :

پدر : هموگلوبین فتال کمتر از ۲٪ و الکتروفورز
هموگلوبین AS ، آنزیم گلوکز - ۶ - فسفات دهیدروژناز
هیچگونه فعالیتی را نشان نداد .

مادر : هموگلوبین فعال کمتر از ۲٪ الکتروفورز
هموگلوبین A با افزایش A₂ ، آنزیم گلوکز - ۶ - فسفات
دهیدروژناز ۱۴۰ میلی واحد / $RBC \times 10^9$.

آنزیم نداشت) و این نوع آنزیمی است که بیشتر افراسفید پوست (Caucasian) دارا میباشند (۳۲) .
بیماران مبتلا به کمخونی داسی شکل تمایل به گرفتاری بیماریهای عفونی دارند (۳۳ - ۳۵) ، این تمایل بعلت اختلال فاگوسیتها درطرحال ، کم شدن اپسونین ناپایدار (labile opsonin) (۳۶) و نارسائی پروپردین (Properdin) (۳۷) میباشد .

بیماران مبتلا به تالاسمی نیز تمایل بیشتر به گرفتاری بیماریهای عفونی دارند مخصوصاً موقعی که اسپلنکتومی شده باشند (۳۸) .

معمولاً رادیوگرافی بیماران مبتلا به سیکل سل تالاسمی علائم استخوانی سیکل سل را بیشتر نشان میدهد (۳۹) ولی در بیماران مورد بحث فقط استئوپروز مختصری وجود دارد . کریزهای دردناک سیکل سل معمولاً با تریق سرم فیزیولوژی بهبود می یابند (۴۰) ولی گاه احتیاج بدرمان با اوره و قند داخل وریدی (۴۱ - ۴۵) سیانات (Cynate) (۴۳ و ۴۶ - ۴۸) ، قلیائی کردن خون (۴۰ و ۴۳) و ترانسفوزیون (۴۹) میباشد .

خلاصه :

در يك فامیل ایرانی کمبود آنزیم گلوکز - ۶ - فسفات دهیدروژناز ، تالاسمی و کمخونی سیکل سل تشخیص داده شد . پدر سیکل سل هتروزیگوت و دچار کمبود آنزیم گلوکز - ۶ - فسفات دهیدروژناز مادر دچار تالاسمی مینور ، یکی از فرزندان پسر گرفتار سیکل سل تالاسمی و پسر دیگر هتروزیگوت برای کمخونی سیکل سل بودند و فرزند دختر سیکل سل تالاسمی و ژن کمبود آنزیم گلوکز - ۶ - فسفات دهیدروژناز را داشت . آنزیم G-6-PD یکی از آنزیمهای

Pentose phosphate shunt

میباشد که یکی از راههای متابولیسم گلوکز است . کمبود این آنزیم در گلوبولهای سرخ در تحت شرایط خاصی منجر به همولیز میگردد . کمبود آنزیم G-6-PD ارثی و در تمام جهان منتشر بوده و توسط ژن وابسته به جنس مغلوب منتقل میشود و بدین جهت در جنس مذکر معمولاً ظاهر میگردد .

ایکتر نوزادان در نتیجه کمبود آنزیم G-6-PD از نقاط مختلف جهان گزارش شده است .

در بررسی بر روی ۱۷۱ نوزاد مبتلا به ایکتر در دوره نوزادی که در مدت ۴ سال در مرکز طبی کودکان بستری گردیدند معلوم گردید که ۴۰ مورد بعلت کمبود آنزیم G-6-PD بوده است .

کلیه بیماران بجز يك مورد ، پسر بوده و ایکتر در آنان اغلب در روزهای دوم و سوم پس از تولد ظاهر گردید . بیلیروبین سرم در کلیه موارد بیش از ۴۰٪ میلی گرم بود و ۱۰ کودک علائم ابتلا به کرنیکتروس را نشان دادند .

تعویض خون در کلیه بیماران بعمل آمد و ۵ نوزاد فوت گردیدند . در هیچ مورد سابقه مصرف داروئی که احتمالاً موجب همولیز گردد در نوزاد و مادر بدست نیامد .

کمبود آنزیم G-6-PD باید در تشخیص افتراقی نوزادان دچار ایکتر مطرح گردد .

سیکل سل که در هوای کم فشار (۱۸ و ۱۹) و در هنگام حمله میگرن (بعلت انقباض عروق در نتیجه استازو کم شدن غلظت اکسیژن) (۲۰) و در مواقع دادن داروهای بیهوشی (۲۱) و بکار بردن بعضی داروها مثل پروستاگلاندینها (Prostaglandins) (۲۲) بوجود میآید ، نکرروز کلیوی (۲۳) ، همتوری (۱۳) و بسته شدن عروق رتین (۲۴) در این بیماران دیده میشود . علائم عمده بالینی بیماران مورد بحث همولیز و دردهای شکمی بوده است .

بتالاسمی کمخونی ارثی با انتقال مغلوب ساده میباشد که معلول کمبود تولید زنجیره بتا گلوبین میباشد (۲۵) - (۲۷) و در ممالک مدیترانه شایع است (۳) . چون کودکان مورد بحث هموگلوبین SF و هموگلوبین فتال بالا داشتند در ضمن خون سطحی هیپوکرمی و تارژت سل را نشان میداد احتمال اینکه علاوه بر سیکل سل ، تالاسمی نیز داشته باشند زیاد بود . در مواردی که سیکل سل و تالاسمی با هم باشند ، مقدار بالاتری هموگلوبین S برای ایجاد سلول داسی شکل لازم است (۲۸) . در اینموارد برای تشخیص قطعی مطالعه فامیل بیماران لازم میباشد (۲۹) . پدر این بیماران فرم هتروزیگوت سیکل سل و مادر تالاسمی مینور را نشان دادند بنابراین کودکان هر دو سیکل سل تالاسمی دارند . کودک دیگر فامیل که مورد آزمایش قرار گرفت دچار فرم هتروزیگوت سیکل سل بود . آنزیم گلوکز - ۶ - فسفات دهیدروژناز نیز در این فامیل اندازه گیری شد . پدر اصلاً فعالیت آنزیمی نداشت ولی مقدار آنزیم در مادر طبیعی بود چون این آنزیم بطور وابسته به جنس منتقل میشود (۳) بنابراین میبایست پدر این ژن را بدخترش منتقل کرده باشد . از این جهت بیمار ل - د علاوه بر اینکه دچار سیکل سل تالاسمی میباشد ناقل ژن کمبود آنزیم گلوکز - ۶ - فسفات دهیدروژناز نیز میباشد . مقدار آنزیم گلوبول قرمز این کودک طبیعی بود ولی در فرم هتروزیگوت بعلت غیرفعال شدن کروموزوم X (فرضیه Lyon) مقدار آنزیم ممکن است طبیعی باشد . از طرف دیگر در مواقعی که سیکل سل با کمبود آنزیم گلوکز - ۶ - فسفات دهیدروژناز همراه باشد علائم یکدیگر را تخفیف میدهند (۴) اگر چه عده ای مخالف این عقیده هستند (۳۰) ولی چون مقدار آنزیم در رتیکولوسیتها بالاتر است و بیماران سیکل سل دارای رتیکولوسیت بالا میباشند باین جهت با روشهای معمولی آزمایشگاهی کمبود آنزیم ممکن است قابل تشخیص نباشد مگر اینکه بیماران دچار کریزهای آپلاستیک شوند (۴) یا اینکه کروموزوم بعلت افزایش استروژن دو مرتبه فعال شود (۳۱) یا اینکه آنزیم رتیکولوسیت و گلوبولهای قرمز جداگانه اندازه گیری شود (۴) .

الکتروفورز آنزیم گلوکز - ۶ - فسفات دهیدروژناز نوع B را در تمام فامیل نشان داد (جز پدر که فعالیت

SUMMARY

Sickle cell-thalassemia associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency is reported in an Iranian family.

The father had sickle trait and G.6.P.D. defi-

ciency, the mother minor thalassemia, one of the sons sickle cell-thalassemia, the other sickle cell trait; the daughter had sickle cell-thalassemia and was carrier of G.6.P.D. deficiency.

REFERENCES

1. Bowman J.E. and Walker D.G. The origin of G.6.P.D. in Iran. Theoretical considerations proceeding Second Internal. Cong. Hum. Genet. 1:583-6, 1963.
2. Rahbar S.S. Hemoglobinopathies in Iran. Abstracts of Paper XIVth International Congress of Hematology, 1972, Sao Paulo Brazil, p: 402.
3. Harris J.W. and Kellermeyer R.W. The red cell. Revised edition 1970, Harvard Univ. Press, Cambridge Massachusetts, p: 168, 205, 559.
4. Piomelli S., Reinhorf C.A., Arzanian M.T. and Corash L.M. Clinical and biochemical interaction of G.6.P.D. deficiency and sickle cell anemia. N. Engl. J. Med. 287:213-7, 1972.
5. Smith H.S., Oski F.A. and Brody J.L. The hemolytic crisis of sickle cell disease: The role of G.6.P.D. deficiency J. Ped. 74:544-551, 1969.
6. Piomelli S. and Siniscalco M. The hematological effects of G.6.P.D. deficiency and thalassemia trait: Interaction between the 2 genes at the phenotype level. Brit. J. Hemat. 16:537-49, 1969.
7. Smith C.H. Blood diseases of infancy and childhood, second edition. The C.V. Mosby company, p: 338, 1966.
8. Sparkes R.N., Baluder M.C. and Townsend D.E. Cellulose acetate electrophoresis of human glucose-6-phosphate dehydrogenase J. Lab. Clin. Med. 73:531-34, 1969.
9. WHO scientific group on the standardization of procedure for the study of glucose-6-phosphate dehydrogenase. Wld. Hlth. Org. Techn. Rep. Ser. 1966, No. 366, p: 1-35.
10. Singer R., Chernoff A.I. and Singer L. Studies on abnormal hemoglobins. I. Their demonstration in sickle cell anemia and other hematological disorders by means of alkali denaturation. Blood, 6:413-428, 1951.
11. Morengo-Rowe, A.J., Rapid electrophoresis and quantitation of hemoglobins on cellulose J. Clin. Path. 18:790-2, 1965.
12. Roberts G.J., Hass, R.A. and King F.M. Emergency-room crisis in sickle cell disease, Lancet, 1:154, 1973.
13. Robertson M.G. Hematuria and cholethiasis with beta-thalassemia. JAMA, 219: 1213, 1972.
14. Knapp J.W. Isolated masclar infarction in sickle cell (SS) disease. Amer. J. ophthalmol. 73:857-9, 1972.
15. Condon P.I. and Serjeant G.R. Ocular findings in homozygous sickle cell anemia in Jamaica. Amer. J. Ophthalmol. 73:533-43, 1972.
16. Knotey-Ahulu F.I.D. Mental-nerve neuropathy: a complication of sickle cell crisis. Lancet, 2:388, 1972.
17. Margolis K., Colen I.M., Ruduman M.S. and Dawson R.B. Long survival in sickle cell disease. Lancet, 1:1510-11, 1973.
18. Green R.L., Huntsman R.G. and Serjeant G.R. The sickle cell and altitude. Brit. Med. J. 4:593-5, 1971.
19. O'Brien R.T., Pearson H.A. Godly J.A. and Spencer R.P. Splenic infarct and sickle cell trait. N. Engl. J. Med. 287:720, 1972.
20. Osuntokun B.O. and Osuntokun O. Complicated migraine and hemoglobin in Nigerians. Brit. M.J. 2:621-2, 1972.
21. McGarry P. and Duncan C. Anesthetic risks in sickle cell trait. Ped. 51:507-12, 1973.
22. Willis A.L., Johnson M., Rabinowitz I. and Wolf P.L. Prostaglandin F2 may induce sickle-cell crises. N. Engl. J. Med. 286: 783-4, 1972.
23. Rosner F. The not so harmless sickle cell trait, N. Engl. J. Med. 286:377-8, 1972.

24. Michelson P.E. and Pfaffenbach D. Retinal arterial occlusion following ocular trauma in youth with sickle-cell trait hemoglobinopathy. *Amer. J. ophthalmol.* 74:494-7, 1972.
25. Nathan D.G. Thalassaemia: A progress report on applied molecular biology. *N. Engl. J. Med.* 288:1122-3, 1973.
26. Nienhuis A.W. and Anderson W.F. Isolation and translation of hemoglobin messenger RNA from thalassaemias, sickle cell anemia and normal human reticulocyte. *J. Clin. Invest.* 50:2458-65, 1971.
27. Bank A. and Marks P.A. The thalassaemia syndromes and intracellular regulation of globin synthesis. *Med. Clin. N. Amer.* 57: 503-13, 1973.
28. Ranney H.M. The interactions of sickle hemoglobin. *Biochimie*, 54:633-7, 1972.
29. Orsini A., Vovan L. and Persemond H. Etude du taux d'hémoglobine fœtale au cours des différentes formes de drépanocytose. *Arch. Franç. Ped.* 29:443-4, 1972.
30. Konotey - Ahulu F.I.D. G.6.P.D. deficiency and sickle-cell anemia. *N. Engl. J. Med.* 287:887-8, 1972.
31. Hurse G.T., Jenkins T. G.6.P.D. phenotypes and X-chromosome inactivation. *Lancet*, 13:99-100, 1973.
32. Owusu S.R. and Opere-Mante A. Electrophoresis characterization of G.6.P.D. in Ghana. *Lancet*, 2:44, 1972.
33. Shulman S.T. and Beem M.O. An unique presentation of sickle cell disease: Pyogenic hepatic abscess. *Ped.* 47:1019-22, 1971.
34. Shulman S.T., Bartlett J., Clyde W.A. and Ayoule E.M. The unusual severity of mycoplasmal pneumonia in children with sickle cell disease. *N. Engl. J. Med.* 287:164-7, 1972.
35. Evans H.E., Sampath A.C., Douglass F. and Baki A. Shigella bacteremia in a patient with sickle cell anemia. *Amer. J. Dis. Child.* 123:238-9, 1972.
36. Earrett-Conner E. Bacterial infection and sickle cell anemia. *Medicine.* 50:97-112, 1971.
37. Ringelhan B. Immunodeficiency in sickle-cell anemia. *N. Engl. J. Med.* 289:326-7, 1973.
38. Economidou J. and Constandoulakis M. Streptococcal infection in thalassaemia. *Lancet.* 2:1160, 1971.
39. Reynolds J., Pritchard J.A., Ludders D. and Mason R.A. Roentgenographic and clinical appraisal of sickle cell beta thalassaemia disease. *Amer. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med.* 118:378-400, 1973.
40. Mann J.R., Breeze, G.R. Deeble T.J. and Stuart J. Ancreol in sickle cell crisis. *Lancet.* 1:934-7, 1972.
41. Diggs L.W. New Strategy for sickle cell disease *J.A.M.A.* 218:1693-4, 1971.
42. Editorial. Treatment and prevention of sickle cell crisis. *Lancet.* 2:1069-70, 1971.
43. Ranney H.M. Sickle cell disease. *Blood*, 30:433-9, 1972.
44. McCurdy P.R. and Mahmood L. Intravenous urea treatment of the painful crisis of sickle cell disease. *N. Engl. J. Med.* 285: 992-4, 1971.
45. Nalbandian R.M., Henry R.L., Bernhart M.L., Nicholas B.M., Camp F.R. and Wolf P.L. Sickling reversal and blocked by urea in invert sugar. *Amer. J. Path.* 64:405-22, 1971.
46. Schwartz E. Hemoglobinopathies of clinical importance. *Ped. Clin. N. Amer.* 19: 889-905, 1972.
47. Cerami A. Cynate as an inhibitor of red-cell sickling. *N. Engl. J. Med.* 287:807-12, 1972.
48. Charoche S. and Diederich D. Cynate and sickling. *N. Engl. J. Med.* 285:1147, 1971.
49. Pearson H.A. and Diamond L.K. The critically ill child: sickle cell disease crisis and their management. *Ped.* 48:629-35, 1971.