● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، سال چهارم، شمارهٔ ۲ (پی‌درپی۱٤)، صفحه ۷ الی ۱۲، بهار ۱۳۸۱

ژنژیویت و ایمونوگلبولینهای بزاق در بیماران تالاسمی ماژور

دکتر مینا مطلب نژاد[۱*]، دکتر نیلوفر جنابیان[۲]، دکتر امراله مصطفی‌زاده[۳]، دکتر ناهید افشاری[۴]

۱- استادیار گروه بیماریهای دهان و دندان دانشکده دندانپزشکی بابل ۲- استادیار گروه پریودنتولوژی دانشکده دندانپزشکی بابل
۳- استادیار گروه ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی بابل ۴- دندانپزشک

سابقه و هدف: مهمترین عمل بزاق نقش دفاعی آن میباشد که عمدتاً توسط ایمونوگلبولینها صورت می‌پذیرد. همچنین عفونتهای پریودنتال جزو مهمترین و شایعترین عفونتهای باکتریال دهان می‌باشد که بزاق در دفاع بر علیه این عفونت نقش مهمی را بازی می‌کند. با توجه به تأثیراتی که بیماریهای سیستمیک بر روی عمل دفاعی بزاق میگذارند. در این مطالعه رابطه بین التهاب لثه و ایمونوگلبولینهای بزاق در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور بررسی شده است.

مواد و روشها: این بررسی بر روی ۵۵ کودک ۱۲-۵ سال مبتلا به تالاسمی ماژور مراجعه کننده به مرکز تالاسمی امیرکلا صورت گرفته که ۳۰ نفر آنها مبتلا به ژنژیویت (گروه مورد) و ۲۵ نفر آنها بدون ژنژیویت (گروه شاهد) بودند. پس از تهیه پرسشنامه و انجام معاینات مربوط به لثه نمونه‌های بزاق جمع‌آوری شده، به آزمایشگاه ارسال و به روش ELISA بررسی شدند.

یافته‌ها: در بررسی بعمل آمده اختلاف سطح (IgG,IgM,IgA) در دو گروه معنی‌دار نبود. همچنین رابطه مشخصی بین شدت ژنژیویت و میزان ایمونوگلبولینهای بزاق وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: در حالت طبیعی فعالیت سلولهای B تحت تأثیر سلولهای T می‌باشد. در افراد مبتلا به تالاسمی چون تعداد سلول‌های T کاهش می‌یابد، فعالیت سلولهای B نیز دچار نقص شده و به عوامل عفونی به خوبی پاسخ نمیدهد.در این بررسی نیز مشخص شد که ایمونوگلبولین‌های بزاق در پاسخ به ژنژیویت بالا نمیرود که با توضیح فوق قابل توجیه است.

واژه‌های کلیدی: *تالاسمی ماژور، بزاق، ایمونوگلبولین، ژنژیویت.*

مقدمه

یکی از مهمترین و پیچیده ترین اعمال بزاق، نقش دفاعی آن می‌باشد که عمدتاً توسط ایمونوگلبولینها، بخصوصIgA ترشحی و سپس IgG و IgM صورت میپذیرد. این سیستم دفاعی بر علیه کلیه میکروفلورای دهان در نواحی مختلف عمل میکند(۱). IgA ترشحی نیز بعنوان محور اصلی دفاع ایمنی اختصاصی در بزاق عمل کرده و نقش مهمی را در هموستاز میکروفلورای دهان ایفا می‌کند(۱). عفونتهای پریودنتال جزو مهمترین و شایعترین عفونتهای باکتریال دهان می‌باشند(۲)، که بزاق در دفاع بر علیه این عفونت نقش مهمی را بازی می‌کند. این پاسخ در میزبانان با مشکلات سیستمیک خاص و در افراد سالم در شرایط مختلف بررسی شده که طبق این بررسی‌ها برخی معتقدند، میزان ایمونوگلبولینهای بزاق در حالت سلامت و بیماری لثه تغییری نمی‌کند(۴و۳). برخی از تحقیقات از افزایشIgG

▣ هزینه این پژوهش در قالب طرح تحقیقاتی شماره ۱۳۷۸۱۹ از اعتبارات دانشگاه علوم پزشکی بابل تأمین شده است.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1381.4.2.1.9]

در بزاق خبر میدهند که آنرا بعلت افزایش این آنتی‌بادی در مایع شیار لثه‌ای در التهاب لثه میدانند(۵)، و برخی دیگر گزارش از افزایش میزان ایمونوگلبولینها می‌دهند(۹-۶) و برخی نیز به این نتیجه رسیدند که در افراد دارای ژنژیویت میزان ایمونوگلبولینهای بزاق کاهش می‌یابد. در افراد با بیماریهای سیستمیک از جمله سندرم داون تحقیقات نشان داد که میزان ایمونوگلبولینهای بزاق آنان کاهش یافته است(۱۰). طبق بررسی دیگری که در مبتلایان به دیابت انجام شد، با توجه باینکه مقاومت نسبت به عفونت کاهش میابد، ولی میزانIgA در آنان نسبت به افراد سالم افزایش معنی‌داری داشته است(۱۱). براساس نتایج مطالعه Siamopoulou پوسیدگی و ژنژیویت در افراد تالاسمیک نسبت به گروه شاهد (سالم) شیوع بیشتری داشته و میزان IgA ترشحی در بزاق این افراد بطور قابل ملاحظه‌ای پایین‌تر از افراد سالم بوده است(۱۲). در این بررسی ایمونوگلبولینهای بزاق به تفکیک وضعیت سلامت پریودنشیوم صورت نگرفته است.

این مطالعه بمنظور بررسی سطح ایمونوگلبولینهای بزاق در افراد دارای ژنژیویت و افراد با پریودنشیوم سالم در مبتلایان به تالاسمی صورت گرفت تا وضعیت پاسخ ایمنی این افراد در برابر عوامل میکروبی مؤثر در ژنژیویت مشخص شود.

مواد و روشها

این مطالعه بر روی ۵۵ کودک ۱۲-۵ ساله مبتلا به تالاسمی ماژور که بصورت تصادفی ساده انتخاب شدند به روش ایندکس و تحلیلی از نوع همگروهی انجام شد. متغیرهای مورد نظر شامل ایندکس PMA[1]، (Schour & Massler) ایندکس خونریزی (Ainamo & Bay) ایندکس پلاک (Naylor Drake O'leary) (۲) و IgM و IgG و IgA بزاق بود. ۳۰ کودک مبتلا به ژنژیویت بعنوان گروه مورد و ۲۵ کودک با وضعیت لثه سالم بعنوان گروه شاهد وارد مطالعه شدند. هیچکدام از بیماران، مبتلا به بیماری زمینه‌ای نبودند.

نحوه معاینات مربوط به لثه: در این مرحله کلیه بیماران با استفاده از آئینه و پروب WHO و قرص آشکارساز معاینه شده و ایندکسهای پلاک ،PMA و GI آنان اندازه‌گیری و ثبت گردید.

نحوه جمع‌آوری نمونه بزاق: چند قطره محلول اسیدسیتریک۱٪ توسط قطره چکان بر روی سطح پشتی زبان ریخته و پس از یک دقیقه بزاق بصورت مستقیم در لوله آزمایش با درب پلاستیکی جمع‌آوری و بلافاصله در دمای زیر صفر تا هنگام آزمایش نگهداری شد. نمونه‌های بزاق جهت تعیین سطح IgA و IgG و IgM بر اساس روشELISA مورد آزمایش قرار گرفتند.

پروتکل ELISA برای اندازه گیری IgM بزاق

۱) حفرات پلیت ELISA با آنتی‌بادی ضدIgM انسانی پوشانده شد.
۲) پنج بار حفرات با محلول(PBS,(pH= ۷/۲ شستشو داده شد.
۳) ۱۰۰ میکرولیتر PBS آلبومین ۱٪ به هر حفره افزوده شده و در حرارت اتاق به مدت یک ساعت انکوبه شد.
۴) پنج بار شستشو انجام و سپس ۱۰۰ میکرولیتر محلول روئی بزاق که ۱/۱۰۰ آن با ۰/۱٪ tween -۱٪PBS-BSA رقیق شده سانتریفوژ و به هر حفره افزوده شد و بمدت ۳۰ دقیقه در ۳۷ درجه سانتیگراد انکوبه گردید.
۵) پس از پنج بار شستشو، ۱۰۰ میکرولیتر محلول۱/۱۵۰۰ رقیق شده آنتی‌بادی ضد IgM انسانی کونژوگه شده با آنزیم پراکسیداز (HRP) اضافه و ۳۰ دقیقه در ^{oc}۳۷ انکوبه می‌گردد.
۶) بعد از ۵ بار شستشو محلول سوبسترا ـ کروموژن اضافه و ۱۵-۱۰ دقیقه در حرارت اتاق انکوبه می‌شود.
۷) واکنش آنزیمی با اسید سولفوریک یک نرمال متوقف شده و شدت رنگ حاصله در nm ۴۵۰ تعیین میگردد.

پروتکل ELISA برای اندازه‌گیری IgG بزاق

۱) حفرات پلیتELISA با آنتی‌بادی ضدIgG انسانی پوشیده شد.
۲) پنج بار با محلول (pH= ۷/۲) و PBS حفرات شستشو داده شد.
۳) به هر حفره ۱۰۰ میکرولیترPBS ـ آلبومین ۱٪ اضافه کرده یک ساعت در درجه حرارت اتاق انکوبه شد.
۴) پنج بار عمل شستشو را انجام داده (با ۰/۱٪ PBS-tween) و سپس ۱۰۰ میکرولیتر محلول روئی بزاق سانتریفوژ شده که ۱/۱۰۰ آن با ۰/۱٪ tween -۱٪PBS-BSA رقیق شده است، به هر حفره اضافه و ۳۰ دقیقه در ^{oc}۳۷ انکوبه گردید.

1) Papillary marginal Attached gingiva

[DOR: 20.1001.1.15614107.1381.4.2.1.9]

۵) پس از پنج بار شستشو با ۰/۱ ٪ PBA-tween ، ۱۰۰ میکرولیتر محلول آنتی‌بادی ضد IgG انسانی کونژوگه با آنزیم پراکسیداز (HRP) اضافه شده و ۳۰ دقیقه در ۳۷oc انکوبه شد.

۶) بعد از پنج بار شستشو محلول سوبسترا ـ کروموژن اضافه کرده و ۱۵-۱۰ دقیقه در حرارت اتاق انکوبه شد.

۷) واکنش آنزیمی را با اسیدسولفوریک یک نرمال متوقف کرده و شدت رنگ حاصله در ۴۵۰ nm تعیین گردید.

پروتکل ELISA برای اندازه گیری sIgA

۱) حفرات پلیت ELISA با آنتی‌بادی ضدIgA انسانی پوشیده شد.

۲) پنج بار با محلول(pH= ۷/۲),PBS حفرات شستشو داده شد.

۳) به هر حفره ۱۰۰ میکرولیتر PBS ـ آلبومین ۱٪ اضافه شده و یک ساعت در درجه حرارت اتاق انکوبه گردید.

۴) پنج بار با محلول ۰/۱ PBS-tween شستشو داده شد و سپس ۱۰۰ میکرو لیتر محلول روئی بزاق سانتریفوژ شده که ۱/۱۰۰ با۰/۱٪ tween –۱٪PBS-BSA رقیق شده به هر حفره اضافه گردید و۳۰ دقیقه در ۳۷oc انکوبه شد.

۵) پس از پنج بار شستشو ،۱۰۰ میکرولیتر آنتی‌بادی ضد IgA انسانی (۱/۱۰۰۰۰ رقیق شده با ۰/۱٪ tween – ۱٪PBS-BSA) کونژوگه با آنزیم پراکسیداز (HRP) اضافه شده ،۳۰ دقیقه در oc ۳۷ انکوبه شد.

۶) بعد از پنج بار شستشو محلول سوبسترا–کروموژن اضافه کرده و ۱۵-۱۰ دقیقه در حرارت اتاق در تاریکی انکوبه شد.

۷) واکنش آنزیمی با اسید سولفوریک یک نرمال متوقف شده و شدت رنگ حاصله در ۴۵۰ nm تعیین شد.

نتایج بدست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS بر اساس تست آماری T-test و آزمون مجذور کای آنالیز گردید.

یافته‌ها

از ۵۵ کودک مورد مطالعه ۲۸ نفرمذکر (۵۰/۹٪) و ۲۷ نفر مؤنث (۴۹/۱٪) بودند.گروه شاهد شامل ۲۵ نفر با لثه سالم و گروه مورد ۳۰ نفر مبتلا به ژنژیویت بودند که از لحاظ شدت ژنژیویت در سه گروه قرار گرفتند. ۱۷ نفر (۵۶/۷٪) در گروه شدید قرار داشتند. نتایج حاصله در مورد اختلاف IgM, IgA و IgG در دو گروه بررسی گردید (جدول۱). بر اساس نتایج حاصله اختلاف IgA در دو گروه ۰/۲۵۳ بود که از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. همچنین اختلاف IgG در دو گروه ۰/۱۲۹ بود که این اختلاف نیز معنی‌دار نبود. در مورد IgM نیز این اختلاف (۰/۸۰۸) معنی دار نبود.

نتایج مربوط به شدت ژنژیویت و سطح ایمونوگلبولینهای بزاق بیانگر این مسئله می‌باشد که هیچ ارتباطی بین شدت ژنژیویت و میزان ایمونوگلبولینهای بزاق وجود ندارد(جدول ۱).

جدول۱. میانگین میزان ایمونوگلبولین های بزاق در دو گروه شاهد و مورد بر حسب OD (به تفکیک شدت ژنژیویت)

گروههای تحت بررسی	IgA	IgG	IgM
گروه مورد	۰/۸۰۸۸	۰/۰۱۶۷	۰/۵۷۷۵
- ژنژیویت خفیف	۰/۸۸۲	۱/۱۵٤۵	۰/٤٦۹۵
- ژنژیویت متوسط	۰/۸۰٤	۰/۷۷۵۷	۰/۵۳٦۲
- ژنژیویت شدید	۰/۷۹۳	۱/۱۱۱۷	۰/٦۱۲٦
گروه شاهد	۰/۷۵۹۷	۰/۸۳۷۱	۰/۵۹۸۸

بحث

طبق مطالعاتی که توسط محققین مختلف در مورد ارتباط بین ژنژیویت و بیماریهای دیگر لثه و میزان ایمونوگلبولینهای بزاق بعمل آمده نتایج متفاوتی حاصل گردیده است. Schenck (۱۹۹۳) معتقدند است که با افزایش التهاب لثه میزان ایمونوگلبولینهای بزاق نیز افزایش می‌یابد(۶). همچنین Harling (۱۹۸۰) نشان داد که میزان sIgA در بزاق کامل(whole saliva) در ژنژیویت حاد افزایش می‌یابد(۷). همچنین Guven (۱۹۸۱) معتقد است که افزایش عفونت در لثه و بافت پریودنتال باعث افزایش IgA میشود(۸).

de Souza-Gugelmin که ایندکس بررسی ایمونولوژیک لثه را ابداع کرده است نشان داد که با افزایش میزان التهاب لثه سطح IgA در بزاق نیز افزایش مییابد(۹).

بر خلاف این نظریات نتیجه تحقیقات برخی دیگر نشان از عدم تغییر میزان ایمونوگلبولینها در بزاق دارد. Saxenl (۱۹۹۰) معتقد است که میزان IgA,IgG,IgM بزاق کامل در دو گروه

[DOR: 20.1001.1.15614107.1381.4.2.1.9]

پریودنتیت جوانان و افراد سالم هیچ تفاوتی ندارد و میزانIgG بزاق پاروتید بیشتر از افراد نرمال است(۳). Grahn (۱۹۸۸) نیز به همین نتیجه رسیده بود که علت آنرا افزایش مایع لثه‌ای در التهاب دانسته که منبعی از IgG می باشد(۵). Henskens نیز در تحقیق خود اختلاف معنی‌داری را در دو گروه مبتلا و سالم از نظر sIgA پیدا نکرد(۱۳). در مورد بیماریهای مختلف سیستمیک و تأثیر آن بر روی پاسخ بدن بخصوص سیستم دفاع موضعی دهان بر یک التهاب دهانی مانند التهاب لثه نیز تحقیقات زیادی صورت گرفته که نتایج متفاوتی بدست آمده است. Kopian با مطالعه بر روی بیماران مبتلا به تب فامیلیال نشان داد که شاخصهای ایمنی موضعی حفره دهان در این بیماران کاهش می‌یابد. بخصوص در مورد بیماریهای پریودنتال که اختلال در ایمنی موضعی بخصوص در فاز فعال بیماری دیده شد(۱۴).

تحقیقات بر روی افراد دیابتیک نشان داد که با کنترل اختلالات متابولیکی و کلینیکی بیمار میتوان در سطح ایمنی دهان خللی وارد نیاورد. ولی محققی کاهش لیزوزیم را در این افراد به علت اختلال در عمل نوتروفیلها، خشکی دهان و تغییرات عروقی دانسته است(۱۵و۱۱). در مورد افراد آلوده به ویروس HIV نیز نظریات متفاوت است. برخی آلودگی با این ویروس و ابتلا به ایدز را در پاسخ فرد به بیماریهای پریودنتال دخیل می‌دانند(۱۶)، اما برخی معتقدند که میزان IgA بزاق در مبتلایان بیشتر از گروه کنترل است(۱۷).

در این تحقیق سطح آنتی‌بادیهای بزاق کودکان ۵ تا ۱۲ ساله مبتلا به تالاسمی ماژور اندازه‌گیری شد و تفاوت معنی‌داری بین میزان IgA,IgG,IgM بزاق در بیماران تالاسمیک مبتلا به ژنژیویت و افرادی که از لحاظ لثه سالم بوده‌اند، وجود نداشت. اگرچه از نظر عددی افزایش اندکی بین میانگین IgA وIgG مبتلایان به ژنژیویت نسبت به گروه کنترل دیده میشود. اگر پاسخ ایمنی موضعی دهان در برابر التهاب لثه، افزایش میزان آنتی‌بادیهای بزاق باشد(۹-۶)، در این بررسی مشخص گردید که بزاق افراد تالاسمیک نمیتواند پاسخ ایمنی طبیعی به ژنژیویت داشته باشند. برای توجیه این مطلب باید نقص پاسخ ایمنی در افراد تالاسمیک نسبت به عفونتها را مدنظر قرار داد. متأسفانه اطلاعات و تحقیقات بسیار کم و ناقصی در این زمینه صورت گرفته است. در مورد ترکیبات بزاق این بیماران تنها تحقیقات انجام شده در سالهای اخیر مربوط به Siamopoulou میباشد که میزانIgA بزاق افراد تالاسمیک را با افراد سالم مقایسه نموده و میزان آنرا پائین‌تر گزارش داده است، که خستگی دهان علت این امر مطرح گردید. ولی چون میزان ژنژیویت این بیماران را مورد بررسی قرار داده ، نظری درمورد پاسخ ایمنی این بیماران نسبت به ژنژیویت و علت پائین بودن میزانIgA در این بیماران اظهار نکرده است(۱۲). در مورد پاسخ ایمنی افراد تالاسمیک تحقیقاتی صورت گرفته است. از آنجائیکه این بیماران جهت ادامه حیات نیاز مکرر و مداوم به خونگیری دارند و خونگیری‌های مکرر آنان موجب حالاتی از قبیل واکنش به دریافت خون، انباشته شدن آهن و عفونت می‌گردد، ممکن است اثراتی بر روی سیستم ایمنی آنها بگذارد. Li و همکارانش با مطالعه بر روی ۵۰ بیمار بتاتالاسمی که خونگیری مکرر داشته‌اند مطرح نمودندکه در کودکان مبتلا به بتا تالاسمی ماژور ناهنجاریهائی در زیرگروه لنفوسیت‌ها مشاهده می‌شود که مهمترین این تغییرات کاهش در NK cell و T-Lymphocyte، افزایش در فعالیت HLA-D ,CD25 در هر دو لنفوسیتهای B وT میباشد و تنها فاکتور دخیل در این تغییرات تعداد ترانسفوزیون بوده و درمان با دفروکسامین و تجمع آهن را باعث کاهش کارآیی سیستم ایمنی این بیماران میداند(۱۸).

همچنین در بررسی دیگری که بر روی این بیماران صورت گرفت درصد لنفوسیتها بسیار پائینتر از گروه کنترل بود. همچنین میزان T4/T8 بطور معنی‌داری در گروه مبتلا پائینتر از گروه کنترل بود. Pardalos علت آنرا ضعف ایمنی این بیماران بعلت خونگیری مکرر می‌داند که باعث بالا رفتن سطح فریتین سرم و بهم خوردن بالانس آهن میشود و این تجمع آهن و پروتئینهای باند شونده به آهن در ترافیک و تخریب سلولهای لنفوئید دخیل میباشد(۱۹). ولی بر خلاف این تحقیقات Loebstein نشان داد که مصرف داروی دفریپرون و دسفرال هیچ تغییری در پاسخ ایمنی بیماران تالاسمیک بوجود نمی‌آورد(۲۰). Deo نشان داد که در فعالیت سلولهای پلی‌مورفونوکلئر افراد مبتلا و سالم تغییری دیده نمیشود(۲۱).

در ایران نیز تحقیقی در این زمینه بر روی بیماران بتا تالاسمی توسط زندیه و ایزدیار (۱۳۷۵) صورت گرفته که درصد لنفوسیتهای T توتال و T فعال بیماران نسبت به گروه شاهد کاهش یافته است

[DOR: 20.1001.1.15614107.1381.4.2.1.9]

ولی میزان لنفوسیتهای B بیماران نسبت به گروه نرمال افزایش داشت که نشان دهنده اختلال و کاهش سلولهایT در داخل بدن است. وی برداشتن طحال را در ایمنی سلولی بی‌تأثیر دانسته است. این اختلال سلولی در بیماران تالاسمی و همچنین سایر بیمارانی که تزریق خون مکرر داشته‌اند را احتمالاً به دلیل عفونتهای سیتومگالو ویروس می‌دانند. بنابراین مشخص شد که بیماران تالاسمی دارای اختلال در ایمنی سلولی میباشند(۲۲).

با توجه به نتایج این مطالعه می‌توان گفت از آنجائیکه ساخت sIgA بستگی به فعالیت موضعی لنفوسیتهای CD4T دارد و سیتوکیناز حاصل از این سلولها برای فعالیت لنفوسیتهای B و ساخت IgA مهم میباشد(۲۳) و نظر به اینکه افراد تالاسمیک دچار اختلال و کاهش تعداد سلولهای T میباشند(۲۲و۱۹و۱۸)، این بیماران نمی‌توانند در پاسخ به عفونت لثه از پاسخ ایمنی موضعی کافی برخوردار باشند. همچنین در افراد سالم با پیشرفت ژنژیویت سلولهای التهابی انفیلتره بیشتر شامل لنفوسیتها بخصوص از نوع لنفوسیتهای T می‌باشد که در ناحیه اپیتلیال دنتوژنژیوال مستقر میشود که خود پاسخی به التهاب لثه میباشد و لنفوسیتهای T همراه ماکروفاژها به عمل لنفوسیتهای B در برابر ایمونوژن‌ها کمک میکنند(۶و۲).

بنابراین در بیماران تالاسمی با کاهش لنفوسیتهای T عدم پاسخ لنفوسیتهای B را در برابر التهاب لثه خواهیم داشت و عدم تغییر معنی‌دار میزان ایمونوگلبولینهای بزاق در افراد تالاسمیک مبتلا به ژنژیویت بعلت عملکرد ناقص لنفوسیتهای B می‌باشد. همچنین یک عامل فرعی در عدم پاسخگوئی صحیح سیستم ایمنی موضعی دهان، کمبود بزاق و خشکی دهان است که خود بر کاهش عملکرد ایمنی بزاق مؤثر است(۲۴).

از آنجائیکه غلظت بالای آهن ناشی از تزریق خون مکرر در این بیماران منجر به Sicca syndrome میشود(۲۵)، همچنین مال اکلوژن و باز بودن دهان این بیماران سئله خشکی دهان را تشدید میکند، این بیماران نمی‌توانند از پاسخ ایمنی موضعی بزاق در برابر ژنژیویت بطور مؤثر بهره‌مند شوند.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از همکاران محترم مرکز تالاسمی امیرکلا، بویژه جناب آقای دکتر احمد تمدنی و جناب آقای دکتر محمود حاجی‌احمدی که محاسبات آماری را بعهده داشتند، قدردانی و تشکر می‌شود.

****

References

1. Jansen BG, Rensburg V. Oral Biology 1995; pp: 473-9.

2. Carranza S, Newman MG. Clinical periodontology, 8th edition, W.B. Sunders 1996; pp: 64-222.

3. Saxen L, Tenovuo L, Vija P. Salivary defense mechanisms in juvenile periodontitis, Acta Odontol Scand 1990; 48: (6): 399-407.

4. Marcotte H, Lavoie MC. Oral microbial ecology and the role of salivary immunoglobulin A, Microbiol Mol Biol Rev 1998; 62(1): 71 –109 Review.

5. Grahn E, Tenovuo J, Lehtonen OP, et al. Antimicrobial systems of human whole saliva in relation to dental caries,Cariogenic bacteria and gingival inflammation in young adults, Acta Odontol Scand 1998; 46(2): 67-74

6. Schenck K, Poppelsdorf D, Denis C, et al. Tollefsent, Level of salivary IgA antibodies reactive with bacteria from dental plaque are associated with susceptibility to experimental gingivitis, J Clin Periodontol 1993; 20(6): 411-7.

7. Harling J, Berry WC, Marsh C. Salivary antibodies in acute gingivitis, J Periodontol 1980; 51(2): 63-9.

8. Guven O. Devisscher JG. Salivary IgA in periodontal diseases 1982; 53(5): 334-5.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1381.4.2.1.9]

9. de Sounza-Gugelmin MC, Ito IY, Maia Compos G. Christina Monterio M. Creation of the gingival immunologic defence index (GIDI) to evaluation immunological potential of the gingival and the possible risk for periodontal disease, Braz Dent J 1995; 6(2):95-1-2.

10. Barr-Agholme M, Modeel T, Engstrom PE, et al. Periodontal conditions and salivary immunoglobulins in individuals with down syndrome, J Periodontol 1998; 69(10): 1119-23.

11. Yavuzyilmaz E, Yumak O, Akdoganli T et al. The alterations of whole saliva constituents in patients with diabetes mellitus, Australian Dent J 1996; 41(3):193-7.

12. Siamopoulou- Mavridou A, Marridis A, Galanakis E, et al. Flow rate and chemistry of parotid saliva related to dental caries and gingivitis in patients with Thalassaemia major, Int J Paediatr Dent 1992; 2(2): 93-7.

13. Henskens YM, Van den Keijbus PA, Veerman EC, et al. Protein composition of whole and parotid saliva in healthy and periodontitis subjects. Determination of cystalins, albumin, amylase and IgA, J Periodontol Res 1996; 31(1):57-65.

14. Kopian GV. Immune mechanisms of the involvement of teeth and periodontal in periodic disease 1998; 77: 4-7.

15. Pinduccin G, Micheletti L, et al. Periodontal disease, Oral microbial flora and salivary antibacterial factor in diabetes mellitus type 1 patients, Eur J Epidemiol 1996; 12: 631-9.

16. Myint MM, Steinsvoll S, Odden K, Doloug J, Scheck K. Salivary IgA responses to bacteria in dental plaque as related to periodontal and HIV infection status, Eur J Oral Sci 1997; 105(6): 562-70.

17. Grimoud AM, Arnoud C, Dellamonica P, Lodter JP. Salivary defence factor concentrations in relation to oral and general parameters in HIV positive patients, Eur J Oral Sci 1998; 106(6): 979-85.

18. Li K, Li CK, Wong RP, et al. Transfusion related immunomodulation in Chinese children with Thalassemia, Vox Sang 1997; 73(3): 167-73.

19. Pardalos G. kana Koudi T. Iron-related disturbances of cell mediated immunity in multitransfused children with thalassemia major, Clin Exp Immunol 1987; 68(1):138-45.

20. Loebstein R. Dalal I, Nisbet-Brown E, et al. Immune function in patient with thalassemia receiving the orally active iron-chelating agent deferiprone, Bri J Haematol 1997; 98(3): 597-600.

21. Deo SS, Merchant SM, Kopadia AC. Elevated polymorphonuclear phagocytic function in thalassemia patients by chemiluminescene, Ind J Pediatr 1994; 61(4): 395-9.

۲۲. زندیه ط، طرآبادی ف، طباطبائیان ا، ایزدیار م. بررسی ایمنی سلولی لنفوسیتهای T توتال ،T اکتیو، لنفوسیتB و فونکسیون T نسبت به PHA در بیماران تالاسمی، فصلنامه خون ۱۳٦٥؛ ۲: ۹۰-۸٦.

23. Esther M.Wilkins. Clinical practice of dental hygienist, 7th edition 1994; pp: 301-2.

24. Tenovuo J. Antimicrobial function of human saliva, How important is it for oral health? /Acta Odontol Scand 1998; 56(6): 250-6 Review.

۲۵. همایش و کارگاه آموزشی تالاسمی ،تشخیص، درمان و پیشگیری ۱۳۷٦.

*** آدرس نویسنده مسئول: دانشگاه علوم پزشکی بابل، دانشکده دندانپزشکی، تلفن: ٤-۲۲۲۹۵۹۱-۰۱۱۱.**

[DOR: 20.1001.1.15614107.1381.4.2.1.9]