

ژنئوییت و ایمونوگلوبولینهای بزاق در بیماران تالاسمی ماژور

دکتر مینا مطلب نژاد^{۱*}، دکتر نیلوفر جنابیان^۲، دکتر امراله مصطفی زاده^۳، دکتر ناهید افشاری^۴

۱- استادیار گروه بیماریهای دهان و دندان دانشکده دندانپزشکی بابل ۲- استادیار گروه پرودنتولوژی 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 ایمونوگلوبولینها صورت می پذیرد. همچنین عفونتهای پریدونتال جزو مهمترین و شایعترین عفونتهای باکتریال دهان می باشد که بزاق در دفاع بر علیه این عفونت نقش مهمی را بازی می کند. با توجه به تأثیراتی که بیماریهای سیستمیک بر روی عمل دفاعی بزاق می گذارند. در این مطالعه رابطه بین التهاب لثه و ایمونوگلوبولینهای 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 ژنئوییت (گروه مورد) و ۲۵ نفر آنها بدون ژنئوییت (گروه شاهد) بودند. پس از تهیه پرسشنامه و انجام معاینات مربوط به لثه نمونه های بزاق جمع آوری شده، به آزمایشگاه ارسال و به روش ELISA بررسی شدند.

یافته ها: در بررسی بعمل آمده اختلاف سطح (IgG, IgM, IgA) در دو گروه معنی دار نبود. همچنین رابطه مشخصی بین شدت ژنئوییت و میزان ایمونوگلوبولینهای بزاق وجود نداشت.

نتیجه گیری: در حالت طبیعی فعالیت سلولهای B تحت تأثیر سلولهای T می باشد. در افراد مبتلا به تالاسمی چون تعداد سلولهای T کاهش می یابد، فعالیت سلولهای B نیز دچار نقص شده و به عوامل عفونی به خوبی پاسخ نمیدهد. در این بررسی نیز مشخص شد که ایمونوگلوبولینهای بزاق در پاسخ به ژنئوییت بالا نمیرود که با توضیح فوق قابل توجیه است.

واژه های کلیدی: تالاسمی ماژور، بزاق، ایمونوگلوبولین، ژنئوییت.

مقدمه

یکی از مهمترین و پیچیده ترین اعمال بزاق، نقش دفاعی آن می باشد که عمدتاً توسط ایمونوگلوبولینها، بخصوص IgA ترشحی و سپس IgG و IgM صورت می پذیرد. 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 می کند (۱). عفونتهای پریدونتال جزو مهمترین و شایعترین عفونتهای باکتریال

دهان می باشند (۲)، که بزاق در دفاع بر علیه این عفونت نقش مهمی را بازی می کند. این پاسخ در میزبانان با مشکلات سیستمیک خاص و در افراد سالم در شرایط مختلف بررسی شده که طبق این بررسی ها برخی معتقدند، میزان ایمونوگلوبولینهای بزاق در حالت سلامت و بیماری لثه تغییری نمی کند (۳ و ۴). برخی از تحقیقات از افزایش IgG □ هزینه این پژوهش در قالب طرح تحقیقاتی شماره ۱۳۷۸۱۹ از اعتبارات دانشگاه علوم پزشکی بابل تأمین شده است.

نحوه جمع‌آوری نمونه بزاق: چند قطره محلول اسیدسیتریک ۱٪ 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 روش ELISA مورد آزمایش قرار گرفتند.

پروتکل ELISA برای اندازه‌گیری IgM بزاق

- (۱) حفرات پلیت ELISA با آنتی‌بادی ضد IgM انسانی پوشانده شد.
- (۲) پنج بار حفرات با محلول (pH= ۷/۲) PBS 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 ۱٪ tween -۱-PBS-BSA رقیق شده سانتیفریوژ و به هر حفره افزوده شد و بمدت ۳۰ دقیقه در ۳۷ درجه سانتیگراد انکوبه گردید.
- (۵) پس از پنج بار شستشو، ۱۰۰ میکرولیتر محلول ۱/۱۵۰۰ رقیق شده آنتی‌بادی ضد IgM انسانی کونژوگه شده با آنزیم پراکسیداز (HRP) اضافه و ۳۰ دقیقه در ۳۷°C انکوبه می‌گردد.
- (۶) بعد از ۵ بار شستشو محلول سوبسترا - 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 ۴۵۰ nm تعیین میگردد.

پروتکل ELISA برای اندازه‌گیری IgG بزاق

- (۱) حفرات پلیت ELISA با آنتی‌بادی ضد IgG انسانی پوشیده شد.
- (۲) پنج بار با محلول (pH= ۷/۲) PBS حفرات شستشو داده شد.
- (۳) به هر حفره ۱۰۰ میکرولیتر PBS - آلبومین ۱٪ اضافه کرده یک ساعت در درجه حرارت اتاق انکوبه شد.
- (۴) پنج بار عمل شستشو را انجام داده (با ۱٪ tween-PBS) و سپس ۱۰۰ میکرولیتر محلول روئی بزاق سانتیفریوژ شده که ۱/۱۰۰ آن با ۱٪ tween -۱-PBS-BSA رقیق شده است، به هر حفره اضافه و ۳۰ دقیقه در ۳۷°C انکوبه گردید.

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 ایمونوگلوبولینها می‌دهند(۹-۶) و برخی نیز به این نتیجه رسیدند که در افراد دارای ژنوتیپ میزان ایمونوگلوبولینهای بزاق کاهش می‌یابد. در افراد با بیماریهای سیستمیک از جمله سندرم داون تحقیقات نشان داد که میزان ایمونوگلوبولینهای بزاق آنان کاهش یافته است(۱۰). طبق بررسی دیگری که در مبتلایان به دیابت انجام شد، با توجه باینکه مقاومت نسبت به عفونت کاهش مییابد، ولی میزان IgA در آنان نسبت به افراد سالم افزایش معنی‌داری داشته است(۱۱). براساس نتایج مطالعه Siamopoulou پوسیدگی و ژنوتیپ در افراد تالاسمیک نسبت به گروه شاهد (سالم) شیوع بیشتری داشته و میزان IgA ترشحاتی در بزاق این افراد بطور قابل ملاحظه‌ای پایین‌تر از افراد سالم بوده است(۱۲). در این بررسی ایمونوگلوبولینهای بزاق به تفکیک وضعیت سلامت پریدونشیوم صورت نگرفته است.

این مطالعه بمنظور بررسی سطح ایمونوگلوبولینهای بزاق در افراد دارای ژنوتیپ و افراد با پریدونشیوم سالم در مبتلایان به تالاسمی صورت گرفت تا وضعیت پاسخ ایمنی این افراد در برابر عوامل میکروبی مؤثر در ژنوتیپ 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^۱، (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 ژنوتیپ 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.

1) Papillary marginal Attached gingiva

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

جدول ۱. میانگین میزان ایمونوگلوبولین 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	۱/۱۵۴۵	۰/۴۶۹۵
- ژنژیویت متوسط	۰/۸۰۴	۰/۷۷۵۷	۰/۵۳۶۲
- ژنژیویت شدید	۰/۷۹۳	۱/۱۱۱۷	۰/۶۱۲۶
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 ایمونوگلوبولینهای بزاق بعمل آمده نتایج متفاوتی حاصل گردیده است. Schenck (۱۹۹۳) معتقدند است که با افزایش التهاب لثه میزان ایمونوگلوبولینهای 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 پرپودنتال 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 ایمونوگلوبولینها در بزاق دارد. Saxenl (۱۹۹۰) معتقد است که میزان IgA, IgG, IgM بزاق کامل در دو گروه

(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 ۳۷°C انکوبه شد. (۶) بعد از پنج بار شستشو محلول سوپسترا - 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 ضد IgA انسانی پوشیده شد. (۲) پنج بار با محلول (pH=۷/۲) PBS حفرات شستشو داده شد. (۳) به هر حفره ۱۰۰ میکرولیتر PBS - آلبومین ۱٪ اضافه شده و یک ساعت در درجه حرارت اتاق انکوبه گردید. (۴) پنج بار با محلول ۰/۱ PBA-tween PBS شستشو داده شد و سپس ۱۰۰ میکرو لیتر محلول روئی بزاق سانتیفریژ شده که ۱/۱۰۰ با ۰/۱ % tween ۱-BSA-PBS رقیق شده به هر حفره اضافه گردید و ۳۰ دقیقه در ۳۷°C انکوبه شد.

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

(۶) بعد از پنج بار شستشو محلول سوپسترا-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 نفر مذکر (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 IgA, IgG و IgM در دو گروه بررسی

پریودنتیت جوانان و افراد سالم هیچ تفاوتی ندارد و میزان IgG 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 محقق کاهش لیزوزیم را در این افراد به علت اختلال در عمل نوتروفیلها، خشکی دهان و تغییرات عروقی دانسته است (۱۵ و ۱۱). 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 ژنوتیپ و افرادی که از لحاظ لثه سالم بوده‌اند، وجود نداشت. اگرچه از نظر عددی افزایش اندکی بین میانگین IgA و IgG مبتلایان به ژنوتیپ 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 ژنوتیپ 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 میزان IgA 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 ژنوتیپ این بیماران را مورد بررسی قرار داده، نظری درمورد پاسخ ایمنی این بیماران نسبت به ژنوتیپ و علت پائین بودن میزان IgA 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 حالتهای 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 بتا تالاسمی که خونگیری مکرر داشته‌اند مطرح نمودند که در کودکان مبتلا به بتا تالاسمی ماژور ناهنجاریهایی در زیرگروه لنفوسیت‌ها مشاهده می‌شود که مهمترین این تغییرات کاهش در NK cell و T-Lymphocyte، افزایش در فعالیت CD25, HLA-D در هر دو لنفوسیت‌های T و B میباشد و تنها فاکتور دخیل در این تغییرات تعداد ترانسفوزیون بوده و درمان با دفروکسامین و تجمع آهن را باعث کاهش کارایی 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 لنفوتید دخیل میباشد (۱۹). ولی بر خلاف این تحقیقات Loebstein نشان داد که مصرف داروی دفریرون و دسفال هیچ تغییری در پاسخ ایمنی بیماران تالاسمیک بوجود نمی‌آورد (۲۰). Deo نشان داد که در فعالیت سلولهای پلی‌مورفونوکلر 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

ولی میزان لنفوسیت‌های B بیماران نسبت به گروه نرمال افزایش داشت که نشان دهنده اختلال و کاهش سلول‌های T 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 (۱۸ و ۱۹ و ۲۲)، این بیماران نمی‌توانند در پاسخ به عفونت لته از پاسخ ایمنی موضعی کافی برخوردار باشند. همچنین در افراد سالم با پیشرفت ژنریوت سلول‌های التهابی انفیلتز بیشتر شامل لنفوسیت‌ها بخصوص از نوع لنفوسیت‌های T می‌باشد که در ناحیه اپیتلیال دنتوژنریوال مستقر میشود که خود پاسخی به التهاب لته می‌باشد و لنفوسیت‌های T همراه ماکروفاژها به عمل لنفوسیت‌های B در برابر ایمونوژن‌ها کمک میکنند (۲۴).

بنابراین در بیماران تالاسمی با کاهش لنفوسیت‌های T عدم پاسخ لنفوسیت‌های B را در برابر التهاب لته خواهیم داشت و عدم تغییر معنی‌دار میزان ایمونوگلوبولینهای بزاق در افراد تالاسمیک مبتلا به ژنریوت بلعت 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 ژنریوت 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. Saunders 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. Grahm 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.

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. Yavuzylmaz 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 chemiluminescence, *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، لنفوسیت B و فونکسیون T نسبت به PHA در بیماران تالاسمی، فصلنامه خون ۱۳۶۵؛ ۲: ۸۶-۹۰.
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 ۱۳۷۶.

* آدرس نویسنده مسئول: دانشگاه علوم پزشکی بابل، دانشکده دندانپزشکی، تلفن: ۰۱۱۱-۲۲۲۹۵۹۱-۴.