

## ترکیبات شیمیایی بزاق پاروتید، میزان پوسیدگی های دندانی و التهاب لثه در تالاسمی ماژور

حمیدرضا عبدالصمدی<sup>\*</sup>، پرویز ترک زبان<sup>\*\*</sup>، مهرداد حسینی<sup>\*\*\*</sup>

<sup>\*</sup> استادیار گروه تشخیص و بیماری های دهان، دانشکده ی دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی همدان  
<sup>\*\*</sup> استادیار گروه پرودنتیکس، دانشکده ی دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی همدان  
<sup>\*\*\*</sup> متخصص بیماری های دهان

### چکیده

**بیان مساله:** تالاسمی ماژور به علت اثرات سیستمیک می تواند موجب تغییر در ترکیبات شیمیایی بزاق گردیده و پوسیدگی های دندانی و التهاب لثه را در این بیماران افزایش دهند.

**هدف:** هدف از این پژوهش، بررسی ترکیبات شیمیایی بزاق، پوسیدگی های دندانی و التهاب لثه در مبتلایان به این بیماری است.

**مواد و روش:** در این بررسی تحلیلی، که از گونه ی هم گروهی تاریخی بود، ۲۸ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور (۹ دختر و ۱۹ پسر) با میانگین سنی ۱۱/۷۵ سال و ۶۰ فرد سالم (۲۰ دختر و ۴۰ پسر) با میانگین سنی ۱۱/۳۶ سال، به عنوان گروه شاهد از نظر شاخص پوسیدگی (DMF) و شاخص لثه ای (GI) معاینه شدند. پس از تحریک غده ی پاروتید، ترشحات این غده از هر دو گروه گردآوری گردید و نمونه های بزاق از نظر کلسیم، فسفر، پتاسیم، سدیم و اوره آزمایش شدند. برای واکاوی داده ها از نرم افزار SPSS ویرایش سیزدهم و از آزمون های تی و مان ویتنی U استفاده گردید.

**یافته ها:** میانگین پوسیدگی های دندانی و التهاب لثه در بیماران مبتلا بیشتر از گروه شاهد بود ( $p < 0/001$ ). میانگین غلظت کلسیم و فسفر به گونه ای معنادار در بیماران مبتلا بیشتر از گروه شاهد بود ( $p < 0/001$ ). مقدار میانگین غلظت اوره و سدیم بزاق در بیماران تالاسمی پایین تر از گروه شاهد بود ( $p = 0/009$  و  $p = 0/035$ ) میزان پتاسیم در هر دو گروه تفاوتی معنادار نداشت ( $p = 0/34$ ).

**نتیجه گیری:** یافته های این بررسی نشان داد، که میزان پوسیدگی دندان ها، التهاب لثه و کلسیم و فسفر بزاق در بیماران مبتلا بیشتر از افراد سالم بود، ولی میزان سدیم و اوره ی بزاق در بیماران مبتلا، کمتر از افراد سالم و تفاوتی در میزان پتاسیم بزاق در هر دو گروه مشاهده نگردید.

**واژگان کلیدی:** التهاب لثه، پوسیدگی دندان، تالاسمی ماژور، شیمی بزاق، غده ی پاروتید

تاریخ پذیرش مقاله: ۸۶/۹/۱۱

تاریخ دریافت مقاله: ۸۵/۱۰/۳

مجله دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز ۱۳۸۶؛ دوره ی هشتم، شماره ی چهار؛ صفحه ی ۷۶ تا ۸۱

## درآمد

پوسیدگی دندان‌ها و التهاب لثه به وسیله‌ی یک ساز و کار حفاظتی طبیعی در بزاق مهار گردد. با توجه به این نکته، که حجم بزاق و ترکیبات شیمیایی در بزاق می‌تواند یک عامل آماده‌کننده‌ی موثر در روند جلوگیری از پوسیدگی دندان‌ها و التهاب لثه باشد. هدف از این پژوهش، بررسی ترکیبات شیمیایی بزاق غده‌ی پاروتید در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور نسبت به افراد سالم و بررسی میزان شیوع پوسیدگی و التهاب لثه در شهر همدان در سال ۱۳۸۵ در این بیماران بود.

## مواد و روش

این بررسی از گونه‌ی تحلیلی بود، که به روش هم‌گروهی تاریخی (Historical cohort) انجام گردید. گروه مورد، شامل همه‌ی بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور مراجعه‌کننده به بیمارستان قائم شهر همدان در سال ۱۳۸۵ بود. ابتلا به تالاسمی ماژور (برپایه‌ی پرونده‌ی موجود برای هر یک از بیماران)، سکونت در شهر همدان، ناشتا بودن دست کم به مدت دو ساعت و مصرف نکردن دارو، داشتن همکاری لازم از نظر روحی-روانی و تحمل مراحل معاینه و نمونه‌برداری از شرایط ورود به بررسی بود. گروه شاهد نیز، شامل افرادی بود، که تالاسمی ماژور نداشتند و از نظر سن و جنس با گروه بیمار همسان بودند. نداشتن علایم بالینی و آزمایشگاهی ابتلا به تالاسمی ماژور، نداشتن پیشینه‌ی دریافت ماهانه‌ی خون، سکونت در شهر همدان و ناشتا بودن به مدت دو ساعت از شرایط ورود به بررسی برای این گروه بود، که از دانش‌آموزان مدرسه‌های شهر همدان برگزیده شدند. در این بررسی، ۲۸ بیمار مبتلا به تالاسمی بتای شدید (۱۹ پسر و ۹ دختر) و ۶۰ نفر (۴۰ نفر پسر و ۲۰ دختر) برای گروه شاهد انتخاب شدند. معاینه‌های بالینی، شامل بررسی شاخص پوسیدگی دندان (DMF)، شاخص لثه‌ای (Gingival-Index) GI و گرفتن نمونه‌ی بزاق پاروتید بود. پس از دریافت رضایت‌نامه‌ی کتبی، معاینه‌ی بیماران در

سندرم‌های تالاسمی گروه هتروژنی، از کم‌خونی‌های ارثی هستند، که مشخصه‌ی آنها نارسایی در ساخت یک یا چند زیر واحد زنجیره‌های گلوبین در تترامر هموگلوبین است<sup>(۱) (۲)</sup>. تالاسمی، شایع‌ترین ناهنجاری تک ژنی شناخته شده است<sup>(۳)</sup> و گونه‌ی هموزیگوت بتاتالاسمی ماژور رایج‌ترین شکل کم‌خونی همولیتیک مادرزادی شناخته شده در ایران است، که تظاهرات آن پس از چند ماه نخست زندگی بروز می‌کند<sup>(۳)</sup>. ایران یکی از کشورهایی است، که بر روی کمربند تالاسمی در سطح جهان قرار گرفته است و هم‌اکنون، در ایران حدود سه میلیون نفر ناقل ژن معیوب و نیز، در حدود ۲۵ هزار نفر بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور شناسایی شده‌اند، که بالاترین شیوع آن در کرانه‌های دریای خزر و خلیج فارس است<sup>(۳) (۴)</sup>.

مشکلات دهان، فک و صورت از مهم‌ترین نگرانی‌های بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور است و نمونه‌ای از این مشکلات می‌توان به پوسیدگی‌های دندانی و بیماری‌های لثه اشاره کرد. الوحدانی (AL-Wahadni) بیان کرد، که پیوندی آشکار میان تالاسمی ماژور و بیماری‌های لثه و التهاب لثه وجود ندارد، ولی در این بیماران شیوع پوسیدگی افزایشی آشکار پیدا می‌کند<sup>(۵)</sup>. کلارک (Clarke) و همکاران عنوان کرده‌اند، که میان التهاب لثه و تالاسمی ماژور پیوندی مستقیم وجود دارد، که قابل توجه است. در بررسی کلارک، میزان سدیم، کلسیم و اوره‌ی بزاق در افراد مبتلا به تالاسمی نسبت به گروه سالم تفاوتی چندان را نشان نداد، در صورتی که، میزان پتاسیم در بیماران کاهش پیدا کرده بود. وی بیان کرد، که شیوعی چشمگیر در میزان پوسیدگی دندانی و التهاب لثه در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور وجود دارد<sup>(۶)</sup>. کالمن (Kalman) و همکاران ادعا کردند، که میزان سدیم، پتاسیم و کلسیم بزاق در افراد مبتلا به تالاسمی ماژور نسبت به افراد سالم کاهش چشمگیر پیدا می‌کند<sup>(۷)</sup>. از این دیدگاه، این باور هست، که تا اندازه‌ای زیاد روند

شیمی تهران ایران) انجام و با استفاده از اسپکتروفتومتر (شرکت کورن آلمان) (m,R,501) جذب تست و استاندارد در برابر معرف بلانک خوانده شد. در این روش، فسفر کانی موجود در نمونه با آمونیوم مولیبدات در محیط اسیدی واکنش نشان می دهد و احیای آن رنگ آبی هترومولیبدون تولید می کند، که شدت آن متناسب با مقدار فسفر موجود در نمونه است. اندازه گیری اوره ی بزاق به روش دی استیل منواکسیم انجام و جذب تست و استاندارد در برابر معرف بلانک با دستگاه اسپکتروفتومتر مدل (Milton-R-501) (شرکت پارس آزمون ایران) خوانده شد. در این روش، اوره ی بزاق با محلول دی استیل ترکیب شده و مشتق دیازین (Diazin) می دهد، که به رنگ صورتی بوده و شدت آن متناسب با مقدار اوره ی موجود در نمونه است. اندازه گیری سدیم و پتاسیم بزاق پاروتید به وسیله ی دستگاه فلاایم فتومتر (Flame photometer) (شرکت کورن آلمان مدل Jen wayPFP7) انجام شد. در این روش، دما موجب تحریک اتم این عناصر شده و آنها را برانگیخته می کند و انرژی جذب شده به صورت انرژی نورانی با طول موج خاصی پس داده می شود، که شدت نور تولید شده به وسیله ی دستگاه نامبرده اندازه گیری گردید، که متناسب با غلظت سدیم و پتاسیم در نمونه است. برای پتاسیم نیز، در آغاز استانداردهای ۱۰ تا ۵۰ و ۷۵ میلی اکی و الان در لیتر فراهم شد و همه ی آنها صدفار با آب مقطر رقیق شدند. نمونه های بزاق نیز، صد بار رقیق و مطابق مراحل انجام شده در خصوص سدیم، آزمایش ها انجام گرفت. داده های گردآوری شده در برنامه ی SPSS و پرایش سیزدهم به رایانه وارد شد و به وسیله ی آزمون های تی (t-test) و مان ویتنی U واکاوی آماری شدند و سطح معنادار آزمون های یاد شده، کمتر از پنج درصد تعیین گردید.

لازم به بیان است که در بررسی کنونی از آزمون تی برای مقایسه مقادیر ترکیبات شیمیایی بزاق پاروتید در گروه بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور و افراد سالم استفاده شد و بخاطر هموزن نبودن واریانس ها از

بیمارستان و گروه شاهد در مدرسه ها انجام شد. شاخص لثه ای، با استفاده از آئینه های یکبار مصرف و پروب و منطبق با دستورالعمل سازمان بهداشت جهانی در نواحی پایی جلویی ناحیه ی باکال، پایی پشتی ناحیه ی باکال، کناره ی لثه ی ناحیه ی باکال و کناره ی لثه ی ناحیه ی لینگوال برای هر دندان اندازه گیری و ثبت شد<sup>(۸)</sup>. درباره ی شاخص پوسیدگی دندان نیز، برپایه ی دستورالعمل سازمان بهداشت جهانی انجام گرفت<sup>(۹)</sup>. گردآوری بزاق پاروتید به وسیله ی تحریک چشایی با پنبه ی آغشته به آلبیمو و به روش تخلیه بزاق در هر ۶۰ ثانیه به مدت ۲ تا ۵ دقیقه درون یک لوله با وزن مشخص (Spitting)<sup>(۱۰)</sup> انجام گرفت.

اندازه ی گردآوری بزاق در حدود ۰/۵ تا ۰/۷ میلی لیتر بود. سپس، بزاق در لوله ی آزمایش ریخته می شد و همه ی آنها در همان روز به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۱۵۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شده و بخش رویی بزاق (بی دبری) به لوله ی آزمایش دیگر منتقل و دهانه ی آن با پارافیلیم بسته و در دمای ۲۰- درجه ی سانتی گراد برای انجام آزمایش های شیمی بزاق منجمد گردید. گفتنی است که، زمان گردآوری بزاق در هر دو گروه یکسان و میان ساعت ۱۰ تا ۱۱ بامداد انجام گردید. انجام آزمایش های شیمیایی بزاق، شامل بررسی کلسیم، فسفر غیرآلی، سدیم، پتاسیم و اوره بود و همه ی آزمایش ها یک بار و به وسیله ی تنها یک نفر انجام گرفت. اندازه گیری کلسیم بزاق پاروتید به روش رنگ سنجی (Colorimetric method) و با استفاده از کیت کلسیم پلاس (Calcium-plus) (شرکت زیست شیمی ایران) شیمی انجام شد. در این روش، یون کلسیم در محیط اسیدی با معرف آرسنازو (Arsenazo)، رنگ ارغوانی تندی ایجاد می کند، که شدت آن متناسب با مقدار کلسیم موجود در نمونه ی بزاق است.

اندازه گیری فسفر آلی بزاق پاروتید به روش رنگ سنجی یا فسفر مولیبدات و با استفاده از کیت فسفر غیرآلی (Inorganic phosphorous) (شرکت زیست

آزمون من ویتنی در مقایسه میانگین پوسیدگی دندانی و التهاب لثه (DMF و GI) و کلسیم دو گروه تحت بررسی استفاده گردید.

#### یافته‌ها

از ۲۸ نفر مبتلا به تالاسمی ماژور، ۱۹ پسر (۶۷/۹ درصد) و ۹ دختر (۳۲/۱ درصد) با میانگین سنی ۱۱/۷۵ و ۶۰ نفر افراد سالم، شامل ۴۰ پسر (۶۶/۷ درصد) و ۲۰ دختر (۳۳/۳ درصد) با میانگین سنی ۱۱/۳۶ سال بودند. در دو گروه مورد بررسی، از نظر ترکیب جنسی و میانگین سنی تفاوت آماری معنادار وجود نداشت ( $p=0/۴۵$  و  $p=0/۸۲$ ). میانگین

DMF و GI در جدول ۱ بیان شده است و اختلاف مشاهده شده میان دو گروه در هر یک از دو شاخص یاد شده از نظر آماری معنادار گردید ( $p<0/۰۰۱$ ). میانگین غلظت کلسیم و فسفر بزاق در بیماران مبتلا، بطور معنی داری بیشتر از گروه شاهد بود ( $p<0/۰۰۱$ ) و میانگین غلظت اوره و سدیم بزاق بیماران مبتلا، به ترتیب  $۲۴/۶۴ \pm ۹/۰۰۷$  و  $۲۲/۰۷۷ \pm ۰/۹۴۵$  بود، که به گونه ای معنادار کمتر از گروه شاهد بود (جدول ۱). میزان پتاسیم در بزاق بیماران مبتلا،  $۲۸/۸۲۱ \pm ۵/۵۸$  و در گروه شاهد،  $۲۷/۴۶۷ \pm ۵/۲۴۲$  بود، که از نظر آماری تفاوتی مشاهده نگردید ( $p=0/۳۴$ ).

جدول ۱: مقایسه GI, DMF و ترکیب شیمیایی بزاق پاروتید (میلی مول بر لیتر) در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور و گروه کنترل

P.Value	بیماران تالاسمی ماژور		متغیر
	افراد سالم شمار: ۶۰ Mean ± SD	شمار: ۲۸ Mean ± SD	
$p<0/۰۰۱$	$۳/۳۸ \pm ۲/۱۶$	$۷/۳۵ \pm ۳/۰۵$	پوسیدگی دندانی (DMF)
$p<0/۰۰۱$	$۰/۳۹ \pm ۰/۳۴$	$۰/۹۱ \pm ۰/۴۸۱$	التهاب لثه (GI)
$p<0/۰۰۱$	$۱/۷۷ \pm ۱/۴۷$	$۴/۱۴ \pm ۲/۱۵$	کلسیم
$p<0/۰۰۱$	$۱۱/۸۰ \pm ۱/۱۷$	$۱۳/۰۶ \pm ۱/۵۳$	فسفر غیر آلی
$p=0/۳۴$	$۲۷/۴۶ \pm ۵/۲۴$	$۲۸/۸۲ \pm ۵/۵۸$	پتاسیم
$p=0/۰۰۹$	$۳۰/۳۵ \pm ۹/۶۱$	$۲۴/۶۴ \pm ۹/۰۰$	سدیم
$p=0/۰۳۵$	$۲۲/۸ \pm ۱/۵۸$	$۲۲/۰۷ \pm ۰/۹۴$	اوره

#### بحث

در این پژوهش، دو شاخص پوسیدگی دندانی و التهاب لثه و پنج مارکر بیوشیمیایی بزاق پاروتید، شامل کلسیم، فسفر، پتاسیم، سدیم و اوره بررسی شد. بررسی کنونی نشان داد، که میزان میانه (Median) درباره‌ی پوسیدگی دندانی افراد مبتلا به تالاسمی ماژور، برابر هشت بود، که در مقایسه با گروه شاهد، که میانگین این شاخص برابر سه بود، میزان شیوع بالای پوسیدگی دندانی را در بیماران نشان داد، که این با بررسی پتی‌نی (Pettini) و همکاران همخوانی داشت<sup>(۱۱)</sup>. اسکوتلاری (Scutellari) و همکاران نیز،

عنوان کردند، که میزان شیوع پوسیدگی دندان‌ها و التهاب لثه، حتی در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژوری، که در حال درمان با تزریق ماهانه‌ی پی‌اچ‌بی‌سی و یا تزریق پی‌اچ‌بی‌سی یک شلاتور (Defroxamine) قرار می‌گیرند، پرهیز ناپذیر بوده است<sup>(۱۲)</sup>. در این بررسی میزان التهاب لثه در افراد بیمار، تقریباً سه برابر گروه شاهد بود، هر چند که میزان التهاب لثه در گروه‌های مورد بررسی در این پژوهش، نسبت به دو گروه بررسی شده در بررسی کرافورد (Crawford) پایین بود<sup>(۱۳)</sup> ولی باز هم نشان دهنده‌ی اختلافی معنادار میان دو گروه بود و یافته‌های این بررسی شیوع بالای التهاب لثه

می‌گردد<sup>(۱۸)</sup>. از این رو، می‌توان احتمال داد، که تغییر در ساختار بزاق می‌تواند در افراد مبتلا به تالاسمی ماژور باعث افزایش پوسیدگی گردد. در این بررسی، میان اندازه‌ی پتاسیم بزاق پروتید در دو گروه اختلافی معنادار دیده نشد. در بررسی لوگلی (Luglie) و همکاران<sup>(۱۹)</sup>، هر چند میزان پتاسیم بزاق در افراد سالم کمی بیشتر بوده است، ولی این اختلاف، معنادار نبوده است. از این رو، می‌توان گفت، که نتیجه‌ی به دست آمده با بررسی لوگلی همخوانی داشته است. بر پایه‌ی یافته‌های این بررسی میزان سدیم بزاق در گروه شاهد بیشتر از بیماران بوده است و این نتیجه، بر خلاف یافته‌های به دست آمده در بررسی ماوریدیس (Mavridis) و همکاران بود، که میزان سدیم بزاق را در افراد مبتلا به تالاسمی ماژور، ۲۵ میلی‌مول به لیتر و در گروه شاهد، هشت میلی‌مول به لیتر گزارش کرده بود<sup>(۱۶)</sup>. در این بررسی، مقدار اوره در مبتلایان به تالاسمی ماژور برپایه‌ی آزمون من ویتنی، کمتر از گروه شاهد بود و این امر نشان دهنده‌ی اختلافی معنادار میان این دو گروه است، که این نتیجه، دقیقاً با بررسی لوگلی<sup>(۱۹)</sup>، که عنوان کرد، میزان غلظت اوره‌ی بزاق در افراد مبتلا به گونه‌ای معنادار نسبت به افراد گروه شاهد کمتر است، همخوانی داشت.

#### نتیجه‌گیری

یافته‌های این بررسی نشان داد، که میزان پوسیدگی دندان‌ها، التهاب لثه و ترکیبات شیمیایی کلسیم و فسفر بزاق در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور به گونه‌ای معنادار بیشتر از افراد سالم بود، ولی درباره‌ی دو ترکیب شیمیایی سدیم و اوره، اندازه‌هایی به دست آمده در بیماران، کمتر از افراد سالم بود و درباره‌ی پتاسیم بزاق در هر دو گروه تفاوتی وجود نداشت.

را در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور تایید می‌کند. در این باره، این باور هست، که کمبود اکسیژن خون به صورت مزمن، با توجه به نارسایی زنجیره‌ی هموگلوبین در این بیماران، ممکن است عاملی مستعدکننده در پیوند با ایجاد بیماری‌های لثه باشد<sup>(۱۴)</sup>، که در این باره می‌بایست رعایت نکردن بهداشت از سوی بیماران را نیز، در نظر داشت. لوکارلی (Lucarelli) نیز، با بیان این، که میزان پوسیدگی دندان و التهاب لثه در بیماران، که عمل برداشتن طحال در آنها انجام شده بود، شیوعی بالاتر دارد، عنوان کرد، که احتمال دارد برداشتن طحال در مبتلایان با افزایش شمار پوسیدگی دندان‌ها در پیوند باشد<sup>(۱۵)</sup> با توجه به این که، در این بررسی، برداشتن طحال در یک مورد از ۲۸ بیمار انجام گرفته بود. از این رو، از روی نتایج یک مورد نمی‌توان به صراحت بررسی لوکارلی را تایید کرد. در این بررسی اختلافی معنادار میان دو گروه درباره‌ی مارکر فسفر غیر آلی وجود داشت و این امر، نشان دهنده‌ی افزایش چشمگیر میزان فسفر در بزاق افراد مبتلا به تالاسمی ماژور است و این یافته با بررسی ماوریدیس (Mavridis) در تضاد است، که اظهار داشت، علت افزایش پوسیدگی دندان‌ها در بیماران مبتلا ناشی از کاهش فسفر در ترکیبات شیمیایی بزاق است<sup>(۱۶)</sup>. یکی از مهم‌ترین اعمال تامپون‌های بزاق، نگهداری غلظت فیزیولوژیک یون هیدروژن (۶/۵ تا ۸/۵) در سطح مخاطی سلول‌های اپی‌تلیالی و سطوح دندان‌هاست. تامپون‌هایی، چون اوره، فسفات، کلسیم نیز، در بزاق وجود دارند، که در نگهداری PH فیزیولوژیک بزاق موثر هستند. در واقع سامانه‌های تامپونی باعث جلوگیری از اسیدی شدن بزاق دهان و سرانجام پوسیدگی می‌شوند<sup>(۱۷)</sup>. از سویی، یون پتاسیم در بزاق با دپلاریزه کردن پتانسیل غشای ریزجانداران موجب نابودی آنها

## References

1. Laksmiawati DR, Handayani S, Udyaningsih-Freisleben SK, Kurniati V, Adhiyanto C, Hidayat J, et al. Iron status and oxidative stress in beta-thalassemia patients in Jakarta. *Biofactors* 2003; 19: 53-62.
2. Wanachiwanawin W. Infections in E-beta thalassemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 581-287.
3. حق‌شناس منصور، زمانی جلال (مولفین). تالاسمی. چاپ اول دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان فارس ۱۳۸۰؛ فصل‌های ۱ و ۱۶.
4. صحافیان عباسعلی، بررسی بتا تالاسمی مازور و تغییرات استخوانی صورت و دندانها در ۵۰ بیمار مبتلا. *مجله دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد* ۱۳۷۲. سال ۳۶ شماره ۳۹. صفحه‌های ۲۳ تا ۲۹.
5. Al-Wahadni AM, Taani DQ, Al-Omari MO. Dental diseases in subjects with beta-thalassemia major. *Community Dent Oral Epidemiol* 2002; 30: 418-422.
6. Clark GM, Higgins TN. Laboratory investigation of hemoglobinopathies and thalassemia: review and update. *Clin Chem* 2002; 46: 84-90.
7. Kalman S, Atay AA, Sakallioğlu O, Ozgürtaş T, Gök F, Kurt I, et al. Renal tubular function in children with beta-thalassemia minor. *Nephrology (Carlton)* 2005; 10: 427-429.
8. Bacić M, Plancak D, Granić M. CPITN assessment of periodontal disease in diabetic patients. *J Periodontol* 1988; 59: 816-822.
9. Mattila ML, Rautava P, Paunio P, Ojanlatva A, Hyssälä L, Helenius H, et al. Children's dental healthcare quality using several outcome measures. *Acta Odontol Scand* 2002; 60: 113-116.
10. Greenberg MS, Glick M. *Burket's Oral medicine, diagnosis and treatment*. 10th ed, Ontario. BC Decker Co; 2003. p. 237.
11. De Mattia D, Pettini PL, Sabato V, Rubini G, Laforgia A, Schettini F. Oromaxillofacial changes in thalassemia major. *Minerva Pediatr* 1996; 48:11-20.
12. Scutellari PN, Orzincolo C, Andraghetti D, Gamberini MR. Anomalies of the masticatory apparatus in beta-thalassemia. The present status after transfusion and iron-chelating therapy. *Radiol Med (Torino)* 1994; 87: 389-396.
13. Crawford JM. Periodontal disease in sickle cell disease subjects. *J Periodontol* 1988; 59: 164-169.
14. Hazza'a Am, Al-jamal G. Dental development in subject with thalassemia major. *J Contem Dent Pract* 2006; 1: 7: 63-70.
15. Lucarelli G, Clift RA, Galimberti M, Angelucci E, Giardini C, Baronciani D, et al. Bone marrow transplantation in adult thalassaemic patients. *Blood* 1999; 93:1164-1167.
16. Siamopoulou-Mavridou A, Mavridis A, Galanakis E, Vasakos S, Fatourou H, Lapatsanis P. Flow rate and chemistry of parotid saliva related to dental caries and gingivitis in patients with thalassaemia major. *Int J Paediatr Dent* 1992; 2: 93-97.
17. Bucci E, LO muzio L, Mignogna MD, Capparrotti Ma. Beta thalassemia and it's orodontal implication. A clinical study. *Minerra Stomatol* 1990; 39: 1-8.
18. Leonardi R, Verzi P, Caltabiano M. Epidemiological survey of the prevalence of dental caries in young thalassemia major patients. *Stomatol Mediterr* 1990; 10: 133-136.
19. Lugliè PF, Campus G, Deiola C, Mela MG, Gallisai D. Oral condition, chemistry of saliva, and salivary levels of *Streptococcus mutans* in thalassaemic patients. *Clin Oral Investig* 2002; 6: 223-226.