

TALASEMİ MAJORLÜ HASTALARIN PERİODONTAL SAĞLIĞI

PERIODONTAL HEALTH IN PATIENTS WITH THALASSEMIA MAJOR

¹Ahmet GÜNAY, ²Arzum Güler DOĞRU

¹Yrd. Doç. Dr. Dicle Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, DİYARBAKIR.

²Doç. Dr. Dicle Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, DİYARBAKIR.

Özet

Talasemi, bir veya daha fazla globin zincirinin sentezinde hasar görülebilen konjenital bir hastalıktır. Talasemi majör, F hemoglobinde belirgin bir artış ve kırmızı kan hücrelerinde oksijen taşıyan proteinlerin üretiminde azalma ile karakterize nadir bir kan hastalığıdır.

Periodontal hastalıklar, toplumların her kesiminde farklı oranlarda görülebilen ve oldukça yaygın olan kronik enflamatuar ve enfeksiyöz hastalıklardır. Sistemik ve genetik hastalıklar ile periodontal hastalıklar arasında bir ilişki olabileceği bilinmektedir.

Kan hücreleri veya kan yapıcı organların üretim veya fonksiyonunu etkileyen genetik ve sistemik bozukluklar periodontal sağlığı derinden etkileyebilir. Bu makale, Talasemi majörün periodontal hastalıklarla olan ilişkisini mevcut bilgilerle özetlemektedir.

Anahtar Kelimeler: Periodontal sağlık, talasemi majör.

Abstract

Thalassemia is a congenital disorder in which a defect in the synthesis of one or more of the globin chains can be seen. Thalassemia major is a rare blood disorder characterized by a marked increase in F hemoglobin and a decrease in the production of certain oxygen carrying proteins in red blood cells.

Periodontal diseases are multifactorial chronic inflammatory disorders, which can occur at different rates in all segments of society. It might be that the relationship between some systemic, genetic problems and periodontal diseases.

Therefore, genetic and systemic disorders that affect production or function of blood cells or blood-forming organs can have a profound effect on the periodontal health. This paper summarizes the current state of knowledge on relationship between periodontal disease and Thalassemia major.

Key words: Periodontal health, thalassemia majör.

Giriş

Periodontal hastalıklar, dünyada sık görülen ve toplumun her kesimini değişik oranlarda etkileyen, dişin destek dokularına yayılarak büyük oranda diş kayıplarına yol açan yaygın ve kronik seyirli bir hastalıktır (1-3).

Periodonsiyumun en yaygın görülen ve araştırılan hastalıkları; plağa bağlı gingivitis ve kronik periodontitis gibi iltihabi yapıya sahip kronik durumlardır. Gingivitis, belirlenebilen klinik ataçman veya kemik kaybı olmadan, gingival enflamasyon varlığı ile karakterize bir hastalıktır ve çocuklarda yaygın olarak görülmektedir (4).

Periodontal hastalık, hem lokal hem sistemik immün-enflamatuar cevabı tetikleyebilen ve ülsere periodontal ceplerde geniş epitelyal yüzeylerin varlığından dolayı bir

bakteriyemi kaynağı olabilen kronik lokalize bir oral enfeksiyon olarak değerlendirilmektedir. Bu özelliğinden dolayı periodontal hastalıklar sistemik durumu etkileyen birçok hastalıkla ilişkili olabilmektedir (1,2).

Talasemiler, hemoglobinin polipeptid zincirlerinden bir veya daha fazlasının sentezinde azalma ya da sentezlenmemesi sonucunda ortaya çıkan hematolojik kalıtsal bozukluklardır. Günümüzde talasemiler; hatalı sentezlenen hemoglobin polipeptid zincirine göre sınıflandırılırlar (5). Ülkemizde en sık görülen talasemi tipi, beta talasemidir (talasemi majör) (6). Talasemi majör (TM) hastalarında birçok tedavi tipi tanımlanırken, kesin tedavi kemik iliği transplantasyonudur. Kemik iliği transplantasyonu için donörü olmayan hastalarda ise güncel tedavi yaklaşımı kan transfüzyonları ve kan transfüzyonlarının komplikasyonu olarak gelişen demir yüklenmesini ortadan kaldırmak için demir şelasyonu tedavidir. Hastaların çoğunda, demir yüklenmesiyle birlikte kanda artmış ferritin düzeyi ve buna bağlı olarak; dalak, kemik iliği, karaciğer, endokrin bezler, kalp gibi

*İletişim Adresi

Dr. Ahmet GÜNAY
Dicle Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D.
21280, DİYARBAKIR.

e-mail: drahmetgunay@hotmail.com

hemen hemen tüm organlarda işlev bozuklukları gelişmektedir (7).

TM'lü hastalarda; orafasiyal deformite ve ağız hijyenine gösterilen ilginin düşük düzeyde olmasına bağlı olarak dental plak varlığında artış olur. Meydana gelen plak ile birlikte ağız ortamında karşılaşılan iki önemli hastalık olan çürük ve periodontal hastalık karşımıza çıkar (8).

Tarihçe

Tarihte anemilere ait ilk tanımlamaları 1889 yılındaki orijinal çalışmasında Von Jaksch Wartenhurst yapmış olup anemi, splenomegali ve lökositozu olan bir hastayı "Anemia Infanticum Pseudoleucemicum" olarak isimlendirmiştir. 1925 yılında derin anemiye giren ve splenomegalisi olan bebeklere, pediatriist Thomas Cooley (1871-1945) "Cooley Anemisi" adını vermiştir. Literatürde zaman içinde "Splenik Anemi" ve "Eritroblastozis" gibi isimler de almış olan talasemi, ilk olguların İtalya ile Yunanistan arasındaki topraklarda sıkça görülmesine bağlı olarak "Mediterranean Anemia- Akdeniz Anemisi" ismi verilmiştir. 1932 yılında George Whipple ve Lesley Bradford vakalara Akdeniz ülkelerinde daha sık rastlanılmasına dayanarak "Thalassemia-Büyük Deniz" isminden esinlenerek "Thalas Anemia- Büyük Deniz Anemisi" adını uygun görmüşlerdir. 1938 yılında Caminopetros, hastalığın Mendel kurallarına uygun kalıtsal olduğunu, 1944 tarihinde Valentine ve Neel talasemileri "major" ve "minor" olmak üzere iki ayrı grup altında toplamışlar, 1959'da Ingram ise α ve β Talasemiler olarak sınıflandırılmasına katkıda bulunmuştur (9).

Talasemi Sendromlarının Sınıflaması (10)

A-Alfa Talasemi

α -Talasemi de en sık rastlanılan patoloji, gen delesyonudur.

1.Sessiz Taşıyıcı: Bir α -globin geninde mutasyon mevcuttur.

2. α -Talasemi Trait: İki α -globin geninde mutasyon bulunmaktadır.

3.Hemoglobin H Hastalığı: Üç α -globin geninde mutasyon mevcuttur.

4.Hidrops Fetalis: Dört α -globin geninde mutasyon mevcuttur.

B-Beta Talasemi

11. kromozomdaki β geninde çeşitli ve çok sayıda genetik mutasyonlar sonucu, β globin zincir yapısının azalması veya hiç yapılmaması ile β -talasemi hastalığı ortaya çıkmaktadır. β -talaseminin en önemli nedenini, α -talasemide görülen büyük delesyonlar değil gen içindeki nokta mutasyonları oluşturmaktadır. Bugüne kadar β -talasemi'ye neden olan 200'den fazla nokta mutasyon belirlenmiştir. β talasemi klinik durum göz önüne alınarak sınıflandırıldığında talasemi major, talasemi intermedia, talasemi minör, talasemi minima olarak sınıflandırılır (11).

1-Talasemi Minima

Beta talasemilerin en hafif şeklidir. Aile çalışmaları dışında saptanamaz. Anormal eritrosit morfolojisi göstermez. Tek anormallik, beta zincir sentezinin azalmasıdır (5).

2-Talasemi Minör

Yalnızca bir β geninde taşımaktadır. Eritrosit morfolojisinde belirgin anormallikler olan fakat normal veya hafif anemi ile seyreden asemptomatik bir hastalıktır. Tesadüfen saptanır ve yaşam süreleri normaldir. β talasemi taşıyıcılığı olarak tanımlanır (6).

3-Talasemi İntermedia

Şiddetli talasemi major ile talasemi minör arasında çok çeşitli genotipik yapıda olabilen bir anemi tipidir. Bu hastalarda görülen kronik anemi, genellikle araya giren enfeksiyonlar dışında kan transfüzyonu gerektirmez (6).

4-Talasemi Major (TM)

Akdeniz anemisi veya Cooley anemisi olarak da bilinir. İlk defa 1925 yılında Thomas Cooley tarafından tanımlanmıştır. Klinik olarak beta talasemilerinin şiddetli formudur. Yeni doğan infant, klinik olarak normal görünümündedir. Yeni doğan döneminden itibaren gama globin zincir sentezinin azalması, beta globin sentezinin azlığı ya da tamamen yokluğu ve defektif eritrosit üretimi nedeniyle gelişen etkin olmayan eritropoez ve hemoliz sonucunda hayatın ilk yılında ilerleyici ve şiddetli hemolitik anemi gelişir. Aşırı miktarda alfa zincir birikimi söz konusudur. Doğumdan sonraki 6-12 ay içinde solukluk, irritabilite, anoreksi, ateş ve abdomende genişleme görülür. Hastalarda kısa boy, göreceli olarak büyük bir baş ve karın

şişliği gelişir. Hipertrofiye kemik iliği tarafından folat kullanımını artışı sonucu folik asid eksikliği gelişir. Enfeksiyon ve kanamaya eğilim artmıştır. Yeterli şelasyon almayan çocuklarda puberta yaşlarında demir birikimine bağlı çok sayıda endokrin sorun ortaya çıkar. Hastalarda hafif bir sarılık ile birlikte karaciğer, dalak ve kalp büyüklüğü bulunabilir. Hastalar düzenli olarak 20-30 günde bir ömür boyu kan transfüzyonuna ihtiyacı gösterirler. Tedavi edilmeyen hastalar ilk 5 yıl içinde şiddetli anemi ve enfeksiyon nedeni ile kaybedilirler. Transfüzyona giren vakalar genellikle araya giren enfeksiyonlar ve kalp yetmezliği sonucu 30-40 yaşlarında kaybedilmektedir (12).

Talasemi Major'un Tanı Kriterleri

TM tanısında öncelikle mikrositik hipokromik anemiyi ortaya koymak için eritrosit indeksine bakılır, daha sonra periferik yaymada eritrosit morfolojileri incelenir (Tablo 1).

Eritrosi İndeksi	Normal		Taşıyıcı	Hasta
	Erkek	Kadın	Talasemi Minor	Talasemi Major
MCV	80-94 fl	81-99 fl	<79 fl	50-70 fl
MCH	27-31 pg	27-31 pg	<27 pg	12-20 pg
Hb	14-18 g/dl	12-16 g/dl	9.1-15.3 g/dl	<7 g/dl

Tablo 1. Eritrosit indeksi

Hemoglobin analiziyle HbA düşüklüğü ve HbA2, HbF artışı araştırılır (Tablo 2).

Hemoglobin Tipi	Normal	Taşıyıcı	Hasta
		Talasemi minör	Talasemi major
HbA	96-98%	92-95%	0-30%
HbF	<1%	5-4%	70-90%
HbA 2	2-3%	>3.5%	2-5%

Tablo 2. Hemoglobin düzeyleri

İleriki basamakta ise genetik testlerle mutasyon taraması yapılır. Bu testler fetal DNA analizi şeklinde yapılır. DNA analizi genellikle gebeliğin 9 ve 12. haftaları arasında koryonik villus örnekleme ile toplanır. Günümüzde mutasyonlar α ve β talasemi formlarının çoğunda tanımlanmış olduğundan direkt olarak fetal DNA analizi ile bunları tespit etmek mümkündür (13).

Talasemi Major ile Periodontal Hastalıkların İlişkisi

Doğumdan sonraki ilk aylarda anemi ile birlikte büyüme geriliği, ateş, ishal ve diğer bulgularla ortaya çıkarlar. Vakaların çoğu yaşamın ilk yılında transfüzyona ihtiyaç duyarlar. Transfüzyon yapılmayan çocuklarda klasik yüz görünümü olan frontal çıkıklık, burun kökü basıklığı, maksilla ve üst dişlerde öne doğru çıkıklık belirir. Uzun ve yassı kemiklerde medüller kavitede genişleme, kortikal incelme, kısa kemiklerde tübüler, kaba görünüm radyolojik incelemede görülür. Özellikle kafatası kemiklerinde fırçamsı görünüm tespit edilebilir. Ekstramedüller hematopoez yüzünden hepatosplenomegali, periferik lenfadenopati görülür. Enfeksiyona ve kanamaya eğilim artmıştır (12).

TM'lü hastaların laboratuvar analizlerinde inefektif eritropoeze bağlı olarak daha az eritrosit sayısı, daha düşük hemotokrit ve hemoglobin düzeyi gözlenir (14). Bununla paralel olarak kronik periodontitisli bireylerde sağlıklı kontrol grubuna göre daha az eritrosit sayısı, daha düşük hemotokrit ve hemoglobin düzeyi oranı rapor edilmiştir (15, 16).

Periodontal hastalığın yıkım şiddeti, mikrobiyal etkenler ve bu etkenlere karşı konağın verdiği immün cevap arasındaki etkileşime bağlı olarak değişmekte ve sistemik ve genetik faktörlerden de etkilenmektedir (17). Talasemi, otozomal resesif geçiş gösteren heterozigot formda taşıyıcılığa, homozigot formda hastalığa yol açan kronik hemolitik bir anemidir (18). Periodontal hastalığıdaki doku yıkımında genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle; canlı doku, hücre ve moleküler komponentlerin korunması ve tamirinde rolü olan savunma sistemi arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklı olabileceğine inanılmaktadır (19).

Talasemi majörlü bireylerde göze çarpan ilk bulgu, ortaya çıkan kemik değişiklikleriyle şekillenen orafasiyal görünüm farklılıkları ve yanı sıra maloklüzyonlardır. Karakteristik bir yüz görünümüne sahip olan TM'lü hastalar burun kökü basık ve yüzün maksiller ve zigoma bölgesi büyümüştür (20).

Özellikle maksiller protrüzyon ve bu duruma bağlı maksiller anterior dişlerin ilerde konumlanması (over-jet), dudakların kapanmamasına ve ağızdan solunumun benimsenmesine yol açar (21). Talasemi majörlü bireylerde maksiller protrüzyon %64,

örtülü kapanış (deep-bite) %36, açık kapanış (open-bite) %30 ve çapraz kapanış (cross-bite) %8 oranlarında bildirilmiştir (22). Ayrıca başka bir çalışmada doğumdan itibaren kan transfüzyonu yapılanların %50'sinde maksiller protrüzyonun ya hiç ya da çok hafif formda geliştiği de rapor edilmektedir (23).

TM'lü hastalarda, sistemik probleme odaklanma, orafasiyal deformite ve ağız hijyenine gösterilen ilginin düşük düzeyde olması, çeşitli dental problemleri beraberinde getirmektedir. Ağız hijyeninin kötü olması, dolayısıyla dental plak varlığı sonucunda diş çürüğü önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bir diğer problem ise dental plağın da etkisiyle oluşan periodontal hastalıktır. Periodontal hastalıklar, uygun tedavi yapılmadığı takdirde dişin kaybı ile sonuçlanan kronik enflamatuvar rahatsızlıklardır. Periodontal parametreler periodontal hastalığın şiddeti hakkında yeterli bilgiyi sağlamaktadır (8).

a-Periodontal Parametreler ile İlişki:

Kaplan ve ark. (22) periodontal parametreler ile TM'ün periodontal hastalıklarla ilişkisini saptamaya yönelik bir çalışmada TM'lü hastaların dental ve oral bulgularını saptamak için 50 hasta üzerinde yapmış olduğu derlemede yumuşak oral mukozanın karakteristik olarak soluk olduğunu tespit etmişlerdir. Maksiller büyümeye bağlı olarak hastanın ağızını kapatamaması sonucu maloklüzyon ve ağız kuruluğu gibi lokal faktörler sonucu oral hijyeni sağlayamadığını belirtmiştir. Aynı çalışmada gingival enflamasyonu olan 16 (%32), bir veya daha fazla periodontal cep varlığı olan 5 (%10), supra veya subgingival diş taşı olan 5 (%10) ve sadece supragingival diş taşı olan 2 (%4) hasta gözlenmiştir. Sonuç olarak 28 (%56) hastada periodontal hastalık bulgusunu bildirmişlerdir.

Al-Wahadni ve ark. (8) periodontal hastalığın ilerlemesiyle TM'ün ilişkisini belirlemeye çalışan başka bir araştırmada 61 TM'lü ve 63 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 124 bireyin Gİ, SD ve DMFT parametrelerini belirlemiştir. Periodontal hastalığın ilerlemesinin TM'la bir ilişkisinin olmadığı sonucuna varmıştır. Buna benzer şekilde gingivitis varlığı ve plak birikiminde artış olmadığını belirten çalışmalarda mevcuttur (24-25).

Bunun aksine Arabsolgharve ve ark. (26) TM'lü ve sağlıklı bireylerin karşılaştırmada Cilt / Volume 17 · Sayı / Number 1 · 2016

periodontitis ve gingivitis prevalansı TM grubunda anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Ağız kuruluğu, ağız solunumu, dişlerde çapraşıklık ve oklüzyon belirlenmesi için Angel sınıflamasına göre talasemi ile ilişkisi saptanmamıştır. Buna karşın, yaş, ağız kuruluğu ve splenektomi periodontitis ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmayı destekler mahiyette Singh ve ark. (27) DMFT, PI ve Gingival indeksin TM'lü hastalarda yüksek olduğunu saptamıştır.

Gümüş ve ark. (28) TM'ün gingival enflamasyonla ilişkisini belirlemek için yaptığı pilot çalışmada sondalamada cep derinliğinin TM'lü hastalarda sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir.

b-Tükürük, Kan ve Ürünleri, Dişeti Oluşu Sıvısındaki (DOS) Biyo-belirteçler ile İlişkisi:

TM'lü hastalarda tükürüğün biyokimyasını inceleyen Lugliè PF ve ark. (29) tükürükteki fosfor, kalsiyum, sodyum ve potasyum seviyelerinde herhangi bir fark tespit etmemiş, fakat üre miktarında (ürik asit) istatistiksel olarak anlamlı belirgin bir azalış gösterdiğini belirtmişlerdir.

Günay ve ark. (30) TM'lü hasta gruplarının DOS ve serumdaki ferritin ve total antioksidan statüsü (TAS) enzim aktivitelerinin, sağlıklı guruplarla kıyaslandığında aralarında anlamlı bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir. Bu bulgu transfüzyona bağlı sistemik olarak artan demir iyonu birikimi ve bu birikim sonucu dolaşımda artan ferritin düzeyi ve bununla birlikte oksidatif stresin artmasıyla antioksidan savunma etkisinin azalması olduğunu bildirmişlerdir.

Tsalikis ve ark. (31) TM'lü 44 hastanın serum ve DOS'nda doku hasarının belirlenmesinde kullanılan intrastoplazmik enzimlerin ilişkisini incelemiştir. Bunun için oral hijyen eğitimi sağlanan TM'lü hastaların intrastoplazmik enzimlerden olan laktat dehidrogenaz (LDH), aspartat aminotransferaz (AST) ve alenin aminotransferaz (ALT) değerlikleri ön plana alınmıştır. Bu çalışmada bakılan parametrelerde serum ile DOS arasında ilişki bulunamamış fakat kan ALT, AST ve LDH birbirleriyle pozitif korelasyon göstermiş ve DOS; ALT ve AST arasında da pozitif bir korelasyon olduğu belirtilmiştir.

Gümüş ve ark. (28) TM'ün gingival enflamasyonla ilişkisini belirlemek için yaptığı pilot çalışmada tükürük MMP-8, MMP-9 ve

TIMP-1 seviyelerinin TM'lü grupta anlamlı bir artış olduğunu belirtmişlerdir.

Akçalı ve ark. (32) TM'lü gurbun sağlıklı guruba göre serum; IL-6, B-hücresi aktive edici faktör (BAFF) ve proliferasyon-indükleyici ligand (APRIL) anlamlı olarak yüksek bulmuştur. Tükürükte ise nükleer faktör- kappa B ligandının çözünür reseptör aktivatörü (sRANKL), BAFF ve APRIL anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. DOS'nda ise sRANKL TM'lü gurupta anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çalışmada BAFF/APRIL sistemin lenfosit aktivasyonu bozulmuş olan TM grubunun ilişkili olduğu ve bu ilişkinin mevcut olan potansiyel gingival enflamasyonun güçlendirebileceğini bildirmişlerdir. Oral biyosıvıdaki RANKL ve OPG seviyelerinin periodontal hastalık durumu hakkında gerekli bilgileri sağlamakla birlikte, TM hastalarda kemik ve mineral metabolizması patogenezinde rol oynayabileceğini bildirmişlerdir.

Sonuç

Literatürde, TM hastalarında periodontal hastalıklara yönelik yeterli sayıda çalışma yoktur. Mevcut literatür bilgileri değerlendirildiğinde, Talasemi major ile periodontal hastalıklar arasında neden-sonuç ilişkisi olup olmadığı henüz tam olarak bilinmemekle birlikte hala tartışılmaktadır. Bu alanda daha detaylı, yüksek standardizasyonlu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Özellikle oral biyo-belirteçlerin ve genetik çalışmaların ön planda olduğu longitudinal kontrollü çalışmalar; TM ve periodontal hastalık arasındaki ilişkiye yönelik yeni bilgiler verebileceği gibi, periodontal hastalıklı TM'lü hastalarda periodontal tedavinin etkinliği açısından yeni terapötik yaklaşımlara da ışık tutabilecektir.

Kaynaklar

1. Greenstein G. "Nonsurgical periodontal therapy in 2000. A literature review." JADA 2000; 131: 1580-1592.
2. Armitage GC. "Development of a classification system for periodontal disease and conditions." Ann Periodontol 1999; 4: 1-6.
3. Flemming TF. "Periodontitis." Annals of Periodontology 1999; 4: 32-37.
4. Tatakis DN, Trombelli L. "Modulation of clinical expression of plaque induced gingivitis." I. Background review and rationale. J Clin Periodontol 2004; 31: 229- 238.
5. Lukens JN. "The thalassemias and related disorders: quantitative disorders of hemoglobin synthesis." In: Lee GJ, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, eds. Wintrobe's Clinical Hematology. Baltimore: Williams Wilkins, 1999; 1405-1448.
6. Gümrük F. "Hemoglobin ve hemoglobinopatiler." İlçin G, Biberöglü K, Süleymanlar G, Ünal S, eds. İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003; 1843-1854.
7. Forget BG. "Thalassemia Syndromes." In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, eds. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. Philadelphia: WB Saunders, 2003; 485-510.
8. Al-Wahadni AM, Taani DQ, Al-Omari MO. "Dental diseases in subjects with β -thalassaemia major". Community Dent Oral Epidemiol 2002; 30: 418-22.
9. Dinçol G. "Thalassemia." Türkiye Klinikleri J Haematol 2004; 2(2):144-152.
10. Weatherall DJ, Clegg JB. "The Thalassemia Syndromes." 4th ed. Blackwell Scientific Publication, Oxford, 2001; 224-225.
11. Lukens JN. "The thalassemias and related disorders: Quantitative disorders of hemoglobin synthesis." Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JV and Lukens JN. Wintrobe's Clinical Hematology, 9th Ed. Lea&Febiger, Philadelphia, 1993; 1102-1145.
12. Quirolo K, Vichinsky E. "Hemoglobin Disorders. In": Behman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: WB Saunders, 2004; 1623-1634.
13. Olivieri NF, Weatherall DJ. "Thalassemias." Arceci RJ, Hann IM, Smith OP, editor. Pediatric Hematology. 3 rd ed. Blackwell Publishing. Oxford UK. 2006; 281-301.
14. Thalassemia International Federation. Iron overload. In: Cappellini MA, Cohen A, Eleftheiou A, Piga A, Porter J, Taher A (eds). Guidelines for the clinical management of thalassemia. 2nd edition. Cyprus: Team up Creations Ltd, 2007: 31-63.
15. Hutter JW, Van der Velden U, Varoufaki A, Huffels RAM, Hoek FJ, Loos BG. "Lower numbers of erythrocytes and lower levels of hemoglobin in periodontitis patients compared to control subjects". J Clin Periodontol 2001; 28: 930-936.
16. Thomas B, Ramesh A, Ritesh K. "Retationship between periodontitis and erythrocyte count" JISP 2006; 10: 288-91.
17. Nunn M. "Understanding the etiology of periodontitis: an overview of periodontal risk factors." Periodontology 2000, 2003; 32: 11-23
18. Tadmouri GO, Başak AN. B-thalassemia. in Turkey; "A review of the clinical epidemiological molecular and evolunory aspects." Hemoglobin. 2001; 25(2): 227-239.
19. Nualart-Grollmus ZC, Morales-Chávez MC, Silvestre-Donat FJ. "Periodontal disease associated to systemic genetic disorders." Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2007; 12:E211-5.
20. Parkin SF. "Dental treatment for children with thalassaemia". Oral Surg Oral Medicine and Oral Pathology 1968; 25 (1) : 12-18.
21. Cannel H. "The development of oral and facial signs in β -thalassaemia major." Br Dent J 1988; 164: 50-51.
22. Kaplan RI, Werther R, Castano FA. "Dental and oral findings in Cooley's anemia: A study of fifty cases." Ann N Y Acad Sci 1964; 119: 664-661.
23. De Mattia D, Pettini PL, Sabato V, Rubini G, Laforgia A, Schettini F. Oromaxillofacial changes in thalassaemia major. Minerva Pediatr 1996; 48: 11-20.
24. R Veena. "Dental caries and periodontal health status in thalassaemic major patients." Karnataka, Bangalore Rajiv Gandhi University and Health Sciences. 2006:1-116.)
25. N Kaur, SS Hiremath. "Dental caries and gingival status of 3-14 year old beta thalassaemia major patients attending paediatric OPD of vanivilas hospital, Bangalore." Arch Oral Sci Res. 2012;2:67-70.)
26. Arabsolghar, Mohadeseh, et al. "Different type of periodontitis and gingivitis in patients with major thalassaemia comparing to healthy people".Journal of Oral Health and Oral Epidemiology(2015): 4.1 24-29.
27. Singh, Jaideep, et al. "Dental and Periodontal Health Status of Beta Thalassaemia Major and Sickle Cell Anemic Patients": A Comparative Study."Journal of International Oral Health (2013) :5.5.53.

28. Gümüş, P., Kahraman-Çeneli, S., Akcalı, A., Sorsa, T., Tervahartiala, T., Buduneli, N., and Özçaka, Ö. Association of thalassemia major and gingival inflammation: A pilot study. *Archives of Oral Biology*, (2016). 64, 80-84.
29. Lugliè PF, Campus G, Deiola C, Mela MG, Gallisai D. "Oral condition, chemistry of saliva, and salivary levels of *Streptococcus mutans* in thalassemic patients." *Clin Oral Investig*, (2002) Dec; 6(4): 223-6.
30. Gunay, A., Dogru, A. G., Isik, B., Soker, M., & Gunay, A. "Investigation Of Periodontal Parameters, Total Antioxidant Status And Ferritin Levels in Patients with Thalassemia Major." *Journal of International Dental and Medical Research*, (2015) 8(1), 15
31. Tsalikis LE, Kaklamanos EG, Kavadia-Tsatala S, Chasapopoulou E, Pidonia-Manika I: "Association of gingival crevicular fluid and serum intracytoplasmic enzyme levels in periodontally healthy homozygous (major) b-thalassemia patients." *J Clin Periodontol* 2004; 31: 356–363.
32. Akcalı, A., Kahraman Çeneli, S., Gümüş, P., Buduneli, N., Lappin, D. F., and Özçaka, Ö. The association between thalassemia major and periodontal health. *Journal of periodontology*, (2015). 86(9), 1047-1057.