

## دارای رتبه علمی - پژوهشی از کمیسیون نشریات علوم پزشکی کشور

### مقایسه فراوانی کاندیدا آلبیکنس در دهان افراد مبتلا و غیر مبتلا به تالاسمی ماژور در همدان

#### محمدجعفری

استاد یار، گروه پاتولوژی همدان، بیمارستان شهید بهشتی  
همدان

#### مهدی خلوجینی

کارشناسی ارشد قارچ شناسی، بیمارستان شهید بهشتی همدان

#### مهربان فلاحتی

عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

#### حمید رضا قدیمی پور

پاتولوژیست، گروه پاتولوژی همدان-بیمارستان شهید  
بهشتی همدان

#### پدرام بیگوند

دانشجوی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

#### سیما توکلی

کارشناسی ارشد هماتولوژی، آزمایشگاه رفرانس همدان

نویسنده مسئول: محمدجعفری

تلفن: 08118381045

پست الکترونیک: [mj105105@yahoo.com](mailto:mj105105@yahoo.com)

آدرس: همدان، بیمارستان شهید بهشتی همدان

وصول مقاله: 90/6/15

اصلاح نهایی: 90/10/7

پذیرش مقاله: 90/10/10

#### چکیده

**زمینه و هدف:** تالاسمی ها گروه ناهمگونی از اختلالات ژنتیکی هستند که در آن تولید هموگلوبین نرمال قسمتی و یا کاملا کاهش یافته است، تالاسمی شایع ترین بیماری تک ژنی ارثی ایران است. قارچ کاندیدا آلبیکنس به عنوان فلور طبیعی پوست و مخاط بوده و در حالت طبیعی بیماری زا نیست، دفاع اصلی بدن در مقابل مخمرها به خصوص کاندیدا سلول های بیگانه خوار هستند که در این بیماران قدرت بیگانه خواری و پدیده اپسونیزاسیون کاهش می یابد، با توجه به مطالب فوق هدف از این مطالعه بررسی فراوانی کاندیدا آلبیکنس و گونه های آن در دهان افراد تالاسمی ماژور و مقایسه آن با افراد سالم می باشد.

**روش بررسی:** این مطالعه توصیفی تحلیلی روی 52 بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور و 104 فرد غیر مبتلا به تالاسمی ماژور در طی سال 1387 انجام شد. نمونه برداری توسط سواب استریل از حفره دهانی بیماران و گروه شاهد انجام گرفت و سپس آزمایش مستقیم و کشت برای همه نمونه ها انجام شد. مقایسه فراوانی داده ها با آزمون  $\chi^2$  انجام و  $p < 0.05$  معنی دار در نظر گرفته شد.

**یافته ها:** فراوانی گونه های کاندیدا در افراد تالاسمیک شامل کاندیدا آلبیکنس 32/7 درصد، کاندیدا تروپیکالیس 13/5 درصد، کاندیدا گلابراتا-گیلموندی و کروزه ای 1/9 درصد و در افراد سالم کاندیدا آلبیکنس 17/3 درصد، کاندیدا تروپیکالیس 3/8 درصد، کاندیدا گلابراتا و کفیر 1 درصد بود که با توجه به آزمون کای دو اختلاف دو گروه در سطح  $p < 0.05$  معنی دار بود. با توجه به داده های آماری ارتباط بین طحال برداری و مشاهده قارچ معنی دار بود و هم چنین ارتباط بین سن و مشاهده قارچ فقط در افراد مؤنث سالم معنی دار بود.

**نتیجه گیری:** مطالعه ما نشان داد که فراوانی کاندیداها در دهان افراد تالاسمیک از افراد سالم بیشتر است. طحال برداری، افزایش آهن خون و فرتین سرم باعث افزایش کلونیزاسیون کاندیدا در دهان می شود.

**واژه های کلیدی:** تالاسمی ماژور، کاندیدا آلبیکنس، مرکز پزشکی اکباتان، افراد سالم

#### آدرس مقاله:

جعفری م، خلوجینی م، فلاحتی م، قدیمی پور ح ر، بیگوند پ، توکلی س. مقایسه فراوانی کاندیدا آلبیکنس در دهان افراد مبتلا و غیر مبتلا به

تالاسمی ماژور در همدان. مجله علوم آزمایشگاهی، 1390 دوره پنجم (شماره 1): 24-30

لزوم طحال برداری در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور نیز از عوامل دیگر ایجاد زمینه مساعد برای عفونت های قارچی می باشد زیرا از یک طرف طحال با ترشح موادی که باعث تحریک بیگانه خواری می شود و از طرف دیگر با ایجاد محلی که می تواند برخورد آنتی ژن و آنتی بادی را به هم نزدیک کند و در ایجاد ایمنی در بدن نقش اساسی ایفا می کند. (9)

با توجه به مطالب فوق بررسی فراوانی قارچ کاندیدا آلیکانس و گونه های آن در دهان افراد تالاسمی ماژور و مقایسه آن با افراد سالم عنوان موضوعی است که به بررسی آن پرداخته شد.

### روش بررسی

در این مطالعه کلیه بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور شهرستان همدان که نیاز به تزریق خون مداوم داشته اند (52 نفر)، طبق پرونده های موجود در انجمن تالاسمی شهرستان همدان مورد بررسی قرار گرفتند که شامل 27 بیمار مذکر و 25 بیمار مؤنث می شد. افراد مذکر در رنج سنی 32-8 سال و افراد مؤنث در رنج سنی 30-8 سال قرار داشتند. سن طحال برداری در بیماران مذکر 15-8 سالگی و در بیماران مؤنث 17-8 سالگی بود که در مجموع 8 بیمار مذکر و 9 بیمار مؤنث طحال برداری شده بودند. جهت بزرگتر نمودن جامعه آماری و رسیدن به اهداف مقایسه ای و نتایج بهتر آماری افراد شاهد (54 شاهد مذکر و 50 شاهد مؤنث جمعا 104 مورد) به تعداد دو برابر افراد بیمار و هماهنگ با سن و جنس گروه مورد انتخاب شدند. افراد شاهد، بیماران مراجعه کننده به مرکز پزشکی اکباتان همدان بودند که با توجه به سابقه پزشکی آن ها، فاقد بیماری تالاسمی ماژور بودند و هیچ یک از آنها طحال برداری نشده بودند. مطالعه از نوع توصیفی مقایسه ای بوده و در سال 1387 در مرکز پزشکی اکباتان همدان انجام شده است. ابتدا توسط پرسشنامه هایی اطلاعات مورد نیاز از قبیل سن، جنس، سابقه عمل جراحی، سابقه طحال برداری، سابقه مصرف داروهای آنتی بیوتیک و یا ضد قارچی در دهان، محل تولد، محل سکونت و . . . ثبت می گردید و سپس نمونه برداری به وسیله دو سوآپ استریل از حفره دهانی انجام می گرفت. پس از انجام نمونه برداری توسط سوآپ استریل سوآپ ها در محلول نرمال سالین

تالاسمی یک گروه ناهمگن از اختلالات ارثی سنتز هموگلوبین است که عمدتا در افرادی که اجداد مدیترانه ای، آفریقایی و آسیایی دارند بروز می کند، مشخصه این اختلالات کاهش تولید زنجیره های پلی پپتیدی هموگلوبین است و انواع مختلفی همچون بتا، آلفا، دلتا بتا و گاما دلتا بتا دارد. در مورد این بیماری امروزه به گسترش برنامه های پیشگیری توجه ویژه ای دارند، از جمله پیشنهاد به همسران در مورد تشخیص پیش از تولد و سقط در صورتیکه هر دو فرد حامل ژن تالاسمی باشند. درمان تالاسمی ماژور به دو صورت اختصاصی (پیوند مغزاستخوان) و حمایتی (انتقال خون، طحال برداری، رژیم غذایی و درمان اضافه بار آهن مثل داروی دسفرال) می باشد (1).

قارچ کاندیدا دوشکلی می باشد که به صورت سلول های مخمری 2 تا 6 میکرونی که به آن بلاستوکونیدی یا بلاستوسپور هم گفته می شود و فرم میسلومی که دارای میسلیم های حقیقی و یا کاذب می باشد دیده می شود. این قارچ در pH و دمای پایین ایجاد سلول های جوانه می کند و در pH و دمای بالا ایجاد میسلیم می کند، کاندیدا آلیکانس جزء گونه هایی است که هر دو نوع مخمری و میسلیم را ایجاد می کند، کاندیدا آلیکانس ساپروفیت دستگاه گوارش و سطوح مخاطی می باشد، به طور مکرر و به تعداد کم در دهان افراد بالغ سالم دیده می شود (2).

هرگونه نقص در فعالیت و عملکرد طبیعی نوتروفیل ها تهاجم قارچ را تشدید می کند بطور مثال افزایش موارد کاندیدیازیس در بیمارانی که نوتروپنی داشته اند مشاهده شده است (2). در یک مطالعه نقص در آنزیم میلوپروکسیداز که آنزیم اصلی در کشتن داخل سلولی نوتروفیل ها می باشد را در افراد تالاسمی ماژور به اثبات رسانده اند (3).

کاهش فعالیت کموتاکتیک نوتروفیل ها در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور (4) و همین کاهش فعالیت همراه با افزایش سن و اضافه بار آهن (5) از موارد ایجاد زمینه مساعد برای تهاجم قارچ می باشد. لئوسیت های T نقش اصلی در ایمنی سلولی در دفاع علیه مخمر (قارچ) را در بدن برعهده دارند، کاهش سلول های T در بیماران مبتلا به تالاسمی نیز می تواند باعث ایجاد زمینه مساعد برای تهاجم مخمر باشد (2و6 و7 و8).

تجزیه و تحلیل های انجام شده توسط نرم افزار SPSS و با استفاده از آزمون های کای دو صورت گرفته است. و  $P < 0/05$  معنی دار در نظر گرفته شد. هم چنین برای توصیف و مقایسه متغیرها از نمودارهای توصیفی هم استفاده شده است.

#### یافته ها

با توجه به جدول شماره 1 تعداد افراد مبتلا به تالاسمی در هر دو جنس مذکر و مونث تقریباً برابر بوده ولی از نظر مقایسه ای در بیماران مذکر گروه سنی 8-12 سال بیشترین فراوانی (9مورد) و در بیماران مونث گروه سنی 18-22 سال (8مورد) بیشترین فراوانی را به خود اختصاص داده است.

طبق یافته های این تحقیق فراوانی قارچ در افراد مؤنث تالاسمیک در رنج سنی 18 تا 22 سال و در افراد سالم مؤنث در محدوده سنی 13 تا 17 سال دیده می شود.

درصد فراوانی گونه های مختلف کاندیدا در دهان افراد شاهد و افراد مبتلا به تالاسمی ماژور به تفکیک جنسی به ترتیب در نمودار 1 و 2 آمده است. بیشترین فراوانی در گروه شاهد مربوط به کاندیدا آلیکانس می باشد که در هر دو گروه جنسی مشاهده می گردد در ضمن فراوانی این قارچ در افراد مذکر (23,2%) نسبت به افراد مونث (10,4%) خیلی بیشتر است در مورد گونه تروپیکاليس وضعیت برعکس است یعنی در افراد مونث فراوانی بیشتری (6,3% در مقابل 1,8%) را دارد. توزیع فراوانی این دو گونه کاندیدا برحسب جنس تفاوت آماری معنی دار نشان میدهد ( $p < 0/05$ ) ولی در مورد سایر گونه ها به علت کم بودن تعداد مقایسه معنی داری نمی توان انجام داد.

استریل قرار داده می شد که بعد از تکان دادن سوپ ها جهت جدا شدن مخمرها این محلول سانتریفوژ می گردید و از رسوب آن برای کشت و آزمایشهای مستقیم استفاده می شد.

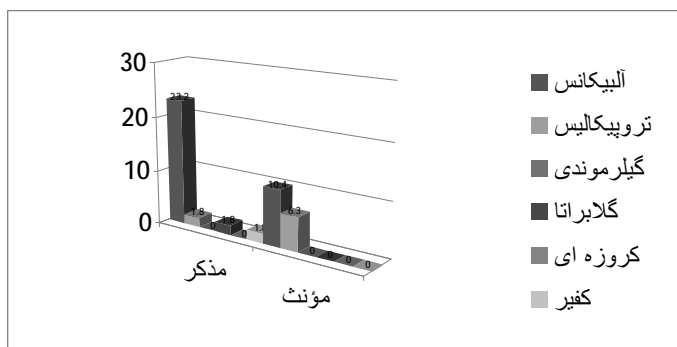
هیچ یک از افراد مورد و شاهد قبل از آزمایش از مسواک استفاده نکرده بودند و همگی فاقد دندان مصنوعی بودند. هیچ یک از بیماران سابقه مصرف آنتی بیوتیک وسیع الطیف و داروهای ضد قارچی دهانی نداشتند. برای کشت از محیط سابورو دکستروز آگار + کلرامفنیکل استفاده می شد. نمونه هایی به عنوان نمونه های مثبت در نظر گرفته می شد که کلنی کاندیدا در محیط رشد میکرد، بنابر این نمونه هایی که لام مستقیم مشکوک به کاندیدا و کشت منفی داشتند به عنوان منفی تلقی می شدند. برای تشخیص افتراقی گونه ها از روشهای تست جذب قندها توسط مخمر به روش کیت 20C API AUX شرکت بیومریو فرانسه و کشت روی کورن میل آگار + توین 80 و تست لوله زایا (پدیده رینولد براد) استفاده گردید و همچنین از محیط کاندیدا کروم آگار (candida chrom agar) استفاده گردید که در این محیط کاندیدا آلیکانس به رنگ سبز و کاندیدا تروپیکاليس به رنگ آبی و سایر گونه های کاندیدا به رنگ صورتی مشاهده می گردند. جهت انجام آزمایش فریتین از روش الیزا استفاده شد. لازم به ذکر است تمامی آزمایش های Fe و TIBC توسط کیت شرکت درمان کاو ایران در آزمایشگاه مرکز پزشکی اکباتان همدان توسط دستگاه اتوآنالیزور تکنیکون RA 1000 انجام می شد و آزمایش های فریتین هم توسط واحد هورمون شناسی آزمایشگاه مرکز پزشکی همدان توسط روش الیزا انجام گرفته است.

آزمایش های مستقیم انجام گرفته برای تشخیص کاندیدا شامل روش پتاس 10% و روش گرم (Gram Staining) بود. کاندیدا در آزمایش مستقیم با مشاهده سلول های مخمری جوانه دار و میسلیوم های کاذب و حقیقی در بافت تشخیص داده می شد. شکل مشخص حالت تهاجمی کاندیدا شامل مخمرهای جوانه دار و میسلیوم های کاذب منشعب دارای فشردهگی در ناحیه تیغه میانی است.

جدول شماره 1؛ توزیع سنی و جنسی افراد مبتلا به تالاسمی ماژور در شهر همدان

جمع		مؤنث		مذکر		جنس / گروه سنی
درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
30,7	16	28	7	33,3	9	8-12
25	13	16	4	13,3	9	13-17
25	13	32	8	18,5	5	18-22
15,3	8	20	5	11,1	3	23-27
3,6	2	4	1	3,7	2	28-32
100	52	100	25	100	27	جمع

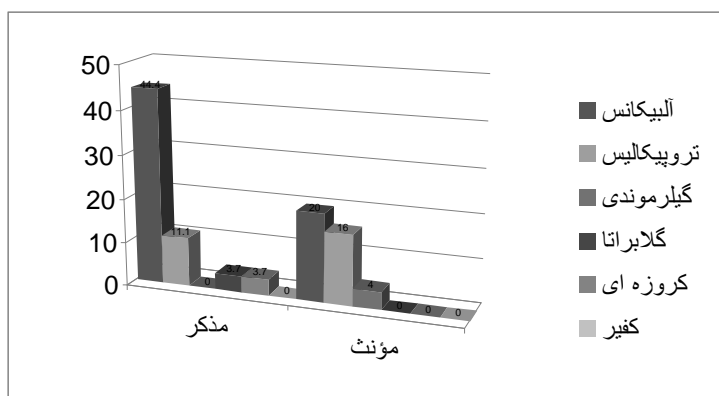
در یافته های این تحقیق فراوانی قارچ در افراد مؤنث محدوده تالاسمیک در رنج سنی 18 تا 22 سال و در افراد سالم مؤنث در سنی 13 تا 17 سال دیده می شود.



نمودار 1: مقایسه درصد فراوانی گونه های کاندیدا در افراد سالم مورد مطالعه

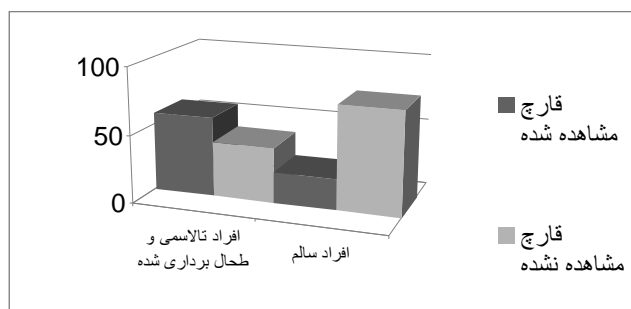
در افراد مبتلا به تالاسمی ماژور هم بیشترین فراوانی مربوط به کاندیدا آلبيکانس می باشد که سهم افراد مذکر دو برابر افراد مؤنث (44,4% در برابر 20%) می باشد، در مورد گونه کاندیدا

تروپیکاليس فراوانی آن در افراد مؤنث دو برابر افراد مذکر می باشد که در این مورد نیز اختلاف معنی دار برحسب جنس وجود دارد ولی در مورد سایر گونه ها به علت کم بودن تعداد مقایسه آماری انجام نشد.



نمودار 2: مقایسه درصد فراوانی گونه های کاندیدا در دهان افراد مبتلا به تالاسمی به تفکیک جنس

در این مطالعه ارتباط بین طحال برداری در افراد مبتلا به تالاسمی و مقایسه آن با افراد سالم از نظر فراوانی قارچ مورد بررسی قرار گرفته است. طی این مطالعه و با استفاده از آزمون کای دو ارتباط معنی داری بین طحال برداری و مشاهده قارچ در افراد مبتلا به تالاسمی مشاهده شده است. این آزمون با برآورد  $p < 0,03$  معنی دار بود. (نمودار 3)



نمودار 3: توزیع فراوانی مشاهده قارچ در دهان افراد سالم و افراد طحال برداری شده مبتلا به تالاسمی

تروپیکالیز در 7 مورد (25,9%) جدا شد ولی در افراد سالم 25 مورد از 104 نفر حامل کاندیداها بودند (25%) که 18 نفر (72%) حامل گونه کاندیدا آلیکانس و 4 نفر (16%) حامل گونه تروپیکالیز بودند گونه گلابراتا هم در افراد مورد و هم در افراد شاهد، یک مورد گزارش شد. گونه کفیر در افراد بیمار دیده نشد، اما در افراد شاهد یک مورد مشاهده شد. این ارقام با فراوانی مورد انتظار مطابقت دارد زیرا انتظار می‌رود که مخمرهایی که از دهان جدا می‌شوند اغلب کاندیدا آلیکانس 75% و کاندیدا تروپیکالیز 8% و کاندیدا کروزه ای 3 تا 6% و کاندیدا گلابراتا 2-6% می‌باشند (10)

در مطالعه طاهری و همکاران که در مورد مقایسه فلور کاندیدایی مخاط دهان افراد سیگاری و غیر سیگاری بود 34 مرد سیگاری و 66 مرد غیر سیگاری انتخاب شدند گونه های آلیکانس، تروپیکالیز، گلابراتا، پاراپسیلوزیس و کروزه ای از حفره دهانی هر دو گروه جدا شدند ولی گونه کفیر فقط در افراد غیر سیگاری مشاهده گردید در این مطالعه شایعترین گونه در افراد غیر سیگاری آلیکانس و در افراد سیگاری گونه گلابراتا بود (11) در مطالعه ما شایعترین گونه در افراد سالم و تالاسمیک، گونه کاندیدا آلیکانس بود. در مطالعه Grimoud و همکاران بر روی فلور کاندیدایی 110 فرد سالم سالمند در بخش نگهداری سالمندان، کلونیزاسیون

فراوانی آلودگی دهانی در افراد مبتلا به تالاسمی در مقایسه با افراد سالم به طور معنی داری بیشتر است. در هر دو گروه کاندیدا آلیکانس (32,7% در برابر 17,3%) شایعتر از سایر گونه های کاندیدا می باشد و گونه تروپیکالیز در رتبه بعدی قرار دارد (13,5 در افراد تالاسمیک و 3,8% در افراد سالم).

در این مطالعه فرم های مختلف آهن در سرم افراد مبتلا به تالاسمی و افراد سالم با هم مقایسه شده است و با استفاده از محاسبه ضریب اتا (Eta) یک همبستگی را می توان بین میزان آهن سرم افراد با کاندیدای جدا شده در حفره دهانی آن ها مشاهده کرد. در این مطالعه نشان داده شده است که بین آهن خون و فراوانی کاندیدای مشاهده شده در دهان افراد ارتباط معنی داری وجود دارد، همچنین ارتباط میزان TIBC افراد سالم و افراد مبتلا به تالاسمی با هم مقایسه شده است و بین میزان TIBC سرم خون و فراوانی کاندیدا در دهان افراد ارتباط معنی داری وجود ندارد. هم چنین در این مطالعه فریتین سرم افراد سالم با فریتین بیماران مبتلا به تالاسمی مقایسه شده است.

با استفاده از محاسبه ضریب همبستگی اتا (Eta) بین میزان فریتین و فراوانی کاندیدای مشاهده شده ارتباط معنی داری وجود دارد.

## بحث

در این بررسی نشان داده شده است که کاندیدا آلیکانس و کاندیدا تروپیکالیز بیشترین فراوانی را در حفره دهانی به خود اختصاص داده اند. هم چنین در این مطالعه نشان داده شده است که کاندیدا تروپیکالیز در افراد مؤنث بیش تر از افراد مذکر می باشد. از بیماران تالاسمیک 27 مورد حامل گونه های مختلف کاندیدا در دهان بودند (52%) که از بین آنها گونه آلیکانس در 17 مورد (62,9%) وجود داشت و گونه

می گردد (13) بنابراین از طحال برداری می توان به عنوان یک عامل مهم دیگر در افزایش درگیری افراد تالاسمی با کاندیدا نام برد که به وضوح نقش طحال را در مقابله با عفونت های قارچی بیان می کند.

در این مطالعه ارتباط سن با مشاهده و یا عدم مشاهده قارچ در گروه های مورد و شاهد به تفکیک جنس با همدیگر مقایسه شده است. طبق این مطالعه و با استفاده از برآورد ضریب همبستگی کندال و پیرسون ارتباط معنی داری بین سن افراد مذکر مبتلا به تالاسمی و مشاهده قارچ و سن افراد مذکر سالم و مشاهده قارچ وجود نداشته است.

هم چنین در این مطالعه ارتباط سن افراد مؤنث مبتلا به تالاسمی و مشاهده و یا عدم مشاهده قارچ مورد بررسی قرار گرفت که طبق این مطالعه ارتباط معنی داری بین سن و مشاهده قارچ در این افراد مشاهده نشده است. ولی در افراد مؤنث سالم یک ارتباط معنی دار ولی در جهت عکس مشاهده شده است که بیان می دارد که با افزایش سن افراد مؤنث سالم فراوانی قارچ کم شده است که ما علتی برای آن نیافتیم. بنابراین طبق یافته های این مطالعه نقش افزایش سن در درگیری بیشتر بدن با کاندیدا رد می شود و نشان می دهد که فاکتور آهن و فریتین و اثر طحال برداری به عنوان مهم ترین فاکتورهای تسهیل کننده رشد قارچ محسوب می گردند.

### نتیجه گیری

این مطالعه به این نکته اشاره دارد که به علت نقص سیستم ایمنی شیوع کاندیدا آلیکانس در بیماران تالاسمی نسبت به گروه شاهد بیشتر می باشد، لذا در این بیماران، احتیاطات لازم در مورد این مخمر فرصت طلب باید رعایت گردد.

گونه های کاندیدا در 67% موارد مشاهده گردید که در افراد فوق شیوع کاندیدا آلیکانس از گونه های دیگر کاندیدا بیشتر بود و به دنبال آن گونه گلابراتا در مطالعه فوق از نظر شیوع در رتبه دوم قرار داشت (12) در مطالعه ما نیز مانند مطالعه فوق شیوع کاندیدا آلیکانس از شیوع سایر گونه های کاندیدا بیشتر بود.

در مطالعه Hazza و همکاران بر روی 50 بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور و 50 فرد سالم هماهنگ از نظر سن و جنس که به عنوان گروه شاهد انتخاب شده بودند کلونیزاسیون دهانی گونه های کاندیدا در بیماران تالاسمی ماژور به طور قابل توجهی از افراد گروه شاهد بیشتر بود که با مطالعه ما همخوانی داشت (13).

در این مطالعه با توجه به اطلاعات به دست آمده از طریق پرسشنامه و مراجعه به پرونده بیماران، به علت این که افراد مبتلا به تالاسمی، بعد از آموزش، خود می توانند داروی دسفرال را در منازل خویش تزریق نمایند، پی گیری و ثبت دقیق تعداد و دز مصرفی مشخص نبود و بیماران نیز در این خصوص پاسخ مناسبی ارائه ندادند. بنابراین در این زمینه یک محدودیت پژوهشی به وجود آمد و باعث شد اطلاعات قابل اعتباری در مورد تزریق دسفرال به دست نیاید و به ناچار نمی توان در مورد فراوانی قارچ و ارتباط آن با مصرف دسفرال اطلاعات قابل قبول علمی ارائه نمود. در این پروژه تحقیقی نشان داده شده است که بین افزایش آهن و فریتین با فراوانی قارچ ارتباط معنی داری وجود دارد. اگرچه ما علت مستقیمی برای این یافته پیدا نکرده ایم، ولی پیشنهاد می شود که اثرات اضافه بار آهن می تواند در این امر دخیل باشد.

در این مطالعه ارتباط بین طحال برداری در افراد مبتلا به تالاسمی و مقایسه آن با افراد سالم از نظر فراوانی قارچ مورد بررسی قرار گرفته است. طی این مطالعه و با استفاده از آزمون کای دو ارتباط معنی داری بین طحال برداری و مشاهده قارچ در افراد مبتلا به تالاسمی مشاهده شده است. این آزمون با برآورد  $p < 0,03$  معنی دار بود (نمودار 3)

در مطالعه Hazza و همکاران نیز به این نکته اشاره گردیده است که طحال برداری باعث افزایش کلونیزاسیون کاندیدا در دهان بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور

## References

- 1-Henry S. *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 22<sup>th</sup> edition. 2011;32: 584-585
- 2- Collier L, Balows A, Sussman M. *Topley & Wilson's microbiology and microbial infections*. 9th ed. 1998; 4: 89-96
- 3-Giuntol MP, Estevez ME, Sen L, Penalver JA. *Defective function of the peripheral blood neutrophils in thalassemia major*. *The American Journal of pediatric Hematology/oncology*. 1984;6(2):215-7
- 4-Khalifa AS, Fattah SA, Maged Z, Sabry F, Mohamed HA. *Immunoglobulin levels, opsonic activity and phagocytic power in Egyptian thalassemic children*. *Acta Haematol*. 1983;69:136-139
- 5-Sen L, Goicoa MA, Nualart PJ, Ballart JJ, Palacios F, Diez RA, et al. *Immunologic studies in thalassemia Major*. *Medicia* 1989;49(2):131-4
- 6- Constantoulakis M, Trichopoulos D, Avgoustaki O, Economidou J. *Serum Immunoglobulin concentration before and after splenectomy in patients with homozygous B-thalassemia*. *J clin Pathol*; 1988; 31: 546-550
- 7- Speer CP, Gahr M, Schuff-Werner P, Schröter W. *Immunologic evaluation of children with homozygous beta-thalassemia treated with desferrioxamine*. *Acta Haematol*. 1990;83:76-81
- 8- Dwyer, J; Wood, C, McNamara J, Williams A, Andiman W, Rink L, et al. *Abnormalities in the immune system children with beta-thalassemia major-chin*. *exp. immunol*. 1987;68:621-629
- 9-Dicherman JD. *Bacterial infection and the asplenic host*. *J. trauma*. 1976;16(8):662-668
- 10-Emami M, Zini F, Moghadami M, Kordbacheh P. *Medical mycology first edition*, 1370
- 11-Taheri M, Zand Parsa AF, Kordbacheh P, Hashemi J, Mahmodi M, Daei R, et al. *Comparison of oral mucosa candida flora in smoker and non smoker persons*. *Scientific journal of Arak Medical University* -78—82:13, 2010
- 12- Grimoud AM, Marty N, Bocquet H, Andrieu S, Lodter JP, Chananon G. *Colonization of the oral cavity by candida species: risk factors in long-term geriatric care*. *Journal of oral science*. 2003;45(1):51-55
- 13- Hazza`a AM, Darwazeh AM, Museedi OS. *Oral candida flora in a group of Jordanian patients with beta-thalassemia major*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radio Endod*. 2010; 109(2): 252-6