

## بررسی اثر آندروناات سدیم بر آلکالین فسفاتاز مایع شیار لتهای در بیماران پریودنتیت متوسط مزمن

دکتر نیلوفر جنابیان\*، دکتر مهدی پورامیر\*\*، دکتر علی اکبر مقدم نیا\*\*\*، دکتر هادی مختارپور\*\*\*\*

### چکیده

**سابقه و هدف:** درمان‌های شیمیایی با تعدیل کردن پاسخ میزبان به عنوان روش کمکی در درمان پریودنتیت به کار می‌روند. آندروناات سدیم یکی از داروهایی است که به این منظور استفاده می‌شود. از آنجا که تغییرات آلکالین فسفاتاز نیز شاخصی برای سنجش تغییرات متابولیسم استخوان می‌باشد. مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر آندروناات سدیم بر میزان آلکالین فسفاتاز مایع شیار لتهای (GCFALP) صورت پذیرفت.

**مواد و روشها:** در این مطالعه تجربی دو سوکور تعداد ۲۴ بیمار (۱۲ مرد و ۱۲ زن با میانگین سنی ۳۵ تا ۵۰ سال) با پریودنتیت متوسط مزمن، مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران طی دوره ۶ ماهه، هفته‌ای یک بار، یک کپسول آندروناات سدیم یا Placebo دریافت کردند. مایع شیار لتهای از نمونه‌ها در ابتدای درمان، ۳ ماه و ۶ ماه بعد بدست آمده، توسط کیت ALP و روش اسپکتروفوتومتری مورد بررسی قرار گرفتند. پارامترهای پریودنتال مورد بررسی عمق پروبینگ پاکت (PPD)، ایندکس ژنزویال (GI) و ایندکس پلاک (PI) Silness and loe بودند. داده‌ها توسط آزمون‌های آماری Paired t t و Repeated measurement تحت پردازش قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** میانگین اختلاف جذب نوری GCFALP در گروه مورد طی دوره ۶ ماهه ( $P=0/016$ ) و در گروه شاهد طی دوره ۳ ماهه ( $P=0/021$ ) معنی‌دار بود، اما در گروه شاهد ۶ ماه بعد نسبت به قبل از درمان معنی‌دار نبود ( $P=0/292$ ). روند تغییرات GCFALP بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود. میانگین اختلاف PI و GI طی دوره ۶ ماهه در هر دو گروه و نیز روند تغییرات ایندکس پلاک در این دوره زمانی بین دو گروه معنی‌دار بود (به ترتیب  $P<0/05$  و  $P=0/047$ ). اما روند تغییرات GI بین دو گروه معنی‌دار نبود. نتیجه‌گیری: استفاده از آندروناات سدیم به مدت شش ماه سبب بهبود پارامترهای پریودنتال و کاهش GCFALP گردید اما این تغییرات در طول دوره شش ماهه چندان بارز نبود.

**کلید واژگان:** پریودنتیت مزمن، تحلیل استخوان آلوئول، بیس فسفونات‌ها، مایع شیار لتهای، آلکالین فسفاتاز مایع شیار لتهای

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۸/۸/۱۹ تاریخ اصلاح نهایی: ۱۳۸۹/۶/۱۳ تاریخ تأیید مقاله: ۱۳۸۹/۶/۲۷

مجله دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دوره ۲۸، شماره ۴، زمستان ۱۳۸۹، ۱۹۴-۱۹۹

### مقدمه

یافته منشا گرفته و سطح آنها در شرایط التهاب و سلامت متفاوت است. آلکالین فسفاتاز نیز یکی از آنزیم‌های موجود در GCF است. این آنزیم لیزوزومی در استئوبلاست‌ها، فیبروبلاست‌ها، نوتروفیل‌ها و باکتری‌ها یافت می‌شود. با توجه به بالاتر بودن سطح آلکالین فسفاتاز در مایع شیار لتهای نسبت به سرم به نظر می‌رسد که امکان تولید

پریودنتیت مزمن شایع‌ترین فرم پریودنتیت بوده که معمولاً با تحلیل استخوان و از دست رفتن اتصالات (attachment loss) همراه می‌باشد. مایع شیار لتهای (GCF) که در سالکوس جریان دارد، محتوی آنزیم‌هایی است که از سه منبع احتمالی پلاسمای سلول‌های باکتریال یا سلول‌های میزبان (خصوصاً PMNS) و سلول‌های اپی‌تلیالی تقلس

\* نویسنده مسئول: استادیار گروه پریودنتولوژی، دانشکده دندانپزشکی و مرکز تحقیقات مواد دندان، دانشگاه علوم پزشکی بابل.

E-mail: n.Jenabian@mubabol.ac.ir

\*\* دانشیار گروه بیوشیمی-بیوفیزیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل.

\*\*\* استاد گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل.

\*\*\*\* دندانپزشک.

استخوان شامل Bone specific ALP می‌شوند (۱۰). براساس یافته‌های Meraw (۱۹۹۹) آلدرونات، دانسیته استخوان را در استفاده سیستمیک افزایش داده، از فعالیت استئوکلاست‌ها جلوگیری می‌کند و تصور می‌شود که باعث افزایش فعالیت استئوبلاست‌ها نیز می‌شود (۱۱). Mistsuta نیز در سال ۲۰۰۲ به نتایج مشابهی در زمینه کنترل فعالیت استئوکلاست‌ها توسط مهار آنزیم‌های لیزوزومال ATPase H- تیروزین فسفاتاز و جلوگیری از تحلیل استخوان آلوئول با مصرف آلدرونات دست یافت و نشان داد که تجویز سیستمیک بیس فسفونات‌ها برای جلوگیری از تحلیل استخوان آلوئول در پریدنتیت موثر می‌باشد (۱۲).

El-Shinnawi در سال ۲۰۰۳، Ree در سال ۲۰۰۶ و Takata در سال ۲۰۰۷ به نتایج مشابهی در اثر مثبت آلدرونات روی دانسیته استخوان دست یافتند و نشان دادند که آلدرونات سبب کاهش BSALP سرم می‌گردد (۱۵-۱۳).

در مقابل، Jeffcoat و همکاران (۲۰۰۷) در مطالعه‌ای نشان دادند که مصرف آلدرونات سدیم ۷۰ میلی‌گرمی هفته‌ای یک بار به غیر از بیمارانی که در بدو امر Bone Mineral Density (BMD) در فک پایین آنها پایین بوده در بقیه موارد تاثیر چندانی بر روی تحلیل استخوان نداشت (۱۶).

از آنجا که مطالعات مختلف نتایج غیرمشابهی را در زمینه تاثیر آلدرونات سدیم روی تحلیل استخوان آلوئول نشان داده و یکی از راه‌های ارزیابی تغییرات استخوانی بررسی سطح آلکالین فسفاتاز می‌باشد، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر آلدرونات سدیمبر میزان ALP مایع شیار لتهای در پریدنتیت متوسط بزرگسالان صورت پذیرفت.

### مواد و روشها

در مطالعه تجربی حاضر که از نوع کارآزمایی بالینی و آزمایشگاهی Double Blind بود، براساس مقاله مرجع (۱۳) تعداد ۲۴ بیمار مبتلا به پریدنتیت مزمن متوسط بزرگسال شامل ۱۲ مرد و ۱۲ زن و با میانگین سنی ۳۵ تا ۵۰ سال از میان مراجعین به بخش پریدنتولوژی دانشکده دندانپزشکی بابل به صورت تصادفی آسان انتخاب شدند. بیماران به گونه‌ای انتخاب شدند که از لحاظ سیستمیک سالم بوده، طی ۶ ماه گذشته تحت هیچگونه درمان پریدنتال قرار نگرفته بودند و در هر کوادرانت حداقل یک پاکت ۴ میلی‌متری دارای خونریزی را دارا بودند. پلاک ایندکس آنها بعد از جرم‌گیری بین ۱۵ تا ۲۵ درصد بود.

موضعی آن وجود داشته باشد. افزایش میزان این آنزیم در ژنژیویت و پریدنتیت گزارش شده است. ALP غالباً در ارتباط با پروسه کلسیفیکاسیون می‌باشد و به عنوان مارکر turn over استخوان مطرح است (۱،۲). ALP یک مارکر برای فعالیت استئوبلاستیک بوده، برای رسوب استخوانی لازم است (۳).

مقادیر total ALP در پریدنتیت به مراتب بالاتر از لته سالم می‌باشد و نیز GCFALP ارتباط مشخصی با ایندکس ژنژیوال و عمق پروبینگ دارد (۴). بنابراین، می‌توان میزان فعالیت بیماری پریدنتال را با تعیین سطح total GCFALP مورد ارزیابی قرار داد (۵).

Yan در سال ۱۹۹۵ نشان داد که میزان GCFALP به دنبال درمان پریدنتال به طور مشخص کاهش می‌یابد و GCFALP می‌تواند ملاک مشخصی برای تشخیص التهاب پریدنتال و گسترش تخریب بافت باشد (۶). سطح این آنزیم در نواحی فعال بیماری بالاتر از نواحی غیرفعال است (۴). منبع اصلی GCFALP نیز فرد میزبان می‌باشد و در التهاب اولیه هم از پلی-مورفونوکلوترها منشا می‌گیرد (۷).

اساس موفقیت کلینیکی در درمان شامل آموزش بیماران در انجام کارهای بهداشتی دهان روزانه، درمان موضعی و دبریدمان مکانیکی ریشه به طریقه جراحی و غیرجراحی و درمان نگهدارنده پریدنتال می‌باشد. البته عوامل شیمیایی با اثرات درمانی و درمان‌های سیستمیک نیز ممکن است به صورت مکمل برای کنترل روند بیماری لازم باشند. جلوگیری از تحلیل استخوان از طریق پاسخ میزبان به عوامل التهابی می‌تواند یکی از روش‌های کمکی مفید در درمان‌های پریدنتال باشد. آلدرونات یک مهار کننده قوی تحلیل استخوان از دسته آمینوبیس فسفونات‌ها می‌باشد که به طور موثری برای کنترل استئولیز و درمان بیماری پاژت و استئوپروز استفاده می‌شود. این دارو اثر مثبتی بر روی دانسیته استخوان دارد و بوسیله ایجاد تغییر در فعالیت استئوکلاست‌ها از تحلیل استخوان در بیماری‌های استئولیتیک جلوگیری می‌نماید. این دارو، همچنین سبب کاهش turn over استخوانی می‌گردد. این دارو، به صورت قرص‌های ۱۰ و ۷۰ میلی‌گرمی موجود می‌باشد (۹-۷). براساس یافته‌های Rocha و همکاران (۲۰۰۴) بیس فسفونات‌ها مانند آلدرونات از فعالیت استئوکلاست‌ها در مکان‌های تحلیل استخوان جلوگیری کرده، سبب بهبود بیماری پریدنتال و کاهش مشخص مارکرهای turn over

آماري t و Paired t و Repeated measure مورد تجزيه و تحليل قرار گرفتند.

### يافته‌ها

اين مطالعه بر روي ۲۴ نفر (۱۲ بيمار در گروه مورد و ۱۲ بيمار در گروه شاهد) انجام شد. ميانگين سني افراد در گروه مورد ۴۱/۸۱ و در گروه شاهد ۳۶/۳۳ بود. بررسي جذب نوري GCFALP در سه مرحله (قبل از درمان، سه ماه بعد، شش ماه بعد) و بين دو گروه مورد و شاهد نشان داد بين گروه مورد و گروه شاهد اختلاف معني‌داري در ميانگين جذب نوري آلکالين فسفاتاز مایع شيار لته‌ای قبل از درمان، ۳ ماه بعد از درمان و ۶ ماه بعد از درمان وجود نداشت (جدول ۱).

جدول ۱- ميانگين و خطای معيار آلکالين فسفاتاز مایع شيار لته‌ای بر حسب گروه درمانی در زمان‌های مختلف

زمان	گروه	Mean ± SD	p-value
قبل از درمان	پلاسبو (شاهد)	۰/۲۲±۰/۰۷	۰/۷۲۷
	آلندرونات (مورد)	۰/۱۹±۰/۰۴	
۳ ماه بعد از درمان	پلاسبو	۰/۰۵±۰/۰۱	۰/۶۰۲
	آلندرونات	۰/۰۶±۰/۰۱	
۶ ماه بعد از درمان	پلاسبو	۰/۱۲±۰/۰۴	۰/۰۸۴
	آلندرونات	۰/۰۳±۰/۰۱	

اما ميانگين اختلاف جذب نوري آلکالين فسفاتاز مایع شيار لته‌ای در گروه مورد قبل از درمان با ۳ ماه و ۶ ماه بعد از درمان از نظر آماری معني‌دار بود ( $p < ۰/۰۵$ ), در حالی که در گروه شاهد قبل از درمان با ۳ ماه بعد از درمان ( $p = ۰/۰۲۱$ ) و ۶ ماه بعد معني‌دار نبود و نيز روند تغييرات جذب نوري آلکالين فسفاتاز مایع شيار لته‌ای در زمان‌های مختلف بين گروه مورد و شاهد از نظر آماری معني‌دار نبود ( $P = ۰/۳۸۵$ ) (نمودار ۱).

ميانگين اختلاف ايندکس پلاک قبل از درمان با سه ماه بعد و ۶ ماه بعد در هر دو گروه مورد و شاهد از نظر آماری معني‌دار بود ( $p < ۰/۰۵$ ) ولی ميانگين اختلاف ايندکس پلاک بين ۳ ماه بعد و ۶ ماه بعد از درمان فقط در گروه مورد از نظر آماری معني‌دار بود ( $p = ۰/۰۰۵$ ) روند تغييرات ايندکس پلاک در زمان‌های مختلف بين دو گروه از نظر آماری معني‌دار بود ( $p < ۰/۰۵$ ) (نمودار ۲).

بعد از تکميل رضایت‌نامه توسط بيماران، بررسي کلينيکي اوليه شامل ايندکس پلاک (PI) Silness and Loe، ايندکس ژنژیوال Loe and Silness (GI) و اندازه‌گيري عمق پروبینگ (PPD) برای هر بيمار انجام شد. بعد از جمع‌آوری مقداری از مایع شيار لته، بيماران تحت Scaling and root planing (SRP) قرار گرفتند. به همه بيماران رعایت بهداشت شامل مسواک زدن به روش Bass و استفاده از نخ دندان آموزش داده شد. داروها توسط فارماکولوژیست به دو گروه مساوی شامل کپسول آلندرونات سدیم ۷۰ میلی‌گرمی (ساخت لابراتور داروسازی دکتر عبیدی) و کپسول مشابه حاوی گلوکز تقسیم شده، کدگذاری شدند. براساس کد دارو بيماران به دو گروه تقسیم شدند و هفته‌ای یک بار یک کپسول به مدت ۶ ماه دریافت نمودند.

روش تهیه نمونه از مایع شيار لته‌ای: در جلسه اول ملاقات، قبل از SRP توسط دو paperpoint 50 از مایع شيار لته‌ای نمونه تهیه شد، به این صورت که ۳ میلی‌متر از pp در شيار لته‌ای باکال دندانی که مشکلات پرئودنتال بیشتر و پاکت عمیق‌تری داشت قرار گرفت تا زمانی که ۳ تا ۵ میلی‌متر آن مرطوب گردد.

ناحیه مورد نظر با رول پنبه و پوآر هوا ایزوله و کاملاً خشک می‌شد تا از آغشته شدن نمونه‌ها با بزاق پیشگیری به عمل آید. ضمناً نمونه‌برداری بدون تحریک و فشار لته انجام می‌گرفت.

این دو نمونه همراه با اندازه‌گیری PI، GI و PPD برای هر بيمار در ابتدای درمان، ۳ ماه و ۶ ماه بعد گرفته شد. نمونه‌ها بلافاصله داخل لوله آزمایش قرار گرفته، لوله با درپوش لاستیکی کاملاً مسدود و به آزمایشگاه بیوشیمی دانشگاه انتقال می‌یافت (از آنجا که فعالیت آنزیم ALP در اثر نگهداری افزایش می‌یابد). نمونه‌ها حداکثر به مدت ۴ تا ۷ روز در یخچال نگهداری می‌شدند.

برای اندازه‌گیری GCF ALP از روش اسپکتروفوتومتري (اسپکتروفوتومتر مدل U-Vis، سسیل CE 1020، بریستول، انگلستان) با طول موج ۴۰۵ نانومتر و کیت آلکالين فسفاتاز (شرکت دارویی هلال احمر، شیم آنزیم، ایران) استفاده شد. توسط اسپکتروفوتومتر، جذب نوري مربوط به هر کدام در برابر آب مقطر خوانده و ثبت گردید. این عمل برای هر بيمار در جلسه ملاقات ۳ ماه بعد و ۶ ماه بعد از آزمایشگاه بیوشیمی تکرار گشت.

در پایان، اطلاعات جمع‌آوری شده به وسیله آزمون‌های

نبود (نمودار ۳). از طرف دیگر مشخص گردید که با استفاده از آزمون repeated measures و در نظر گرفتن گروه به عنوان between-subjects factor اختلاف معنی‌داری بین مقادیر الکلین فسفاتاز ( $p=0/385$ )، ایندکس پلاک ( $p=0/435$ ) و ایندکس لته ( $p=0/227$ ) در سه مرحله وجود نداشت.

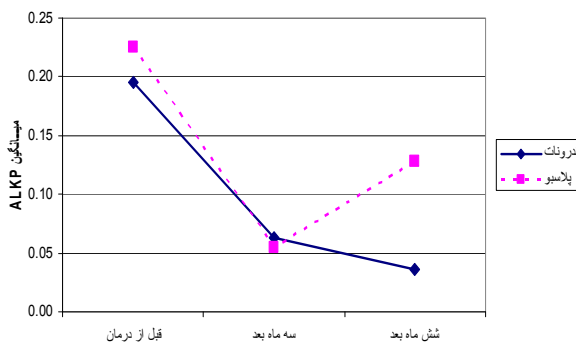
### بحث

در مطالعه حاضر، روند کاهش میزان GCF ALP طی دوره ۶ ماهه تنها در گروه مورد معنی‌دار بود که منطبق با نتایج برخی از مقالات می‌باشد (۱۷-۱۹). روند کاهشی GCFALP در گروه شاهد طی ۳ ماه اول را شاید بتوان از انجام فاز ۱ درمان پریدنتال ناشی دانست.

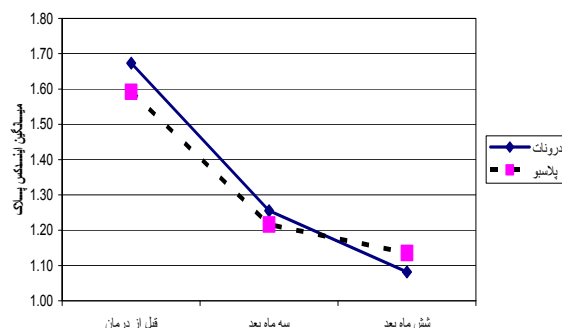
Altundal و همکاران در سال ۲۰۰۴ در مطالعه‌ای بر روی اثر آلدرونت در تحلیل استخوان آلوئول بعد از کشیدن (Extraction) دندان نشان دادند که میزان تحلیل استخوان آلوئول باکال و لینگوال در گروهی که آلدرونت مصرف کردند به طور مشخصی کمتر بود (۱۹).

ALP سرم (مارکر turn over استخوان) نیز به صورت واضحی در گروهی که آلدرونت مصرف کردند کاهش یافت. نتایج این مطالعه نیز کاهش GCFALP را نشان داد که این مسأله می‌تواند دلیلی بر اثر مثبت آلدرونت سدیم در افزایش توانایی‌های مکانیکال استخوان و افزایش توده استخوانی باشد (۷).

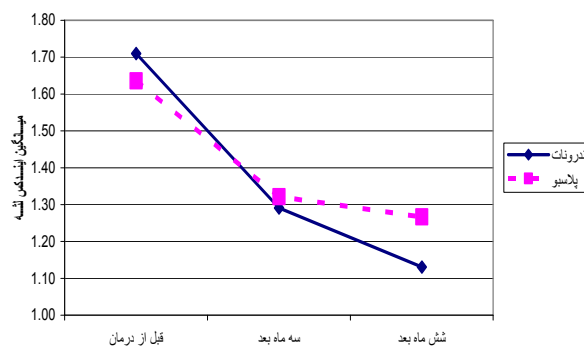
Rocha و همکاران در سال ۲۰۰۴ در مطالعه‌ای اثر آلدرونت طی دوره ۶ ماهه را بر روی بیماری پریدنتال در زنان مونوپوز بررسی کرده و نشان دادند که علاوه بر افزایش ارتفاع استخوان آلوئول در گروه آلدرونت، BSALP و NTx نیز کاهش یافت، سایر اندازه‌گیری‌های پریدنتال بهبودی در هر دو گروه با کمی افزایش روند بهبودی در گروه آلدرونت را نشان داد (۱۰). در مطالعه حاضر نیز GCF ALP در گروه مورد کاهش یافت و پارامترهای پریدنتال روند رو به بهبود در هر دو گروه، با کمی افزایش در گروه مورد را نشان دادند. نتایج مطالعات Wang و همکاران در سال ۲۰۰۱ بر روی درمان استئوپروز و تحلیل استخوان آلوئول توسط داروی آلدرونت نشان داد که سطح ALP سرم در گروهی که آلدرونت مصرف کردند تقریباً نزدیک سطح نرمال بوده و در گروهی که آلدرونت استفاده نکردند، افزایش یافت. در مطالعه حاضر نیز GCF ALP در گروهی که پلاسبو دریافت کردند ۳ ماه



نمودار ۱- میانگین جذب نوری آلکالین فسفاتاز مایع شیار لته‌ای بر حسب گروه درمانی در زمان‌های مختلف



نمودار ۲- میانگین ایندکس پلاک بر حسب گروه درمانی در زمان‌های مختلف



نمودار ۳- میانگین ایندکس ژنژیوال بر حسب گروه درمانی در زمان‌های مختلف

میانگین اختلاف GI قبل از درمان با ۳ ماه بعد و ۶ ماه بعد از درمان هم در گروه مورد و هم در گروه شاهد از نظر آماری معنی‌دار بود ( $p<0/05$ ). در این مورد، اختلاف مشاهده شده در گروه مورد بیشتر بود، اما روند تغییرات GI بین گروه مورد و گروه شاهد از نظر آماری معنی‌دار

گرفته است، شاید بتوان با افزایش مدت زمان مصرف دارو و مدت زمان تحت نظر گرفتن بیمار، نتایج مثبتی در اختلاف روند تغییرات بین دو گروه مورد و شاهد نیز بدست آورد. نتایج حاصل از این مطالعه حاکی از آن بود که آندروونات سدیم می‌تواند به همراه درمان‌های مکانیکال در درمان پریودنتیت موثر باشد، البته باید مطالعات بیشتری در این زمینه انجام گیرد.

### نتیجه‌گیری

۱- آندروونات سدیم سبب کاهش ایندکس ژنژیوال در گروه مورد طی دوره ۶ ماهه می‌گردد اما روند تغییرات تفاوت چندانی با درمان scaling and Root Planning به تنهایی ندارد

۲- طی دوره ۶ ماهه آندروونات موجب کاهش GCF ALP می‌گردد که این روند بهبودی در اوایل مصرف چندان بارز نیست، اما با گذشت زمان بهبودی بیشتری نسبت به درمان SRP به تنهایی حاصل می‌گردد.

بعد تا ۶ ماه بعد درمان افزایش یافت که این امر می‌تواند نشان دهنده روند پیشرفت بیماری پریودنتال باشد (۲۰). نتایج مطالعات EL-Shinnawi و همکاران در سال ۲۰۰۳ روی اثر آندروونات سدیم بر تحلیل استخوان آلوئول در پریودنتیت حاکی از آن بود که آندروونات باعث افزایش دانسیته استخوان می‌شود، اما پارامترهای کلینیکال با مصرف آندروونات تغییری نمی‌یابند (۱۳).

نتایج این مطالعه با تحقیق حاضر اختلاف دارد که اختلاف دو مطالعه در بهبود پارامترهای پریودنتال می‌تواند از پیگیری آموزش‌های بهداشت دهان و رعایت بهداشت از سوی بیماران در مطالعه حاضر طی دوره ۶ ماهه به عنوان عاملی اساسی در روند بهبودی پارامترهای پریودنتال ناشی باشد.

نتایج مطالعه حاضر حاکی از روند کاهشی معنادار GCF ALP در گروه مورد بود اما تغییرات این روند با گروه شاهد چندان تفاوتی را نشان نمی‌داد، با توجه به اینکه در مقالات متعدد اثر مثبت آندروونات بر دانسیته استخوان و جلوگیری از تحلیل و turn over استخوان مورد تایید قرار

### References

1. Newman MG, Takei HH, Klokke VPR, Carranza FA: Clinical periodontology, 10th Ed. Philadelphia, W.B. Saunders C. 2006, Chaps:8,16,20,28,37,42,52,53,59:104-105,275-281,344-353,452-457,597,630-632,798-799, 8150, 881-886.
2. Bartold PM, Narayanan AS: Biology of periodontal connective tissue. 1st Ed. Chicagem Quintessence 1998:Chap 11: 244-261.
3. Sweetnan SC: Martindale: The complete drug refrence: 34th Ed, London, Chicago 2005;Part 1:765-770.
4. Chapple IL, Garner I, Saxby MS, Moscrop H, Matthews JB: Prediction and diagnosis of attachment loss by enhanced chemiluminescent assay of crevicular fluid alkaline phosphatase level. J Clin Periodontol 1999;26:180-190.
5. Yan F, Cao C, Li X: Alkaline phosphatase levels in gingival crevicular fluid of periodontitis before and after periodontal treatment. Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Zazhi 1995;30:204-206,255-256.
6. Chapple IL, Glenwright HD, Matthews JB, Thorpe GH, Lumley PJ: Site-specific alkaline phosphatase levels in gingival crevicular fluid in health and gingivitis; cross-sectional studies. J Clin Periodontol 1994;21:409-414.
7. Chapple IL, Socransky SS, Dibart S, Glenwright HD, Matthews JB: Chemiluminescent of alkaline phosphatase in human gingival crevicular fluid investigations with and experimental gingivitis model and studies on the source of the enzyme within crevicular fluid. J Clin Periodontol 1996;23:587-594.
8. Binder Man I, Adut M, Yaffe A: Effectiveness of local delivery of alendronate in reducing alveolar bone loss following periodontal surgery in rats. J Periodontol 2000;71:1236-1240.

9. Jenabian N, Haghanifar S, Moghadamnia AA, Hassannia N: The Clinical and Radiographic Effects of Sodium Alendronate in Moderate Chronic Periodontitis. *J Mashhad Dental School* 2010;33:285-290.
10. Rocha ML, Malacara JM, Sanches–Marin FJ. Effect of alendronate on periodontal disease in postmenopausal women. A randomized placebo-controlled trial. *J Periodontol* 2004;75:1579-1585.
11. Meraw SJ, Reeve CM: Qualitative analysis of peripheral peri-implant bone and influence of alendronate sodium on early bone regeneration. *J Periodontol* 1999;70:1228-1233.
12. Mitsuta T, Horiuchi H, Shinoda H: Effect of topical administration of clodronate on alveolar bone resorption in rats with experimental periodontitis. *J Periodontol* 2002;73:479-485.
13. EI-Shinnawi UM, EI-Tantawy SI: The effect of alendronate sodium on alveolar bone loss in periodontitis (clinical trial). *J Int Acad Periodontol* 2003;5:5-10.
14. Takata S, Abbaspour A, Yonezu H, Yasui N: Differences of therapeutic effects on regional bone mineral metabolism between alendronate and alfacalcidol in Japanese osteoporotic women. *J Med Invest* 2007;54:35-40.
15. Rhee Y, Kang M, Min Y, Byun D, Chung Y, Ahn C, et al. Effects of a combined alendronate and calcitriol agent (maxmarvil) on bone metabolism in Korean post menopausal women. A multicenter, double-blind randomized, placebo-controlled study. *Osteoporos Int* 2006;17:1801-1807.
16. Jeffcoat MK, Cizza G, Shin WJ, Genco R, Lombardi A: Efficacy of Bisphosphonates for Control of Alveolar Bone loss in Periodontitis. *J Int Acad Periodontol* 2007;9:70-76.
17. Wang X, Yang Z, Yu S: The treatment of osteoporosis and bone resorption of alveoli with alendronate in rat model. *Zhonghua Kou Qian Yi Xue Zazhi* 2001;36:193-196.
18. Altundal H, Guvener O: The effect of alendronate on resorption of the alveolar bone following tooth extraction. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004;33:286-293.