

## تقييم فعالية هلام الألبندرونات كعلاج داعم للمعالجة المحافظة

### في التهاب النسيج حول السنينة المزمن

د. تهامة يوسف: أستاذ مساعد في كلية طب الأسنان-جامعة تشرين

د. لمى الهوشي: أستاذ مساعد في كلية الصيدلة - جامعة تشرين

د. راشد الفاكوش:طالب دراسات عليا في قسم أمراض النسيج حول السنينة-كلية طب الأسنان-جامعة تشرين

#### المُلخص

المقدمة: تعتبر ألبندرونات الصوديوم (ALN) من الأدوية المساعدة على تثبيت الامتصاص العظمي الذي يُعد من أهم علامات التهاب النسيج حول السنينة. هدف الدراسة: تقييم فعالية هلام (ALN) بتركيز 1% كعلاج داعم للمعالجة المحافظة عند مرضى التهاب النسيج حول السنينة المزمن.

المواد والطرائق: شملت عينة البحث 20 فك علوي أو سفلي عند مرضى التهاب نسيج حول سنينة مزمن. تم تحضير هلام حاوي على ALN وهلام وهمي ثم تطبيقهم على الجيوب بعد المعالجة الميكانيكية. مع دراسة مشعر التهاب اللثة ومستوى الارتباط السريري في الفترات قبل المعالجة وبعد 3 و6 أشهر .

النتائج: في مشعر التهاب اللثة (GI) لم يظهر فرق ذو دلالة إحصائية بين المجموعتين، بينما في مشعر مستوى الارتباط السريري(CAL) كانت الأفضلية لصالح المجموعة التي طُبّق عليها ALN بفرق دال إحصائياً حيث  $p=0.003^{**} > 0.05$  بعد 6 أشهر.

الخاتمة: أثبتت ALN دورها في تحسن مستوى الارتباط السريري عند مرضى التهاب النسيج حول السنينة المزمن مع إمكانية تحضيرها بسهولة وبكلفة قليلة.

الكلمات المفتاحية: التهاب نسيج حول سنينة، التطبيق الموضعي للأدوية، ألبندرونات الصوديوم.

## Evaluating the Effectiveness of Alendronate Gel as a Supportive Treatment of Non-Surgical Treatment In Chronic Periodontitis

---

### Abstract

**Introduction:** Alendronate sodium (ALN) is a drug that helps inhibit bone absorption, which is one of the main signs of periodontitis.

**Aim of study:** Evaluation of the efficacy of 1% ALN gel as a supportive treatment for non-surgical treatment in patients with chronic periodontitis.

**Material and Methods:** The study sample included 20 upper or lower jaws of patients with chronic periodontitis. ALN-containing gel and placebo gel were prepared and then applied in the pockets after mechanical treatment. Gingival Index(GI) and clinical attachment level (CAL) were measured at baseline, followed at 3 and 6 months.

**Results:** In GI, no statistically significant difference was found between the two groups, while in CAL the preference was in favor of the group to which ALN was applied, With a statistically significant difference where  $p = 0.003^{**} > 0.05$  after 6 months.

**Conclusion:** ALN has demonstrated its role in increase of CAL reduction, with ease of preparation and use at low cost.

**Key words:** Periodontitis , local Delivery drugs , Alendronate

---

## المقدمة

يُعرف المرض حول السني بأنه حالة التهابية مسببة بأنواع معينة من الجراثيم التي تؤثر على البنية الفيزيولوجية الداعمة للسن مما يسبب خسارة في الارتباط البشري و العظم السنخي (Harvey, et al. 2001). حيث يعتبر التهاب النسيج حول السن حول السن مرض جرثومي يُسبب مظاهر التهابية في النسيج حول السن مما يؤدي إلى خسارة في الارتباط البشري وامتصاص العظم السنخي (The American Academy of Periodontology 1999). تتم معالجة التهاب النسيج حول السن بالسيطرة على اللويحة بالالتزام المريض بتعليمات الصحة الفموية الاعتيادية، ثم التشخيص الدقيق للحالة و إزالة القلح فوق و تحت اللثة (2000 American Academy of Periodontology). تصنف المعالجة الدوائية ضمن المعالجات الداعمة للمعالجة الميكانيكية والتي تتضمن استخدام المطهرات أو المضادات الحيوية موضعياً أو جهازياً و ذلك للإقلال من الجراثيم حول السن (Lindhe JA 4<sup>th</sup> ed 2008). و من هذه الأدوية البيسفوسفونات التي تعرف بأنها مجموعة أدوية من منظمات الكالسيوم التي تثبط امتصاص العظم من قبل كاسرات العظم وتلعب دوراً مهماً في تدبير أمراض العظم الانحلالية تضم هذه المجموعة : إيتيدرونات Etidronate - تيلودرونات Tiludronate - ريزيدرونات Risedronate - إيباندرونات Ibandronate - أليندرونات Alendronate - باميدرونات Pamidronate - زوليدرونات (Russell RG Zoledronate 2007). أظهرت دراسات سابقة أن البيسفوسفونات - سواء عند تطبيقها موضعياً أو جهازياً - لديها القدرة على منع الخسارة العظمية الناجمة عن التهاب النسيج حول السن ولذلك تم استخدامها في المعالجات التجديدية للعظم (cetinkaya 2008).

تُعد أليندرونات الصوديوم ALN أحد أنواع البيسفوسفونات ولها القدرة على تثبيط الامتصاص العظمي المُسبب بالخلايا الكاسرة للعظم بعدة طرق تتضمن التأثير على الخلايا الكاسرة للعظم أثناء تمايزها أو التأثير على القدرة الامتصاصية لهذه الخلايا أو

انقاص عمرها أو تثبيط التصاقها (Russell RGG 1997))، وبالتالي يجب الاستفادة من ميزات هذا الدواء في تثبيط أو إيقاف أو ترميم العظم الممتص نتيجة التهاب النسيج حول السنينة، ومن هنا جاءت فكرة هذا البحث بتحميل ALN ضمن هلام و تطبيقه موضعياً ضمن الجيوب حول السنينة بعد المعالجة المحافظة خاصة أن الدراسات حول الاستخدام الموضعي في المعالجة غير الجراحية قليلة نوعاً ما .

### أهمية البحث

- إمكانية تحضير هلام الأليندرونات بكلفة زهيدة والمواد الخام التي يُصنع منها الهلام متوفرة و له نتائج سريرية إيجابية خاصة في مناطق العيوب العظمية لذلك تعتبر الاستفادة منه في تعزيز نتائج المعالجة حول السنينة أمراً ذا قيمة علمية .

- قلة الدراسات المجراة على استخدام الأليندرونات في معالجة المرض حول السنينة

### هدف البحث

تقييم فعالية هلام أليندرونات الصوديوم (ALN)) بتركيز 1% كعلاج داعم للمعالجة المحافظة عند مرضى التهاب النسيج حول السنينة المزمن بدراسة المشعرات السريرية التالية: مشعر التهاب اللثة GI - مشعر مستوى الارتباط السريري CAL

### المواد و الطرائق

تصميم الدراسة: شملت عينة البحث مرضى التهاب نسيج حول سنينة مزمن مع عمق جيوب بين 5 و 7 مم ، تتراوح أعمارهم بين 25 و 55 سنة بمتوسط عمر حسابي 40 سنة ، 5 ذكور و 5 إناث (20 عينة ، 10 مرضتم اختيار المرضى من مراجعي قسم علم النسيج حول السنينة في جامعة تشرين كلية طب الأسنان . كانت العينة عبارة عن فك سواء كان علوي أو سفلي للمريض قسمنا كل عينة بشكل عشوائي إلى قسمين متساويين (نصف فك) يمين و يسار أي مجموعة تجريبية و مجموعة شاهدة مع مراعاة التعمية

الثنائية بمساعدة طلاب الدراسات قسم علم النسيج حول السنية. تُطبق على نصف الفك الأول هلام ALN والنصف الآخر الهلام الوهمي placebo

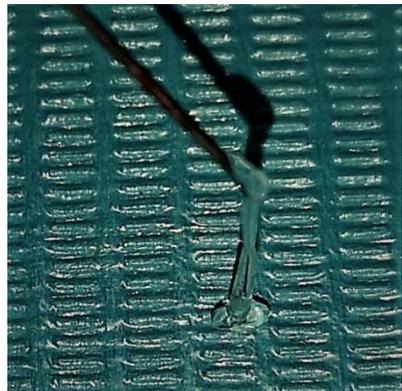
تم اختيار مرضى سليمين صحياً و متعاونين و ملتزمين بإجراءات الصحة الفموية المقررة بعد العلاج لديهم التهاب نسيج حول سنية مزمن مع عمق سبر (من 5 إلى أقل من 7 مم) مع توزع الجيوب حول السنية على عدة أسنان في كل من نصفي الفك و ذلك بسبب استخدام تقنية الفم المشطور في هذه الدراسة (split mouth technique) مع الأخذ بعين الاعتبار ألا تكون الأسنان الخاضعة للبحث متوجة أو مرممة بشكل سيء وغير مصابة بأفة ذروية، وأن يكون مشعر حركة سنية أقل من 2 وعرض اللثة الملصقة أكبر من 2 مم.

تحضير الهلام: تم تحضير الهلام بالاعتماد بأبحاث سابقة من قبل (2010 Veena و Reddy & Kumar 2005) (في كلية الصيدلة بجامعة تشرين

المواد المستخدمة : أليندرونات Na ، كاربوبول P 934 ، تري إيتانول أمين TEA تمت إمامة الكاربوبول (1%) في الماء طوال الليل. في اليوم التالي، تم حل أليندرونات Na (1%) في مبعثر الكاربوبول ثم أُضيف محلول الـ TEA المائي على دفعات مع التحريك حتى تمام التجانس وتشكل الهلام بحيث أن 1 غ من الكاربوبول يحتاج إلى 1.5 غ من TEA. تم إضافة الـ TEA ليتم الحصول على القوام و  $pH=6.8$  المناسبين للتطبيق السني وفق الشكل (1).

ثم تطبيق اختبار التحرر على الهلام لمعرفة مقدار تحرر الأليندرونات مع الزمن وُجد أن الهلام يحتر 71% من الأليندرونات خلال 4 ساعات وهو ما يتفق مع الدراسات السابقة. تم تحضير الهلام الوهمي كما هو مذكور أعلاه بدون إضافة المادة الفعالة ألا وهي .ALN

العمل السريري: بعد تسجيل المشعرات السريرية والمضمضة بكلورهيكسيدين 0.2%، خضع المرضى لإجراء التقليل فوق وتحت اللثوي بواسطة جهاز التقليل الآلي من نوع 1DTE D وأدوات التقليل 6CK و 15U من نوع Zeffiro و بعدها إجراء تسوية للجذور وتجريف للجيوب حول السنينة بواسطة أدوات غريسي (5-6، 7-8، 11-12، 13-14) من نوع Zeffiro والغسل بالمصل الفيزيولوجي كما في الأشكال (2) و (3)، بعد ذلك تم تطبيق الهلام الحاوي على ALN موضعياً ضمن الجيوب حول السنينة ذات العمق 5 إلى 7 مم في أحد نصفي الفك العلوي أو السفلي. وكذلك تم تطبيق الهلام الموضعي الخالي من ALN (الهلام الوهمي) ضمن الجيوب حول السنينة ذات العمق 5 إلى 7 مم في نصف الفك المناظر عند المريض. مع مراعاة إدخال الإبرة بلطف ضمن الجيب حول السنينة حتى قاعدة الجيب، ونبدأ بحقن الهلام مع إخراج الإبرة ببطء، و متابعة الحقن حتى يمتلئ الجيب وذلك باستخدام محاقن و إبر وحيدة الاستخدام 20 gauge بعد قطع رأس الإبرة وتنشئ الإبرة عند الحاجة) الأشكال (3) و (4). بعد الانتهاء من العمل أُعطي المرضى تعليمات كاملة بضرورة العناية بالصحة الفموية و توعية المريض بطرائق التفريش واستخدام الخيوط السنينة والتركيز على الاهتمام بها. ثم متابعة المرضى بعد 3 أشهر و 6 أشهر من بدء المعالجة.



الشكل (1) : تحضير الهلام و الوصول للقوام المطلوب



الشكل (3) : الأدوات المستخدمة



الشكل (2) : المعالجة الميكانيكية



الشكل (4) : حقن هلام الأليندرونات بعد المعالجة الشكل (5) : حقن الهلام الخالي من الأليندرونات

### النتائج

### أولاً: دراسة مشعر التهاب اللثة

تم دراسة 61 منطقة طُبِّق عليها الهلام الوهمي و60 منطقة طُبِّق عليها الهلام الحاوي على ALN .

1. مجموعة الهلام الوهمي

الجدول (1) : التكرارات المطلقة و النسبية للقياسات في جهة الهلام الوهمي

الفترة	الدرجة	التكرار المطلق	التكرار النسبي %
بداية المتابعة	1	20	32.8%
	2	38	62.3%
	3	3	4.9%
3 أشهر	0	28	45.9%
	1	32	52.5%
	2	1	1.6%
6 أشهر	0	35	57.4%
	1	17	27.9%
	2	9	14.8%

الجدول (2) : اختبار فريدمان لنتائج فترات المتابعة في جهة الهلام الوهمي

الفترة	متوسط الرتب	Friedman Chi-square	p-value	النتيجة
بداية المتابعة	2.84	78.03	0**	معنوي
3 أشهر	1.58			
6 أشهر	1.58			

ومن قيمة  $p\text{-value} > 0.05$  توجد فروق معنوية ذات دلالة إحصائية بين متوسطات رتب مشعر التهاب اللثة بعد 3 أشهر و ثباتها بعد 6 أشهر.

## 2. مجموعة هلام ALN

الجدول (3) : التكرارات المطلقة و النسبية للقياسات في جهة الأليندرونات

الفترة	الدرجة	التكرار المطلق	التكرار النسبي %
بداية المتابعة	1	18	30.0%
	2	37	61.7%
	3	5	8.3%
3 أشهر	0	36	60.0%
	1	24	40.0%
6 أشهر	0	44	73.3%
	1	10	16.7%
	2	6	10.0%

الجدول (4) : اختبار فريدمان لقياسات فترات المتابعة في جهة هلام الأليندرونات

الفترة	متوسط الرتب	Friedman Chi-square	p-value	النتيجة
بداية المعاملة	2.88	84.28	0**	معنوي
3 أشهر	1.55			

			1.57	6 أشهر
--	--	--	------	--------

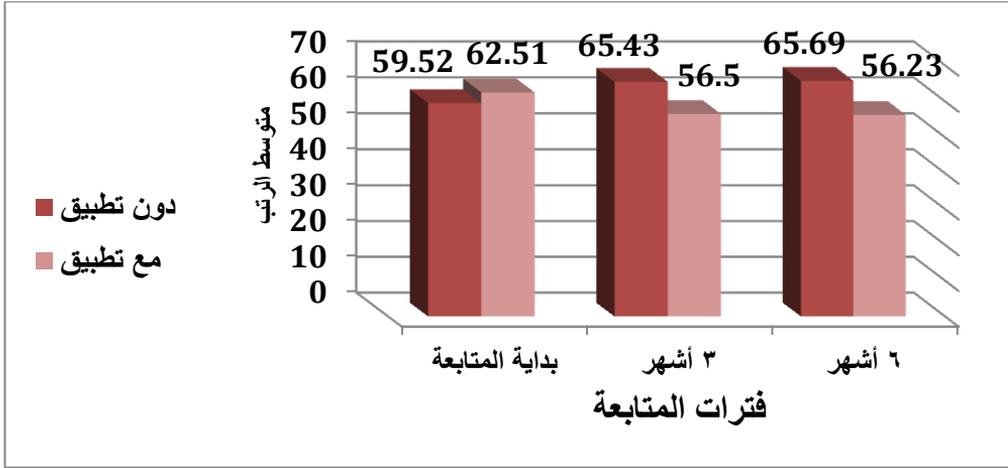
قيمة p-value أقل من 0.05 أي توجد فروق معنوية ذات دلالة إحصائية بين متوسطات رتب مشعر التهاب اللثة بعد 3 أشهر وثباتها بعد 6 أشهر.

### 3. المقارنة بين المجموعتين

الجدول (5) : المقارنة بين المجموعتين باختبار مان ويتني في مشعر التهاب اللثة.

النتيجة	p-value	Mann-whitney z.test	متوسط الرتب		الفترة
			دون تطبيق	مع تطبيق	
غير معنوي	0.583 n.s	0.549	62.51	59.52	بداية المتابعة
غير معنوي	0.107 n.s	1.613	56.5	65.43	3 أشهر
غير معنوي	0.078 n.s	1.761	56.23	65.69	6 أشهر

تبين من الجدول السابق أنه لا توجد فروق معنوية ذات دلالة إحصائية في متوسط رتب مشعر التهاب اللثة دون تطبيق ALN ومع تطبيقها حيث كانت p-value أكبر من 0.05 يُوضح ذلك بالشكل (7):



الشكل (7) : مقارنة بين متوسط رتب جهتي التطبيق في مشعر التهاب اللثة خلال فترات المتابعة

ثانياً: دراسة مشعر مستوى الارتباط السريري:

1. مجموعة الهلام الوهمي :

الجدول (6) : التكرارات المطلقة و النسبية لقياسات جهة الهلام الوهمي

الفترة	الدرجة	التكرار المطلق	التكرار النسبي %
بداية المتابعة	2	13	%13.5
	3	11	%11.5
	4	10	%10.4
	5	41	%42.7
	6	13	%13.5

%6.3	6	7	
%1.0	1	8	
%1.0	1	9	
%2.1	2	1	3 أشهر
%13.5	13	2	
%14.6	14	3	
%22.9	22	4	
%34.4	33	5	
%6.3	6	6	
%4.2	4	7	
%1.0	1	8	
%1.0	1	9	
%8.3	8	1	
%14.6	14	2	
%10.4	10	3	
%20.8	20	4	
%33.3	32	5	

7.3%	7	6	
3.1%	3	7	
1.0%	1	8	
1.0%	1	9	

الجدول (8) : اختبار فريدمان لقياسات فترات المتابعة جهة الهلام الوهمي

النتيجة	p-value	Friedman Chi-square	متوسط الرتب	الفترة
معنوي	0**	30.94	2.30	بداية المتابعة
			1.92	3 أشهر
			1.78	6 أشهر

حسب قيمة  $p\text{-value} > 0.05$  فإنه توجد فروق معنوية ذات دلالة إحصائية بين متوسطات رتب مشعر الارتباط السريري بعد 3 أشهر وثباتها بعد 6 أشهر

## 2. مجموعة هلام ALN

جدول (9) : التكرارات المطلقة و النسبية لقياسات جهة هلام الأليندرونات

التكرار النسبي %	التكرار المطلق	الدرجة	الفترة
1.1%	1	1	بداية المتابعة
15.2%	14	2	

تقييم فعالية هلام الأليندرونات كعلاج داعم للمعالجة المحافظة في التهاب النسيج حول السنينة المزمن

%5.4	5	3		
%8.7	8	4		
%34.8	32	5		
%15.2	14	6		
%3.3	3	7		
%7.6	7	8		
%7.6	7	9		
%1.1	1	10		
%8.7	8	1		3 أشهر
%12.0	11	2		
%19.6	18	3		
%26.1	24	4		
%18.5	17	5		
%4.3	4	6		
%4.3	4	7		
%4.3	4	8		
%2.2	2	9		

10.9%	10	1	6 أشهر
12.0%	11	2	
32.6%	30	3	
29.3%	27	4	
3.3%	3	5	
7.6%	7	6	
3.3%	3	7	
1.1%	1	8	

جدول (10) : اختبار فريدمان لفترات المتابعة في جهة هلام الأليندرونات

النتيجة	p-value	Friedman Chi-square	متوسط الرتب	الفترة
معنوي	0**	128.37	2.77	بداية المتابعة
			1.87	3 أشهر
			1.36	6 أشهر

قيمة  $p > 0.05$  وعليه توجد فروق معنوية ذات دلالة إحصائية بين متوسطات

رتب مشعر مستوى الارتباط السريري بعد 3 أشهر و 6 أشهر

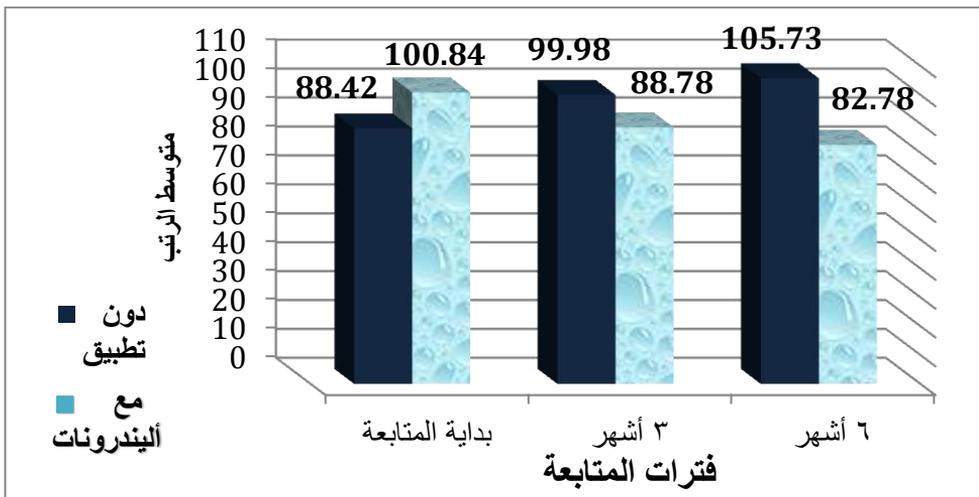
3. المقارنة بين المجموعتين

الجدول (11) : المقارنة بين الجهتين باختبار مان ويتي في مستوى الارتباط السريري

النتيجة	p-value	Mann-whitney z.test	متوسط الرتب		الفترة
			هلام الأليندرونات	الهلام الوهمي	
غير معنوي	0.105n.s	1.619	100.84	88.42	بداية المتابعة
غير معنوي	0.150n.s	1.440	88.78	99.98	3 أشهر
معنوي	0.003**	2.944	82.78	105.73	6 أشهر

من الجدول السابق لُوحظ أنه لا توجد فروق معنوية ذات دلالة إحصائية بين بداية المتابعة وبعد 3 أشهر بينما توجد فروق معنوية ذات دلالة إحصائية في متوسط رتب مشعر مستوى الارتباط السريري بعد 6 أشهر لصالح مجموعة ALN حيث **p-value**  $> 0.05$

ويتبين ذلك بالشكل (8):



الشكل (8) : مقارنة بين متوسط رتب جهتي التطبيق في مشعر مستوى الارتباط السريري خلال فترات المتابعة

#### المناقشة

تبقى المعالجة الميكانيكية من تقليح وتسوية جذور المعيار الذهبي في المعالجة غير الجراحية للمرض حول السني، لكننا نحتاج أحيانا لتطبيق المطهرات أو الأدوية جهازيا أو موضعيا لتحسين النتائج و تسريع الشفاء و صعوبة وصول الأدوات لعمق الجيب أو منطقة مفترق الجذور و بالتالي فهي معالجة داعمة للمعالجة الميكانيكية (Cobb CM 2002)، وبما أن فقد الارتباط و الامتصاص العظمي من العلامات المهمة والأساسية في التهاب النسيج حول السنية المزمن تم اختيار مادة ALN في هذا البحث بسبب خواصها المرممة للعظم، حيث تم اختيار التركيز 1% لأن الدراسات السابقة أظهرت أن هذا التركيز هو المثالي من أجل التطبيق الموضعي ( Anuj Sharma and A.R. Pradeep 2017). كان الحد الأدنى لاختيار عمق الجيب ضمن البحث 5 مم لكي نحصل على فروق واضحة في النتائج، واختيار الحد الأعلى للجيب أقل من 7 مم حتى لا تستطب الجراحة حول السنية حيث كنا نتحرى السهولة في العمل ونتأكد من فعالية المادة حتى في الإجراءات الميكانيكية المحافظة الاعتيادية.

#### مناقشة مشعر الالتهاب اللثوي

في جهة استخدام الهلام الوهمي وُجد تحسن في فترات بداية المتابعة وبعد 3 أشهر و 6 أشهر، مع ثبات النتائج بين فترتي المتابعة 3 أشهر و 6 أشهر. كما نجد في جهة استخدام هلام الألبندرونات غياب مظاهر التهاب اللثة بعد 3 أشهر و 6 أشهر من بداية المتابعة. مع عدم وجود فرق هام في مشعر التهاب اللثة بين هاتين الفترتين.

وعند مقارنة الجهتين يظهر: تشابه النتائج في مشعر التهاب اللثة دون تطبيق ALN ومع تطبيقها مع الإشارة إلى تحسن كبير بين بداية المعالجة و بعد 3 أشهر في جهة تطبيق الهلام الوهمي و هلام ALN وثبات النتائج الإيجابية بعد 6 أشهر. يمكن تفسير سبب التحسن في المجموعتين في مشعر التهاب اللثة من حيث تغير اللون و غياب مظاهر الالتهاب إلى التزام المرضى بتعليمات الصحة الفموية طوال فترة المراقبة والمعالجة الميكانيكية الشاملة لكل مرضى البحث في الزيارة الأولى، ولكن استخدام تقنية الفم المشطور في الدراسة و خضوع الجهتين لنفس شروط العمل و التطبيق وفعالية الأليندرونات الأساسية و النوعية على العظم قد يكون هو سبب عدم وجود فرق في جهتي التطبيق في هذا المشعر.

تتفق نتائج هذا المشعر مع نتائج الدراسة التي قام بها EVIO et al 2006 وكذلك مع نتائج Sheokand V et al 2019

بينما تختلف النتائج مع دراسة VEENA et al 2010 حيث لم تتم دراسة مشعر اللويحة ومدى الصحة الفموية لدى المرضى في المجموعتين وتطبيق عمل جراحي (تجريف مفتوح) في المعالجة.

#### مناقشة مشعر مستوى الارتباط السريري

تحسن مشعر مستوى الارتباط السريري في مجموعة الهلام الوهمي بين فترتي (بداية العمل وبعد 3 أشهر) وتحسنه بشكل أقل بين فترتي المتابعة (3 و 6 أشهر). بينما في المجموعة التجريبية، حدث تحسن كبير في هذا المشعر في جميع فترات المتابعة من بداية العمل إلى 3 أشهر و 6 أشهر.

عند مقارنة المجموعتين، لوحظ تفوق مجموعة الأليندرونات على مجموعة الهلام الوهمي بشكل طفيف بعد 3 أشهر من العمل، بينما حدث تحسن كبير لصالح مجموعة هلام الأليندرونات بعد 6 أشهر.

بما أن مستوى الارتباط السريري يُقاس من الملتقى المينائي الملاطي حتى قاعدة الجيب (أي مجموع عمق السير مع الانحسار اللثوي)، فهذا دليل على كسب في الارتباط نتيجة الخواص المرممة لهذه المادة.

سبب تفوق الأليندرونات، وبشكل أعظمي بعد 6 أشهر، هو خواصها المرممة والمحافظة والمقاومة للامتصاص العظمي ((Shinkai *et al.*, 1996; Pérez-López, 2004)

تتفق هذه النتائج مع أبحاث عديدة (Sharma & Pradeep, 2011; Sharma & Pradeep, 2012; Pradeep *et al.*, 2017; Sharma *et al.*, 2017; Dutra *et al.*, 2017; Sheokand *et al.*, 2019)

#### الخلاصة

تبيّن من هذه الدراسة أن حقن هلام يحوي على أليندرونات الصوديوم بتركيز 1% يحسن من نتائج المعالجة الميكانيكية التقليدية لمرضى التهاب النسيج حول السنّة المزمن في مشعر مستوى الارتباط السريري، لكن استخدام هذا الهلام لا يؤثر على نتائج مشعر التهاب اللثة.

#### التوصيات

- تطبيق هلام ALN ضمن الجيوب اللثوية كمعالجة داعمة للمعالجة الميكانيكية في تدبير مرضى التهاب النسيج حول السنّة المزمن.

#### المقترحات

- دراسة فعالية تطبيق هلام ALN موضعياً في معالجة إصابات مفترق الجذور
- دراسة فعالية الأليندرونات في تثبيت حركة الأسنان بشكل خاص في حالات الرضوض

- إجراء المزيد من الأبحاث حول ALN عند مرضى التهاب النسيج حول السنينة باستخدام أشكال صيدلانية أخرى مثل الخيوط المشربة ALN أو رقاقات ALN تطبق ضمن الجيوب اللثوية

1. Harvey, et al. 2001. United States Patent No. 6, 331, 533 (18 Dec. 2001). Method for inhibiting dental resorptive lesions, 1–81
2. The American Academy of Periodontology, Annual Report, J Periodontol, 1999, 70. p: 1575–1586.
3. American Academy of Periodontology, Ad Hoc Committee on the  
a. Parameters of Care: Phase I therapy, *J Periodontol* 71(Suppl):856, 2000.
4. Russell RG: Bisphosphonates: mode of action and pharmacology,  
a. *Pediatrics* 119(Suppl 2):S150–S162, 2007.
5. Lindhe JA , Karring TH, Lang NI, Clinical periodontology and implant dentistry, 4th ed, Blackwell munksgaard, United Kingdom, 2008, Ch:4,18.31.37.38.
6. Cetinkaya, Burcu & Keles, Gonca & Ayas, Bulent & Gurgor, Pinar. (2008). Effects of Risedronate on Alveolar Bone Loss and Angiogenesis: A Stereologic Study in Rats. *Journal of periodontology*. 79. 1950–61. 10.1902/jop.2008.080041.
7. Russell RGG, Rogers MJ. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone* 1997; 25: 97–106
8. Veena H. R Evaluation of an aminobisphosphonate ( alendronate ) in the management of periodontal osseous defects . India . J Indian Soc Periodontol . 2010 Jan – Mar ; 14 ( 1 ) : 40–45

9. Reddy GT , Kumar TM :: Local delivery of an amino bisphosphonate prevents the resorptive phase of alveolar bone following mucoperiosteal flap surgery . J Periodontol , 2005. 68 , 884 889 .
10. Cobb CM. Clinical significance of non–surgical periodontal therapy: an evidence–based perspective of scaling and root planing. J Clin Periodontol. 2002 May;29 Suppl 2:6–16. PMID: 12010523.
11. Sharma A, Raman A, Pradeep AR. Role of 1% alendronate gel as adjunct to mechanical therapy in the treatment of chronic periodontitis among smokers. J Appl Oral Sci. 2017 May–Jun;25(3):243–249. doi: 10.1590/1678–7757–2016–0201. PMID: 28678942; PMCID: PMC5482246
12. . Evio S , Tarkkila L , Sorsa T , et al . Effects of alendronate and hormone replacement therapy , alone and in combination , on saliva ,periodontal conditions and gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase 8 levels in women with osteoporosis . Oral Dis 2006 : 12 : 187–193 .
13. Sheokand V, Chadha VS, Palwankar P. The comparative evaluation of 1% alendronate gel as local drug delivery system in chronic periodontitis in smokers and non smokers: Randomized clinical trial. J Oral Biol Craniofac Res. 2019 Apr–Jun;9(2):198–203. doi: 10.1016/j.jobcr.2018.05.006. Epub 2018 Jun 6. PMID: 31211036; PMCID: PMC6562292.
14. Shinkai I. Ohta Y. Alendronate. New drugs – report of new drugs recently approved by the FDA. Bioorganic & Medicinal Chemistry 1996; Vol. 4, No. 1: 3–4.

15. Perez – Lopez. Postmenopausal osteoporosis and alendronate. *Maturitas* 2004; 48: 179–192.
16. Pradeep A R , Anuj Sharma BDS , Clinical Efficacy of 1 % Alendronate Gel as Local Drug Delivery System in the Treatment of Chronic Periodontitis – A Randomized Controlled Clinical Trial . Karnataka , INDIA . *Journal of Periodontology* 2011 ; 58 : 286–292
17. Sharma A, Pradeep AR. Clinical efficacy of 1% alendronate gel in adjunct to mechanotherapy in the treatment of aggressive periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2012 Jan;83(1):19–26. doi: 10.1902/jop.2011.110206. Epub 2011 May 24. PMID: 21609254.
18. Pradeep AR, Kanoriya D, Singhal S, Garg V, Manohar B, Chatterjee A. Comparative evaluation of subgingivally delivered 1% alendronate versus 1.2% atorvastatin gel in treatment of chronic periodontitis: a randomized placebo–controlled clinical trial. *J Investig Clin Dent.* 2017 Aug;8(3). doi: 10.1111/jicd.12215. Epub 2016 Apr 19. PMID: 27091596.
19. Sharma A, Raman A, Pradeep AR. Role of 1% alendronate gel as adjunct to mechanical therapy in the treatment of chronic periodontitis among smokers. *J Appl Oral Sci.* 2017 May–Jun;25(3):243–249. doi: 10.1590/1678–7757–2016–0201. PMID: 28678942; PMCID: PMC5482246.
20. Dutra BC, Oliveira AMSD, Oliveira PAD, et al. Effect of 1% sodium alendronate in the non–surgical treatment of periodontal intraosseous defects: a 6–month clinical trial. *J Appl Oral Sci.* 2017;25(3):310–317. doi:10.1590/1678–7757–2016–0252

