

LITERATURE REVIEW

Bisphosphonate: Brief Review of Its Development for Usage in Dentistry

Tita Ratya Utari

Faculty of Medical and Health Sciences, Muhammadiyah Yogyakarta University, Yogyakarta 55183, Indonesia

Correspondence e-mail to: tita_utari@yahoo.com

ABSTRACT

Bisphosphonate (BP) is a class of drug that prevent the loss of bone mass. It inhibits the resorption of bone by encouraging osteoclast to undergo apoptosis. Considering that oral diseases and dental procedures may lead to teeth instability whereas alveolar bone is the main tooth supporting tissue, forceful indication of this drug is for preventing and minimizing bone resorption following oral surgery and relapse movement in orthodontic treatment. Clinical use of BP in dentistry is limited by risk of osteonecrosis of the jaw (ONJ) and of its systemic effects such as an increase of the bone mineral density in another bone area. Topical application with local effect would seem the choice of administration route for usage in dentistry. Until recently, no clinical usage of topical BP has been studied, however some experimental laboratory studies proved that this drug would be beneficial in a wide scope of dental treatments.

ABSTRAK

Bisfosfonat: tinjauan singkat pengembangan penggunaannya di bidang kedokteran gigi. Obat ini menghambat resorpsi tulang dengan memicu osteoklas mengalami apoptosis. Bisfosfonat (BP) memiliki potensi manfaat besar dalam dunia kedokteran gigi mengingat bahwa baik penyakit maupun prosedur perawatan gigi dapat menyebabkan ketidakstabilan gigi dan diketahui bahwa tulang alveolar merupakan jaringan pendukung utama gigi. Indikasi kuat dari obat ini adalah untuk mencegah dan meminimalkan resorpsi tulang setelah operasi bedah mulut dan gerakan relaps setelah perawatan ortodontik. Penggunaan secara klinis BP dalam kedokteran gigi dibatasi oleh risiko osteonekrosis rahang (ONJ) dan efek sistemik seperti peningkatan kepadatan mineral tulang di daerah lain. Aplikasi topikal dengan efek lokal tampak sebagai pilihan solusi untuk risiko di atas. Penelitian terbaru dari BP topikal belum sampai pada penggunaan klinis, tetapi dari beberapa penelitian pada hewan coba telah memberikan bukti bahwa obat ini akan bermanfaat dalam lingkup yang luas pada perawatan kedokteran gigi.

Key words: alveolar bone, bisphosphonate, topical administration

PENDAHULUAN

Bisfosfonat (BP) adalah kelompok obat yang memiliki kemampuan mencegah hilangnya massa tulang dengan mekanisme penghambatan osteoklas sehingga menekan *turnover* tulang.¹ BP paling sering digunakan untuk pengobatan osteoporosis, penyakit Paget's, metastasis keganasan pada tulang dan kondisi-kondisi lain yang menyebabkan kerapuhan tulang.^{2,3}

Walaupun sudah banyak laporan adanya efek samping penggunaan BP yang terkait dengan bidang

kedokteran gigi, namun penggunaan obat ini untuk kepentingan perawatan di dalam rongga mulut juga sedang diteliti. Dalam dunia kedokteran gigi, penggunaan BP kemungkinan dapat memberikan harapan dalam upaya menstabilkan gigi dalam tulang alveolar. Masalah stabilitas gigi selalu menjadi perhatian di semua cabang ilmu kedokteran gigi. Ketidakstabilan gigi dapat terjadi akibat penyakit maupun tindakan yang dilakukan oleh dokter gigi. Salah satu faktor penentu utama stabilitas gigi adalah keutuhan tulang alveolar. BP membuka harapan untuk memecahkan masalah dalam bidang kedokteran gigi tersebut.

BP yang tersedia saat ini adalah untuk pemakaian secara oral dan intravena dan biasanya digunakan untuk tujuan sistemik. Efek sistemik dan risiko efek samping berupa osteonekrosis tulang rahang menjadi tantangan dalam pemanfaatan BP dalam kedokteran gigi, namun hal ini tergantung pada dosis dan lama penggunaan BP. Sediaan topikal BP diharapkan dapat memberikan efek terapi yang sama dengan efek samping yang minimal. Tulisan ini mengulas perkembangan penelitian BP untuk penggunaannya dalam dunia kedokteran gigi.

TINJAUAN PUSTAKA

Bisfosfonat (BP)

BP merupakan analog sintesis dari pirofosfat inorganik (PPi) yang merupakan suatu regulator endogen dalam proses mineralisasi tulang.⁴ BP dan PPi memiliki kesamaan struktur kimia gugus fosfat, namun PPi memiliki 2 group fosfat yang terikat dengan gugus *phosphoanhydrate*, struktur P-O-P, sedangkan BP terdiri atas 2 grup fosfat yang terikat pada gugus *phosphoether* dengan pusatnya adalah atom karbon, struktur P-C-P.⁵ Penelitian sejak tahun 1960 menunjukkan bahwa PPi dapat menghambat proses kalsifikasi. Proses kalsifikasi ini terjadi oleh adanya ikatan PPi dengan kristal hidroksiapatit, hal ini menjelaskan arti dan peran penting PPi dalam regulasi mineralisasi tulang.⁶ Seperti bentuk alaminya, BP juga memiliki afinitas yang tinggi pada mineral-mineral tulang, karena BP berikatan dengan kristal hidroksiapatit. BP mencegah kerusakan struktur hidroksiapatit sehingga dapat menekan proses resorpsi tulang.⁷ Target BP pada jaringan yang mengalami kalsifikasi dimana akan diinternalisasi secara selektif oleh tulang yang diresorpsi osteoklas.^{8,9} Setelah diinternalisasi, BP menghambat kemampuan osteoklas meresorpsi tulang dengan mekanisme yang mengganggu organisasi sitoskeletal dan pembentukan *ruffled border*, sehingga menyebabkan apoptosis.^{5,10} Kelebihan BP dibandingkan senyawa alaminya adalah karena adanya atom C pada sentral BP yang membuatnya tidak dapat terhidrolisis dan adanya gugus terminal R1 dan R2 (yang terikat pada atom C) menjadi pembeda utama dibandingkan PPi. Konfigurasi struktur sentral ini adalah kunci yang menentukan kemampuan BP dalam menghambat proses resorpsi tulang.⁷ Saat ini, terdapat dua macam pengembangan senyawa BP yaitu BP sederhana yang tidak mengandung nitrogen (BP non-nitrogen) dan BP yang mengandung atom nitrogen (N-BP).⁵ BP non nitrogen merupakan BP non nitrogen generasi awal (seperti etidronat, clodronat, dan tiludronat) yang memiliki struktur paling mirip dengan PPi. Berbeda dengan BP generasi awal, BP generasi ke-2 dan 3 (seperti alendronat, risedronat, ibandronat, pamidronat, dan asam zoledronat) memiliki

kandungan Nitrogen pada sisi rantai R2.⁷ Keberadaan atom Nitrogen atau group amino akan meningkatkan potensi anti-resorptif BP secara relatif signifikan bila dibandingkan dengan BP yang tidak mengandung nitrogen. Aplikasi klinis saat ini banyak disukai penggunaan BP mengandung nitrogen karena mempunyai potensi yang lebih besar dari BP non-nitrogen.¹

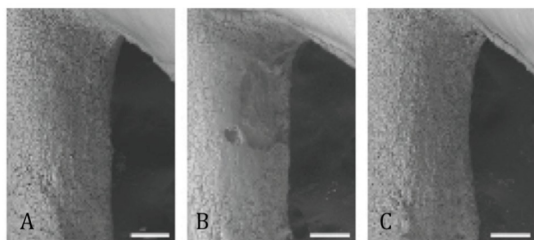
Manfaat BP dalam kedokteran gigi

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengevaluasi manfaat BP dalam bidang kedokteran gigi yaitu ortodonti, implantologi dan periodontik menggunakan model eksperimental yang berbeda. Pemberian secara sistemik klodronat, risedronat dan alendronat pada penelitian eksperimental dengan hewan coba telah terbukti efektif mencegah kehilangan tulang karena peradangan periodontal dengan cara penghambatan aktivitas osteoklas.¹¹⁻¹⁹ Pemberian secara sistemik berefek terhadap seluruh kerangka tubuh, sehingga pemberian secara topikal merupakan pilihan untuk merawat kehilangan tulang periodontal.²⁰ Pada perawatan ortodontik, kegagalan perawatan dapat disebabkan oleh terjadinya gerakan yang tidak diinginkan dari gigi penjangkar selama perawatan ortodonti (*loss of anchorage*) dan terjadinya gerakan gigi ke posisi semula seperti sebelum perawatan (*relapse*). Pergerakan gigi selalu disertai proses resorpsi tulang alveolar, sehingga gerakan yang tidak diinginkan tersebut dapat dicegah menggunakan terapi farmakologis dengan cara menghambat resorpsi tulang alveolar.¹² BP telah diketahui secara luas sebagai obat yang dapat mengurangi tingkat pergerakan gigi saat dilakukan perawatan ortodontik. Melalui berbagai mekanisme pada tingkat seluler, BP menghasilkan penghambatan pada proses resorpsi tulang.⁴ Penggunaan injeksi lokal BP jenis risedronat dan pamidronat hasilnya secara efektif dapat menghambat gerakan gigi molar tikus yang diberi tekanan dengan alat ortodontik, namun terjadi peningkatan kepadatan tulang tibia yang mengindikasikan adanya efek sistemik yang signifikan.¹² Sementara itu dilaporkan bahwa 24 jam setelah pelepasan alat ortodontik, injeksi sistemik alendronat 0,5mg P/kg dapat mencegah *relapse* dibandingkan kontrol.¹¹ Hal ini menunjukkan potensi penggunaan BP setelah perawatan ortodontik untuk mencegah terjadinya *relapse*. BP menurunkan pembentukan osteoklas yang diinduksi oleh gaya ortodontik dan menghambat gerakan gigi tikus. BP juga mencegah terjadinya resorpsi akar yang berhubungan dengan pergerakan gigi ortodontik. Hasil ini menunjukkan bahwa BP mungkin berguna untuk mengontrol pergerakan gigi ortodontik dan sebagai kandidat penghambat resorpsi akar selama pergerakan gigi ortodontik.²¹ Namun, efek lain dari penggunaan BP adalah adanya kemungkinan hambatan pergerakan gigi yang dirawat ortodontik

(Gambar 2).²¹ Selanjutnya, data menunjukkan bahwa konsumsi BP meningkatkan waktu yang dibutuhkan untuk perawatan ortodontik dan mempengaruhi keberhasilan perawatan ortodontik dalam hal penutupan ruangan dan paralelitas akar.²² Penelitian yang mengevaluasi efek pemberian topikal chlodronat pada tulang alveolar hewan coba yang mengalami periodontitis, menunjukkan bahwa obat ini mencegah kehilangan tulang dan menurunkan jumlah osteoklas.²³ Penelitian tentang keuntungan efek yang potensial dari BP pada penyakit periodontal juga telah dilakukan. Pemberian BP secara sistemik dapat mengurangi kehilangan tulang alveolar pada sebagian besar hewan coba yang diinduksi sehingga mengalami periodontitis secara natural tetapi tidak ada efek yang signifikan terhadap parameter periodontal klinis.²⁴ Penelitian mengenai potensi pemberian BP topikal untuk meningkatkan integrasi tulang pada implant gigi telah dilakukan pada hewan coba dan menunjukkan hasil yang cukup berarti. Pemberian BP topikal pada implant gigi di rahang anjing, dengan dan tanpa lapisan kalsium fosfat, meningkatkan perlekatan implant dan tulang, serta meningkatkan jumlah tulang disekitar implant.²¹ Penggunaan BP pada tempat yang spesifik (lokal) tanpa efek sistemik sangat diharapkan ketika obat ini diaplikasi secara klinis. Diperlukan penelitian lebih lanjut tentang metode aplikasi, aturan pemberian dan sistem pelepasan untuk mendapatkan konsentrasi lokal yang efektif tanpa efek sistemik.⁹ Dilaporkan bahwa dosis tunggal BP yang diaplikasikan secara topikal dapat terdistribusi secara adekuat pada tulang, karena adanya afinitas yang tinggi dari BP terhadap mineral tulang. Selanjutnya, juga terdapat pengurangan resorpsi tulang alveolar setelah operasi mukoperiosteum pada tikus yang mendapat alendronat secara topikal.²⁵

Risiko penggunaan BP

BP saat ini dikaitkan dengan risiko osteonekrosis rahang terutama penggunaan BP pada kasus keganasan. Disebut sebagai *bisphosphonate associated jaw osteonecrosis* (ONJ), dengan kondisi area tulang terbuka pada regio maksilofasial dan masih merupakan suatu kondisi yang relatif baru,



Gambar 1. Efek bisfosfonat terhadap resorpsi akar yang disebabkan pergerakan gigi ortodontik analisis dengan mikroskop pemindai elektron (SEM), skala bar 100mm (A. Kontrol, B. Pergerakan gigi + PBS, C. Pergerakan gigi +BP).²¹

dengan pengetahuan mengenai patofisiologi dan manajemen yang terus-menerus dikembangkan. *American Society for Bone and Mineral Research* (ASBMR) mendefinisikan kasus ONJ sebagai area tulang terbuka di regio maksilofasial yang tidak sembuh dalam delapan minggu setelah teridentifikasi oleh tenaga kesehatan pada pasien yang menerima paparan BP dan tidak mendapat terapi radiasi pada regio kraniofasial.¹ Osteonekrosis rahang (ONJ) dijumpai pada pasien yang mengkonsumsi BP untuk terapi yang berkaitan dengan berbagai penyakit pada tulang. Insidensinya 0,8%-12% yang mendapatkan terapi BP secara intravena dan 0,01%-0,04% secara peroral.²⁷ ONJ pada pemakai BP yaitu asam zoledronat dan pamidronat, pertama kali dilaporkan pada tahun 2003. Asam zoledronat dan pamidronat adalah BP yang diberikan secara intravena untuk mengurangi rasa sakit pada tulang, hiperkalsemia pada kasus keganasan dan komplikasi skeletal pada pasien dengan *multiple myeloma*, kanker payudara, paru paru serta penyakit kanker yang lain dan penyakit Paget pada tulang. Kasus yang dilaporkan sebagian besar didiagnosa setelah menjalani prosedur perawatan gigi seperti pencabutan gigi, sebagian kecil osteonekrosis muncul terjadi secara spontan pada pemakai obat ini. Pada awal tahun 2006 kasus ini juga dilaporkan terjadi pada individu yang mendapat terapi BP mengandung nitrogen peroral untuk terapi osteoporosis. Jumlah laporan kasus terkait pemakaian alendronat sekitar 170 kasus, risedronat sekitar 20 kasus dan ibandronat 1 kasus. Alendronat merupakan BP yang paling sering diresepkan secara per-oral.²⁸ Patofisiologi ONJ masih kurang dipahami khususnya mengapa kondisi tersebut terlokalisasi pada rahang. Sebuah tinjauan terbaru tentang BP dan tulang alveolar menyatakan bahwa BP menumpuk di rahang manusia pada tingkat lebih tinggi daripada tulang yang lain secara umum seperti halnya proses *turnover* tulang pada rahang lebih tinggi. Sebagai konsekuensi dari penekanan *turnover* tulang yang berlebihan dapat mengganggu proses penyembuhan pada rahang, baik dalam menanggapi cedera (misalnya pencabutan gigi) dan kerusakan kecil yang merupakan fisiologis normal dari oklusi. Namun, patofisiologi kemungkinan merupakan multifaktorial melibatkan faktor-faktor lain seperti oversuppressi angiogenesis, perubahan fungsi sel mukosa mulut, flora mikrobial, efek antiinflamasi, dan kecenderungan genetik.¹ ONJ dapat terjadi secara spontan, pada umumnya terkait dengan ekstraksi gigi dan atau infeksi lokal dengan keterlambatan penyembuhan, telah dilaporkan terjadi pada pasien yang memakai BP, termasuk Actonel (risedronate natrium). Faktor risiko yang telah diketahui untuk osteonekrosis rahang adalah prosedur invasif pada perawatan gigi (ekstraksi gigi, implant gigi, bedah tulang), diagnosis kanker, terapi yang bersamaan (kemoterapi, kortikosteroid), kebersihan mulut yang buruk, dan gangguan parah

yang lain (periodontal atau penyakit gigi yang sudah ada, anemia, koagulopati, infeksi, sakit karena gigi palsu).²⁹ Osteonekrosis rahang yang berkaitan dengan pemakaian BP merupakan kondisi yang sangat serius. Ketika kondisi ini mulai terjadi, pasien akan merasakan sakit, tidak mudah untuk diobati dan dapat menimbulkan sisa kerusakan. Seorang dokter gigi perlu memahami hal ini sehingga berhati-hati dalam melakukan perawatan pada pasien yang sedangkan mendapatkan terapi BP.³⁰

PEMBAHASAN

BP memiliki efek yang berlawanan di dalam rongga mulut, memiliki efek potensial yang menguntungkan pada penyakit periodontal, implan, relaps pada perawatan ortodontik maupun tindakan bedah namun juga dapat meningkatkan risiko terjadinya ONJ serta adanya efek sistemik. Hal tersebut menjadi keterbatasan untuk dilakukan uji coba aplikasi obat tersebut di bidang kedokteran gigi pada manusia. Telah terbukti bahwa pemberian secara sistemik merupakan cara yang efektif untuk mengevaluasi aplikasi yang memungkinkan dari BP di bidang kedokteran gigi untuk mencegah dan merawat kasus resorpsi tulang. Namun, aplikasi secara topikal langsung pada daerah lesi merupakan rute yang efektif pada perawatan di bidang kedokteran gigi untuk menghindari efek sistemik.²⁰ Aplikasi BP dengan *Drug Delivery System* (DDS) diharapkan dapat menjadi pemecahan masalah. DDS adalah sistem administrasi obat menggunakan suatu media pembawa.³¹ DDS memiliki keuntungan yaitu memperpanjang waktu pelepasan obat, meminimalkan efek samping obat yang dibawa, dapat melokalisasikan efek obat, mengurangi dosis dan meningkatkan kenyamanan pasien.³² Sistem ini memiliki banyak keuntungan karena berbagai macam molekul zat aktif dapat dimasukkan ke dalam bahan pembawa, waktu yang akan digunakan dalam pelepasan zat aktif dapat dikontrol serta material zat aktif dapat disimpan di dalamnya.³³ Saat ini telah dikembangkan bahan pembawa (*carrier*) yang menggunakan bahan polimer alam untuk mengontrol waktu paruh zat aktif yang digunakan. Bahan polimer alam yang sering digunakan adalah gelatin. Keuntungan penggunaan gelatin adalah sifat gelatin yang mudah terdegradasi secara biologis dalam jaringan sehingga cocok digunakan sebagai media pembawa.³⁴ Gelatin dapat diubah menjadi wujud hidrogel dengan mengikatsilangkan (*crosslinking*) gelatin dengan glutaraldehid, kemudian dicuci dengan glisin, dilanjutkan dengan air. Tujuan pencucian menggunakan glisin adalah untuk menghilangkan residu aldehid yang bersifat toksik dalam larutan tersebut.³⁵ Hidrogel bersifat porus sehingga suatu substansi dapat disisipkan ke dalam matriks gel dengan laju pelepasan yang

disesuaikan.³⁶ Molekul-molekul suatu substansi yang akan dibawa oleh sistem hidrogel tersebut akan terperangkap dalam jaring-jaring gel sampai gel mengalami degradasi.³⁷ Hidrogel gelatin relatif *inert* terhadap substansi yang dibawanya dan memiliki sifat dapat dibiodegradasi.³⁸ Kemungkinan zat aktif BP yang dibawa oleh media pembawa hidrogel gelatin dan diaplikasikan secara topikal diharapkan dapat memberikan efek topikal yang optimal di bidang kedokteran gigi tanpa efek samping. Pasien yang telah menjalani perawatan ortodontik dan memasuki perawatan periode retensi memiliki susunan gigi geligi yang sudah sangat baik, kebersihan mulut yang sudah baik dan tidak memiliki kerusakan gigi geligi yang membutuhkan prosedur perawatan gigi yang invasif ataupun pencabutan. Pemberian BP pada periode ini kemungkinan sangat kecil mengalami ONJ karena berdasarkan beberapa laporan faktor risiko terjadinya ONJ umumnya terkait dengan ekstraksi gigi dan atau infeksi lokal dengan keterlambatan penyembuhan. Telah dilaporkan pula faktor risiko yang telah diketahui untuk ONJ adalah prosedur invasif pada perawatan gigi (ekstraksi gigi, implan gigi, bedah tulang), diagnosis kanker, terapi yang bersamaan (kemoterapi, kortikosteroid), kebersihan mulut yang buruk, dan gangguan parah yang lain (periodontal atau penyakit gigi yang sudah ada, anemia, koagulopati, infeksi, sakit karena gigi tiruan).²⁹ Faktor risiko tersebut sangat jarang dijumpai pada pasien ortodontik yang telah memasuki tahap periode retensi (stabilisasi).

SIMPULAN

BP memiliki efek potensial yang menguntungkan pada kasus yang berkaitan dengan kerusakan tulang alveolar. Penggunaan BP secara topikal dengan media pembawa (*drug delivery system/DDS*) diharapkan dapat memberikan efek menghambat resorpsi tulang dan meningkatkan kepadatan mineral tulang secara lokal yang bermanfaat di bidang kedokteran gigi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Borromeo GL, Tsao CE, Darby IB, Ebeling PR. A review of the clinical implications of bisphosphonates in dentistry. *Aust Dent J.* 2011;56:2-9.
2. Fleisch H. Bisphosphonates in osteoporosis. *Eur Spine J.* 2003;12:S142-6.
3. Graham JW. Bisphosphonates and Orthodontics: Clinical Implication. *JCO.* 2006;11:425-8.
4. Ghoneima AA, Allam ES, Zunt SL, Windsor LJ. Bisphosphonate treatment and orthodontic considerations. *Orthod Craniofac Res.* 2010;13:1-

- 10.
5. Rogers MJ. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Res.* 2003;9:2643-58.
6. Thouverey C, Bechkoff G, Pikula S, Buchet R. Inorganic pyrophosphate as a regulator of hydroxyapatite or calcium pyrophosphate dihydrate mineral deposition by matrix vesicles. *Osteoarthritis Cartilage.* 2009;17:64-72.
7. Drake MT, Clarke BL, Khoslas S. Bisphosphonate: Mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:1032-45.
8. Nijenhuis T, van der Eerden BC, Hoenderop JG, Weinas H, van Leeuwen JP, Bindels RJ. Bone resorption inhibitor alendronate normalizes the reduced bone thickness of TRP5(-/-) mice. *J Bone Miner Res.* 2008;23:1815-24.
9. Frith JC, Rogers MJ. Antagonistic effects of different classes of bisphosphonates in osteoclasts and macrophages in vitro. *J Bone Miner Res.* 2003;18:204-12.
10. Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res.* 2006;12:6222s-30s.
11. Igarashi K, Mitani H, Adachi H, Shinoda H. Anchorage and retentive effects of a bisphosphonate (AHBuBP) on tooth movements in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1994;106:279-89.
12. Adachi H, Igarashi K, Mitani H, Shinoda H. Effects of topical administration of a bisphosphonate (risedronate) on orthodontic tooth movements in rats. *J Dent Res.* 1994;73:1478-86.
13. Skoglund B, Holmertz J, Aspenberg P. Systemic and local ibandronate enhance screw fixation. *J Orthop Res.* 2004;22:1108-13.
14. Peter B, Ramaniraka N, Rakotomanana LR, Zamelli PY, Pioletti DP. Peri-implant bone remodeling after total hip replacement combined with systemic alendronate treatment: A finite element analysis. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2004;7:73-8.
15. Alencar VB, Bezerra MM, Lima V, Abreu AL, Brito GA, Rocha FA, et al. Disodium clodronate prevents bone resorption in experimental periodontitis in rats. *J Periodontol.* 2002;73:251-6.
16. Llawaneras A, Ramamurthy NS, Heikkila P, Teronen O, Salo T, Rifkin BR, et al. A combination of a chemically modified doxycycline and a bisphosphonate synergistically inhibits endotoxin-induced periodontal breakdown in rats. *J Periodontol.* 2001;72:1069-77.
17. Shoji, K, Horiuchi H, Shinoda H. Inhibitory effects of a bisphosphonate (risedronate) on experimental periodontitis in rats. *J Periodont Res.* 1995;30:277-84.
18. Brunsvold MA, Chaves ES, Kornman KS, Aufdemorte TB, Wood R. Effects of a bisphosphonate on experimental periodontitis in monkeys. *J Periodontol.* 1992;63:825-30.
19. Weinreb M, Quartuccio H, Seedor JG, Aufdemorte TB, Brunsvold M, Chaves E, et al. Histomorphometrical analysis of the effects of the bisphosphonate alendronate on bone loss caused by experimental periodontitis in monkeys. *J Periodont Res.* 1994;29:35-40.
20. Juan AG, Hugo AP, Patricia MM. Effect of Topical Administration of monosodium olpadronate on experimental periodontitis in rats. *J Periodontol.* 2006;77:1-6.
21. Fujimura Y, Kitaura H, Yoshimatsu M, Eguchi T, Kohara H, Morita Y, et al. Influence of bisphosphonates on orthodontic tooth movement in mice. *Eur J Orthod.* 2009;31:572-7.
22. Lotwala RB, Greenlee GM, Ott SM, Hall SH, Huang GJ. Bisphosphonates as a risk factor for adverse orthodontic outcomes: a retrospective cohort study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2012;142:625-34.
23. Mitsuta T, Horiuchi H, Shinoda H. Effects of topical administration of clodronate on alveolar bone resorption in rats with experimental periodontitis. *J Periodontol.* 2002;73:479-86.
24. Badran Z, Kraehenmann MA, Guicheux J, Soueidan A. Bisphosphonates in periodontal treatment: a review. *Oral Health Prev Dent.* 2009;7:3-12.
25. Yaffe A, Herman A, Binderman I. Combined local application of tetracycline and bisphosphonate reduces alveolar bone resorption in rats. *J Periodontol.* 2003;74:1038-42.
26. Chacon GE, Stine EA, Larsen PE, Beck FM, McGlumphy EA. Effect of alendronate on endosseous implant integration: an in vivo study in rabbits. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64:1005-9.
27. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65:415-23.
28. Keim RG. Bisphosphonate in orthodontics. *JCO.* 2006;11:403-4.
29. DrugLib.Com [Internet]. Drug information portal©2006-2012 [updated March 2010; cited 2012 21 April]. Available from: <http://www.druglib.com/druginfo/actonel/>.
30. Kamoh AK, Ogle O. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws—A Case Report. *Compendium.* 2012;33(5) [Internet]. Available from: <http://www.dentalaegis.com/cced/2012/05/bisphosphonate-related-osteonecrosis-of-the-jaws-a-case-report>.
31. Omedian H, Park K. Introduction to hydrogel. In: Ottenbrite RM, editors. *Biomedical Applications*

- of Hydrogel Handbook. New York: Springer Science; 2010.p.1-9.
32. Pazoglous ES, Parthasarathy A. Bionanotechnology. San Rafael: Morgan & Claypool; 2007.
33. Young S, Wong M, Tabata Y, Mikos AG. Gelatin as a delivery vehicle for the controlled release of bioactive molecules. *J Control Release*. 2005;109:256-74.
34. Bregg RK. *Current Topics in Polymer Research*. New York: Nova Science Publishers Inc; 2005.
35. Ishida K, Kuroda R, Miwa M, Tabata Y, Hokugo A, Kawamoto T, et al. The regenerative effects of platelet-rich plasma on meniscal cells in vitro and its in vivo application with biodegradable gelatin hydrogel. *Tissue Eng*. 2007;13:1103-12.
36. Ganji F, Farahani EV. Hydrogels in controlled drug delivery systems. *Iranian Polymer J*. 2009;18:63-88.
37. Arora M. *Filled Elastomers Drug Delivery Systems*. Berlin: Springer-Verlag; 2002.
38. Forough R. *New Frontiers in angiogenesis*. Dordrecht: Springer; 2006.