

مقایسه اثر کپسول پیاسکلدین و پلاسبو در درمان پریودنتیت مزمن بعد از فاز اول درمان بیماری پریودنتال

دکتر محمد توکلی^۱، دکتر الهام وزیری^۲، دکتر مژده مهدی زاده^۳، دکتر جابر یقینی*

چکیده

مقدمه: پیاسکلدین یکی از داروهایی است که می‌تواند علائم بیماری پریودنتال را تخفیف دهد. هدف از این مطالعه بررسی اثرات کلینیکی این دارو در درمان پریودنتیت مزمن بود.

مواد و روش‌ها: ۲۴ بیمار مبتلا به پریودنتیت مزمن به طور تصادفی به دو گروه ۱۲ نفری تقسیم شدند و شاخص‌های کلینیکی و رادیوگرافیکی شامل Probing Pocket Depth (PPD)، Bleeding index (BI)، Plaque Index (PI)، Clinical Attachment level (CAL) و دانسیته‌ی استخوان‌های اسفنجی و متراکم در آنها اندازه‌گیری شد. سپس برای همه فاز I درمان انجام گرفت و برای افراد گروه پلاسبو ۱ بار در روز به مدت ۶ ماه تجویز شد. بیماران در جلسات فراخوانی در فواصل ۱، ۲، ۴ و ۶ ماه جهت ثبت شاخص‌های مذکور مورد معاینه قرار گرفتند. در نهایت داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون t زوج مورد آنالیز آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: مقدار متوسط شاخص‌های CAL، PPD، BI، PI و تراکم استخوان اسفنجی و متراکم در دو گروه مورد و شاهد بعد از ۶ ماه تفاوت معنی‌داری نداشت (به ترتیب p value = ۰/۰۸۹، p value = ۰/۸۶۱، p value = ۰/۱۳۴، p value = ۰/۴۸۵، p value = ۰/۸۶۴).

نتیجه‌گیری: نتایج به دست آمده از این مطالعه استفاده از پیاسکلدین را در درمان پریودنتیت مزمن توجیه نمی‌کند، اما با توجه به تأکید مطالعات دیگر به تأثیر و کارایی این داروی خوراکی در درمان پریودنتیت و استئوآرتروز، انجام مطالعات بیشتر در این باره پیشنهاد می‌گردد.

کلید واژه‌ها: پریودنتیت مزمن، پیاسکلدین، پلاک، عمق پروبینگ، سطح اتصال کلینیکی، دانسیته استخوان.

* استادیار، گروه پریودنتولوژی، عضو مرکز تحقیقات دندانپزشکی دکتر ترابی‌نژاد، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
J-Yaghini@dnt.mui.ac.ir

۱: استادیار، گروه پریودنتولوژی، عضو مرکز تحقیقات دندانپزشکی دکتر ترابی‌نژاد، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۲: پریودنتیست

۳: استادیار، گروه رادیولوژی، عضو مرکز تحقیقات دندانپزشکی دکتر ترابی‌نژاد، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

این مقاله در تاریخ ۸۶/۴/۱۷ به دفتر مجله رسیده، در تاریخ ۸۶/۵/۲۲ اصلاح شده و در تاریخ ۸۶/۶/۱۹ تأیید گردیده است.

مجله دانشکده دندانپزشکی اصفهان
۱۳۸۶، ۳(۳)، ۱۳۱ تا ۱۳۶

مقدمه

پریودنتیت مزمن بیماری التهابی نسوج پریودنتال است که از نظر کلینیکی با تغییر در رنگ، شکل، قوام و خصوصیات سطحی لثه، خونریزی حین پروبینگ، تشکیل پاکت‌های پریودنتال، خروج چرک، جداشدگی اتصالات (Attachment Loss) و آگزودای آماسی از شیار لثه و تخریب استخوان و لقی دندان مشخص می‌شود. تهاجم عوامل التهابی به سمت استخوان و به دنبال آن تخریب استخوان نشان‌دهنده تبدیل ژینژیویت به پریودنتیت است. به طور کلی تخریب نسوج پشتیبان در بیماری‌های پریودنتال به دو علت اتفاق می‌افتد: حضور عوامل التهابی و ترومای ناشی از اکلوژن. در هر صورت شایعترین علت تخریب استخوان در بیماری‌های پریودنتال گسترش التهاب از لثه‌ی مارژینال به نسوج پشتیبان است. در بیماری‌های پریودنتال پاسخ ایمنی میزبان در برابر پلاک میکروبی مانند یک شمشیر دو لبه است؛ یعنی گاهی به جای آن که باعث محدود کردن عوامل مهاجم شود، باعث تخریب می‌گردد[۱]. به عنوان مثال می‌توان به واسطه‌های التهابی اشاره نمود که در طی پاسخ التهابی میزبان ضد پلاک میکروبی تولید می‌شوند، ولی منجر به تخریب بافت نیز می‌گردند؛ از جمله پروتئینازها (MMP_1 و MMP_2)، سایتوکین‌ها (IL_1 و TNF) و پروستاگلاندین‌ها (PGE_2) [۲].

بیماری‌های پریودنتال را به روش‌های مختلف و متنوعی درمان می‌نمایند که از آن جمله می‌توان به جرم‌گیری، کورتاژ، انواع جراحی‌ها، استفاده از مواد پیوندی و غشاها اشاره کرد. در حال حاضر اساس درمان‌های پریودنتال در اعمال مکانیکی مانند جرم‌گیری و تسطیح ریشه است، ولی در کنار دبریدمان مکانیکی که بر روی دندان‌ها صورت می‌گیرد، نشان داده شده است که شیمی‌درمانی و از جمله داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی نیز می‌تواند التهاب و تخریب استخوان را کاهش دهد [۳].

اگرچه ارتباط مقدار داروی ضدالتهابی غیر استروئیدی که به طور سیستمیک مصرف شده است، در جهت کاهش روند تحلیل استخوان در بیماری‌های پریودنتال موفقیت‌آمیز بوده است، ولی اثرات این داروها بدون عوارض جانبی (مهمتر از همه عوارض گوارشی) نیست [۴]. بنابراین استفاده از دارویی با حداقل عوارض

سیستمیک و حداکثر مزایا برای بهبود وضعیت پریودنتال بیمار قابل بحث و بررسی است.

طبق تحقیقات انجام شده پیاسکلدین که یک محصول دارویی با منشأ گیاهی بوده، مرکب از دو ماده مؤثر Avacado (گونه‌ای میوه گیاهی) و Soybean (دانه سویا) به نسبت ۱-۲ می‌باشد، دارای اثرات سازنده بافت‌همبندی است و باعث مهار کلاژناز نوع II و PGE_2 می‌شود [۵]. همچنین این دارو تولید ژلاتیناز A (MMP_2) و Stromelysin (MMP_3) را کاهش می‌دهد و باعث محافظت در برابر اثرات مخرب ناشی از ایجاد IL_1B ایجاد شده در حین بیماری پریودنتال می‌شود [۶].

با توجه به افزایش روزافزون بیماری‌های پریودنتال در جامعه و همچنین گریزان بودن بسیاری از بیماران پریودنتال از جراحی پریو به خاطر استرس و هزینه‌های سنگین جراحی و همچنین ایجاد عوارض معده و روده‌ای در هنگام استفاده از داروهای NSAIDS، هدف از این بررسی یافتن روش مناسبی جهت متوقف ساختن تحلیل استخوان آلوئول و نگهداری دندان به مدت طولانی بدون نیاز به اعمال جراحی و با استفاده از دارویی با عوارض کمتر به همراه جرم‌گیری و تسطیح ریشه بود. قابل ذکر است که تا کنون مطالعه مشابه کلینیکی در این باره در ایران انجام نشده است.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه که یک مطالعه کارآزمایی بالینی است و در فاصله سالهای ۸۵-۱۳۸۴ انجام گرفت، ۲۴ بیمار (۲۱ زن و ۳ مرد) مراجعه کننده به بخش پریو دانشکده دندانپزشکی دانشگاه اصفهان که دارای بیماری پریودنتیت مزمن متوسط تا پیشرفته همراه با عمق پاکت ۴-۶ میلی‌متر و Bleeding on probing (BOP) در حداقل ۲ منطقه دندانی در هر کوادرانت و بین سنین ۳۰-۴۰ سال بودند، انتخاب شدند. در صورت وجود هر کدام از موارد زیر در بیماران مراجعه کننده، بیمار از مطالعه خارج می‌شد؛ وجود هر نوع بیماری سیستمیک، مصرف هر گونه دارو، بارداری و شیردهی، انجام هر گونه درمان پریودنتال در ۶ ماه گذشته، تشخیص وجود بیماری پریودنتیت مهاجم، درمان ارتودنسی که

در حال حاضر انجام می‌شود، سیگاری بودن، استفاده از آنتی‌بیوتیک سیستمیک (حداقل در ۶ هفته گذشته) و یا کورتیکواستروئید.

در جلسه اول مراجعه بیمار، پرونده بیمار، که شامل اطلاعات فردی شخص بود، وارد شد و پس از آگاه نمودن بیماران در مورد مراحل کار از آنها رضایت‌نامه‌ای در جهت آگاهی از داروی مورد استفاده در طرح مورد نظر نیز گرفته شد. در مرحله بعد میزان عمق پاکت و میزان حد چسبندگی توسط پروب ویلیامز اندازه‌گیری شد و به جهت کنترل وضعیت التهابی ناحیه مورد آزمایش از Bleeding point index score استفاده شد. وضعیت بهداشت دهان بیمار نیز با استفاده از (O' Leary plaque Index) ارزیابی شد [۷]. سپس رادیوگرافی R.V.G در ناحیه مولرهای راست فک پایین بیمار توسط نگهدارنده XCP به روش موازی با استفاده از دستگاه پلن مگا به مدت ۰/۰۳ تا ۰/۰۵ ثانیه و تحت شرایط ۱۰ mA و ۶۳ kvp انجام گرفت. تصاویر اسکن شده با استفاده از نرم‌افزار signus imaging DDR (sorex sinline) آنالیز و دانسیتومتری گردید. بعد از اتمام معاینات کلینیکی و پاراکلینیکی برای بیماران جرم‌گیری فوق و زیرلثه‌ای و Root planning در تمام دهان توسط قلم دستی و دستگاه کویترون EMS از نوع پیزوالکتریک انجام گرفت. سپس برای کلیه بیماران آموزش بهداشت انجام شد. آموزش بهداشت دهان شامل مسواک زدن به روش Modified stillman [۷] و استفاده از نخ دندان بود.

بیست و چهار بیمار انتخاب شده به صورت تصادفی به دو گروه آزمایش و شاهد تقسیم شدند. سپس به گونه‌ای که نه بیمار و نه دندان‌پزشک متوجه نوع داروی مصرفی بشوند، پیاسکلدین در اختیار گروه آزمایش و دارونما در اختیار گروه شاهد قرار گرفت و برای مدت ۶ ماه هر روز یک عدد کپسول برای گروه‌ها تجویز شد. به بیماران توصیه می‌شد روزانه یک عدد کپسول مورد مطالعه را همراه غذا به صورت خوراکی مصرف نمایند.

در فواصل ۱، ۲، ۴ و ۶ ماه بیماران تحت معاینه مجدد قرار

گرفتند و BI و PI، عمق پاکت و حد چسبندگی کلینیکی آنها در پرونده ثبت گردید. در طول جلسات پی‌گیری بهداشت دهان بیمار به طور کامل کنترل و در صورت نیاز عمل جرم‌گیری و برساز انجام می‌شد. در نهایت بعد از ارزیابی شاخص‌های مورد نظر، داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS و آزمون Paired t test مورد آنالیز قرار گرفت.

یافته‌ها

اطلاعات به دست آمده از آزمون Paired t test نشان داد که بین میانگین عمق پاکت‌ها در زمان‌های ۰ و ۶ ماه بعد در هر گروه تفاوت معنی‌دار وجود داشت (p value = ۰/۰۰۲). همچنین بین میانگین حد چسبندگی کلینیکی در زمان‌های ۰ و ۶ ماه بعد در هر گروه تفاوت معنی‌دار وجود داشت (p value = ۰/۰۰۳). بین میانگین شاخص‌های کلینیکی PI و BI در زمان‌های صفر و ۶ ماه بعد نیز در گروه آزمایش تفاوت معنی‌دار وجود داشت (p value = ۰/۰۰۲).

اطلاعات به دست آمده از آزمون Paired t test نشان داد که بین میانگین شاخص‌های کلینیکی PI و BI در زمان‌های صفر و ۶ ماه بعد در گروه شاهد تفاوت معنی‌دار وجود داشته است (p value = ۰/۰۰۳). همچنین بین میانگین دانسیته رادیوگرافی استخوان اسفنجی (p value = ۰/۰۰۱) و متراکم (p value < ۰/۰۰۱) در زمان‌های صفر و ۶ ماه بعد در گروه شاهد تفاوت معنی‌دار وجود داشت.

بین میانگین عمق پاکت (p value = ۰/۸۶۱)، حد چسبندگی کلینیکی (p value = ۰/۱۳۴) BI، (p value = ۰/۰۸۹) PI، (p value = ۰/۱۳) و دانسیته استخوان اسفنجی (p value = ۰/۴۸۵) و متراکم (p value = ۰/۸۶۴) در زمان‌های ۰ و ۶ ماه بعد در گروه آزمایش و شاهد تفاوت معنی‌دار وجود نداشت (جدول ۱). در ضمن قابل ذکر است از آن جایی که آنالیز نتایج ماه‌های ۱، ۲ و ۴ باعث پیچیده شدن تجزیه و تحلیل داده‌ها می‌گردید، نتایج این ماه‌ها آنالیز نشد و به آنها اشاره‌ای هم نشده است.

جدول ۱: مقایسه میانگین عمق پاکت، حد چسبندگی کلینیکی، (BI) Bleeding Index، (PI) Plaque Index، دانسیته استخوان اسفنجی و متراکم به تفکیک زمان و گروه و نتیجه آزمون‌ها

P	SRP+Placebo	SRP+Piasclidine	شاخص آماری	
			متغیر	زمان
۰/۳۸۳	۲/۷۹ ± ۰/۶۰	۲/۶۸ ± ۰/۲۸	شروع مطالعه	عمق پاکت
۰/۸۶۱	۲/۱۳ ± ۰/۲۷	۲/۱۲ ± ۰/۳۶	۶ ماه بعد	
۰/۴۴۵	۲/۶۱ ± ۰/۷۶	۲/۷۳ ± ۰/۸۹	شروع مطالعه	حد چسبندگی کلینیکی
۰/۱۳۴	۲/۰۵ ± ۰/۵۳	۲/۲۵ ± ۰/۸۷	۶ ماه بعد	
۰/۶۹۴	۶۵/۰۰ ± ۳۰/۸۶	۷۱/۳۰ ± ۳۹/۰۹	شروع مطالعه	BI
۰/۰۸۹	۲۲/۱۰ ± ۹/۹۰	۱۱/۶۰ ± ۱۵/۵۶	۶ ماه بعد	
۰/۰۹۷	۸۸/۰۰ ± ۱۶/۵۸	۹۷/۹۰ ± ۶/۶۴	شروع مطالعه	PI
۰/۱۳۰	۱۲/۹۰ ± ۴/۷۷	۸/۴۰ ± ۷/۶۰	۶ ماه بعد	
۰/۸۶۸	۹۱/۹۰ ± ۳۳/۴۸	۸۹/۳۰ ± ۳۵/۳۹	شروع مطالعه	دانسیته استخوان اسفنجی
۰/۴۸۵	۱۰۷/۳۶ ± ۳۲/۶۳	۹۷/۰۰ ± ۳۲/۶۳	۶ ماه بعد	
۰/۷۹۳	۱۱۲/۰۳ ± ۳۴/۹۸	۱۱۶/۲۳ ± ۳۵/۵۷	شروع مطالعه	دانسیته استخوان متراکم
۰/۸۶۴	۱۲۶/۰۶ ± ۲۹/۶۸	۱۲۸/۰۳ ± ۲۰/۱۱	۶ ماه بعد	

بحث

در این مطالعه اثر داروی گیاهی پیاسکلدین در درمان پریودنتیت با توجه به تأثیر آن در تعدیل پاسخ میزبان بررسی شده است. متغیرهای بررسی شده در این مطالعه CAL، PPD، BI، PI و دانسیته استخوان می‌باشد.

در این مطالعه PI به عنوان شاخصی برای رعایت بهداشت بررسی شد تا مشخص گردد که آیا تفاوت در میزان رعایت بهداشت منجر به محدودش کردن نتایج مطالعه گشته است یا خیر. ایده بررسی این متغیر از مطالعه Satravaha و همکاران [۸] گرفته شد که تأثیر دو داروی گیاهی C.asiatica و P.granatum را در درمان بیماریهای پریودنتال بررسی کردند. در این مطالعه میزان PI در همه بیماران در فاز I درمان اعم از شاهد و مورد حدود ۲۰-۱۰٪ بود و تفاوت معنی‌داری نداشت و تا انتهای مطالعه نیز در همین محدوده ثابت نگه داشته شد. بنابراین سطح پلاک در این مطالعه نمی‌توانست به عنوان یک فاکتور محدودش کننده باشد.

در مطالعه حاضر میزان BOP از ابتدا تا انتهای درمان در گروه مورد به طور متوسط به مقدار ۶۰ درصد و در گروه شاهد به مقدار ۴۰ درصد کاهش پیدا کرد که اگرچه این کاهش در گروه مورد بیشتر می‌باشد، ولی تفاوت BOP در این دو گروه

معنی‌دار نبود ($p \text{ value} = ۰/۰۸۹$). این نتیجه با نتیجه مطالعات Caton و همکاران [۹] و نیز Norak و همکاران [۱۰] که کاهش معنی‌دار BOP را بعد از استفاده از داکسی‌سایکلین گزارش نمودند، مغایر است. این مغایرت تاحدی مربوط به تفاوت در نوع داروهای مورد استفاده است (اگرچه که همه آنها از طریق تعدیل پاسخ ایمنی میزبان عمل می‌نماید) و تاحدی هم مربوط به تعداد کمتر بیماران مورد مطالعه در مطالعه حاضر می‌باشد.

در این مطالعه میزان PPD از ابتدا تا انتهای مطالعه در گروه مورد ۰/۵ میلی‌متر و در گروه شاهد ۰/۶ میلی‌متر کاهش پیدا کرد و CAL نیز از ابتدا تا انتهای مطالعه به طور متوسط به میزان ۰/۵ میلی‌متر در گروه مورد و ۰/۶ میلی‌متر در گروه شاهد کاهش پیدا کرد. اگرچه میزان کاهش PPD و CAL در گروه شاهد بیشتر می‌باشند، ولی تفاوت PPD ($p \text{ value} = ۰/۸۶۱$) و CAL ($p \text{ value} = ۰/۱۳۴$) در گروه مورد و شاهد معنی‌دار نبود. این نتایج با نتایج مطالعه Caton و همکاران [۹] و نیز Norak و همکاران [۱۰] که اثر داکسی‌سایکلین و مطالعه Sastravah و همکاران [۸] که اثر دو داروی گیاهی Cwntella asiatica و Punica Granatum را در درمان بیماری‌های پریودنتال بررسی نمودند، متفاوت است.

این تفاوت نیز با همان دلیل که در مورد BOP ذکر شد، قابل توجیه است.

دانشیته استخوان اسفنجی در این مطالعه از ابتدای مطالعه تا انتهای آن به طور متوسط به میزان ۸ در گروه مورد و به میزان ۱۶ در گروه شاهد افزایش یافت. دانشیته استخوان مترکم از ابتدا تا انتهای مطالعه به طور متوسط به میزان ۱۲ در گروه مورد و به میزان ۱۴ در گروه شاهد افزایش پیدا کرد. میزان دانشیته استخوان اسفنجی (p value ۰/۴۸۵) و مترکم (p value = ۰/۸۶۴) در این پژوهش از ابتدا تا انتهای مطالعه در گروه مورد و شاهد تفاوت معنی داری نداشت. در مطالعات مشابه این متغیر مورد بررسی قرار نگرفته است.

اگرچه مطالعه Kut و همکاران [۱۱] که در سال ۱۹۹۸ به صورت Invitro انجام شد، نشان داد که پیاسکلدین می تواند همه انواع رشته های الاستیک را از تخریب توسط Human Leukocyte Elastase (HLE) حفظ کند و در سال ۲۰۰۱ همین محقق و همکارانش [۶] در طی مطالعه Invivo دیگری نشان دادند که پیاسکلدین می تواند مانع از اثر IL-1 β و MMP_{2,3} گردد و همچنین مطالعات Mauviel و همکاران در سال ۱۹۹۱ [۱۲]، Henrotin و همکاران در سال ۱۹۹۷ [۱۳]، Maheu و همکاران در سال ۱۹۹۸ [۱۴] و Appelboom و همکاران در سال ۲۰۰۱ [۱۵] ثابت کردند که پیاسکلدین می تواند با واسطه اثر مهارى خود بر روى IL-1 β در درمان استئوآرتریت مؤثر باشد، اما نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر استفاده از پیاسکلدین در درمان پریودنتیت را توجیه نمی نماید. تفاوت نتایج این مطالعه و مطالعات فوق می تواند به علل زیر باشد:

مطالعات مذکور بر روى پریودنتیت Invitro بودند، در حالی که این مطالعه Invivo بود در نتیجه شرایط محیطی این مطالعات با هم متفاوت است و در مطالعه Invivo شرایط دیگری نیز بر محیط مطالعه اثر می گذارند. مطالعات Invivo موجود نیز بیماری استئوآرتریت را بررسی کردند که در این مورد

نیز شرایط مطالعه حاضر متفاوت است.

تفاوت میانگین ها در گروه مورد و شاهد قبل از انجام فاز I و ۶ ماه بعد از تجویز دارو در اندازه گیری های CAL، PPD، BOP و دانشیته استخوان با آزمون میانگین های مستقل حاکی از آن است که گروه مورد و شاهد در میزان CAL، PPD، BOP و دانسته تفاوت آماری قابل ملاحظه ای نداشتند (P > ۰/۰۵)، با توجه به نتایج به دست آمده، استفاده از پیاسکلدین برای درمان بیماری پریودنتیت پیشنهاد نمی شود اما این بدان معنی نیست که این مطالعه مؤثر بودن پیاسکلدین در درمان پریودنتیت مزمن را نفی می کند؛ از آن جایی که مطالعه Caton و همکاران [۹] و نیز Novak و همکاران بر روى داکسی سایکلین [۱۰] و Sastravaha و همکارانش [۸] که بر نقش دارو در تعدیل پاسخ میزبان تأکید ورزیدند و مطالعات دیگری که بر روى درمان بیماران پریودنتیت به صورت Invitro انجام شده است و همچنین مطالعات دیگری که معتقدند پیاسکلدین با مهار IL₁ و دیگر واسطه های تخریب بافتی در بهبود استئوآرتریت مؤثرند، پیشنهاد می شود که به دلیل آشکار شدن تأثیر تعدیل پاسخ میزبان در بهبودی اثرات مخرب پریودنتیت، مطالعات Invitro بیشتری با تعداد نمونه وسیع تر و زمان مطالعه طولانی تر برای نفی یا تأیید اثر پیاسکلدین در درمان پریودنتیت مزمن انجام گیرند و همچنین به همین منظور مارکرهاى ایمونولوژیک مایع شیار لثه توسط کیت های تشخیصی پریودنتال متعاقب استفاده از داروی Piascledine بررسی گردند.

نتیجه گیری

نتایج به دست آمده در این مطالعه استفاده از پیاسکلدین را برای درمان بیماری پریودنتیت توجیه نمی کند، مگر این که مطالعات بیشتری با تعداد نمونه وسیع تر و زمان مطالعه طولانی تری برای نفی یا تأیید اثر پیاسکلدین در درمان پریودنتیت مزمن انجام گیرند.

References

1. Kinane DF, Berglundh TM, Lindde J. Host Parastie Interaction in Periodontal disease. In: Lindhe J, Karring T, Lang NP, Editors. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 4th ed. Copenhagen: Blackwell Munk sgaard; 2003;160-7.
2. Haake SK, Nisengard RJ, Newman MG, Miyasake KT. Microbial Interaction with the host in periodontal disease. In: Newman MG, Takei H, Carranza FA, Editors. *Carranza's Clinical Peridontology*. 9th ed. Philadelphia: WB. Saunders; 2002.p.140-2.
3. Aboul-Dahab O. A clinical evaluation of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS) as adjuncts in the management of periodontal disease. *Egypt Dent J* 1993; 39(3):511-8.
4. Dugowson CE, Gnanashanmugam P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2006; 17(2):347-54.
5. Thedosaki J. American's joint health expert. Supplements. [cited 26 Apr 2006]. Available from URL: <http://www.drtheo.com/>.
6. Kut-Lasserre C, Miller CC, Ejeil AL, Gogly B, Dridi M, Piccardi N, et al. Effect of avocado and soybean unsaponifiables on gelatinase A (MMP-2), stromelysin 1 (MMP-3), and tissue inhibitors of matrix metalloproteinase. *J Periodontol* 2001; 72(12):1685-94.
7. Dorothy AP. Plaque control for the Periodontal patient. In: Newman MG, Takei H, CarranzaFA, Editors. *Carranza's Clinical Peridontology*. 9th ed. Philadelphia: WB. Saunders; 2002.p.658-9,669-70.
8. Sastravaha G, Gassmann G, Sangtherapitikul P, Grimm WD. Adjunctive periodontal treatment with *Centella asiatica* and *Punica granatum* extracts in supportive periodontal therapy. *J Int Acad Periodontol* 2005; 7(3):70-9.
9. Caton JG, Ciancio SG, Blieden TM, Bradshaw M, Crout RJ, Hefti AF, et al. Subantimicrobial dose doxycycline as an adjunct to scaling and root planing: post-treatment effects. *J Clin Periodontol* 2001; 28(8):782-9.
10. Novak MJ, Johns LP, Miller RC, Bradshaw MH. Adjunctive benefits of subantimicrobial dose doxycycline in the management of severe, generalized, chronic periodontitis. *J Periodontol* 2002; 73(7):762-9.
11. Kut C, Assoumou A, Dridi M, Bonnefoix M, Gogly B, Pellat B, et al. Morphometric analysis of human gingival elastic fibres degradation by human leukocyte elastase protective effect of avocado and soybean unsaponifiables (ASU). *Pathol Biol (Paris)* 1998; 46(7):571-6.
12. Mauviel A, Loyau G, Pujol JP. [Effect of unsaponifiable extracts of avocado and soybean (Piasclidine) on the collagenolytic action of cultures of human rheumatoid synoviocytes and rabbit articular chondrocytes treated with interleukin-1]. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1991; 58(4):241-5.
13. Henrotin Y, Labasse A, Zheng S, De Groote D, Jaspar JM, Guillou B, et al. The effect of Avocado and soybean unsaponifiables on freshly isolated human articular chondrocytes. *Arthritis and Rheumatism* 1997;40(9):31-9.
14. Maheu E, Mazieres B, Valat JP, Loyau G, Le L, X, Bourgeois P, et al. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial with a six-month treatment period and a two-month follow up demonstrating a persistent effect. *Arthritis Rheum* 1998; 41(1):81-91.
15. Appelboom T, Schuermans J, Verbruggen G, Henrotin Y, Reginster JY. Symptoms modifying effect of avocado/soybean unsaponifiables (ASU) in knee osteoarthritis. A double blind, prospective, placebo-controlled study. *Scand J Rheumatol* 2001; 30(4):242-7.