

# Primjena hijaluronske kiseline u dentalnoj medicini

Marina Rukavina<sup>1</sup>

Jurica Matijević, dr. med. dent.<sup>2</sup>

Prof. dr. sc. Nada Galić<sup>2</sup>

[1] studentica 5. godine

[2] Zavod za endodonciju i restaurativnu stomatologiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Hijaluronsku kiselinu su 1934. godine otkrili Karl Meyer i John Palmer, znanstvenici na Columbia University u New York-u izoliravši je iz staklastog želatinoznog dijela goveđeg oka. Nazvali su je hijaluronska kiselina, što potječe od dviju riječi: grčke riječi hyalos (staklo) i uronske kiseline. Naime, hijaluronska kiselina je sadržavala dvije šećerne molekule, od kojih je jedna bila uronska kiselina (1).

Hijaluronsku kiselinu, komercijalnog naziva hijaluronan ili hijalouron (hyaluronic acid - HA), prirodno nalazimo u ljudskom tijelu. Prisutna je u spojnicima i koži, živčanom tkivu, epitelnom tkivu, sinovijalnoj tekućini, hrskavičnom tkivu, pupkovini i krvi. Osim u estetske svrhe pomlađivanja i uljepšavanja, o čemu se u svijetu i u nas sve više govori, hijaluronsku kiselinu karakterizira široka mogućnost primjene. Koristi se u dermatologiji (Slike 1 i 2), oftalmologiji, ortopediji te u dentalnoj medicini, gdje ima višestruku primjenu.

Zbog svojih svojstava uspješno se primjenjuje u endodonciji i restaurativnoj dentalnoj medicini, parodontologiji (Slika 3), oralnoj medicini, mobilnoj i fiksnoj protetici (Slike 4 i 5), oralnoj kirurgiji, implantologiji, dječjoj i preventivnoj dentalnoj medicini (Slika 6) (2, 3, 4, 5).

## Sastav, građa i osobine hijaluronske kiseline

HA je prirodni mukopolisaharid iz skupine glikozaminoglikana. Izgrađena je od glukuronske kiseline i N-acetilglukozamina, kemijske formule  $[C_{14}H_{20}ONNaO_{11}]_n$  (Slika 7). Molekula je nerazgranata i visoke je relativne molekulske mase (2000-3000 disaharidnih jedinica po lancu). Glikozaminoglikani i HA su zapravo elastična hidratizirana punila izvanstaničnog prostora. Zbog kemijske strukture i ponašanja u otopinama, jedan gram glikozaminoglikana sposoban je na sebe vezati čak 50 grama vode. Zahvaljujući ovakvoj sposobnosti retencije

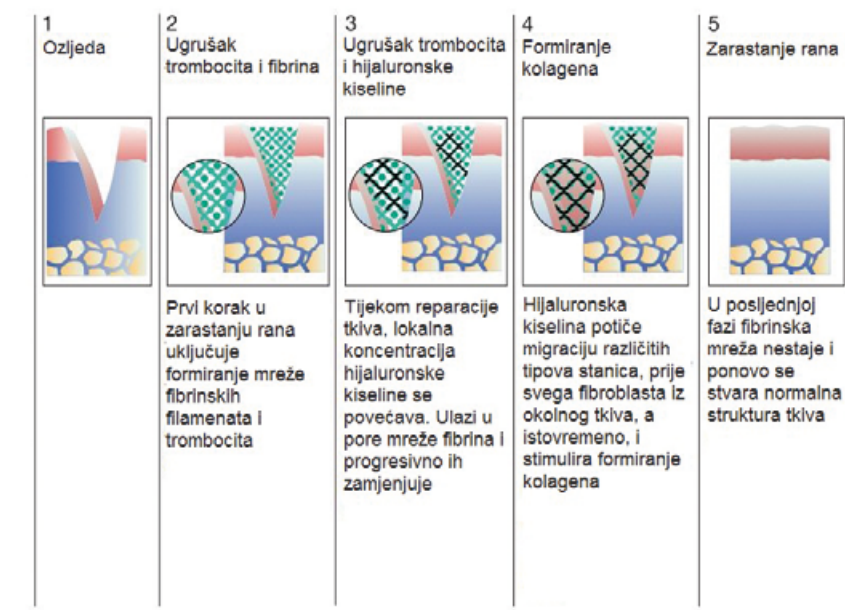
vode, HA već pri malim koncentracijama u vodenim otopinama formira hidratizirani gel koji je izrazito otporan na kompresiju. U ekstracelularnom matriksu tkiva mreža HA djeluje kao barijera prometu tekućine, difuziji otopljenih tvari i prolazu mikroorganizama, djelujući na ovaj način u okviru prirodne imunosti (3, 4, 5).

## Primjena hijaluronske kiseline u higijeni i njezi usne šupljine

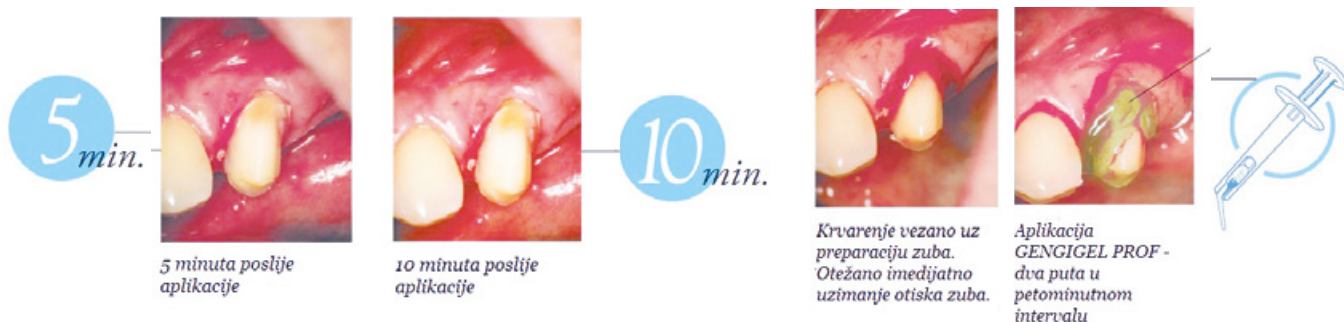
Zbog antibakterijskog djelovanja, kao i inhibicije stvaranja plaka, HA se koristi u održavanju higijene i svakodnevnoj njezi usne šupljine. Dokazano je djelovanje HA na *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* i *Prevotella intermedia* bakterijske vrste in vitro, dok je in vivo 0,025% HA inhibirala formiranje plaka pri čemu je učinkovitost bila slična onoj 0,2% klorheksidina. Obzirom da se ne preporučuje korištenje klorheksidina dulje od 2 tjedna zbog mogućih nuspojava (diskoloracije zubi, promjena okusa), HA se može prim-



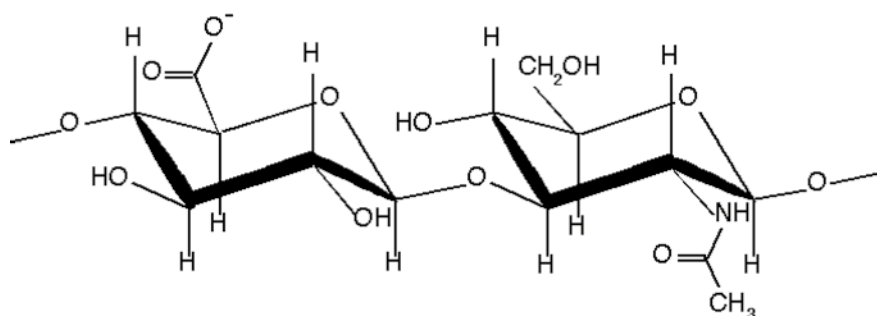
Slika 1. i 2. Regeneracija tkiva uz hijaluronsku kiselinu. Preuzeto iz (41).



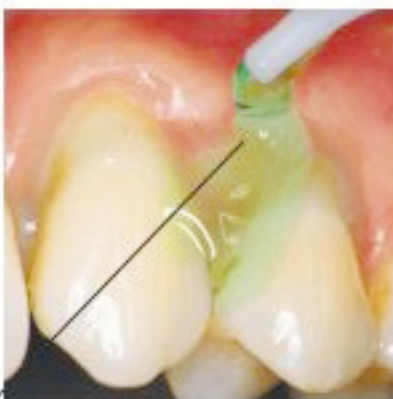
Slika 3. Djelovanje hijaluronske kiseline na ozlijeđenu gingivu. Preuzeto iz (41).



Slika 4. i 5. Hemostatski učinak hijaluronske kiseline. Preuzeto iz (41).



Slika 7. Strukturna formula hijaluronske kiseline. Preuzeto iz (40).



Slika 6. Antiedematozno i antiinflamatorno djelovanje hijaluronske kiseline. Preuzeto iz (41).

jenjivati i svakodnevno bez opasnosti od nuspojava (5,6).

#### Primjena hijaluronske kiseline u oralnoj medicini

U oralnoj medicini HA se prvenstveno koristi kao zamjena za slinu u slučaju kserostomije, pri čemu su njena viskoelastična svojstva idealna. Do smanjenog lučenja sline može doći uslijed niza sustavnih bolesti, farmakoterapije različitim lijekovima, radio-terapije te bolesti žlijezda slinovnica (7). Kod onkoloških pacijenata zbog kemoterapije i radioterapije dolazi do oralnog mukozitisa – bolne upale sluznice usne šupljine karakterizirane otežanom prehranom i hidratacijom. HA je pokazala blagotvorno djelovanje kod oralnog mukozitisa u vidu smanjivanja intenziteta boli, ali i inhibicije kolonizacije mikroorganizmima (*Candida* sp., *Enterococcus faecalis*) (8). Rekurentne aftozne ulceracije i oralne ulceracije kod Behçet-ove bolesti dobro su reagirale na terapiju 0,2% gelom HA (kraće vrijeme trajanja lezija, smirivanje upalnih znakova) (9). Kod aktiničkog heilitisa, prekancerozne lezije usnice, preporučuje se korištenje diklofenaka u gelu HA kao oblika konzervativne, topikalne terapije. U usporedbi s kortikosteroidima, HA kod rizičnih skupina ima prednost u topikalnoj primjeni u usnoj šupljini kod oralnih ulceracija (trudnice, djeca) (10, 11).

#### Primjena hijaluronske kiseline u oralnoj kirurgiji

Zbog blagog protuupalnog djelovanja, smirivanja krvarenja, sprječavanja kolo-

nizacije bakterija kao i poticanja cijeljenja može se primijeniti tijekom oporavka nakon svih operativnih zahvata: alveotomije, ekstrakcije zuba te u postimplantacijskom razdoblju (3, 5, 12, 13). Dokazano je brže cijeljenje postekstrakcijske rane (kosti) korištenjem Na-hijaluronata, pri čemu dolazi do blokiranja antagonista koštanih morfogenetskih proteina. (13). U postimplantacijskom razdoblju preporučuje se korištenje HA u održavanju higijene mekih tkiva oko dentalnih implantata, posebno onih imedijatno opterećenih (14). Kod nadomještanja kosti (sinus lifting, koštani defekti) HA se može koristiti kao nosač umjetne kosti, a otvara se mogućnost primjene HA kao matriksa – nosača koštanih morfogenetskih proteina (15, 16, 17). Kod poremećaja temporomandibularnog zgloba, HA je pokazala djelovanje usporedivo terapijom glukokortikoidima (18). Novija istraživanja otvaraju mogućnost uporabe HA u ubrzanju oseointegracije implantata modifikacijom površine implantata HA (19).

#### Primjena hijaluronske kiseline u parodontologiji

Zbog sudjelovanja u reparativnim mehanizmima i oslobađanja u slučaju destrukcije tkiva, koncentracija HA u gingivnoj tekućini sukladna je intenzitetu i stupnju upalnih zbivanja zahvaćenog zuba (20). Osim u svakodnevnom održavanju oralne higijene i u slučaju pojave gingivitisa indicirano je korištenje HA uz mjere kemijske i mehaničke kontrole plaka. HA će smanjiti intenzitet krvarenja, djelovat će zaštitno,

blago protuupalno i potaknuti regeneraciju gingive (6, 8, 21). U slučaju uznepredovalog parodontitisa, primjena HA uz konzervativnu terapiju dala je bolje rezultate u odnosu na kontrolnu skupinu u vidu intenzivnijeg cijeljenja, smanjivanja krvarenja na sondiranje te smanjivanja dubine parodontnih džepova (21, 22). U vođenoj tkivnoj regeneraciji, kao i pri operativnim zahvatima autologne transplantacije kosti, HA je pokazala dobre kliničke rezultate (23, 24).

**Hijaluronska kiselina u dječjoj, konzervativnoj i restaurativnoj dentalnoj medicini**

Kod djece se HA može koristiti pri nicanju zubi za smirivanje bolne i upaljene gingive. Također, sva oštećenja i stanja koja dovode do nadražaja sluznice usne šupljine predstavljaju indikaciju za topikalno korištenje HA u obliku gela ili otopine (gingivitis, postekstrakcijske rane, operativni zahvati, ozljede sluznice). Kod upala i ulceracija usne šupljine bilo bi dobro koristiti HA umjesto topikalnih kortikosteroida (osim ako nije apsolutno nužno). HA se može koristiti i kao dodatno sredstvo u održavanju oralne higijene (5).


**Primjena hijaluronske kiseline pri postupku direktnog prekrivanja pulpe (DPP)**

U mnogim je istraživanjima, kako na ljudskim zubima tako i na zubima primata, ustanovljeno da vitalitet zuba može biti sačuvan u 75-95 % slučajeva ako je prekrivena zdrava pulpa (25). U suvremenoj stomatologiji za DPP koriste se preparati na bazi Ca-hidroksida i dentinski adhezivi. Budući da se ni jedan od navedenih materijala nije pokazao u potpunosti uspješnim pri zbrinjavanju otvorene zubne pulpe i očuvanju njene vitalnosti, postoji potreba za pronalaženjem novih materijala u tu svrhu. Jedan od materijala koji se proučavaju za primjenu kod DPP postupka je i HA (Tablica 1) (26).

Sasaki i sur. 1995. godine provode istraživanje na pulpama molara štakora uspoređujući učinak DPP Ca-hidroksidom i HA. U svom istraživanju nalaze da je cijeljenje pulpne rane nakon primjene HA gotovo isto cijeljenju kod Ca-hidroksida (2). Bogović, Nižetić, Galić i sur. 2011. godine provode slično istraživanje uspoređujući učinak pojedinih preparata (na bazi Ca-hidroksida, dentinskih adheziva i HA) na fibroblaste i odontoblaste pulpe štakora pri DPP (Tablica 2 i 3). Od sva tri istražena preparata, HA se pokazala preparatom izbora za DPP (27).

**Zaključak**

HA u terapijskim oblicima primjenjivim u usnoj šupljini predstavlja biokompatibilan i siguran preparat. Zbog protuupalnih, zaštitnih, bakteriostatskih i regenerativnih učinaka sve se više koristi u dentalnoj medicini. Dobro je istražena njena učinkovitost in vivo i in vitro u brojnim kliničkim indikacijama, ali i u održavanju higijene usne šupljine (37).

Razlog visokoj biokompatibilnosti i pozitivnim učincima HA leži u tome što je riječ o prirodnoj tvari koja se proizvodi u našem tijelu da bi potaknula cijeljenje i spriječila upalu. Nema stomatoloških kontraindikacija te su zahvaljujući sigurnosti u uporabi preparati HA dostupni i u slobodnoj prodaji (38). Na kraju ipak treba spomenuti nuspojave na hijaluronsku kiselinu koje su vrlo rijetka pojava. Opisani su slučajevi u rasponu od kronične limfoplazmatske upalne reakcije do klasične granulomatozne reakcije na strano tijelo (39). 

Tablica 1. Sredstva za DPP (28-36)

SREDSTVO	PREDNOSTI	NEDOSTATCI
<b>KALCIJ HIDROKSID</b>	Zbog svoje alkaličnosti (pH 11,5) djeluje bakterično i potiče stvaranje reparatnog dentina. U izravnom dotiru s pulpnim tkivom djeluje kaustično i izaziva sterilnu nekrozu tkiva.	Pojavljivanje distrofičnih kalcifikacija. Moguće stvaranje nekontinuiranog dentinskog mosta s tzv. „tunelskim defektima“. Preagresivno kaustično djelovanje na pulpu. Moguće izazivanje internih resorpcija korijena i njegova topivost.
<b>ADHEZIVI</b>	Baktericidna svojstva. Sposobnost da se jako dobro vežu za dentin i tako na najmanju mjeru svode mogućnost prodora bakterija u oštećeno pulpno tkivo. Zbog svog kemijskog sastava djeluju i blago podražavajuće na pulpno tkivo, što potiče stvaranje reparatnog dentina.	Citotoksičnost HEMA i TEGDMA u sastavu dentinskih adheziva.
<b>HIJALURONSKA KISELINA (HA)</b>	Regeneracija tkiva, antiedematozni i protuupalni učinak, hemostatski efekt. Potiče migraciju različitih tipova stanica u oštećeni dio tkiva i njihovu diferencijaciju u odontoblastima slične stanice, kao i povećanje broja krvnih elemenata u oštećenom području.	Relativno novi i nedovoljno istraženi materijali.

Tablica 2. Rezultati staničnosti u kulturama tretiranim 14 dana različitim stomatološkim preparatima i kontrolnim kulturama. Preuzeto iz (27).

	Tip stanica	Tretman kultura			
		Kontrola	Gengigel 0,1 ml	Excite 6,28 mm <sup>2</sup>	ApexCal 6,28 mm <sup>2</sup>
Broj stanica / ml kulture ± S.D.	Fibroblasti	200,7±14,0	226,0±23,5	176,7±18,1	163,7±12,6 <sup>a</sup>
	Odontoblasti	92,7±6,6	113,3±13,9	79,0±17,5	78,7±14,5

Tablica 3. Rezultati vijabilnosti u kulturama tretiranim 14 dana različitim stomatološkim preparatima i kontrolnim kulturama. Preuzeto iz (27).

	Tip stanica	Vijabilnost	Tretman kultura			
			Kontrola	Gengigel 0,1 ml	Excite 6,28 mm <sup>2</sup>	ApexCal 6,28 mm <sup>2</sup>
Udio stanica / % ± S.D.	Fibroblasti	Vijabilno	46,3±2,1	41,3±1,2	36,3±3,8 <sup>a</sup>	32,3±3,1 <sup>a</sup>
		Apoptoza	3,3±1,5	6,3±1,2	10,7±2,1 <sup>a</sup>	14,0±1,7 <sup>a</sup>
		Nekroza	0,3±0,6	2,3±1,2	3,0±1,7	3,7±4,7
	Odontoblasti	Vijabilno	45,3±1,5	44,3±3,2	33,0±1,7 <sup>b</sup>	37,3±1,2
		Apoptoza	4,7±1,5	4,3±2,1	12,0±2,6 <sup>b</sup>	10,3±1,5
		Nekroza	0,0±0,0	1,3±1,2	5,0±2,0	2,7±1,5

## LITERATURA

- Bansal, J, Kedige SD, Anand S. Hyaluronic acid: a promising mediator for periodontal regeneration. *Indian J Dent Res.* 2010;21(4):575-8.
- Sasaki T, Kawamata-Kido H. Providing an environment for reparative dentine induction in amputated rat molar pulp by high molecular-weight hyaluronic acid. *Arch Oral Biol.* 1995;40:209-19.
- Lodish HF. *Molecular Cell Biology.* Scientific American Books. New York: W.H. Freeman and Co; 2008.
- Pollard TD, Earnshaw WC, Lippincott-Schwartz J. *Cell biology.* 2nd ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2008.
- Rodrigues, SV. et al. Hyaluronan-containing mouthwash as an adjunctive plaque-control agent. *Oral Health Prev Dent.* 2010;8(4):389-94.
- Guggenheim B, Meier A. In vitro effect of chlorhexidine mouth rinses on polyspecies biofilms. *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 2011;121(5):432-41.
- Park MS. et al. Rheological properties of hyaluronic acid and its effects on salivary enzymes and candida. *Oral Dis.* 2010;16(4):382-7.
- Vokurka S. et al. The effect of polyvinylpyrrolidone-sodium hyaluronate gel (Gelclair) on oral microbial colonization and pain control compared with other rinsing solutions in patients with oral mucositis after allogeneic stem cells transplantation. *Med Sci Monit.* 2011;17(10):572-6.
- Lee JH, Jung JY, Bang D. The efficacy of topical 0.2% hyaluronic acid gel on recurrent oral ulcers: comparison between recurrent aphthous ulcers and the oral ulcers of Behcet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2008;22(5):590-5.
- Kapoor P, Sachdeva S. Topical hyaluronic Acid in the management of oral ulcers. *Indian J Dermatol.* 2011;56(3):300-2.
- Lima Gda S. et al. Diclofenac in hyaluronic acid gel: an alternative treatment for actinic cheilitis. *J Appl Oral Sci.* 2010;18(5):533-7.
- Hammad HM. et al. Effects of topically applied agents on intra-oral wound healing in a rat model: a clinical and histomorphometric study. *Int J Dent Hyg.* 2011;9(1):9-16.
- Mendes R.M. et al. Sodium hyaluronate accelerates the healing process in tooth sockets of rats. *Arch Oral Biol.* 2008;53(12):1155-62.
- De Araujo Nobre M, Cintra N, Malo P. Peri-implant maintenance of immediate function implants: a pilot study comparing hyaluronic acid and chlorhexidine. *Int J Dent Hyg.* 2007;5(2):87-94.
- Schwartz Z. et al. Clinical evaluation of demineralized bone allograft in a hyaluronic acid carrier for sinus lift augmentation in humans: a computed tomography and histomorphometric study. *Clin Oral Implants Res.* 2007;18(2):204-11.
- Aslan M, Simsek G, Dayi E. The effect of hyaluronic acid-supplemented bone graft in bone healing: experimental study in rabbits. *J Biomater Appl.* 2006;20(3):209-20.
- Lee M. et al. Biomimetic apatite-coated alginate/chitosan microparticles as osteogenic protein carriers. *Biomaterials.* 2009;30(30):6094-101.
- Shi Z, Guo C, Awad M. Hyaluronate for temporomandibular joint disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1): p. CD002970.
- Kim B.H. Effects of immobilization of hyaluronic acid and carboxymethyl chitosan into a -NH<sub>2</sub> functionalized titanium surfaces on MG 63 cell proliferations. *J Nanosci Nanotechnol.* 2011;11(8):7065-8.
- Smith A.J. et al. The relationship between microbial factors and gingival crevicular fluid glycosaminoglycans in human adult periodontitis. *Arch Oral Biol.* 1997;42(1):89-92.
- Pistorius A. et al. The clinical application of hyaluronic acid in gingivitis therapy. *Quintessence Int.* 2005;36(7-8):531-8.
- Johannsen A. et al. Local delivery of hyaluronan as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2009;80(9):1493-7.
- Ballini A. et al. Esterified hyaluronic acid and autologous bone in the surgical correction of the infra-bone defects. *Int J Med Sci.* 2009;6(2):65-71.
- Park J.K. et al. Guided bone regeneration by poly(lactic-co-glycolic acid) grafted hyaluronic acid bi-layer films for periodontal barrier applications. *Acta Biomater.* 2009;5(9):3394-403.
- Njemirovski Z. et al. *Klinička endodonticija.* Zagreb: Globus; 1987.
- Nakabajashi N, Ashizawa M, Nakamura M. Identification of residentin hybrid layer in vital human dentin created in vivo: Durable bonding to vital dentin. *Quintessence Int.* 1992;23:135-50.
- Bogović A, Nižetić J, Galić N, Zelježić D, Micek V, Mladinić M. The effects of hyaluronic acid, calcium hydroxide and dentin adhesive on rat odontoblasts and fibroblasts. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2011;62(2):155-61.
- Schröder U. Effect of calcium hydroxide-containing pulp-capping agents on pulp cell migration, proliferation, and differentiation (special issue). *J Dent Res.* 1985;541-8.
- Kirk E, Meyer M. Morphology of the mineralizing front and observations of reparative dentin flowing induction and inhibition of dentinogenesis in the rat incisor. *Endod Dent Traumatol.* 1992;8:195-201.
- Pitt Ford TR, Roberts GJ. Immediate and delayed direct pulp capping with the use of a new visible light-cured calcium hydroxide. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1991;71:338-42.
- Pitt Ford TR. Using mineral trioxide aggregate as pulp-capping material. *J Am Dent Assoc.* 1996;127:1491-1494.
- Nakabajashi N, Ashizawa M, Nakamura M. Identification of a resin-dentin hybrid layer in vital human pulp dentin created in vivo: Durable bonding to vital dentin. *Quintessence Int.* 1992;23:135-41.
- Dijkman G, Jongebloed W, De Vries J, Øgaard B, Arends J. Closing of dentinal tubules by glutaraldehyde treatment, a scanning electron microscope study. *Scand J Dent Res.* 1994;102:144-50.
- Cox CF, Suzuki S. The re-evaluation of pulp protection: Biological consideration of Ca(OH)<sub>2</sub> liners versus the cohesive hybridization of prepared vital dentin. *J Am Dent Assoc.* 1994;125:823-31.
- Kanca J. III. Replacement of a fractured incisor fragment over pulpal exposure: A case report. *Quintessence Int.* 1993;24:81-4.
- Nakashima M. The induction of reparative dentine in the amputated dental of the dog by bone morphogenic protein. *Arch Oral Biol.* 1990;35:493-7.
- Matijević J. *Hijaluronska kiselina.* In-Pharma [serial on the Internet]. 2012 Mar/Apr [cited 2012 Apr 26];(18):[36-39]. Available from: <http://issuu.com/inpharma/docs/inph18?mode=window&viewMode=doublePage>.
- Dental tribune Croatian & BIH edition [homepage on the Internet]. Zagreb: Dental tribune Croatian & BIH edition; c2012 [cited 2012 Apr 19]. Available from: <http://www.oemus.com/epaper/dti/4f60afbea41ab/page3.html#/>.
- Edwards PC, Fantasia JE. Review of long-term adverse effects associated with the use of chemically-modified animal and nonanimal source hyaluronic acid dermal fillers. *Clin Interv Aging.* 2007;2:509-19.
- Karlson P. *Biokemija.* Zagreb: Školska knjiga; 1982.
- Gengigel *Hijaluronska kiselina* [homepage on the Internet]. Zagreb: Gengigel *Hijaluronska kiselina*; c2012 [cited 2012 Apr 19]. Available from: [http://www.gengigel.eu/fileadmin/medis/gengigel.si/pdf/Prospekt\\_Gengigel\\_Prof\\_01.pdf](http://www.gengigel.eu/fileadmin/medis/gengigel.si/pdf/Prospekt_Gengigel_Prof_01.pdf).