

Hijaluronska kiselina u dentalnoj medicini

Domislović, Petra

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:449223>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-06**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





Sveučilište u Zagrebu
Stomatološki fakultet

Petra Domislović

HIJALURONSKA KISELINA U DENTALNOJ MEDICINI

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2021.

Rad je ostvaren na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, Katedri za farmakologiju

Mentor rada: Ivana Šutej, izv. prof. dr. sc., Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Doris Babić, mag. educ. philol. croat.

Lektor engleskog jezika: Lucija Subašić, mag. educ. philol. angl.

Sastav povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. _____
2. _____
3. _____

Datum obrane rada: _____

Rad sadrži: 30 stranica

CD

Rad je vlastito autorsko djelo, koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drugačije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su doprinos autora diplomskog rada. Autor je odgovoran za dobavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

Zahvala

Zahvaljujem svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Ivani Šutej, na pomoći i prenesenom znanju tijekom studija i pisanja ovog rada!

Zahvaljujem svojoj obitelji, a posebno svojim roditeljima koji su me naučili da ne postoje granice kada nešto zaista želiš, koji su mi uvijek bili podrška i najbolji prijatelji. Bez vas ne bih bila ovdje gdje jesam!

Zahvaljujem svojim kolegama i prijateljima koji su učinili proteklih šest godina iskustvom koje ću zauvijek pamtiti!

HIJALURONSKA KISELINA U DENTALNOJ MEDICINI

Sažetak

Hijaluronska kiselina linearni je polisaharid koji se nalazi u gotovo svim organima kralježnjaka. Najviša razina prisutna je u mekom vezivnom tkivu (pupkovina, sinovijalna tekućina, koža), a najniža u krvnom serumu. Prisutna je također i u tkivima oralne sluznice, osobito u nemineraliziranim tkivima kao što su gingiva i parodontni ligament. U mineraliziranim tkivima, kao što su cement i alveolarna kost, prisutne su niske količine. Većina stanica u tijelu ima sposobnost sinteze hijaluronske kiseline. Biokompatibilna je i neimunogena. Njeno djelovanje je protuupalno, bakteriostatsko i potiče cijeljenje.

Primjena hijaluronske kiseline u terapijske svrhe u dentalnoj medicini počela je početkom 21. stoljeća. U terapiji parodontitisa primjenjuje se lokalno u kombinaciji s nekirurškom i kirurškom parodontnom terapijom te dovodi do značajnog kliničkog poboljšanja. Lokalnom primjenom gela hijaluronske kiseline uočen je pozitivan učinak i kod pacijenata s gingivitisom. Inhibira patološki učinak dentalnog plaka na periimplantno tkivo i poboljšava cijeljenje mekog tkiva. Injekcije gela hijaluronske kiseline dovode do smanjenja „crnih trokuta“ čak i nakon jednokratne primjene, a bolji i dugotrajniji rezultati postižu se višestrukim injekcijama hijaluronske kiseline u područje interdentalne papile.

U terapiji temporomandibularnih poremećaja dovodi do poboljšanja funkcije temporomandibularnog zgloba i ublažavanja boli, ali potrebna su daljnja istraživanja kako bi se dodatno istražila njezina primjena.

Kod pacijenta s rekurentnim aftoznim ulceracijama dobra je alternativa kortikosteroidima jer dovodi do bržeg cijeljenja, ublažava bol te je sigurna za primjenu kod dojenčadi i trudnica. Kod pacijenata sa sindromom pekućih usta uočeno je ublažavanje simptoma.

Ključne riječi: hijaluronska kiselina, parodontitis, gingivitis, periimplantne bolesti, gubitak interdentalne papile, temporomandibularni poremećaji, rekurentne aftozne ulceracije, sindrom pekućih usta

HYAURONIC ACID IN DENTAL MEDICINE

Summary

Hyaluronic acid is a linear polysaccharide found in almost all vertebrate organs. The highest concentrations are found in soft connective tissues (umbilical cord, synovial fluid, skin) and the lowest in blood serum. Hyaluronic acid has been identified in all periodontal tissues, being particularly prominent in the non-mineralized tissues such as gingiva and periodontal ligament. Low quantities are to be found in mineralized tissues such as cementum and alveolar bone. Most of the cells have the ability to synthesize hyaluronic acid. Hyaluronic acid is biocompatible and non-immunogenic. It has an anti-inflammatory and bacteriostatic properties, and promotes healing.

It has been in use in dental medicine since the beginning of the 21st century. In the treatment of periodontitis, it is applied topically in combination with non-surgical and surgical periodontal therapy and leads to significant clinical improvement. Topical application of hyaluronic acid gel has been observed to have a positive effect in patients with gingivitis. It inhibits the pathological effect of dental plaque on peri-implant tissue and improves soft tissue healing.

Hyaluronic acid gel injections lead to a reduction of 'black triangles' even after a single application, but better and longer-lasting results are achieved by multiple injections of hyaluronic acid into the area of the interdental papilla.

In the treatment of temporomandibular disorders, it leads to improved temporomandibular joint function and pain relief, but more research is needed to further investigate its application. In patients with recurrent aphthous ulcers, it is a good alternative to corticosteroids because it leads to faster healing, relieves pain and is safe for use in infants and pregnant women. Relief of symptoms has been observed in patients with burning mouth syndrome.

Keywords: hyaluronic acid, periodontitis, gingivitis, peri implant disease, interdental papilla loss, temporomandibular disorders, recurrent aphthous ulcers, burning mouth syndrome

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1 Kemijski sastav hijaluronske kiseline.....	2
1.2 Hijaluronska kiselina u tijelu	2
1.3 Svojstva hijaluronske kiseline	3
1.4 Funkcije i primjena hijaluronske kiseline.....	3
2. HIJALURONSKA KISELINA U DENTALNOJ MEDICINI	4
2.1 Hjaluronska kiselina u liječenju parodontnih bolesti	5
2.1.1 Građa parodonta	5
2.1.2 Parodontitis.....	5
2.1.3 Terapija parodontitisa.....	5
2.1.4 Hijaluronska kiselina i bolesti parodonta	6
2.1.5 Hijaluronska kiselina i nekirurška parodontna terapija.....	7
2.1.6 Hijaluronska kiselina i kirurška parodontna terapija.....	7
2.1.7 Hijaluronska kiselina u liječenju gingivitisa	8
2.1.8 Hijaluronska kiselina u liječenju periimplantnih bolesti	8
2.2 Hijaluronska kiselina u liječenju gubitka interdentalne papile.....	9
2.2.1 Gubitak interdentalne papile	9
2.2.2 Injekcije gela hijaluronske kiseline u liječenju gubitka interdentalne papile.....	9
2.2.3 Gelovi hijaluronske kiseline za liječenje gubitka interdentalne papile	9
2.3 Hijaluronska kiselina u liječenju temporomandibularnih poremećaja	11
2.3.1 Hijaluronska kiselina u temporomandibularnom zglobu	11
2.3.2 Hijaluronska kiselina u liječenju temporomandibularnih poremećaja	12
2.4 Hijaluronska kiselina u liječenju oralnih bolesti	13
2.4.1 Hijaluronska kiselina u liječenju rekurentnih aftoznih ulceracija	13
2.4.2 Hijaluronska kiselina u liječenju sindroma pekućih usta	14
3. RASPRAVA	16
4. ZAKLJUČAK	19
5. LITERATURA	21
6. ŽIVOTOPIS	29

Popis skraćenica

PD (engl. *probing depth*) – dubina sondiranja

CAL (engl. *clinical attachment level*) – razina pričvrstka

BOP (engl. *bleeding on probing*) – krvarenje pri sondiranju

mm – milimetar

PBI (engl. *papillary bleeding indeks*) – indeks krvareće papile

GCF (engl. *gingival crevicular fluid*) – gingivna krevikularna tekućina

Hijaluronska kiselina je prirodno prisutan linearni polisaharid izvanstaničnog matriksa vezivnog tkiva, sinovijalne tekućine i drugih tkiva (1). Otkrili su je 1934. Karl Mayer i John Palmer, znanstvenici sa Sveučilišta Columbia, koji su izolirali kemijsku tvar iz staklovine oka krave (2). Nazvali su je hijaluronska kiselina prema grčkoj riječi *hyalos* što znači staklo i molekuli uronične kiseline koju sadrži. Posjeduje različite fiziološke i strukturalne uloge koje podrazumijevaju stanične i izvanstanične interakcije, interakcije s faktorima rasta te regulaciju osmotskog tlaka i lubrikaciju tkiva. Sve ove funkcije pomažu održavanju strukture i homeostaze tkiva (1). Ima široki spektar biološke aktivnosti i veliki protuupalni i regenerativni potencijal. Apsolutno je biokompatibilna i sigurna za korištenje s minimalnim mogućim nuspojavama (3). Istraživanja kemijskih i fiziokemijskih svojstava hijaluronske kiseline i njezine fiziološke uloge u ljudskom tijelu dokazala su da je ona idealan biomaterijal za kozmetičku, medicinsku i farmakološku primjenu (1). Zahvaljujući mogućnosti kemijske modifikacije, klinički se upotrebljava već više od dvadeset godina (4). Primjena hijaluronske kiseline u medicini je široka, ali se u današnje vrijeme pronalazi sve više indikacija za njenu primjenu i u dentalnoj medicini (3). U stomatologiji, preliminarna klinička istraživanja proveli su Pagnacco i Vangelisti 1997. (1). Upotrebljava se u terapiji različitih bolesti usne šupljine kao što su bolesti parodonta, temporomandibularnog zgloba te bolesti sluznice usne šupljine. Budući da se hijaluronska kiselina sve češće koristi u terapiji patoloških stanja usne šupljine, svrha ovog rada je opisati mogućnosti njezine primjene u svakodnevnoj praksi.

1.1 Kemijski sastav hijaluronske kiseline

Hijaluronska kiselina sastoji se od ponavljajućih jedinica d-glukuronske kiseline i N-acetil-d-glukozamina. Primarna struktura polisaharida građena je od nerazgranatog linearnog lanca s međusobno povezanim monosaharidima izmjeničnim $\beta_{1,3}$ i $\beta_{1,4}$ glikozidnim vezama (5). Hidrofobna mjesta molekule sadržana su u sekundarnoj strukturi hijaluronske kiseline koja je građena od aksijalnih vodikovih atoma iz oko osam ugljikovodičnih skupina na izmjeničnim stranama molekule. Takva hidrofobna mjesta energetski teže stvaranju mrežaste β -ploče tercijarne strukture. Tercijarnu strukturu stabilizira prisutnost intermolekularnih vodikovih veza. Hidrofobne i vodikove veze u kombinaciji s elektrostatskim odbijanjem omogućavaju agregaciju većeg broja molekula što dovodi do formiranja mreže molekula (matrice) hijaluronske kiseline (1).

1.2 Hijaluronska kiselina u tijelu

Hijaluronska kiselina pronađena je u gotovo svim organima kralježnjaka. U koži ima zaštitnu ulogu, stabilizira strukturu i apsorbira stres (6). Najviša razina prisutna je u mekom vezivnom

tkivu (pupkovina, sinovijalna tekućina, koža), a najniža u krvnom serumu (7). Procjenjuje se da je ukupna količina hijaluronske kiseline u ljudskoj koži 5 grama (6). To je oko trećine njezine ukupne količine u tijelu.

Većina stanica u tijelu ima sposobnost sinteze hijaluronske kiseline. Sinteza se odvija u staničnoj membrani i u fibroblastima u prisutnosti endotoksina. Sintetizirana hijaluronska kiselina otpušta se u izvanstanični prostor (1).

Hijaluronska kiselina prisutna je u tkivima usne šupljine, osobito u nemineraliziranim tkivima kao što su gingiva i parodontni ligament. U mineraliziranim tkivima, kao što su cement i alveolarna kost, prisutne su niske količine (8).

Uklanjanje hijaluronske kiseline iz tkiva događa se ili limfnom drenažom u krvni optok ili lokalnim metabolizmom. Nakon što dospije u krvni optok, 85 – 90 % hijaluronske kiseline eliminira se putem jetre, a 10 % putem bubrega. Vrijeme poluraspada je od 2 do 3 dana, ovisno o putu eliminacije (9).

1.3 Svojstva hijaluronske kiseline

Hijaluronska kiselina jedna je od najhigroskopnijih molekula u prirodi. Kada se nalazi u vodenoj sredini, stvaraju se vodikove veze između susjednih karboksilnih i N-acetilnih skupina. Ovo svojstvo omogućuje hijaluronskoj kiselini da održi krutost i zadrži vodu. Gram hijaluronske kiseline može vezati šest litara vode. Fiziološka važnost ovog svojstva očituje se u popunjavanju prostora, lubrikaciji i apsorpciji stresa (10).

1.4 Funkcije i primjena hijaluronske kiseline

Hijaluronska kiselina ima brojne važne fiziološke i biološke funkcije. Izravno ili neizravno povezana je s mnogim staničnim procesima. Zbog svojih jedinstvenih svojstava ima široku primjenu u medicini (1). Koristi se kao dermalni fileri te za sprječavanje stvaranja ožiljaka nakon kirurških zahvata (11, 12). Ima povoljan utjecaj na cijeljenje rana (13). Koristi se u terapiji osteoartritisa koljena i reumatoidnog artritisa (14). U oftalmologiji se primjenjuje kod katarakte i kseroftalmije (3). Proučava se njezina primjena u području tkivnog inženjerstva zbog značajne uloge tijekom organogeneze, migracije stanica i razvoja općenito (15).

2. HIJALURONSKA KISELINA U DENTALNOJ MEDICINI

2.1 Hjaluronska kiselina u liječenju parodontnih bolesti

2.1.1 Građa parodonta

Parodont se sastoji od gingive, parodontnog ligamenta, cementa korijena i alveolarne kosti. Glavna je funkcija parodonta pričvršćivanje zuba uz koštano tkivo čeljusti i zadržavanje integriteta površine mastikatorne sluznice usne šupljine (16). Parodontno vezivno tkivo sastoji se od kolagena, elastičnih vlakana i retikularnih vlakana u amorfnom matriksu od glikozaminoglikana (17). Hjaluronska kiselina povezuje se s proteinima koji se povezuju s drugim glikozaminoglikanima kako bi stvorili proteoglikane (1). Hjaluronska kiselina najzastupljeniji je glikozaminoglikan visoke molekularne mase izvanstaničnog matriksa mekog tkiva parodonta (gingiva, parodontni ligament) (17).

2.1.2 Parodontitis

Parodontitis je upalna bolest parodonta koja izaziva imunosni odgovor koji dovodi do gubitka potpornih struktura zuba (18). Javlja se u svim dobnim skupinama, od djece do starijih. Uz gingivitis, najčešća je upalna bolest parodonta uzrokovana supragingivnim i subgingivnim mikrobnim plakom koji ima svojstva biofilma (19).

2.1.3 Terapija parodontitisa

Terapija parodontitisa sastoji se od informiranja pacijenta o bolesti, edukacije pacijenta o oralnoj higijeni, određivanja parodontnih indeksa, nekirurške parodontne terapije (struganje i poliranje korijena) te u nekim slučajevima administracije lokalnih ili sistemnih antimikrobnih lijekova. Katkada terapija uključuje i kirurške postupke kojima se osigurava lakša higijena i struganje i poliranje korijena te se saniraju nastali defekti parodontnih tkiva.

Dobro je poznato da provođenje samo mehaničke terapije pokazuje izvrsne kliničke rezultate kod većine pacijenata s kroničnim parodontitisom. Međutim, kod nekih pacijenata terapija nije usmjerena isključivo na smanjenje broja bakterija mehaničkim postupcima, nego uključuje i potpurnu antimikrobnu terapiju. U tu svrhu najčešće se primjenjuju antibiotici i protuupalni lijekovi. Njihova primjena je lokana ili sustavna (20). Lokalna antimikrobna sredstva koja se koriste u terapiji parodontitisa su klorheksidin, tetraciklini, metronidazol i hjaluronska kiselina (21).

2.1.4 Hijaluronska kiselina i bolesti parodonta

Hijaluronska kiselina visoke molekularne mase prisutna u parodontnom tkivu stigmatizira se u različitim stanicama, od fibroblasta i keratinocita u gingivi i parodontnom ligamentu, cementoblasta u cementu do osteoblasta u alveolarnoj kosti (8). Bitna je komponenta izvanstaničnog matriksa parodontnog ligamenta te putem različitih vezivnih proteina i receptora na površini stanice (kao što je *Cluster Determination 44*) sudjeluje u adheziji, migraciji i diferencijaciji stanica (22). Zbog svoje veličine i visokog negativnog naboja, sposobna je apsorbirati veliku količinu vode te vršiti značajan pritisak na okolno tkivo zbog čega dolazi do ekspanzije izvanstaničnog prostora. Ova funkcija hijaluronske kiseline važna je jer omogućuje puferiranje žvačnih sila koje se prenose na parodontni ligament. Cijeljenje parodontne rane uključuje niz ponovljivih i kontroliranih bioloških zbivanja (upala, formiranje granulacijskog tkiva, formiranje epitela i remodelacija tkiva) koja započinju kemijskim privlačenjem stanica koje se akumuliraju i uklanjaju oštećeno tkivo, strani materijal i mikroorganizme. Ova zbivanja rezultiraju formiranjem i maturacijom novog izvanstaničnog matriksa koji vraća otpornost tkiva na žvačne sile (23).

Hijaluronska kiselina ima brojne uloge u inicijalnim upalnim fazama kao što je interakcija s fibrinskim ugruškom što utječe na odgovor domaćina i infiltraciju upalnog područja stanicama izvanstaničnog matriksa. Hijaluronska kiselina ima ulogu u migraciji i adheziji polimorfonuklearnih leukocita i makrofaga u upalno područje i fagocitozi mikroorganizama. Ova zbivanja omogućuju suzbijanje kolonizacije i proliferacije anaerobnih patogenih bakterija u parodontnom džepu i okolnom parodontnom tkivu (24). Hijaluronska kiselina sama po sebi također prevenira kolonizaciju parodontnih patogena izravno sprječavajući proliferaciju mikroorganizama. Neizravno sudjeluje u kontroli upale i stabilizira granulacijsko tkivo sprječavajući propadanje proteina izvanstaničnog matriksa preko serin proteinaze koja potječe iz upalnih stanica (25). Hijaluronska kiselina potiče fibroblaste, keratinocite, cementoblaste i osteoblaste na proizvodnju proupalnih citokina koji potiču upalni odgovor i posljedično potiču endotelne stanice na sintezu hijaluronske kiseline (26).

Tijekom granulacijske faze, hijaluronska kiselina potiče proliferaciju stanica, migraciju stanica izvanstaničnog matriksa u granulacijsko tkivo i organizaciju granulacijskog tkiva. U nemineraliziranom upalnom tkivu, količina hijaluronske kiseline je privremeno povišena tijekom formiranja granulacijskog tkiva i formiranja epitela. Tijekom granulacijske faze u mineraliziranom tkivu, hijaluronska kiselina postupno se zamjenjuje mineraliziranim tkivom.

U kasnijim stadijima granulacijske faze sinteza hijaluronske kiseline prestaje, a postojeća hijaluronska kiselina se depolimerizira hijaluronidazom što rezultira stvaranjem molekula hijaluronske kiseline niske molekularne mase i promjenama u strukturi granulacijskog tkiva. Molekule hijaluronske kiseline niske molekularne mase potiču angiogenezu unutar rane iako je točan mehanizam nepoznat (1).

Hijaluronska kiselina ubrzava regeneraciju kosti putem kemotaksije, proliferacije i diferencijacije mezenhimalnih stanica (27). Esterificirana hijaluronska kiselina niske molekularne mase djeluje osteoinduktivo kada se primjenjuje u terapiji intrakoštanih defekata. Stimulira osteoprogenitorne stanice u defektu zbog čega dolazi do njihove diferencijacije u osteoblaste te formiranja nove kosti (28).

2.1.5 Hijaluronska kiselina i nekirurška parodontna terapija

Lokalna primjena hijaluronske kiseline ima utjecaj na vrijednosti dubine sondiranja (PD), razinu pričvrstka (CAL) te krvarenje pri sondiranju (BOP). Metaanaliza je pokazala da nekirurška terapija u kombinaciji s lokalnom primjenom hijaluronske kiseline rezultira dodatnim smanjenjem PD-a (u prosjeku za 0,36 mm), povećanjem CAL-a (u prosjeku 0,73 mm) i smanjenjem BOP-a (u prosjeku za 15%) u usporedbi s konvencionalnim struganjem i poliranjem korijena, nakon razdoblja od tri mjeseca (29). Ipak, najprikladniji protokol, proizvodi i koncentracija za kliničku uporabu hijaluronske kiseline još su uvijek nepoznati (30).

2.1.6 Hijaluronska kiselina i kirurška parodontna terapija

U dvama istraživanjima procijenjena je učinkovitost hijaluronske kiseline kao potporne terapije pri kirurškoj parodontnoj terapiji kod pacijenata s kroničnim parodontitisom. Rezultati su pokazali da je nakon 6 do 24 mjeseca primjene hijaluronske kiseline kao potporne terapije došlo do statistički značajnog kliničkog poboljšanja (smanjenje PD-a, povećanje CAL-a) u usporedbi s kirurškom parodontnom terapijom bez potporne terapije hijaluronskom kiselinom (31, 32). Rezultati metaanalize pokazuju da upotreba hijaluronske kiseline zajedno s kirurškom parodontnom terapijom poboljšava kliničke rezultate terapije dodatnim smanjenjem PD-a i povećanjem CAL-a kod infrakoštanih defekata u odnosu na kiruršku parodontnu terapiju bez primjene hijaluronske kiseline (29).

Nedavna istraživanja regenerativnih kirurških zahvata upućuju na to da redukcija količine bakterija u području rane poboljšava klinički ishod regenerativne terapije. Visoka koncentracija hijaluronske kiseline srednje i niske molekularne mase ima najbolji bakteriostatski učinak, osobito na *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella* i *Staphylococcus aureus* koji

su prisutni u oralnim gingivnim lezijama i parodontnim ranama. Klinička primjena hijaluronskih membrana, gelova i spužvi tijekom kirurške terapije može smanjiti bakterijsku kontaminaciju kirurške rane te tako smanjiti rizik od postoperativne infekcije i omogućuje bolju regeneraciju (33).

2.1.7 Hijaluronska kiselina u liječenju gingivitisa

Izlaganje gingivnih tkiva zubnom plaku ima za posljedicu upalu unutar tkiva koja se klinički manifestira kao gingivitis (16). Hijaluronska kiselina pokazala se korisnom u terapiji gingivitisa kao sredstvo za potpurnu terapiju (34). Lokalna primjena 0,2 % hijaluronske kiseline (dva puta dnevno tijekom triju tjedna) imala je pozitivan učinak kod pacijenata s gingivitisom u vidu poboljšanja plak indeksa i indeksa krvareće papile (PBI) i varijabli gingivne krevikularne tekućine (GCF) (19). Lokalna aplikacija spreja koji sadrži hijaluronsku kiselinu (pet puta na dan tijekom tjedan dana) dovodi do smanjenja indeksa krvarećeg sulkusa, PBI-a i varijabli GCF-a. (20). Lokalna primjena 0,2 % gela hijaluronske kiseline na gingivitisom zahvaćenom području (dva puta dnevno tijekom četiriju tjedana) kao dodatak uklanjanju tvrdih zubnih naslaga i poboljšanju oralne higijene dovela je do značajnog poboljšanja gingivalnog indeksa i PBI-a (21).

2.1.8 Hijaluronska kiselina u liječenju periimplantnih bolesti

Nobre i suradnici usporedili su stanje periimplantnog kompleksa (tvrdo i meko tkivo oko implantata) tijekom faze cijeljenja kod imedijatnog opterećenja implantata. Jedna skupina koristila je 0,2 % gel hijaluronske kiseline, a druga 0,2 % klorheksidinski gel (34). Oralna higijena pacijenta ima značajan utjecaj na stabilnost oseointegriranog implantata. Čak i kod potpuno bezubih pacijenata, loša oralna higijena dovodi do povećanog gubitka kosti (35). Stanje periimplantnog tkiva procijenjeno je na temelju modificiranog plak indeksa i modificiranog indeksa krvarenja. Modificirani plak indeks nije se značajno razlikovao u objema skupinama. Dentalni plak bio je uvijek prisutan oko implantata (pacijenti nisu postigli odgovarajuću razinu oralne higijene). Dentalni plak je etiološki čimbenik u nastanku periimplantne bolesti. U ovom istraživanju, unatoč prisutnosti dentalnog plaka, modificirani indeks krvarenja bio je nizak, ukazujući na izvrsno cijeljenje i inhibiciju patološkog učinka plaka (36). Moguće objašnjenje ovakvog rezultata u skupini koja je koristila gel hijaluronske kiseline je bakteriostatski učinak hijaluronske kiseline na bakterije kao što su *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* te *Staphylococcus aureus* (33). U skupini koja je koristila klorheksidinski gel, nizak modificirani indeks krvarenja pripisuje se redukciji patogenih

bakterija u dentalnom plaku i/ili redukciji metabolizma plaka i bakteriostatskom učinku klorheksidina. Iako je istraživanjem dokazano kako primjena i gela hijaluronske kiseline i klorheksidinskog gela dovode do inhibicije patološkog učinka dentalnog plaka na periimplantno tkivo, nije utvrđen mehanizam inhibicije jer nisu provedena mikrobiološka istraživanja. Utvrđeno je bolje cijeljenje mekog tkiva u skupini koja je koristila gel hijaluronske kiseline zahvaljujući modifikaciji i ubrzanju odgovora domaćina potaknuto hijaluronskom kiselinom zbog njezinih biokemijskih i biofizikalnih svojstava, netoksičnosti i biokompatibilnosti. Moglo bi biti korisno predložiti korištenje gela hijaluronske kiseline tijekom prvih dvaju mjeseci nakon implantacije budući da je to vrijeme cijeljenja tkiva, a klorheksidinskog gela od drugog do šestog mjeseca budući da je tada cijeljenje završeno i to je vrijeme isključivo održavanja rezultata terapije (36).

2.2 Hijaluronska kiselina u liječenju gubitka interdentalne papile

2.2.1 Gubitak interdentalne papile

Interdentalna papila je interdentalni dio slobodne gingive koji ima jedinstvene anatomske, histološke i molekularne karakteristike (37, 38). Iako anatomski malena struktura, ima značajnu ulogu u estetici, posebice u fronti gdje je vidljiva prilikom osmijeha (39, 40). Estetika osmijeha može biti narušena ili dimenzijskim promjenama interdentalne papile ili njezinim gubitkom. Uslijed gubitka interdentalne papile nastaju takozvani „crni trokuti“ (41, 42, 43). Gubitku interdentalne papile doprinose različiti faktori kao što su dob, parodontne bolesti, oblik krunice, angulacija korijena i smještaj kontaktne točke (44, 45). Posljednjih godina pojavili su se različiti pristupi u liječenju gubitka interdentalne papile, uključujući kiruršku tehniku, metodu tkivnog inženjerstva poput uporabe injekcijskog regenerativnog acelularnog dermalnog matriksa i autoloških injekcija fibroblastima (46, 47, 48).

2.2.2 Injekcije gela hijaluronske kiseline u liječenju gubitka interdentalne papile

Nedavno uvedena metoda liječenja gubitka interdentalne papile jest ubrizgavanje punila s hijaluronskom kiselinom u papile s defektom (49). Tehniku su prvi opisali Becker i suradnici (50). Ovaj neinvazivni postupak smanjuje uporabu kirurških tehnika za rekonstrukciju interdentalne papile, a kao neinvazivna metoda ugodnija je za pacijente (51).

2.2.3 Gelovi hijaluronske kiseline za liječenje gubitka interdentalne papile

Flex Barrier (Naturelize GmbH i Bio Science GmbH, Ransbach-Baumbach, Njemačka) komercijalno je dostupan gel posebno razvijen za kliničku parodontnu primjenu, uključujući rekonstrukciju papile za ispravljanje „crnih trokuta“ u interdentalnom području. Prema opisu proizvođača, sigurna je, sintetička i korisna alternativa resorbirajućim membranama, bakteriostatski je i antiseptičan te potiče zarastanje rana. Gel sadržava dvije trećine križno umrežene hijaluronske kiseline i jednu trećinu neumrežene. Budući da se dvije vrste čestica razlikuju po veličini, one se zbog pritiska raspoređuju i tvore fleksibilnu membranu na području koje treba zaštititi. Funkcija barijere ostaje aktivna tri tjedna.

Revident (CLS LLC, Moskva, Rusija) 1 % je formulacija hijaluronske kiseline za kliničku upotrebu. Supstrat hijaluronske kiseline u ovom gelu isti je kao u Flex Barrieru. Tijekom njegove pripreme, hijaluronska kiselina modificira se dodavanjem ekstrakta korijena pšeničnih klica topivog u vodi, uglavnom neutralnog hidrofilnog kompleksa polisaharida. Oba sastojka lako su topiva u vodi. Pokazalo se da komponente ekstrakta pšeničnih klica djeluju protuupalno, potiču osteogenu diferencijaciju, povećavaju svojstvo adhezije stanica i povećavaju njihovu proliferaciju.

Mandel i suradnici ispitali su primjenu ovih dvaju gelova koji sadržavaju injekcijsku hijaluronsku kiselinu. To je prvo randomizirano kliničko ispitivanje koje pokazuje da je klinička primjena hijaluronske kiseline učinkovita, čak i u slučaju jednokratne primjene, u liječenju gingivnih „crnih trokuta“ kod ljudi. Nadalje, podaci govore da, iako su oba pripravka učinkovita, Revident postiže dugotrajnije rezultate u odnosu na Flex Barrier. Podaci pokazuju da je jednokratna primjena gela s hijaluronskom kiselinom doista učinkovita pri mjerenju „crnih trokuta“ na standardiziran i ponovljiv način. Nedostatak je to što je učinak trajao vrlo kratko, a ponovno smanjivanje papila proširenih primjenom gela uočeno je vrlo brzo. „Crni trokuti“ smanjili su se u veličini, ali nisu nestali. Kod velikih defekata nije došlo do klinički značajnog poboljšanja nakon jednokratne primjene. U kliničkoj praksi razumno je unaprijed obavijestiti pacijente o mogućim višestrukim posjetima radi postizanja boljih rezultata. Točna preporuka o broju potrebnih tretmana u budućnosti mora biti utvrđena dobro osmišljenim randomiziranim kliničkim studijama (49).

2.3 Hijaluronska kiselina u liječenju temporomandibularnih poremećaja

2.3.1 Hijaluronska kiselina u temporomandibularnom zglobu

U fiziološkim uvjetima, hijaluronska kiselina ima važnu ulogu u održavanju intraartikularne homeostaze, pogoduje elastičnosti i viskoznosti sinovijalne tekućine što doprinosi apsorpciji sila. Djeluje kao lubrikacijsko sredstvo i protuupalno te ublažava bol. Omogućava pokretanje procesa koji dovode do regeneracije hrskavičnog tkiva (52, 53). Moguće je da abnormalnosti sustava za lubrikaciju zgloba imaju ulogu u nastanku temporomandibularnih poremećaja što objašnjava opravdanost intraartikularne injekcije hijaluronske kiseline kod pacijenata sa temporomandibularnim poremećajima (54, 55).

Temporomandibularni poremećaji su heterogena skupina patoloških stanja koja utječu na temporomandibularni zglob, žvačne mišiće ili oboje (56). Karakteristični klinički znaci jesu bol u mišićima i/ili temporomandibularnom zglobu, zvuk zgloba, ograničenje i devijacija čeljusnih kretnji (57). Bol kod temporomandibularnih poremećaja smatra se najčešćom orofacijalnom boli neodontogenog podrijetla (58). Intrakapsularni poremećaji temporomandibularnog zgloba (pomak diska i upalni degenerativni poremećaji) čine veliki dio temporomandibularnih poremećaja i mogu se liječiti brojnim metodama koje za cilj imaju smanjenje boli i poboljšanje funkcije (59, 60). Među ovim metodama je i intraartikularna injekcija hijaluronske kiseline (61).

Metode terapija temporomandibularnih poremećaja mogu se podijeliti u tri skupine: neinvazivne, minimalnoinvazivne i invazivne. U neinvazivne metode ubrajaju se okluzalne i stabilizacijske udlage, farmakoterapija i fizioterapija. Minimalno invazivne metode su intraartikularne injekcije te artrocenteza i artroskopija. Različite otopine mogu biti injicirane direktno u prostor temporomandibularnog zgloba u svrhu terapije upale i degeneracije zgloba. Invazivne metode su artroplastika i potpuna zamjena temporomandibularnog zgloba (62).

Sredstva koja mogu biti injicirana u zglobni prostor su nesteroidni antireumatici, opioidni anestetici, kortikosteroidi, mišićni relaksansi, antidepresivi, anksiolitici i hijaluronska kiselina. Temporomandibularni zglob ima dva odvojena zglobna prostora, gornji i donji, koji su međusobno odvojeni zglobnim diskom. Najčešće se primjenjuje metoda injekcije sredstva u gornji zglobni prostor. Posljednja istraživanja pokazuju da su injekcija u donji zglobni prostor ili istovremena injekcija u gornji i donji zglobni prostor učinkovitiji zbog postizanja većeg opsega kretnji i smanjenja boli (63). Artrocenteza i artroskopija jesu sigurni i brzi minimalnoinvazivni postupci koji se koriste kod pacijenata kod kojih neinvazivne metode ne

daju rezultate. Često se provode u kombinaciji sa intraartikularnim injekcijama, okluzalnim udlagama, farmakoterapijom i fizioterapijom (64).

2.3.2 Hijaluronska kiselina u liječenju temporomandibularnih poremećaja

Intraartikularna injekcija hijaluronske kiseline je potencijalno korisna metoda za poboljšanje funkcije zgloba i smanjenja boli kod pacijenata s temporomandibularnim poremećajima. Istraživanja o procjeni uspjeha intraartikularne injekcije hijaluronske kiseline (same ili u kombinaciji s drugim lijekovima) dovela su do zaključka da postoji pozitivan, ali slab učinak (65).

Tran i Loshak svojim istraživanjem dolaze do zaključka da kod osteoartritisa temporomandibularnog zgloba nema značajne razlike između intraartikularne injekcije hijaluronske kiseline i intraartikularne injekcije kortikosteroida ili između intraartikularne injekcije hijaluronske kiseline i bez nje u kombinaciji s artrocentezom u pogledu povećanja opsega kretnji i smanjenja boli. Nije bilo značajnih razlika u nuspojavama između intraartikularne injekcije hijaluronske kiseline i kortikosteroida (66).

Kod pacijenata s pomakom diska i upalnim degenerativnim poremećajima intraartikularna injekcija hijaluronske kiseline dovela je do povećanja opsega kretnji zgloba i smanjenja boli. Kod pacijenata s upalnim degenerativnim promjenama taj učinak se ne razlikuje od učinka terapije injekcijama kortikosteroida ili udlagama (67, 68, 69). Kod pacijenata s pomakom diska ova terapija pokazala se boljom od placebo injekcija ili artrocenteze (70). Također kod pacijenata s pomakom diska, višestruka primjena injekcija hijaluronske kiseline pokazala se boljom od jednokratne primjene u kombinaciji s artrocentezom (71). Primjena u donji zglobni prostor pokazala se boljom nego klasična primjena u gornji zglobni prostor (58). Postoji malo podataka o protokolu primjene injekcija hijaluronske kiseline. Neki od protokola preporučuju korištenje samo injekcija hijaluronske kiseline, a neki kombinaciju injekcija hijaluronske kiseline i artrocenteze. Nije utvrđeno ni je li bolja jednokratna primjena jedne injekcije hijaluronske kiseline ili ciklus od pet injekcija u kombinaciji s artrocentezom (u razmaku od tjedan dana). Nesigurnosti u izboru odgovarajućeg protokola posljedica su nepostojanja smjernica i literature na temelju kojih bi kliničari odlučivali o planu terapije (58). Unatoč činjenici da literatura podupire potencijalnu učinkovitost intraartikularne injekcije hijaluronske kiseline u terapiji temporomandibularnih poremećaja, još uvijek nema dokaza o njezinoj učinkovitosti u svakodnevnoj praksi (72). Klinička uporaba injekcija hijaluronske kiseline mora biti podržana i detaljnom procjenom rizika i koristi ovakve terapije u odnosu na konzervativnu terapiju udlagama, fizioterapiju i farmakoterapiju (58). Iako podaci pokazuju

neke povoljne rezultate u liječenju poremećaja temporomandibularnog zgloba, Agencija za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država odobrila je terapiju injekcijama hijaluronske kiseline samo u slučaju osteoartritisisa koljena (49, 73).

2.4 Hijaluronska kiselina u liječenju oralnih bolesti

Oralna sluznica sastoji se od epitela, koriuma i submukoze. Epitelne stanice jesu keratinociti i nekeratinociti (Langerhansove stanice, melanociti, Merkelove stanice, limfociti, makrofagi i monociti) (74). Većina stanica ima sposobnost sinteze hijaluronske kiseline koja sudjeluje u cijeljenju tkiva (75). Ovo je razlog njezine učinkovitosti u terapiji ulceracija, tj. prekida kontinuiteta epitela sluznice (74).

2.4.1 Hijaluronska kiselina u liječenju rekurentnih aftoznih ulceracija

Rekurentne aftozne ulceracije (RAU) jesu bolest karakterizirana nastankom opetovanih ulceracija koje nastaju isključivo na sluznici i ne pokazuju druge znakove bolesti. Lehner ih je 1968. godine, s obzirom na veličinu, podijelio u tri skupine: minorne, majorne i herpetiformne. Afte se pojavljuju kod otprilike 20 % populacije. Iako uzrok nastanka afti još uvijek nije poznat, pretpostavlja se da je u podlozi prisutan imunopatološki proces preko stanično posredovane citolitičke aktivnosti koja se aktivira na antigene ljudskih leukocita ili pak na strane antigene. U etiologiji se još navode nedostatak željeza te vitamina B₁₂ i folne kiseline, gastrointestinalne bolesti (gastritis, ulcerozni kolitis, Chronova bolest, celijakija), imunološki deficiti poput pojačane citotoksičnosti i citolize te smanjenog broja limfocita T, endokrinopatija, menstruacija, stres, alergija na hranu (rajčica, čokolada, orasi) i trauma (zubnom četkicom) (76).

Lokalni preparati su glavna sredstva koja se koriste u terapiji rekurentnih aftoznih ulceracija, osobito ona s protuupalnim učinkom. Kako bi takva sredstva bila učinkovita, moraju biti jednostavna za primjenu i zadržati se na mjestu ulceracije što je dulje moguće. Aktivne tvari moraju se otpuštati iz vehikuluma (75). Kortikosteroidi su terapija izbora za lokalno liječenje rekurentnih aftoznih ulceracija (otopine, masti, orabaza) (76).

Hijaluronska kiselina sudjeluje u cijeljenju tkiva. U tom procesu, sudjeluje u različitim aktivnostima uključujući aktivaciju i oblikovanje imunološkog odgovora, poticanje proliferacije i migracije stanica, angiogeneze i reepitelizacije putem proliferacije bazalnih keratinocita i smanjenjem razgradnje kolagena i stvaranja ožiljka (77).

Nolan i suradnici istraživali su učinkovitost topikalne primjene 0,2 % gela hijaluronske kiseline (dva puta dnevno tijekom dvaju tjedana). Dokazali su trenutačno i dugotrajno smanjenje boli nakon primjene gela koji sadrži hijaluronsku kiselinu, bez obzira u kojem stadiju ulceracije je sredstvo primijenjeno. Ovo je posljedica stvaranja mehaničke barijere za podražaje iz usne šupljine.

Uočili su smanjenje broja ulceracija nakon pet dana primjene gela što ukazuje na to da egzogena hijaluronska kiselina visoke molekularne mase potiče cijeljenje. Ova pojava može se objasniti različitim fiziološkim svojstvima hijaluronske kiseline (75). Hijaluronska kiselina je higroskopna molekula i njezine otopine imaju visok osmotski tlak. U koži i vjerojatno oralnoj sluznici, ovo svojstvo je bitno za kontrolu hidracije tkiva, osobito tijekom promjena kao što su upala ili kao odgovor na oštećenje tkiva. U upali, hijaluronska kiselina sudjeluje u uklanjanju slobodnih radikala, ima antioksidativni učinak i sudjeluje u eliminaciji enzima koji razgrađuju tkivo iz neposredne blizine stanica i drugih strukturnih komponenata izvanstaničnog matriksa (78, 79, 80). Sva ova svojstva doprinose cijeljenju i mogla bi biti odgovorna za smanjenje broja ulceracija. Jedna od bitnih prednosti primjene 0,2 % gela hijaluronske kiseline u usporedbi s primjenom kortikosteroida je to što je siguran za upotrebu kod dojenčadi i trudnica bez opasnosti od komplikacija ili interakcije s drugim lijekovima.

0,5 % hijaluronska kiselina također dovodi do trenutačnog smanjenja boli primijenjena u bilo kojem stadiju ulceracije. Nema opasnosti od predoziranja i pogodan je za propisivanje čak i pacijentima koji se možda neće pridržavati uputa o primjeni lijeka (75).

2.4.2 Hijaluronska kiselina u liječenju sindroma pekućih usta

Sindrom pekućih usta skup je simptoma koji se najčešće očituje pečenjem dijelova ili cijele usne šupljine, pri čemu je klinički nalaz u bolesnika potpuno uredan. Mnogi lokalni i sistemni uzroci mogu pridonijeti nastanku sindroma (81). Sindrom pekućih usta još je nepoznanica, kako za bolesnika, tako i za liječnika, iako je ta tema obrađena u mnogobrojnim člancima. Nažalost, nema učinkovitog liječenja tog sindroma (82).

Provedeno je istraživanje na devetnaestero bolesnika koji pate od sindroma pekućih usta. Proveden je detaljan klinički pregled i obavljena su hematološka ispitivanja koja su uključivala kompletnu krvnu sliku, željezo, feritin te im je dijagnoza sindroma pekućih usta određena na temelju kriterija Scale i njegovih suradnika (83). Bolesnicima sa sindromom pekućih usta propisan je 0.2 % gel hijaluronske kiseline (Gengigel®, Ricerfarm, Italija) i morali su ga stavljati na jezik tri puta na dan. Nakon godinu dana bolesnici su telefonski intervjuirani te su povratne informacije dobivene od njih dvanaestero. Četvero bolesnika imalo je potpunu

remisiju sindroma pekućih usta nakon jednomjesečnog korištenja gela hijaluronske kiseline. Dvoje je izjavilo da im se osjećaj pečenja smanjio, a šestero su rekli da hijaluronska kiselina uopće nije utjecala na njihove simptome. Možda hijaluronska kiselina smanjuje nelagodu jer barijerno, odnosno protektivno štiti oralnu sluznicu od podražaja iz usne šupljine. S druge strane, kompletna remisija sindroma pekućih usta, odnosno smanjenje intenziteta pečenja može se pripisati placebo-učinku, što bi trebalo istražiti u budućim istraživanjima (84).

Hijaluronska kiselina polisaharid je koji se nalazi u gotovo svim organima ljudskog tijela. (3,6). U usnoj šupljini, najveće količine prisutne su u gingivi i parodontnom ligamentu, a niske količine u cementu i alveolarnoj kosti (8). Većina stanica ima sposobnost sintetizirati hijaluronsku kiselinu, a nakon sinteze otpušta se u izvanstanični prostor (1). Jedna je od najhigroskopnijih molekula u prirodi, a zahvaljujući ovom svojstvu u tkivima popunjava prostor, apsorbira stres i omogućuje lubrikaciju (8). Klinička primjena hijaluronske kiseline moguća je zbog njezine biokompatibilnosti i neimunogenosti (1). Značajna svojstva su joj još i bakteriostatski učinak i protuupalno djelovanje te povoljan utjecaj na cijeljenje rane (14, 33). Koristi se u terapijske svrhe u dentalnoj medicini.

Parodont se sastoji od tkiva koja obiluju hijaluronskom kiselinom (gingiva, parodontni ligament) koja je najzastupljeniji glikozaminoglikan njihovog izvanstaničnog matriksa (17). Sudjeluje u adheziji, migraciji i diferencijaciji stanica (22). Zbog svoje higroskopnosti puferira sile koje djeluju na parodont (21). Hijaluronska kiselina utječe na migraciju i adheziju polimorfonuklearnih leukocita u upalno područje i na fagocitozu mikroorganizama zbog čega se smanjuje količina patogena u parodontnom džepu i okolnom parodontnom tkivu (24). Sudjeluje i u kontroli upale (25). Hijaluronska kiselina ubrzava regeneraciju kosti (27). Nekirurška parodontna terapija u kombinaciji s lokalnom primjenom hijaluronske kiseline dovodi do većeg smanjenja PD-a, povećanja CAL-a i smanjenja BOP-a u usporedbi s provođenjem isključivo nekirurške parodontne terapije. Međutim, najprikladniji protokol te koncentracija i proizvodi hijaluronske kiseline još su nepoznati (30). Hijaluronska kiselina kao potporna terapija pri kirurškoj parodontnoj terapiji dovodi do značajnog kliničkog poboljšanja (smanjenje PD-a, povećanje CAL-a). Hijaluronska kiselina također ima pozitivan učinak i kod pacijenata s gingivitisom bilo da se lokalno primjenjuje u obliku 0,2% gela hijaluronske kiseline ili u obliku spreja (85, 86). Lokalna primjena 0,2% gela hijaluronske kiseline dovodi do inhibicije patološkog učinka dentalnog plaka na periimplantno tkivo i boljeg cijeljenja mekog tkiva zbog njezinih biokemijskih i biofizičkih svojstava, netoksičnosti i biokompatibilnosti (36).

U estetici osmijeha bitnu ulogu ima interdentalna papila, a njezinim gubitkom nastaju takozvani „crni trokuti“ (43). Neinvazivni postupak njezine rekonstrukcije je injekcija gela hijaluronske kiseline u papilu s defektom. Mandel i suradnici ispitali su primjenu dvaju različitih gelova hijaluronske kiseline (Flex Barrier i Revident). Rezultati su pokazali da je klinička primjena ovih gelova učinkovita, čak i u slučajevima jednokratne primjene. Revidentom su postignuti dugotrajniji rezultati nego Flex Barrierom. Ipak, učinak obaju gelova trajao je vrlo kratko te je brzo uslijedilo ponovno smanjivanje papila proširenih jednokratnom primjenom gela. U svrhu

postizanja boljih rezultata potrebna je višestruka primjena gela, ali točan broj potrebnih tretmana mora se utvrditi daljnjim randomiziranim kliničkim studijama (49).

Hijaluronska kiselina sudjeluje u održavanju intraartikularne homeostaze temporomandibularnog zgloba, pogoduje elastičnosti i viskoznosti sinovijalne tekućine, djeluje protuupalno i kao lubrikacijsko sredstvo te ublažava bol (52, 53). Abnormalnosti sustava za lubrikaciju zgloba imaju ulogu u nastanku temporomandibularnih poremećaja te se iz tog razloga hijaluronska kiselina primjenjuje u njihovoj terapiji (54, 55). Istraživanja o procjeni uspjeha intraartikularne injekcije hijaluronske kiseline pokazuju da postoji pozitivan, ali slab učinak (65). Tran i Loshak svojim istraživanjem zaključuju da kod pacijenata s osteoartritisom temporomandibularnog zgloba nema značajne razlike između intraartikularne injekcije hijaluronske kiseline i intraartikularne injekcije kortikosteroida, a razlika nije uočena niti u pojavnosti nuspojava (66). Kod pacijenata s upalnim degenerativnim promjenama primjenom intraartikularne injekcije hijaluronske kiseline došlo je do povećanja opsega kretnji i smanjenja boli, a također nije uočena značajna razlika u usporedbi s primjenom kortikosteroida (67, 68). Kod pacijenta s pomakom diska ova terapija pokazala se boljom u odnosu na placebo injekcije ili artrocentezu, višestruka primjena se pokazala boljom od jednokratne u kombinaciji s artrocentezom te je primjena u donji zglobni prostor bolja od primjene u gornji zglobni prostor (58, 70, 71). Potrebna su daljnja istraživanja radi utvrđivanja odgovarajućeg protokola za primjenu intraartikularne injekcije hijaluronske kiseline kod temporomandibularnih poremećaja te radi procjene rizika i koristi ovakve terapije (58).

Hijaluronska kiselina sudjeluje u cijeljenju tkiva te je učinkovita u terapiji prekida kontinuiteta epitela sluznice (74, 75). Nolan i suradnici dokazali su trenutačno i dugotrajno smanjenje boli kod pacijenata s rekurentnim aftoznim ulceracijama nakon primjene 0,2 % gela hijaluronske kiseline, bez obzira u kojem stadiju ulceracije je sredstvo primijenjeno. Gel hijaluronske kiseline u odnosu na kortikosteroide, koji su terapija izbora u liječenju rekurentnih aftoznih ulceracija, sigurniji je za upotrebu kod dojenčadi i trudnica. Nema opasnosti od predoziranja i pogodan je za propisivanje i pacijentima koji se neće pridržavati uputa o primjeni lijeka (75). Kod pacijenata sa sindromom pekućih usta hijaluronska kiselina smanjuje nelagodu jer stvara barijeru za podražaje iz usne šupljine i na taj način štiti sluznicu, ali je vjerojatno prisutan i placebo učinak što je potrebno istražiti daljnjim studijama (76).

Hijaluronska kiselina ima široku primjenu u različitim područjima medicine i izvrstan potencijal za primjenu u dentalnoj medicini. Obiluje brojnim pozitivnim svojstvima. Biokompatibilna je i neimunogena, ima protuupalno i antimikrobno djelovanje te potiče cijeljenje. Gotovo da nisu zabilježene nuspojave tijekom njezine primjene. Prirodno je prisutna u gotovo svim organima ljudskog tijela te gotovo sve stanice imaju sposobnost njezine sinteze. Sigurna je za primjenu u terapiji različitih stanja usne šupljine kao što su parodontitis, gingivitis, periimplantne bolesti, gubitak interdentalne papile, temporomandibularni poremećaji, rekurentne aftozne ulceracije i sindrom pekućih usta. Iako su u dosadašnjim istraživanjima zabilježeni dobri rezultati njezine primjene, potrebna su dodatna istraživanja kako bi se hijaluronska kiselina počela primjenjivati u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

1. Dahiya P, Kamal R. Hyaluronic acid: A boon in periodontal therapy. *N Am J Med Sci*. 2013 May;5:309-315.
2. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal disease. *Lancet*. 2005 Nov 19;366(9499):1809-1820.
3. Mišković I, Plančak D, Prpić J, Kuiš D. Primjena hijaluronske kiseline u parodontologiji. *Acta stomatol Croat*. 2017;51(1):265-6.
4. Burdick JA, Prestwich GD. Hyaluronic acid hydrogels for biomedical applications. *Adv Mater*. 2011 Mar;23(12):41-56.
5. Laurent TC, Fraser JR. Hyaluronan. *FASEB J*. 1992 Apr;6(7):2397-2404.
6. Banks J, Kreider JW, Bhavanandan VP, Davidson EA. Anionic polysaccharide production and tyrosinase activation in cultured human melanoma cells. *Cancer Res*. 1976 Feb;36:424-431.
7. Laurent TC, Fraser JR. The properties and turnover of hyaluronan. *Ciba Found Symp*. 1986;124:9-29.
8. Ijuin C, Ohno S, Tanimoto K, Honda K, Tanne K. Regulation of hyaluronan synthase gene expression in human periodontal ligament cells by tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1beta and interferon-gamma. *Arch Oral Biol*. 2001 Aug;46(8):767-772.
9. Fraser JRE, Laurent TC, Laurent UBG. Hyaluronan: its nature, distribution, function and turnover. *J Intern Med*. 1997 Jul;242:27-33.
10. Sutherland IW. Novel and established application of microbial polysaccharides. *Trends Biotechnol*. 1998 Jan;16(1):41-46.
11. Monheit GD, Coleman KM. Hyaluronic acid fillers. *Dermatol Ther*. 2006 May-Jun;19:141-150.
12. Longaker MT, Harrison MR, Crombleholme TM, Langer JC, Decker M, Verrier ED, et al. Studies in fetal wound healing: I. A factor in fetal serum that stimulates deposition of hyaluronic acid. *J Pediatr Surg*. 1989 Aug;24(8):789-792.
13. King SR, Hickerson WL, Proctor KG. Beneficial actions of exogenous hyaluronic acid on wound healing. *Surgery*. 1991 Jan;109(1):76-84.
14. Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl*. 1993 Aug;39:3-9.
15. Srisuwan T, Tilkorn DJ, Wilson JL, Morrison WA, Messer HM, Thompson EW, et al. Molecular aspect of tissue engineering in dental field. *Periodontol 2000*. 2006;41:88-108.

16. Lindhe J, Karring T, Lang NP, editors. *Klinička parodontologija i dentalna implantologija*. 4. izd. Zagreb: Nakladni zavod globus; 2004. 1072 p.
17. Mesa FL, Aneiros J, Cabrera A, Bravo M, Caballero T, Revelles F, et al. Antiproliferative effect of topic hyaluronic acid gel. Study in gingival biopsies of patients with periodontal disease. *Histol Histopathol*. 2002;17(3):747-753.
18. Haffajee AD, Socransky SS. Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 1994 Jun;5:78-111.
19. Aurer A, Puhar I. Sustavna antibiotska terapija u parodontologiji. *Sonda*. 2008;16:39-40.
20. Slots J. The search for effective, safe and affordable periodontal therapy. *Periodontol 2000*. 2002;28:9-11.
21. Sukumar S, Drízhhal I. Hyaluronic acid and periodontitis. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2007;50(4):225-228.
22. Oksala O, Salo T, Tammi R, Häkkinen L, Jalkanen M, Inki P, et al. Expression of proteoglycans and hyaluronan during wound healing. *J Histochem Cytochem*. 1995 Feb;43(2):125-135.
23. Bertolami CN, Day RH, Ellis DG. Separation and properties of rabbit buccal mucosal wound hyaluronidase. *J Dent Res*. 1986 Jun;65(6):939-44.
24. Håkansson L, Hällgren R, Venge P. Regulation of granulocyte function by hyaluronic acid. In vitro and in vivo effects on phagocytosis, locomotion, and metabolism. *J Clin Invest*. 1980 Aug;66(2):298-305.
25. Wisniewski HG, Vilcek J. TSG-6: an IL-1/TNF-inducible protein with anti-inflammatory activity. *Cytokine Growth Factor Rev*. 1997 Jun;8(2):143-156.
26. Larjava H, Heino J, Kähäri VM, Krusius T, Vuorio E. Characterization of the phenotype of human periodontal granulation-tissue fibroblasts. *J Dent Res*. 1989 Jan;68(1):20-25.
27. Deep R, Rooney P, Kumar P, Norton JD, Smith J, Freemont AJ, et al. Early-response gene signaling is induced by angiogenic oligosaccharides of hyaluronan in endothelial cells. Inhibition by non-angiogenic, high-molecular-weight hyaluronan. *Int J Cancer*. 1997 Apr;71(2):251-256.
28. Ballini A, Cantore S, Capodiferro S, Grassi FR. Esterified hyaluronic acid and autologous bone in the surgical correction of the infra-bone defects. *Int J Med Sci*. 2009;6(2):65-71

29. Eliezer M, Imber JC, Sculean A, Pandis N, Teich S. Hyaluronic acid as adjunctive to non-surgical and surgical periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 2019 Sep;23(9):3423-3435.
30. Asparuhova MB, Kiryak D, Eliezer M, Mihov D, Sculean A. Activity of two hyaluronan preparations on primary human oral fibroblasts. *J Periodontal Res*. 2019 Feb;54(1):33-45.
31. Briguglio F, Briguglio E, Briguglio R, Cafiero C, Isola G. Treatment of infrabony periodontal defects using a resorbable biopolymer of hyaluronic acid: a randomized clinical trial. *Quintessence Int*. 2013 Mar;44(3):231-240.
32. Fawzy El-Sayed KM, Dahaba MA, Aboul-Ela S, Darhous MS. Local application of hyaluronan gel in conjunction with periodontal surgery: a randomized controlled trial. *Clin Oral Investig*. 2012 Aug;16(4):1229-1236.
33. Pirnazar P, Wolinsky L, Nachnani S, Haake S, Piloni A, Bernard GW. Bacteriostatic effects of hyaluronic acid. *J Periodontol*. 1999 Apr;70(4):370-374.
34. Casale M, Moffa A, Vella P, Sabatino L, Capuano F, Salvinelli B, et al. Hyaluronic acid: Perspective in dentistry. A systematic review. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016 Dec;29(4):572-582.
35. Quirynen M, De Soete M, van Steenberghe D. Infectious risks for oral implants: a review of the literature. *Clin Oral Implants Res*. 2002 Feb;13(1):1-19.
36. De Araújo Nobre M, Cintra N, Maló P. Peri-implant maintenance of immediate function implants: a pilot study comparing hyaluronic acid and chlorhexidine. *Int J Dent Hyg*. 2007 May;5(2):87-94.
37. Bergström J. The topography of papillary gingiva in health and early gingivitis. *J Clin Periodontol*. 1984 Aug;11(7):423-431.
38. Csiszar A, Wiebe C, Larjava H, Häkkinen L. Distinctive molecular composition of human gingival interdental papilla. *J Periodontol*. 2007 Feb;78(2):304-314.
39. Hochman MN, Chu SJ, Tarnow DP. Maxillary anterior papilla display during smiling: a clinical study of the interdental smile line. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2010 Aug;32(4):375-383.
40. Hu X, Nahles S, Nelson CA, Lin Y, Nelson K. Analysis of soft tissue display during enjoyment smiling: part 1-Caucasians. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2013 Jan-Feb;33(1):9-15.

41. LaVacca MI, Tarnow DP, Cisneros GJ. Interdental papilla length and the perception of aesthetics. *Pract Proced Aesthet Dent*. 2005 Jul;17(6):405-412.
42. Kokich VO, Kokich VG, Kiyak A. Perceptions of dental professionals and laypersons to altered dental esthetics: asymmetric and symmetric situations. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2006 Aug;130(2):141-151.
43. Cunliffe J, Pretty I. Patients' ranking of interdental „black triangles“ against other common aesthetic problems. *Eur J Prosthodont Restor Dent*. 2009 Dec;17(4):177-181.
44. Chow YC, Eber RM, Tsao YP, Shotwell JL, Wang HL. Factors associated with the appearance of gingival papillae. *J Clin Periodontol*. 2010 Aug;37(8):719-727.
45. Sharma AA, Park JH. Esthetic considerations in interdental papilla: remediation and regeneration. *J Esthet Restor Dent*. 2010 Feb;22(1):18-28.
46. Prato GPP, Rotundo R, Cortellini P, Tinti C, Azzi R. Interdental papilla management: a review and classification of the therapeutic approaches. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2004 Jun;24(3):246-255.
47. Geurs NC, Romanos AH, Vassilopoulos PJ, Reddy MS. Efficacy of micronized acellular dermal graft for use in interproximal papillae regeneration. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2012 Feb; 32(1):49-58.
48. McGuire MK, Scheyer ET. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to determine the safety and efficacy of cultured and expanded autologous fibroblast injections for treatment of interdental papillary insufficiency associated with the papilla priming procedure. *J Periodontol*. 2007 Jan;78(1):4-17.
49. Mandel I, Farkasdi S, Varga G, Nagy AK. Comparative evaluation of two hyaluronic acid gel products for the treatment of interdental papillary defects. *Acta Stomatol Croat*. 2020 Sep;54(3):227-237.
50. Becker W, Gabitov I, Stepanov M, Kois J, Smidt A, Becker BE. Minimally invasive treatment for papillae deficiencies in the esthetic zone: a pilot study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2010 Mar;12(1):1-8.
51. Tanwar J, Hungund SA. Hyaluronic acid: Hope of light to black triangles. *J Int Soc Prev Community Dent*. 2016 Sept-Oct; 6(5):497-500.
52. Nitzan DW, Nitzan U, Dan P, Yedgar S. The role of hyaluronic acid in protecting surface-active phospholipids from lysis by exogenous phospholipase A(2). *Rheumatology (Oxford)*. 2001 Mar;40(3):336-340.

53. Cascone P, Fonzi Dagger L, Aboh IV. Hyaluronic acid's biomechanical stabilization function in the temporomandibular joint. *J Craniofac Surg.* 2002 Nov;13(6):751-754.
54. Kopp S, Wenneberg B, Haraldson T, Carlsson GE. The short-term effect of intra-articular injections of sodium hyaluronate and corticosteroid on temporomandibular joint pain and dysfunction. *J Oral Maxillofac Surg.* 1985 Jun;43(6):429-435.
55. Kopp S, Carlsson GE, Haraldson T, Wenneberg B. Long-term effect of intra-articular injections of sodium hyaluronate and corticosteroid on temporomandibular joint arthritis. *J Oral Maxillofac Surg.* 1987 Nov;45(11):929-935.
56. McNelli C. Management of temporomandibular disorders: concepts and controversies. *J Prosthet Dent.* 1997 May;77(5):510-522.
57. Laskin DM. Etiology of the pain-dysfunction syndrome. *J Am Dent Assoc.* 1969 Jul;79(1):147-153.
58. Manfredini D, Piccotti F, Guarda-Nardini L. Hyaluronic aci in the treatment of TMJ disorders: a systematic review of the literature. *Cranio.* 2010 Jul;28(3):166-176.
59. Okeson JP. The Classification of orofacial pains. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2008 May;20(2):133-144.
60. Nitzan DW, Benoliel R, Heir G, Dolwick F. Pain and dysfunction of the temporomandibular joint. In: Sharav E, Benoliel R, ed. *Orofacial pain and headache.* Philadelphia: Mosby-Elsevier; 2008. p. 149-192.
61. Guarda-Nardini L, Ferronato G. TMJ arthrocentesis. In: Manfredini D, ed. *Current concepts on temporomandibular disorders.* Berlin: Quintessence Publishing; 2010.
62. Liu C, Steinkeler A. Epidemiology, diagnosis, and treatment of temporomandibular disorders. *Dent Clin North Am.* 2013 Jul;57(3):465-479.
63. Li C, Zhang Y, Lv J, Shi Z. Inferior or double joint spaces injection versus superior joint space injection for temporomandibular disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012 Jan;70(1):37-44.
64. Monje-Gil F, Nitzan D, González-García R. Temporomandibular joint arthrocentesis. Review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012 Jul;17(4):575-581.
65. Shi Z, Guo C, Awad M. Hyaluronate for temporomandibular joint disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD002970.
66. Tran K, Loshak H. Intra-articular hyaluronic acid for viscosupplementation in osteoarthritis of hand, shoulder, and temporomandibular joint: a review of clinical effectiveness and safety [Internet]. Ottawa (ON): Canadian agency for Drugs and

Technologies in Health: 2019 Jul 15. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31553549/>

67. Møystad A, Mork-Knutsen BB, Bjørnland T. Injection of sodium hyaluronate compared to a corticosteroid in the treatment of patients with temporomandibular joint osteoarthritis: a CT evaluation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008 Feb;105(2):53-60.
68. Bjørnland T, Gjaerum AA, Møystad A. Osteoarthritis of the temporomandibular joint: an evaluation of the effects and complications of corticosteroid injection compared with injection with sodium hyaluronate. *J Oral Rehabil.* 2007 Aug;34(8):583-589.
69. Guarda-Nardini L, Stifano M, Brombin C, Salmaso L, Manfredini D. A one-year case series of arthrocentesis with hyaluronic acid injections for temporomandibular joint osteoarthritis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007 Jun;103(6):14-22.
70. Hepguler S, Akkoc YS, Pehlivan M, Ozturk C, Celebi G, Saracoglu A, et al. The efficacy of intra-articular sodium hyaluronate in patients with reducing displaced disc of the temporomandibular joint. *J Oral Rehabil.* 2002 Jan;29(1):80-86.
71. Alpaslan GH, Alpaslan C. Efficacy of temporomandibular joint arthrocentesis with and without injection of sodium hyaluronate in treatment of internal derangements. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001 Jun;59(6):618-619.
72. Kopp S, Wenneberg B. Effects of occlusal treatment and intraarticular injections on temporomandibular joint pain and dysfunction. *Acta Odontol Scand.* 1981;39(2):87-96.
73. Goiato MC, da Silva EVF, de Medeiros RA, Túrcio KHL, Dos Santos DM. Are intra-articular injections of hyaluronic acid effective for the treatment of temporomandibular disorders? A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016 Dec;45(12):1531-1537.
74. Cekić-Arambašin A. Opći dio. In: Cekić-Arambašin A, Vidas I, Topić B, Alajbeg I, Vučićević Boras V, Biočina-Lukenda D, Glažar I, Maričić D. *Oralna medicina*. Zagreb: Školska knjiga; 2005. p. 29.-44.
75. Nolan A, Baillie C, Badminton J, Rudralingham M, Seymour RA. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med.* 2006 Sep;35(8):461-465.
76. Vučićević-Boras V. Rekurentne oralne ulceracije. In: Cekić-Arambašin A, Vidas I, Topić B, Alajbeg I, Vučićević Boras V, Biočina-Lukenda D, Glažar I, Maričić D. *Oralna medicina*. Zagreb: Školska knjiga; 2005. p. 187-190.

77. Chen WY, Abatangelo G. Functions of hyaluronan in wound repair. *Wound Repair Regen.* 1999 Mar-Apr;7(2):79-89.
78. Presti D, Scott JE. Hyaluronan-mediated protective effect against cell damage caused by enzymatically produced hydroxyl (OH.) radicals is dependent on hyaluronan molecular mass. *Cell Biochem Funct.* 1994 Dec;12(4):281-288.
79. Kvam BJ, Fragonas E, Degrassi A, Kvam C, Matulova M, Pollesello P, et al. Oxygen-derived free radical (ODFR) action on hyaluronan (HA), on two HA ester derivatives, and on the metabolism of articular chondrocytes. *Exp Cell Res.* 1995 May;218(1):79-86.
80. Cortivo R, Brun P, Cardarelli L, O'Regan M, Radice M, Abatangelo G. Antioxidant effects of hyaluronan and its alpha-methyl-prednisolone derivative in chondrocyte and cartilage cultures. *Semin Arthritis Rheum.* 1996 Aug;26(1):492-501.
81. Vučićević-Boras V. Oralni simptomi. In: In: Cekić-Arambašin A, Vidas I, Topić B, Alajbeg I, Vučićević Boras V, Biočina-Lukenda D, Glažar I, Maričić D. *Oralna medicina.* Zagreb: Školska knjiga; 2005. p. 277-287.
82. Minguéz-Sanz MP, Salort-Llorca C, Silvestre-Donat FJ. Etiology of burning mouth syndrome: a review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011 Mar 1;16(2):144-148.
83. Scala A, Checchi L, Montevocchi M, Marini I, Giamberardino MA. Update on burning mouth syndrome: overview and patient management. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003;14(4):275-291.
84. Vučićević-Boras V, Canjuga I, Brailo V, Vidović Juras D. The effect of topical hyaluronic aci din patients with burning mouth syndrome. *Acta Stomatol Croat.* 2011;45(2):141.
85. Pistorius A, Martin M, Willershausen B, Rockmann P. The clinical application of hyaluronic acid in gingivitis therapy. *Quintessence Int.* 2005;36(7-8):531-538.
86. Sahayata VN, Bhavsar NV, Brahmhatt NA. An evaluation of 0.2% hyaluronic acid gel (Gengigel ®) in the treatment of gingivitis: a clinical & microbiological study. *Oral Health Dent Manag.* 2014;13(3):779-785.

Petra Domislović rođena je 15. prosinca 1996. godine u Zagrebu. Pohađala je II. gimnaziju u Zagrebu te 2015. godine upisuje Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija asistirala je u privatnoj stomatološkoj ordinaciji. Govori engleski i talijanski jezik.