

DIŞ HEKİMLİĞİNDE HYALURONİK ASİDİN YERİ

HYALURONIC ACID IN DENTISTRY

Onur ÇAKIR¹, Hakkı Oğuz KAZANCIOĞLU¹, Gülsüm AK¹

ÖZET

Hyaluronik asit (HA), ekstrasellüler matriksin ana komponentlerinden biri olup fibroblastlar ve kondrositler tarafından sentezlenir. Hücre proliferasyonunda, doku tamirinde, hücre göçünde ve bazı malign tümörlerin progresyonunda rol oynayan bir polisakkarittir. Günümüzde HA tıp alanında anti-inflamatuar ve anti-ödematöz özelliklerinden dolayı oftalmoloji, dermatoloji, ortopedi ve romatoloji dallarında sıklıkla kullanılmaktadır. Diş hekimliğinde kullanımı çok yeni olmakla beraber temporomandibular eklem (TME) osteoartrit tedavisinde, ülseratif lezyonların tedavisinde ve cerrahi operasyonlarda kullanılmaktadır. Bu derlemede, bizim amacımız birçok alanda kullanılan HA'nın diş hekimliğinde kullanımı ile ilgili güncel bilgileri aktarmaktır.

Anahtar Kelimeler: Hyaluronik asit, diş hekimliği

ABSTRACT

Hyaluronic acid (HA), which is one of the primary components of the extracellular matrix, is synthesized by fibroblasts and chondrocytes. Hyaluronic acid is a polysaccharide that takes place at cell proliferation, tissue regeneration, cell migration and progression of some malignant tumors. Hyaluronic acid has been widely used in ophthalmology, rheumatology, orthopedic and dermatology because of its anti-inflammatory and anti-edematous effects. Hyaluronic acid is recently used in dentistry for treatment of temporomandibular joint osteoarthritis, ulcerative lesions and oral surgery. In this essay, our aim is to lay out the actual information about the utilization of HA that is commonly used in various areas, in dentistry.

Key Words: Hyaluronic acid, dentistry.

¹ İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı. Ağız, Diş, Çene Hastalıkları Bilim Dalı.

Giriş

Hyaluronik asit (Hyaluronan) ekstrasellüler matriksin ana komponentlerinden biri olup sinoviyositler, fibroblastlar ve kondrositler tarafından sentezlenir ve hücre proliferasyonunda, doku tamirinde, hücre migrasyonunda ve bazı malign tümörlerin progresyonunda rol oynar. Glikozaminoglikan ailesinin bir prototipidir; sodyumsetilglikozamin ve glukuronik asitin oluşturduğu disakkarit birimlerinden meydana gelen bir polisakkarittir (1).

Hyaluronik Asitin (HA) ana fonksiyonları; yara iyileşmesinde inflamasyonun etkilerini yavaşlatma, hücre proliferasyonunu ve re-epitelizasyonu destekleme ve kollajen oluşumunu engelleyerek skar oluşumunu azaltmaktır (2).

Büyüme, yara iyileşmesi ve embriyolojik dönemde HA seviyesi artmaktadır. Bunun yanında tümör oluşumu ve gelişiminde de rol oynadığı düşünülmektedir. Tümör hücrelerinin yüzeyinde bulunan HA seviyesinin genellikle kanser derecesi ile bağlantılı olduğu belirtilmiştir (3-5).

Günümüzde HA tıp alanında anti-inflamatuar ve anti-ödematöz özelliklerinden dolayı oftalmoloji (katarakt cerrahisi), dermatoloji (estetik olarak geçici deri doldurucusu), ortopedi (diz osteoartriti) ve romatoloji (romatoid artrit) dallarında sıklıkla kullanılmaktadır (1).

Diş hekimliğinde kullanımı çok yeni olmakla beraber TME osteoartrit tedavisinde, ülseratif lezyonların tedavisinde ve cerrahi operasyonlarda kullanılmaktadır.

TME tedavisinde HA kullanımı

HA, sinovyal sıvının major komponentidir ve bu sıvının viskozitesini arttırdığı görülmüştür. Değişik konsantrasyonlarda bile mevcut ağ yapısını ve viskozitesini büyük ölçüde korur. Eklem boşluğunun doldurulması, eklem ve çevresinde hidrostatik ve osmotik basınçlar arası dengeyi koruması, lubrikasyonu, makromoleküler filtrasyon yapabilmesi gibi üstün özellikler gösterir (6-9).

Eklem hastalıklarının tümünde eklem sıvısının viskozitesi düşük bulunmuştur. Serumdaki HA miktarının azalması osteoartritin patogenezindeki en önemli hususlardan biridir. İntraartiküler HA'nın yüzey yağlayıcı ve darbe emici özelliği vardır. Bu özelliklerinden dolayı HA, osteoartritin tedavisinde sinovyal eklemlere uygulanmak üzere kullanılmaktadır (6, 10).

Hepgüler ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada TME'de redüksiyonlu disk deplasmanı olan 19 hastaya intraartikular HA enjeksiyonu yapılmış, kontrol grubunda bulunan 19 hastaya ise serum fizyolojik solüsyonu uygulanmıştır ve iki grupta bulunan hastaların tedavi öncesi, tedaviden 1 ay sonra ve tedaviden 6 ay sonra kontrolleri yapılmış ve visual analogue scale (VAS) ile eklemlerdeki ağrı, ses ve ağız açıklığı miktarları ölçülmüştür. Sonuç olarak çalışma grubunda tüm değerlerde iyileşme görülürken, kontrol grubunda ağrı şiddeti dışındaki diğer faktörlerde değişiklik görülmediği belirtilmiştir. Bu sonuçlar ışığında intraartikular HA uygulamasının redüksiyonlu disk deplasmanı olan hastalarda etkili bir tedavi yöntemi olduğunu bildirmişlerdir (11).

Guarda-Nardini ve ark.'nın yaptığı çalışmada 40 TME osteoartrit (OA) hastasının yarısına intraartikular HA enjeksiyonu ve diğer yarısına ise splint uygulamasının uzun dönem klinik etkileri takip edilmiştir. İlk gruba haftada bir kere olmak üzere 5 kere 1 ml'lik sodyum HA uygulaması, ikinci gruba ise 6 ay boyunca splint tedavisi yapılmıştır. HA enjeksiyonu ve splint tedavisi arasında önemli bir fark olmadığı tespit edilmiş, HA tedavisinin splint tedavisine göre daha iyi tolere edildiği görülmüştür. HA tedavisinin cerrahi olmayan bir yöntem olduğu, hasta tarafından iyi tolere edildiği ve 6 aylık splintle aynı sonucu verdiği için tercih edilebileceği belirtilmiştir. HA enjeksiyonun herhangi bir yan etkisi görülmemiştir (8).

Guarda-Nardini ve ark. yaptığı çalışmada 25 TME osteoartrit (OA) hastasına HA enjeksiyonu yaparak bir yıl süresince takip etmişlerdir. Hastalara intraartikular olarak haftada birer kez olmak üzere 5 kere 1 ml HA verilmiş ve dinlenme sırasındaki ağrı, çiğneme sırasındaki ağrı, çiğneme etkinliği, maksimum ağız açıklığı kontrol edilmiştir. Tedavi öncesi ve 1-3-6-12 ay sonrasında ölçümler yapılarak bakılan tüm parametrelerde iyileşme olduğu sonucuna varılmıştır. İkinci enjeksiyondan sonra hastalarda iyileşmenin başladığı belirtilmiş ve semptomların azaldığı görülmüştür (12).

Yeung ve ark. konservatif tedaviye cevap vermeyen TME'de redüksiyonsuz disk deplasmanı olan 27 hastaya HA intraartiküler olarak uygulamışlar ve kısa dönemde etkilerini incelemişlerdir. Çalışma sonucunda 6 ay sonunda ağrının azalması ve ağız açıklığının artması dikkat çekici bulunmuştur (13).

Bjornland ve ark. yaptığı çalışmada ise 40 TME OA hastanın yarısına intraartikular HA yarısına ise kortikosteroid uygulanmasının ardından sonuçlar karşılaştırılmıştır. Hastalar tedavi sonrasında, 1. ve 6. aylarda kontrol edilerek ağrı yoğunluğu, ağrı lokali-zasyonu, eklem sesleri, mandibula fonksiyonları ölçülmüştür. Neticede her 2 grupta da ağrının ve krepitasyonun azaldığı, HA uygulanan grupta ağrının daha az ve mandibular vertikal açıklığın daha fazla olduğu, kortikosteroid uygulanan grupta ise lateral hareketlerdeki serbestliğin daha fazla olduğu görülmüştür. HA enjeksiyonunun kortikosteroidde göre özellikle ağrının giderilmesinde daha etkili bir yöntem olduğu belirtilmiştir (14).

Møystad ve ark. yaptığı çalışmada intraartikular HA ve kortikosteroid enjeksiyonlarını karşılaştırmışlardır. 40 hastanın tedavi öncesi ve tedaviden 6 ay sonraki TME durumları BT yardımı ile kontrol edilmiştir. Tedaviden 6 ay sonra yapılan kontrolde 13 hastada ilerleme, 9 hastada gerileme olduğu ve 14 hastada ise bir fark olmadığı görülmüştür. Uygulanan her iki madde arasında ise bir fark olmadığı belirtilmiştir (15).

Ülserasyon Tedavisinde HA kullanımı

Rekürrent aftöz ülserasyonların (RAU) tedavisinde akla gelen ilk seçenek topikal ajanlardır. Fakat çoğu araştırmacı topikal ajanların ülserler üzerinde ağrıyı azaltıcı etkilerinin olmasına rağmen ülser sayısını azaltmada ya da yeni ülser oluşumunu engellemede herhangi bir etkilerinin olmadığı görüşündedir. Son zamanlarda ise HA'nın jel formunun bariyer görevi görmesi, anti-enflamatuar ve anti-ödematöz özelliklerinden dolayı ülser lezyonlar üzerinde de kullanılmaya başlanmıştır (1, 2, 16, 17).

Lee ve ark. yaptığı bir çalışmada toplam 33 hasta (17 Behçet, 16 Rekürrent aftöz stomatitis (RAS)) çalışmaya dahil edilmiş, %0.2lik HA 2 hafta boyunca günde 2 kere uygulanmıştır. Araştırılan subjektif (ülser sayısı, iyileşme süresi ve ağrı için visual analogue scale (VAS) değerleri) ve objektif (ülser sayısı, ülserlerin kapladığı alan ve inflamasyon belirtileri) parametreler tedavi öncesinde ve sonrasında ölçümler yapılarak karşılaştırılmıştır. Araştırma sonucunda hem subjektif hem de objektif parametrelerde düşüş olduğu, inflamasyon belirtilerinden şişlik, kırmızılık ve lokal ısının tedavi sonucunda önemli derecede

azaldığı ve herhangi bir yan etki görülmediği bildirilmiştir.

Bu sonuçlara göre HA'nın ağız ortamında bir bariyer görevi görerek yaranın iyileşmesine katkıda bulunduğu, eksojen HA'nın anti-enflamatuar ve anti-ödematöz etkilerinin sayesinde de iyileşmeye katkıda bulunduğu sonucuna varılmıştır. Sonuç olarak Behçet ve RAU da topikal %0.2lik HA kullanımının etkili ve güvenli bir tedavi olduğunu belirtmişlerdir (1).

Nolan ve ark. ise 120 hastayı rastgele iki ayrı gruba ayırarak ilk gruba bir hafta süresince topikal %0.2lik HA ve diğer gruba ise plasebo kullanmış ve tedavi sonrası sonuçları karşılaştırmışlar ve her iki grupta da ağrı şikayetinin azaldığı, gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir. Sonuç olarak topikal %0.2'lik HA kullanımının RAU tedavisinde bariyer görevi görerek ağrı şiddetini azalttığı, viskoz HA kullanılmasıyla viral ve bakteriyel etkenlerin geçişini önemli derecede engellediği ve bu sayede yara iyileşmesini hızlandırdığını belirtmişlerdir (2).

Barber ve ark. baş ve boyun kanserli hastalarda ortaya çıkan oral mukozit tedavisinde uygulanan standart prosedür (sucralfate ve mucaine) ile HA kullanımını karşılaştırmışlardır. HA'nın çoğu konuda standart prosedüre karşı bir üstünlüğünün olmadığı söylenmesine rağmen, bu çalışmada HA'nın immedat ağrıyı standart terapiye göre daha hızlı azalttığı sonucuna varılmış, fakat fonksiyon esnasında oluşan ağrıda herhangi bir fark olmadığı belirtilmiştir (16).

Cerrahi Operasyonlarında HA kullanımı

Aslan ve ark.'nın yaptığı çalışmada 30 tavşanın tibiasına 3 mm genişliğinde ve 3 mm derinliğinde 2 defekt açılmış ve bir defekte kemik grefti + HA uygulanırken diğer defekte sadece kemik grefti uygulanmıştır. 20, 30 ve 40. günlerde defektli bölgeler çıkarılarak kontrol edilmiştir.

İstatistiksel analiz sonucunda iki grup arasında 20. günde önemli bir fark yokken kemik grefti + HA uygulanan grupta 30. günde fibrokartilaj doku, 40. günde kemik + fibrokartilaj doku, sadece kemik grefti uygulanan grupta ise 30. günde fibröz doku, 40. günde ise fibröz doku + fibrokartilaj doku olduğu belirtilmiş ve iki grup arasında anlamlı farklar olduğu görülmüştür (18).

Schwarz ve ark. yaptığı çalışmada sinüs lifting yapılacak vakalarda demineralize dondurulmuş

kurutulmuş kemik allogreftlerinin HA, saline plus anorganik bone (Bio-Oss) ve tricalcium fosfat granülleri ile birlikte kullanılması ile oluşacak yeni kemik kalitesini değerlendirmişlerdir. Kemik grefti + Bio-Oss ile kemik grefti + HA + Bio-Oss'tan oluşan kemik yüksekliği ve yoğunluğu birbirine yakın değerlerde olduğu, fakat kemik grefti + HA+Bio-Oss'ta bulunan greft miktarının, kemik grefti + Bio-Oss'a oranla %16 daha az olduğu belirtilmiştir. Yalnızca kemik grefti + HA kullanılan ogmentasyonda dikkat çekici özellik ise yeni oluşan kemik yoğunluğunun kortikal kemik yoğunluğuna benzer olduğudur. Kemik grefti + HA + β -TCP materyali kullanılarak yapılan ogmentasyonda diğer üç gruba oranla yüksekliğin %10 daha az olduğu ve alınan örneklerde de kemik yoğunluğunun diğerlerine göre % 50 daha az olduğu belirtilmiştir (19).

Hyaluronik asit büyüme, yara iyileşmesi ve embriyolojik olaylarda rol oynamasının yanı sıra tümör oluşumu ve gelişimine de katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Tümör hücrelerinin yüzeyinde bulunan HA seviyesinin genellikle kanser derecesi ile bağlantılı olduğu belirtilmiştir (3, 4, 20).

Xing ve ark. yaptığı çalışmada 84 oral kanser hastası, 65 oral ve maksillofasiyal bölgede bulunan selim tümürlü hasta ve 67 sağlıklı birey, serum HA seviyesi bakımından karşılaştırılmıştır. Serum HA seviyesi oral kanser hastalarında diğerlerine göre anlamlı derecede fazla olduğu saptanmıştır. Bunun yanında selim tümürlü hastalar ile kontrol grubu arasında bir fark olmadığı görülmüştür. Bir diğer önemli bulgu ise grad 3 ve grad 4 seviyesinde olan oral kanserli hastalarda grad 1 ve grad 2'e göre de HA konsantrasyonunun daha fazla olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda serum HA seviyesinin oral kanserlerin tanısında ve kanserin grad seviyesinin belirlenmesinde yardımcı olabileceği düşünülmektedir fakat bunun non-spesifik bir markır olduğu belirtilmektedir (4).

Tammi ve ark. HA'nın hücrelerde birikmeye başlamasının malignite gelişiminin en çarpıcı belirtisi olduğunu öne sürmüşlerdir. Sağlıklı hücrelerde tek epitelyum tabakası ve bu tabakada düşük HA konsantrasyonu olduğunu, fakat malign hücrelerin epitellerinin hem çok katmanlı, hem de HA konsantrasyonu bakımından zengin olduğunu belirtmişlerdir (3).

Ayrıca Pirmazar ve ark. yaptığı çalışmada HA'nın bakteriyostatik ve bakteriosid özelliklerinin olup olmadığı araştırılmış ve bakteriyostatik etkisi sayesinde bakterial kontaminasyonu (*Actinobacillus*

actinomycetemcomitans, *Prevotella oris*, *Staphylococcus aureus*, and *Propionibacterium acnes*) en aza indireceği görülmüştür. HA'nın bakteriosid etkisinin ise olmadığı belirtilmiştir (20).

Sonuç olarak HA'nın bariyer görevi göreyerek ülsere lezyonları dış etkenlerden koruduğu, mekanizması tam olarak bilinmese de antiinflamatuvar ve antiödematöz etkisinden dolayı yara iyileşmesine yardımcı olduğu; TME osteoartrit tedavisinde ağrı kesici ve semptomları azaltıcı etkisi bulunduğu ve kayganlaştırıcı özelliği ile eklem yapılarını koruduğu belirtilmiştir.

Ayrıca serum hyaluronik asit seviyesinin oral kanserlerin tanısında ve kanserin prognozunu belirlemede yardımcı non-spesifik bir markır olduğu belirtilmiştir. Yapılan çalışmalar hyaluronik asitin bakteriyostatik etkisinin olduğu, yan etkisinin bulunmadığı ve vücut tarafından tolere edilebildiğini ortaya koymuştur. Yalnız hyaluronik asitin diş hekimliğinde yeni kullanılmaya başlanması, iyileşme sürecinde oynadığı rolün tam olarak bilinmemesi ve rutin olarak kullanılması için yeni araştırmalar gerektiği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Aslan M, Simsek G, Dayı E. The effect of hyaluronic acid-supplemented bone graft in bone healing: experimental study in rabbits. *J Biomater Appl* 2006 Jan; 20 (3): 209-20.
2. Ateş A, Kinikli G, Turgay G, Duman M. The efficacy of viscosupplementation therapy with sodium hyaluronate in patients with knee osteoarthritis. *Turk J Geriatr* 2004; 7 (1): 21-24.
3. Barber C, Powell R, Ellis A, Hewett J. Comparing pain control and ability to eat and drink with standard therapy vs gelclair: a preliminary, double centre, randomised controlled trial on patients with radiotherapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer* 2007 Apr; 15 (4): 427-440.
4. Bjornland T, Gjaerum AA, Moystad 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): 583-9.
5. Gerwin N, Hops C, Lucke A. Intraarticular drug delivery in osteoarthritis. *Adv Drug Deliv Rev* 2006 May 20; 58 (2): 226-42.

6. 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; 103: 14-22.
7. Guarda-Nardini L, S. Masiero S, Marioni G. Conservative treatment of temporomandibular joint osteoarthritis: intra-articular injection of sodium hyaluronate. *J Oral Rehabil* 2005 Oct; 32 (10): 729-34.
8. Hepgüler S, Akkoç YS, Pehlivan M, Oztürk C, Celebi G, Saraçoğlu A, Ozpınar B. The efficacy of intra-articular sodium hyaluronate in patients with reducing displaced disc of the temporomandibular joint. *J Oral Rehabil* 2002 Jan; 29 (1): 80-6.
9. Iglesias PH, Torres-Lagares D, Gutierrez-Perez JL. Evaluation of the clinical behaviour of a polyvinylpyrrolidone and sodium hyaluronate gel (Gelclair) in patients subjected to surgical treatment with CO₂ laser. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006 Jun; 35 (6): 514-7.
10. 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 Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008 May; 22 (5): 590-5.
11. Mountziaris PM, Kramer PR, Mikos AG. Emerging intra-articular drug delivery systems for the temporomandibular joint. *Methods* 2009 Feb; 47 (2): 134-40.
12. 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.
13. 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): 461-5.
14. Pirnazar P, Wolinsky L, Nachnani S, Haake S, Pilloni A, Bernard GW. Bacteriostatic effects of hyaluronic acid. *J Periodontol* 1999 Apr; 70 (4): 370-4.
15. Sato S, Oguri S, Yamaguchi K, Kawamura H, Motegi K. Pumping injection of sodium hyaluronate for patients with non-reducing disc displacement of the temporomandibular joint: two year follow-up. *J Craniomaxillofac Surg* 2001 Apr; 29 (2): 89-93.
16. Schwartz Z, Goldstein M, Raviv E, Hirsch A, Ranly DM, Boyan BD. 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 Apr; 18 (2): 204-11.
17. Tammi RH, Kultti A, Kosma VM, Pirinen R, Auvinen P, Tammi MI. Hyaluronan in human tumors: pathobiological and prognostic messages from cell-associated and stromal hyaluronan. *Semin Cancer Biol* 2008 Aug; 18 (4): 288-95.
18. Xing R, Chang S, Li J, Li H, Han Z. Serum hyaluronan levels in oral cancer patients. *Chin Med J (Engl)* 2008 Feb 20; 121 (4): 327-30.
19. Wein RO, McGary CT, Doerr TD, Popat SR, Howard JL, Weigel JA, Weigel PH. Hyaluronan and its receptors in mucoepidermoid carcinoma. *Head Neck* 2006 Feb; 28 (2): 176-81.
20. Yeung RW, Chow RL, Samman N, Chiu K. Short-term therapeutic outcome of intra-articular high molecular weight hyaluronic acid injection for nonreducing disc displacement of the temporomandibular joint. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006 Oct; 102 (4): 453-61.

Yazışma Adresi:**Dt. Onur ÇAKIR**

Ağız-Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı.

Ağız-Diş-Çene Hastalıkları Bilim Dalı.

Çapa/ İstanbul

Tel: 0212 414 20 20/ 30351

e-mail: conur_77@hotmail.com