
HYALURONIC ACID IN DENTISTRY

Elizabeta Stevkovska Cvetkovska

PHI "Dentaluks-S", Kumanovo, North Macedonia, Faculty of Medical Sciences, Goce Delcev University,
Stip, North Macedonia, elizabetastevkovska@yahoo.com

Natasha Longurova

Faculty of Medical Sciences, Goce Delcev University, Stip, North Macedonia,
natasa.denkova@ugd.edu.mk

Abstract: Hyaluronic acid (HA, hyaluronan) is a polysaccharide present in many areas of the body like the synovium of synovial joints and connective tissues which have high regenerative and biocompatible properties and has been an area of interest since recent times in dentistry. HA is also a key element in the soft periodontal tissues, gingiva, periodontal ligament, and hard tissue, such as alveolar bone and cementum. HA was discovered 1934 by Karl Meyer and John Palmer, scientists at Columbia University, New York. This discovery was made in the years that followed after several studies on the characteristics of HA and its function in the body. Topical hyaluronic acid (HA) has recently been recognized as an adjuvant treatment for chronic inflammatory disease in addition to its use to improve healing after dental procedures. HA has anti-inflammatory, antibacterial and anti-edematous properties and tissue regeneration abilities. Its biocompatibility and regenerative properties have made it useful in the treatment of the inflammatory process in medical areas such as orthopedics, dermatology, ophthalmology and dentistry. Our work aimed to systematically review the published literature about the potential effects of HA as an adjuvant treatment for acute and chronic inflammatory disease, in addition to its use to improve healing after common dental procedures and to demonstrate various applications of HA in different branches of dentistry. Its function in periodontological treatment, implantology, pediatric dentistry, endodontics, facial aesthetics, oral surgery and orthodontics has been thoroughly investigated. HA can be useful as a coadjutant treatment for faster healing and to reduce the patients' discomfort during the postoperative period. The highly biocompatible and non-immunogenic nature of HA has led to its use in many clinical applications. Relevant published studies were found in several research papers and review articles were studied in the Pubmed database to formulate this review article. The PubMed database was searched for keywords: Hyaluronic acid and dentistry, "Hyaluronic acid AND periodontics," "Hyaluronic acid AND oral and maxillofacial surgery," "Hyaluronic acid AND oral medicine," "Hyaluronic acid AND orthodontics," "Hyaluronic acid AND endodontics," and "Hyaluronic acid AND aesthetic dentistry. The most relevant and informative articles were selected and studied for this review article. This review article will also help people to gain knowledge about the future aspects of HA use in dentistry and motivate clinicians and new-generation dentists to inculcate HA's use in their respective practice in dentistry. Further laboratory-based research and large-scale randomized controlled clinical studies are recommended to validate these actions in dentistry and maximize their use in clinical practice.

Keywords: hyaluronic acid, dentistry, oral surgery

ХИЈАЛУРОНСКА КИСЕЛИНА ВО СТОМАТОЛОГИЈА

Елизабета Стевковска Цветковска

ПЗУ „Денталукс-С“, Куманово, Северна Македонија, Факултет за медицински науки, Универзитет
Гоце Делчев, Штип, Северна Македонија, elizabetastevkovska@yahoo.com

Наташа Лонгурова

Факултет за медицински науки, Универзитет Гоце Делчев, Штип, Северна Македонија
natasa.denkova@ugd.edu.mk

Апстракт: Хијалуронската киселина (ХК, хијалурон) е полисахарид присутен во многу области на телото како синовија на синовијални зглобови и сврзни ткива кои имаат високи регенеративни и биокompatибилни својства и е област на интерес од неодамна во стоматологijата. ХК е исто така клучен елемент во меките пародонтални ткива, гингивата, пародонталниот лигамент и тврдото ткиво, како што се алвеоларната коска и цементот. ХК беше откриен во 1934 година од Karl Meyer and John Palmer, научници од Универзитетот Колумбија, Њујорк. Ова откритие е направено во годините што следеле по неколку студии за карактеристиките на ХК и неговата функција во организмот. Локална хијалуронска киселина (ХК) неодамна беше препознаена како адјувантен третман за хронично инфламаторно заболување покрај неговата употреба

за подобрување на заздравувањето по стоматолошки процедури. ХА има антиинфламаторни, антибактериски и антиедематозни својства и способност за регенерација на ткивата. Нејзината биокомпатибилност и регенеративните својства ја направија корисен во третманот на воспалителните процеси во медицински области како што се ортопедија, дерматологија, офталмологија и стоматологија. Нашата работа имаше за цел систематски да ја прегледа објавената литература за потенцијалните ефекти на ХК како адјувантен третман за акутни и хронични инфламаторни болести, покрај неговата употреба за подобрување на заздравувањето по вообичаените стоматолошки процедури и да демонстрира различни апликации на ХК во различни гранки на стоматологијата. . Неговата функција во пародонтолошки третман, имплантологија, детска стоматологија, ендодонција, естетика на лицето, орална хирургија и ортодонција е темелно истражени. ХК може да биде корисен како коадјувантен третман за побрзо заздравување и намалување на непријатноста кај пациентите за време на постоперативниот период. Високо биокомпатибилната и неимуногената природа на ХК доведе до нејзина употреба во многу клинички апликации. Релевантни објавени студии беа пронајдени во неколку истражувачки трудови, а ревијалните статии беа проучувани во базата на податоци на Pubmed за да се формулира оваа статија за преглед. Базата на податоци PubMed беше пребарувана за клучни зборови: „Хијалуронска киселина и стоматологија“, „Хијалуронска киселина и пародонтологија“, „Хијалуронска киселина и орална и максилофацијална хирургија“, „Хијалуронска киселина и орална медицина“, „Хијалуронска киселина и ортодонција“, „Хијалуронска киселина и ендодонција“, и „Хијалуронска киселина и естетска стоматологија“. Најрелевантни и информативни написи беа избрани и проучувани за овој труд. Овој прегледен напис, исто така, ќе им помогне на луѓето да стекнат знаење за идните аспекти на употребата на ХК во стоматологијата и ќе ги мотивира лекарите и стоматолозите од новата генерација да ја всадат употребата на ХК во нивната соодветна пракса во стоматологијата. Се препорачуваат натамошни лабораториски базирани истражувања и големи рандомизирани контролирани клинички студии за да се потврдат овие дејства во стоматологијата и да се максимизира нивната употреба во клиничката пракса.

Клучни зборови: хијалуронска киселина, стоматологија, орална хирургија

1. ВОВЕД

Хијалуронската киселина (ХК), е гликозаминогликан кој природно се јавува во различни ткива во човечкото тело како што се екстрацелуларниот матрикс на сврзното ткиво, ембрионскиот мезенхим, синовијалната течност, стаклестото тело, кожата и многу други органи и ткива на телото (Ialenti A, Di Rosa M., 1994). ХА е исто така клучен елемент во меките пародонтални ткива, гингивата, пародонталниот лигамент и тврдото ткиво, како што се алвеоларната коска и цементот. (Dahiya, P. & Kamal, R, 2013). Хијалуронската киселина е откриена од Karl Meyer and John Palmer научници од Универзитетот Колумбија, Њујорк, кои изолираа хемиска супстанција од стаклестото желе на кравјите очи (Vedamurthy, M., 2004). Тие го предложија името ХК бидејќи потекнува од грчкиот збор *hyalos* (стакло) и содржеше две молекули на шеќер од кои едната беше уронска киселина. Нејзината биокомпатибилност и регенеративни својства ја направија тема од големо внимание и интерес во областа на стоматологијата. Меѓу нејзините физиолошки и структурни функции се нејзините меѓуклеточни и клеточни меѓусебни врски, односите со факторите на раст и контролата на осмотскиот притисок, подмачкувањето на ткивото и регулацијата на осмотскиот притисок, отсега придонесувајќи за структурниот и хомеостатскиот интегритет на ткивото. За да се намали морбидитетот на пациентите и да се подобри заздравувањето на меките и тврдите ткива при екстракција, како и за третман на раните компликации (на пример, алвеолит), тествани се различни материјали и хируршки техники (на пр. примена на колагенски сунгери, гелови, деривати на крв, разни материјали за графтирање). (MacBeth, N. et al.2017). Сè поголемо внимание од неодамна се посветува на хијалуронската киселина (ХК), поради нејзините антиинфламаторни и антибактериски својства (Han, W. et al.2022) и нејзините позитивни ефекти врз заздравувањето на меките и тврдите ткива. Поточно, претклиничките студии покажаа позитивен ефект, хистолошки, врз заздравувањето на коските (Matheus, H.R. et al., 2021) и пародонталните дефекти (Shirakata, Y. et al.,2021) по апликацијата на ХК. Врз основа на резултатите од мета -анализи на систематски преглед на клинички испитувања за хируршка екстракција на трети молари, значително намалена болка на третиот и седмиот постоперативен ден беше пријавен во групи кои примале производи базирани на ХК. (Valachová, K. & Šoltés, L.,2021).

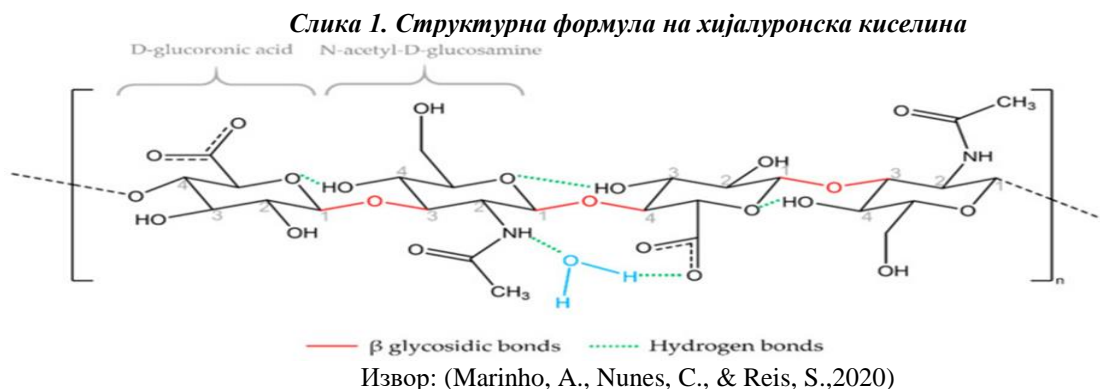
2. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

Релевантни објавени студии беа пребарувани во PubMed користејќи ги следниве клучни зборови: „Хијалуронска киселина и стоматологија“, „Хијалуронска киселина и пародонтологија“, „Хијалуронска киселина и орална и максилофацијална хирургија“, „Хијалуронска киселина и орална медицина“,

„Хијалуронска киселина и ортодонција , „Хијалуронска киселина и ендодонција“ и „Хијалуронска киселина и естетска стоматологија“. Најрелевантните и најинформативните написи беа избрани и проучувани за овој труд, со цел да се стекнат знаења за идните аспекти на употребата на ХК во стоматологијата и мотивирање на лекарите и стоматолозите од новата генерација да ја всадат употребата на ХК во нивната соодветна пракса во стоматологијата.

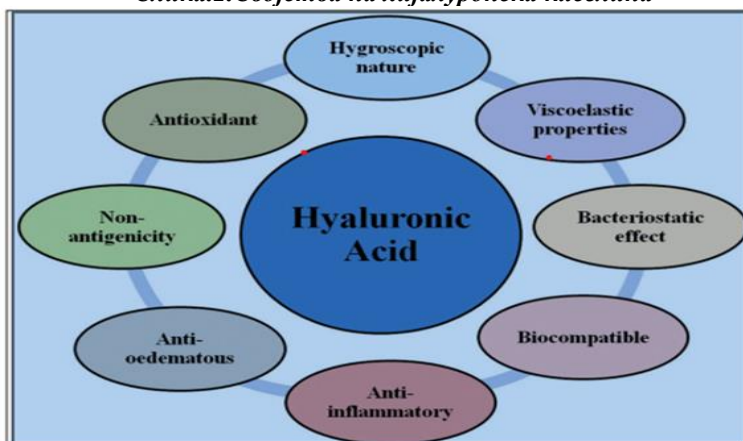
3. РЕЗУЛТАТИ

Од релевантни објавени студии во датабазата на Pubmed, евидентно е дека ХК има мултифункционална улога во многу процеси на лекување во стоматологијата. Прецизната хемиска структура на ХК содржи повторувачки единици на d-глукуронска киселина и N-ацетил-d-глукозамин. Примарната структура на полисахаридот содржи неразгранет линеарен синцир со моносахариди поврзани заедно преку наизменични β 1,3 и β 1,4 гликозидни врски. (Laurent, T.C. & Fraser, J.R., 1994) Хемиската формулата на НА е $C_{14}H_{21}NO_{11}$, а нејзината молекуларна тежина варира зависно од должината на полимерниот синцир.



Некои од хемиските својства на хијалуронската киселина се дека е пред сè хидрофилна, што значи дека силно се врзува за молекулите на водата. Покрај тоа, таа може да се нарече и како полимер кој има многу висока молекуларна тежина која се движи од еден до 10 милиони Da (Daltons). Поради нејзиниот уникатен капацитет да се закачи за широк опсег на молекули, вклучувајќи протеини, липиди и јагленхидрати, таа е суштинска компонента во многу биолошки процеси. Формира структура слична на гел кога доаѓа во контакт со вода, давајќи му вискоеластични квалитети. Исто така, може да се промени хемиски за да се подобрат нејзините квалитети како што се подобрување на нејзината стабилност, продолжување на нејзиниот престој во телото или подобрување на адхезијата на клетките. ХА има уникатни физиохемиски и биолошки својства, што ја прави корисна во третманот на воспалителниот процес во медицински области како што се ортопедија, дерматологија, офталмологија и стоматологија .Слика .2

Слика.2. Својства на хијалуронска киселина



Извор: (Dahiya, P. & Kamal, R., 2013).

Високо биокомпатибилната и неимуногената природа на ХК доведе до нејзина употреба во многу клинички апликации, кои вклучуваат: Дополнување на зглобна течност кај артритис, олеснување во заздравувањето и регенерацијата на коските, хируршките рани и пародонталното ткиво. Модификациите на хијалуронот вклучуваат естерификација и вкрстено поврзување за да се обезбеди одредена структура и цврстина на гелот за цели на сеене на клетките. Овие биополимери се целосно биоразградливи и го поддржуваат растот на фибробластите, хондроцитите и мезенхималните матични клетки. Неодамнешните студии за регенеративните хируршки процедури покажуваат дека намалувањето на бактериското оптоварување на местото на раната може да го подобри клиничкиот исход на регенеративната терапија. Високата концентрација на средна и пониска молекуларна тежина, ХК има најголем бактериостатски ефект, особено на соевите на *Aggregatibacter*, *Actinomycetem comitans*, *Prevotella oris* и *Staphylococcus aureus*, кои вообичаено се наоѓаат кај оралните гингивални лезии и пародонталните рани. Клинички апликација на ХК мембраните, геловите и сунѓерите за време на хируршката терапија може да ја намалат бактериската контаминација на местото на хируршката рана. ХК е неимуногена, што значи дека не стимулира имунолошки одговор или предизвикува воспаление кога се инјектира во телото. Хијалуронот може да помогне да се стабилизира матриксот на гранулационото ткиво. (Waddington, R.J. et al., 2000) ХК има висок вискозитет, што го прави ефикасен лубрикант и амортизер во зглобовите и другите ткива. Тој е биоразградлив, што значи дека може да се разгради и елиминира од телото со текот на времето. Поради својот уникатен капацитет да се закачи за широк опсег на молекули, вклучувајќи протеини, липиди и јаглени хидрати, таа е суштинска компонента во многу биолошки процеси. ХК е хигроскопна, т.е. може да ги апсорбира и задржува молекулите на водата што и овозможува на ХК да дејствува како лубрикант и амортизер во телото, заштитувајќи ги ткивата од механички стрес. Таа, исто така помага во регенерација и поправка на ткивата, што ја прави корисен во заздравувањето на раните и апликациите за ткивен инжинеринг (Rajan, P. et al, 2014). Важноста на ХК во пародонталната терапија е темелно истражена. Има антиинфламаторни, антибактериски, антиедематозни својства и способност за регенерација на ткивата. Според студиите, употребата на ХК во пародонталниот третман може да резултира со намалена длабочина на џебот, подобри нивоа на прицврстување и помалку крварење при сондирање. Може да се аплицира локално или да се инјектира во гингивалното ткиво. Се покажа дека ХК ја стимулира пролиферацијата на фибробластите и другите клетки на сврзното ткиво. Gontiya и сор. покажаа дека субгингивалната апликација на 0,2% HA гел кај пациенти со хроничен периодонтитис го подобрува гингивалниот индекс и индексот на крварење во споредба со контролните места, што беше потврдено со биопсија на гингивата, која откри значително намалување на воспалителниот инфилтрат (Gontiya, G. et al., 2012). Во споредба со контролната група на пациенти третирани со нормални хигиенски процедури, групата ХК покажала позитивен ефект врз индексот PPD (растојанието од маргиналната гингива до дното на гингивалниот сулкус), намалувајќи и спречувајќи ја реколонијацијата од пародонталните патогени како што е *Campylobacter*, *Prevotella Intermedia* и *Porphyromonas gingivalis*. ХК може да се инјектира во области на рецесија на гингивата или други абнормалности за да помогне да се пополнат празнините и да се стимулира регенерација на ткивото. Има потенцијал да ги подобри резултатите од третманот и да ја минимизира потребата од поинвазивни операции за заболување на непцата. (Castrogiovanni, P. et al., 2016). ХК исто така се користи во орална и максилофацијална хирургија. ХК може да се инјектира во мекото ткиво за да се зголеми волуменот и да се подобри изгледот на областа. Miglani и неговите колеги откриле дека ХК помага да се подобри заздравувањето на раните со зголемување на регенерацијата на ткивата, намалување на воспалението и зголемување на ангиогенезата. Може да помогне во закрепнувањето по орални процедури како што се екстракција на заби или поставување имплант. Различни темпоромандибуларни нарушувања може да се третираат со инјектирање на ХК во зглобниот простор. Тоа помага да се намали воспалението, го подобрува подмачкувањето на зглобовите и ја стимулира регенерацијата на ткивата. Во литературата има многу студии кои елаборираат за употребата на хијалуронидаза во проблеми со ТМЗ. Симптомите на заеднички нарушувања се од различни типови. Многу автори ги класифицираат овие нарушувања под различни класификации. Costen и сор. ги опишуваат како серија од симптоми кои вклучуваат оталгија, главоболка, гадење, вртоглавица и глупост, и конечно упатуваат на сите овие симптоми кои водат до губење на вертикалната димензија. (Costen, J.B., 1997) Gery и сор. опишуваат заедничка контузија, истегнување на зглобот и нарушување на дискот каде што контузијата на зглобот се карактеризира со непријатност, едем, ограничување на подвижноста и мандибуларно отстапување на повредената страна (Gerry, R.G., 1954). Хијалуронидазата е ензим кој ја хидролизира ХК која е присутна во зглобниот простор и синовијалната течност и се покажа дека ја зголемува вискозноста на синовијалната течност. Утврдено е дека ХК е од голема корист кога станува збор за неговата употреба по операција на третиот молар. ХК се чини дека е корисен во третманот на едем и тризмус во раниот постоперативен период по хируршка интервенција на

третиот молар. Студиите објавија дека употребата на ХК може да резултира со зголемена густина на коските околу забните импланти, што може да ја подобри стабилноста и долговечноста на имплантот, а со тоа да доведе до долг животен век на имплантот. Cervino и сор. ги истражувале различните површински третмани кај титаниумските импланти, демонстрирајќи дека топографијата на биоматеријалот и хемијата на површината може да корелираат со одговорот на домаќинот (Cervino G et al, 2021).). Araujo Nobre и сор. го споредувале здравствениот статус на пери-имплантен комплекс за време на периодот на заздравување на импланти со непосредна функција, користејќи ХК или СНХ гелови. Тие најдоа статистички значаен понизок модифициран индекс на крварење во групата ХК. (de Araujo Nobre, M. et al., 2007). Со зголемување на врската помеѓу имплантот и коската, ХК делува како облога на миграцијата, адхезијата, пролиферацијата и диференцијацијата на клеточните прекурсори на титаниумските импланти.

ХК е исто така корисен адјувантен третман во терапијата на гингивит. Jentsch покажа дека локалниот третман со 0,2% ХК двапати дневно во период од 3 недели има корисен ефект кај пациентите погодени од гингивитис, подобрувајќи ги вредностите на плак индексот, индексот на папиларно крварење (PBI) и варијабилите на гингивалната кревикуларна течност (GCF). (Jentsch et. al.,2003). Nolan покажа дека локалната апликација на 0,2% Хијалурон гелот се чини дека е ефикасна и безбедна терапија кај пациенти со рекурентни афтозни улкуси (PAU). (Nolan, A. et al., 2006). Според истражувањето, употребата на ХК по ендодонтски операции може да ја минимизира постоперативната непријатност и да го подобри закрепнувањето главно поради нејзиното антиинфламаторно дејство (Akshaya, N., 2018). ХК се користи како интраканален лек во ендодонцијата за да го помогне заздравувањето и регенерацијата на периапикалните ткива по терапијата на коренскиот канал. Исто така, постојат бројни нехируршки техники кои се користат во естетиката на лицето, исто така познати како процедури за подмладување или зголемување на лицето за да се подобри неговиот изглед. ХК се користи како дермален филер во случаи кога има видливи деформитети на лицето по обемни хируршки процедури. Овие третмани можат да ги намалат и симптомите на стареење како што се брчките, фините линии, губењето на волуменот и опуштената кожа. ХК ја намалува болката и непријатноста поврзани со ортодонтската терапија и истовремено поттикнува побрза подвижност на забите. Утврдено е дека инјекциите на ХК во пародонталниот лигамент промовираат изразување на остеокластите и остеобластите, што резултира со поголемо движење на забите.

4. ДИСКУСИЈА

ХК игра мултифункционална улога во заздравувањето на раните, а исто така главна улога во физиологијата во усната шуплина и областа на стоматологијата. ХК промовира ремисија на симптомите преку познатите механизми воспоставени за ХК при заздравувањето на раните. Податоците, кои произлегоа од нашата анализа на литературата, ни дозволуваат да сугерираме дека хијалуронот може да игра потенцијална улога во заздравувањето на пародонталното ткиво и како помош за лекувањето на пародонтална болест. Локалната ХК може да биде корисна како коадјутантен третман за побрзо заздравување и намалување на непријатноста кај пациентите за време на постоперативниот период при разни стоматолошки интервенции.

5. ЗАКЛУЧОК

ХК е биоматеријал со неколку различни намени во стоматологијата. Неговата функција во пародонтални третман, имплантологија, детска стоматологија, ендодонција, естетика на лицето, орална хирургија и ортодонција е детално истражена. Поради својата биокомпатибилност, регенеративните квалитети и антибактериските карактеристики, тој е атрактивен материјал за употреба во различни стоматолошки третмани. Хијалуронот е широко користен во многу гранки на медицината со интересни потенцијални примени во стоматологијата за третман на акутни и хронични воспалителни болести. Очигледно е дека ХК има мултифункционална улога во процесот на заздравување на раните со сличен механизам на заздравување што потенцијално постои во постоперативната дентална хирургија, но и во третманот на пациентите погодени од гингивитис и периодонтитис, со значително подобрување на нивниот квалитет на живот. Потребни се студии за да се идентификуваат најдобриот начин на администрација на хијалуронската киселина (гел, спреј, небулизација и слично) за секоја стоматолошка состојба. Се препорачуваат дополнителни лабораториски базирани истражувања и големи рандомизирани контролирани клинички студии за да се потврдат овие дејства во стоматологијата и да се максимизира нивната употреба во клиничката пракса.

РЕФЕРЕНЦИ

- Akshaya, N. (2018). Evaluation of Regenerative Efficacy of 0.2% Hyaluronic Acid Gel in Conjunction with Chorion Membrane in Grade II Furcation Defect: A Clinical Study. *Tamil Government Dental College and Hospital, Chennai*.
- Castrogiovanni, P., Trovato, F.M., Loreto, C., Nsir, H., Szychlinska, M.A., & Musumeci, G. (2016). Nutraceutical supplements in the management and prevention of osteoarthritis. *Internacional Journal of Molecular Sciences*, 17(12), 2042
- Cervino, G., Meto, A., Fiorillo, L. et al. (2021). Surface treatment of the dental implant with hyaluronic acid: An overview of recent data. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(9), 4670.
- Costen, J.B. (1997). A syndrome of ear and sinus symptoms dependent upon disturbed function of the temporomandibular joint. *Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology*, 106(10), 805-819.
- Dahiya, P. & Kamal, R. (2013). Hyaluronic acid: A boon in periodontal therapy. *North American Journal of Medical Science*, 5(6) 309–315
- de Araujo Nobre, M., Cintra, N. & Malo, P. (2007). Periimplant maintenance of immediate function implants: A pilot study comparing hyaluronic acid and chlorhexidine. *International Journal of Dental Hygiene*, 5(2), 87–94.
- Gerry, R.G.(1954). Effects of trauma and hypermotility on the temporomandibular joint. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology*, 7, 876-893.
- Gontiya, G. & Galgali, S.R. (2012). Effect of hyaluronan on periodontitis: A clinical and histological study. *Journal of Indian Society of Periodontology*, 16(2), 184-192.
- Han, W. et al (2022). The anti-inflammatory activity of specific-sized hyaluronic acid oligosaccharides. *Carbohydrate Polymers*, 276, 118699.
- Ialenti, A. & Di Rosa, M. (1994). Hyaluronic acid modulates acute and chronic inflammation. *Agents and Actions*, 43(1-2), 44–47.
- Jentsch, H., Pomowski, R, Kundt, G., et al.(2003). Treatment of gingivitis with hyaluronan. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(2), 159–164
- Laurent, T.C. & Fraser, J.R. (1992). Hyaluronan. *FASEB Journal*, 6(7), 2397-404
- MacBeth, N. et al. (2017). Hard and soft tissue changes following alveolar ridge preservation: A systematic review. *Clinical Oral Implants Research*, 28(8), 982-1004.
- Marinho, A., Nunes, C. & Reis, S. (2020). Hyaluronic acid: A key ingredient in the therapy of inflammation. *Biomolecules*, 11(10), 1518.
- Matheus, H.R. et al (2021). Association of hyaluronic acid with a deproteinized bovine graft improves bone repair and increases bone formation in critical-size bone defects. *Journal of Periodontology*, 92(11), 1646–1658.
- Nolan, A., Baillie, C., Badminton, J. et al. (2006). The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent aphthous ulceration. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 35(8), 461–465.
- Rajan, P., Baramappa, R., Rao, N.M., Pavaluri, A.K.P.I. & Rahaman, S.M. (2014). Hyaluronic Acid as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis: A randomized clinical trial. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8(12) ZC11-ZC14.
- Shirakata, Y. et al. (2021). Periodontal wound healing/regeneration of two-wall intrabony defects following reconstructive surgery with cross-linked hyaluronic acid-gel with or without a collagen matrix: A preclinical study in dogs. *Quintessence International*, 0(0), 308–316.
- Valachová, K. & Šoltés, L. (2021). Hyaluronan as a prominent biomolecule with numerous applications in medicine. *Internacional Journal of Molecular Sciences*, 22(13), 7077.
- Vedamurthy, M. (2004). Soft tissue augmentation: Use of hyaluronic acid as dermal filler. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*, 70(6), 383–387.
- Waddington, R. J., Moseley, H., & Embery, G. (2000). Reactive oxygen species: A potential role in the pathogenesis of periodontal diseases. *Oral Diseases*, 6(3), 138-151.