

Kemik iyileşmesinde hyaluronik asitin etkinliğinin değerlendirilmesi: derleme

Evaluate the effect of hyaluronic acid on bone healing: review

Mustafa Öztürk, Aykut Kahveci

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi: 23.03.2017

Kabul Tarihi: 01.05.2017

Doi:10.21601/ortadogutipdergisi.300072

Öz

Kemik defektleri; tümör cerrahisi, kist enükleasyonları, enfeksiyonlar, konjenital ve gelişimsel malformasyonlar, travma, kist enükleasyonları gibi çeşitli nedenlerle oluşabilmektedir. Kemik defektlerinin onarımında çeşitli greft materyalleri, distraksiyon ve yönlendirilmiş doku rejenerasyonu gibi teknikler uygulanmaktadır. Özellikle boyutları artan kemik defektlerinin iyileşme süresinin uzun olması, bu defektlerde estetik ve fonksiyonel olarak tam bir onarımın zorluğu araştırmacıları bu süreci hızlandırmak ve uygulanan tekniklerin etkinliğini arttırmak için yeni materyal arayışlarına yönlendirmiştir. Bu derlemede hyaluronik asitin kemik iyileşmesine olan etkilerinden ve hyaluronik asitle yapılan hayvan deney çalışmalarındaki etkinliğinden bahsedilecektir.

Anahtar Kelimeler: Hyaluronik asit, kemik iyileşmesi

Abstract

Bone defects could occur in various circumstances such as tumor surgery, cyst enucleation, infections, congenital and developmental malformations and trauma. Bone defects may be reconstructed with various grafting materials, distraction osteogenesis and guided tissue regeneration. The delayed healing process in greater defects cause esthetic and functional problems; thus researchers have started a pursuit of new materials to enhance both the healing process and the techniques applied. In this review, effects of hyaluronic acid on bone healing and efficiency of hyaluronic acid in animal model studies in the literature will be discussed.

Keywords: Hyaluronic acid, bone healing

Giriş

Hyaluronik asit, ismini üronik asit içeren glassy (camlı) anlamına gelen Yunanca 'hyalos' kelimesinden almıştır. Hyaluronan ya da hyaluronat olarak da bilinen hyaluronik asit lineer, non-sülfat, yüksek molekül ağırlıklı, dalsız bir glikozaminoglikandır. İlk olarak Meyer ve Palmer 1934 yılında göz merceğinin arkasındaki boşlukta keşfetmişlerdir [1,2].

Hyaluronik asit, β -1,4-D-glukuronik asit ve β -1,3,N-asetil-D-glukozamin zincir halkasıyla birbirine bağlanmış bir

polisakkarittir. Hyaluronik asitin, düşük molekül ağırlıklı ve yüksek molekül ağırlıklı türevleri vardır [3,4].

Hyaluronik asitin; morfogenez hücre sinyali, matriks organizasyonu ve yara iyileşmesinde görev yapmakta olduğu, fibroblast ve miyofibroblastik proliferasyon sağlayarak TGF β -1'lerin (taşıyıcı büyüme faktörü) düzenlenmesinde rol aldığı belirlenmiştir. Tüm dokuların hücre dışı matriksinde bulunan hyaluronik asitin bilinen hiçbir yan etkisi bulunmamaktadır [5,6].

Hyaluronik Asitin Kemik Onarımına Etkisi

Kemik iyileşmesi enflamasyon, onarım ve yeniden şekillenme olmak üzere üç aşamada gerçekleşir [7]. Tablo I ve Tablo II 'de çeşitli deney hayvanlarında oluşturulan kemik defektlerinde hyaluronik asitin etkilerine örnekler verilmiştir.

Yapılan çalışmalarda hyaluronik asitin enflamasyonda önemli rol oynadığı açıklanmıştır. Hyaluronik asitin enflamasyondaki bu aktivitesinin dokudan dokuya farklılık gösteren moleküler ağırlığıyla ilgili olduğu düşünülmektedir. Düşük moleküler ağırlıklı hyaluronik asitin çeşitli sitokinleri uyardığı bilinmektedir [8]. Ayrıca hyaluronik asit, ekstraselüler matriks hücrelerinin yara bölgesine göçünü sağlayarak ve hyaluronik asit-fibrin pıhtı geçici iskeletini oluşturarak yara iyileşmesinin ilk basamağını organize etmektedir [6,9].

Kırık oluşumundan sonra 3-5 gün içerisinde oluşan granülasyon dokusu içinde yüksek molekül ağırlıklı hyaluronik asit bol miktarda ve dağınık bir şekilde bulunur. Kırık iyileşmesi, granülasyon dokusunu takiben yumuşak kallus ve sert kallus oluşumu ile devam eder. Granülasyon doku matriksi enflamasyon bölgesi içine hücre migrasyonunu kolaylaştırır ve granülasyon dokusunun organizasyonunu sağlar [9].

Hyaluronik asit hem hücrelerle karşılıklı etkileşimde bulunarak hem de fizikokimyasal özellikleri sayesinde, hücre migrasyonunda fonksiyon görmektedir. Artan hyaluronik asit seviyesinin fibroblastların matriksten ayrılması ve mitozisin gerçekleşmesi için temel teşkil ettiği gösterilmiştir. Direkt mitojenik aktivitesi ortaya konulmasa da indirekt bile olsa hücre proliferasyonunda önemli bir role sahiptir. Granülasyon doku matriksinin stabilizasyonuna imkan sağlamak için enflamasyonun hafifletilmesi gerekmektedir. Hyaluronik asit, serbest radikallerin hücrelere zarar vermesini engelleyerek enflamasyonun hafifletilmesine yardımcı olmaktadır [10,11].

Yüksek molekül ağırlıklı hyaluronik asitin, osteoprogenitör hücrelerin diferansiyasyonunda ve proliferasyonunda rol aldığı düşünülmektedir. Düşük molekül ağırlıklı olarak bulunan hyaluronik asit anjiyojenik etkisi ile vaskülerizasyonda rol alır, ayrıca bölgeye enflamatuar hücrelerin göç etmesini sağlayan faktörlerin başında gelmektedir [12].

Hyaluronik asitin CD44 reseptörü aracılığı ile rezorbsiyon bölgesinde yer alan hücrelerce parçalandığı ve hücre içine alındığı düşünülmektedir. Rezorbsiyon bölgesinde osteoklast artışının, düşük molekül ağırlıklı hyaluronik asitin makrofaj hücrelerinin osteoklast hücrelerine dönüşümünü

tetikleme sonucu olduğu düşünülmektedir [12]. Hyaluronik asitin kemik metabolizması üzerine olan etkisi birçok hücre ve protein ile etkileşimi sonucu olmaktadır [2]. Hyaluronik asit; kondrosit, fibroblast, osteosit, osteoklast, osteoblast gibi hücreler ve OPN, kemik sialoproteini gibi proteinler ile etkileşime girer ve etkisinin büyük bir kısmını CD44 reseptörü aracılığı ile gerçekleştirir [13,14].

Hyaluronik asitin kemik rezorbsiyonunu artırıcı yöndeki etkisini osteoklastlara bağlanarak yaptığı belirtilmektedir. Osteoklastların kemik yüzeyine tutunmada OPN gibi hücre adezyonunu sağlayan proteinlerin yanı sıra hyaluronik asiti de kullandığı bildirilmiştir [15].

Yüksek molekül ağırlıklı hyaluronik asitin M-CSF yolağını osteoklastlar üzerinde bulunan reseptörlere bağlanarak engellediği belirtilmiştir. MCS-F yolağının engellenmesi ile RANKL yolağının aktifleşmesini sağlayan enzimlerin salınımı bloke olur. Bu sayede yüksek molekül ağırlıklı hyaluronik asitin, osteoklastik matürasyonu engelleyerek kemik rezorbsiyonunu önlediği rapor edilmiştir [16].

Hyaluronik asit pek çok hayvan deney çalışmasında kullanılmıştır [17-34]. Tablo 1'de yalnızca hyaluronik asit kullanılarak yapılan hayvan deney çalışmalarına örnekler gösterilmiştir. Bu çalışmalarda rat, tavşan ve köpek gibi çeşitli hayvan türleri kullanılarak kemik iyileşmesine etkileri değerlendirilmiştir. Maksillofasiyal kemiklerde, femurda, kafatası parietal kemiklerde çeşitli defektler oluşturulmuş, bir çalışmada da overektomi sonrası genel kemik yıkımı üzerindeki etkisine bakılmıştır. Maksillofasiyal alan hyaluronik asit uygulamalarında trabeküler kemiğin daha erken oluştuğu, kemik matriksinin daha fazla organize olduğu, hücre çekirdeği sayısının daha az, BMP-2 ve OPN gibi osteojenik proteinlerin daha fazla olduğu [17], osteoblast ve kapiller hücre oranının arttığı [18], TGF- β 4 by osteoblastların salgısı, osteositlerin ve kemik iliği hücrelerinin arttığı [19], mineralize kemik miktarı ve kemik iliği miktarının arttığı, osteoblast çizgilerinin daha yoğun olduğu [20] görülmüştür.

Femurda yapılan çalışmada, kavite tabanı ve duvarlarında daha kısa sürede yeni kemik oluşumu görüldüğü ve granülasyon dokusunun yerini hızla yeni kemik iliğine bıraktığı görülmüştür [21]. Overektomi sonrası, kemik yıkımını önlediği, kemik mineral miktarını artırarak kemik yoğunluğunu koruduğu bildirilmiştir [22]. Parietal kemiklerde, kemik yoğunluğunun daha fazla olduğu bildirilmiştir [23,24].

Tablo 1. Yalnızca hyaluronik asitle yapılan hayvan deneyi kemik onarım çalışmaları

Çalışmanın Tipi ve Kullanılan Hayvan	Hyaluronik Asit Tipi ve Dozu	Sonuçlar
Erkek Holtzman ratlarda 1. sağ molar çekilip hyaluronik asit uygulanmış, sol taraf kontrol grubu olarak normal iyileşme sürecine bırakılmıştır.	%1 Hyaluronik Asit Jel (~0.1ml)	Trabeküler kemiğin daha erken oluştuğu ve kemik matriksinin daha fazla organize olduğu görülmüştür. Hücre çekirdeği sayısı daha az, BMP-2 ve OPN gibi osteojenik proteinlerin daha fazla olduğu görülmüştür [17].
24 erkek Sprague Dawley ratında intermaksiller suturalara, 1. grup yüksek molekül ağırlıklı hyaluronik asit, 2. grupta düşük molekül ağırlıklı hyaluronik asit ve 3. gruba kontrol grubu olarak aynı miktarda salin solüsyonu uygulanmıştır.	Yüksek Molekül Ağırlıklı Hyaluronik Asit ve Düşük Molekül Ağırlıklı Hyaluronik Asit	Yüksek molekül ağırlıklı hyaluronik asit uygulanan hayvanlarda, istatistiksel olarak yüksek osteoblast ve kapiller hücre skoru bulunmuştur. Kontrol grubunda ve düşük molekül ağırlıklı hyaluronik asit uygulanan hayvanlarda istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmamıştır ($p>0.05$) [18].
32 erkek Yeni Zelanda tavşanında sağdaki defekte hyaluronik asit uygulanmış soldaki defekt kontrol grubu olarak bırakılmıştır.	0.1 ml Hyaluronik Asit Jel	Yapılan immünohistokimyasal analizde hyaluronik asitle tedavi edilen tarafta kontrol grubuna göre TGF- β 4 osteoblastların salgısı, osteositler, ve kemik iliği hücreleri özellikle 1 ve 2. haftalık dönemde anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur [19].
5 tazi köpeğinin her iki taraf alt çene 3. premolar dişlerine hemiseksiyon uygulanmış ve distal kökleri çıkarılmıştır. 4 ay sonra periodontal ve endodontal lezyonlar birleştiğinde mesial kökte çıkarılmıştır. Bir taraftaki çekim soketine hyaluronik asit uygulanmıştır.	%1 Hyaluronik Asit Jel	Kontrol grubunda mineralize kemik miktarı ($47.80\% \pm 6.60\%$), kemik iliği miktarı ($50.47\% \pm 6.38\%$) bulunurken test grubunda $63.29\% \pm 9.78\%$ ve $34.73\% \pm 8.97\%$ olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Test grubundaki osteoblast çizgilerinin çekim soketinin apikal ve orta 1/3'ünde daha yoğun olduğu görülmüştür [20].
Dişi Sprague-Dawley ratlarının femurlarında kemik iliği çıkarılıp hyaluronik asit uygulanmıştır. Kontrol amacıyla bir defekt daha açılıp kemik iliği uzaklaştırılarak kapatılmıştır.	Yüksek Molekül Ağırlıklı Hyaluronik Asit (1900 kDa MA)	Hyaluronik asit grubunda 4. günden itibaren kavite tabanında ve duvarlarda yeni kemik oluşumu görülmeye başladığını, 1. haftanın sonunda kavitenin tamamen trabeküler kemik ile dolduğunu ve ilk dönemde oluşan granülasyon dokusunun yerini hızla yeni kemik iliği dokusuna bıraktığını bildirmişlerdir. Kontrol grubunda ise yeni oluşan kemik dokunun 7. Günün sonunda görülmeye başladığını, 14. gün sonunda tamamen trabeküler kemik ile dolduğunu belirtmişlerdir [21].
Overektomi yapılmış sıçanlara oral olarak farklı dozlarda ve farklı moleküler ağırlıklarda (1,62 MDa 1mg/kg/gün ve 0,5mg/kg/gün, 0,75 MDa 1 mg/kg/gün) 8 gün boyunca verilen hyaluronik asitin etkilerini incelemiştir.	1,62 MDa 1mg/kg/ gün ve 0,5mg/kg/ gün, 0,75 MDa 1 mg/kg/gün, Hyaluronik Asit	Yüksek molekül ağırlıklı hyaluronik asit gruplarında (1,62 MDa MA) overektomi sonrası görülen kemik yıkımını önlediği, kemik mineral miktarını artırarak, kemik yoğunluğunu koruduğunu bildirmiştir [22].
Sıçanların parietal kemikleri üzerinde oluşturdukları kemik boşluklarına bakteri eksopolisakkaritlerinden üretilen hyaluronik asit uygulamış, kontrol grubundaki kemik boşluklarını boş bırakmışlardır.	Yüksek Molekül Ağırlıklı Hyaluronik Asit	21 gün sonunda her iki grupta boşlukların tamamen kemik ile dolduğunu bildirmişler [23].
Sıçanların parietal kemiklerinde, bakteri eksopolisakkaritinden üretilen hyaluronik asit ile kontrol grubu kollajen ile doldurmuşlardır.	Hyaluronik Asit Türevi (800 kDa)	15 gün sonunda radyografik ve histolojik olarak değerlendirdikleri kesitlerde, deney gruplarının kemik yoğunluğunun $95,9 \pm 6,2$ iken, kontrol gruplarında $17,8 \pm 18,1$ oranında olduğunu bildirmişlerdir [24].

Tablo 2’de hyaluronik asitin bir karışımın parçası olarak kullanıldığı çalışmalara örnekler verilmiştir. Tavşan, rat ve domuzlarda açılan kemik defektlerinde hyaluronik asit içeren karışımların kemik iyileşmesine etkinliği değerlendirilmiştir. Hyaluronik asit ve allogreft kullanıldığında anlamlı olarak daha iyi iyileşme görülmüştür [25]. Spongios kemik greftiyle kullanıldığında her aşamada daha yüksek iyileşme dereceleri elde edilmiştir [26]. Emilebilir kollajen süngerle kullanıldığında kemik iyileşmesine anlamlı bir etkisi bulunamamıştır [27]. Karbon nanotüpleri ile kullanıldığında kemik trabekül oluşum yüzdesi ve hücre çekirdeği sayısı artmıştır [28]. Jelatin hidrojel ve bifazik kalsiyum fosfat seramikle kullanıldığında daha hızlı kemik formasyonu ve kollajen mineralizasyonu görülmüş, osteopontin, osteokalsin ve kollajen tip-1’in pozitif boyandığı görülmüştür [29]. Polivinil alkol ve hidroksiapatit nanopartikülle karıştırıldığında kemik hacmi artışı yüzde yüz fazla bulunmuş, kompakt kemik trabekülleri arasında fibrotik doku oluşumu gözlenmemiş, defekt tamamen iyileşmiştir [30]. Kondroitin 6-sülfat, dermatan sülfat ve %2.5 NaCl ile karıştırıldığında kemik iyileşmesinin ve histolojik yapılanmanın

daha iyi olduğu gözlenmiştir [31]. Megagen sentetik kemik ve amin gruplarını içeren jelle karıştırıldığında etkili bir kemik onarımı görülmüş ve kemik yapım yıkımıyla yeniden düzenlenmenin dengesinin sağlandığı görülmüştür [32]. Kollagen sünger, otojen kemik ve Tri-LA ile karıştırıldığında kemik onarımının daha fazla olduğu görülmüş, kansellöz greftle karıştırıldığında çok daha fazla iyileşme görülmüştür [33].

Sonuç

Hyaluronik asit; osteoartritte, göz cerrahisinde, plastik cerrahide, doku mühendisliğinde, periodontolojide, maksillofasiyal cerrahide, temporomandibular eklem rahatsızlıklarının tedavisinde geniş bir kullanım alanına sahiptir. Bu makalede kemik iyileşmesindeki etkinliği incelenen 19 hayvan deney çalışmasının sadece 1’inde istatistiksel olarak anlamlı yararı bulunamamıştır. Hyaluronik asit preparatları, kemik onarımında etkili olan, bilinen herhangi bir yan etkisi bulunmayan güvenli bir medikamenttir. Maksillofasiyal bölge kemik onarımında etkinliğini anlamaya yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Tablo 2. Hyaluronik asitin bir karışımın parçası olarak kullanıldığı hayvan deneyi kemik onarım çalışmaları

Çalışmanın Tipi ve Kullanılan Hayvan	Hyaluronik Asit İçeren Karışım Tipi ve Dozu	Sonuçlar
Yeni Zellenda tavşanın proksimal tibia metafizinin ön bölümünde 5 mm çapında 4 boşluk. Defektler boş, hyaluronik asit, allogreft, allogreft+hyaluronik asit olacak şekilde kapatılmıştır.	Hyaluronik Asitin Benzil Esteri Allogreft	Grup 2 ve 4'te 3.haftada grup 1'den anlamlı olarak daha iyi iyileşme görülmüştür (p<0.05). 3 ve 6. Haftalarda grup 4'te grup 2'yle karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha iyi iyileşme görülmüştür. 6.haftada sadece grup 4 grup 1'e kıyasla daha iyi iyileşme göstermiştir (p<0.05). Radyolojik olarak, 3 ve 6. haftalarda grup 2 ve 4'te grup 1'e kıyasla daha iyi iyileşme gözlenmiştir (p<0.05) [25].
30 tane erkek tavşanın sağ tibiasında 3mm derinlik ve genişliğinde 2 kavite açılmıştır. Kavitelere biri hyaluronik asit ve kemik greftiyle diğer kavite ise sadece kemik greftiyle doldurulmuştur.	Hyaluronik Asit Spongiöz Kemik Grefti	Kruskal- Wallis testiyle yapılan istatistiksel analizde, hyaluronik asit ve kemik greftiyle doldurulan kavitelere çalışmanın her aşamasında kontrol grubuna göre daha yüksek dereceler elde edilmiştir [26].
30 Wistar ratının kafatasında 6 mm 4 defekt açılmış, defektlere 1) %1 hyaluronan, 2)%1'lik hyaluronik asit eklenmiş emilebilir kollajen sünger 3) salin 4) emilebilir kollajen sünger konup kapatılmıştır.	%1 Hyaluronan Emilebilir Kollajen Sünger	4. ve 8. Haftalarda tedavi grupları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0.05). Bu çalışmanın sınırlamalarına rağmen, %1 hyaluronik asit tek başına ya da başka bir taşıyıcıyla kullanıldığında kemik iyileşmesine anlamlı bir etkisi bulunamamıştır [27].
Streptozosinle diyabet yapılan ratların çekim soketleri; normal kontrol, diyabetik kontrol, %1 hyaluronik asitle tedavi edilen diyabetli, hyaluronik asit-karbon nanotüp karışımıyla tedavi edilen diyabetli olarak gruplara ayrılmıştır.	%1 Hyaluronik Asit Karbon Nanotüpleri	14 gün sonra diyabetik kontrol hayvanlarında (%11.16 ± 5.10) kemik trabekül oluşum yüzdesi normal hayvanlardan (%41.92 ± 6.34) daha az bulunmuştur. Hyaluronik asit ya da hyaluronik asit- karbon nanotüplerinin karışımıyla tedavi edilen diyabetik soketli hayvanlarda kemik trabekülü oluşum yüzdesi fazla bulunmuştur (%HY: 29.43 ± 3.29; %HY-CNT: 36.90 ± 3.07). Hyaluronik asit ya da hyaluronik asit- karbon nanotüpleriyle tedavi edilen diyabetik rat soketlerinde hücre çekirdeği sayısı daha fazla bulunmuştur [28].
Yeni Zellanda türü beyaz tavşanda femurun yan yüzünde 4x5 mm olacak şekilde defekt açılmış hyaluronik asitle bifazik kalsiyum fosfat yerleştirilmiştir.	Hyaluronik Asit jel Bifazik Kalsiyum Fosfat Seramik Jelatin Hidrojel	Daha hızlı kemik formasyonu ve kollajen mineralizasyonu olduğunu göstermiştir. Kemik matriksinin immünohistokimyasal incelemesinde; osteopontin, osteokalsin ve kollajen tip-1'in pozitif boyandığı görülmüştür [29].
14 minik domuzda 2x4 cm boyutlarında kranyal defektler oluşturulmuştur. Grup 1, 5 ml hidrojel ve 1.25 mg BMP-2, grup 2, 5 ml hidrojel ve grup 3, kontrol grubu olarak belirlenmiştir.	5 ml Hidrojel (hyaluronik asit, polivinil alkol, hidroksiapatit nanopartikül) BMP-2	Kontrol grubunda ve hidrojel grubunda, olağan ossifikasyon görülmüş tam bir kemikleşme olmamıştır. Hidrojelle 1.25 mg BMP-2 eklenen grupta, kemik hacmi artışı yüzde yüz daha fazla bulunmuştur (p=0.003) ve defekt tamamen iyileşmiştir. Histolojik incelemelerde, BMP eklenen grupta kompakt lameller kemik trabekülleri arasında fibrotik doku bulunmazken diğer gruplarda fibrotik dokulara rastlanmıştır. Hidrojel, 3 ay içinde tamamen rezorbe olmuş ve herhangi bir yan etkiye neden olmamıştır [30].
5 mm genişliğinde defektler Wistar ratlarının her bir pariyetal kemiğine uygulanmıştır. Sağ pariyetal kemik hyaluronik asit, kondroitin 6 -sülfat, dermatan sülfat ve %2.5 NaCl solüsyonu karışımıyla doldurulmuş, sol taraftaki defekt kontrol grubu olarak bırakılmıştır.	Hyaluronik Asit, Kondroitin 6 -Sülfat, Dermatan Sülfat ve %2.5 NaCl	Her iki defektte sinir ve damarlanmanın oluşumu gözlenmiştir. Anormal bir kemikleşme ya da bağ dokusuyla iyileşmeye rastlanmamıştır. Tedavi edilen tarafta kontrol tarafına göre kemik iyileşmesinin (%95.1±3.2) ve histolojik yapılanmanın daha iyi olduğu gözlenmiştir [31].
Yeni Zellanda türü beyaz erkek tavşanda kafatasının her iki tarafında 9 mm genişliğinde defektler açılmıştır. Bir taraftaki defekte hyaluronik asit, amin gruplarını içeren jel ve megagen sentetik kemik karıştırılarak konulmuş diğer defekt kontrol grubu bırakılmıştır.	Sodyum Hyaluronat Megagen sentetik kemik Amin gruplarını içeren jel	4 hafta sonra kesitlerde yapılan incelemede etkili bir kemik onarımı görülmüştür. 8 hafta sonraki incelemelerde olgun kemiğin oluştuğu, kemik yapım ve yıkımıyla kemikte yeniden düzenlenmenin dengesinin sağlandığı görülmüştür.[32]
ZDF türü erkek ratların sol femurunda 3 mm genişliğinde defekt açılmıştır. 1. boş, 2. kollajen sünger ve kemik defektinden alınan kemik parçaları 3. TriLA yok 4. TriLA ve kollajen, 5. kollajen, hyaluronik asit ve TriLA, 6. kollajen, sülfatlanmış hyaluronik asit ve TriLA yapı eklenmiştir.	Streptokoklardan Üretilmiş Yerli Hyaluronik Asit Sülfatlanmış Hyaluronik Asit Kollajen sünger Otojen Kemik TriLA	12 hafta sonunda, defekt bölgesine kollajen, sülfatlanmış hyaluronik asit ve TriLA materyali eklenen diyabetli ratlarda kemik onarımının diyabeti olmayan ratlara göre daha fazla olduğu görülmüştür [33].
42 tane erkek Yeni Zellanda türü tavşanın tibiasında 3 mm büyüklüğünde defekt açılmıştır. Hayvanlar 3 gruba ayrılmıştır. 1.defekt boş, 2.defekt kansellöz greftle doldurulmuştur. 3.defekt kansellöz greft ve hyaluronik asit ile doldurulmuştur.	Hyaluronik Asit (Sodyum Hyaluronat, 15 mg/ml) Kansellöz Greft	Grup 2'de grup 1'e göre daha iyi kemik iyileşme görülürken, grup 3'te grup 1 ve 2'ye göre çok daha fazla iyileşme görülmüştür [34].

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

Kaynaklar

1. Meyer K, Palmer JW. On the nature of the ocular fluids. *Am J Ophthalmol* 1936;19:859-65.
2. Necas J, Bartosikova L, Brauner P, et al. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. *Vet Med (Praha)* 2008;53:397-411.
3. Kobayashi, Y, Okamoto A, Nishinari K. Viscoelasticity of hyaluronic acid with different molecular weights. *Biorheology* 1993;31:235-44.
4. Tezel A, Fredrickson GH. The science of hyaluronic acid dermal fillers. *J Cosmet Laser Ther* 2008;10:35-42.
5. Burdick JA, Prestwich GD. Hyaluronic acid hydrogels for biomedical applications. *Advanced Materials* 2011;23.
6. Wight TN, Kinsella MG, Qwarnström EE. The role of proteoglycans in cell adhesion, migration and proliferation. *Curr Opin Cell Biol* 1992;4:793-801.
7. Junqueira LC, Carneiro J. Basic histology text and atlas. 2005; London: McGraw Hill, 2005
8. McKee CM, Penno MB, Cowman M, et al. Hyaluronan (HA) fragments induce chemokine gene expression in alveolar macrophages. The role of HA size and CD44. *J Clin Invest* 1996;98:2403.
9. Weigel PH, Fuller GM, LeBoeuf RD. A model for the role of hyaluronic acid and fibrin in the early events during the inflammatory response and wound healing. *J Theor Biol* 1986;119:219-34.
10. Chen WJ, Abatangelo G. Functions of hyaluronan in wound repair. *Wound Repair and Regeneration* 1999; 7: 79-89.
11. Moseley R, Waddington RJ, Embery G. Hyaluronan and its potential role in periodontal healing. *Dental Update London* 2002; 29: 144-7
12. Ariyoshi W, Okinaga T, Knudson CB, et al. High molecular weight hyaluronic acid regulates osteoclast formation by inhibiting receptor activator of NF- κ B ligand through Rho kinase. *Osteoarthritis Cartilage* 2014;22:11120.
13. Luo N, Knudson W, Askew EB, et al. CD44 and Hyaluronan Promote the Bone Morphogenetic Protein 7 Signaling Response in Murine Chondrocytes. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1547-58.
14. Pavasant P, Shizari TM, Underhill CB. Distribution of hyaluronan in the epiphysial growth plate: turnover by CD44-expressing osteoprogenitor cells. *J Cell Sci* 1994;107:2669-77.
15. Prince CW. Roles of hyaluronan in bone resorption. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2004;5: 12.
16. Chang EJ, Kim HJ, Ha J, et al. Hyaluronan inhibits osteoclast differentiation via Toll-like receptor 4. *J Cell Sci* 2007;120:166-76.
17. Mendes RM, Silva GA, Lima MF, et al. Sodium hyaluronate accelerates the healing process in tooth sockets of rats. *Arch Oral Biol* 2008;53:1155-62.
18. Sadikoglu T, Nalbantgil D, Ulkur F, et al. Effect of hyaluronic acid on bone formation in the expanded interpremaxillary suture in rats. *Orthod Craniofac Res* 2016;19:154-61.
19. Radhi IH, Al-Ghaban NM. Evaluation the effect of hyaluronic acid on bone healing process in rabbits (Immunohistochemical study for TGF- β). *J Bagh College Dentistry* 2015;27:111-6.
20. Kim JJ, Song HY, Ben Amara H, et al. Hyaluronic Acid Improves Bone Formation in Extraction Sockets With Chronic Pathology: A Pilot Study in Dogs. *J Periodontol* 2016;87:790-5.
21. Sasaki T, Watanabe C. Stimulation of osteoinduction in bone wound healing by high-molecular hyaluronic acid. *Bone* 1995;16:9-15.
22. Stancikova M, Svik K, Istok R, et al. The effects of hyaluronan on bone resorption and bone mineral density in a rat model of estrogen deficiency-induced osteopenia. *J Tissue React* 2003;26:9-16.
23. anchetta P, Lagarde N, Guezennec J. Systemic effects on bone healing of a new hyaluronic acid-like bacterial exopolysaccharide. *Calcif Tissue Int* 2003;73:232-6.
24. Zanchetta P, Lagarde N, Guezennec J. A new bone-healing material: a hyaluronic acid-like bacterial exopolysaccharide. *Calcif Tissue Int* 2003;72:74-9.
25. Ayanoğlu S, Esenyel CZ, Adanır O, et al. Effects of hyaluronic acid (Hyalonect) on callus formation in rabbits. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2015;49:319-25.

26. Aslan M, Şimşek G, Dayi E. The effect of hyaluronic acid-supplemented bone graft in bone healing: experimental study in rabbits. *J Biomater Appl* 2006;20:209-20.
27. Brazão MAM, Bezerra BB, Casati MZ, et al. Hyaluronan does not improve bone healing in critical size calvarial defects in rats-a radiographic evaluation. *Braz J Oral Sci* 2015;9:124-7.
28. Sa MA, Andrade VB, Mendes RM, et al. Carbon nanotubes functionalized with sodium hyaluronate restore bone repair in diabetic rat sockets. *Oral Dis* 2013;19:484-93.
29. Nguyen TBL, Lee BT. A combination of biphasic calcium phosphate scaffold with hyaluronic acid-gelatin hydrogel as a new tool for bone regeneration. *Tissue Engineering Part A* 2014;20:1993-2004.
30. Docherty-Skogh AC, Bergman K, Waern MJ, et al. Bone morphogenetic protein-2 delivered by hyaluronan-based hydrogel induces massive bone formation and healing of cranial defects in minipigs. *Plast Reconstr Surg* 2010;125:1383-92.
31. Zanchetta P, Lagarde N, Uguen A, et al. Mixture of hyaluronic acid, chondroitin 6 sulphate and dermatan sulphate used to completely regenerate bone in rat critical size defect model. *J Craniomaxillofac Surg* 2012;40:783-7.
32. Yeom J, Hwang BW, Yang DJ, et al. Effect of osteoconductive hyaluronate hydrogels on calvarial bone regeneration. *Biomaterials Research* 2014;18:8.
33. Picke AK, Salbach-Hirsch J, Hintze V, et al. Sulfated hyaluronan improves bone regeneration of diabetic rats by binding sclerostin and enhancing osteoblast function. *Biomaterials* 2016;96:11-23.
34. Sağlıyan A, Han MC, Karabulut E, et al. Research of the effects of autologous cancellous bone graft and hyaluronic acid on the healing of bone defects experimentally induced in rabbits. *Turk J Vet Anim Sci* 2016;40:374-81.

Sorumlu Yazar: Aykut Kahveci, Gazi Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi, Bişkek Caddesi, Çankaya, Ankara, Türkiye
E-mail: aykutkahveci-@hotmail.com