



# Εφαρμογές του υαλουρονικού οξέος στις παθήσεις των περιοδοντικών και περιεμφυτευματικών ιστών. Συστηματική ανασκόπηση

Ελευθέριος Μητσόπουλος<sup>1</sup>  
Παναγιώτης Καρακώστας<sup>2</sup>

## Στοιχεία επικοινωνίας:

### Παναγιώτης Καρακώστας,

Υπ. Διδάκτωρ Εργαστηρίου Προληπτικής Οδοντιατρικής,  
Περιοδοντολογίας και Βιολογίας Εμφυτευμάτων ΑΠΘ,

Διεύθυνση: Κομνηνών 47, 55132

Ηλεκτρονική Διεύθυνση: karako.dent@gmail.com

<sup>1</sup>DDS, Μεταπτυχιακός φοιτητής Εργαστηρίου  
Προληπτικής Οδοντιατρικής, Περιοδοντολογίας και  
Βιολογίας Εμφυτευμάτων, Οδοντιατρικό Τμήμα,

<sup>2</sup>DDS, MSc, Υποψήφιος Διδάκτωρ Εργαστηρίου  
Προληπτικής Οδοντιατρικής, Περιοδοντολογίας  
και Βιολογίας Εμφυτευμάτων, Οδοντιατρικό Τμήμα,  
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

## Περίληψη

**Στόχος:** Το υαλουρονικό οξύ αποτελεί μια γλυκοζαμινογλυκάνη που εντοπίζεται στους περιοδοντικούς ιστούς σε ποικίλες ποσότητες. Πιθανόν λειτουργεί ως μεσολαβητής κατά την περιοδοντική αναγέννηση, μιας και συνιστά δομικό συστατικό του περιοδοντίου και διαθέτει αντιφλεγμονώδη δράση. Ο στόχος της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης ήταν να αξιολογήσει τα πιθανά οφέλη του υαλουρονικού οξέος στη θεραπεία περιοδοντικών και περιεμφυτευματικών νόσων. **Υλικά και μέθοδοι:** Σημαντικός αριθμός ηλεκτρονικών βάσεων ελέγχθηκε, και συλλέχθηκαν όσες μελέτες πληρούσαν τα προκαθορισμένα κριτήρια εισαγωγής, σε συμφωνία πάντοτε με τις οδηγίες PRISMA. Δύο κριτές αξιολόγησαν ανεξάρτητα τις μελέτες ως προς το επίπεδο μεροληψίας με τη βοήθεια του εργαλείου. **Αποτελέσματα:** Από τα αρχικά 3,186 άρθρα, 38 τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες εισήχθησαν τελικώς στην ανασκόπηση. Ως προς τις περιεμφυτευματικές νόσους, 6 μελέτες εξετάστηκαν ως προς τη βελτίωση των κλινικών παραμέτρων μετά από την εφαρμογή υαλουρονικού οξέος. Η συνδυασμένη θεραπεία με υαλουρονικό οξύ έδειξε όλων των κλινικών παραμέτρων χωρίς να παρατηρηθούν επιπλοκές. **Συμπέρασμα:** Η εφαρμογή υαλουρονικού οξέος μπορεί να οδηγήσει στη μείωση χορήγηση μη στερεοειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, καθώς και σε βελτίωση όλων των κλινικών περιοδοντικών παραμέτρων. Σχετικά με τις περιεμφυτευματικές νόσους το υαλουρονικό οξύ έχει παρουσιάσει οφέλη στην περιεμφυτευματίτιδα και όχι στην περιβλεννογονίτιδα.

**Λέξεις-κλειδιά:** Υαλουρονικό οξύ, φλεγμονή, ουλίτιδα, περιοδοντίτιδα, περιεμφυτευματίτιδα, περιβλεννογονίτιδα

## Abstract

**Aim:** Hyaluronic acid is a viscous glycosaminoglycan detected in all periodontal tissues in varying quantities. It may act as a mediator of periodontal tissue regeneration, because of its presence in periodontal tissues and its anti-inflammatory capacity. The objective of this systematic review was to evaluate the potential effect of hyaluronic acid in the treatment of periodontal diseases as well as perimucositis and peri-implantitis. **Materials and methods:** A great number of electronic databases were searched and the appropriate studies were identified with the use of specific eligibility criteria, according to PRISMA guidelines. Two reviewers independently screened and selected the studies and made the data extraction and the assessment of risk of bias, by using the Cochrane risk of bias tool.

**Results:** Out of 3,186 papers, 38 randomized clinical trials (8 related to gingivitis therapy, 20 related to nonsurgical periodontal therapy, and 10 related to surgical periodontal therapy) were finally included in the review. Related to peri-implant diseases, four RCTs and 2 split mouth studies were examined that showed that although there is a significant difference in BOP, PD and CAL indices were not improved, after the use of hyaluronic acid. The adjunct use of HA combined to all treatment modalities shows improvement of patients' postoperative course, in terms of decreased inflammatory reactions, and changes in periodontal pocket depth and clinical attachment level.



No side effects were reported in any of the included studies. Conclusion: The adjunct use of HA may lead in the reduction of the prescription of nonsteroid anti-inflammatory drugs and achieve improved clinical parameters, including periodontal probing depth, periodontal inflammation, and clinical attachment level.

## Εισαγωγή

Ο επιπολασμός των περιοδοντικών νόσων είναι υψηλός (20-50%) και η σοβαρή μορφή περιοδοντίτιδας αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες απώλειας δοντιών (Albandar, 1990), ενώ αρκετά υψηλός είναι και ο επιπολασμός των περιεμφυτευματικών νόσων (63% για την περιβλενογοννίτιδα και 19% για την περιεμφυτευματίτιδα) (Atieh et al, 2013). Η θεραπεία των περιοδοντικών και περιεμφυτευματικών νόσων περιλαμβάνει τόσο συντηρητικές όσο και χειρουργικές θεραπευτικές προσεγγίσεις (Lindhe et al. 1982, Badersten et al. 1984, Figuero et al. 2014). Μία μεγάλη ποικιλία παραγόντων έχουν προταθεί για χρήση ως συμπληρωματικά μέσα στις διαθέσιμες θεραπευτικές μεθόδους, όπως αντιφλεγμονώδεις παράγοντες, αντιβιοτικά, αντισηπτικά, καθώς και ουσίες που συμβάλλουν στην επούλωση και αναγέννηση των ιστών, όπως το υαλουρονικό οξύ (ΥΟ) και τα παράγωγα της αδαμαντινικής θεμέλιας ουσίας (Ramfjord et al. 1975).

Το ΥΟ ανήκει στην οικογένεια των γλυκοζαμινογλυκανών. Έχει μεγάλο μοριακό βάρος ( $10^4 - 10^7$  Da) και δομικά αποτελείται από D-γλυκουρονικό οξύ και N-ακετυλο-D-γλυκοζαμίνη, συνδεδεμένα μέσω εναλλασσόμενων β-(1->4) και β-(1->3) γλυκοσιδικών δεσμών (Zhao et al. 2016). Το ΥΟ ανευρίσκεται σε όλους τους ιστούς του περιοδοντίου (οστέινη, περιρριζίο, οστό, ούλα) και συντίθεται από τις υαλουρονικές συνθάσες (HAS1, HAS2 και HAS3) στους ινοβλάστες και τα κερατινκύτταρα των ούλων και του περιρριζίου, στους οστεϊνοβλάστες και στους οστεοβλάστες (Ijuin et al. 2001).

## Υλικά & Μέθοδοι

Η παρούσα συστηματική μελέτη πραγματοποιήθηκε σε συμφωνία με τις οδηγίες PRISMA (Moher et al 2009). Το κύριο ερευνητικό ερώτημα ήταν το εξής: Είναι δυνατόν η εφαρμογή υαλουρονικού οξέος σε περιοδοντικούς ή περιεμφυτευματικούς ασθενείς κατά τις

Regarding the peri-implant diseases, the use of hyaluronic acid as an adjunct may have a positive effect in peri-implantitis and no noticeable effect in perimucositis treatment.

**Key-words:** Hyaluronic Acid, inflammation, gingivitis, periodontitis, peri-Implantitis, perimucositis

Συμμετέχει σε πληθώρα βιολογικών διαδικασιών, όπως η κυτταρική σηματοδότηση, προσκόλληση, πολλαπλασιασμός και διαφοροποίηση, καθώς και στη φαγοκυττάρωση και στην επούλωση των ιστών (Hakansson et al. 1980).

Το ΥΟ χαρακτηρίζεται από υψηλό ιξώδες, ελαστικότητα, βιοσυμβατότητα και βιοαποδόμηση, που το καθιστούν υποσχόμενο υλικό για τη θεραπεία διάφορων νόσων (Zhao et al. 2016). Τα εμπορικά σκευάσματα που κυκλοφορούν περιέχουν υψηλού μοριακού βάρους ΥΟ ( $1.5 * 10^5$  Da) και έχουν χρησιμοποιηθεί ως συμπληρωματικά μέσα τόσο στη χειρουργική όσο και στη μη χειρουργική θεραπεία περιοδοντικών και περιεμφυτευματικών νόσων (Dahiya et al. 2013)

Μικρός είναι ο αριθμός των ανασκοπήσεων στη βιβλιογραφία που εξετάζουν την επίδραση του ΥΟ στη θεραπεία των περιοδοντικών νόσων, ενώ ακόμα μικρότερος είναι ο αριθμός των κλινικών μελετών και των ανασκοπήσεων σχετικά με την εφαρμογή του σε περιεμφυτευματικές νόσους.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας προκειμένου να διερευνηθούν τα πιθανά οφέλη από την επικουρική εφαρμογή του ΥΟ στην αντιμετώπιση των περιοδοντικών ή περιεμφυτευματικών νόσων.

αντίστοιχες θεραπείες, να οδηγήσει σε βελτίωση των κλινικών περιοδοντικών παραμέτρων (φλεγμονή, βάθος περιοδοντικού /περιεμφυτευματικού θυλάκου, κλινικό επίπεδο πρόσφυσης) σε σύγκριση με καμία θεραπεία ή θεραπεία χωρίς εφαρμογή υαλουρονικού οξέος;



## Κριτήρια εισαγωγής και αποκλεισμού σύμφωνα με τα κριτήρια PICOS:

- Πληθυσμός (Population): Μελέτες σε ανθρώπους με περιοδοντική ή περιεμφυτευματική νόσο. (Μελέτες σε πειραματόζωα ή εργαστηριακές και μελέτες σε ασθενείς χωρίς περιοδοντική ή περιεμφυτευματική νόσο αποκλείστηκαν.)
- Παρέμβαση (Intervention): Υαλουρονικό οξύ επικουρικά στην περιοδοντική ή περιεμφυτευματική θεραπεία. (Μελέτες με παρέμβαση χωρίς υαλουρονικό οξύ απερρίφθησαν.)
- Σύγκριση (Comparison): Περιοδοντικοί ή περιεμφυτευματικοί ασθενείς που δεν αντιμετωπίστηκαν με εφαρμογή υαλουρονικού οξέος. (Μελέτες χωρίς ομάδα μαρτύρων δεν συμπεριλήφθησαν.)
- Αποτέλεσμα (Outcome): Μελέτες με δεδομένα κλινικών περιοδοντολογικών μετρήσεων. (Εργασίες που δεν παρείχαν δεδομένα για τις κλινικές μετρήσεις αποκλείστηκαν.)
- Σχεδιασμός μελέτης (Study design): Αποκλειστικά τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες.

Οι δύο συγγραφείς ανασκόπησαν ανεξάρτητα και ενδελεχώς 19 ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων για τους περιοδοντικούς ασθενείς και 9 ηλεκτρονικές βάσεις για τους περιεμφυτευματικούς ασθενείς. Η κύρια στρατηγική αναζήτησης για τους περιοδοντικούς ασθενείς συμπεριέλαβε τους όρους Mesh "(hyaluronic OR hyaluronate OR hyaluronan) and (periodontal OR periodontally OR periodontics OR periodontitis)", ενώ για τους περιεμφυτευματικούς ασθενείς τους όρους Mesh "(hyaluronic OR hyaluronate OR hyaluronan) and (periimplant OR periimplantitis)". Σε καμία από τις δύο στρατηγικές αναζήτησης δεν υπήρξαν περιορισμοί ως προς τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού των μελετών ή τη γλώσσα δημοσίευσης ή την ημερομηνία δημοσίευσης.

## Εξαγωγή δεδομένων

Οι κλινικές μεταβλητές σχετικές με τη φλεγμονή περιοδοντικών και περιεμφυτευματικών ιστών, βάθος περιοδοντικού ή περιεμφυτευματικού θυλάκου και το κλινικό επίπεδο πρόσφυσης αποτέλεσαν τα κύρια κριτήρια αποτελέσματος, διότι είναι άρρηκτα συνδεδεμένες με την πορεία των περιοδοντικών και περιεμφυτευματικών νόσων. Το επίπεδο μεροληψίας στις επιλεγμένες εργασίες υπολογίστηκε και από τους δύο συγγραφείς με τη βοήθεια του επικαιροποιημένου εργαλείου της Cochrane για τον υπολογισμό του επιπέδου μεροληψίας τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών (Higgins et al 2021).

Δημιουργήθηκε μία κεντρική ηλεκτρονική βάση δεδομένων με όλες τις πληροφορίες των επιλεγμένων άρθρων, με τη βοήθεια του λογισμικού διαχείρισης βιβλιογραφίας Mendeley (© 2020 Mendeley Ltd.). Η διαδικασία αξιολόγησης πραγματοποιήθηκε ανεξάρτητα από τους δύο συγγραφείς, σε επίπεδο τίτλου, περίληψης και πλήρους κειμένου. Σε κάθε στάδιο, όσες μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής ή υπήρχαν ελλιπείς πληροφορίες, παρέμεναν μέχρι την τελική αξιολόγηση. Σε περίπτωση διαφωνίας, αυτή λυνόταν με συζήτηση. Όσες μελέτες πληρούσαν όλα τα κριτήρια καταλληλότητας εισήχθησαν στην παρούσα ανασκόπηση και προχώρησαν στην εξαγωγή δεδομένων και υπολογισμό του επιπέδου μεροληψίας ανά εργασία.

Το εργαλείο αυτό επιτρέπει την αξιολόγηση επτά διαφορετικών πεδίων: τυχαιοποίηση εισαγωγής δείγματος (random sequence generation), απόκρυψη τρόπου κατανομής του δείγματος (allocation concealment), "τύφλωση" συμμετεχόντων και προσωπικού (blinding of participants and personnel), "τύφλωση" κατά την αξιολόγηση του αποτελέσματος (blinding of outcome assessment), ανεπαρκή δεδομένα αποτελεσμάτων (incomplete outcome data), επιλεκτική αναφορά πληροφοριών (selective reporting), και λοιπά είδη μεροληψίας (other biases).

Καθένα πεδίο αξιολογήθηκε είτε με χαμηλό ή υψηλό ή αδιευκρίνιστο επίπεδο μεροληψίας.



## Αποτελέσματα

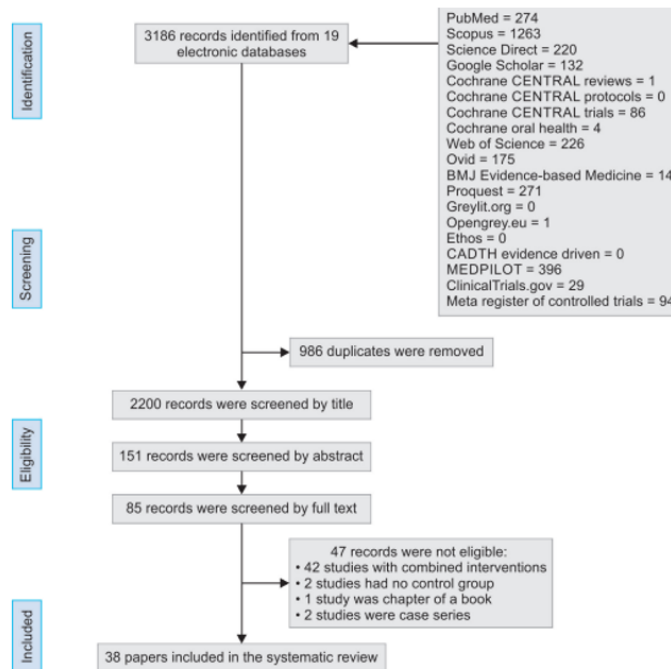
Η παρούσα ανασκόπηση πραγματοποίησε παράλληλα δύο ανεξάρτητες διαδικασίες αξιολόγησης της βιβλιογραφίας πρώτα σχετικά με τους περιοδοντικούς ιστούς και εν συνεχεία σχετικά με τους περιεμφυτευματικούς ιστούς. Για τις ανάγκες της πρώτης διαδικασίας ελέγχθηκαν 19 ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων συγκεντρώνοντας αρχικά 3,186 μελέτες (Εικόνα 1). Μετά την αφαίρεση διπλοτύπων 2,200 δημοσιεύσεις ελέγχθηκαν με βάση τον τίτλο. Εν συνέχεια, 151 μελέτες αξιολογήθηκαν σε επίπεδο περίληψης, ενώ μόλις 85 εργασίες πληρούσαν τα κριτήρια για να ελεγχθούν στο πλήρες κείμενό τους. Εν τέλει, 38 τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες πληρώνοντας όλα τα κριτήρια εισαγωγής επιλέχθηκαν, και τα κύρια χαρακτηριστικά αυτών παρουσιάζονται στον Πίνακα 1 (Jentsch et al 2003, Pistorius et al 2005, Rodrigues 2010, Sapna et al 2011, Sahayata et al 2014, Gizligoz et al 2020, Al-Shabeeb 2019, Abdulkareem et al 2020, Engstrom et al 2001, Xu et al 2004, Johannsen et al 2009, Pilloni et al 2011, Koshal et al 2012, Gontiya et al 2012, Bevilacqua et al 2012, Chauhan et al 2013, Eick et al 2013, Rajan et al 2014, Polepalle et al 2015, Sharma et al 2016, Shah et al 2016, Mallikarjun et al 2016, Omer et al 2018, Al-Shammari et al 2018, Lobato et al 2019, Mahmood et al 2019, Ibraheem et al 2020, Aydiyurt et al 2020, Galli et al 2008, Fawzy El-Sayed et al 2012, Briguglio et al 2013, Kumar et al 2014, Gupta et al 2017, Pilloni et al 2019, Reddy et al 2019, Marwa et al 2020, Pilloni et al 2021, Mamajiwala et al 2021). Οκτώ εργασίες αφορούσαν θεραπεία ουλίτιδας, 20 μελέτες σχετίζονταν με τη μη χειρουργική περιοδοντική θεραπεία και οι υπόλοιπες 10 με τη χειρουργική περιοδοντική θεραπεία.

Μεταξύ των διαφόρων χειρουργικών τεχνικών, οι περισσότερες εργασίες αναφέρονταν στην ανοιχτή χειρουργική απόξεση (7 μελέτες), 2 μελέτες επέλεξαν τον μυλικά μετατοπιζόμενο κρημό ενώ μόλις μία μελέτη την ουλεκτομή. Όσον αφορά το επίπεδο μεροληψίας, 2 εργασίες βρέθηκαν με χαμηλό επίπεδο στην ομάδα για τη θεραπεία της ουλίτιδας, μόλις 1 μελέτη στην ομάδα τη μη χειρουργικής θεραπείας της περιοδοντίτιδας και τέλος 6 εργασίες στην ομάδα της χειρουργικής θεραπείας της περιοδοντίτιδας (Πίνακας 2Α-Γ). Οι περισσότερες αδυναμίες των μελετών εντοπίστηκαν στο πεδίο της "τύφλωσης" των συμμετεχόντων και του προσωπικού.

Το δεύτερο διάγραμμα ροής συμπεριέλαβε 9 ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων καταλήγοντας αρχικά σε 103 άρθρα. (Εικόνα 2). Ύστερα από την αφαίρεση διπλοτύπων, 88 άρθρα αξιολογήθηκαν με βάση τον τίτλο. Ακολούθως, 20 άρθρα ελέγχθηκαν με βάση την περίληψη ενώ μόλις 7 δημοσιεύσεις αξιολογήθηκαν στο πλήρες κείμενό τους. Τελικά, 6 κλινικές μελέτες που πληρούσαν όλα τα κριτήρια εισαγωγής επιλέχθηκαν, τα κύρια χαρακτηριστικά των οποίων περιγράφονται στον Πίνακα 3. (Bertl et al 2017, Lopez et al 2017a, Lopez et al 2017b, Nobre et al 2009, Sánchez-Fernández et al 2021, Soriano-Lerma et al 2020). Από αυτές τις 6 μελέτες μόλις μία αξιολογήθηκε με χαμηλό επίπεδο μεροληψίας. Οι αδυναμίες σχεδιασμού των υπολοίπων μελετών σχετίζονταν με τα πεδία "τύφλωσης" των συμμετεχόντων και του προσωπικού, όπως και κατά την αξιολόγηση του αποτελέσματος (Πίνακας 4).



**Εικόνα 1.** Διάγραμμα ροής της επιλογής μελετών όσον αφορά τις περιοδοντικές νόσους



**Πίνακας 1.** Κύρια χαρακτηριστικά μελετών που σχετίζονταν με περιοδοντικούς ασθενείς και συμπεριελήφθησαν. (ACC: μεταβολή οστικής ακρολοφίας, API/PI: δείκτης πλάκας, BI/BoP: αιμορραγία κατά την ανίχνευση, BH: ύψος οστού, CAL: κλινικό επίπεδο πρόσφυσης, RAL: σχετικό επίπεδο πρόσφυσης, GI: ουλικός δείκτης, KT: κερατινοποιημένοι ιστοί, PD: βάθος περιοδοντικού θυλάκου, DF: πλήρωση οστικής βλάβης, LGM: σημείο ουλικής παρυφής, RD: βάθος υφίζησης, GRH: ύψος ουλικής υφίζησης, MRC: μέση κάλυψη ρίζας, CRC: πλήρης κάλυψη ρίζας)

Author (year) (size of study)	Study design	Sample	Intervention	Follow-up	Outcome criteria	Results	Conclusions	Limitations as stated by authors
<b>Gingivitis therapy</b>								
1 Jentsch et al. (2003) <sup>10</sup> (Germany)	RCT	50 male pts (25 with 0.2% HA and 25 with placebo gel)	1 mL of the gel on the inflamed buccal gingiva	3 weeks	API, TRI, PBI	PI: sig. improvement for the HA group from day 4 BI: sig. improvement for the HA group from day 7	Beneficial effect in plaque-induced gingivitis	Not reported
2 Pistorius et al. (2005) <sup>11</sup> (Germany)	RCT	60 pts (40 with HA and 20 without HA)	HA spray in the HA group for 7 days while no placebo for the control group	7 days	API, SBI, PBI	SBI: decrease for the test group at day 3 and day 7 PBI: sig. improvement for the test group	Potential useful adjunct to gingivitis	Uncertain if the long-term use leads in side effects in the oral mucosa
3 Rodrigues et al. (2010) <sup>12</sup> (India)	RCT	45 pts (15 with HA rinse, 15 with CHX rinse, 15 with water-based rinse)	Mouthrinse twice daily for 1 minute without mechanical oral hygiene	4 days	PI, SBI	PI: the water-based group had the lowest improvement while the CHX group showed a slightly bigger reduction in PI than the HA group SBI: no stat. difference among groups	Significant beneficial effect	Short-time frame of study, xylitol used as a preservative may have anti-plaque action, parallel design could have affected the results
4 Sapna et al. (2011) <sup>13</sup> (India)	RCT	28 pts (1st QR only scaling, 2nd QR scaling and topical HA gel, 3rd QR only topical HA gel, 4th QR topical and intrasulcular HA gel)	In the first 3 weeks, the scaling was done, and in the following 3 weeks, the different HA were made	6 weeks	PI, GI, GBI	PI, GI, and GBI: sig. improvement among all groups Topical and intrasulcular HA seemed to be equivalent to scaling, whereas only topical HA showed the smallest effect	Local beneficial effect	The complicated study design
5 Sahayata et al. (2014) <sup>14</sup> (India)	RCT	105 pts (35 negative control group, 35 placebo control group, 35 test group)	Negative control group: only scaling Placebo control group: scaling and placebo gel twice daily for 4 weeks Test group: scaling and 0.2% HA gel twice daily for 4 weeks	4 weeks	API, GI, PBI	GI and PBI showed sig. improvement in the test group compared to the other groups at 4 weeks	Significant beneficial effect	Small sample size, a short evaluation period
6 Gidizoz et al. (2019) <sup>15</sup> (Turkey)	RCT	33 pts (3 sequence treatments for each one: 0.2% CHX mouthwash, 0.025% HA mouthwash, distilled water; only one of them in each time period)	Twice daily for 4 days with 10 days of wash out before the next mouthwash	39 days	PI, mGI, GCF, questionnaire	PI: sig. reduction for CHX followed by HA mGI and GCF: no sig. differences between CHX and HA Questionnaire: better taste, less sensitivity, burning sensation, mouth dryness, and numbness perception for HA compared to the other two mouthwashes	Better acceptance from patients as an adjunct compared to chlorhexidine	Short-term evaluation period





**Πίνακας 1.** Κύρια χαρακτηριστικά μελετών που σχετίζονταν με περιοδοντικούς ασθενείς και συμπεριελήφθησαν (συνέχεια)

7	Al-Shabeeb et al. (2019) <sup>28</sup> (Iraq)	RCT (split-mouth)	25 pts. (left side of maxilla only scaling, right side of maxilla scaling and HA gel)	Three times daily application of 0.2% HA gel in the half of the mouth	1 week	PI, PBI, GI	Both sides revealed sig. differences in all indices measured, but the improvement was bigger for the right side	Beneficial effect in gingivitis	Not reported
8	Abdulkarim et al. (2020) <sup>29</sup> (Iraq)	RCT (parallel design)	80 pts. (20 0.12% CHX, 20 distilled water, 20 0.025% HA, 20 water-based antioxidant)	Twice daily after brushing teeth	1 week	PI, BOP, questionnaire	PI: sig. decrease for all groups but CHX showed sig. difference compared to other groups BOP: all groups led in sig. reduction Questionnaire: shade changes with all and pts. preferred HA	Beneficial in bleeding reduction, better acceptance by the participants	Short evaluation period, cases without severe inflammation
<i>Nonsurgical periodontal therapy</i>									
9	Engstiom et al. (2001) <sup>30</sup> (Sweden)	RCT (split-mouth)	9 pts.	Control site: SRP Test site: SRP + HA (3 times with 1-week interval)	12 months	PD, PI, BOP, BH	BH: no sig. difference between 2 sites at 12 months PD, PI, BOP: all were reduced in both sites without sig. difference at 12 months	No significant influence of HA (in contact to bone and soft tissue) to immune system	Not reported
10	Xu et al. (2004) <sup>27</sup> (Germany)	RCT (split-mouth)	20 pts.	Control site: SRP Test site: SRP + 0.2% HA weekly for 6 weeks (7 applications)	12 weeks	BOP, PD, CAL	PD, CAL, BOP: sig. change for both groups whereas no sig. difference between 2 groups for all parameters at 12 weeks	Beneficial effect only in reduction of sulcus fluid flow rate	Not reported
11	Johansen et al. (2009) <sup>30</sup> (Sweden)	RCT (split-mouth)	12 pts.	Control site: SRP Test site: SRP + 0.2% HA gel	12 weeks	BOP, PD, CAL	BOP, PD, CAL: all parameters were improved for both groups, whereas there was no sig. difference between groups at 12 weeks	Beneficial effect	Not reported
12	Pilloni et al. (2011) <sup>30</sup> (Italy)	RCT (split-mouth)	19 pts.	Control site: OH Test site: OH + HA gel daily	3 weeks	PI, GI, BOP, PD, PAI	PPD, GI, BOP: sig. greater reduction for the test group compared to the control group PI, PAI: no sig. difference between the two groups	Beneficial effect	Not reported
13	Koshal et al. (2012) <sup>30</sup> (United Kingdom)	RCT (split-mouth)	52 pts.	Control site: SRP + placebo Test site: SRP + 0.8% HA gel (single application)	3 months	PD, BOP	PD, BOP: sig. greater improvement for the test group compared to the control group	Beneficial effect	Not reported
14	Gontiya et al. (2012) <sup>31</sup> (India)	RCT	26 pts. (120 sites)	Control group (50 sites): SRP Test group (60 sites): SRP + 0.2% HA gel (BL, 1st, 2nd, 3rd week)	12 weeks	PI, GI, BI, PD, RAL	BI, GI: sig. difference in favor of test group at 12 weeks PD, RAL: no sig. difference between groups at 12 weeks Intragroup analysis: all parameters showed sig. change at 12 weeks and the improvements were higher for the test group		Not reported



**Πίνακας 1.** Κύρια χαρακτηριστικά μελετών που σχετίζονταν με περιοδοντικούς ασθενείς και συμπεριελήφθησαν (συνέχεια)

Author (year) (place of study)	Study design	Sample	Intervention	Follow-up	Outcome criteria	Results	Conclusions	Limitations as stated by authors
15 Bevilacqua et al. (2012) <sup>32</sup> (Italy)	RCT (split-mouth)	11 pts.	Control group: SRP + placebo gel Test group: SRP + HA gel	Control: 45 days Test: 90 days	API, BOP, CAL, PPD	PPD, BOP: sig. change for both groups at 45 days API, CAL: no sig. differences	Beneficial effect	Not reported
16 Chauhan et al (2013) <sup>33</sup> (India)	RCT	60 pts. (20 pts. in each group)	Group I (control): SRP Group II: SRP + HA gel Group III: SRP + CHX gel	3 months	PI, GI, PPD, CAL	PPD, CAL: greater change in group I compared to group II at 3 months	Beneficial effect	Results can be used only as preliminary data
17 Eick et al. (2013) <sup>34</sup> (Germany)	RCT	34 pts. (17 pts. in each group)	Control group: SRP Test group: SRP + HA gel + HA rinse twice daily for 2 weeks	6 months	PI, BOP, PD, CAL	PD and CAL: sig. decreased in both groups. PD and reduction of the number of pockets with PD $\geq$ 5 mm: sig. higher in the test group after 6 months CAL, BOP and PI: no difference between groups at 6 months	Potential beneficial effect	Not reported
18 Rajan et al. (2014) <sup>35</sup> (India)	RCT (split-mouth)	33 pts.	Control group: SRP Test group: SRP + 0.2% HA gel (after SRP and 1 week after)	12 weeks	GI, PI, BOP, PPD, CAL	BOP: sig. decrease in both groups at 12 weeks while the test group showed greater reduction PI, GI, PPD: sig. reduction for both groups at 12 weeks CAL: sig. difference between the groups at 12 weeks	Beneficial effect	Not reported
19 Polepalle et al. (2015) <sup>36</sup> (India)	RCT (split-mouth)	18 pts.	Control group: SRP Test group: SRP + 0.8% HA gel (after SRP and 1 week after)	12 weeks	GI, PI, PPD, RAL	PI, BOP, PD and RAL: sig. greater improvement for the test group at 12 weeks	Significant beneficial effect	Small sample, short evaluation period
20 Sharma et al. (2016) <sup>37</sup> (India)	RCT (split-mouth)	24 pts.	Group A: SRP + coenzyme Q10 gel Group B: SRP + 0.8% HA gel Group C: SRP	6 weeks	PI, BI, PD, CAL	PI, BI, PD and CAL: no sig. difference among groups at 6 weeks whereas in intragroup comparison all groups showed sig. changes regarding all parameters at 6 weeks	Beneficial effect	Not reported
21 Shah et al. (2016) <sup>38</sup> (India)	RCT (split-mouth)	9 pts.	Control group: SRP Test group: SRP + 0.8% HA gel	12 weeks	PI, GI, PD, RAL	PI and GI: no sig. difference between groups at 12 weeks PPD and RAL: sig. improvement for test group compared to control group at 12 weeks	Beneficial effect	Not reported
22 Malikarjun et al. (2016) <sup>39</sup> (India)	RCT (split-mouth)	20 pts.	Control group: SRP Test group: SRP + 0.2% HA gel	6 weeks	PI, GI, PPD, RAL	PI, GI, PPD, RAL: no sig. difference between groups at 6 weeks while there was sig. improvement within each group from BL at 6 weeks	Beneficial effect	Not reported



**Πίνακας 1.** Κύρια χαρακτηριστικά μελετών που σχετίζονταν με περιοδοντικούς ασθενείς και συμπεριελήφθησαν (συνέχεια)

23	Omer et al. (2018) <sup>40</sup> (Sweden)	RCT	33 pts.	Control group (17 pts): SRP Test group (16 pts): SRP + 0.2% HA gel	6 weeks	PI, GI, PPD, CAL	Test group: sig. change in PPD and CAL at 6 weeks Control group: no sig. change in PPD and CAL at 6 weeks	Beneficial effect	Not reported
24	Al-Shammari et al. (2018) <sup>41</sup> (Saudi Arabia)	RCT (split-mouth)	24 pts.	Control group: SRP Test group: SRP + 0.8% HA gel	12 weeks	PI, GI, PBI, PPD, CAL	PI, GI, PBI, PPD, and CAL: showed decrease at 12 weeks in both groups. Moreover, all parameters except for CAL were sig. reduced in test compared to control group at 12 weeks	Beneficial effect	Not reported
25	Lobato et al. (2019) <sup>42</sup> (Portugal)	RCT (split-mouth)	16 pts.	Control group: SRP Test group: SRP + 0.8% HA gel (single application)	6 and 12 weeks	PI, GI, BOP, PD, CAL	Both groups sig. improvement of PI, GI, BOP, PD, CAL after 12 weeks Test group: sig. different BOP compared with the control test, whereas no sig. difference as regards PD and CAL	Beneficial effect	Short evaluation period, single application of hyaluronic acid
26	Mahmood et al. (2019) <sup>43</sup> (Iraq)	RCT	30 pts. (10 pts in each group)	Group I: RSD + 0.2% HA gel Group II: RSD + MTZ gel Group III: RSD G1 and G2: Initially the gel was set intrasulcularly and then applied supragingivally twice daily	1 week	PI, GI, PPD	Intragroup analysis: PI, GI, PPD revealed high sig. changes between BL and 1 week Intergroup analysis: sig. changes for GI and high sig. changes for PPD, while no sig. changes for PI	Beneficial effect	Not reported
27	Ibraheem et al. (2020) <sup>44</sup> (Iraq)	RCT	20 pts. (10 pts. in each group)	Group I (10 pts.): SRP + 0.8% HA gel Group II (10 pts.): SRP	4 weeks	PLI, GI, BOP	Group I: highly sig. difference for BOP and no sig. difference for PLI and GI between the 2nd and 3rd visit Group II: highly sig. difference for GI and sig. for PLI and BOP between the 2nd and 3rd visit Intergroup comparison: highly sig. difference in 1st visit for PLI and BOP in 3rd visit.	Beneficial effect	Not reported
28	Aydinyurt et al. (2020) <sup>45</sup> (Turkey)	RCT	24 pts. (6 pts. in each group)	Group I: SRP + saline Group II: SRP + HA gel Group III: SRP + HA mouthrinse Group IV: SRP + HA mouthrinse + A gel	4 weeks	PI, GI, BOP, PD, GRH, CAL, LGM	PI, GI, BOP, PD, GRH, CAL, LGM: sig. improvement in all groups	No beneficial effect	Short evaluation period, lack of microbiological evaluation and comparison of doses and application differences





**Πίνακας 1.** Κύρια χαρακτηριστικά μελετών που σχετίζονταν με περιοδοντικούς ασθενείς και συμπεριελήφθησαν (συνέχεια)

Author (year) (place of study)	Study design	Sample	Intervention	Follow-up	Outcome criteria	Results	Conclusions	Limitations as stated by authors
<i>Surgical periodontal therapy</i>								
29 Galli et al. (2008) <sup>46</sup> (Italy)	RCT	72 pts. (36 with 0.8% HA and 36 with placebo)	Single application after suturing for 2 minutes	10 days	Wound healing, Adverse events, post-operative complications	Wound healing: no sig. difference between the groups No post-operative complications or adverse events were recorded	No beneficial effect	Study design
30 Fawzy El-Sayed et al. (2012) <sup>47</sup> (Egypt)	RCT (split-mouth)	14 pts. (control MWF and placebo gel and test MWF and 0.8% HA gel)	Initially SRP and after 8 weeks 2 pairs of premolars and molars received MWF + placebo or MWF + HA	3 and 6 months	PD, CAL, GR, PI, GI BOP	Test group: sig. greater gain in CAL and sig. more reduction in GR compared to control group in 3 and 6 months. No sig. differences as regards PD, PI, BOP Both groups showed sig. improvement in CAL, PD, PI, BOP	Beneficial effect	Not reported
31 Briguglio et al. (2013) <sup>48</sup> (Italy)	RCT	40 pts. (20 OFD + EDTA and 20 OFD + EDTA + HA fibers)	Initially SRP, and the remaining infrabony defects scheduled for OFD with or without HA	12 and 24 months	PI, BOP, CAL, PD	Test group: sig. greater gain in CAL and sig. more reduction in PD compared to control group at 12 and 24 months PI and BOP: no sig. differences but their values decreased in both groups at 12 and 24 months	Beneficial effect	Not reported
32 Kumar et al. (2014) <sup>49</sup> (India)	RCT (split-mouth)	10 pts./20 Miller I defects (10 defects CAF and 10 defects CAF + HA gel)	CAF with or without 0.2% HA gel	6 months	RD, PPD, CAL	Both groups showed sig. differences as regards RD, PPD, CAL compared to baseline, whereas there was no sig. difference between the groups at any parameter Clinically, test group seemed to be more stable at 6 months	Beneficial effect	Small sample, low statistical power, no histological evaluation
33 Gupta et al. (2017) <sup>50</sup> (India)	RCT (split-mouth)	10 pts./20 sites with furcation GRADE II	Group A: OFD + 0.8% HA Group B: OFD	6 months	PI, GI, BI, PPD, RAL	PI, GI, BI, PPD, RAL, horizontal and vertical component: sig. difference for both groups from baseline to 6 months Gingival margin position: no sig. difference for both groups from baseline to 6 months No sig. differences between the 2 groups at any parameter	Beneficial effect	Small sample, short evaluation period, no histological evaluation

**Πίνακας 1.** Κύρια χαρακτηριστικά μελετών που σχετίζονταν με περιοδοντικούς ασθενείς και συμπεριελήφθησαν (συνέχεια)

Study ID	Author (Year)	Study Design	Patients / Defects	Interventions	Follow-up	Parameters	Results	Effect	Comments
34	Pilloni et al. (2019) <sup>51</sup>	RCT (Italy)	30 pts. with Miller I recession	Control group: CAF Test group: CAF + cross-link HA	18 months	RR, CAL, gain, PPD, KT, CRC, MRC, post-operative morbidity	RR: sig. higher in the test group PPD: sig. increased in both groups KT gain: no sig. difference between groups CRC: sig. higher % for the test group MRC: sig. higher for test group Swelling and discomfort: sig. lower values for the test group Pain intensity: no sig. difference between groups	Beneficial effect	Small sample, low quality of patients' morbidity evaluation, study had not split-mouth design
35	Reddy et al. (2019) <sup>52</sup>	RCT (Pakistan)	30 pts. (Group A: LLI, Group B: 0.2% HA gel, Group C: Herbal gel)	For each group: application 1st, 3rd, 7th day after gingivectomy	6 weeks	PI, GI, GB, pain perception	PI, GI, GB: sig. improvement within the groups. On intergroup comparison, GB revealed sig. differences only for Group A Pain perception: the least for Group A	Slight beneficial effect	Small sample
36	Marwa et al. (2020) <sup>53</sup>	RCT (Egypt)	16 pts/20 intrabony defects	FLAP + 0.8% HA or FLAP + PRF or FLAP + 0.8% HA + PRF or FLAP only	3 and 6 months	PPD, CAL, GI, PI	PI, GI, PPD and CAL: no sig. difference among groups while there was sig. improvement for each group in different time point	Beneficial effect	Not reported
37	Pilloni et al. (2021) <sup>54</sup>	RCT (Italy)	32 pts./32 defects	Test group: 0.2% HA + SFA Control group: EMD + SFA	12, 18 and 24 months	CAL, PD, REC, BOP	At 24 months both groups resulted in sig. PD reduction and CAL gain, while only PD reduction was found sig. higher for the control group compared to test group REC: slightly lower for test group BOP: no sig. difference between groups	Beneficial effect	Absence of radiographic bone fill as an outcome parameter
38	Mamajwala et al. (2021) <sup>55</sup>	RCT (India)	20 pts./10 bilateral intrabony defects (20 defects in each group)	Test group: 0.8% HA gel + OFD Control group: OFD + placebo gel	6 and 12 months	PI, GI, PD, CAL, GR, DF, ACC, DR	After 12 months, the test group showed sig. greater CAL gain, DF, and mean PD reduction compared to the control group The control group sig. increases in GR compared to the test group after 12 months	Potential beneficial effect	Only contained defects included, practically impossible to include only defects with similar morphology regarding mesiodistal and buccolingual dimension, grade I and II furcation defects might have influenced the regenerative outcome, possible washout of hyaluronic acid in gel form, no histological evaluation

ACC, alveolar crest changes; API, approximal plaque index; BH, bone height; BI, bleeding index; BOP, bleeding on probing; CAL, clinical attachment level; CRC, complete root coverage; DF, bone defect fill; DR, defect resolution; GEI, gingival enlargement index; GI, gingival index; GR, gingival recession; GRH, gingival recession height; KT, keratinized tissues; LGM, localization of the gingival margin; mGI, modified gingival index; MRC, mean root coverage; PAL, probing attachment level; PBI, papilla bleeding index; PD, pocket depth; PI, plaque index; PPD, probing pocket depth; RAL, relative attachment level; RD, recession depth; REC, recession; RR, recession reduction; SBI, sulcus bleeding index; TPI, Turesky plaque index

**Πίνακας 2A.** Επίπεδο μεροληψίας στις εισαχθείσες μελέτες σχετικά με τη θεραπεία ουλίτιδας. (+ : χαμηλό επίπεδο μεροληψίας, - : υψηλό επίπεδο μεροληψίας, ? : αδιευκρίνιστο επίπεδο μεροληψίας)

Author (year)	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias	Overall bias
Jentsch et al. (2003) <sup>18</sup>	+	+	+	-	+	+	+	-
Pistorius et al. (2005) <sup>19</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+
Rodríguez et al. (2010) <sup>20</sup>	+	+	-	-	+	+	+	-
Sapna et al. (2011) <sup>21</sup>	+	+	+	-	+	+	+	-
Sahayata et al. (2014) <sup>22</sup>	+	+	+	-	+	+	+	-
Gizligoz et al. (2019) <sup>23</sup>	+	+	+	-	+	+	+	-
Al-Shabeeb et al. (2019) <sup>24</sup>	?	?	-	-	+	+	+	-
Abdulkareem et al. (2020) <sup>25</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+

**Πίνακας 2B.** Επίπεδο μεροληψίας στις εισαχθείσες μελέτες σχετικά με τη μη χειρουργική θεραπεία περιοδοντίτιδας.

(+ : χαμηλό επίπεδο μεροληψίας, - : υψηλό επίπεδο μεροληψίας, ? : αδιευκρίνιστο επίπεδο μεροληψίας )

Author (year)	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias	Overall bias
Engström et al. (2001) <sup>26</sup>	+	+	-	+	+	+	+	-
Xu et al. (2004) <sup>27</sup>	-	-	-	-	+	+	+	-
Johannsen et al. (2009) <sup>28</sup>	+	+	-	-	+	+	+	-
Pilloni et al. (2011) <sup>29</sup>	+	+	-	-	+	+	+	-
Koshal et al. (2012) <sup>30</sup>	+	+	+	-	+	+	+	-
Gontiya et al. (2012) <sup>31</sup>	+	+	-	-	+	+	+	-
Bevilacqua et al. (2012) <sup>32</sup>	+	+	+	-	+	+	+	-
Chauhan et al. (2013) <sup>33</sup>	+	+	-	-	+	+	+	-
Eick et al. (2013) <sup>34</sup>	+	+	-	+	+	+	+	-
Rajan et al. (2014) <sup>35</sup>	+	+	-	-	+	+	+	-
Polepalle et al. (2015) <sup>36</sup>	+	+	-	-	+	+	+	-
Sharma et al. (2016) <sup>37</sup>	+	+	-	+	+	+	+	-
Shah et al. (2016) <sup>38</sup>	+	+	-	-	+	+	+	-
Malikarjun et al. (2016) <sup>39</sup>	+	+	-	-	+	+	+	-
Omer et al. (2018) <sup>40</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+
Al-Shammari et al. (2018) <sup>41</sup>	+	+	-	-	+	+	+	-
Lobato et al. (2019) <sup>42</sup>	+	+	-	+	+	+	+	-
Mahmood et al. (2019) <sup>43</sup>	+	+	-	-	+	+	+	-
Ibraheem et al. (2020) <sup>44</sup>	-	-	-	-	+	+	+	-
Aydinyurt et al. (2020) <sup>45</sup>	+	+	+	-	+	+	+	-

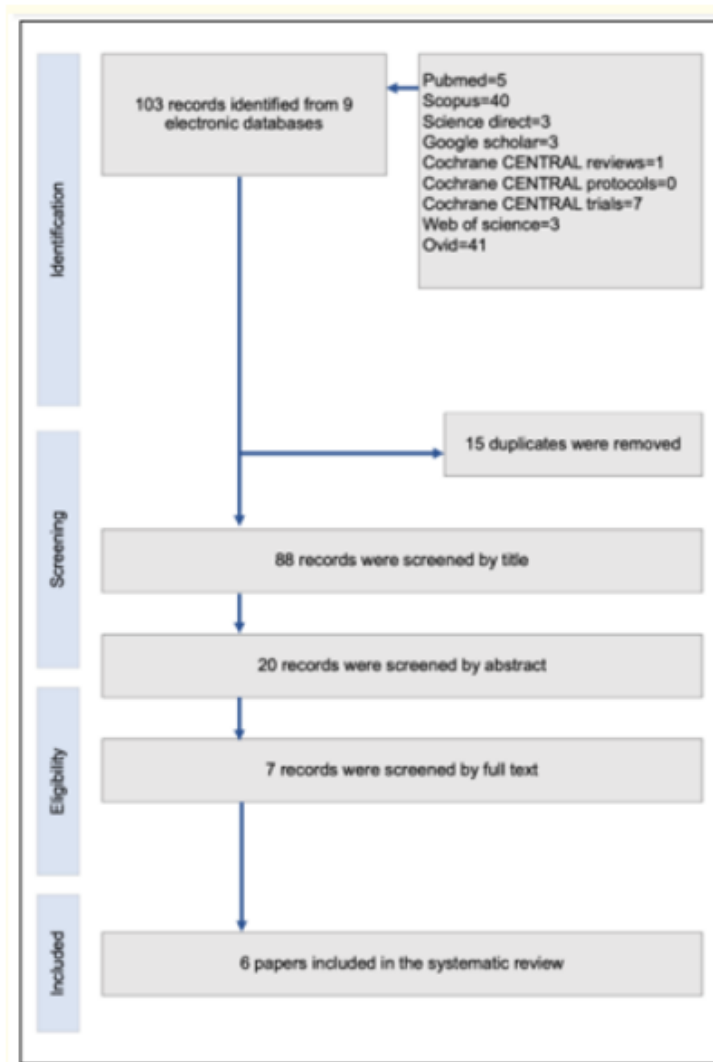
**Πίνακας 2Γ.** Επίπεδο μεροληψίας στις εισαχθείσες μελέτες σχετικά με τη χειρουργική θεραπεία περιοδοντίτιδας.

(+ : χαμηλό επίπεδο μεροληψίας, - : υψηλό επίπεδο μεροληψίας, ? : αδιευκρίνιστο επίπεδο μεροληψίας )

Author (year)	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias	Overall bias
Galli et al. (2008) <sup>46</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+
Fawzy El-Sayed et al. (2012) <sup>47</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+
Briguglio et al. (2013) <sup>48</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+
Kumar et al. (2014) <sup>49</sup>	+	+	-	-	+	+	+	-
Gupta et al. (2017) <sup>50</sup>	+	+	-	-	+	+	+	-
Pilloni et al. (2019) <sup>51</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+
Reddy et al. (2019) <sup>52</sup>	+	+	-	-	+	+	+	-
Marwa et al. (2020) <sup>53</sup>	+	+	-	-	+	+	+	-
Pilloni et al. (2021) <sup>54</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+
Mamajwala et al. (2021) <sup>55</sup>	+	+	+	+	+	+	+	+



**Εικόνα 2.** Διάγραμμα ροής επιλογής μελετών όσον αφορά τις περιεμφυτευματικές νόσους.





### Πίνακας 3. Κύρια χαρακτηριστικά κλινικών μελετών σε περιεμφυτευματικούς ασθενείς.

(RCT: τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη, PD: περιοδοντικός θύλακος, BL: οστική απώλεια, BoP: αιμορραγία κατά την ανίχνευση, Mob: κινητικότητα, Sup: πυόρροια, AL: επίπεδο πρόσφυσης, DIM: απόσταση αυχένα εμφυτεύματος από παρυφή ούλων, PT-CP: απόσταση κορυφής μεσοδόντιας θηλής από σημείο επαφής, PI: δείκτης πλάκας)

Author (year)	Study design	Sample and Intervention	Outcome criteria	Follow-up	Results
Nombre, <i>et al.</i> 2009	RCT	18 patients Group 1: 0.2% CHX gel Group 2: 0.8 HA gel	PD, Mob, Sup, AL DIM	12 months	Success rate: 55% for HA and 89% for CHX Sig. improvement in clinical indices. No sig. differences found between the two groups in treatment success.
Berti, <i>et al.</i> 2016	RCT	22 patients (with deficient papilla) Group 1: twice HA Group 2: twice saline solution	PD, BL, CAL PT-CP, MPIS. Pain level after injection was recorded on VAS	3 months, 6 months	No significant differences in the area of black triangle, in distance between PT-CP and in MPIS. Similarly, insignificant differences between groups in gingival volume changes, bone level, and esthetic appearance.
Lopez, <i>et al.</i> 2017	Pilot study (split-mouth)	5 patients, HA was injected in one arch	PI, TI, PD, BOP	15 days	No sig. difference in PD. Improvement of BI on HA side and 60% deterioration in the control side. TI and PI: 100% improvement in both sides
Lopez, <i>et al.</i> 2017	Pilot study (split-mouth)	5 patients, HA was injected in one arch	PI, TI, PD, BOP	15 days	No sig. difference in PD in 15 days. Improvement of TI and PI tartar without a clear correlation with the injection of HA
Soriano-Lerma, <i>et al.</i> 2019	RCT	54 patients 108 samples were analyzed. 3 strata microbiomes were studied which had received HA Group 1: non specific bacterias, Group 2: <i>Streptococcus</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Rothia</i> , <i>Granulicatella</i> , Group 3: <i>Prevotella</i> and <i>Campylobacter</i>	Non specific bacterias, <i>Streptococcus</i> , <i>Veillonella</i> , <i>Rothia</i> , <i>Granulicatella</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Campylobacter</i>	45 days	In the 1st group no difference was observed while in the 2nd and 3rd ↓ of the bacteria
Sánchez-Fernández, <i>et al.</i> 2021	RCT	61 patients (100 implants): test group, control group 1, control group 2	PD, CAL, BL, IL-1β, TNF-α	45 days, 3 months	↓ PD in the test group in 45 and 90 days, ↓ BOP in 90 days in test group than in the control group 2, implants with PD ≥5mm had ↑ IL-1β in the control group 2 than in the test group

RandomizedClinical Trial: RCT, Probing Depth: PD, Bone Loss: BL, Bleeding on Porbing: BOP, Mobility: Mob, Suppuration: Sup, Attachment Level: AL, Distance between implant shoulder and mucosal margin: DIM, Papilla Tip and Contact Point: PT-CP, Modified Papilla Index Score: MPIS, Visual Analogue Scale: VAS, Plaque Index: PI, Tartar Index: TI



**Πίνακας 4.** Επίπεδο μεροληψίας στις εισαχθείσες μελέτες σχετικά με τη θεραπεία περιεμφυτευματικών νόσων.

(+ : χαμηλό επίπεδο μεροληψίας, - : υψηλό επίπεδο μεροληψίας, ? : αδιευκρίνιστο επίπεδο μεροληψίας )

Author (year)	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other bias	Overall bias
Nombre, et al. 2009	+	+	?	?	+	+	+	-
Bertl, et al. 2016	+	+	-	-	+	+	+	-
Lopez, et al. 2017	?	?	?	?	+	+	+	-
Lopez, et al. 2017b	?	?	?	?	+	+	+	-
Soriano-Lerma, et al. 2019	+	+	+	-	+	+	+	-
Sánchez-Fernández, et al. 2021	+	+	+	+	+	+	+	+

## Συζήτηση

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση στοχεύει στην αξιολόγηση της επίδρασης της τοπικής εφαρμογής ΥΟ στη θεραπεία περιοδοντικών και περιεμφυτευματικών νόσων.

Το ΥΟ αποτελεί μία μη θειωμένη γλυκοζαμινογλυκάνη, η οποία εντοπίζεται στο εξωκυττάριο υπόστρωμα όλων των σπονδυλωτών, με σημαντική συμμετοχή στην επούλωση των ιστών. Πρόσφατα, έχει χρησιμοποιηθεί συμπληρωματικά στη θεραπεία περιοδοντικών και περιεμφυτευματικών νόσων. Όσον αφορά τη χρήση του στη θεραπεία των νόσων του περιοδοντίου, η πλειονότητα των μελετών αναφέρει στατιστικά σημαντική επίδραση της εφαρμογής του ΥΟ στη φλεγμονή, όχι όμως στο βάθος θυλάκου και στην απώλεια πρόσφυσης. Από κάποιους συγγραφείς υποστηρίχθηκε συνολικά θετική επίδραση από την εφαρμογή του, λόγω της τάσης που παρατηρήθηκε για βελτίωση των αποτελεσμάτων της θεραπείας, παρόλο που δεν έφτασε σε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας.

Πιο συγκεκριμένα για τη χρήση του ΥΟ στη μη χειρουργική θεραπεία, στη μελέτη των Pistorius και συν. (2005) παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στη φλεγμονή στις 3 και στις 7 ημέρες, ενώ σε μία άλλη παρά το γεγονός ότι δε σημειώθηκαν διαφορές στην αιμορραγία στην ανίχνευση, διαπιστώθηκε προτίμηση των ασθενών για το ΥΟ, λόγω των χρωστικών που είχε ως αποτέλεσμα η χρήση CHX (Abdulkareem et al. 2020).

Επίσης, στην μελέτη των Omer και συν., η χρήση gel 0,2% ΥΟ συμπληρωματικά στη μη χειρουργική περιοδοντική θεραπεία, βελτίωσε σημαντικά το βάθος θυλάκου και το επίπεδο πρόσφυσης.

Όσον αφορά τη χειρουργική αντιμετώπιση περιοδοντικών βλαβών, οι περισσότερες μελέτες αξιολόγησαν τη χρήση ΥΟ ως συμπληρωματικό μέσο στον κρημό πρόσβασης και σε πολλές από αυτές παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση του βάθους θυλάκου και μεγαλύτερο κέρδος πρόσφυσης (Fawzy et al. 2012, Briguglio et al. 2013, Mamajiwala et al. 2021), καθώς και μικρότερη υφίζηση (Fawzy et al. 2012, Pilloni et al. 2021) στο γκρουπ στο οποίο είχε χρησιμοποιηθεί ΥΟ, σε διάφορες χρονικές στιγμές.

Σε μία μελέτη όπου αξιολογήθηκε η χρήση ΥΟ συμπληρωματικά σε ουλεκτομές, διαπιστώθηκε κλινική, όχι όμως και στατιστικά σημαντική, ελάττωση της φλεγμονής (Reddy et al. 2019), ενώ οι Pilloni και συν. (2019) παρατήρησαν μεγαλύτερη μείωση της υφίζησης και μεγαλύτερο ποσοστό κάλυψης της ρίζας σε μελέτη όπου το ΥΟ είχε χρησιμοποιηθεί επικουρικά σε μυλικά μετατοπιζόμενους κρημούς.

Όσον αφορά τη χρήση του ΥΟ ως συμπληρωματικό μέσο στη θεραπεία περιεμφυτευματικών νόσων, δε φάνηκε κάποιο σημαντικό όφελος από την εφαρμογή του. Μικρές και όχι κλινικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν μεταξύ των διάφορων παραμέτρων που αξιολογήθηκαν. Το γεγονός ότι στη μελέτη των Araujo Nobre και συν. (2007) παρατηρήθηκε λιγότερη φλεγμονή στο γκρουπ στο οποίο εφαρμόστηκε ΥΟ κατά τους πρώτους 2 μήνες





επούλωσης μετά την άμεση φόρτιση εμφυτευμάτων μπορεί να οφείλεται στο συνολικό όφελος από τη συνδυασμένη θεραπεία με CHX που ακολούθησε κατά τους επόμενους 4 μήνες.

Το γεγονός ότι η πλειονότητα των μελετών πραγματοποιήθηκαν στην Ασία, μπορεί να σχετίζεται με τη δυσκολία λήψης ηθικής έγκρισης για την πραγματοποίηση τέτοιων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών στις διάφορες χώρες. Μεγάλη ποικιλομορφία παρατηρήθηκε μεταξύ των μελετών στις χρησιμοποιούμενες συγκεντρώσεις ΥΟ που εφαρμόστηκε, στη μορφή του σκευάσματος, στη συχνότητα εφαρμογής καθώς και στην περίοδο παρακολούθησης, στο μέγεθος του δείγματος και στη μονάδα παρατήρησης (δόντι- ασθενής). Σχετικά με τα σκευάσματα που χρησιμοποιήθηκαν στις διάφορες μελέτες σημαντική ετερογένεια παρατηρήθηκε μεταξύ των συστατικών τους καθιστώντας δύσκολη την απευθείας σύγκριση των μελετών. Αποτέλεσμα του διαφορετικού σχεδιασμού και των μεθόδων των μελετών που συμπεριλήφθηκαν είναι η αδυναμία καθορισμού της κατάλληλης μορφής (μοριακό βάρος, συγκέντρωση) και της κατάλληλης συχνότητας εφαρμογής του ΥΟ.

## Συμπεράσματα

Η εφαρμογή υαλουρονικού οξέος μπορεί να οδηγήσει στη μείωση χορήγηση μη στερεοειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, καθώς και σε βελτίωση όλων των κλινικών περιοδοντικών παραμέτρων. Σχετικά με τις περιεμφυτευματικές νόσους το υαλουρονικό οξύ έχει παρουσιάσει οφέλη στην περιεμφυτευματίτιδα και όχι στην περιβλεννογονίτιδα.

Όσον αφορά την ασφάλεια στη χρήση ΥΟ ως συμπληρωματικό μέσο στη θεραπεία περιοδοντικών και περιεμφυτευματικών νόσων, σε μία μόνο μελέτη αξιολογήθηκε η πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών και μετεγχειρητικών επιπλοκών από την εφαρμογή του ΥΟ, το οποίο χρησιμοποιήθηκε για τη βελτίωση της επούλωσης μετά από ενδοστοματικές χειρουργικές επεμβάσεις (Galli et al, 2008). Στη μελέτη αυτή δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες ή μετεγχειρητικές επιπλοκές. Επιπρόσθετα, στις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση δεν έχει αναφερθεί τοξικότητα για τον άνθρωπο από τις χρησιμοποιούμενες συγκεντρώσεις ΥΟ. Συνοψίζοντας, η χρήση ΥΟ ως συμπληρωματικό μέσο θεραπείας μπορεί να χαρακτηριστεί ασφαλής. Στις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν για ανάλυση, δε γίνεται αναφορά και σε συγχυτικούς παράγοντες (confounding factors) που θα μπορούσαν να επηρεάσουν το θεραπευτικό αποτέλεσμα, με εξαίρεση κάποιες μελέτες που ανέφεραν ελεύθερο ιατρικό ιστορικό των συμμετεχόντων. Παραδείγματα τέτοιων παραγόντων αποτελούν το κάπνισμα, το στρες, η παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο καθώς και συστηματικές νόσοι, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης (Hughes, 2018).

Παρόλα αυτά, νέες μελέτες με καλό σχεδιασμό απαιτούνται προκειμένου να διευκρινιστούν τα ιδεατά δοσολογικά σχήματα που θα οδηγήσουν στα μέγιστα κλινικά οφέλη από την επικουρική εφαρμογή του υαλουρονικού οξέος, τόσο κατά τη θεραπεία των περιοδοντικών όσο και των περιεμφυτευματικών νόσων.



## Βιβλιογραφία - References

- Abdulkareem AA, Al Marah ZA, Abdulbaqi HR, et al. A randomized double-blind clinical trial to evaluate the efficacy of chlorhexidine, antioxidant, and hyaluronic acid mouthwashes in the management of biofilm-induced gingivitis. *Int J Dent Hyg* 2020;18(3):268–277. DOI:10.1111/idh.12432
- Albandar JM. A 6-year study on the pattern of periodontal disease progression. *J Clin Periodontol* 1990;17(7 Pt 1):467–471. DOI:10.1111/j.1600-051x.1990.tb02346.x.
- Al-Shabeeb AKH, Mohammed AN. Clinicalevaluation of 0.2% hyaluronic acid and its effect on the level of interleukine-1B in gingival crevicular fluid before and after treatment of plaque induced gingivitis. *Ind J Public Health Res Develop* 2019;10(2):659–664. DOI:10.5958/0976-5506.2019.00368.1.
- Al-Shammari NM, Shafshak SM, Ali MS. Effect of 0.8% hyaluronic acid in conventional treatment of moderate to severe chronic periodontitis. *J Contemp Dent Pract* 2018;19(5):527–534. PMID: 29807962.
- Atieh, M. A., Alsabeeha, N. H., Faggion Jr, C. M., & Duncan, W. J. (2013). The frequency of peri-implant diseases: a systematic review and meta-analysis. *Journal of periodontology*, 84(11), 1586-1598.
- Aydinyurt HS, Akbal D, Altindal D, et al. Evaluation of biochemical and clinical effects of hyaluronic acid on non-surgical periodontaltreatment: a randomized controlled trial. *Ir J Med Sci* 2020;189(4):1485–1494. DOI: 10.1007/s11845-020-02230-6.
- Badersten A, Nilveus R, Egelberg J. Effect of nonsurgical periodontal therapy. II. Severely advanced periodontitis. *J Clin Periodontol* 1984;11(1):63–76. DOI: 10.1111/j.1600-051x.1984.tb01309.x.
- Bertl K., et al. "Can hyaluronan injections augment deficient papillae at implant-supported crowns in the anterior maxilla? A randomized controlled clinical trial with 6 months follow-up". *Clinical Oral Implants Research* (2017): 1054-1061.
- Bevilacqua L, Eriani J, Serroni I, et al. Effectiveness of adjunctive subgingival administration of amino acids and sodium hyaluronate gel on clinical and immunological parameters in the treatment of chronic periodontitis. *Ann Stomatol (Roma)* 2012;3(2):75–81. PMID: PMC3476496.
- Briguglio F, Briguglio E, Briguglio R, et al. Treatment of infrabony periodontal defects using a resorbable biopolymer of hyaluronic acid: a randomized clinical trial. *Quintessence Int* 2013;44(3):231–240. DOI: 10.3290/j.qi.a29054. PMID: 23444204.
- Chauhan AS, Bains VK, Gupta V, et al. Comparative analysis of hyaluronan gel and xanthan-based chlorhexidine gel, as adjunct to scaling and root planing with scaling and root planing alone in the treatment of chronic periodontitis: a preliminary study. *Contemp Clin Dent* 2013;4(1):54–61. DOI: 10.4103/0976-237X.111619.
- Dahiya P, Kamal R. Hyaluronic acid: a boon in periodontal therapy. *N Am J Med Sci* 2013;5(5):309–315. DOI: 10.4103/1947-2714.112473.
- de Araujo Nobre, M., Cintra, N., & Maló, P. (2007). Peri-implant maintenance of immediate function implants: a pilot study comparing hyaluronic acid and chlorhexidine. *International journal of dental hygiene*, 5(2), 87-94.
- Eick S, Renatus A, Heinicke M, et al. Hyaluronic acid as an adjunct after scaling and root planing: a prospective randomized clinical trial. *J Periodontol* 2013;84(7):941–949. DOI: 10.1902/jop.2012.120269.
- Engström PE, Shi XQ, Tronje G, et al. The effect of hyaluronan on bone and soft tissue and immune response in wound healing. *J Periodontol* 2001;72(9):1192–1200. DOI: 10.1902/jop.2000.72.9.1192.
- Fawzy El-Sayed KM, Dahaba MA, Aboul-Ela S, et al. Local application of hyaluronan gel in conjunction with periodontal surgery: a randomized controlled trial. *Clin Oral Investig* 2012;16(4):1229–1236. DOI: 10.1007/s00784-011-0630-z.
- Figuro, E., Graziani, F., Sanz, I., Herrera, D., & Sanz, M. (2014). Management of peri-implant mucositis and peri-implantitis. *Periodontology* 2000, 66(1), 255-273.



## Βιβλιογραφία - References

- Galli F, Zuffetti F, Capelli M, et al. Hyaluronic acid to improve healing of surgical incisions in the oral cavity: a pilot multicentre placebo-controlled randomised clinical trial. *Eur J Oral Implantol* 2008;1(3):199–206. PMID: 20467622.
- Gizligoz B, Ince Kuka G, Tunar OL, et al. Plaque inhibitory effect of hyaluronan-containing mouthwash in a 4-Day non-brushing model. *Oral Health Prev Dent* 2020;18(1):61–70. DOI: 10.3290/j.ohpd.a43936.
- Gontiya G, Galgali SR. Effect of hyaluronan on periodontitis: a clinical and histological study. *J Indian Soc Periodontol* 2012;16(2):184–192. DOI: 10.4103/0972-124X.99260.
- Gupta S, Kediege SD, Gupta A, et al. Evaluation of Gengigel® application in the management of furcation with coronally advanced flap through surgical re-entry: a split mouth clinical study. *J Clin Diagn Res* 2017;11(1):ZC27–ZC32. DOI: 10.7860/JCDR/2017/21938.9169.
- 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;66(2):298–305. DOI: 10.1172/JCI109857
- Higgins JP, Savović J, Page MJ, et al. Chapter 8: assessing risk of bias in a randomized trial 2021. Online information available at: [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
- Hughes FJ, Bartold PM. Periodontal complications of prescription and recreational drugs. *Periodontol* 2000 2018;78(1):47–58. DOI: 10.1111/prd.12230
- Ibraheem LM, Abdulhameed BS, Wifaq MA, et al. The effect of Hyaluronic Acid as an Adjunct after Scaling and Root Planning in the Treatment of Chronic Periodontitis. *Indian J Public Health Res Develop*. 2020;11:357–363. DOI: 10.37506/ijphrd.v11i10.11174.
- Ijuin, C., Ohno, S., Tanimoto, K., Honda, K., & Tanne, K. (2001). Regulation of hyaluronan synthase gene expression in human periodontal ligament cells by tumour necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-1 $\beta$  and interferon- $\gamma$ . *Archives of oral biology*, 46(8), 767-772.
- Jentsch H, Pomowski R, Kundt G, et al. Treatment of gingivitis with hyaluronan. *J Clin Periodontol* 2003; 30(2): 159–164. DOI:10.1034/j.1600-051x.2003.300203.x.
- Johannsen A, Tellefsen M, Wikesjö U, et al. Local delivery of hyaluronan as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *J Periodontol* 2009;80(9):1493–1497. DOI: 10.1902/jop.2009.090128.
- Koshal A, Bolt R, Galgut P. A comparison in postoperative healing of sites receiving non-surgical debridement augmented with and without a single application of hyaluronan 0.8% gel. *DENTAL TRIBUNE Middle East & Africa Edition* 2012. Online information Available at: <http://www.takara-net.com>.
- Kumar R, Srinivas M, Pai J, et al. Efficacy of hyaluronic acid (hyaluronan) in root coverage procedures as an adjunct to coronally advanced flap in Millers Class I recession: a clinical study. *J Indian Soc Periodontol* 2014;18(6):746–750. DOI: 10.4103/0972-124X.147411.
- Lindhe J, Socransky SS, Nyman S, et al. “Critical probing depths” in periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 1982;9(4):323–336. DOI:10.1111/j.1600-051x.1982.tb02099.x.
- Lobato JCRF, Dos Santos Vilhena MA, Izidoro C, et al. Single application of 0.8% hyaluronic acid as a coadjuvant of nonsurgical treatment in nonsmoking patients with periodontitis: A split-mouth, randomized, controlled pilot clinical trial. *J Indian Soc Periodontol* 2019; 23(6):545–548. DOI: 0.4103/jisp.jisp\_674\_18.
- Lopez MA., et al. “The use of hyaluronic acid as an adjuvant in the management of mucositis”. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents* (2017): 115-118.
- Lopez MA., et al. “The use of hyaluronic acid as an adjuvant in the management of peri-implantitis”. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents* (2017): 123-127.
- Mahmood AA, Abdul-Wahab GA, Al-Karawi SI. Effect of hyaluronan and metronidazole gels in management of chronic periodontitis. *J Int Oral Health* 2019;11(3):158–163. DOI: 10.4103/jioh.jioh\_292\_18.



## Βιβλιογραφία - References

Mallikarjun S, Neelakanti A, Babu HM, et al. Neutrophil elastase levels in the gingival crevicular fluid following hyaluronan gel application in the treatment of chronic periodontitis: a randomized split-mouth study. *Indian J Dent Res* 2016;27(4):397–404. DOI: 10.4103/0970-9290.191889.

Mamajiwala AS, Sethi KS, Raut CP, et al. Clinical and radiographic evaluation of 0.8% hyaluronic acid as an adjunct to open flap debridement in the treatment of periodontal intrabony defects: randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig* 2021;25(9):5257–5271. DOI: 10.1007/s00784-021-03834-7.

Marwa M, Mai SA, Eatmad AS. Clinical evaluation of hyaluronan gel alone or in combination with platelet-rich fibrin (PRF) in periodontal regenerative surgery. *Al-Azhar Dent J Girls* 2020;7:273–279. DOI:10.21608/ADJG.2020.7697.1091.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6(7):e1000097. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000097.

Nobre A., et al. “Non-surgical treatment of peri-implant pockets: an exploratory study comparing 0.2% chlorhexidine and 0.8% hyaluronic acid”. *The Canadian Journal of Dental Hygiene* (2009): 25-30.

Omer, B, Satti A, Gismalla, B, et al. The effect of local application of hyaluronan gel as an adjunctive to scaling and root planing in chronic periodontitis patients. *African J Dent* 2018;6(5):163–170. ISSN: 3216-0216.

Pilloni A, Annibali S, Dominici F, et al. Evaluation of the efficacy of an hyaluronic acid-based biogel on periodontal clinical parameters. A randomized-controlled clinical pilot study. *Ann Stomatol (Roma)* 2011;2(3-4):3–9. PMID: PMC3314319.

Pilloni A, Rojas MA, Marini L, et al. Healing of intrabony defects following regenerative surgery by means of single-flap approach in conjunction with either hyaluronic acid or an enamel matrix derivative:

a 24-month randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig* 2021(8);25:5095–5107. DOI: 10.1007/s00784-021-03822-x.

Pilloni A, Schmidlin PR, Sahrman P, et al. Effectiveness of adjunctive hyaluronic acid application in coronally advanced flap in Miller class I single gingival recession sites: a randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig* 2019;23(3):1133–1141. DOI: 10.1007/s00784-018-2537-4

Pistorius A, Martin M, Willershausen B, et al. The clinical application of hyaluronic acid in gingivitis therapy. *Quintessence Int* 2005;36(7–8):531–538. PMID: 15999421.

Polepalle T, Srinivas M, Swamy N, et al. Local delivery of hyaluronan 0.8% as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: a clinical and microbiological study. *J Indian Soc Periodontol* 2015;19(1):37–42. DOI: 10.4103/0972-124X.145807.

Rajan P, Baramappa R, Rao NM, et al. Hyaluronic acid as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis. A randomized clinical trial. *J Clin Diagn Res* 2014;8(12):11–14. DOI: 10.7860/JCDR/2014/8848.5237.

Ramfjord SP, Knowles JW, Nissle RR, et al. Results following three modalities of periodontal therapy. *J Periodontol* 1975;46(9):522–526. DOI: 10.1902/jop.1975.46.9.522.

Reddy SP, Koduganti RR, Panthula VR, et al. Efficacy of low-level laser therapy, hyaluronic acid gel, and herbal gel as adjunctive tools in gingivectomy wound healing: a randomized comparative clinical and histological study. *Cureus* 2019;11(12):e6438. DOI: 10.7759/cureus.6438.

Rodrigues SV, Acharya AB, Bhadbhade S, et al. Hyaluronan-containing mouthwash as an adjunctive plaque-control agent. *Oral Health Prev Dent* 2010;8(4):389–394. PMID: 21180677.

Sahayata VN, Bhavsar NV, Brahmhatt NA. An evaluation of 0.2% hyaluronic acid gel (Gengigel®) in the treatment of gingivitis: a clinical and microbiological study. *Oral Health Dent Manag* 2014;13(3):779–785. PMID: 25284557.



## Βιβλιογραφία - References

Sánchez-Fernández E., et al. "Hyaluronic acid reduces inflammation and crevicular fluid IL-1 $\beta$  concentrations in peri-implantitis: a randomized controlled clinical trial". *Journal of Periodontal and Implant Science* (2021): 63-74.

Sapna N, Vandana KL. Evaluation of hyaluronan gel (Gengigel®) as a topical applicant in the treatment of gingivitis. *J Investig Clin Dent* 2011; 2(3):162–170. DOI: 10.1111/j.2041-1626.2011.00064.x.

Shah SA, Vijayakar HN, Rodrigues SV, et al. To compare the effect of the local delivery of hyaluronan as an adjunct to scaling and root planing versus scaling and root planing alone in the treatment of chronic periodontitis. *J Indian Soc Periodontol* 2016;20(5):549–556. DOI: 10.4103/0972-124X.201695.

Sharma V, Gupta R, Dahiya P, et al. Comparative evaluation of coenzyme Q10-based gel and 0.8% hyaluronic acid gel in treatment of chronic periodontitis. *J Indian Soc Periodontol* 2016;20(4):374–380. DOI: 10.4103/0972-124X.183097.

Soriano-Lerma A., et al. "Short-term effects of hyaluronic acid on the subgingival microbiome in peri-implantitis: A randomized controlled clinical trial". *Journal of Periodontology* (2020): 734-745.

Xu Y, Höfling K, Fimmers R, et al. Clinical and microbiological effects of topical subgingival application of hyaluronic acid gel adjunctive to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *J Periodontol* 2004;75(8):1114–1118. DOI: 10.1902/jop.2004.75.8.1114.

Zhao, N., Wang, X., Qin, L., Zhai, M., Yuan, J., Chen, J., & Li, D. (2016). Effect of hyaluronic acid in bone formation and its applications in dentistry. *Journal of biomedical materials research Part A*, 104(6), 1560-1569.