

Anexa nr. 2 la H.S. nr. 160/17740/26.07.2023

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“VICTOR BABEȘ” DIN TIMISOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ DENTARĂ
Departamentul III**

VELA OCTAVIA CAROLINA



TEZĂ DE DOCTORAT

**O EVALUARE CLINICĂ SI HISTOLOGICĂ A ACIDULUI
HIALURONIC ÎN TRATAMENTELE DEFECTELOR PARODONTALE
SI ÎN AUGMENTAREA PAPILARĂ**

REZUMAT

Conducător de doctorat:

Prof. Dr. Dr. med. dent. STRATUL STEFAN-IOAN

Timișoara

2024

REZUMAT

CUPRINS

INTRODUCERE

PARTE GENERALĂ

1. PATERNUL DE DISTRUCȚIE OSOASĂ ÎN BOALA PARODONTALĂ

1.1 DEFECTE SUPRAOSOASE

1.2 DEFECTE INTRAOSOASE

1.3 DEFECTE INTER-RADICULARE

2. FACTORI BIOLOGICI ÎN REGENERAREA PARODONTALĂ

2.1 PROTEINELE MATRICII AMELARE

2.2 ACIDUL HIALURONIC: STRUCTURĂ, SINTEZĂ ȘI ROL

2.2.1 UTILIZĂRI CURENTE ALE ACIDULUI HIALURONIC ÎN MEDICINĂ DENTARĂ

3. ACIDUL HIALURONIC ÎN TERAPIA PARODONTALĂ

3.1 ACIDUL HIALURONIC ÎN PASUL 3 AL TERAPIEI PARODONTALE

3.1.1 TERAPIA DEFECTELOR INTRAOSOASE

3.1.2 TERAPIA DEFECTELOR SUPRAOSOASE

3.2 ACIDUL HIALURONIC ÎN TRATAMENTUL DEFICIENȚELOR ȘI AFECTĂRILOR MUCOGINGIVALE

3.2.1 MANAGEMENTUL RECESIILOR GINGIVALE

3.2.2 RECONSTRUCȚIA PAPILARĂ

PARTEA SPECIALĂ

4. STUDIU CLINIC: EVALUAREA CLINICĂ SI RADIOGRAFICĂ A DEFECTELOR PARODONTALE INTRAOSOASE TRATATE CU ACID HIALURONIC SAU PROTENELE MATRICII AMELARE. UN STUDIU PROSPECTIV DE 6 LUNI

4.1 CONTEXTUL ȘI SCOPUL STUDIULUI

4.2 MATERIAL ȘI METODE

4.2.1 DESIGNUL STUDIULUI ȘI SELECȚIA PACIENȚILOR

4.2.2 MASURATORI CLINICE SI RADIOGRAFICE

4.2.3 PROCEDURILE DE TRATAMENT

4.2.4 ANALIZA STATISTICĂ

4.3 REZULTATE

4.4 DISCUȚII

4.5 CONCLUZIE

5. STUDIU CLINIC: VINDECAREA DEFECTELOR SUPRAOSOASE PARODONTALE ÎN URMA TRATAMENTULUI CU DEBRIDARE PRIN LAMBOU DE ACCES CU SAU FĂRĂ APLICAREA ACIDULUI HIALURONIC (HA)

5.1 CONTEXTUL ȘI SCOPUL STUDIULUI

5.2 MATERIAL ȘI METODE

5.2.1 DESIGNUL STUDIULUI ȘI SELECȚIA PACIENȚILOR

5.2.2 PROCEDURILE DE TRATAMENT

5.2.3 ANALIZA STATISTICĂ

5.3 REZULTATE

5.4 DISCUȚII

5.5 CONCLUZIE.

6. STUDIU HISTOLOGIC: EVALUAREA HISTOLOGICĂ A VINDECĂRII PAPILARE TIMPURIE DUPĂ AUGMENTAREA CU ACID HIALURONIC INJECTABIL. O DOVADĂ DE CONCEPT

6.1 CONTEXTUL ȘI SCOPUL STUDIULUI

6.2 MATERIAL ȘI METODE

6.2.1 DESIGNUL STUDIULUI ȘI SELECȚIA PACIENȚILOR

6.2.2 PROCEDURILE DE TRATAMENT

6.3 REZULTATE

6.3.1 SCHIMBĂRI HISTOLOGICE LA O SAPTĂMÂNĂ

6.3.2 SCHIMBĂRI HISTOLOGICE LA DOUA SĂPTĂMÂNI

6.3.3. SCHIMBĂRI HISTOLOGICE LA TREI SĂPTĂMÂNI

6.4 DISCUȚII

6.5 CONCLUZIE

CONCLUZII AND CONTRIBUȚII PERSONALE

BIBLIOGRAFIE

PUBLISHED ARTICLES IN EXTENSO

INTRODUCERE

Boala parodontală este o condiție inflamatorie care afectează țesuturile parodontale, conducând la pierderea de atasament, distrucția osului alveolar și în final, la pierderea unităților dentare afectate. În funcție de localizarea coronară sau apicală a bazei pungii parodontale în relație cu creasta osoasă, pierderea osoasă în urma afectării parodontale poate avea o distribuție supraosoasă sau infraosoasă. La pacienții diagnosticați cu boală parodontală, defectele supraosoase sunt mai comune, pe când cele infraosoase au o prevalență mai scăzută. Cu toate acestea, lăsate netratate, defectele infraosoase reprezintă un risc semnificativ pentru progresia bolii și duc în final la pierderea unității dentare afectată. De la mijlocul anilor 50, au fost dezvoltate variate tehnici chirurgicale menite să prezeveze cât mai mult din țesuturile parodontale, împreună cu diverse biomateriale folosite ca adjuvanți.

Împreună, cercetările de bază/clinice care implică defecte supraoase și infraoase, au extins procedurile chirurgicale parodontale pentru a restabili funcția și a îmbunătăți estetica.

Descoperit și izolat inițial de Karl Meyer și John Palmer în 1930, acidul hialuronic (HA) are un context istoric semnificativ. HA posedă proprietăți unice, inclusiv capacitatea sa extinsă de legare a apei și vâscozitatea ridicată. Prin promovarea sintezei matricei extracelulare, a proliferării celulare și a vindecării leziunilor, HA poate reduce inflamația și restabili integritatea țesuturilor. Proprietățile antiinflamatorii ale HA au fost evidențiate în mai multe studii. Capacitatea HA de a reduce bacteriile și inflamația îl face un agent chimioterapeutic local promițător pentru boala parodontală.

În 2018, s-au înregistrat progrese internaționale semnificative în domeniul parodontologiei prin introducerea Noii Scheme de Clasificare a Bolilor și Afecțiunilor Parodontale și Periimplantare și ulterior în domeniul tratamentului parodontal chirurgical prin publicarea Ghidului de Practică Clinică de Nivel S3 pentru tratament. Se fac eforturi continue pentru a identifica noi ajutoare în protocoalele de tratament parodontal și diferite biomateriale sunt cercetate în acest scop. Produsele cu HA prezintă un mare potențial în tratamentul bolii parodontale și regenerarea structurilor parodontale pierdute.

Un angajament puternic pentru îmbunătățirea protocoalelor de tratament și a tehnicilor de diagnostic pentru bolile parodontale și periimplantare caracterizează direcția națională și regională de cercetare a Departamentului de Parodontologia din cadrul Facultății de Medicină Stomatologică a Universității de Medicină și Farmacie Victor Babes Timisoara. Acest departament a efectuat studii riguroase pentru a îmbunătăți metodele convenționale de tratament pentru boala parodontală, periimplantită și mucozită. Investigarea în curs de desfășurare a terapiilor inovatoare și rentabile demonstrează acest obiectiv.

Teza își propune să investigheze în detaliu atributele distincte și eficacitatea produselor adjuvante cu HA în tratamentele chirurgicale ale defectelor parodontale, care pot fi clasificate în două tipuri primare în funcție de poziția lor în raport cu osul alveolar: defecte supraoase și defecte infraoase. Pentru această cercetare au fost efectuate diferite studii pentru a culege informații și perspective, care au fost apoi analizate pentru a determina avantajele HA ca agent terapeutic adjuvant pentru tratamentele defectelor parodontale. Obiectivul a fost de a înțelege funcția HA și potențialele sale avantaje în îmbunătățirea rezultatelor tratamentului parodontal. În plus, scopul acestei cercetări a fost de a utiliza analiza histologică pentru a dobândi o înțelegere cuprinzătoare a influenței pe care o are HA asupra procesului de

vindecare a țesuturilor parodontale. Analiza probelor de țesut în diferite etape ale procesului de vindecare a permis observarea modificărilor specifice celulare și la nivel de țesut induse de HA. Acest lucru a oferit informații valoroase asupra eficienței biologice a HA în promovarea regenerării și reparației parodontale, îmbunătățind astfel înțelegerea noastră a potențialului său terapeutic. Prin structurarea cercetării doctorale în jurul acestor obiective, studiile au îmbunătățit colectiv înțelegerea rolului HA în regenerarea parodontală, au optimizat utilizarea acestuia și au asigurat aplicarea practică a rezultatelor în medii clinice.

Teza începe cu o listă de lucrări științifice publicate și o introducere care subliniază sfera și semnificația cercetării privind tratamentele de regenerare parodontală a defectelor supraosoase și infraosoase și provocările acestora.

Partea generală cuprinde trei capitole: primul abordează modelele de pierdere osoasă în boala parodontala și provocările în tratarea acestora, al doilea explorează biomaterialele utilizate în regenerarea parodontală, concentrându-se pe derivații matricei amelare (EMD) și HA, iar al treia analizează concepte curente în tratamentele parodontale nechirurgicale și chirurgicale cu utilizarea suplimentară a HA, precum și în tratamentul deficiențelor gingivale. Prima parte a acestei teze reflectă starea actuală a cunoștințelor în domeniu, rezumată în paragrafele următoare.

Există diferite modele de pierdere osoasă întâlnite la pacienții cu boală parodontală. Defectele supraosoase sunt cel mai răspândit tip de defecte osoase și cel mai greu de regenerat. Defectele infraosoase sunt mai puțin răspândite și mai susceptibile regenerării, totuși, sunt necesare condiții specifice pentru succesul tratamentului.

De-a lungul anilor au fost folosite o multitudine de materiale biologice în tratamentul defectelor parodontale. EMD este un material utilizat la scară internațională care a dovedit abilități impresionante de regenerare a defectelor parodontale prin diverse studii histologice și clinice, pe modele animale și umane. Cu toate acestea, materialul este considerat costisitor de utilizat în practica curentă și nu toți pacienții își permit utilizarea lui în tratamentul defectelor cauzate de boala parodontală. De asemenea, pentru a avea rezultate ideale la utilizarea EMD, anumite condiții trebuie îndeplinite în timpul tratamentelor chirurgicale conform recomandărilor producătorului.

HA este un material nou în paleta de biomateriale utilizate în regenerarea parodontală și augmentarea papilară. Numeroase studii *in vitro* și *in vivo*, clinice și histologice, cu modele animale sau umane au scos deja la lumină numeroasele proprietăți pozitive ale produselor cu

HA în vindecarea țesuturilor. Aceste produse sunt sigure pentru uz uman în tratamentul parodontal nechirurgical și chirurgical, cu un număr redus de studii care raportează reacții adverse minore, iar prețul produsului în comparație cu cel al EMD este mult mai accesibil pentru uzul public larg. În plus, aceste produse sunt ușor de utilizat de către practicieni și nu necesită condiții speciale pentru a obține rezultate pozitive.

Pe baza datelor furnizate, în urma analizei literaturii de specialitate au apărut mai multe întrebări: „Este HA un biomaterial de încredere în tratamentul chirurgical al defectelor infraosoase parodontale?”, „Care sunt avantajele HA în comparație cu EMD?”, „Cum poate HA îmbunătăți rezultatele tratamentului chirurgical al defectelor supraosoase?”, „Care sunt modificările celulare care apar în țesuturile moi în urma injectării HA pentru augmentarea papilară?”

A doua parte a tezei (contribuțiile personale) cuprinde trei studii (două clinice și unul histologic), menite să răspundă la întrebările enunțate anterior.

Primul braț al cercetării personale este reprezentat de un **studiu clinic randomizat** care a evaluat efectele adjuvante ale gelului de HA cross-linkat (xHyA) în chirurgia parodontală regenerativă a defectelor verticale intraosoase din perspectivă clinică și radiografică. Acest prim studiu clinic randomizat prospectiv simplu-orb a fost realizat cu un design paralel de două grupuri independente și un raport de alocare 1:1, implicând un total de 57 de defecte. În grupul test, gelul suplimentar de HA a fost utilizat în tratamentul defectelor intraosoase, în timp ce în grupul control, EMD a fost utilizat în același tratament. Creșterea nivelului de atașament clinic (CAL) a fost considerată variabila primară, în timp ce adâncimea de sondare (PPD), recesia gingivală (REC), sângerarea la sondare (BOP), procentul de placă în întreaga cavitate orală (FMPS), procentul de sângerare în întreaga cavitate orală (FMBS) și parametri radiografici precum adâncimea defectului (BC-BD) și lățimea defectului (DW) au fost considerați variabile secundare ale rezultatului. Rezultatele clinice și radiografice au fost evaluate la momentul inițial și la șase luni după tratament în ambele grupuri, care au suferit proceduri chirurgicale identice. Analiza statistică a relevat îmbunătățiri semnificative în comparația intragrup, cu un câștig mediu semnificativ de CAL observat în ambele grupuri ($p < 0,001$). Comparativ cu 33,3% din site-urile de control, 48,1% dintre site-urile de testare au obținut câștiguri CAL ≤ 2 mm. Reducerea medie a PPD a obținut un rezultat semnificativ statistic în comparația intragrup în ambele grupuri ($p < 0,001$). Creșterea medie a REC a fost similară în ambele grupuri $1,04 \pm 1,29$ mm față de $1,11 \pm 1,22$ mm (test față de control). Media BC-BD, DW, FMPS, FMBS și BOP au obținut rezultate semnificative statistic doar în

comparația intragrup și nu în comparația intergrup. Rezultatele susțin produsele pe bază de HA ca o alternativă de tratament adecvată și ușor de utilizat pentru tratamentul defectelor intraosoase parodontale.

A doua componentă a cercetării personale implică un **studiu clinic randomizat** care a evaluat beneficiile suplimentare ale aplicării gelului de HA în tratamentul defectelor parodontale supraosoase. Cel de-al doilea studiu este primul de acest gen care evaluează beneficiile suplimentare ale HA în tratamentul defectelor parodontale supraosoase și a fost structurat ca un studiu clinic randomizat, controlat, cu două brațe (Universitațile din Napoli și Timișoara), dublu-orb. În grupul test, defectele supraosoase au fost tratate chirurgical prin debridare cu lambou deschis (OFD) și o aplicare de gel xHyA, în timp ce în grupul control, acestea au fost tratate folosind doar OFD. Rezultatele de la 60 de pacienți au fost analizate statistic la momentul inițial și la 12 luni după tratament. Variabila principală a fost CAL, în timp ce variabilele secundare au fost modificările PPD, recesiei gingivale (GR), FMPS și FMBS. Rezultatele au raportat o diferență semnificativă statistic în câștigul mediu CAL ($p < 0,001$) în comparația intergrup [$3,06 \pm 1,13$ mm (test) vs. $1,44 \pm 1,07$ mm (control)]. Reducerea PPD a măsurătorilor grupului test ($3,28 \pm 1,14$ mm) față de măsurătorile grupului control ($2,61 \pm 1,22$ mm) a fost semnificativă statistic ($p = 0,032$). Modificările GR au fost semnificative statistic doar în grupul test $0,74 \pm 1,03$ mm ($p < 0,001$). FMBS și FMPS au evidențiat o îmbunătățire semnificativă statistic, mai ales în grupul test. Aceste constatări oferă un sprijin suplimentar pentru eficacitatea produselor pe bază de HA în tratarea defectelor parodontale supraosoase. Studiul sugerează că utilizarea suplimentară a produselor pe bază de HA pot fi un substitut viabil pentru tratamentul chirurgical convențional (OFD și chirurgie osoasă rezectivă) pentru această afecțiune.

A treia componentă a cercetării personale este reprezentată de un **studiu histologic uman** care evaluează procesul de vindecare timpurie după augmentarea papilară cu gel injectabil de HA. Al treilea studiu histologic uman a fost conceput ca un studiu experimental și este primul care evaluează vindecarea timpurie în trei momente după o procedură de augmentare papilară cu HA injectabil. Pentru acest studiu au fost selectate cincisprezece papile de la doi pacienți cu parodontită stadiul III, gradul B. În fiecare săptămână, timp de trei săptămâni câte cinci papile au fost injectate o singură dată cu gel HA, iar în timpul celei de-a patra săptămâni, papilele au fost îndepărtate chirurgical ca parte a pasului 3 al tratamentului parodontal. După recoltare primele 5 papile injectate erau după 3 săptămâni de vindecare, iar ultimele 5 papile injectate erau după o săptămână de vindecare. Analiza histologică a fost

efectuată pe cincisprezece papile, cinci papile corespunzând fiecărui timp de vindecare (săptămânile 1, 2 și 3) și comparate cu o papilă neinjectată aparținând unuia dintre pacienți. Variabila principală a fost considerată fibrele de colagen nou formate. Prezența HA reziduală, integritatea epitelului sau prezența eroziunilor/ulcerațiilor, prezența și caracteristicile infiltratului inflamator, prezența reacțiilor granulomatoase și edemul interstițial au fost considerate variabile secundare. Rezultatele au indicat că din a doua până în a treia săptămână începe să apară țesut conjunctiv nou format, în timp ce conținutul de lacuri (vezicule) observate de HA scade. Densitatea infiltratului inflamator a fost mai mare în prima săptămână după injectare, scăzând considerabil în săptămâna a 3-a; cu toate acestea, a fost încă prezent în timpul perioadelor de vindecare. O reacție granulomatoasă de corp străin a fost prezentă în doar trei probe, semne de ulcerare sau necroză nu au putut fi observate; totuși, eroziunile epiteliale au putut fi observate pe unele probe din prima săptămână. Studiul a concluzionat că activitatea fibroblastelor nu pare să fie afectată, în ciuda prezenței concomitente a veziculelor de HA reziduale și a unei reacții granulomatoase de corp străin, sugerând încă o dată că HA este un biomaterial care ajută procesul de vindecare a țesuturilor parodontale.

Prezenta cercetare se încheie cu un rezumat al constatărilor, contribuții personale și o bibliografie.

CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

Primul braț al cercetării de față este reprezentat de un studiu clinic privind regenerarea defectelor parodontale intraosoase cu ajutorul HA. Acest studiu a oferit o comparație riguroasă între xHyA și EMD, a contribuit cu informații valoroase asupra eficacității HA și a oferit îmbunătățiri protoalelor clinice. Demonstrând că xHyA poate obține rezultate similare cu EMD, această cercetare susține adoptarea xHyA ca alternativă de tratament mai simplă, rentabilă și la fel de eficientă pentru defectele parodontale intraosoase. Din cunoștințele noastre, acesta este primul studiu care compară HA cu EMD în tratamentul chirurgical al defectelor infraosoase folosind OFD ca tehnică de lambou.

Al doilea braț al prezentei cercetări este reprezentat de un studiu clinic privind tratamentul defectelor parodontale supraosoase folosind HA. Acest studiu a explorat dacă aplicarea gelului xHyA poate oferi beneficii clinice suplimentare atunci când este combinată cu OFD. Rezultatele pozitive ale acestui studiu deschid calea pentru încorporarea xHyA în protoalele chirurgicale standard, îmbunătățind astfel prognosticul pacienților și extinzând

setul de instrumente disponibil specialiștilor în gestionarea defectelor supraosoase. Din cunoștințele noastre, acesta este primul studiu care utilizează HA ca biomaterial adjuvant în tratamentul chirurgical al defectelor parodontale supraosoase.

Al treilea braț al prezentei cercetări este reprezentat de un studiu histologic uman privind evaluarea vindecării precoce după procedurile de augmentare papilară cu HA. Acest studiu a fost motivat de necesitatea de a înțelege interacțiunile biologice dintre HA și țesuturile umane la nivel celular în timpul fazelor incipiente ale vindecării. Efectuând o analiză histologică detaliată a procesului de vindecare în urma augmentării papilare cu HA, la diferite momente, acest studiu și-a propus să elucideze modelele de formare a fibrelor de colagen, răspunsurile inflamatorii și integritatea epitelială. Concluziile acestui studiu au oferit cunoștințe fundamentale care susțin utilizarea clinică a HA în augmentarea papilară, evidențiind beneficiile și lipsa limitărilor acestuia. În cele din urmă, această cercetare poate duce la strategii îmbunătățite pentru gestionarea deficiențelor țesuturilor moi parodontale, contribuind la rezultate estetice și funcționale mai bune pentru pacienți. Din cunoștințele noastre, acesta este primul studiu histologic uman care evaluează vindecarea timpurie după injectarea de HA.

Primele obiective științifice ale cercetării doctorale au fost acelea de a determina eficacitatea clinică a gelului xHyA și de a-l compara cu EMD în îmbunătățirea parametrilor clinici și radiografici după tratamentul chirurgical al defectelor verticale intraosoase. În ceea ce privește acest obiectiv, constatările mele au indicat că, după 6 luni, CAL, considerat variabila primară, a obținut diferențe semnificative statistic în comparația intragrup. Cu toate acestea, nu a fost observată nicio diferență în comparația intergrup, ceea ce sugerează că HA este o alternativă eficientă pentru EMD în tratamentul defectelor infraosoase. Această afirmație este susținută în continuare de rezultate similare observate după analiza statistică a parametrilor clinici secundari, cum ar fi PPD, REC, FMPS, FMBS, și parametrii radiografici BC-BD și DW. Nu au fost raportate reacții adverse în timpul acestui studiu clinic, promovând astfel xHyA ca un biomaterial sigur pentru a fi utilizat în regenerarea parodontală chirurgicală a defectelor intraosoase.

Al doilea obiectiv științific a fost acela de a evalua beneficiile clinice suplimentare ale aplicării gelului de HA în tratamentul defectelor parodontale supraosoase. În ceea ce privește acest obiectiv, constatările mele au indicat că după 12 luni, variabila primară, CAL, a obținut o diferență semnificativă statistic în analiza intergrup. Același model a fost observat și pentru restul parametrilor investigați PPD, GR, FMPS și FMBS. Aceste rezultate sugerează că HA este un biomaterial valoros ca adjuvant în tratamentul defectelor parodontale supraosoase. Nu

au fost raportate reacții adverse de către participanți, ceea ce subliniază siguranța biomaterialului utilizat.

Al treilea obiectiv științific a fost investigarea histologică a procesului de vindecare timpurie în mai multe momente după injectarea cu HA gel. În ceea ce privește acest al treilea obiectiv, descoperirile mele au indicat prezenta noilor fibre de colagen, considerată variabila principală, care au putut fi observate încă din a doua săptămână de vindecare. Prezența HA reziduală, infiltratul inflamator și edemul interstițial considerate variabile secundare, au putut fi, de asemenea, observate în toate probele. Aceste descoperiri sugerează că, deși inflamația este prezentă în țesuturi după injectare, HA promovează formarea de noi fibre de colagen și nu afectează activitatea fibroblastelor, ajutând astfel procesul de regenerare a structurilor parodontale. Niciunul dintre pacienți nu a raportat reacții adverse, stabilind astfel siguranța materialului în uzul stomatologic.

Ca urmare a studiilor menționate anterior pot fi detaliate unele avantaje ale produsului investigat și ale protocoalelor de tratament.

Primul și cel mai important avantaj al produsului gel cu HA investigat în cele trei studii care compun prezenta cercetare este eficiența clinică observată în urma analizei statistice a parametrilor clinici, radiografici și histologici. Primul studiu clinic a stabilit HA ca un produs potrivit pentru tratamentul defectelor infraosoase. După analiza statistică a parametrilor clinici obținuți atât din grupul test (HA) cât și din grupul control (EMD) s-au obținut rezultate similare pentru ambele grupuri în analiza intragrup, fără diferențe semnificative statistic în analiza intergrup, promovând astfel HA ca alternativă echivalentă pentru EMD în tratamentele defectelor infraoaselor parodontale. Rezultate pozitive similare pentru grupul test (OFD+HA) au fost obținute prin al doilea studiu care a comparat OFD cu HA (grup test) sau OFD fără utilizarea suplimentară a HA (grup control) în tratamentul defectelor parodontale supraosoase. Toți parametrii măsurați au obținut o diferență semnificativă statistic în grupul test pentru analiza intragrup și intergrup. Nu în ultimul rând, cel de-al treilea studiu histologic uman a arătat că noi fibre de colagen apar din a doua săptămână de vindecare după injectarea gelului cu HA, indiferent de prezența infiltratului inflamator sugerând încă o dată că HA are potențialul de a ajuta la regenerarea țesuturilor parodontale.

Produsul HA investigat; un gel de HA cross-linkat (hyaDentBG®) s-a dovedit a fi un biomaterial sigur. Nu au fost înregistrate reacții adverse în timpul studiului histologic uman și al

celor două studii clinice. Ca atare, HA poate fi utilizat cu succes în regenerarea parodontală a defectelor infraosoase și supraosoase, precum și în procedurile de augmentare papilară.

Un alt avantaj al materialului investigat este rentabilitatea acestuia. Biomaterialul xHyA propus este semnificativ mai accesibil în comparație cu tratamentul EMD „standardul de aur”, obținându-se aceleași rezultate în tratamentul defectelor infraosoase, așa cum s-a observat din primul studiu clinic al prezentei cercetări. Mai mult, în tratarea defectelor supraosoase, materialul a obținut rezultate mai bune în comparație cu tratamentul standard al acestor defecte, așa cum s-a observat din cel de-al doilea studiu clinic al acestei cercetări, făcându-l o alternativă accesibilă care poate fi utilizată de sistemele de sănătate publică.

Ușurința în utilizare este un alt avantaj al produsului HA. Produsul testat în cele trei studii care compun partea specială a prezentei cercetări este un dispozitiv medical de clasa a III-a sub formă de gel de HA cross-linkat denumit hyaDent BG®, care se prezintă sub formă de gel injectabil în carpule de 1,2 ml. Pentru utilizarea sa, poate fi folosită o seringă Uniject, făcând produsul un dispozitiv ușor de utilizat. Potrivit producătorului, prezența sângelui nu afectează proprietățile acestuia, făcându-l un produs util mai ales în procedurile chirurgicale parodontale în comparație cu alte biomateriale (de exemplu, EMD) prin scurtarea timpului chirurgical.

Ar putea fi de asemenea remarcate unele dezavantaje, iar primul este că pentru tratarea defectelor infraosoase folosind HA sunt necesare cerințe specifice ale defectelor tratate (de exemplu, 3 pereti osoși).

Un alt dezavantaj al produsului testat este forma de gel. Deși mai bună decât o formă lichidă, pentru regenerarea parodontală o formă mai solidă de HA este considerată o alternativă mai bună pentru menținerea spațiului și pentru a permite țesuturilor să se regenereze.

Pentru a înțelege rolul HA în regenerarea țesuturilor, cercetările viitoare ar trebui să se concentreze pe căile moleculare și celulare specifice prin care HA își exercită efectele asupra țesuturilor parodontale. În plus, ar trebui analizată și interacțiunea HA cu factorii de creștere, citokinele și componentele matricei extracelulare.

Inovațiile în metodele minim invazive de administrare ale HA pentru a-și îmbunătăți eficacitatea în diferite afecțiuni parodontale, precum și dezvoltarea de noi formule de HA cu

eliberare prelungita pentru a oferi efecte terapeutice continue pe perioade lungi, sunt de cea mai mare importanță pentru direcțiile viitoare de cercetare.

Direcțiile viitoare de cercetare care merită urmărite includ evaluarea rezultatelor pe termen lung ale tratamentului cu HA în diferite afecțiuni, cum ar fi periimplantita și mucozita, și efectuarea de studii controlate la scară largă, randomizate, care compară HA cu alte terapii regenerative pentru a stabili eficacitatea și siguranța sa.

Biocompatibilitatea noilor formule de HA și sisteme de livrare atât în modelele *in vitro*, cât și *in vivo*, precum și monitorizarea efectelor adverse și a complicațiilor asociate cu utilizarea repetată sau prelungită a HA, sunt direcții suplimentare de cercetare viitoare. Aceste eforturi vor asigura că terapiile pe bază de HA nu induc efecte citotoxice sau răspunsuri imune adverse.

În cele din urmă, îmbunătățirea rezultatelor pacientului și progresul terapiei parodontale pot fi realizate prin abordarea acestor direcții viitoare de cercetare și îmbunătățirea înțelegerii rolului acidului hialuronic în regenerarea parodontală și aplicațiile lui clinice.

Importanța cercetării constă în potențialul său de a îmbunătăți protocoalele de tratament pentru defectele verticale intraosoase, evaluarea de tip pionierat a HA în tratamentul defectelor orizontale supraosoase, două afecțiuni parodontale comune și provocatoare și, de asemenea, natura de pionierat a evaluării histologice umane a vindecării timpurii după procedurile de augmentare papilară cu HA.