

Effectiveness of hyaluronic acid on wound healing post periodontal surgery Efektivitas *hyaluronic acid* pada penyembuhan luka pasca bedah periodontal

¹Irma Winawan, ²Hasanuddin Thahir, ²Dian Setiawati

¹Periodontology Specialist Educational Program, Faculty of Dentistry, Hasanuddin University

²Department Periodontology, Faculty of Dentistry, Hasanuddin University
Makassar, Indonesia

Corresponding author: Irma Winawan, e-mail: irmawinawan1987@gmail.com

ABSTRACT

The management of periodontal cases is orientated towards the repair of decayed structures and elimination of inflammation. In severe conditions, invasive procedures such as periodontal surgery are indicated to achieve maximum results. Tissue regeneration becomes the next focus after surgical procedures are performed. Hyaluronic acid is one of the potential materials to be used post-surgical therapy given its regenerative effect on wound tissue. This study evaluates the effectiveness of HA application on periodontal post-surgical wounds. The literature search was conducted using Science Direct, Plos One and Pubmed, then the review and synthesis process was carried out using PRISMA. 1638 articles were found and 6 articles were included in the study. It was concluded that the use of hyaluronic acid is effective in accelerating wound healing and pain reduction after periodontal surgery.

Keywords: hyaluronic acid, wound healing, periodontal surgery

ABSTRAK

Penanganan kasus periodontal berorientasi pada perbaikan struktur yang terdestruksi dan eliminasi inflamasi. Pada kondisi yang parah, prosedur invasif seperti bedah periodontal diindikasikan untuk mencapai hasil yang maksimal. Regenerasi jaringan menjadi fokus selanjutnya setelah prosedur pembedahan dilakukan. Asam hialuronat menjadi salah satu bahan yang potensial digunakan pascaterapi pembedahan melihat efek regeneratifnya terhadap jaringan luka. Kajian ini mengevaluasi efektivitas dari aplikasi AH pada luka pascabedah periodontal. Pencarian pustaka dilakukan dengan menggunakan *Science Direct*, *Plos One* dan *Pubmed*, kemudian proses *review* dan sintesis dilakukan dengan menggunakan PRISMA. Ditemukan 1638 artikel dan 6 artikel yang diinklusi ke dalam studi. Disimpulkan bahwa penggunaan asam hialuronat efektif mempercepat penyembuhan luka dan reduksi rasa nyeri pasca pembedahan periodontal.

Kata kunci: asam hialuronat, penyembuhan luka, pembedahan periodontal

Received: 20 March 2024

Accepted: 1 July 2024

Published: 1 December 2024

PENDAHULUAN

Penyakit periodontal merujuk kepada penyakit yang menyebabkan gangguan pada jaringan penyangga gigi, meliputi gingiva, jaringan ikat pendukung, serta tulang alveolar.¹ Faktor penyebab utama terjadinya penyakit ini adalah plak mikroba pada permukaan gigi yang memicu terjadinya respon inflamasi pada margin gingiva, kondisi ini disebut gingivitis. Gingivitis yang tidak tertangani berpotensi destruksi yang lebih dalam melibatkan jaringan ikat pendukung gigi serta tulang alveolar, yang dikenal dengan periodontitis.² Periodontitis yang tidak segera ditangani akan meningkat keparahannya dan berpotensi menyebabkan kegoyangan gigi, rasa nyeri dan tidak nyaman saat mengunyah, mengganggu kemampuan mastikasi, dan bahkan kehilangan gigi.³

Penanganan periodontitis harus berorientasi pada perbaikan struktur yang mengalami kerusakan, eliminasi inflamasi, serta menghentikan perkembangan lebih lanjut dari penyakit. Pada kasus sederhana, pendekatan non-bedah menjadi *golden standard* untuk menangani kasus tersebut, namun ketika kerusakan jaringan telah berlanjut hingga menyebabkan poket dengan kedalaman yang cukup parah, kerusakan yang melibatkan furkasi yang parah, maka terapi bedah periodontal menjadi indikatif untuk dilakukan.⁴

Regenerasi jaringan menjadi fokus selanjutnya setelah terapi bedah periodontal; berbagai macam opsi bahan digunakan untuk mempercepat regenerasi jaringan, salah satunya ialah asam hialuronat (AH). Hialuronat merupakan salah satu agen yang potensial dalam penanganan kondisi periodontal jika dilihat dari biokompatibilitas, biodegradabilitas, antimikroba, serta

kemampuannya dalam memicu penyembuhan luka.⁵ Bisa disebut *hyaluronan*, AH merupakan salah satu bahan dengan kandungan *glycosaminoglycan* yang berlimpah dalam matriks ekstrasel.⁶ Bahan ini banyak ditemukan dalam jaringan dan cairan tubuh, memiliki banyak fungsi yaitu pelubrikan jaringan, regulasi tekanan osmotik, interaksi *growth factor*, dan interaksi sel-ekstrasel. Berbagai fungsi ini bertujuan untuk membantu menjaga homeostasis jaringan dan integritas struktur.⁷

Bahan AH dapat memicu proliferasi sel, dan dapat menahan partikel air dalam jumlah ideal sehingga mencegah terbentuknya jaringan parut, menstimulasi angiogenesis yang mempercepat regenerasi matriks tulang.^{8,9} Melihat berbagai manfaat dari AH sebagai bahan yang mempercepat penyembuhan luka, maka perlu dieksplorasi lebih lanjut terkait potensi regenerasi dari aplikasi AH dalam luka pascapembedahan periodontal.

METODE

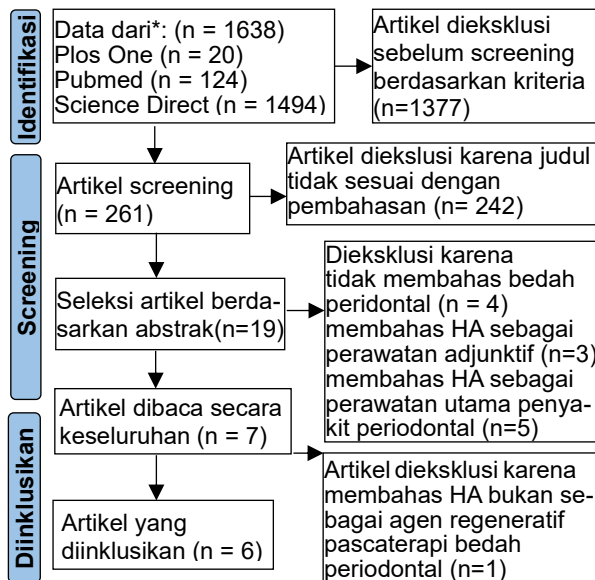
Pencarian dilakukan dengan menggunakan *Science Direct*, *Pubmed* dan *Plos One* dengan kata kunci "*hyaluronic AND (periodontal surgery OR periodontal surgical OR periodontal wound OR periodontal surgical wound OR open-flap debridement OR periodontal debridement)*". Setelah pencarian, proses skrining dan sintesis dilakukan menurut PRISMA guideline dalam pembuatan *systematic review*.

Kriteria inklusi adalah artikel dipublikasikan pada tahun 2015-2024, berbahasa Inggris, dan dipublikasi secara daring. Sedangkan kriteria eksklusi adalah *literature review*, *systematic review*, *meta-analysis* dan artikel non-eksperimen; tidak diakses secara gratis, tidak membahas

Tabel 1 Sintesis artikel

No	Penulis/Asal/Jurnal/Tahun	Judul Artikel	Hasil Penelitian	Dampak AH terhadap Penyembuhan Luka Pasca Bedah Periodontal
1	Doğan S, Karakan N, Doğan O/Turki/Lasers in Medical Science/2024	Effects of topically administered 0.6% HA on the healing of labial frenectomy in conventional and 940-nm indium gallium arsenide phosphide (InGaAsP) diode laser techniques in pediatric patients: a randomized, placebo-controlled clinical study	Penggunaan AH 0,6% pada pasien pasca perawatan frenektomi memberikan efek yang positif terkait penurunan rasa nyeri pascaoperatif, regenerasi jaringan lunak, dan terhadap parameter periodontal	Penggunaan AH dapat mempercepat penyembuhan luka melalui stabilisasi <i>blood clot</i> , mengurangi respon inflamasi, memicu neovaskularisasi, meningkatkan migrasi fibroblas sehingga penutupan luka menjadi lebih cepat
2	Alpan A, Cin G/Turki/Clinical Oral Investigations/2023	Comparison of, hypochlorous acid, and flurbiprofen on postoperative morbidity in palatal donor area: a randomized controlled clinical trial	Penggunaan AH <i>high molecular weight</i> dapat menjadi pilihan utama dalam manajemen trauma pasca FGG di daerah donor, AH menunjukkan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan penggunaan HOCl maupun flurbiprofen	Dampak AH dalam mempercepat penyembuhan luka pasca FGG menunjukkan hasil yang positif dilihat dari indeks penyembuhan luka, kesamaan warna dengan daerah sekitar, keberadaan gelembung H ₂ O ₂ yang lebih minim, dan memicu epitelisasi yang lebih baik pada daerah trauma
3	Yildirim S, Ozener H, Dogan B, Kuru B/Turki/ Journal of Periodontology/2017	Effect of topically-applied HA on pain and palatal epithelial wound healing: an examiner-blind, randomized, controlled clinical trial	Penggunaan AH topikal bersamaan dengan <i>dressing</i> periodontal merupakan metode yang ideal dalam mengurangi nyeri pascaoperatif dan mempercepat epitelisasi luka pada lokasi donor bila dibandingkan dengan penggunaan <i>dressing</i> tanpa AH	Penggunaan AH pada luka pasca FGG berpotensi sebagai pelindung terhadap stimuli iritatif yang ada di rongga mulut, sehingga AH memberikan efek meringankan rasa nyeri. Penggunaan AH juga memicu epitelisasi yang lebih cepat pada daerah luka melihat AH memiliki efek anti-inflamasi, antimikroba serta potensi angiogenesisnya
4	Trombelli L, Simonelli A, Pramstraller M, Guarnelli M, Fabbri C, Maietti E et al/Italia/Int J Dent Hygiene/2018	Clinical efficacy of a chlorhexidine-based mouthrinse containing hyaluronic acid and an antidiscoloration system in patients undergoing flap surgery: A triple-blind, parallel-arm, randomized controlled trial	Dampak penggunaan obat kumur berbahan dasar klorheksidin (CHX) maupun obat kumur berbahan CHX + AH + Agen antidiskolorasi sama-sama menghasilkan efek yang optimal terhadap kontrol plak dan penyembuhan gingiva, namun tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara kedua jenis obat kumur	Tambahan kandungan AH dalam obat kumur berbahan dasar CHX tidak memberikan dampak yang signifikan terhadap perbaikan luka pasca terapi bedah periodontal
5	Yakout B, Kamel F, Khadr M, Heikal L, El-Kimary G/Mesir/BMC Oral Health/2023	Efficacy of hyaluronic acid gel and photobiomodulation therapy on wound healing after surgical gingivectomy: a randomized controlled clinical trial	Terapi fotobiomodulasi (TFBM) terbukti dapat mempercepat penyembuhan luka pasca gingivektomi, terbukti bahwa penambahan AH sebagai adjuktif meningkatkan efek penyembuhan luka secara signifikan	Penggunaan AH sebagai agen adjuktif dalam penyembuhan luka meningkatkan efektivitas penyembuhan luka dengan mempercepat penutupan luka dan re-epitelialisasi
6	Çankaya Z, Gürbüz S, Bakırarar B, Kurtis B/Turki/The International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry/2019	Evaluation of the effect of HA application on the vascularization of free gingival graft for both donor and recipient sites with laser doppler flowmetry: a randomized, examiner-blinded, controlled clinical trial	Penggunaan AH menginduksi pembentukan lapisan yang terovaskularisasi dengan ideal pada daerah resipien FGG. Agen AH berfungsi sebagai pelindung agar tidak terjadi penyusutan graft saat dicangkokkan ke daerah resipien	Penggunaan AH mempercepat terjadinya vaskularisasi pada daerah resipien dengan memicu ekstra reperfusion di seluruh permukaan daerah resipien FGG

tentang aplikasi AH pada luka pascapembedahan periodontal. Prosedur review diawali pencarian pustaka, lalu proses skringing artikel duplikat, proses skringing berdasarkan abstrak artikel, proses skringing artikel dengan membacanya secara keseluruhan, dan sintesis artikel yang diinklusi dalam studi.



Gambar 1 Proses seleksi artikel yang akan disintesis

Deskripsi studi

Penelitian oleh Dogan et al melibatkan penggunaan AH sebagai agen regeneratif pascaperawatan frenektomi labial secara konvensional dan dengan menggunakan laser pada pasien pediatrik. Penelitian ini menunjukkan hasil penyembuhan yang terbaik pada pasien yang dilakukan frenektomi menggunakan laser diode ditambah pengaplikasian AH pascatindakan. Terjadi perubahan yang signifikan terkait reduksi kedalaman poket, perdarahan saat *probing*, peningkatan ketebalan gingiva yang terkeratinisasi dan ketebalan *attached* gingiva.¹⁰

Alpan et al melakukan penelitian dengan membandingkan efektivitas regenerasi dari AH, flurbiprofen dan asam hipoklorit pada luka di area donor pascapencangkokan FGG. Hasil penelitian ini mendapatkan bahwa aplikasi AH berdampak signifikan pada penyembuhan luka pada daerah donor dari segi penyembuhan luka, kesamaan warna dengan jaringan sekitar, minimnya gelembung H₂O₂, dan epitelisasi jaringan. Efektivitas AH bahkan lebih baik secara signifikan dibandingkan asam hipoklorit dan flurbiprofen.¹¹

Penelitian yang hampir serupa juga dilakukan oleh Yildirir et al, dengan menggunakan AH pada luka pasca pencangkokan FGG; membandingkan efektivitas pengaplikasian *dressing* periodontal dengan menggunakan AH dan tanpa AH pada daerah donor FGG. Hasilnya, ditemukan peningkatan yang signifikan terkait penyembuhan luka pada *dressing* yang menggunakan AH. Terjadi penurunan rasa nyeri pascaoperatif dan epitelisasi yang lebih cepat dibandingkan dengan luka yang ditutup dengan *dressing* tanpa penggunaan AH.¹²

Penelitian dengan menggunakan obat kumur dilakukan oleh Trombelli et al, yaitu menggunakan obat kumur

berbahan dasar CHX pada pasien pascaterapi pembukaan flap kemudian dibandingkan dengan obat kumur yang sama namun dengan tambahan kandungan antidis-kolorasi dan AH. Hasil dari penelitian menunjukkan penyembuhan gingiva dan kontrol plak yang optimal, namun tidak ada perbedaan yang signifikan antara efektivitas keduanya. Trombelli et al berasumsi hal ini disebabkan oleh faktor intrinsik yang menyebabkan sembuhnya luka menjadi lebih cepat sehingga efek AH belum sempat diteliti dengan sempurna, atau mungkin dikarenakan kandungan dari AH yang belum optimal sehingga belum menunjukkan hasil yang optimal.¹³

Penelitian mengenai efek aplikasi AH terhadap penyembuhan luka pascagingivektomi diteliti oleh Yakout et al, yang menggunakan terapi fotobiomodulasi (TFBM) untuk mempercepat penyembuhan luka kemudian dibagi ke dua kelompok, kelompok uji menggunakan TFBM dan AH setelah dilakukan operasi gingivektomi, dan kelompok kontrol hanya menggunakan TFBM. Hasilnya menunjukkan penyembuhan luka yang lebih sempurna pada kelompok uji dengan perbedaan yang signifikan bila dibandingkan dengan kelompok kontrol. Tidak ada perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok terkait perbedaan persepsi nyeri.¹⁴

Penelitian terkait penyembuhan luka pasca FGG juga dilakukan oleh Çankaya et al. Peneliti ini ingin mengevaluasi efek dari AH pada vaskularisasi daerah donor dan resipien pasca FGG. Didapatkan hasil bahwa pengaplikasian AH dapat memicu pembentukan lapisan vaskuler pada daerah resipien dan bertindak sebagai barrier untuk mencegah penyusutan graft pada area resipien.¹⁵

Hasil sintesis menunjukkan bahwa AH memiliki dampak positif dalam mempercepat penyembuhan luka, efek regenerasi jaringan, revaskularisasi, serta kemampuannya menurunkan rasa nyeri terbukti efektif menyembuhkan luka dalam berbagai macam terapi bedah periodontal yang telah dilakukan.

PEMBAHASAN

Penyembuhan luka pascaperawatan bedah menjadi fokus selanjutnya setelah penanganan berhasil dilakukan. Penggunaan AH terbukti efektif menjadi agen regeneratif pascapenyembuhan luka. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa AH efektif mempercepat penyembuhan luka dengan memicu regenerasi jaringan, re-epitelisasi serta revaskularisasi jaringan.^{10,11,14} Pengaplikasian AH juga terbukti dapat mengurangi rasa nyeri pasca pembedahan periodontal.¹²

Efek regenerasi jaringan yang dimiliki oleh AH melalui kemampuannya untuk menginduksi fibroblas dan juga pembentukan pembuluh darah. Fibroblas bertanggung jawab dalam penyusutan sebagian besar komponen matriks ekstrasel.¹⁶ Hal ini sejalan dengan penelitian Piloni et al yang mengemukakan bahwa AH berdampak positif dalam penyembuhan luka dengan menstimulasi pembentukan fibroblas pada gingiva sehingga mempercepat proses penyembuhan luka.¹⁷ Hasil ini juga didukung oleh penelitian oleh Mamajiwala et al yang mengemukakan bahwa AH dapat mengaktifkan inhibitor MMP, menginduksi proliferasi dan migrasi sel selama

pembentukan dan penyembuhan jaringan.¹⁸

Pengaplikasian AH dapat menginduksi revaskularisasi pada jaringan yang telah dibedah. Sejalan dengan riset oleh Bassiouny et al bahwa selama proses angiogenesis, AH secara signifikan memengaruhi perilaku sel endotel dengan memicu proliferasi dan migrasi sel vaskular endotel.¹⁹ Dalam penelitian lain oleh El Taweel bahkan dijelaskan AH berpotensi memicu revaskularisasi jaringan nekrotik.²⁰

Potensi AH tidak terbatas pada penyembuhan luka, AH bahkan dapat mengurangi intensitas nyeri yang dirasakan pascabedah periodontal.²¹ Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Soliman et al yang me-

nyatakan bahwa penggunaan AH 0,2% pada luka pasca FGG dapat mengurangi nyeri pascaoperasi secara signifikan.²² Perbedaan yang signifikan juga ditemukan oleh Kale et al terkait penggunaan AH sebagai gel di dalam *dressing* periodontal untuk menurunkan nyeri pascadepigmentasi gingiva jika dibandingkan dengan penggunaan *dressing* tanpa gel AH.²³

Disimpulkan bahwa AH efektif dalam penanganan luka pascaterapi bedah periodontal. Efek regeneratif dan kemampuannya menurunkan intensitas nyeri terbukti dapat mempercepat penyembuhan luka pascaterapi bila dibandingkan dengan penyembuhan tanpa dimediasi oleh penggunaan AH.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mohammad CA, Mirza BA, Mahmood ZS, Zardawi FM. The effect of hyaluronic acid gel on periodontal parameters, pro-inflammatory cytokines and biochemical markers in periodontitis patients. Gels [Internet] 2023;9(4). Available from: <https://www.mdpi.com/2310-2861/9/4/325>
2. Zhu X, von Werd L, Zappalà G, Sculean A, Eick S, Stähli A. In vitro activity of hyaluronic acid and human serum on periodontal biofilm and periodontal ligament fibroblasts. Clin Oral Investig [Internet] 2023;27:5021-9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00784-023-05121-z>
3. Omer B, Satti A, Gismalla B, Hashim N. The effect of local application of hyaluronan gel as an adjunctive to scaling and root planing in chronic periodontitis patients [Internet]. Afr J Dent 2018; 6. Available from: www.internationalscholarsjournals.org
4. Al-Shammari KF, Neiva RF, Hill RW, Wang HL. Surgical and non-surgical treatment of chronic periodontal disease. 2017.
5. Aldahlawi SA. Clinical and radiological benefits of hyaluronic acid in periodontal intrabony defects: a systematic review and meta-analysis. Open Dent J 2023;17(1).
6. Singh S, Roy R. Potential for hyaluronic acid in periodontal research. 2021; Available from: www.preprints.org
7. Shukla K, Pebbili KK. Role of hyaluronic acid during periodontal therapy & post-periodontal surgeries. Arch Dent Res 2023; 12:89-96.
8. Bhati A, Fageeh H, Ibraheem W, Fageeh H, Chopra H, Panda S. Role of hyaluronic acid in periodontal therapy. Biomedical Reports 2022;17
9. Rodríguez-Aranda M, Iborra-Badia I, Alpiste-Illueca F, López-Roldán A. Hyaluronic acid for periodontal tissue regeneration in intrabony defects. A systematic review. Dent Rev [Internet] 2022;2:100057. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772559622000220>
10. Doğan SSA, Karakan NC, Doğan Ö. Effects of topically administered 0.6% hyaluronic acid on the healing of labial frenectomy in conventional and 940-nm indium gallium arsenide phosphide (InGaAsP) diode laser techniques in pediatric patients: a randomized, placebo-controlled clinical study. Lasers Med Sci 2024;39(1).
11. Alpan AL, Cin GT. Comparison of hyaluronic acid, hypochlorous acid, and flurbiprofen on postoperative morbidity in palatal donor area: a randomized controlled clinical trial. Clin Oral Investig. 2023;27(6):2735–46.
12. Yıldırım S, Özener HÖ, Doğan B, Kuru B. Effect of topically applied hyaluronic acid on pain and palatal epithelial wound healing: An examiner-masked, randomized, controlled clinical trial. J Periodontol. 2018;89:36–45.
13. Trombelli L, Simonelli A, Pramstraller M, Guarnelli ME, Fabbri C, Maietti E, et al. Clinical efficacy of a chlorhexidine-based mouthrinse containing hyaluronic acid and an antidiscoloration system in patients undergoing flap surgery: A triple-blind, parallel-arm, randomized controlled trial. Int J Dent Hyg 2018;16:541–52.
14. Yakout BK, Kamel FR, Khadr MAEAA, Heikal LAH, El-Kimary GI. Efficacy of hyaluronic acid gel and photobiomodulation therapy on wound healing after surgical gingivectomy: a randomized controlled clinical trial. BMC Oral Health 2023;23(1).
15. Çankaya Z, Gürbüz S, Bakırcı B, Kurtiş B. Evaluation of the effect of hyaluronic acid application on the vascularization of free gingival graft for both donor and recipient sites with laser doppler flowmetry: a randomized, examiner-blinded, controlled clinical trial. Int J Periodont Restor Dent 2020;40:233–43.
16. Pilloni A, Marini L, Gagliano N, Canciani E, Dellavia C, Cornaghi LB, et al. Clinical, histological, immunohistochemical, and biomolecular analysis of hyaluronic acid in early wound healing of human gingival tissues: A randomized, split-mouth trial. J Periodontol 2023;94:868–81.
17. Pilloni A, Rojas MA, Trezza C, Carere M, De Filippis A, Marsala RL, et al. Clinical effects of the adjunctive use of polynucleotide and hyaluronic acid-based gel in the subgingival re-instrumentation of residual periodontal pockets: A randomized, split-mouth clinical trial. J Periodontol 2023;94:354–63.
18. Mamajiwala AS, Sethi KS, Raut CP, Karde PA, Mamajiwala BS. 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;25:5257–71.
19. Bassiouny G, Alsahry T, Soliman S. Periodontal wound healing with hyaluronic acid alone or in conjunction with bovine bone graft in the treatment of class II furcation defects: A histologic and histomorphometric study. Egypt Dent J 2023;69:1963-78
20. El Taweel A, Sherif R, Nagui D, Genena S, Ghareeb A. Histological evaluation of FDA-approved hyaluronic acid based scaffold in revascularization of necrotic mature permanent teeth with apical periodontitis in dogs. Alexandria Dent J 2023;47:1-11
21. Hassan A, Ahmed E, Ghalwash D, Elarab AE. Clinical comparison of MEBO and hyaluronic acid gel in the management of pain after free gingival graft harvesting: a randomized clinical trial. Int J Dent 2021;2021.
22. Soliman M, al Barbary Ahmed, Elbattawy W, Shoeib M. Clinical comparison of topical application of platelet rich fibrin versus application of hyaluronic acid gel in pain management and wound healing after free gingival graft harvesting: a randomized controlled clinical trial. Egypt Dent J 2022;68:521–32.
23. Kale AM, Sethi KS, Mahale SA, Karde PA, Kale LM, Choudhary SH. Comparative analysis of platelet-rich fibrin membrane and 0.2% hyaluronic acid gel on healing following gingival depigmentation procedure. J Indian Soc Periodontol [Internet]. 2023; 27(6). Available from: https://journals.lww.com/jisp/fulltext/2023/27060/comparative_analysis_of_platelet_rich_fibrin.15.aspx