

# Confronto tra due diversi colluttori a base di clorexidina in chirurgia orale

## *Comparison between two different chlorhexidine-based mouthwashes in oral surgery*

G. Lorenzini, M. Picciotti, M. Giovannardi, M. Viviano\*  
Università degli Studi di Siena, Dipartimento di Odontostomatologia

Ricevuto il  
3 aprile 2013  
Accettato il  
12 luglio 2013

\*Autore di riferimento  
Massimo Viviano  
massimoviviano@hotmail.com

### RIASSUNTO

**OBIETTIVI.** Lo scopo di questo studio è stato quello di verificare l'influenza e l'efficacia dell'acido ialuronico (Hyaluronic Acid, HA), associato alla clorexidina (CLX), nella guarigione delle ferite chirurgiche orali.

**MATERIALI E METODI.** La CLX è un disinfettante chimico ad ampio spettro d'azione antisettica, attivo sia sui Gram+ sia sui Gram-. Agisce alterando la struttura proteica della membrana cellulare batterica, cui consegue la morte cellulare. In campo odontoiatrico viene utilizzata per ottenere una drastica diminuzione della carica batterica orale e trova quindi applicazioni in chirurgia, parodontologia, implantologia. L'HA è uno dei maggiori costituenti della matrice connettivale extracellulare. Grazie alla capacità di assorbire acqua forma un microaggregato viscoso che funge da barriera regolando i processi di diffusione e ostacolando il passaggio di virus, batteri e sostanze dannose. Per le sue caratteristiche di modulazione dei processi infiammatori trova molteplici ap-

plicazioni nel promuovere la guarigione delle ferite, anche in ambito odontoiatrico. Nel presente studio sono stati arruolati 82 pazienti (38 maschi, 44 femmine) che necessitavano di prelievi mucosi di almeno 0,5 cm (biopsie) o di avulsioni dentarie che prevedevano l'allestimento di un lembo. Dopo la fase chirurgica è stato consegnato al paziente, in maniera casuale, un flacone contenente o la sola CLX o CLX e HA (Gruppo P e Gruppo Q, rispettivamente). I pazienti sono stati poi monitorati per settimane e nel corso dei vari controlli sono state registrate alcune variabili (edema, infiammazione, dolore) che sono state in seguito sottoposte ad analisi statistica.

**RISULTATI E CONCLUSIONI.** Differenze statisticamente significative sono state riscontrate a livello delle singole variabili nei due gruppi di pazienti. In termini di miglioramento clinico (dolore e tempo di guarigione) migliori risultati sono stati ottenuti nel gruppo che aveva ricevuto il flacone contenente l'associazione di CLX e HA.

**PAROLE CHIAVE**

- ▶ Acido ialuronico
- ▶ Infiammazione
- ▶ Chirurgia orale
- ▶ Dolore
- ▶ Clorexidina

**ABSTRACT**

**OBJECTIVES.** The purpose of this study was to verify the influence and effectiveness of hyaluronic acid (HA), associated to chlorhexidine (CLX), in the healing of oral surgical wounds.

**MATERIALS AND METHODS.** CLX is a chemical disinfectant with broad spectrum antiseptic activity against both Gram-positive and Gram-negative bacteria; it acts by altering the protein structure of the bacterial cell membrane, which results in cell death. In dentistry,

*it is used to achieve a drastic reduction of oral bacteria and finds, therefore, applications in surgery, periodontics, implantology. HA is one of the major constituents of the extracellular connective tissue matrix. Thanks to its ability to absorb water, it forms a viscous microaggregate that acts as a barrier regulating the diffusion processes and hindering the passage of viruses, bacteria and harmful substances. For its characteristics of inflammatory processes modulation, it finds many applications in promoting the healing of wounds, even in dentistry. The study enrolled 82 patients (38 men and 44 women) in need of at least 0.5 cm mucosal sampling and biopsy, or of tooth extraction involving the creation of a flap. After surgery, each patient was given, at random, a vial containing only CLX or CLX with HA (Group P and Group Q).*

*Patients were then monitored for weeks and, in the course of various controls, some variables were recorded (oedema, inflammation, pain), which were then subjected to statistical analysis.*

**RESULTS AND CONCLUSIONS.** Statistically significant differences were detected at the level of individual variables in the two groups of patients and better results were recorded in terms of clinical improvement (pain and healing time) in the group that received the bottle containing CLX associated to HA.

**KEY WORDS**

- ▶ Hyaluronic acid
- ▶ Inflammation
- ▶ Oral surgery
- ▶ Pain
- ▶ Chlorhexidine

**1. INTRODUZIONE**

La clorexidina (CLX) è un disinfettante chimico dotato di una considerevole attività antibatterica ed è, da più di vent'anni, riconosciuta come presidio indispensabile per il mantenimento di una buona igiene orale. Essa, infatti, oltre alla sua potente attività battericida che inibisce la formazione di nuova placca batterica, è in grado di disgregare quella già stratificata agendo sulla sua matrice grazie alla competizione con gli ioni calcio [1].

Il più diffuso effetto collaterale della CLX è senz'altro rappresentato dalle pigmentazioni brunastre che si registrano a carico delle superfici dentali, dei restauri conservativi, dei manufatti protesici e della lingua; fatto, questo, che limita l'utilizzo della CLX e la compliance del paziente [2].

Negli ultimi anni l'acido ialuronico (Hyaluronic Acid, HA) si è affermato come ausilio terapeutico di fondamentale interesse in molti campi della medicina, anche nel settore odontoiatrico, per la sua potente attività antimicrobica, antinfiammatoria e analgesica; caratteristiche che si associano a una totale mancanza di effetti collaterali, essendo un normale costituente del tessuto connettivo.

L'HA è un polimero dell'acido glucuronico e della N-acetilglucosamina, costituenti essenziali della matrice connettivale extracellulare di vari tessuti (cute, articolazioni, bulbi oculari, parodontale). Grazie alla sua natura osmotica l'HA è in grado di assorbire notevoli quantità di acqua, svolgendo un ruolo importante nella regolazione dell'idratazione dei tessuti durante i processi infiammatori e di guarigione delle ferite. Esso, infatti, si

lega a molte proteine idrofile formando un microaggregato viscoso la cui particolarità è quella di agire come barriera che regola i processi di diffusione, ostacolando il passaggio di virus, batteri e sostanze esterne dannose [3].

Questa sostanza riveste, inoltre, funzioni molto importanti nelle fasi iniziali di guarigione delle ferite stimolando la proliferazione e la migrazione cellulare [4-6] e dimostra di possedere apprezzabili proprietà antimicrobiche, legate all'attivazione della risposta immunitaria contro i microrganismi.

Diversi studi clinici hanno messo in evidenza l'efficacia dell'HA sia nell'accelerare i processi riparativi delle ferite a livello della cute, della membrana timpanica e dell'epitelio corneale, sia nel ridurre la cicatrizzazione [7-10].

In virtù di tali proprietà biologiche è

sempre crescente l'utilizzo dell'HA come ausilio terapeutico nei vari settori della medicina, compresa l'odontoiatria.

Sulla base delle proprietà biologiche dell'HA nell'ambito dei processi di guarigione, gli autori hanno condotto uno studio per valutarne l'efficacia, associato alla CLX, nel trattamento delle ferite chirurgiche orali, considerando i tempi di guarigione e l'intensità della sintomatologia a esse associata.

## 2. MATERIALI E METODI

Lo studio è stato realizzato in accordo con gli standard etici stabiliti nella Dichiarazione di Helsinki e il consenso informato è stato ottenuto da tutti i pazienti prima del loro arruolamento nello studio.

### 2.1 PAZIENTI

Per valutare l'efficacia, nei processi riparativi delle ferite chirurgiche orali, di un collutorio a base di HA in associazione alla CLX, nei confronti di uno contenente la sola CLX, sono stati arruolati 82 pazienti che necessitavano di prelievi mucosi di almeno 0,5 cm (biopsie) o di avulsioni dentarie che prevedevano l'allestimento di un lembo chirurgico (necessario per l'estrazione e/o per lo scorrimento dei lembi). In tutti i pazienti valutati nello studio abbiamo ottenuto una guarigione della ferita per prima intenzione. La selezione è avvenuta presso l'Ambulatorio di Medicina e Patologia Orale del Dipartimento di Biotecnologie Mediche della Tuscan School of Dental Medicine, Università di Siena e Firenze, per una durata di 12 mesi.

I criteri di inclusione sono stati: età maggiore di 18 anni, soggetti non fumatori o modicamente fumatori (massimo 5 sigarette/die), disponibilità a fornire il proprio consenso libero e informato con-

fermandolo attraverso la sottoscrizione di un apposito modulo. Sono stati esclusi soggetti abituali consumatori di alcolici, pazienti affetti da severe patologie sistemiche (per esempio pazienti diabetici, oncologici, trapiantati, sottoposti a terapia radiante o chemioterapia, donne in stato di gravidanza...).

### 2.2 PROCEDURA

Questo studio randomizzato in triplo cieco è stato condotto utilizzando due differenti formulazioni di collutorio confezionate in identici contenitori (200 mL), con la data di confezionamento e una lettera identificativa "P" o "Q" in base al tipo di contenuto. I due flaconi, del tutto simili a eccezione della lettera identificativa, contenevano preparazioni diverse: uno CLX allo 0,2% con Anti Discoloration System (ADS); l'altro HA allo 0,2% in associazione con CLX allo 0,2% con ADS. Il contenuto dei flaconi non era noto agli operatori.

Mediante l'utilizzo di un software è stata generata una lista che assegnava a un numero (1, 2, 3, ...) una lettera casuale (P o Q). In questo modo a ogni paziente arruolato veniva distribuita la bottiglia corrispondente alla lettera associata a quel numero. I pazienti, ricevendo l'uno o l'altro collutorio, venivano suddivisi in due gruppi casuali, P e Q.

Lo studio è stato condotto in cieco per tutta la durata della terapia: né i pazienti che ricevevano il collutorio, né il medico che forniva il preparato e doveva valutare i vari parametri, né l'operatore che doveva effettuare l'elaborazione statistica dei dati erano a conoscenza del contenuto dei flaconi.

Una volta che il paziente aveva espresso il proprio consenso alla partecipazione allo studio sono stati raccolti i dati anagrafici (nome, cognome, età e sesso) e i

dati relativi ad alcune abitudini (fumo e alcol); quindi il soggetto è stato sottoposto a un trattamento iniziale comprendente l'igiene orale professionale, la lucidatura delle superfici dentali con pasta da profilassi per rimuovere tutte le pigmentazioni e, infine, precise istruzioni e motivazioni per il mantenimento di una corretta igiene orale domiciliare. Tutte le manovre chirurgiche sono state eseguite in anestesia locale (solitamente utilizzando articaina 1:100.000) con l'uso di bisturi tradizionale; la sutura della breccia mucosa è stata eseguita con seta (To).

Al termine dell'intervento a ogni paziente è stato fornito, come precedentemente descritto, un collutorio ed è stato istruito a utilizzarlo, dopo le normali manovre di igiene orale, 2 volte al giorno (almeno 30 secondi) per un periodo di 2 settimane. Durante tutto questo periodo sono stati eseguiti follow-up per monitorare l'evoluzione delle ferite, valutare l'efficacia del trattamento nonché la presenza di eventuali complicanze.

I follow-up sono stati programmati a 3 giorni (T1), a 7 giorni (T2), quando avveniva anche la rimozione delle suture, e a 14 giorni (T3). I parametri valutati clinicamente sono stati:

- ▶ presenza/assenza di infiammazione a livello delle suture;
- ▶ presenza/assenza di edema nella sede dell'intervento;
- ▶ presenza/assenza di tessuto di granulazione;
- ▶ presenza/assenza di dolore spontaneo;
- ▶ presenza/assenza di dolore alla pressione.

Per comodità tali parametri sono stati definiti dagli autori "variabili di guarigione" e durante ogni follow-up è stato assegnato un punteggio da 0 a 3:

- ▶ 0 = assenza di tutte e tre le variabili;
- ▶ 1 = presenza di almeno una variabile;
- ▶ 2 = presenza di almeno due variabili;
- ▶ 3 = presenza di tutte e tre le variabili in esame.

A ogni paziente è stato anche chiesto di compilare un diario clinico di autovalutazione del dolore (percezione del disagio legato alla ferita chirurgica) mediante scala visuoanalogica (Visual Analogue Scale, VAS), con valori da 0 a 10, prima e dopo l'uso del collutorio. La variabile "dolore alla pressione" è stata valutata dal clinico ai tempi T1, T2 (rimozione delle suture) e T3.

### 2.3 ANALISI STATISTICA

Le variabili quantitative sono presentate come media  $\pm$  deviazione standard e le variabili categoriche con frequenze e percentuali. Le variabili numeriche sono state confrontate con il test non parametrico di Wilcoxon e le variabili qualitative con il test del Chi quadro o il test esatto di Fisher. I risultati sono riportati attraverso l'Odds ratio (OR), che indica la forza dell'associazione tra le variabili di interesse. È stato inoltre utilizzato un indice per riassumere le variabili gengivali e osservarne l'andamento nel tempo (fig. 1). I valori sono stati confrontati tra i gruppi con il test di Wilcoxon.

Attraverso la VAS è stata infine registrata la differente percezione del dolore prima e dopo lo sciacquo con i due diversi collutori e i valori sono stati confrontati con il test di Wilcoxon dei ranghi con segni (equivalente non parametrico del test T di Student per dati appaiati). Per quanto riguarda la VAS è stata calcolata una media prima e dopo lo sciacquo di tutte le rilevazioni nei 6 giorni postintervento.

Il livello di significatività considerato è sempre stato del 5%.

L'analisi statistica è stata eseguita con il software SAS 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA).

## 3. RISULTATI

Il campione esaminato consisteva di 82 pazienti (38 maschi e 44 femmine). Il gruppo P era formato da 43 soggetti (22 maschi e 21 femmine; età media  $57,88 \pm 19,09$  anni). Il gruppo Q era costituito da 39 soggetti (16 maschi e 23 femmine; età media  $59,08 \pm 17,61$  anni). Le caratteristiche dei pazienti, raggruppati in base all'uso di uno dei due prodotti, sono riportate in tabella I.

Riguardo alla variabile "dolore" (stimolato e spontaneo) si può osservare una differenza statisticamente significativa tra i due collutori ai tempi T1 e T2. Per entrambe le variabili il collutorio Q risulta avere valori significativamente inferiori rispetto al collutorio P (tab. II e fig. 2).

Al tempo 3 (T3) non vengono riscontrate differenze significative perché in entrambi i gruppi le variabili tendono a diventare stabili verso una condizione di normalità, dati i giorni trascorsi. I risultati ottenuti dopo 14 giorni possono considerarsi come dovuti al normale decorso postoperatorio.

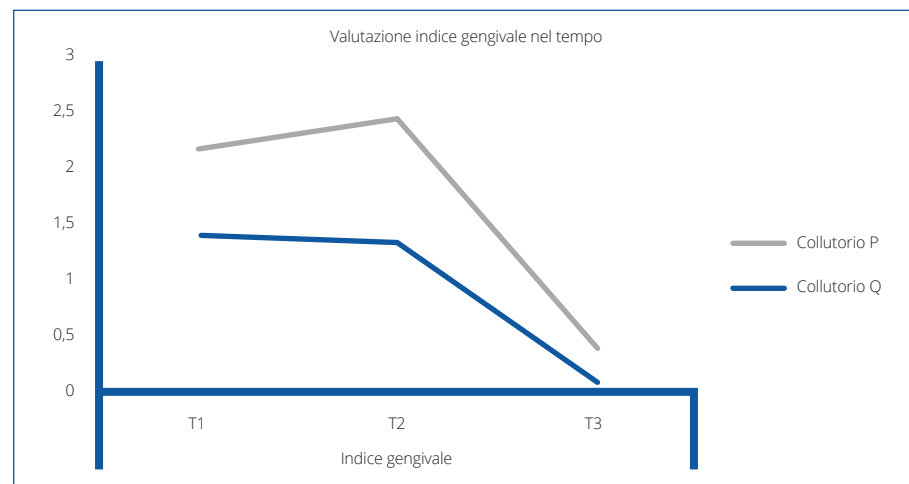


Fig. 1 Grafico relativo all'indice gengivale nel tempo stratificato per i due collutori

Tab. I Caratteristiche dei pazienti in T0

Variabili	Gruppo P (n = 43)	Gruppo Q (n = 39)	p
Età	57,88 $\pm$ 19,09	59,08 $\pm$ 17,61	0,893
Sesso (M)	22 (51,16)	16 (41,03)	0,358
Fumo	15 (34,88)	15 (38,46)	0,737
Quantità di fumo	2,28 $\pm$ 3,78	2,51 $\pm$ 3,9	0,751
Alcol	13 (30,23)	13 (33,33)	0,763
Quantità di alcol	0,93 $\pm$ 1,52	0,77 $\pm$ 1,06	0,925

Le variabili quantitative sono espresse come media  $\pm$  deviazione standard e le variabili categoriche con n (%). I valori di p sono relativi ai test del Chi quadro o al test esatto di Fisher per le variabili qualitative e al test non parametrico di Wilcoxon per le variabili numeriche. Livello di significatività 5%.

Tab. II Analisi del dolore

	Gruppo P (n = 43)	Gruppo Q (n = 39)	OR (IC 95%)	p
T1				
Dolore alla pressione	37 (86,05)	18 (46,15)	0,14 (0,05-0,4)	0,0001*
Dolore spontaneo	32 (74,42)	16 (41,03)	0,24 (0,09-0,61)	0,0022*
T2				
Dolore alla pressione	34 (79,07)	20 (51,28)	0,28 (0,11-0,73)	0,008*
Dolore spontaneo	20 (46,51)	4 (10,26)	0,13 (0,04-0,43)	0,0003*
T3				
Dolore alla pressione	17 (39,53)	15 (38,46)	0,96 (0,39-2,32)	0,921
Dolore spontaneo	5 (11,63)	4 (10,26)	0,87 (0,22-3,5)	0,843

Le variabili sono espresse con numerosità (%). Il collutorio di riferimento per gli OR è il P.  
Legenda: OR = Odds ratio; IC = intervallo di confidenza; T1 = 3 giorni dall'intervento; T2 = 7 giorni dall'intervento; T3 = 14 giorni dall'intervento; \* = significativo. Livello di significatività 5%.

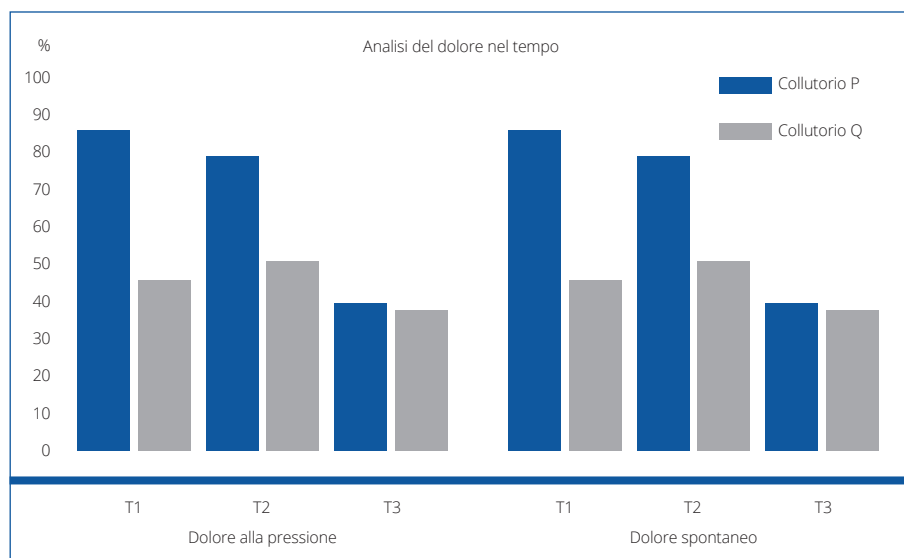


Fig. 2 Grafico relativo al dolore (alla pressione o spontaneo) nel tempo e stratificato per tipo di collutorio

Tab. III Analisi delle variabili gengivali

	Gruppo P (n = 43)	Gruppo Q (n = 39)	OR (IC 95%)	p
T1				
Infiammazione delle suture	31 (72,09)	10 (25,64)	0,13 (0,05-0,36)	< 0,0001*
Edema gengivale	29 (67,44)	10 (25,64)	0,16 (0,06-0,44)	0,0002*
Tessuto di granulazione	34 (79,07)	35 (89,74)	2,316 (0,65-8,24)	0,1863
T2				
Infiammazione delle suture	33 (76,74)	6 (15,38)	0,05 (0,02-0,17)	< 0,0001*
Edema gengivale	29 (67,44)	8 (20,51)	0,12 (0,05-0,34)	< 0,0001*
Tessuto di granulazione	43 (100,00)	39 (100,00)	-	-
T3				
Edema gengivale	4 (9,30)	0 (0,00)	0,5 (0,4-0,62)	0,1176
Tessuto di granulazione	9 (20,93)	0 (0,00)	0,46 (0,37-0,59)	0,0026*

Le variabili sono espresse con numerosità (%). Il collutorio di riferimento per gli OR è il P.  
Legenda: OR = Odds ratio; IC = intervallo di confidenza; T1 = 3 giorni dall'intervento; T2 = 7 giorni dall'intervento; T3 = 14 giorni dall'intervento; \* = significativo. Livello di significatività 5%.

Sempre in riferimento al dolore, è stata anche effettuata l'analisi statistica dei valori riportati dal paziente (VAS) prima e dopo ogni sciacquo durante i 7 giorni postintervento.

Confrontando i valori tra le due misurazioni attraverso il test non parametrico di Wilcoxon dei ranghi con segni, si è osservata una differenza significativa per entrambi i collutori tra le due misurazioni (pre/post) con un valore di  $p < 0,0001$  per entrambi i prodotti testati. La differenza media della scala VAS (post/pre sciacquo) per il collutorio P è risultata essere  $-0,523 \pm 0,24$  (media  $\pm$  deviazione standard), mentre per il collutorio Q  $-0,585 \pm 0,253$ . Sebbene risulti esservi un maggior miglioramento della percezione del dolore per il collutorio Q, questo non è significativamente diverso rispetto al collutorio P ( $p = 0,2302$ ). Tale risultato può essere attribuito alla soggettività della scala e alla difficoltà del paziente nell'attribuire i vari punteggi della scala prima e dopo lo sciacquo.

Analizzando le variabili gengivali si osserva una differenza statisticamente significativa tra i due collutori (tab. III e fig. 1). Per la variabile "infiammazione delle suture", infatti, già dopo 3 giorni si evidenzia un OR di 0,13, a indicare che quanti hanno usato il collutorio Q hanno l'87% di probabilità in meno di avere una infiammazione alla sutura a 3 giorni rispetto ai soggetti che hanno usato il collutorio P ( $p < 0,0001$ ).

#### 4. DISCUSSIONE

Alla conclusione dello studio la casa produttrice ha svelato la composizione dei due contenitori: il flacone contraddistinto dalla lettera "P" era composto da CLX allo 0,2% mentre quello con la "Q"



era composto da CLX allo 0,2% associata ad HA.

Sulla base dei risultati forniti dal presente studio sembra emergere che il collutorio etichettato con la lettera "Q" (CLX 0,2% e HA) risulti più efficace di quello individuato dalla "P" (CLX) nel migliorare sia gli indici di infiammazione gengivale sia la percezione del dolore durante la fase di guarigione delle ferite chirurgiche orali, come evidenziato dai significativi risultati già al terzo giorno di utilizzo del collutorio "Q" (CLX 0,2% e HA).

Quest'affermazione risulta ben dimostrata dalle differenze (statisticamente significative) rilevate nei singoli parametri (infiammazione delle suture chirurgiche, edema gengivale, dolore spontaneo e provocato) già al quarto giorno e, successivamente, al settimo giorno dall'intervento di chirurgia orale.

Ambedue i collutori presentano il medesimo contenuto in CLX e, quindi, l'effetto positivo di tale sostanza nel favorire la guarigione delle ferite orali è simile per entrambe le formulazioni. In questo caso il miglioramento nella guarigione delle ferite orali è dovuto, con molta probabilità, all'azione batteriostatica-battericida della CLX e alla sua elevata affinità con le mucose. Infatti, i soggetti che hanno subito un intervento in cavità orale spesso trovano difficoltà a svolgere le buone pratiche di igiene orale e la riduzione della carica batterica promossa dalla CLX è perciò in grado di favorire la guarigione dei tessuti. È oramai prassi comune l'uso di CLX nei pazienti da sottoporre a chirurgia orale sia prima sia dopo l'intervento medesimo.

Riguardo all'effetto sul dolore sono ancora pochi, in letteratura, gli studi che hanno valutato il grado di dolore dopo manovre di chirurgia gengivale ed estrattiva. È probabile, quindi, che le differenze statistiche riscontrate nell'azione dei due collutori possano trovare spiegazione nella presenza, in uno di essi, dell'HA; è stato infatti riscontrato che l'HA esercita funzioni molto importanti nella fasi iniziali di guarigione delle ferite stimolando la proliferazione e la migrazione cellulare.

Dall'analisi della letteratura emerge che altrettanto significative sono le proprietà biologiche dell'HA e svariate sono le sue applicazioni nei vari settori dell'odontoiatria [11].

Studi sperimentali hanno messo in evidenza l'utilizzo dell'HA come ausilio terapeutico nel controllo delle malattie parodontale [12-15] e delle gengiviti [16,17].

L'attività ripartiva e analgesica dell'HA è stata indagata anche nella cura delle mucositi orali indotte da radio/chemioterapia, con un impatto significativo in termini di miglioramento delle lesioni e della sintomatologia algica a esse associate [18], come pure nel controllo delle forme erosive di alcune malattie autoimmuni della mucosa orale quali il lichen planus orale [19].

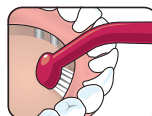


## I giusti strumenti per la pulizia degli impianti.

Il successo della terapia implantare dipende da alcuni fattori, primo tra cui l'igiene orale.

1 paziente su 5 dopo 10 anni sviluppa perimplantite. Per questo TePe, insieme ad esperti dentali, ha realizzato prodotti specifici come TePe Implant Care e TePe Implant Brush che, insieme allo scovolino TePe, semplificano la pulizia degli impianti.

Implant Care™



Pulizia linguale e palatale

Implant Brush™



Pulizia vestibolare

Prodotti in Svezia, usati in tutto il mondo.

Nel nostro studio l'azione stimolante dell'HA combinata con quella batteriostatica-battericida della CLX ha dato risultati significativi, contribuendo a favorire i processi riparativi delle ferite chirurgiche orali, migliorando il trofismo dei tessuti sede della sutura e riducendo il dolore legato alle manovre chirurgiche.

Nella normale routine odontoiatrica sono previste manovre chirurgiche – dall'estrazione dentaria alla biopsia, all'allestimento di lembi mucoperiosteali – che, in base al grado del danno tissutale prodotto, determineranno dolore e infiammazione della zona interessata. Sono quindi desiderati e ben accetti tutti i prodotti in grado di migliorare il decorso clinico dei pazienti.

Nuove evidenze scientifiche sono comunque necessarie per confermare meglio l'efficacia clinica di tale molecola e quindi il suo l'utilizzo a scopo terapeutico.

#### RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia la ditta Curaden Healthcare Srl di Saronno (VA).

#### CONFLITTO DI INTERESSI

Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto d'interesse.

#### FINANZIAMENTI ALLO STUDIO

Gli autori dichiarano che lo studio presentato non è stato sostenuto da alcun finanziamento.

#### BIBLIOGRAFIA

1. **Løe H, Schiøtt CR.** The effect of mouth-rinses and topical application of chlorhexidine on the development of dental plaque and gingivitis in man. *J Periodontol Res* 1970;5(2):79-83.
2. **Jones CG.** Chlorhexidine: is it still the gold standard? *Periodontol* 2000 1997;15:55-62.
3. **Knudson CB, Knudson W.** Hyaluronan-binding proteins in development, tissue homeostasis, and disease. *FASEB J* 1993;7(13):1233-41.
4. **Jiang D, Liang J, Noble PW.** Hyaluronan in tissue injury and repair. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2007;23:435-61.
5. **Noble PW.** Hyaluronan and its catabolic products in tissue injury and repair. *Matrix Biol* 2002;21(1):25-9.
6. **Mariggò MA, Cassano A, Vinella A, Vincenti A, Fumarulo R, Lo Muzio L, et al.** Enhancement of fibroblast proliferation, collagen biosynthesis and production of growth factors as a result of combining sodium hyaluronate and aminoacids. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009;22(2):485-92.
7. **Nitzan DW, Nitzan U, Dan P, Yedgar S.** The role of hyaluronic acid in protecting surface-active phospholipids from lysis by exogenous phospholipase A(2). *Rheumatology (Oxford)* 2001;40(3):336-40.
8. **Foschi D, Castoldi L, Radaelli E, Abelli P, Calderini G, Rastrelli A, et al.** Hyaluronic acid prevents oxygen free-radical damage to granulation tissue: a study in rats. *Int J Tissue React* 1990;12(6):333-9.
9. **King SR, Hickerson WL, Proctor KG.** Beneficial actions of exogenous hyaluronic acid on wound healing. *Surgery* 1991;109(1):76-84.
10. **West DC, Shaw DM, Lorenz P, Adzick NS, Longaker MT.** Fibrotic healing of adult and late gestation fetal wounds correlates with increased hyaluronidase activity and removal of hyaluronan. *Int J Biochem Cell Biol* 1997;29(1):201-10.
11. **Demarosi F, Sardella A, Lodi G, Carrassi A.** Acido ialuronico: effetti biologici e applicazioni cliniche. *Dental Clinics* 2007;1(2):7-13.
12. **Mesa FL, Aneiros J, Cabrera A, Bravo M, Caballero T, Revelles F, et al.** Antiproliferative effect of topic hyaluronic acid gel. Study in gingival biopsies of patients with periodontal disease. *Histol Histopathol* 2002;17(3):747-53.
13. **Xu Y, Höfling K, Fimmers R, Frentzen M, Jervøe-Storm PM.** 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):1114-8.
14. **Shimabukuro Y, Ichikawa T, Takayama S, Yamada S, Takedachi M, Terakura M, et al.** Fibroblast growth factor-2 regulates the synthesis of hyaluronan by human periodontal ligament cells. *J Cell Physiol* 2005;203(3):557-63.
15. **Johannsen A, Tellefsen M, Wikesjö U, Johannsen G.** Local delivery of hyaluronan as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *J Periodontol* 2009;80(9):1493-7.
16. **Jentsch H, Pomowski R, Kundt G, Göcke R.** Treatment of gingivitis with hyaluronan. *J Clin Periodontol* 2003;30(2):159-64.
17. **Pistorius A, Martin M, Willershausen B, Rockmann P.** The clinical application of hyaluronic acid in gingivitis therapy. *Quintessence Int* 2005;36(7-8):531-8.
18. **Liguori V, Guillemin C, Pesce GF, Mirimanoff RO, Bernier J.** Double-blind, randomized clinical study comparing hyaluronic acid cream to placebo in patients treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* 1997;42(2):155-61.
19. **Nolan A, Badminton J, Maguire J, Seymour RA.** The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 2009;38(3):299-303.