

히알루론산젤이 구강 창상 치유에 미치는 영향

김형진 · 신창훈 · 홍종락 · 최정한*

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 구강악안면외과, 보철과*

Abstract (J. Kor. Oral Maxillofac. Surg. 2007;33:359-366)

THE EFFECTS OF HYALURONIC ACID GEL ON THE HEALING OF ORAL MUCOSA

Hyung-Jin Kim, Chang-Hoon Shin, Jongrak Hong, Jung-Han Choi*

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Department of Prosthodontics*,

Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Republic of Korea

Purpose: In spite of various advantages of hyaluronic acid in wound healing, there are few research about wound healing process and period in oral and maxillofacial surgery. So, We evaluated the effects of local application of hyaluronic acid gel on wound healing of the oral mucosa using this animal model.

Materials and methods: Young adult New Zealand White rabbits, weighting between 2.5 and 3.0kg, were used. Almost uniform round ulcers could be created on the gingival of the rabbits by chemical injury with acetic acid. In experimental group, hyaluronic acid gel was applied daily until the wounds healed and in control group, ulcer lesion was not any treatment. The lengths of ulcers were measured the longest and shortest axes of the ulcers and calculated the areas of ulcer. For histological examination, specimens were made, and observed under a light microscope.

Results: The results showed that the number of fibroblasts, new blood vessels and the epithelial thickness from experimental group was higher than from control group. Hyaluronic acid promoted proliferation of the fibroblast, keratinocytes isolated from gingival tissue of rabbits in vitro. Topical application of hyaluronic acid accelerated healing of ulcers created in rabbits.

Conclusion: The hyaluronic acid may be effective for wound healing of oral mucosal lesions.

Key words: Hyaluronic acid, Wound healing, Oral mucosa

I. 서 론

구강내의 외과적 수술이나 외상은 창상을 야기하고, 구강내 창상치유 과정 동안 환자는 많은 동통과 불편감을 호소할 뿐 아니라, 잘못된 창상의 치유는 이차적 감염과 반흔이라는 부작용을 야기할 수도 있다. 창상의 치유를 위한 많은 연구들이 진행되어 왔음에도 불구하고, 대부분의 연구가 피부 등에 국한 되어 왔고, 구강상피조직의 창상치유에 대한 연구는 부족한 실정이다.

히알루론산은 연골이나 진피 기질의 중요 성분으로 창상치유에 관계되는 많은 세포 활성물질 중에 염증반응과 세포외 기

질 축적 등 창상 치유의 모든 과정에 미치는 인자로서 창상치유 과정에서 중요한 인자이다¹⁾(Fig. 1).

피부나 점막은 콜라겐 섬유의 망상 조직으로 이루어지고 그 중간에는 히알루론산이 있어 피부의 탄력성을 부여하여 압력으로부터 심부 조직을 보호하며, 모양과 부피의 변화에 저항한다. 안구 유리체의 히알루론산은 안구의 부피와 모양을 형성하고²⁾, 연골과 뼈의 활액(synovial fluid)에도 히알루론산은 존재하여 윤활작용과 충격흡수작용 그리고 여과작용을 수행하는데, 특히 관절염에서 히알루론산은 연골의 재생을 돕고 염증을 완화시키는 데 탁월한 효과를 보이고 있다^{3,4)}.

이러한 히알루론산은 창상치유에 있어서 여러 가지 많은 장점들에도 불구하고, 구강 연조직 수술에서 사용시 창상치유과정과 그 기간에 대한 확고한 연구가 결여되어 있어 이의 규명에 대한 필요성이 대두되고 있다. 이에 본 연구에서는 초산을 이용한 구강점막 창상모델 통하여 히알루론산의 구강창상 치유에서의 역할 및 의미를 알아보려고 하였다.

홍종락

135-710 서울 강남구 일원동 50

성균관대 삼성서울병원 구강악안면외과

Jongrak Hong

Dept. of OMFS, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan Univ. School of Medicine

#50, Ilwon-dong, Kangnam-gu, Seoul, 135-710, Rep. of Korea

Tel: 82-2-3410-2420 Fax: 82-2-3410-0038

E-mail: oralsurgery@naver.com

II. 연구 재료 및 방법

1. 실험 동물

실험동물로는 체중 2.5kg 내외의 New Zealand White계 성숙 가토 25마리를 실험동물로 사용하였다. 전신마취약제로 Ketara® (Ketamin HCl, 유한양행, 서울, 대한민국)과 Rumpun® (Xylazine, 한국바이엘, 서울, 대한민국)을 사용하였고, 각각 20mg/kg 및 10mg/kg 용량으로 근주하여 전신마취를 시행하였다.

2. 초산에 의한 구강점막 궤양 유발

구강점막 궤양은 Okabe & Pfeiffer(1972)법⁵⁾ 및 Fujisawa(2003)법⁶⁾을 보완하여 초산을 써서 유발시켰다. 즉 지름 6mm 크기의 여지를 50% 초산(Sigma Aldrich, St. Louis, USA)에 담가 충분히 적신 후, 가토의 상악 전치부 상방 치은에 2분간 접촉시켜 궤양

을 유발시켜 약 30mm² 가량의 비교적 등골고르게 형성된 궤양을 확인한 후 실험에 사용하였다(Fig. 2).

3. 히알루산의 구강점막 궤양 치유효과 측정

초산 유발 구강 궤양의 치유효과를 비교하기 위해서, 매일 1회 히알루산 젤(Gengigel®, 한미약품, 서울, 대한민국)을 궤양부위에 도포한 군(제 1군), 궤양 부위에 특별한 처치를 하지 않은 군(제 2군), 히알루산의 성분을 제외한 기타 성분이 동일한 젤을 특수 제작하여 매일 1회 궤양 부위에 도포한 군(제 3군)으로 총 3개의 군으로 나누어 실험하였다.

처치 후 다음 날부터 캘리퍼스를 이용하여 매일 궤양 크기를 측정하였다. 궤양의 최장축과 최단축의 길이를 측정하여 궤양의 면적을 계산하였으며, 궤양형성 당일의 면적을 기준으로 하여 치유율을 비교하였다(Fig. 3).

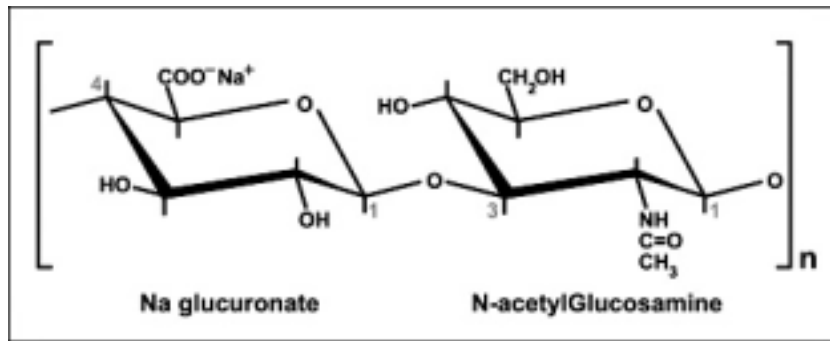


Fig. 1. The structure of hyaluronic acid. Hyaluronic acid consists of repeating disaccharide units of the sugars N-acetyl-glucosamine and D-glucuronic acid.

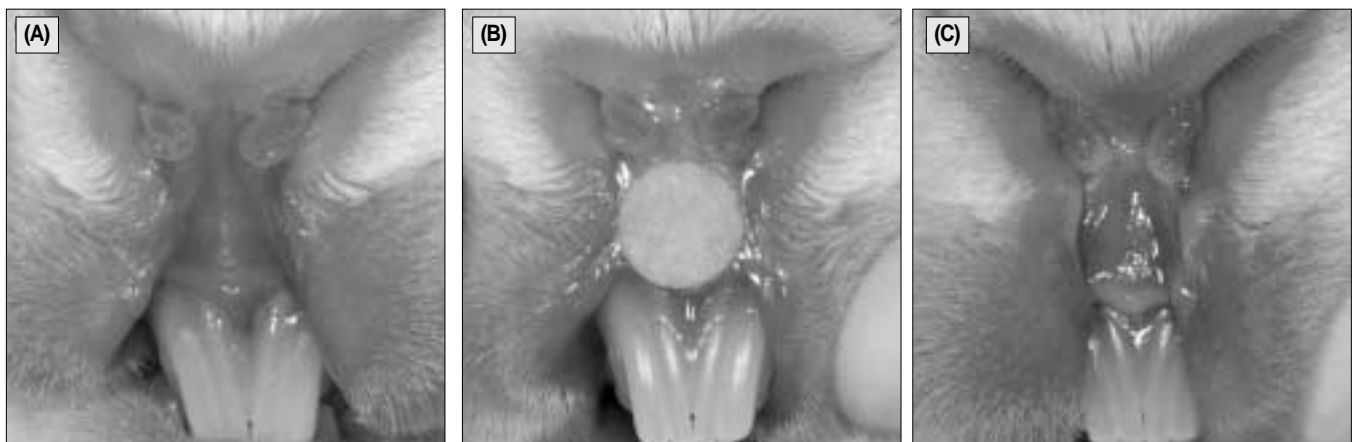


Fig. 2. The method of creating ulcers. (A) The labial gingival of the rabbit. (B) Ulcer is created by pressing a round filter paper soaked in acetic acid on the oral mucosa. (C) Immediate appearance of mucosa after pressing the filter paper.

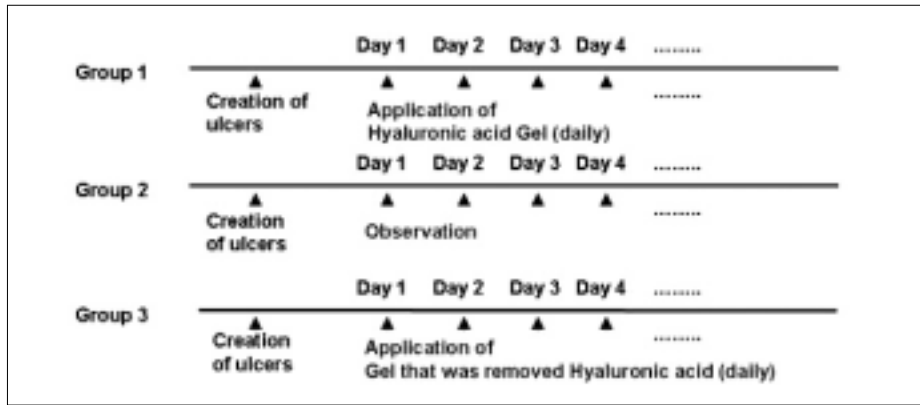


Fig. 3. Schedule of producing ulcer healing models.

4. 조직검사

실험 동물은 조직학적 평가를 위해 실험 후 2일, 4일, 6일, 8일째 전신마취 후, KCl의 과량 주입으로 희생하였다. 상순의 치은 점막을 채취하여 10% Buffered formalin에 고정 후 50%, 70%, 95% 및 100% Ethanol로 탈수한 후 Paraffin 포매하여 Paraffin block을 만들었다. 이렇게 만든 Paraffin 포매에서 조직을 5µm 두께로 절삭한 다음, 조직을 통상적인 H&E (Hematoxylin & Eosin) 염색 및 MT (Masson trichrome) 염색을 시행한 후 광학현미경으로 상피의 두께와 염증세포, 섬유아세포 및 신생혈관의 분포 및 교원섬유의 성숙도를 관찰하였다. 섬유아세포는 푸르게 염색된 핵을 보이는 분홍빛으로 염색된 정상 또는 방추형태의 세포 형태를 특징으로 한다. 혈관은 적혈구를 포함한 혈관내피세포로 이장된 모세혈관이 나타난다. 상피의 두께는 Neurolucida® (MicroBrightField Inc., USA)라는 프로그램을 이용하여 µm 단위로 측정하였다. 교원섬유의 성숙도는 Rinastili 등⁷⁾의 연구를 기반으로 하여 다음과 같이 점수를 계산하였다. : 1 = few collagen fibres; 2 = few and partially spread collagen fibres; 3 = few and fully spread collagen fibres; 4 = dense collagen fibres

5. 통계 분석

궤양의 치유율, 염증세포, 섬유아세포 및 신생혈관의 수에 대한 각 군간의 통계적 유의성을 분석하기 위해 일원배치분산분석(One Way ANOVA)를 사용($p = 0.05$)하였으며, 교원섬유의 성숙도를 분석하기 위해 Kruskal-Wallis test를 사용하였다.

III. 결 과

1. 육안적 소견

1일째 모든 군에서 명확한 형태의 궤양이 형성됨을 관찰할 수 있었으며, 2일째 가장 크게 형성됨을 알 수 있었다. 4일째 각

군간의 치유속도의 차이가 육안적으로 관찰되기 시작하였으며 (Fig. 4. A-C), 6일째 제 1군에서는 거의 상피화가 완성된 모습을 관찰할 수 있었고, 제 2군과 3군에서는 궤양의 크기는 감소하였지만 아직 중심부의 궤양이 명확히 관찰되었다. 특히 히알루론산이 제거된 젤을 도포한 제 3군에서 치유속도가 가장 느다는 것을 발견할 수 있었다(Fig. 4. D-F). 실험 후 8일경 대부분의 궤양은 치유가 완료되었으나, 제 2군과 3군의 몇몇 가토에서 궤양의 흔적이 하였다.

Fig. 3은 창상 형성시 궤양의 크기를 기준으로 하였을 때, 각각의 치유기간 동안 치유율을 백분율로 계산한 것을 보여준다. 2일째까지는 각 군간의 치유율의 차이는 없었으나, 3일째 이후부터 치유율의 차이가 통계적으로 유의성 있도록 나타났으며, 5일째 각 군간의 치유율의 차이가 가장 극명하게 나타났다. 궤양의 크기는 2일째까지 점진적으로 증가하는 양상으로 보이다 그 이후 감소하기 시작하며 제 1군에서 가장 빠른 치유율이 관찰되었고, 제 3군은 가장 늦게까지 치유가 진행되지 않음을 관찰할 수 있었다.

2. 광학현미경적 소견 (H&E, MT 염색 소견)

2일째 관찰된 조직학적 소견에서는 모든 군에서 케사된 조직과 다수의 염증세포, 특히 다형핵백혈구의 침윤으로 인한 급성 염증반응이 관찰되었다. 이후 염증반응이 감소되며 6일째에는 제 1군과 2군에서는 염증반응이 거의 소실된 소견을 관찰할 수 있었으나, 제 3군에서는 아직 존재함을 알 수 있었다. 8일째는 모든 군에서 염증세포를 거의 관찰할 수 없었다. 통계학적으로 6일째 제 1,2군과 제 3군이 염증세포의 수에서 유의성 있는 차이가 나타났으나, 제 1군과 2군간의 유의성 있는 차이는 존재하지 않았다($p < 0.01$) (Fig. 6).

6일째 현미경사진 소견에서는 중층 편평 상피의 형성을 관찰할 수 있으며 제 2,3군과 비교하여 제 1군에서 더 두꺼운 상피층과 상피돌기(rete peg)의 형성을 관찰할 수 있었다. 상피층의 두께는 창상 치유 기간 동안 모든 군에서 점진적인 증가 양

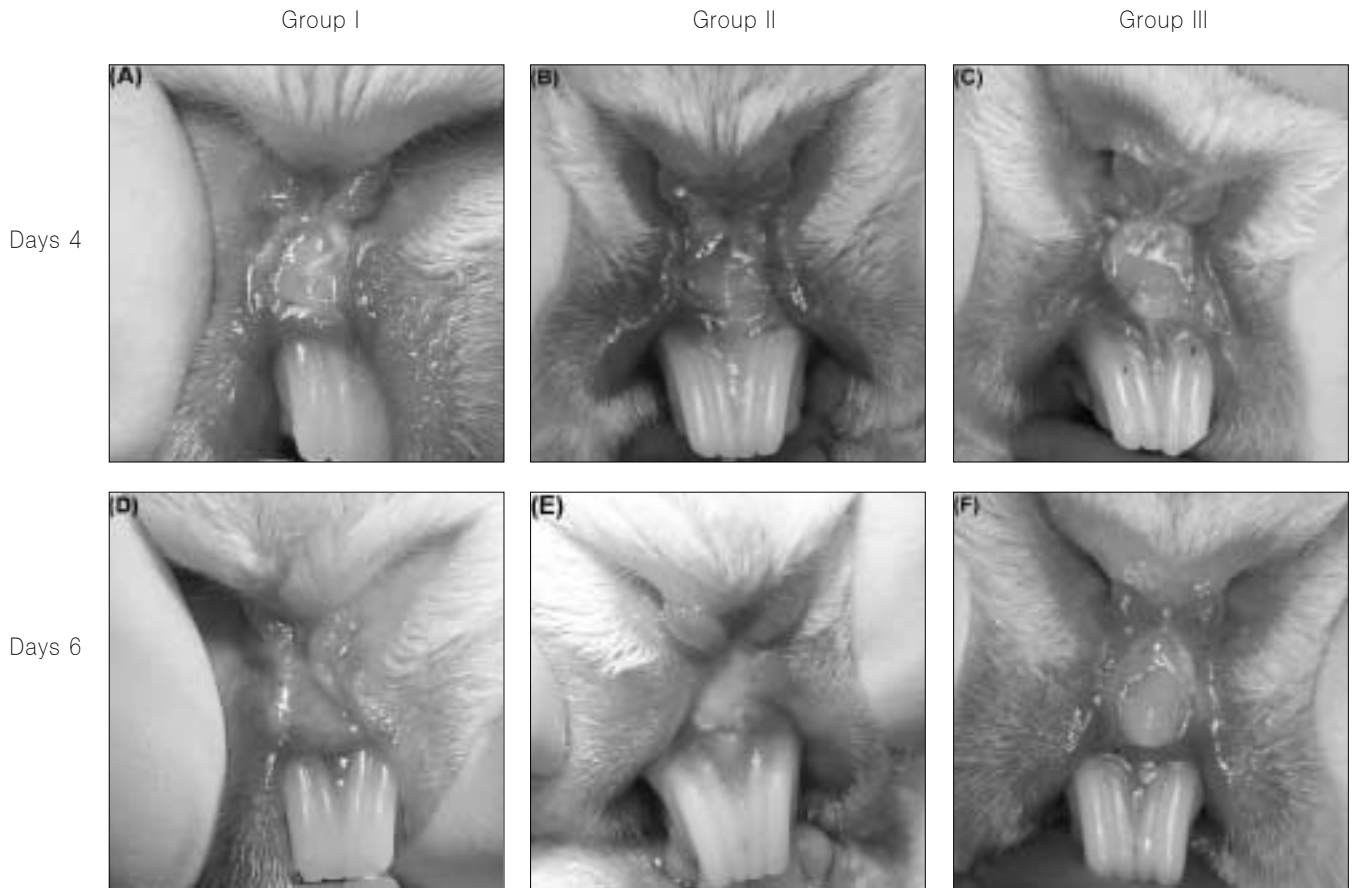


Fig. 4. Gross appearance of ulcers.

상을 관찰할 수 있었다. 통계학적 분석 결과로 6일과 8일째에서 제 1군의 상피층의 두께가 제 2, 3군과 비교하여 유의성 있는 두께 차이가 관찰되었다($p < 0.05$) (Fig. 7).

창상치유가 진행되면서 육아 조직의 형성이 증가되며, 조직학적으로 신생혈관의 증식과 섬유모세포의 증가로 나타나게 된다. 6일째에서 제 1군에서 급격한 신생혈관의 증식이 관찰되었으며, 제 2, 3군에서는 8일째에서 두드러진 신생혈관의 증식이 나타남을 관찰할 수 있었다. 섬유모세포의 증식은 모든 군에서 창상 치유가 진행되면서 점진적으로 증가되는 양상을 관찰할 수 있었으나 제 1군에서 보다 많은 수의 섬유모세포 증식이 나타났으며 8일째 통계학적으로 유의성 있는 차이가 나타났다($p < 0.05$) (Fig. 8).

콜라겐(collagen) 섬유증의 증식 또한 창상치유기간 동안 점진적으로 증가되는 양상을 관찰할 수 있었다. 제 1, 2 군에서 4일째부터 급격한 콜라겐 섬유증의 증식이 나타났으며, 특히 제 1군에서 좀 더 밀집된 콜라겐 섬유증의 형성을 관찰할 수 있었다. 다른 군에 비해 제 1군에서 전반적인 콜라겐 섬유증의 밀집도가 높은 것이 관찰되었으나 통계학적으로 유의성 있는 차이가 관찰되지는 않았다($p < 0.05$) (Fig. 9).

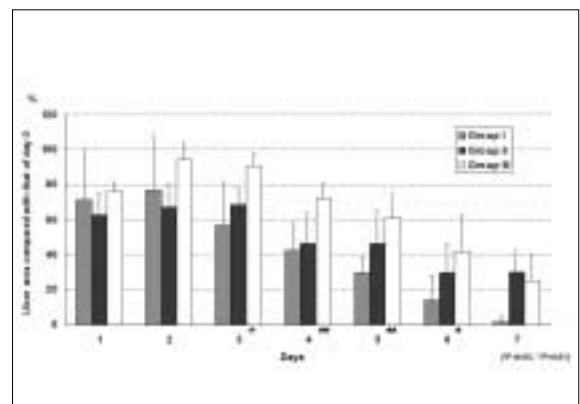


Fig. 5. Effects of topical application of hyaluronic acid gel on the percentage areas of the ulcers. The areas of each group at day 0 are taken as 100% (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, significantly different from the each group at same day).

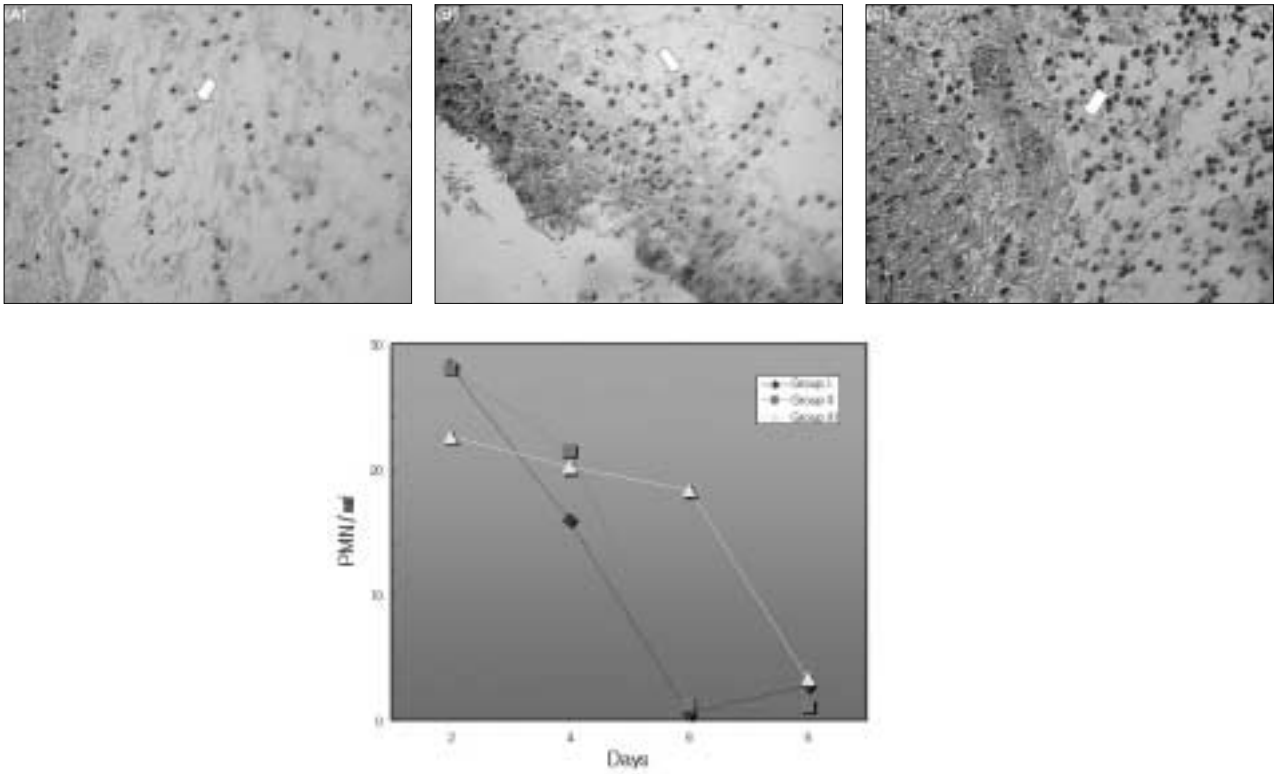


Fig. 6. More polymorphonuclear cells (PMN) infiltration in the gingival wounded site from group III (C) at day 6 (HE, 100×). Graph represents mean of the number of PMN. Arrows indicate PMN (Day 6).

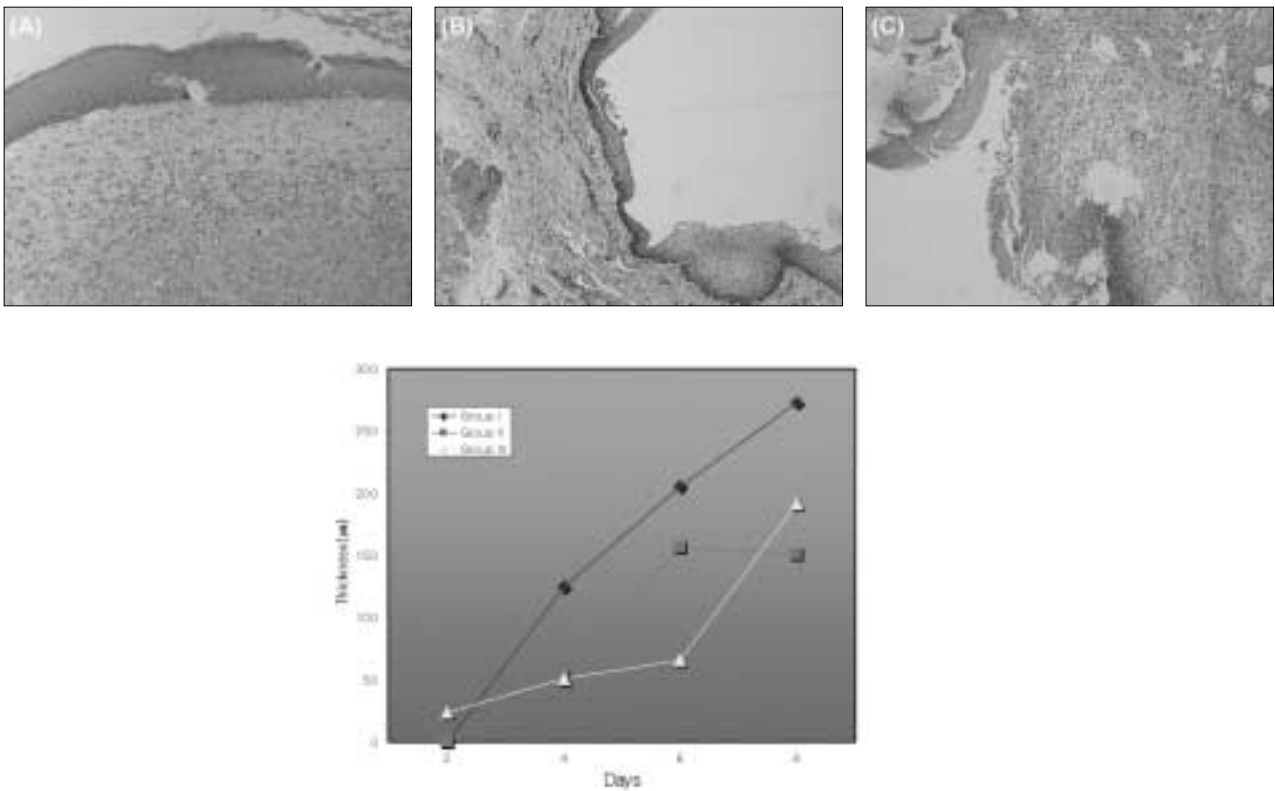


Fig. 7. The epithelial thickness at the gingival wounded site from the group II,III (B,C) at day 6 is less as compared with the group I (A) (HE, 100×). Graph represents mean of the epithelial thickness (Day 6).

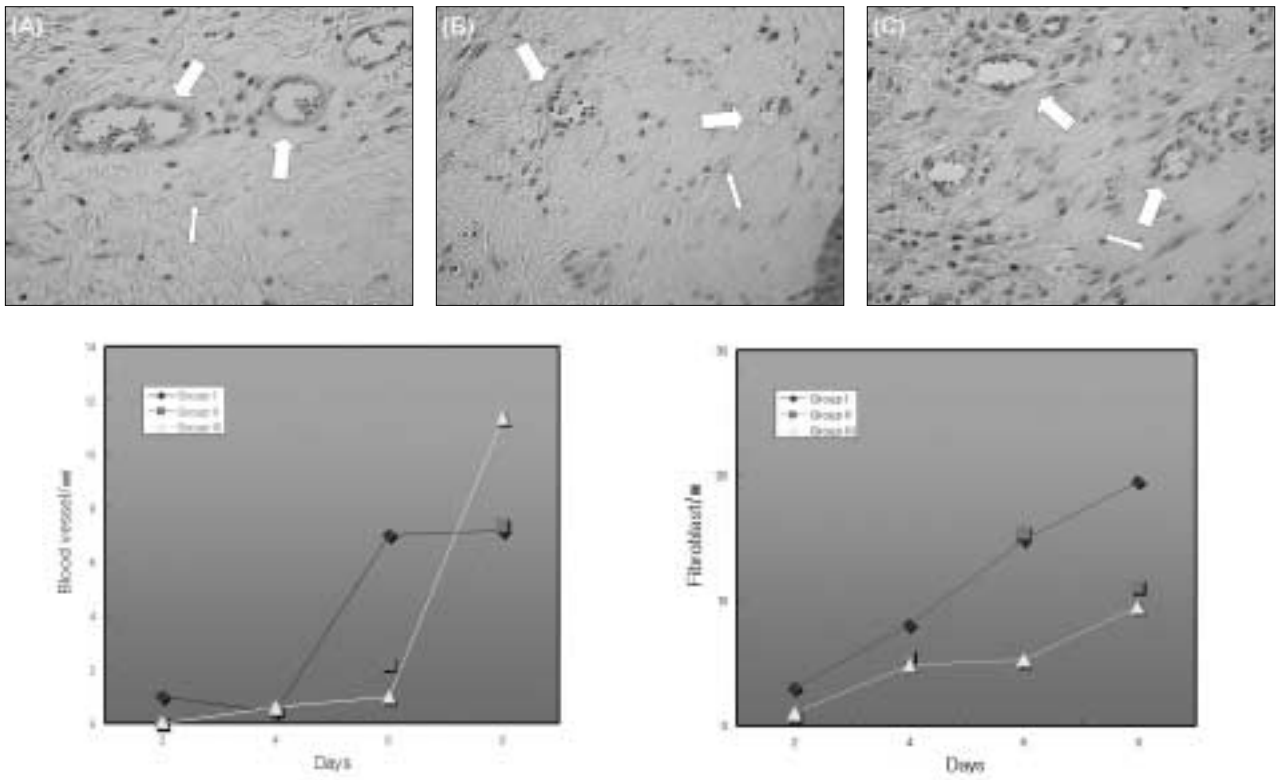


Fig. 8. Increased number of new blood vessels and fibroblasts in the gingival wounded site from group I (A) is seen as compared with that from group II,III (B,C) at day 6 (HE, 400×). Graph represents mean of the number of blood vessels and fibroblasts. Arrows indicate blood vessels and fibroblasts (Day 6).

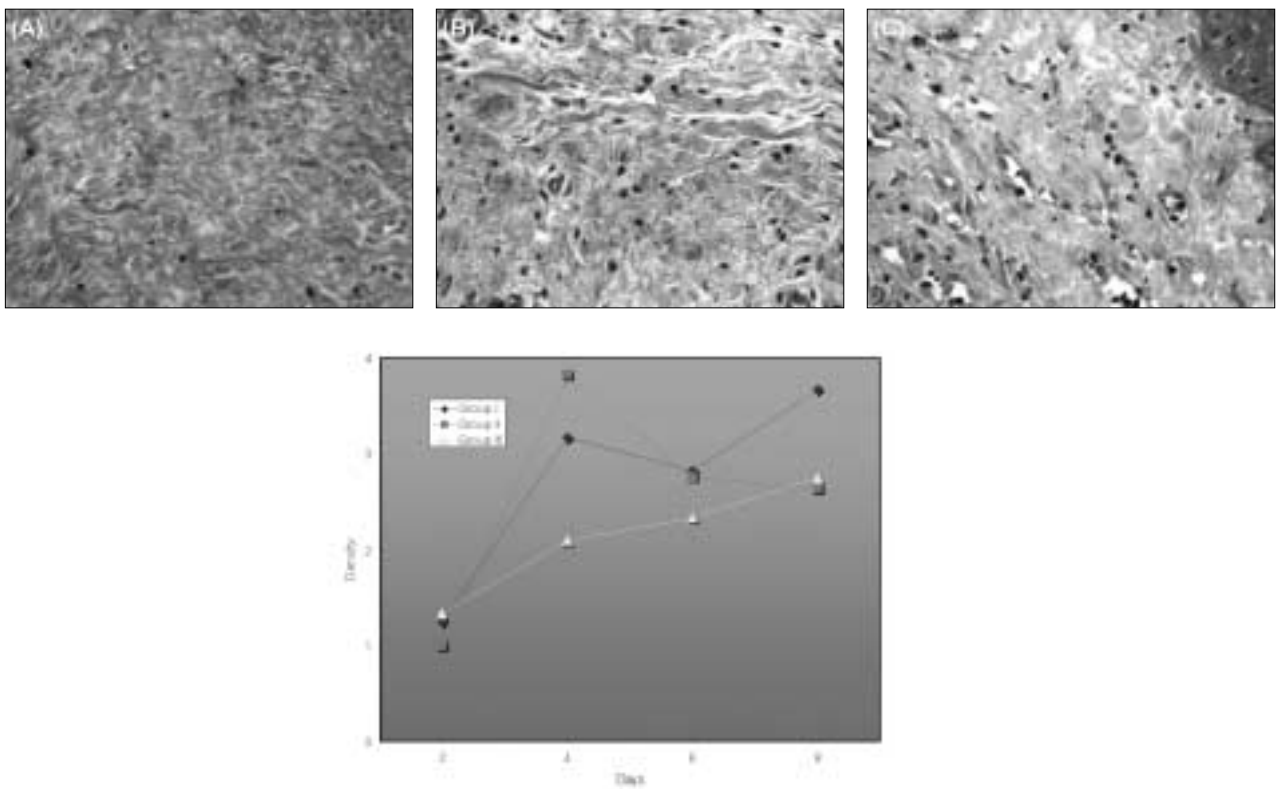


Fig. 9. Collagen fibers at the gingival wounded site from group I (A) at day 8 are slightly much denser than those from the group II,III (B,C) (Masson trichrome, 400×). Graph represents mean of collagen density. Arrow indicates collagen fibers (Day 8).

III. 총괄 및 고찰

정형외과, 피부과 그리고 안과영역에서 염증과정의 치유에 있어서 히알루론산의 역할에 대해서는 그 효과가 입증되어 있다. 특히 백내장 수술⁸⁾, 류마티스 관절염⁹⁾, 방사선 상피염(Radio-epithelitis)¹⁰⁾, 무릎 관절의 관절염 치료^{4,11)}에 있어서 유의성 있는 개선 효과가 임상 지표로 보고되어 있다. 치과 영역에서는 Vangelisti 등¹²⁾ 및 Pagnacco 등¹³⁾에 의해 예비 임상 시험(Preliminary clinical trials)으로 보고된 바 있으며, Rabasseda¹⁴⁾ 및 Jentsch 등¹⁵⁾은 치주질환의 치유에 있어서 히알루론 산의 효과를 보고하였다.

구강 점막의 창상 치유에서 히알루론산 젤의 국소도포 효과를 평가하기 위해서, 본 연구에서는 동일한 위치에 균일한 형태의 창상을 형성할 필요가 있었으며, 궤양의 직경을 측정함으로써 치유 상태를 평가할 수 있었다. 궤양의 크기를 육안적으로 관찰하는 방법은 단순하지만 간단하게 치유과정을 평가할 수 있는 방법으로 Fujisawa 등⁹⁾이 이것에 대해 보고한 바 있다.

궤양의 크기는 시간이 지나면서 전반적으로 감소하는 추세를 보였으며, 궤양의 면적을 계산하였을 때 히알루론산을 도포한 군(제 1군)에서 궤양의 면적이 가장 빠르게 감소하는 것을 관찰할 수 있었다. 특이한 점은 하이드로젤의 드레싱 효과를 배제하기 위해 제작한 제 3군(히알루론산을 제외한 젤)이 궤양이 치유가 가장 늦었다는 것이다. 이것은 광학현미경적 조건에서도 통계적으로 유의성 있게 치유의 지연이 나타났다.

Wheeler 등¹⁶⁾은 창상 드레싱에서 하이드로젤 복합제제의 치료효과에 대해 보고하였으며, 하이드로젤의 우수한 수분과 대사물질의 투습성 및 감염방지 효과등으로 창상 치유에 도움이 된다고 하였다. 따라서 본 연구에서 나타난 제 3군의 창상 치유 지연에 대한 명확한 이유는 알 수 없으나, 특수 제작한 젤 성분의 오염 또는 생체적합성의 감소가 원인이 아닐까 사료된다.

LeBeouf 등¹⁷⁾은 초기 염증 단계에서 히알루론산의 다양한 역할에 대해 보고한 바 있으며, 피브린 혈병과의 상호작용을 통한 구조적 골격(structural framework)을 형성하고 창상부위의 체내의 염증세포와 세포외 기질 세포(extracellular matrix cell)의 침윤을 조절하는 역할을 한다고 하였다.

히알루론산은 또한 섬유모세포, 각질세포(keratinocyte), 백악모세포 및 골모세포를 통해 일련의 폴리펩티드 분자(proinflammatory cytokines)의 생산을 유도한다^{18,20)}. 이것은 초기 염증반응을 활성화시키고 결과적으로 혈관내피세포에 의해 신생혈관의 증식을 자극한다²¹⁾. 또한 히알루론산은 다형핵백혈구와 대식세포와 같은 염증세포의 기능을 활성화시키고, 창상부위의 이주 및 미생물 병원체를 포식하는 기능을 촉진시키는 역할을 한다^{22,23)}.

그러나 이와는 상반되는 역할로, 히알루론산이 염증 세포에서 유리된 반응성 산소들을 제거함으로써 염증반응을 조절하고, 이를 통해 육아조직의 안정화에 기여한다는 주장도 있다^{22,24,25)}. 또한 히알루론산이 치유과정에서 염증 세포 기원 효

소(serine proteinases)를 억제시켜 적절한 염증반응을 유도하고 육아조직의 안정화에 기여할 수 있다고 하였다²⁶⁾.

구강내 창상에 존재하는 히알루론산은 육아조직 형성 이후 및 상피 재형성 기간 동안 일시적으로 증가하였으며^{27,28)}, 이것은 섬유모세포 및 각질세포에 의해 히알루론산의 합성이 증가되었기 때문이라고 하였다²⁹⁾.

본 연구 결과에서, 창상 치유기간 동안 다형핵 백혈구의 수는 시간이 지나면서 급격히 감소하는 양상을 보였다. 또한 섬유모세포의 수 및 신생혈관의 생성의 증가 또한 아무 처치도 하지 않은 것에 비해 상대적으로 증가하는 것을 관찰 할 수 있었다. 이것은 이전 연구에서 논의된 바와 같이 히알루론산이 염증반응을 적절히 조절하고 육아조직의 형성 및 안정화에 기여하여 혈관내피세포가 신생혈관을 형성하도록 유도하는 작용을 한다고 말할 수 있다. MT 염색을 통한 콜라겐 섬유는 다른 군에 비해서 특별한 증가를 관찰할 수 없었다. 이것은 차후에 면역화학적 관찰 방법을 통해 좀 더 객관적으로 측정을 해야 할 것으로 사료된다.

IV. 결 론

본 실험의 결과로, 히알루론산은 염증과정을 조절하고, 신생혈관 재생 및 육아 조직의 형성을 촉진시키는 기능을 하여, 상피세포의 빠른 재생을 통해 구강내 창상 치유에 도움을 준다. 이와 같은 히알루론산의 기능은 생체 내에서 항염증 작용(anti-inflammatory effect), 항부종 작용(anti-edematogenic effect), 그리고 조직재생효과(healing and elasticizing effect)로 외상성 궤양이나 구강내 소수술 이후 창상부위의 빠른 증상 호전과 치유기간의 단축을 기대할 수 있는 물질로 사료된다.

참고문헌

1. Moseley R, Waddington RJ, Embery G: Hyaluronan and its potential role in periodontal healing. *Dent Update* 2002;29:144-148.
2. Mengher LS, Pandher KS, Bron AJ, Davey CC: Effect of sodium hyaluronate (0.1%) on break-up time (NIBUT) in patients with dry eyes. *Br J Ophthalmol* 1986;70:442-447.
3. Altman RD, Moskowitz R: A randomized clinical trial of intra-articular sodium hyaluronate in patients with osteoarthritis of the knee: a summary. *Am J Orthop* 1999;28:3-4.
4. Huskisson EC, Donnelly S: Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:602-607.
5. Okabe S, Pfeiffer CJ: Chronicity of acetic acid ulcer in the rat stomach. *Am J Dig Dis* 1972;17:619-629.
6. Fujisawa K, Miyamoto Y, Nagayama M: Basic fibroblast growth factor and epidermal growth factor reverse impaired ulcer healing of the rabbit oral mucosa. *J Oral Pathol Med* 2003;32:358-366.
7. Rinastiti M, Harijadi, Santoso AL, Sosroseno W: Histological evaluation of rabbit gingival wound healing transplanted with human amniotic membrane. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;35:247-251.
8. Caporossi A, Baiocchi S, Sforzi C, Frezzotti R: Healon GV versus Healon in demanding cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 1995;21:710-713.
9. Matsuno H, Yudoh K, Kondo M, Goto M, Kimura T: Biochemical effect of intra-articular injections of high molecular weight hyaluronate in rheumatoid arthritis patients. *Inflamm Res*

- 1999;48:154-159.
10. 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;42:155-161.
 11. Adams ME, Atkinson MH, Lussier AJ, Schulz JI, Siminovitch KA, Wade JP et al.: The role of viscosupplementation with hylan G-F 20 (Synvisc) in the treatment of osteoarthritis of the knee: a Canadian multicenter trial comparing hylan G-F 20 alone, hylan G-F 20 with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and NSAIDs alone. *Osteoarthritis Cartilage* 1995;3:213-225.
 12. Vangelisti R, Pagnacco O, Erra C: Hyaluronic acid in the topical treatment of gingival inflammations : Preliminary clinical trial. *Translation of Attualita Terapeutica Internazionale* 1997;15:2-3.
 13. Pagnacco A, Vangelisti R, Erra C, Poma A: Double-blind clinical trial vs. placebo of a new sodium-hyaluronate-based gingival gel. *Attualita Terapeutica Internazionale* 1997;15:1-7.
 14. Rabasseda X: The role of hyaluronic acid in the management of periodontal disease. *Drugs of Today* 2000;36(supple. C):1-20.
 15. Jentsch H, Pomowski R, Kundt G, Gocke R: Treatment of gingivitis with hyaluronan. *J Clin Periodontol* 2003;30:159-164.
 16. Wheeler JC, Woods JA, Cox MJ, Cantrell RW, Watkins FH, Edlich RF: Evolution of hydrogel polymers as contact lenses, surface coatings, dressings, and drug delivery systems. *J Long Term Eff Med Implants* 1996;6:207-217.
 17. LeBeouf RD, Gregg R, Weigel PH, Fuller GM: The effects of hyaluronic acid on the conversion of fibrinogen to fibrin and on fibrin gel structure. *J Cell BioL* 1985;101:340-345.
 18. Bertolami CN, Messadi DV: The role of proteoglycans in hard and soft tissue repair. *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 1994;5:311-337.
 19. Kobayashi H, Terao T: Hyaluronic acid-specific regulation of cytokines by human uterine fibroblasts. *Am J Physiol* 1997;273:C1151-1159.
 20. Rahemtulla F: Proteoglycans of oral tissues. *Crit Rev Oral Biol Med* 1992;3:135-162.
 21. Mohamadzadeh M, DeGrendele H, Arizpe H, Estess P, Siegelman M: Proinflammatory stimuli regulate endothelial hyaluronan expression and CD44/HA-dependent primary adhesion. *J Clin Invest* 1998;101:97-108.
 22. 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;12:333-339.
 23. Hakansson L, Hallgren 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;66:298-305.
 24. Fukuda K, Takayama M, Ueno M, Oh M, Asada S, Kumano F et al.: Hyaluronic acid inhibits interleukin-1-induced superoxide anion in bovine chondrocytes. *Inflamm Res* 1997;46:114-117.
 25. Waddington RJ, Moseley R, Embery G: Reactive oxygen species: a potential role in the pathogenesis of periodontal diseases. *Oral Dis* 2000;6:138-151.
 26. Wisniewski HG, Vilcek J: TSG-6: an IL-1/TNF-inducible protein with anti-inflammatory activity. *Cytokine Growth Factor Rev* 1997;8:143-156.
 27. Bertolami CN, Donoff RB: Identification, characterization, and partial purification of mammalian skin wound hyaluronidase. *J Invest Dermatol* 1982;79:417-421.
 28. Ruggiero SL, Bertolami CN, Bronson RE, Damiani PJ: Hyaluronidase activity of rabbit skin wound granulation tissue fibroblasts. *J Dent Res* 1987;66:1283-1287.
 29. Bartold PM, Page RC: The effect of chronic inflammation on gingival connective tissue proteoglycans and hyaluronic acid. *J Oral Pathol* 1986;15:367-374.