

Hyalüronik Asit

Hyaluronic Acid

Dr. Figen TIRNAKSIZ,^a
Dr. Yeşim KAYMAK^b

^aFarmasötik Teknoloji ABD,
Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
^bGazi Üniversitesi Mediko Sosyal
Sağlık Merkezi, Teknikokullar, ANKARA

Geliş Tarihi/Received: 24.05.2006
Kabul Tarihi/Accepted: 12.09.2006

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Figen TIRNAKSIZ
Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Teknoloji ABD, ANKARA
feegosh@yahoo.com

ÖZET Hyalüronik asit, özellikle bağ dokusunun ekstrasellüler matriksinde bulunan, yüksek molekül ağırlıklı, negatif yüklü lineer bir polisakkarittir. Kimyasal olarak, glikozaminoglikan adı verilen, bağ dokusu proteinleri grubunun en basit ve sülfat içermeyen tek üyesidir. Gözün vitröz sıvısında, hyalin kıkırdakta, eklem sıvısında, dermis ve epidermisde yer almaktadır. Diğer doğal ve sentetik polimerlere göre çok daha fazla su tutma kapasitesine sahiptir. Hyalüronik asit, dokuların hidrasyonu ve nemlenmesinde, dokulardan madde geçişinde, hücrelerin hareketinde ve farklılaşmasında önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle ortopedi, romatoloji, oftalmoloji, dermatoloji ve kozmetolojide kullanılmaktadır. Hyalüronik asit ya hayvansal kaynaklardan ya da bakteriden fermentasyon ve doğrudan izolasyon yöntemleriyle elde edilmektedir.

Hyalüronik asit derinin hem dermis hem de epidermis tabakasında bulunmaktadır. Hyalüronik asitin yara iyileşmesinde olumlu etkilerinin olduğu bilinmektedir. Hyalüronik asit kozmetik amaçla yaşlanmaya bağlı kırışıklıkları azaltmak için dolgu maddesi olarak ve nemlendirici etkisi nedeniyle cilt bakım ürünlerinde kullanılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hyalüronik asit, dermatoloji, kozmetik ürünler

ABSTRACT Hyaluronic acid is a negatively charged high-molecular-weight polysaccharide distributed in the extracellular space. It is the simplest and only non-sulfated glycosaminoglycan found in soft connective tissue. Hyaluronic acid is a component of vitreous humor of the eye, hyaline cartilage, joint fluid, dermis and epidermis. It has capacity of hold more water than any other natural or synthetic polymers. It has been demonstrated to be important to tissue hydration, lubrication, solute transport, cell migration and differentiation. Because of this properties it has been used in orthopedy, romatology, ophthalmology, dermatology and cosmetology. Commercially produced hyaluronic acid is isolated either from animal sources or from bacteria through a process of fermentation and direct isolation.

Hyaluronic acid can be found both dermis and epidermis in skin and is thought to have important biological roles in wound healing. It has been used in skin care products due to hydrating properties and minimize the appearance of wrinkles in aging skin as a filler material.

Key Words: Hyaluronic acid, dermatology, cosmetics

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2008, 18:9-16

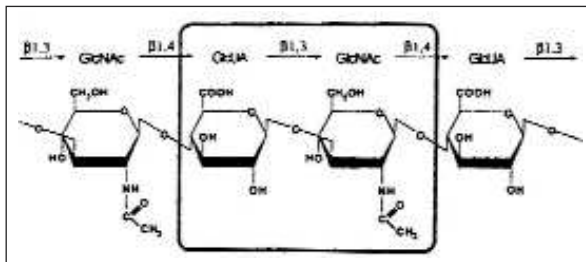
Hyalüronik asit (Hyaluronan, HA), tüm canlı organizmalarda, en basit bakteriden en gelişmiş canlıya kadar, doğal olarak bulunan bir maddedir. Bu yapı organizmanın oluşumunda kritik öneme sahiptir. Öyle ki, spermin yumurtayı dölemesi sırasında, %98'i hyalüronik asit olan tabakayı geçebilmesi, taşıdığı hyalüronidaz enzimi sayesinde olmaktadır.¹

Hyalüronik asit, yunanca *hyalos* (camsı, cam gibi) ve üronik asit terimlerinin birleşmesi sonucu oluşmuştur. Hyalüronik asit ve hyalüronan birbirinin yerine kullanılabilen terimlerdir. Özellikle göz ameliyatı sonrası hastada olumsuz bir etki oluşturmaması için, bu amaçla kullanımında hyalüronan terimi tercih edilmektedir.²

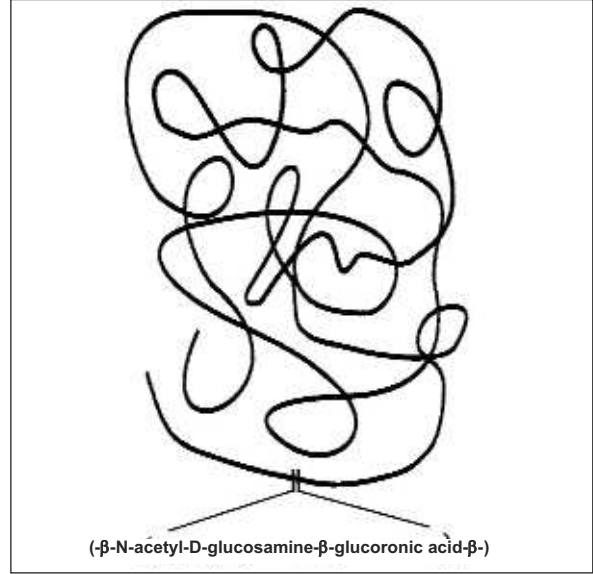
HA asit ilk defa 1934 yılında Meyer ve Palmer tarafından büyük baş hayvan gözünün vitröz sıvısından elde edilmiştir.³ 1940'lı yıllarda diğer hayvan türlerinden de izole edilmiş; kimyasal yapısı ise Meyer ve ark. tarafından ancak 1950'li yıllarda aydınlatılabilmektedir.⁴ Balazs'ın çalışmaları sayesinde romatoid artrit, dejeneratif artrit, kanser ve bazı deri hastalıkları gibi pek çok önemli hastalıkta rol oynadığı yine 1950'li yıllarda ortaya konmuştur.⁵ Tedavi amaçlı kullanımı ise 1960'lı ve 1970'li yıllarda başlamış; 1980'lerde HA içeren ilk ürün geliştirilmiştir. Viskoelastik yapıdaki bu ürün (Healon®, Pharmacia), göz cerrahisi işlemlerinde kullanılmıştır. Daha sonra osteoartrit ve kırışıklık tedavisinde kullanılan ürünler üretilmiştir.⁶ Son yıllarda perkutan embolizasyon, arteriovenöz malformasyon, vasküler tümörler ve hemoraji tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır.⁷

GENEL ÖZELLİKLERİ VE YAPISI

HA, özellikle bağ dokusunun ekstrasellüler matriksinde bulunan, yüksek molekül ağırlıklı, negatif yüklü lineer bir polisakarittir.³ Birbirine β 1.3 -1.4 glikozid bağlarıyla bağlı, tekrarlayan N-asetil-glukozamin ve D-glukuronik asit zincirlerinden oluşmaktadır (Şekil 1). Ortalama molekül ağırlığı 0.1-10 milyon Dalton olan bu madde yüksek molekül ağırlığı, polianyonik karakteri ve dallanmayan zincir yapısından dolayı özel bir reolojik karaktere



ŞEKİL 1: Hyalüronik asitin kimyasal yapısı.⁹



ŞEKİL 2: Hyalüronik asitin şematik görünümü.

sahiptir.^{4,8} Sudaki derişimi %0.025'in üstüne çıktığında sistem matris yapısına dönmekte;⁹ %0.1-1 derişimlerdeki sulu çözeltisi de viskoelastik özellik göstermektedir.³ Bu özellik ortamın pH'sına ve elektrolit düzeyine bağlı olarak değişir. pKa değeri yaklaşık üç civarındadır ve pH'nın değişimi HA zincirinin iyonizasyon derecesini değiştirir.⁴ Sulu çözeltide HA molekülü, hidrofobik kısımlarının biraraya gelip topaklanmasıyla, çapı yaklaşık 200 nm civarında çöreklenmiş bir yapıya dönmektedir (Şekil 2). Fiziyojik pH ve tuz varlığında bu yapının çapı 500 nm'ye ulaşmaktadır.² Su moleküllerinin bu yapı içinde mekanik olarak tutulduğu; polisakarit yapısıyla herhangi bir kimyasal etkileşime girmediği bildirilmiştir.³ Molekül hacmi, hidrate olduğu zaman kuru duruma göre yaklaşık 10.000 kat büyür. Dokularda herhangi bir inflamasyonla beraber ödem oluşmasının da bundan kaynaklandığı belirtilmektedir.²

HA ya hayvansal kaynaklardan ya da bakteriden fermentasyon ya da doğrudan izolasyonla elde edilir.^{4,10} Elde edildiği hayvansal kaynaklar, horoz ibiği, omurilik, deri ve eklem sıvısıdır. Diğer hayvansal dokulara göre oldukça yüksek oranda HA taşınması nedeniyle, en fazla kullanılan kaynak horoz ibiğidir. Mikroorganizmalardan fermentasyon tekniği ile elde edilen HA yüksek saflıktadır.⁸ Moleküler boyutu elde edildiği kaynağa göre

değişmektedir.⁴ Ticari olarak üç değişik molekül ağırlığına sahip HA bulunmaktadır. Bunlar yüksek molekül ağırlıklı (10 milyon Dalton), orta molekül ağırlıklı (500.000-800.000 Dalton) ve düşük molekül ağırlıklı (160.000-240.000 Dalton) HA olarak adlandırılmışlardır. HA'nın moleküler yapısında bazı değişiklikler yapılarak, biyolojik ortamdaki uyumu ve parçalanabilir özelliği değişmeden, hem mekanik hem de kimyasal olarak daha dirençli HA türevleri de elde edilmiştir.⁴

■ HYALURONİK ASİTİN ORGANİZMADAKİ İŞLEVİ

Kimyasal olarak, glikozaminoglikan (GAG) adı verilen, bağ dokusu proteinleri grubunun (HA, kondroitin, kondroitin-4 sülfat, kondroitin-6 sülfat, heparan sülfat, heparin, keratan sülfat-1, keratan sülfat-2) en basit ve sülfat içermeyen tek üyesidir.² En fazla yumuşak bağ dokusunun ekstrasellüler matriksinde olmak üzere, omurgalıların tüm organlarında mevcuttur. Memelilerde en fazla deride bulunur. İnsan derisinde bulunan HA miktarı yaklaşık beş gram civarındadır ve bu değer insan organizmasındaki HA miktarının üçte birine karşılık gelmektedir.⁴ İnsan kan serumunda en düşük düzeyde bulunmaktadır.³ Sağlıklı genç insanlardaki plazma düzeyi 20-40 µg/mL kadardır. Farelerde yapılan bir çalışmada organizmada bulunan HA'nın %50'sinden fazlasının deride bulunduğu gösterilmiştir.¹¹

HA bağ dokusunda, ekstrasellüler matriksin en önemli ve temel elemanıdır. Gözün vitröz sıvısında, hyalin kıkırdakta, eklem sıvısında, dermis ve epidermiste yer almaktadır. Vitröz sıvıda hacim arttırmakta, tendonlar ve kaslarda kaydırıcı olarak görev yaparak, eklemlere kayganlık vermekte, omurganın sağlamlığını arttırmakta ve göbek kordonu içinde anne ile fetus arasında ilişki sağlamaktadır. Hücre motilitesi, hücresel proliferasyon, morfogenezis, embriyonik gelişim, kanser metastazı ve inflamasyonda düzenleyici rolleri vardır.^{11,12}

Diğer doğal ve sentetik polimerlere göre çok daha fazla su tutma kapasitesine sahiptir.⁸ HA, dokuların hidrasyonu ve nemlenmesinde, dokulardan madde geçişinde, hücrelerin hareketinde ve farklı-

laşmasında önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle ortopedi, romatoloji, oftalmoloji, dermatoloji ve kozmetolojide kullanılmaktadır.⁹⁻¹³

HA sentezi, özellikle fibroblast gibi hızlı proliferasyon alan hücrelerin plazma membranında gerçekleşir. Bu sentezin hızı, hormonlar, yaş ve çevresel faktörlerle kontrol edilir. Sentezlenen HA, ya lokal olarak parçalanır, ya da lenf dolaşımı ile dokulardan genel kan dolaşımına taşınır. Sağlıklı, genç bir insanda serum ve plazmadaki düzeyi kandan uzaklaştırılmasının ve parçalanmasının azalmasına bağlı olarak yaşla artmaktadır. Dolaşan HA'nın çok küçük bir kısmı böbrek ve dalakta metabolize olur. Asıl metabolize olduğu yer karaciğerdir. Karaciğer endotel hücreleri HA'nın endositozu için özel reseptörler taşır. Endositoz sonrası HA, lizozoma aktarılır ve enzimler (hyaluronidaz, beta-glukuronidaz, beta-N-asetil glukozaminidaz) tarafından, glukuronik asit ve N-asetilglukozamine parçalanır.³ İnsanda bir günde en fazla 350 mg HA'nın metabolize olduğu gösterilmiştir. HA'nın kandaki yarılanma ömrü 3-5 dakika, deri ve eklemlerdeki yarılanma ömrü yaklaşık 12 saat; gözün anterior odacığındaki yarılanma ömrü 1-1.5 saat ve vitröz bölgede ise yarılanma ömrü 70 gündür.³ Kıkırdak dokusundaki yarılanma ömrü ise bir ile üç hafta arasındadır.¹³

Akut stres durumlarında (şok, sepsisemi vs.) kan hacmini sabit tutabilmek ve dolaşım kollapsını önlemek için, kandaki HA seviyesinde hızlı bir artış olur. Ayrıca karaciğer ve böbrek hastalıklarında, romatoid artrit ve bazı kanserlerde de HA miktarı yükselir. HA, kanda basit tekniklerle saptanabilir. Bu nedenle bazı hastalıkların tanısında teşhis amaçlı madde olarak (belirteç) kullanılmaktadır. Bazı karaciğer hastalıkları, sepsis, greft rejeksiyonu, psöriyazis ve skleroderma gibi çeşitli inflamatuvar hastalıkların tanısında HA'nın serum düzeyindeki yükseklikten faydalanılmaktadır.^{3,14} Tümör hücrelerinde de yüksek miktarda HA bulunduğu ve tümörün invazivliğiyle doğru orantılı olarak seviyesinin arttığı bildirilmiştir.^{2,3} İnflamatuvar reaksiyonlarda HA'nın olası düzenleyici rolü araştırılmış; inflamasyon sırasında HA sentezinin arttığı bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda bazı endojen reseptörlerle ilişkisi olduğu;

hayvan ve insanlarda akut ve kronik inflamasyonu modüle ettiği bildirilmektedir.^{2,3,11}

Kandaki HA'nın saptanması ve miktarının tespiti için değişik analitik yöntemler geliştirilmiştir. Bunlar içinde en bilineni HA'deki glukuronik asit ve glukozaminin renklendirilmesi esasına dayanan kolorimetrik yöntemdir. Klasik bir kolorimetrik yöntem olan karbazol metodunda, HA zincirindeki üronik asit miktarı saptanmaktadır. Bu yöntem için HA'nın en az 100 µg olması gerekmektedir. Spesifik enzim tekniklerinin kullanılması ile HA'nın doymamış disakkaritlere parçalanması sağlanmış ve saptanabilen HA miktarı da bir kaç µg'a kadar indirilmiştir. En hassas sonuç, RIA veya ELISA gibi antijen/antikor etkileşiminin kullanıldığı yöntemlerle elde edilmektedir. Sadece HA'e ilgisi olan proteinlerin kullanılması ile bir ng düzeyinde HA saptanabilmektedir.³

HYALURONİK ASİT VE DERİ

HA derinin hem dermis, hem de epidermis tabakasında bulunmaktadır. Dermisteki miktarı epidermisteki miktarından daha fazladır. Derinin su içeriği ile dermisteki HA miktarı arasında doğrudan bir ilişki bulunmaktadır.^{8,11} Yapılan bir çalışmada dermisteki HA'nın molekül boyutunun (>10⁶) stratum korneumda bulunana göre (<6x10⁴) daha büyük olduğu saptanmıştır.¹⁵ Ayrıca kuru ağırlık üzerinden stratum korneumun bir gramında yaklaşık 22.3 µg HA'nın bulunduğu bildirilmektedir. Çalışmayı gerçekleştiren araştırmacıların belirttiğine göre bu bulgu, stratum korneumun nem içeriğinin ve/veya mekanik özelliklerinin nedeninin bir kısmını açıklamaktadır.¹⁵

Derideki HA'nın sentezi hormonlar, yaş, çevresel faktörler ve çeşitli topikal uygulamalarla değişebilir. Değişimin büyük çoğunluğu artış şeklindedir (Tablo 1).¹⁶

HA miktarını artıran çevresel faktörlerin en önemlisi güneş ışığıdır. Yapılan çalışmalarda hem insan derisinde hem de sıçan derisinde UV ışınlarına maruziyet sonucu önemli glikozaminoglikanların (HA ve dermatan sülfat) miktarında artış olduğu gösterilmiştir.¹⁷ Bernstein ve ark.nın insanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada da benzer sonuç bulunmuştur.¹⁸ Güneşten korunan ve korunmayan

TABLO 1: Hyalüronik asitin sentezlenme hızını etkileyen bazı etmenler.¹⁸

| Etmenler | Etkileri |
|---------------------|------------------|
| Güneş ışını | Artma |
| Sitokinler | Artma |
| Lipopolisakkaritler | Artma |
| cAMP | Artma |
| Düşük pH | Artma |
| Retinoidler | Artma |
| Meyve asitleri | Artma |
| Yaşlanma | Değişmeme/Azalma |
| Glukokortikoidler | Azalma |
| Östrojenler | Azalma |
| Düşük sıcaklık | Azalma |

deri arasında HA ve kondroitin sülfat miktarı açısından anlamlı farklılık olduğu saptanmış; miktar artışının özellikle dermisin üst taraflarında yoğunlaştığı gözlenmiştir. Kligman ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise UVB ışınının UVA'ya göre GAG miktarını daha fazla artırdığı; Bisset ve ark.nın yaptığı çalışmada da UVB ışınlarının, bu açıdan, UVA'ya göre 20 kat daha etkili olduğu gösterilmiştir.¹⁸ Topikal uygulanan A vitamini ve türevlerinin de deride HA sentezini artırdığı saptanmıştır.^{13,16,19,20} Özellikle güneş hasarlı deri belirtilerinin retinoik asit kullanılarak azaltılabilesinin bir nedeninin de bu olduğu bildirilmektedir.^{13,16} Asit pH, deride HA sentezini artıran diğer bir etmendirdir. Glikolik asit ve sitrik asit kullanılarak, insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda dermis ve epidermiste HA miktarının arttığı gösterilmiş;²¹ benzer şekilde başka bir çalışmada da alfa-hidroksi asitlerin de dermal fibroblast kültüründe HA sentezini stimule ettikleri belirtilmiştir.¹³

Deride HA miktarını artıran etkenlerin yanı sıra, HA miktarının azalmasına neden olan bazı etkenler de bulunmaktadır (Tablo 1). Bunlardan bir tanesi de yaş faktörüdür. Yaşlanma ile dermis ve epidermisteki HA miktarının azaldığını bildiren bazı derleme yayınlar ve araştırmalar bulunmaktadır.^{8,11,22} Bir araştırmada, HA'nın da içinde olduğu toplam GAG miktarının yeni doğan derisinde en yüksek derişimde olduğu; beş yaşına kadar bu miktarın hızla azaldığı; 20-51 yaşları arasında kısmen sabitleşerek, sonra tekrar belirgin olarak azalmaya

başladığı bildirilmektedir.²³ Buna benzer bulguların bulunduğu başka bir çalışmada da insan derisinde ortalama 75 yaşlarında HA miktarının %77 oranında azaldığı saptanmıştır.²⁴

Genç deride HA'nın elastin ve kollajen liflerini çevrelediği ve lifler arasındaki temel bağlantıyı sağladığını bildiren bir çalışmada da; özellikle 60 yaşın üstündeki yaşlı deride, lifler arasındaki bağlantıyı sağlayan HA'nın dermiste saptanamadığı bildirilmiştir.²⁵

Yaşlanma ile birlikte deride HA miktarının azaldığını bildiren bu araştırmaların yanı sıra, deride HA'nın derişiminde bir değişiklik olmadığını belirten bazı çalışmalar da mevcuttur. Bunlardan bir tanesinde yaşlanma ile beraber HA'nın derideki lokalizasyonunda bir değişimin gerçekleştiği; daha önce epidermiste var olan HA'nın bu bölgede artık görülmediği bildirilmiştir.¹⁶ Buna benzer başka bir çalışmada da HA'nın yaşlanma ile derideki miktarında bir değişiklik olmadığı ancak, derideki serbest HA miktarının azalıp proteinlere bağlı HA miktarında artış olduğu saptanmıştır.²⁶

Topikal ve sistemik glukokortikoid tedavisinin de GAG düzeyinde (özellikle HA) azalmaya neden olduğu belirtilmiş ve 10^{-5} M derişimdeki hidrokortizonun insan derisi kültüründe HA miktarını

önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Gluko-kortikoidlerin, inflamasyon durumunda ödemin azalmasına neden olmalarının sebebinin de HA depolarını boşaltmaları olduğu belirtilmektedir.¹³

HYALURONİK ASİTİN KULLANIMI

HA'nın viskoelastik matris yapısı, destek maddesi olarak kullanımına olanak vermektedir. Bu nedenle özellikle göz cerrahisinde ve yara iyileştirmeyi hızlandırma amaçlı olarak kullanımı söz konusudur. Ayrıca osteoartrit belirtilerini azaltabilmek için eklem içine uygulanabilmektedir (Tablo 2).^{10,27}

FARMASÖTİK AMAÇLA KULLANIMI

Tedavi amaçlı kullanımının yanı sıra, HA ilaç taşıyıcı yapı olarak da kullanım alanına sahiptir.^{28,29} Oftalmik, nazal veya parenteral yoldan uygulanan ilaç taşıyan sistemlerde HA'nın kullanımı ile ilgili olarak çok sayıda çalışma bulunmaktadır.^{10,30-32} Ayrıca akciğerlerden ilaç uygulanması için, implante edilecek sistemlerin geliştirilmesi için ve gen tedavisi amacıyla hazırlanan taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi için HA'nın kullanıldığı görülmektedir.^{10,33} HA'nın mukoadhesif özelliğe sahip olması, taşıdığı ilaç molekülünün in-vivo ortamda salımını ve emilim hızını da değiştirmektedir (Tablo 3).^{4,34}

TABLO 2: Hyalüronik asitin bazı tıbbi amaçlı kullanım alanları.^{5,12}

| Alan | Kullanım nedeni | Örnek etkin madde |
|----------------|--|---|
| Oftalmik yol | İlaç molekülünün gözde kalma süresini artırmak | Pilokarpin, Tropikamid, Timolol, Gentamisin, Tobramisin |
| Nazal yol | Biyoadhezyonu artırmak, emilim artırıcı ve çözünme hızını ayarlayıcı | Vazopresin, Gentamisin, Siklometazolin |
| Pulmoner yol | Çözünme hızını ayarlayıcı | İnsülin |
| İmplant olarak | İlaç molekülünü taşıyıcı ve çözünme hızını ayarlayıcı | İnsülin |
| Parenteral yol | Lipozomal tutulmayı hızlandırıcı | Taksol, Süperoksit Dismutaz, Doksorubisin, Büyüme Faktörü |
| Gen tedavisi | Çözünme hızını ayarlama, koruma, hedefleme | Plasmid DNA/monoklonal antikorlar |

TABLO 3: Hyalüronik asitin farmasötik amaçla kullanım alanlarına bazı örnekler.^{5,12}

| Alan | Kullanım nedeni | Örnek etkin madde |
|----------------|--|---|
| Oftalmik yol | İlaç molekülünün gözde kalma süresini artırmak | Pilokarpin, Tropikamid, Timolol, Gentamisin, Tobramisin |
| Nazal yol | Biyoadhezyonu artırmak, emilim artırıcı ve çözünme hızını ayarlayıcı | Vazopresin, Gentamisin, Siklometazolin |
| Pulmoner yol | Çözünme hızını ayarlayıcı | İnsülin |
| İmplant olarak | İlaç molekülünü taşıyıcı ve çözünme hızını ayarlayıcı | İnsülin |
| Parenteral yol | Lipozomal tutulmayı hızlandırıcı | Taksol, süperoksit dismutaz, doksorubisin, büyüme faktörü |
| Gen tedavisi | Çözünme hızını ayarlama, koruma, hedefleme | Plasmid DNA/monoklonal antikorlar |

Bunların yanı sıra dermal yoldan uygulanacak yarı katı sistemlerde taşıyıcı sıvağ olarak da kullanılması söz konusudur.³⁵ Bu amaçla, aktinik keratozda kullanılmak üzere Amerika ve pek çok Avrupa ülkesinde pazarlanmaya başlanan, %3 diklofenak içeren bir topikal ürünün (Solaraze®) formülasyonunda taşıyıcı jel (%2.5 HA) olarak kullanılmıştır.^{4,36-38} Topikal ürünlerde kullanımında diğer jel oluşturu maddelerden çok daha fazla suyu tutabildiği; bu nedenle etkili molekülün deriden geçişini daha da kolaylaştırdığı bildirilmektedir.⁴ Brown ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada deri yüzeyine uygulanan HA'nın hem insan hem de sıçan derisinden emilebildiği gösterilmiştir.³⁹ Bunun bir nedeni deride HA reseptörlerinin bulunması ve yüzeye uygulanan HA moleküllerinin doğrudan reseptörlere yönelmesi; diğer bir nedeni ise molekülün hem hidrofilik hem de lipofilik kısımlarının bulunması nedeniyle deriden geçebilmesi olarak açıklanmıştır. Sebep ne olursa olsun, bu durumda HA'nın hem deri yüzeyine uygulanan etkili molekülün deriden geçişini arttırabileceği hem de hidrate duruma gelmiş epidermal tabakalarda ilaç molekülünün tutulmasını ve sonuçta derinin alt tabakalarına geçişini azaltabileceği ileri sürülmüştür.^{4,38,40}

DERMATOLOJİDE TEDAVİ AMAÇLI KULLANIMI

HA'nın dermatolojide yara iyileşmesinde olumlu etkilerinin olduğu bilinmektedir.⁴¹ Özellikle yara iyileşmesinin ilk aşamalarında etkili olduğu ve iyileşme boyunca dokudaki miktarının arttığı bildirilmiştir.^{2,42} Topikal uygulanan HA'nın, deri ülserlerindeki olumlu etkisi klinik ve histolojik olarak da (hücre proliferasyonu ve migrasyonunda) gösterilmiştir.^{3,22} Sıçanlarda epitel hücrelerinin göçünü ve farklılaşmasını arttırdığı, doku fibrozisini azalttığı ve yara iyileşmesini hızlandırdığı saptanmıştır.^{22,43} Yetişkinlerde yara iyileşmesi sonucunda genellikle yara izinin olduğu bilinen bir gerçektir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda fetüsdeki bir yaranın iyileşmesi döneminde HA miktarının yüksek olduğu ve bu nedenle iyileşmenin yara izi oluşmadan gerçekleştiği bildirilmiştir.¹¹ Bu nedenle yara iyileşmesi sırasında yara matriksinde HA'nın yüksek olmasının sağlanması ile, iyileşme-

nin herhangi bir iz bırakmadan gerçekleşeceği öne sürülmektedir.⁴⁴

KOZMETİK AMAÇLA KULLANIMI

HA kozmetik amaçla yaşlılık belirtilerini gidermek için dolgu maddesi olarak ve nemlendirici etkisi nedeniyle cilt bakım ürünlerinde kullanılmaktadır.

Kozmetik Amaçla Cilt Bakım Ürünlerinde Kullanımı

HA'nın su tutma kapasitesi sentetik ve doğal diğer maddelerden üstündür. Bu nedenle topikal kullanımında iyi bir nemlendirici özelliğe sahiptir.¹⁶ Yüksek molekül ağırlığına sahip HA çözeltilerinin deri üzerine uygulanmasından sonra cilt yüzeyinde viskoelastik bir film oluşturduğu bilinmektedir.⁸ Bu tabakadaki HA su moleküllerini tutarak cildin nemlenmesini sağlamaktadır. HA tümüyle transparan özellikte olan, yapışkan veya yağimsı bir his vermeyen bir tabaka oluşturarak, deri yüzeyini düzleştirici ve kayganlık verici bir etki de oluşturur. Bu etkinin derecesi uygulanan HA miktarına bağlıdır.⁸

Bugün cilt bakım ürünleri, göz kremleri, nemlendiriciler, tıraş kremleri, saç nemlendiricileri gibi çok sayıdaki kozmetik üründe kullanılmaktadır. Hyaluronik asit, kullanıldığı kozmetik ürüne viskoz bir yapı kazandırırken, uygulandığı bölgeyi de nemlendirir. Kozmetik ürünün %0.025 ile %0.05 oranında HA içermesi, bu etkiyi göstermesi için yeterlidir.¹³ Böylece deri yüzeyine uygulanan bazı etkili moleküllerin deriden geçişini de kolaylaştırır.¹⁶

Büyük ve küçük molekül ağırlıklı HA'nın derideki etkisi aynı değildir. Büyük molekül boyutu nedeniyle yüksek molekül ağırlıklı HA deriden geçemez,⁸ sadece deriyi nemlendirme özelliğine sahiptir. Yapılan bir çalışmada düşük molekül ağırlıklı HA'nın (120-200 KDa) hem deriden su kaybını engellediği, hem de eritematöz ve erozyona uğramış derinin reepitelizasyonunu arttırdığı gösterilmiştir.⁴⁵ Bu çalışmada düşük molekül ağırlıklı HA içeren lipozom hazırlanmış ve HA içermeyen lipozomlara göre hasarlı deride nem seviyesini daha fazla arttırdığı; bu etkinin 14 günde maksimuma ulaştığı ve deride rejeneratif bir etki oluşturduğu gösterilmiştir.⁴⁵ Pavlichko tarafından yapılan bir çalışmada da HA'nın albumin ve dekstran sülfatla

birlikte deri yüzeyindeki ince kırışıklıkları maskeleyiği saptanmıştır.⁵ Hayvan derisi kullanılarak yapılan deneylerde bu etkinin, deri yüzeyinde oluşan ince bir film tabakası nedeniyle ortaya çıktığı sonucuna varılmıştır.

Kozmetik amaçla dolgu maddesi olarak kullanımı

Bilindiği gibi yaşlanma ile özellikle yüz derisinde kırışıklık ve oluklar belirginleşmektedir. Hem yaşlılık belirtilerinin, hem de istenmeyen mimik çizgilerinin giderilmesi için değişik HA preparatları dermal dolgu maddesi olarak kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra kaşların kaldırılmasında, burun düzeltilmesinde, burun ucunun kaldırılmasında, elmacık kemiklerinin çıkıklaştırılmasında ve dudak büyütme amacıyla HA tercih edilmektedir.^{46,47} Görülme sıklığı az olmakla birlikte, insanlara HA'nın

enjeksiyon yolu ile uygulanmasından sonra, alerjik belirtiler,⁴⁸ enflamasyon⁴⁹ ve granüloatoz reaksiyon⁵⁰ gibi bazı doku reaksiyonlarının oluşabileceği bildirilmektedir.

Dolgu maddesi olarak kullanılan değişik HA preparatları bulunmaktadır. Bunlar, *Hylaform*, *Restylane*, *Perlane*, *Juvederm*, *Dermalive* ve *AC Hyal* isimleri ile tüm dünyada kullanılmaktadır.⁴⁷ *Hylaform*, çapraz bağlı HA içermektedir. Hazırlanmasında horoz ibiğinden elde edilen HA kullanılmıştır.^{6,46} *Restylane*, *Perlane*, *Juvederm* ve *AC Hyal* bakteriyel kaynaklı HA'nın kullanıldığı ürünlerdir.⁴⁶ *Restylane* ve *Perlane* çapraz bağlı HA, *Dermalive* ise bakteriyel kaynaklı HA ile birlikte HEMA (hidroksi-etil-metakrilat) içermektedir.^{6,46}

KAYNAKLAR

1. Stern R, Frost GI, Shuster S, et al. Hyaluronic acid and skin. *Cosmetics & Toiletries* 1998; 113: 43-8.
2. Neudetker BA, Csoka AB, Stair Nawy S, Maibach HI, Stern R. Hyaluronan: history and biochemistry. *Cosmetics & Toiletries* 2000;115: 36-43.
3. Laurent TC, Fraser JRE. Hyaluronan. *FASEB J*; 6(7): 2397-404.
4. Brown MB, Jones SA. Hyaluronic acid: a unique topical vehicle for the localized delivery of drugs to the skin. *JEADV* 2005;19:308-18.
5. Pavlichko JP. Polimer interactions to enhance the function of hyaluronic acid. *D&CI*; 147(3): 1990-5.
6. Hotta T. Dermal fillers. The next generation. *Plast Surg Nurs* 2004;24:14-9.
7. Larsen NE, Leshchiner EA, Parent EG, Hendrikson-Aho J, Balazs EA, Hilal SK. Hyaluronan gel composition for percutaneous embolization. *J Biomed Mater Res* 1991;25:699-710.
8. Balazs EA, Band P. Hyaluronic acid: its structure and use. *Cosmetics & Toiletries* 1984;99: 65-72.
9. Band P. Effective use of hyaluronic acid. *D&CI*; 1985; 54-6.
10. Liao YH. Hyaluronan: Pharmaceutical characterization and drug delivery. *Drug Deliv* 2005; 12:327-42.
11. Neudetker BA, Csoka AB, Stair Nawy S, Maibach HI, Stern R. Hyaluronan: biology, pathology and pharmacology. *Cosmetics & Toiletries* 2000;115:42-58.
12. Prestwich GD, Verduyck KP. Profiles therapeutic applications of hyaluronic acid and hyaluronan derivatives. *PSTT* 1998;1: 42-3.
13. Neudetker BA, Csoka AB, Stair Nawy S, Maibach HI, Stern R. Hyaluronan: metabolism and modulation of hyaluronan levels in skin. *Cosmetics & Toiletries* 2000;115:38-46.
14. Juhlin L. Hyaluronan in skin. *J Intern Med* 1997;242:61-6.
15. Sakai S, Yasuda R, Sayo T, Ishikawa O, Inoue S. Hyaluronan exist in the normal stratum corneum. *J Invest Dermatol* 2000;114:1184-7.
16. Rieger MM. Hyaluronic acid in cosmetics. *Cosmetics & Toiletries* 1998;113:35-42.
17. Takahashi Y, Ishikawa O, Katsuyuki O, Kojima Y, Igarashi Y, Miyachi Y. Disaccharide analysis of human skin glycosaminoglycans in sun-exposed and sun-protected skin of aged people. *J Dermatological Science* 1996;11: 129-33.
18. Bernstein EF, Underhill CB, Hahn PJ, Brown DB, Uitto J. Chronic sun exposure alters both the content and distribution of dermal glycosaminoglycans. *Br J Dermatol* 1996;135: 255-62.
19. King IA. Increased epidermal hyaluronic acid synthesis caused by four retinoids. *Br J Dermatol* 1984;110:607-8.
20. Lundin A, Berne B, Michaelson G. Topical retinoic acid treatment of photoaged skin: Its effects on hyaluronan distribution in epidermis and on hyaluronan and retinoic acid in suction blister fluid. *Acta Derm Venereol* 1992;72: 423-7.
21. Bernstein EF, Lee J, Brown DB, Yu R, Van Scott E. Glycolic acid treatment increases type I collagen mRNA and hyaluronic acid content of human skin. *Dermatol Surg* 2001;27:429-33.
22. Maibach HI. Hyaluronic acid and skin: wound healing and aging. *Int J Dermatol* 1996; 35: 539-44.
23. Fleischmajer R, Perlish JS, Bashey RI. Human dermal glycosaminoglycans and aging. *Biochim Biophys Acta* 1972;279:265-75.
24. Longas MO, Russel CS, He XY. Evidence for structural changes in dermatan sulfate and hyaluronic acid with aging. *Carbohydrate Research* 1987;159:127-36.
25. Campanile G, Grappone C, Dini G. Hyaluronic acid in cutaneous intrinsic aging. *Int J Dermatol* 1994;33:119-22.
26. Meyer LJM, Stern R. Age-dependent changes of hyaluronan in human skin. *J Invest Dermatol* 1994;102:385-9.
27. V.M.Goldberg, J.A. Buckwalter, "Hyaluronans in the treatment of osteoarthritis of the knee: Evidence for disease-modifying activity", *Osteoarthritis and Cartilage* 2005;13:216-24.
28. Luo Yi, Kirker KR, Prestwich GD. Cross-linked hyaluronic acid hydrogel films: new biomaterials for drug delivery. *J Controlled Release* 2000;69:169-84.
29. Contreras MJF, Soriono MMJ, Dieguez AR. In vitro percutaneous absorption of all-trans retinoic acid applied in free form or encapsulated in stratum corneum lipid liposomes. *Int J Pharmaceutics* 2005;297:134-45.

30. Barbault- Foucher S, Gref R, Russo P, Guechot J, Bochet A. Design of poly-ε-caprolactone nanospheres coated with bioadhesive hyaluronic acid for ocular delivery. *J Controlled Release* 2002;83:365-75.
31. Kim SJ, Hahn SK, Kim MJ, Kim DH, Lee YP. Development of a novel sustained release recombinant human growth hormone using sodium hyaluronate microparticles. *J Controlled Release* 2005;104:323-35.
32. Kim MR, Park TG. Temperature-responsive and degradable hyaluronic acid/Pluronic composite hydrogels for controlled release of growth hormone. *J Controlled Release* 2002;80: 69-77.
33. Kim A, Checkla DM, Dehazya P, Chen W. Characterization of DNA-hyaluronan matrix for sustained gene transfer. *J Controlled Release* 2003;90:81-95.
34. Valenta C. The use of mucoadhesive polymers in vaginal delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 2005;57:1692-712.
35. Cho KY, Chung TW, Kim BC, et al. Release of ciprofloxacin from poloxamer-graft-hyaluronic acid hydrogels in vitro. *Int J Pharmaceutics* 2003;260:83-91.
36. Gebauer K, Brown P, Varigos G. Topical diclofenac in hyaluronan gel for the treatment of solar keratoses. *Australas J Dermatol* 2003;44:40-5.
37. Rivers JK, Arlette J, Shear N, Guenther L, Carey W, Poulin Y. *Br J Dermatol* 2002;146:94-100.
38. Rivers JK, Mclean DI. An open study to assess the efficacy and safety of topical 3% diclofenac in a 2.5% hyaluronic acid gel for the treatment of actinic keratoses. *Arch Dermatol* 1997;133:1239-42.
39. Brown TJ, Alcorn D, Robert J, Fraser E. Absorption of hyaluronan applied to the surface of intact skin. *J Invest Dermatol* 1999;113: 740-6.
40. Brown MB, Hanpanitcharoen M, Martin GP. An in vitro investigation into the effect of glycosaminoglycans on the skin partitioning and deposition of NSAIDs. *Int J Pharmaceutics* 2001;225:113-21.
41. Chen WYJ, Abatangelo G. Functions of hyaluronan in wound repair. *Wound Rep Reg* 1999;7:79-89.
42. Burd DAR, Greco RM, Regauer S, Longaker MT, Siebert MT, Garg HG. Hyaluronan and wound healing: a new perspective. *Br J Plast Surg* 1991;44:579-84.
43. Abatangelo G, Martelli M, Vecchia P. Healing of hyaluronic acid-enriched wounds: histological observations. *J Surg Research* 1983;35: 410-6.
44. S.Cattaruzza, R. Perris, "Proteoglycan control of cell movement during wound healing and cancer spreading", *Matrix Biology* 2005;24: 400-17.
45. Casado FJ, Nusimovich AD. LMW hyaluronic acid to induce epidermal regeneration. *D&CI*; 1991:30-4.
46. Maio M. The minimal approach: an innovation in facial cosmetic procedures. *Aesth Plast Surg* 2004;28:295-300.
47. Narins RS, Brandt F, Leyden J, Lorenc P, Rubin M, Smith S. A randomized, double-blind, multicenter comparison of the efficacy and tolerability of Restylane versus zyplast for the correction of nasolabial folds. *Dermatol Surg* 2003;29:588-95.
48. Micheels P. Human anti-hyaluronic acid antibodies: is it possible? *Dermatol Surg* 2001;27: 185-91.
49. Lowe NJ, Maxwell A, Lowe P, Duick MG, Shah R. Hyaluronic acid skin fillers: adverse reactions and skin testing. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:930-3.
50. Rongioletti F. Granulomatous reaction after intradermal injections of hyaluronic acid gel. *Arch Dermatol* 2003;139:815-6.