

Hiyalüronik Asit ve Tıbbi Önemi

Hyaluronic Acid and Medicinal Importance

■ Büşra FENDOĞLU^a,
 ■ Didem ŞÖHRETOĞLU^a,
 ■ Ayşe KURUÜZÜM UZ^a

^aFarmakognozi AD,
 Hacettepe Üniversitesi
 Eczacılık Fakültesi,
 Ankara, TÜRKİYE

Received: 05.09.2018
 Received in revised form: 22.10.2018
 Accepted: 07.11.2018
 Available online: 05.12.2018

Correspondence:
 Ayşe KURUÜZÜM UZ
 Hacettepe Üniversitesi
 Eczacılık Fakültesi,
 Farmakognozi AD, Ankara,
 TÜRKİYE/TURKEY
 aysekuruuzumuz@gmail.com

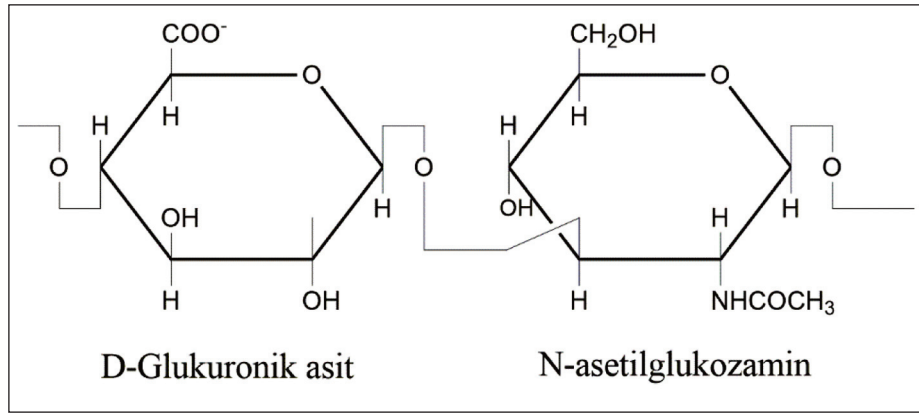
ÖZET Hyalüronik asit; omurgalıların epitelyal, nöral ve bağ dokularının hücre dışı matrisinde bulunan bir polisakarittir. Yüksek nem tutma, biyouyumluluk ve viskoelastisite özellikleri nedeni ile dünya çapında yüksek ticari değeri olan çeşitli farmasötik, biyomedikal ve kozmetik ürünlerin önemli bir bileşeni hâline gelmiştir. Günümüzde antiinflamatuvar ve antiödem özelliklerinden dolayı oftalmoloji, dermatoloji, ortopedi ve romatoloji alanlarında sıklıkla kullanılmakta olup, son zamanlarda diş hekimliğinde de kullanımı bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hyalüronik asit; biyolojik ürün; glikozaminoglikan

ABSTRACT Hyaluronic acid is a polysaccharide found in the extracellular matrix of the epithelial, neural, and connective tissues of the vertebrates. Because of its high moisture retention, biocompatibility and viscoelastic properties, this polymer has become a major component of major pharmaceutical, biomedical and cosmetic products with high commercial value worldwide. Due to its antiinflammatory and anti-edematous properties today, it is frequently used in ophthalmology, dermatology, orthopedics and rheumatology fields and has also recently been used in dentistry.

Keywords: Hyaluronic acid; biological products; glycosaminoglycans

Columbia Üniversitesinde biyokimyacı olan (1934) Karl Meyer ve John Palmer tarafından, büyükbaş hayvan gözünün vitröz kısmından daha önce bilinmeyen bir madde izole edilmiştir. Bu maddenin birinin üronik asit olan iki şeker molekülü içermesi nedeni ile, Yunanca “hyalos” (camsı, cam gibi, şeffaf) ve üronik asit terimlerinin birleşmesi sonucu oluşturdukları “hiyalüronik asit” (HA) adını önermişlerdir.¹ 1940’lı yıllara gelindiğinde, diğer hayvanlardan izole edilmiş olsa da kimyasal yapısı net olarak ancak 1950’li yıllarda aydınlatılmıştır. Asit olarak izole edilmiş, fakat fizyolojik koşullarda tuz yapısında olduğu saptanmıştır (sodyum hiyalüronat). “Hiyalüronan” terimi, uluslararası polisakarit adlandırmasıyla uyumlu olarak 1986 yılında tanıtılmış ve molekülün alabileceği farklı formları da kapsayacak şekilde özdeşleştirilmiştir.² Negatif yüklü, yüksek molekül ağırlıklı, lineer yapılı, glukozaminoglikan yapılı bir mukopolisakarittir. D-glukuronik asit ve N-asetilglukozamin ünitelerinin $\beta(1\rightarrow3)$ ve $\beta(1\rightarrow4)$ glikozidik bağlarıyla birleşmesiyle oluşan oldukça stabil bir yapıdır (Şekil 1).³ Tedavi amaçlı kullanımını 1960’lı yıllarda başlamış olup, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından dolgu uygulamalarında kullanımına izin verilmiştir.



ŞEKİL 1: Hiyalüronik asit.

HA, göreceli olarak değişik miktarlarda olsa da insanlar ve hayvanların tüm dokularında bulunmaktadır. Tüm türlerde ve doku tiplerinde aynı kimyasal yapıda bulunmaktadır. Bağ dokusu, sinoviyal sıvı, gözün vitrözü ve göbek kordonu gibi hayati dokuların hücre dışı matriksini oluşturan bir glikozaminoglikandır.⁴ Ekstraselüler matriks ve periküler matrikste bulunmasının yanı sıra intraselüler olarak da bulunduğu gösterilmiştir. HA, eklemlerde kıkırdak yapısının önemli bir parçasıdır. HA, kıkırdak hücreleri olan kondrositleri çevrelemekte ve su tutma potansiyeli ile eklemleri basınca karşı dirençli hâle getirmektedir. Yaşla birlikte eklemlerde HA miktarı azalmaktadır. Kayganlaştırıcı etkisinin yanı sıra, serbest radikallerin yol açtığı oksidatif hasara karşı koruyucu bir etkiye ve yaraların iyileşmesi üzerindeki potansiyel etkisi ile birlikte antiinflamatuvar özelliklere de sahiptir. Akciğer, böbrek, beyin ve kas dokusunda da önemli miktarda bulunmaktadır.

Bu çalışmada, günümüzde HA'nın tedavide ve kozmetolojide sıklıkla kullanılmasından hareketle; kimyasal yapısı, biyosentezi ve biyodegradasyonu, elde edilişi, biyolojik fonksiyonları, kullanım alanları ve toksisitesi konusunda var olan bilimsel bilgilerin derlenmesi amaçlanmıştır.

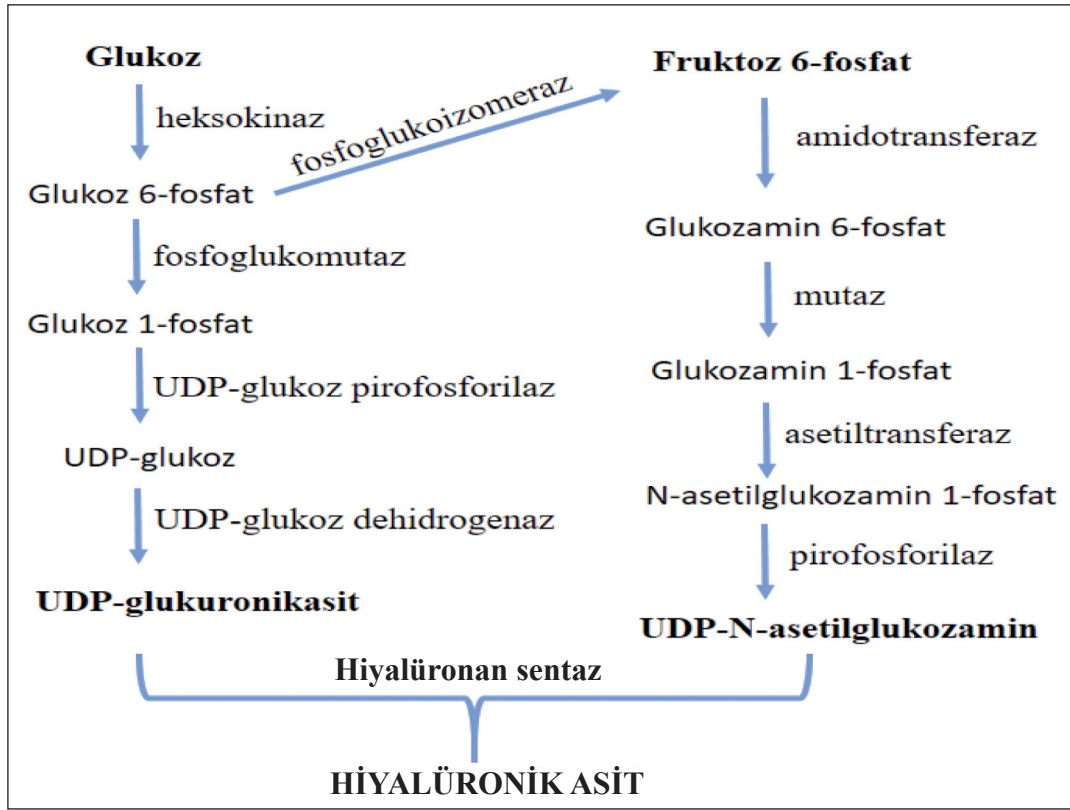
BIYOSENTEZ VE BİYODEGRADASYON

HA'nın hücresel sentezi özgün ve yüksek kontrollü bir süreçtir. Çoğu glukozaminoglikanın sentezi hücrenin golgi aygıtlarınca gerçekleştirilmektedir. Biyosentezi için üridin difosfo-glukuronik asit [üridin difosfat (UDP-glukuronik asit)] ve UDP-N-ase-

tilglukozamin gibi aktive edici öncül bileşiklere ihtiyaç duyulmaktadır. UDP-glukuronik asit glikozdan, UDP-N-asetilglukozamin ise fruktoz-6-fosfattan başlayan ardışık birkaç reaksiyonla sentezlenmektedir.⁵ Son olarak, bir tür integral membran proteini olan hiyalüronan sentaz enzimi ile HA sentezi gerçekleştirilmektedir (Şekil 2). Bir HA zincirinin disakkaritlerle uzaması için hiyalüronan sentazın en az altı farklı fonksiyonu yerine getirmesi gerekmektedir. HA sentezi hücre içinde gerçekleştirilmesine rağmen HA zinciri plazma membranı dışına da çıkabilmektedir.⁶

HA, memelilerde yoğun olarak deride sentezlenmektedir. Derideki bu sentezin hızının çeşitli faktörlerden etkilendiği saptanmıştır. Çevresel ve biyolojik faktörler vücuttaki HA miktarını değiştirebilmektedir. Güneş ışını, sitokinler, düşük pH, meyve asitleri, lipopolisakkaritler sentezlenme hızını artırır iken; glukokortikoidler, östrojen ve düşük sıcaklık, sentezlenme hızını azaltabilmektedir. Yaşlanmanın ise sentezlenme hızını değiştirmediği veya azalttığı gözlenmiştir.⁷

Memelilerde HA'nın biyodegradasyonu üç tür enzim aracılığıyla gerçekleştirilmektedir. Bunlar; hiyalüronidaz (hiyaz), β -D-glukuronidaz ve β -N-asetil glukozaminidaz enzimleridir. Bu enzimler çeşitli formlarda, hücre içinde ve serumda bulunmaktadır. Genel olarak hiyaz, yüksek molekül ağırlıklı HA'yı daha küçük oligosakkaritlere ayırır iken, β -D-glukuronidaz ve β -N-asetilglukozaminidaz, oluşan bu oligosakkaritlerin indirgen olmayan terminal şekerlerini çıkararak daha küçük parçalara ayırmaktadır.⁸ Bozunma ürünleri olan oligosakka-



ŞEKİL 2: Hiyalüronik asitin bakteriler ve omurgalılardaki biyosentez yolağı.

ritler ve çok düşük molekül ağırlıklı hiyalüronan, aynı zamanda proanjyogenik özellik göstermektedir.⁹

Hiyalüronidaz, interstisyel bariyerin önemli bir bileşeni olan HA'nın hidrolizini katalize ederek viskozitesini düşürmektedir. Böylece doku geçirgenliğini artırmaktadır. Bu nedenle hiyalüronidaz, bazı ilaçların dağılımını artırmak ve dokulara ulaşmasını hızlandırmak amacıyla tedaviye ek olarak kullanılabilir. Örneğin; oftalmik cerrahide lokal anestetiklerle birlikte yaygın olarak kullanılmaktadır. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* ve *Clostridium perfringens* gibi bazı bakteriler vücut dokularındaki hareketliliğini artırmak için hiyalüronidaz üretmektedirler. Bu durum, bağışıklık sisteminin fagositleri tarafından tanınmalarını önleyen antijenik bir maskelenme olarak da kabul edilmektedir.^{10,11-14}

İZOLE EDİLDİĞİ KAYNAKLAR

Polisakaritlerin, özellikle glikozaminoglikanlar gibi doğal biyoaktif bileşiklerin terapötik potansi-

yelleri birçok araştırmayla incelenmektedir ve bu aktiviteleri sayesinde yeni terapötiklerin geliştirilmesine olanak sağlamaktadırlar.¹⁵ Özellikle HA'nın hem klinikte hem kozmetolojide kullanılıyor olması HA üzerinde yapılan araştırmaları ve doğal olarak izole edilmesine verilen önemi artırmıştır. HA farklı birçok kaynaktan izole edilmektedir (Tablo 1). HA izolasyonu için genellikle horoz ibiği, omurlilik, deri ve eklem sıvısı gibi çeşitli kaynaklar veya bakteriler kullanılır iken; son zamanlarda yapılan çalışmalarda, HA'nın deniz canlılarından da izole edildiği görülmektedir.¹⁶ Fermantasyon yoluyla mikroorganizmalardan elde edilen HA'nın moleküler saflığı oldukça yüksektir.¹⁷ İzole edildiği kaynağın türüne göre de moleküler boyutu değişmektedir.¹⁸

BİYOLOJİK FONKSİYONLARI VE KULLANIM ALANLARI

HA, günümüzde tıp alanında antiinflamatuvar ve antiödematöz özelliklerinden dolayı oftalmoloji (katarakt cerrahisi), dermatoloji (estetik olarak geçici deri doldurucusu), ortopedi (diz osteoartriti) ve ro-

TABLO 1: Hiyalüronik asit izolasyonunda kullanılan kaynaklar.

İzole edildiği kaynak	Doku/vücut sıvısı
Horoz	Horoz ibiği ¹⁹
İnsan	Göbek kordonu, sinoviyal sıvı, vitröz humor, dermis, epidermis, idrar, serum ²⁰⁻²⁶
Sıçan	Akciğer, böbrek, beyin, karaciğer, aköz humor ²⁴⁻³¹
Büyükbaş hayvanlar	Sığır burun kıvrığı ³²
Koyun	Eklem sıvısı, medulla korteks, akciğer ³³⁻³⁵
Tavşan	Renal papilla, böbrek, vitröz, renal korteks, kas, karaciğer, aköz humor ³⁶⁻⁴⁰
Bakteri	<i>Streptococcus</i> türleri ⁴¹

matoloji (romatoid artrit) dallarında sıklıkla kullanılmaktadır.⁴² Diş hekimliğinde kullanımı çok yeni olmakla birlikte: temporomandibuler eklem osteoartrit tedavisinde, ülseratif lezyonların tedavisinde ve cerrahi operasyonlarda kullanılmaktadır.⁴³

HA'nın çeşitli biyolojik fonksiyonları bulunmaktadır. Bunlar arasında; eklem sinoviyal sıvısı ve göz vitröz sıvısı gibi sıvı bağ dokularının elastoviskozitesini korumak, doku hidrasyonunun kontrolü ve su transportu, ekstraselüler matrikste proteoglikanların supramoleküler birleşimini sağlamak yer almaktadır. Ayrıca, vücut homeostazında, bağışıklık sisteminde, mitoz, tümör gelişimi ve metastaz, migrasyon ve inflamasyonda düzenleyici rolleri mevcuttur. Anne ile fetus arasındaki ilişkiyi düzenleyen göbek kordonunda bol miktarda bulunmaktadır. Kaydırıcı özelliğiyle kasların, eklemlerin ve tendonların hareketinde görev almaktadır.^{2,44,45}

HA, doğadaki en hidrofilik moleküllerden biridir, suda çok iyi çözünmekte ve suya güçlü bir şekilde bağlanarak dokulara hacim kazandırmaktadır. Öyle ki 1 g HA 6 L suyu bağlayabilme kapasitesine sahiptir.⁴⁶ Yapısı gereği ve dokulara oldukça uyumlu olması cilt bakım ürünlerinde de mükemmel bir nemlendirici olarak kullanılmasına olanak sağlamaktadır.

Biyouyumlu olması ve immünojenik olmaması ile birlikte HA'nın eşsiz viskoelastik doğası klinikte, farmasötik teknolojide ve kozmetolojide yaygın olarak kullanılmasına olanak sağlamaktadır. Farmasötik amaçlarla; oftalmik yolla uygulanan ilaçların gözde tutunma sürelerini artırıcı, nazal ve pulmoner yolla uygulanan ilaçların çözünme hızlarını düzenleyici, implante ilaç moleküllerini taşıyıcı ve çözünme hızlarını düzenleyici ve

parenteral uygulamalarda lipozomal tutunmayı hızlandırıcı olarak ve gen tedavisinde koruma ve hedeflemede kullanılabilir. ⁴⁷

Embriyo implantasyon çalışmalarında, in vitro fertilizasyonda kültür ortamı olarak kullanılan albumin yerine HA kullanılabilir. ^{48,49} Kandan elde edilen albumin, prion ve virüslerle kontamine olabilmekte ve potansiyel olarak hastalık bulaştırma riski taşımaktadır. HA'nın albumine alternatif olarak kullanılabilir olması bu riskleri de ortadan kaldırmaktadır.

HA, normal fizyolojik koşullar altında, 1,4-4 mg/mL arasında değişen konsantrasyonlarda bulunan sinoviyal sıvının başlıca bileşenlerinden biridir. Osteoartrit hastalığında eklemlerdeki HA konsantrasyonu ve/veya molekül ağırlığı çeşitli nedenlerden dolayı azalabilmektedir. Bu durum, sinoviyal sıvının viskoelastisitesinde değişikliklere ve eklemlerde fonksiyon kayıplarına neden olmaktadır. Bu nedenle eklemlere saflaştırılmış yüksek molekül ağırlıklı HA enjeksiyonu ile eklemlerde istenen reolojik özellikler geri kazandırılmakta ve osteoartritin semptomları hafifletilebilmektedir. ⁵⁰ HA'nın intraartiküler enjeksiyonu Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, Japonya ve Avrupa Birliği'nin bazı bölgeleri de dâhil olmak üzere birçok ülkede osteoartrit tedavisi için onaylanmıştır. Ülkemizde de bu uygulama için farklı molekül ağırlığında HA içeren ticari ürünler bulunmaktadır.

Göz cerrahisinde HA, intraoküler lenslerin implantasyonunu kolaylaştırması ve cerrahi işlemlerde yaraların iyileştirilmesi ve rejeneratif süreçlerin hızlandırılması amacıyla viskoelastik jel olarak kullanılmaktadır. ^{50,51} HA'nın suyu bağlama özelliği, onu suni gözyaşları için ideal bir bileşen

hâline getirmekte ve piyasada mevcut bulunan bazı gözyaşı damlalarında yer almaktadır. HA, viskoelastik bir madde olarak davranmasının yanı sıra; korneal, nazal mukozal, diyabetik ayak ve venöz bacak ülseri gibi yaraların iyileştirilmesinde de biyolojik etkinliğe sahiptir.⁴⁷

Nisin (antimikrobiyal bir peptit), çözelti veya jel formunda antimikrobiyal bir biyopolimer elde etmek için HA'ya bağlanmıştır. Bu modifiye HA, test edilen üç bakteri türünde güçlü antimikrobiyal özellik sergilemiştir. HA'nın yaralar için sargı bezlerinde, kontakt lenslerde, kontakt lensler için temizleme solüsyonları ve kozmetik formülasyonlar gibi çeşitli ürünlerde bakteriyel kontaminasyonu önlemek için potansiyel bir materyal olarak kullanılabilirliği kanıtlanmıştır.⁵²

Son zamanlarda HA, kardiyovasküler uygulamalarda da oldukça efektif bulunmuştur. HA, antiadeziv özelliklerinden dolayı vasküler greftler ve stentler gibi kardiyovasküler implantların kan ile uyumlarını artırmaktadır. Örneğin; çapraz bağlı HA ile kaplanmış biyomateryal yüzeyler, platelet adezyonunu ve tromboz oluşumunu azaltmaktadır.⁸ Ayrıca, sülfatlanmış HA türevlerinin heparin benzeri özellikler göstererek kan pıhtılaşmasını engellediği gözlenmiştir.⁵³

Çeşitli tümör hücrelerinde HA miktarının arttığını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Hem HA'nın hem de hiyaluronidazlar gibi eliminasyon

enzimlerinin, kanser ilerlemesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. HA; hücre büyümesi, farklılaşması ve metastaz gibi ekstraselüler matriks içindeki çeşitli fonksiyonlardan sorumludur. HA sentezinin aşırı ekspresyonu sonucu HA düzeylerinin artmasının tümör hücrelerinin büyümesine ve metastazın hızlanmasına yol açtığı gösterilmiştir.³⁷ HA, sindirim sistemi kanserlerinde de çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptir (Tablo 2). Bu tür tümörlerin özellikle CD44 gibi HA-spesifik reseptörlerin aşırı ekspresyonuyla ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Bu nedenle HA-modifiye ilaç dağıtım sistemlerinin ve nanomateryallerin sindirim sistemi kanserlerinin tedavisinde tümör hücrelerini hedeflemede kullanılabilirliği düşünülmektedir.^{54,55}

Son yıllarda HA, dermatolojide ve kozmetolojide de oldukça ilgi görmektedir. HA, ciltte ve yumuşak bağ dokularında yüksek miktarda bulunmaktadır. Derinin en önemli yapısını oluşturan HA doku onarımını da düzenlemektedir. Cildimiz aşırı ultraviyole B ışınlarına maruz kaldığında ve buna bağlı güneş yanığı ile deride inflamasyon geliştiğinde dermiste HA yapımı durmakta ve HA yıkımı artmaktadır. Dermatolojide yara iyileştirici olarak kullanılmaktadır. Doku onarımında ve rejenerasyonunda oldukça etkili olduğundan yaraların iz bırakmadan iyileşmesini de sağlamaktadır. Deri ülserleri, atopik dermatit, kuruluk, kızarıklık gibi daha birçok deri hastalıklarının tedavisinde oldukça etkili bulunmaktadır.⁷⁰ Kozmetolojide HA; yaşlanma

TABLO 2: Sindirim sistemi kanserlerinde HA ve parçalanmış HA'nın etkileri.

Biyolojik işlev	HA	Parçalanmış HA	İlişkili olduğu kanser
Tümör büyümesi	Artırır	Azaltır	Pankreas ve kolorektal kanser ⁵⁶⁻⁵⁸
Tümör metastazı	Artırır	Azaltır	Kolorektal kanser, mesane kanseri ^{59,60}
Endotelial hücre proliferasyonu	Azaltır (in vitro) ⁵⁹	Stimüle eder (in vitro) ⁶¹	-
Anjiyogenez	-	İndükler	Kolorektal kanser ⁶²
Lenfanjiyogenez	-	Artırır	Hepatoselüler karsinoma ve kolorektal kanser ⁶³
Dendritik hücreler	-	Aktive eder ⁶⁴	-
Büyüme faktörü, sitokin ve kemokin ekspresyonu	-	İndükler ⁶⁵	-
CD44 yarılmaması	-	İndükler	Pankreas kanseri ⁶⁶
Epitelyal-mezenkimal dönüşüm	İndükler	-	Pankreas ve kolorektal kanser ⁶⁷
Kemoradyorezistans	İndükler	-	Kolorektal kanser ⁶⁸
Kök hücre benzeri özellikler	İndükler	-	Kolorektal kanser ⁶⁹

belirtilerinin giderilmesinde, dudak ve göz çevresindeki kırışıklıklarda, dermal dolgu materyali olarak kullanılmaktadır.⁴ Ayrıca; dudak büyütme, elmacık kemiklerinin belirginleştirilmesi gibi estetik amaçlarla da kullanılmaktadır.⁷¹

İSTENMEYEN ETKİLERİ

HA tüm canlılarda bulunan doğal bir bileşendir; biyouyumludur, parçalanabilir, viskoelastik ve uygun higroskopik özelliklere sahiptir. Bu nedenle ciddi yan etkilere neden olmamaktadır. Fakat enjeksiyon yoluyla olan uygulamalarda bazı yan etkileri gözlenmiştir. Bunlar; inflamasyon, kızarıklık, kaşıntı, şişlik, hassasiyet, granülatöz reaksiyon gibi bazı doku reaksiyonlarıdır. Bu yan etkiler genelde hafiftir ve kısa sürede geçmektedir.⁴

Sitotoksitesi açısından incelendiğinde HA'nın, oldukça biyouyumlu olduğu ve sitotoksik etkilerinin olmadığı gözlenmiştir.⁷² Türler arası yapısal benzerliğinin olması ve kan bileşenleriyle zayıf etkileşimi nedeni ile antijenik etkiler göstermemektedir ve immünojenik değildir.⁷³

HA ile yapılan çeşitli çalışmalarda mutajenik etki gözlenmemiştir. Epidural olarak uygulanan HA, tavşanlarda nörotoksositeye neden olmamıştır.⁷⁴ Aynı şekilde üreme sistemine olan etkisi, hayvan deneyleriyle insanlara uygulanan dozların 11 kat fazlası intraartriküler enjeksiyon uygulanarak incelendiğinde, üreme sistemi üzerinde de herhangi bir toksik etkisi gözlenmemiştir. Doğurganlığa veya hayvan fetüsüne de zararlı bir etkisi olmamıştır.⁴

TARTIŞMA VE SONUÇ

HA (hiyalüronan), tüm omurgalı canlı organizmaların epitelyal, nöral ve bağ dokularının hücre dışı matrisinde bulunan bir polisakarittir. Horoz ibiği, bakteriler, deniz canlıları, omurilik, deri ve eklem sıvısı gibi farklı birçok kaynaktan izole edilmektedir. HA'nın büyük ölçekli üretimi, hayvan dokularından ekstraksiyon ve *Streptococcus*'tan bakteriyel ekspresyon ile yapılmaktadır.

Organizmanın oluşumunda oldukça önemli bir role sahiptir. Bağ dokusu, sinoviyal sıvı, gözün vitrözü ve göbek kordonu gibi dokuların hücre dışı matriksini oluşturmakta, ayrıca periküler ve intra-

selüler olarak da bulunmaktadır. HA, memelilerde yoğun olarak deride sentezlenmektedir. Güneş ışını, sitokinler, düşük pH, meyve asitleri, lipopolisakaritler sentezlenme hızını artırır iken; glukokortikoidler, östrojen, düşük sıcaklık azaltabilmektedir. HA'nın biyodegradasyonu hiyalüronidaz, β -D-glukuronidaz ve β -N-asetil glukoz aminidaz enzimleri aracılığıyla olmaktadır. Buzunma ürünleri olan oligosakaritler ve çok düşük molekül ağırlıklı hiyalüronan, aynı zamanda proanjyogenik özellik göstermektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, hem HA'nın hem de hiyalüronidazlar gibi eliminasyon enzimlerinin, kanser ilerlemesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Hiyalüronidaz, HA'nın viskozitesini düşürmekte ve geçirgenliğini artırmaktadır. Bu özelliğinden dolayı HA, bazı ilaçların dağılımını artırmak ve dokulara ulaşmasını hızlandırmak amacıyla da kullanılmaktadır.

HA, dünya çapında birçok üründe 20 yılı aşkın bir süredir kullanılmaktadır. Özellikle son yıllarda tedavide, farmasötik teknolojide ve kozmetolojide yaygın olarak değerlendirildiği gözlenmektedir. Embriyo implantasyon çalışmalarında *in vitro* fertilizasyon sırasında kültür ortamı olarak kullanılan albumin yerine; osteoartrit semptomlarını hafifletmede, göz cerrahisinde, estetik cerrahide, yara iyileştirilmesinde, antimikrobiyal biyopolimer eldesinde, kardiyovasküler implantların kan ile uyumlarını artırmada, dermatolojide birçok hastalıkta, kozmetolojide dolgu maddelerinde ve cilt bakım ürünlerinde kullanılmaktadır. İlaç üretimi için ticari olarak temin edilebilen çeşitli HA türevleri ve çapraz bağlı HA materyalleri geliştirilmiştir. Bu materyaller; filmler, mikrosferler, lipozomlar, fiberler ve hidrojeller gibi farklı formlarda olabilmektedir.

Son zamanlarda, HA'nın ilaç teknolojisinde, tedavide ve kozmetolojide kullanımını, canlılarda bulunan doğal bir bileşen olarak ciddi yan etkilere sebep olmaması nedeni ile de artmıştır. Üzerinde daha kapsamlı ve yeni biyolojik fonksiyonlarının keşfedileceği ileri araştırmalara hâlen ihtiyaç duyulmaktadır. Günümüz teknolojisine ve gerekliliklerine uygun ürün geliştirme çalışmaları için de uygun bir materyal olmaya devam edecektir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üye liği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.

KAYNAKLAR

- Meyer K, Palmer JW. The polysaccharide of the vitreous humor. J Biol Chem. 1934;107:629-34.
- Balazs EA, Laurent TC, Jeanloz RW. Nomenclature of hyaluronic acid. Biochem J. 1986;235(3):903. [Crossref] [PMC]
- Scott JE, Heatley F. Hyaluronan forms specific stable tertiary structures in aqueous solution: a C-13 NMR study. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999;96(9):4850-5. [Crossref]
- Beasley KL, Weiss MA, Weiss RA. Hyaluronic acid fillers: a comprehensive review. Facial Plast Surg. 2009;25(2):86-94. [Crossref]
- Tsepilov RN, Beloded AV. Hyaluronic acid-an "old" molecule with "new" functions: biosynthesis and depolymerization of hyaluronic acid in bacteria and vertebrate tissues including during carcinogenesis. Biochem (Mosc). 2015;80(9):1093-108. [Crossref]
- Heldermon C, DeAngelis PL, Weigel PH. Topological organization of the hyaluronan synthase from Streptococcus pyogenes. J Biol Chem. 2001;276(3):2037-46. [Crossref]
- 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(2):255-62. [Crossref]
- Leach JB, Schmidt CE. Hyaluronan. In: Wnek GE, Bowlin GL, eds. Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical Engineering. 1st ed. New York: Marcel Dekker; 2004. p.779-89.
- Mio K, Stern R. Inhibitors of the hyaluronidases. Matrix Biol. 2002;21(1):31-7. [Crossref]
- Ponnuraj K, Jedrzejak MJ. Mechanism of hyaluronan binding and degradation: structure of Streptococcus pneumoniae hyaluronate lyase in complex with hyaluronic acid disaccharide at 1.7 Å resolution. J Mol Biol. 2000;299(4):885-95. [Crossref]
- Lokeshwar VB, Schroeder GL, Carey RI, Soloway MS, Iida N. Regulation of hyaluronidase activity by alternative mRNA splicing. J Biol Chem. 2002;277(37):33654-63. [Crossref]
- El Hajjaji H, Cole AA, Manicourt DH. Chondrocytes, synoviocytes and dermal fibroblasts all express PH-20, a hyaluronidase active at neutral pH. Arthritis Res Ther. 2005;7(4):R756-68. [Crossref]
- Girish KS, Kemparaju K. Inhibition of Naja naja venom hyaluronidase: role in the management of poisonous bite. Life Sci. 2005;78(13):1433-40. [Crossref]
- Kim E, Baba D, Kimura M, Yamashita M, Kashiwabara S, Baba T. Identification of a hyaluronidase, Hyal5, involved in penetration of mouse sperm through cumulus mass. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102(50):18028-33. [Crossref]
- Senni K, Pereira J, Gueniche F, Delbarre-Ladrat C, Siquin C, Ratskol J, et al. Marine polysaccharides: a source of bioactive molecules for cell therapy and tissue engineering. Mar Drugs. 2011;9(9):1664-81. [Crossref]
- Giji S, Arumugam M. Isolation and characterization of hyaluronic acid from marine organisms. Adv Food Nutr Res. 2014;72:61-77. [Crossref]
- Balazs EA, Band P. Hyaluronic acid: its structure and use. Cosmet Toilet. 1984;99:65-72.
- Brown MB, Jones SA. Hyaluronic acid: a unique topical vehicle for the localized delivery of drugs to the skin. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2005;19(3):308-18. [Crossref]
- Kang DY, Kim WS, Heo IS, Park YH, Lee S. Extraction of hyaluronic acid (HA) from rooster comb and characterization using flow field-flow fractionation (FFF) coupled with multi-angle light scattering (MALS). J Sep Sci. 2010;33(22):3530-6. [Crossref]
- Hadidian Z, Pirie NW. The preparation and some properties of hyaluronic acid from human umbilical cord. Biochem J. 1948;42(2):260-5. [Crossref]
- Balazs EA, Watson D, Duff IF, Roseman S. Hyaluronic acid in synovial fluid. I. molecular parameters of hyaluronic acid in normal and arthritic human fluids. Arthritis Rheum. 1967;10(4):357-76. [Crossref]
- Nishikawa S, Tamai M. Ultrastructure of hyaluronic acid and collagen in the human vitreous. Curr Eye Res. 1996;15(1):37-43. [Crossref]
- Postlethwaite AE, Smith GN Jr, Lachman LB, Endres RO, Poppleton HM, Hasty KA, et al. Stimulation of glycosaminoglycan synthesis in cultured human dermal fibroblasts by interleukin 1. Induction of hyaluronic acid synthesis by natural and recombinant interleukin 1s and synthetic interleukin 1 beta peptide 163-171. J Clin Invest. 1989;83(2):629-36. [Crossref]
- Akiyama H, Saito M, Qiu G, Toida T, Imanari T. Analytical studies on hyaluronic acid synthesis by normal human epidermal keratinocytes cultured in a serum-free medium. Biol Pharm Bull. 1994;17(3):361-4. [Crossref]
- Toyoda H, Motoki K, Tanikawa M, Shinomiya K, Akiyama H, Imanari T. Determination of human urinary hyaluronic acid, chondroitin sulphate and dermatan sulphate as their unsaturated disaccharides by high-performance liquid chromatography. J Chromatogr. 1991;565(1-2):141-8. [Crossref]
- Deutsch HF. Some properties of a human serum hyaluronic acid. J Biol Chem. 1957;224(2):767-74.
- Nettelbladt O, Bergh J, Schenholm M, Tengblad A, Hällgren R. Accumulation of hyaluronic acid in the alveolar interstitial tissue in bleomycin-induced alveolitis. Am Rev Respir Dis. 1989;139(3):759-62. [Crossref]
- Hällgren R, Gerdin B, Tufveson G. Hyaluronic acid accumulation and redistribution in rejecting rat kidney graft. Relationship to the transplantation edema. J Exp Med. 1990;171(6):2063-76. [Crossref]
- Bignami A, Asher R. Some observations on the localization of hyaluronic acid in adult, newborn and embryonal rat brain. Int J Develop Neurosci. 1992;10(1):45-57. [Crossref]
- Fraser JR, Alcorn D, Laurent TC, Robinson AD, Ryan GB. Uptake of circulating hyaluronic acid by the rat liver. Cellular localization in situ. Cell Tissue Res. 1985;242(3):505-10. [Crossref]

31. Kuhlman RE, Kaufman HE. A microchemical study of the aqueous humor enzyme-protein interrelations. *Arch Ophthalmol*. 1960;63(1):41-6. [[Crossref](#)]
32. Cleland RL, Sherblom AP. Isolation and physical characterization of hyaluronic acid prepared from bovine nasal septum by cetylpyridinium chloride precipitation. *J Biol Chem*. 1977; 252(2):420-6.
33. Fraser JR, Kimpton WG, Pierscionek BK, Cahill RN. The kinetics of hyaluronan in normal and acutely inflamed synovial joints: observations with experimental arthritis in sheep. *Semin Arthritis Rheum*. 1993;6 Suppl 1:9-17. [[Crossref](#)]
34. Dicker SE, Franklin CS. The isolation of hyaluronic acid and chondroitin sulphate from kidneys and their reaction with urinary hyaluronidase. *J Physiol*. 1996;186(1):110-20. [[Crossref](#)]
35. Lebel L, Smith L, Risberg B, Gerdin B, Laurent TC. Effect of increased hydrostatic pressure on lymphatic elimination of hyaluronan from sheep lung. *J App Physiol*. (1985) 1988;64(4):1327-32. [[Crossref](#)]
36. Farber SJ, vag Praag D. Composition of glycosaminoglycans (mucopolysaccharides) in rabbit renal papillae. *Biochim Biophys Acta*. 1970;208(2):219-26. [[Crossref](#)]
37. Necas J, Bartosikova L, Brauner P, Kolar J. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. *Vet Med*. 2008;53(8):397-411. [[Crossref](#)]
38. Dwyer TM, Banks SA, Alonso-Galicia M, Cockrell K, Carroll JF, Bigler SA, et al. Distribution of renal medullary hyaluronan in lean and obese rabbits. *Kidney Int*. 2000;58(2):721-9. [[Crossref](#)]
39. Takagaki K, Nakamura T, Majima M, Endo M. Isolation and characterization of a chondroitin sulfate-degrading endo-beta-glucuronidase from rabbit liver. *J Biol Chem*. 1988;263(15): 7000-6.
40. Laurent UB, Fraser JR. Turnover of hyaluronate in the aqueous humour and vitreous body of the rabbit. *Exp Eye Res*. 1983;36(4):493-503. [[Crossref](#)]
41. Seastone CV. The virulence of group C haemolytic streptococci of animal origin. *J Exp Med*. 1939;70(4):361-78. [[Crossref](#)]
42. Aslan M, Simsek G, Dayi E. The effect of hyaluronic acid-supplemented bone graft in bone healing: experimental study in rabbits. *J Biomater Appl*. 2006;20(3):209-20. [[Crossref](#)]
43. Çakır O, Kazancıoğlu HO, Ak G. [Hyaluronic acid in dentistry]. *Istanbul Univ Dishekim Fak Derg*. 2011;45(1):37-41.
44. Turley EA, Noble PW, Bourguignon LY. Signaling properties of hyaluronan receptors. *J Biol Chem*. 2002;277(7):4589-92. [[Crossref](#)]
45. Hascall VC, Majors AK, De la Motte CA, Evanko SP, Wang A, Drazba JA, et al. Intra-cellular hyaluronan: a new frontier for inflammation? *Biochim Biophys Acta*. 2004; 1673(1-2):3-12. [[Crossref](#)]
46. Sutherland IW. Novel and established applications of microbial polysaccharides. *Trends Biotechnol*. 1998;16(1):41-6. [[Crossref](#)]
47. Liao YH, Jones SA, Forbes B, Martin GP, Brown MB. Hyaluronan: pharmaceutical characterization and drug delivery. *Drug Deliv*. 2005;12(6):327-42. [[Crossref](#)]
48. Simon A, Safran A, Revel A, Aizenman E, Reubinoff B, Porat-Katz A, et al. Hyaluronic acid can successfully replace albumin as the sole macromolecule in a human embryo transfer medium. *Fertil Steril*. 2003;79(6):1434-8. [[Crossref](#)]
49. Gardner DK, Rodrigez-Martinez H, Lane M. Fetal development after transfer is increased by replacing protein with the glycosaminoglycan hyaluronan for mouse embryo culture and transfer. *Hum Reprod*. 1999;14(10):2575-80. [[Crossref](#)]
50. Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl*. 1993;20:3-9.
51. Ghosh S, Jassal M. Use of polysaccharide fibres for modern wound dressings. *Ind J Fibre Textile Res*. 2002;27:434-50.
52. Lequeux I, Ducasse E, Jouenne T, Thebault P. Addition of antimicrobial properties to hyaluronic acid by grafting of antimicrobial peptide. *Eur Polym J*. 2014;51:182-90. [[Crossref](#)]
53. Barbucci R, Magnani A, Casolaro M, Marchettini N, Rosi C, Bosco M. Modification of hyaluronic acid by insertion of sulfate groups to obtain a heparinlike molecule. Part I. Characterization and behavior in aqueous solution towards H⁺ and Cu²⁺ ions. *Gazz Chim Ital*. 1995;125:169-80.
54. Wu RL, Huang L, Zhao HC, Geng XP. Hyaluronic acid in digestive cancers. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017;143(1):1-16. [[Crossref](#)]
55. Kim JH, Moon MJ, Kim DY, Heo SH, Jeong YY. Hyaluronic acid-based nanomaterials for cancer therapy. *Polymers*. 2018;10(10):1133. [[Crossref](#)]
56. Scaife CL, Shea JE, Dai Q, Firpo MA, Prestwich GD, Mulvihill SJ. Synthetic extracellular matrix enhances tumor growth and metastasis in an orthotopic mouse model of pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(6):1074-80. [[Crossref](#)]
57. Seufferlein T, Duceux M, Hidalgo M, Prager G, Van Cutsem E. More than a gel- hyaluronic acid, a central component in the microenvironment of pancreatic cancer. *European Oncology & Haematology*. 2018;14(1):40-4. [[Crossref](#)]
58. Golshani R, Lopez L, Estrella V, Kramer M, Iida N, Lokeshwar VB. Hyaluronic acid synthase-1 expression regulates bladder cancer growth, invasion, and angiogenesis through CD44. *Cancer Res*. 2008;68(2):483-91. [[Crossref](#)]
59. Bullard KM, Kim HR, Wheeler MA, Wilson CM, Neudauer CL, Simpson MA, et al. Hyaluronan synthase-3 is upregulated in metastatic colon carcinoma cells and manipulation of expression alters matrix retention and cellular growth. *Int J Cancer*. 2003;107(5):739-46. [[Crossref](#)]
60. Kim HR, Wheeler MA, Wilspn CM, Iida J, Eng D, Simpson MA, et al. Hyaluronan facilitates invasion of colon carcinoma cells in vitro via interaction with CD44. *Cancer Res*. 2004;64(13):4569-76. [[Crossref](#)]
61. Gao F, Liu Y, He Y, Yang C, Wang Y, Shi X, et al. Hyaluronan oligosaccharides promote excisional wound healing through enhanced angiogenesis. *Matrix Biol J*. 2010;29(2):107-16. [[Crossref](#)]
62. Liu D, Pearlman E, Diaconu E, Guo K, Mori H, Haqqi T, et al. Expression of hyaluronidase by tumor cells induces angiogenesis in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(15):7832-7. [[Crossref](#)]
63. Guo LX, Zou K, Ju JH, Xie H. Hyaluronan promotes tumor lymphangiogenesis and intralymphatic tumor growth in xenografts. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2005;37(9): 601-6. [[Crossref](#)]
64. Termeer CC, Hennies J, Voith U, Ahrens T, Weiss JM, Prehm P, et al. Oligosaccharides of hyaluronan are potent activators of dendritic cells. *J Immunol*. 2000;165(4):1863-70. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
65. David-Raoudi M, Tranchepain F, Deschrevel B, Vincent JC, Bogdanowicz P, Boumediene K, et al. Differential effects of hyaluronan and its fragments fibroblasts: relation to wound healing. *Wound Repair Regen*. 2008;16(2):274-87. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
66. Sugahara KN, Hirata T, Hayasaka H, Stern R, Murai T, Miyasaka M. Tumor cells enhance their own CD44 cleavage and motility by generating hyaluronan fragments. *J Biol Chem*. 2006;281(9):5861-8. [[Crossref](#)]
67. Kulti A, Zhao C, Singha NC, Zimmerman S, Osgood RJ, Symons R, et al. Accumulation of extracellular hyaluronan by hyaluronan synthase 3 promotes tumor growth and modulates the pancreatic cancer microenvironment. *BioMed Res Int*. 2014;2014:817613. [[Crossref](#)]
68. Shen YN, Shin HJ, Joo HY, Park ER, Kim SH, Hwang SG, et al. Inhibition of HAS2 induction enhances the radiosensitivity of cancer cells via persistent DNA damage. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;443(3):796-801. [[Crossref](#)]

69. Ju SY, Chiou SH, Su Y. Maintenance of the stemness in CD44(+) HCT-15 and HCT-116 human colon cancer cells requires miR-203 suppression. *Stem Cell Res.* 2014;12(1):86-100. [[Crossref](#)]
70. Kavasi RM, Berdiaki A, Spyridaki I, Corsini E, Tsatsakis A, Tzanakakis G, et al. HA metabolism in skin homeostasis and inflammatory disease. *Food Chem Toxicol.* 2017;101:128-38. [[Crossref](#)]
71. de Maio M. The minimal approach: an innervation in facial cosmetic procedures. *Aesthetic Plast Surg.* 2004;28(5):295-300. [[Crossref](#)]
72. Jansen K, van der Werff JF, van Wachem PB, Nicolai JP, de Leij LF, van Luyn MJ. A hyaluronan-based nerve guide: in vitro cytotoxicity, subcutaneous tissue reactions, and degradation in the rat. *Biomaterials.* 2004;25(3):483-9. [[Crossref](#)]
73. Amarnath LP, Srinivas A, Ramamurthi A. In vitro hemocompatibility testing of UV-modified hyaluronan hydrogels. *Biomaterials.* 2006;27(8):1416-24. [[Crossref](#)]
74. Lim YJ, Sim WS, Kim YC, Lee SC, Choi YL. The neurotoxicity of epidural hyaluronic acid in rabbits: a light and electron microscopic examination. *Anesth Analg.* 2003;97(6):1716-20. [[Crossref](#)]