

Hyaluronik Asit Preparatları

HYALURONIC ACID PREPARATIONS

Pınar ÖZTAŞ*, Emel ÇALIKOĞLU**

* Uz.Dr., Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

**Yrd.Doç.Dr., Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, ANKARA

Özet

Hyaluronik asit içeren ürünler, hem dermatolojide hem de kozmetolojide giderek daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu makalede, hyaluronik asitin yapısı, kullanım alanları yumuşak doku artırımı amacıyla kullanılan ticari preparatları ve yan etkileri özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hyaluronik asit, Dermatoloji, Kozmetoloji, doku artırımı

T Klin Kozmetoloji 2003, 4:36-39

Summary

Hyaluronic acid is widely used in dermatology and cosmetology. In this review, the structure, indications commercial preparations used in soft tissue augmentation and side effects of hyaluronic acid are summarized.

Key Words: Hyaluronic acid, dermatology, Cosmetology, Tissue augmentation

T Klin J Cosmetol 2003, 4:36-39

Hyaluronik Asit

I. Giriş

Hyaluronik asit (HA), memeli dermisinde bulunan, D-glukuronik asit ve N-asetil-d-glukozaminin oluşturduğu lineer polisakkarid yapısında bir maddedir. HA, bağ dokusu ara maddesinin temel yapı taşıdır. Elastovisköz ortam sağlayan bu bileşimin içine diğer bağ doku yapıları yerleşir. HA'nın su tutucu özelliği nedeniyle, derinin turgorunun sağlanmasında önemli görevleri vardır. Fetal deride oldukça fazla bulunan bu madde, yaşla beraber azalır (1).

II. Hyaluronik Asitin kullanım Alanları

HA dermatolojide, nemlendirici olarak, yara iyileşmesini hızlandırmak amacıyla ve dolgu maddesi olarak kullanılmaktadır (2).

1. Hyaluronik asitin nemlendirici olarak kullanılması

Sağlıklı deri yüzeyinin nemlendirilmesini humektan adı verilen ve kendi molekül ağırlıklarına göre daha fazla su tutabilen hidrofilik maddeler sağlarlar. Gliserin ve glikol gibi alışılmış

humektanlar yerine son yıllarda büyük moleküllü HA ve mukopolisakkaridler kozmetik kullanım alanına girmiştir. Bu maddeler stratum korneuma penetre olamazlar, ancak yüzeyde yarı geçirgen bir tabaka oluşturup deri yüzeyinden su buharlaşmasını engelleyerek etkilerini gösterirler. Kozmetik ürünler içerisinde (kremler vs.) deriye uygulandığında, deride tutulan su, stratum korneumun üst tabakalarını yumuşatır (2).

2. Hyaluronik asitin yara iyileşmesi üzerine olan etkileri

HA'nın yara iyileşmesi üzerindeki etkileri de bildirilmiştir. Bu madde fibrin oluşumunu stimüle eder, nötrofil ve makrofajların fagositik aktivitelerini artırır ve fibroblastlardan kemotaktik faktörlerin salınmasını artırır. Ayrıca yara iyileşmesinin granülasyon aşamasında kollajen liflerin artmasını sağlar. Liguori ve arkadaşlarının (3) yaptığı bir çalışmada, HA içeren kremlerin radyodermatit tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, bu maddenin bacak ve dekubit ülseri tedavisinde granülasyon dokusunu artırıcı ve re-epitelizasyon sürecini hızlandırıcı özellikleri bilinmektedir. Bu-

run mukozasındaki ülserlerin tedavisinde, konvansiyonel yöntemlere göre HA içeren kremlerle yara iyileşmesinin daha hızlı olduğu bildirilmiştir (4).

3. Hyaluronik asitin dolgu maddesi olarak kullanılması

HA'in en önemli kozmetik kullanım alanlarından biri olan yumuşak doku artırımı teknikleri, 100 yıldan daha uzun süredir üzerinde uğraşılan bir konudur. Bilinen en eski artırımı tekniği, hastanın kendi yağ dokusunun enjeksiyonu ile gerçekleştirilen doku genişletilmesidir. Bin dokuz yüzlü yılların başında sıkça kullanılan parafin uygulaması ise günümüzde, yabancı cisim granülomu oluşturma yan etkisi yüzünden terk edilmiştir. Parafinin yerini silikon alsa da, tam saflaştırılmamış silikon uygulaması, zamanla değerini yitirmiş ve bu maddenin Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı iptal edilmiştir (5).

Özellikle yüz üst yarısındaki kırışıklıkların tedavisinde oldukça başarılı sonuçlar elde edilen Botulinum toksini (Botox®)'nin kullanımının yaygınlaşmasından sonra, yüzün alt yarısında da en az Botox kadar etkili yöntemlerin araştırılması yoluna gidilmiştir. Bu amaçla, kollajen ve HA enjeksiyonları, özellikle ilerleyen yaş ile ortaya çıkan dejeneratif değişikliklerin gizlenmesinde kullanılmaktadır.

HA içeren preparatlar, hyaluronan polimer moleküllerinin çapraz bağlanması ile oluşan molekül ağırlığı yüksek maddelerdir. HA, enjeksiyon sonrasında, dermiste hızla parçalanıp, lenfatikler ile ortamdan uzaklaştırılır ve karaciğerde parçalanır. Saf HA enjeksiyonu sonrası çok kısa sürede fagositoz izlenir (6). Ticari preparatların polimerik yapıları sebebiyle dokuda kalma süreleri daha uzundur, ancak bunlar da benzer yollarla parçalanır. Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda HA'in enjeksiyondan 12 ay sonra bile %75 oranında dokuda bulunabildiği saptanmıştır (6).

Yumuşak doku artırımı amacıyla kullanılan hyaluronik asit preparatları

a. Hylaform gel®

Hylaform gel® henüz FDA onayı almamış, ancak Amerika Birleşik Devletleri (ABD) haricinde

özellikle Avrupa ülkelerinde en çok kullanılan HA preparatıdır. Horoz ibiğinden üretilir ve özellikle yüz ve dudak hacim genişletilmesi amacıyla kullanılır. Hylan Rofilan Gel® ise yine FDA onayı almamış, kimyasal bileşikler yerine doğal asit maddeler ile çapraz bağ oluşturmuş bir üründür. Achyal® ise HA'in %1 sodyum tuzu solüsyonudur. 2.5 ml'lik 30 gauge enjektörler içinde hazır halde bulunur. Oda ısısında saklanabilir ve raf ömrü 3 yıldır.

b. Restylane®

Restylane® FDA onayı almamış olan ancak Avrupa ülkelerinde birkaç yıldır kullanılan, bakteriyel (streptokok) orijinli bir üründür. Hylaform gelden daha yüksek HA konsantrasyonuna sahiptir. 0.7 ml'lik hazır enjektörler içerisinde 20 mg/ml dozunda HA içerir. Daha ince çizgiler için kullanılan 32-gauge iğneli Restylane-fine® ile derin uygulanan 27.5-gauge iğneli Perlane® de henüz FDA onayı almamıştır (5). Hylaform ile Restylane'in estetik sonuçlarının karşılaştırılması ile ilgili olarak yapılan araştırma sonuçları oldukça yetersizdir. Buna rağmen, Restylane'in daha çok allerjik reaksiyona yol açabileceği düşünülmektedir. Bu durumun, Restylane üretiminde, bakteriyel fermentasyon aşamasında oluşan eksternal proteinlerin ürün içinde fazla miktarda kalmasından kaynaklandığı savunulmaktadır (6).

c. DermaLive® ve Derma Deep®

Son zamanlarda kullanıma giren DermaLive®, hücre kültüründe üretilmiş olan saf HA ile akrilik hidrojel bileşiminden oluşmuştur. Öncelikle, agar jelde Streptococcus equi üretilir. Üretilen bakteri, HA salgılayabildiği özel besi yerine konulur. HA üretildikten sonra da, bakterilerin tahrip olması için ısı uygulanır. Eklenmiş olan akrilik jel, ürünün dokuda daha uzun süre kalmasına olanak sağlar. Bu akrilik jel, hidroksietil metakrilat ve etilmetakrilatın kopolimeridir ve kolay parçalanmadığından uzun süre dokuda kalabilir. İşlem öncesi test edilmesi gerekmez. DermaLive®'in 0.8 ml'lik hazır şekilde 27.5 gaugelik preparatları mevcuttur. Derma Deep® ise ürünün 1.2 ml'lik ve 26.5 gaugelik preparatıdır. "DermaLive", dermis ile hipodermis sınırına yapılırken, "DermaDeep"

hipodermise yada subperiostal alana yapılır. Ürünün yumuşak viskozitesi nedeniyle özellikle nazolabial uygulama sonrası hastanın yüzünde mimik değişikliği görülmez. Hayvan modellerinde uygulandığında, bir ay sonra, uygulanan partiküllerin arasında fibroblast ağırlıklı hücrel infiltrat izlenir. Enjekte edilen materyalin arasındaki bağ dokunun genişlemesi zamanla artar. İnflamatuvar infiltrat yoktur. Uygulamadan 6 ay sonra implantasyon sahasında neovaskülarizasyon izlenir. “DermaLive” uygulaması için kontrendike olan bölgeler, bukkal mukozaya, periorbital bölge ve özellikle perioral lazer tedavisi sonrasında üst dudak etrafındaki vertikal sulkuslardır. Bu maddenin, hipertrofik skar gelişimine yatkın olan, immünstimüle ya da deprese edici tedavi alan ve öyküde astım gibi allerjik reaksiyon tarif eden hastalarda kullanımı kontrendikedir. DermaLive ile ilgili olarak hasta memnuniyetinin değerlendirildiği bir araştırmada, hastaların %88’i sonucu başarılı, %12’si ise başarısız bulmuştur (7).

III. Hyaluronik Asit Preparatlarının Yan Etkileri

HA uygulaması sırasında görülen yan etkiler arasında erken dönemde eritem, ödem ve ağrı ön plandadır. Ağrıyı önlemek amacıyla topikal anestetikler kullanılabilirse de, bu maddelerin kontakt reaksiyon yapıcı özelliğinin olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Uzun dönemli yan etkiler arasında, birkaç hafta ile birkaç ay içerisinde görülebilen gecikmiş hipersensitivite reaksiyonları ve yabancı maddenin cilt altına verilmesi ile birkaç ay ile birkaç yıl içerisinde gelişebilecek inflamatuar granülomlar sayılabilir. Bu komplikasyonların tedavisinde en sık kullanılan ajanlar intralezyonel steroidlerdir. Nadiren cerrahi nodül eksizyonuna gereksinim duyulabilir (7).

Hayvansal olmayan hyaluronik asitin kullanım endikasyonları, sığır kollajeninki ile aynıdır. HA, kollajen gibi fotoyaşlanmış deride oluşan çizgiler, dudak genişletme ve özellikle yüzdeki atrofik skarların tedavisinde kullanılır (8). Ancak bu iki maddenin arasındaki en önemli fark, bildirilen yan etki sıklığıdır. Yan etkiler kollajen uygulaması ardından %3-5 oranında izlenirken, HA yan etkile-

ri tek tek olgu sunuları şeklinde bildirilmiştir (1). Öte yandan kollajen tedavisi öncesinde yapılan deri testleri sonucu deri reaksiyonu gelişmeyen kişilerin de yaklaşık %1-4’ünde yan etkiler görülebilir (9). Ancak, son yıllardaki gelişmeler, HA için de işlem öncesi test yapılmasının gerekliliğini vurgulamaktadır (1). Lowe ve arkadaşlarının (8) gerçekleştirdiği çalışmada, HA uygulamasından sonra deri reaksiyonu izlenen hastalara test yapılmış, test sırasında 0.1 ml dolgu maddesini önkola intradermal olarak enjekte edildikten 5 ile 7 hafta sonra hafif inflamatuar nodülden abse formasyonuna kadar değişen ciddiyette geç tip reaksiyon saptanmıştır. Duranti ve arkadaşları (10) HA uyguladıkları 158 hastalık serilerinde hastaların %12-13’ünde erken, eritem, ödem ve lokal hassasiyet ile karakterize olan ve 1-3 günde gerileyen geçici yan etkiler izlemişlerdir.

Kavouni ve arkadaşları (11) ise ikinci defa perioral HA enjeksiyonu yapılan bir hastada enjeksiyon yerinde işlemden 3 gün sonra, eritemli şişlik ve nodözitelerin geliştiğini bildirilmişlerdir. Bu durum yazar tarafından olası antihyaluronik asit antikorlarının varlığına bağlanmıştır. Glabellar bölgeye HA enjeksiyonu sonrasında, sol dorsal nazal arter embolizasyonuna bağlı ülser gelişimi de rapor edilmiştir. Ancak ülser oluşumu HA’ya spesifik olarak yorumlanmamış, bu bölgeye uygulanan tüm dolgu maddeleri için benzer bir risk olduğu üzerinde durulmuştur (12). HA ile geç tip hipersensitivite ve abse benzeri uzun süreli komplikasyonlar (uygulamadan 2 ay sonra gelişen) da literatürde olgu sunuları şeklinde bildirilmektedir (13, 14).

Sonuç olarak önümüzdeki günlerde, özellikle polimer teknolojisindeki potansiyel gelişmeler, HA preparatlarının yan etkilerini azaltıp dokuda kalma sürelerini uzatabilir. Böylelikle, doğal ve ideale yakın yeni dolgu preparatları yakın gelecekte tedavide yerlerini alacaktır.

KAYNAKLAR

1. Friedman PM, Mafong EA, Kauvar AN, Geronemus RG. Safety data of injectable nonanimal stabilized hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. *Dermatol Surg* 2002; 28: 491-4.

2. Maes DH, Marenus KD. Cosmetology for normal skin. In: Baran R, Maibach HI, eds. *Cosmetic Dermatology*. First edition. Martin Dunitz Ltd, London, 1994: 77-110.
3. Liguori V, Guillemin C, Pesce GF, Mirimanoff RO, et al. Double-blind, randomized clinical study comparing hyaluronic acid cream to placebo in patients treated with radiotherapy. *Radiother Oncol* 1997; 42: 155-61.
4. Soldati D, Rahm F, Pashe P. Mucosal wound healing after nasal surgery. A controlled clinical trial on the efficacy of hyaluronic acid containing cream. *Drugs Exp Clin Res* 1999; 25: 253-61.
5. Klein AW. Skin filling. Collagen and other injectables of the skin. *Dermatol Clin* 2001; 19: 491-508.
6. Wall SJ, Adamson PA. Augmentation, enhancement, and implantation procedures for the lips. *Otolaringol Clin North Am* 2002; 35: 87-102.
7. Bergeret-Galley C, Latouche X, Illouz YG. The value of a new filler material in corrective and cosmetic surgery: DermaLive and DermaDeep. *Aesth Plast Surg* 2001; 25: 249-55.
8. Lowe NJ, Maxwell CA, Lowe P, Duick MG, et al. Hyaluronic acid skin fillers: Adverse reactions and skin testing. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 930-3.
9. Birol A, Bostancı S. Yumuşak doku artırım teknikleri. *Dermatoloji* 1999; 9: 112-20.
10. Duranti F, Salti G, Bovani B, Calandra M, et al. Injectable hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. A clinical and histologic study. *Dermatol Surg* 1998; 24: 1317-25.
11. Kavouni A, Stanec JJ. Human antihyaluronic acid antibodies. *Dermatol Surg* 2002; 28: 359-65.
12. Schanz S, Schippert W, Ulmer A, Rassner G, et al. Arterial embolisation caused by injection of hyaluronic acid (Restylane®). *Br J Dermatol* 2002; 146: 920-32.
13. Lupton JR, Alster TS. Cutaneous hypersensitivity reaction to injectable hyaluronic acid gel. *Dermatol Surg* 2000; 26: 135-7.
14. Shafir R, Amir A, Gur E. Long-term complications of facial injections with Restylane (injectable hyaluronic acid). *Plast Reconstr Surg* 2000; 106: 1215-16.

Geliş Tarihi: 14.08.2002

Yazışma Adresi: Dr.Pınar ÖZTAŞ

Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD, ANKARA
Çiftlik Cad. No: 57, 06510, Emek, ANKARA
poztas@yahoo.com