

Yumuşak Dokunun Arttırılması

SOFT TISSUE AUGMENTATION

Leslie BAUMANN*

* Yrd.Doç.Dr., Miami Üniversitesi Dermatoloji Bölümü, FLORIDA

© Baumann L. Soft Tissue Augmentation. In: Eken A, ed. Cosmetic Dermatology: Principles & Practice. 1.baskı. Hong Kong: Mc Graw Hill Co, 2002:155-72.

Yumuşak dokunun arttırılması işlemi, kozmetik cerrahide uzun süredir gündemdedir ve endikasyonları arasında kırışıklıklar, skarlar, atrofik alanlar ve dudak dolgunlaştırılması yer almaktadır. Geçen 20 yıl boyunca kozmetik endüstrisi, ideal bir dermal dolgu maddesi elde etmeyi amaçlamış, ancak halen tüm beklentileri tamamıyla karşılayabilen bir ürün satışı sunulamamıştır. İdeal bir dolgu maddesinin temini, uygulaması ve saklaması kolay olmalı; ekonomik olmalı; toksik ve karsinojen olmamalı; uzun süre dayanmalı; doğal bir görünüm sağlarken, alerjik/hipersensitivite reaksiyonlarına da yol açmamalıdır. Araştırmacılar, bu özelliklerin hepsine sahip ürünü hedeflemektedir. Eğer bu mümkün değilse, bu kriterleri taşıyan çeşitli sayıda enjektabil ürünlerin hastaların ihtiyacı ve beğenisine sunulması planlanmalıdır. Günümüzde halen tüm bu özelliklere sahip uygun materyal yoktur (Tablo 1).

Yumuşak dokunun arttırılmasını pratikte ilk uygulayan klinisyen Neuber'dir. Neuber, 1893'de kollardan aldığı yağ dokusunu yüzdeki defektlere transplante etmiştir (1). İlk kez Gensury, 1899'da parafini doku arttırıcı madde olarak kullanmış, daha sonra bu uygulama 1900'lerin başında popüler hale gelmiştir. 1902'de bir olgu sunumunda, parafin enjekte edilen alanlarda yabancı granülomlar oluştuğu bildirilmiş, bu granülomlar "parafinoma" olarak adlandırılmıştır. ABD'de 1920'li yıllardan sonra parafin enjeksiyonu, 1940-1950'li yıllardan sonra da silikon enjeksiyonları yaygınlaşmıştır. Silikonun da yabancı cisim granülomlarıyla ilişkisi bulunmuştur. 1970'li yıl-

larda Stanford Üniversitesi'ndeki araştırmacıların, hayvan ve insan kaynaklı kolajeni implante edilebilir madde olarak kullanmaya başlamalarıyla, yumuşak dokunun arttırılması üzerinde asıl buluşlarını yapmışlardır (2). Sığır ve insan kaynaklı kolajenler, günümüzde kullanılan en popüler implant/yumuşak doku arttırıcı materyallerdir.

Yumuşak dokunun arttırılması yöntemi, çeşitli uygun materyallerin dermise yerleştirilmesi olup, "dinlenmedeki kırışıklıklar/statik kırışıklıklar" için ideal bir tedavi alternatifidir. Son yıllarda insan kaynaklı dolgu maddeleri, hastalarda olduğu kadar uygulayıcılar arasında da büyük ilgi uyandırmıştır. Bu ürünler, sığır ve domuz kaynaklı kolajenden daha uzun süre dayanmakta olup, daha az alerjik özellik taşır. Bu bölümde, ABD'de kullanılmayan dolgu materyalleri de dahil olmak üzere halen uygulanmakta olan pek çok implant materyalin avantaj ve dezavantajları tartışılacaktır (Tablo 2).

Heterograft/Ksenograft

Sığır Kolajeni

Heterograft veya ksenograft; insan olmayan türlerden elde edilip, insanlarda kullanılır. Sığır kolajeni, sığır kolajen derivelere, hiyaluronik asit ürünleri, domuz kolajeni vb. ürünler bu tür implant ürünlerine örnektir.

Enjekte edilebilen sığır kolajeni içeren ürünler, Zyderm I, Zyderm II ve Zyplast (Collagen Aesthetics, McGhan Medical Corporation, Santa Barbara, CA) olup yumuşak doku arttırılmasında diğer materyallerden daha sık kullanılmaktadır. Bu ürünler, tüm yeni implantlarla kıyaslandığında standart hale gelmişlerdir. Zyderm I, 1977

Tablo 1. Uygun dolgu maddelerinin tüm listesi

Achyal	Gore-Tex
Alloderm	Human placental collagen
Artecoll	Hylaform Gel
Arteplast	Hylan Gel
Autologen	Ial-Systems
Biocell Ultravital	Isolagen
Bioplastique	Meta-Crill
Biopolymere	Newfill
Cosmoderm	Perlance
Cymetra	Permacol
Dermal Grafting	Plasmagel
Dermalive	Pms-350
Dermatologen	Polylactic acid
Dermaplant	Profill
Endoplast-50	Resoplast
Evolution	Restylane
Fascian	Reviderm
Fat	Silicone (Adatosil 5000, Silikon 1000)
Fibrel	SoftForm
Fibroquel	SoftForm
Gold threads	Zyderm ve Zyplast

yılında ilk enjektabil sığır kolajeni olarak tanıtılmış ve 1981'de Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onay almıştır. FDA, 1983'de Zyderm II ve 1985'te de Zyplast kolajeni onaylamıştır. Avrupa'daki sığır kolajen implant Resoplast (Rofil Medikal International BV,

Breda, Hollanda) ticari ismi altında kullanılmaktadır.

Bu dört heterograft implantın hepsi, sığır dermal kolajen süspansiyonudur. Kolajenin en antijenik olan telopeptidik yapısındaki son bölgesi pepsin sindirimi yoluyla uzaklaştırılır, ardından fosfatla tamponlanmış fizyolojik tuzlu su içinde, çeşitli konsantrasyonlarda süspansiyon haline getirilir. Zyderm I ile II arasındaki farklılık sadece kolajen konsantrasyonundadır (Zyderm I, 35 mg/cc ve Zyderm II, 65 mg/cc). Zyplast ise daha stabil bir ürün olup, içerdiği kolajen %0.0075'lik glüteraldehit ile çapraz bağlanır (her 35 mg glüteraldehit 1 cc kolajenle). Bu çapraz bağlanma sonucu kolajen liflerin güçlenerek, konak kolajenleri ile daha dayanıklı etkileşime girmesi sağlanır. Tüm bu ürünler içinde %0.3 oranında lidokain mevcut olup; enjeksiyonun ağrısını azaltarak, uygulamayı kolaylaştırır.

Endikasyonları

Zyderm I ve II, Horizontal alın çizgileri, glabellar çizgiler, perioral çizgiler gibi daha ince çizgilenme, yüzeysel kırışıklık ve skarlarda; Zyderm II ise yüksek konsantrasyonda kolajen içerdiği için daha derin kırışıklık ve skarların tedavisinde kullanılır. Zyplast; Nazolabial sulkus,

Tablo 2. Dermal dolgu maddelerinin önemli özellikleri

Ürün	Deri Testleri	Soğuk zincir	FDA Onayı	Süre
Heterograftlar				
Zyderm I&II	6 ve 2 hafta önce	Evet	Evet	2-4 ay
Zyplast	6 ve 2 hafta önce	Evet	Evet	4 ay
Resoplast	Evet	Evet	Hayır	Bilinmiyor
Artecoll	4 ve 2 hafta önce	Evet	Hayır	1 yıl (bilinmiyor)
Hylaform	Hayır	Hayır	Hayır	4 ay
Ial-Sistem	Hayır	Önerilmekte	Hayır	2-4 hafta
Restylane	Hayır	Hayır	Hayır	4 ay
Allograft				
Dermalogen	Hayır	Evet	Plan	4-6 ay
Cymetra	Hayır	Evet	Evet	4-6 ay
Otograft				
Otolog yağ	Hayır	Donmuş	Evet	> 1 yıl
Otologen	Hayır	Evet	Evet	> 18 ay
Isolagen	2 hafta önce	Evet	Evet	Bilinmiyor
Sentetikler				
Gore-Tex	Hayır	Hayır	Evet	Kalıcı
Silicone	Hayır	Hayır	Hayır	Kalıcı
Biopolymere III	Hayır	Hayır	Hayır	Kalıcı

marionette çizgileri, derin skarlar ve dudağın vermilion hattının dolgunlaştırılmasında tam bir düzelme sağlar. Derin izlerde Zyplast üzerine Zyderm I tabakası koymak gerekebilir. Düzelme geçicidir, çünkü konak kolajenleri, uygulamadan üç ile altı ay sonra sığır kolajeni ile enjeksiyon bölgesinden dermis içine doğru yer değiştirir (3). Bununla birlikte, 1990'ların başından günümüze kadar, sığır kolajeni ile tedavi edilen hastaların %30'u bazı düzelme etkilerinin 18 aya kadar devam ettiğini bildirmişlerdir (4).

Tedavi Tekrarı

Dermal defektlerin düzeltilmesinde kalıcılığın sağlanabilmesi için, belli aralıklarla kısa süreli uygulamalara gereksinim olabilir. Optimal düzelmeyi sağlamak için, hastadan hastaya ve uygulanan lokalizasyona göre değişmek üzere, üç ile 18 aylık aralarla, yenileme tedavileri planlanmalıdır. Zyplast, Zyderm'den daha uzun dayanır (5). Zyplast uygulanan hastaların çoğunun, tüm tedavi bölgelerine dört ay içinde yeni tedavi gerektirmektir.

Sığır Kolajen Alerjisi

Sığır kolajeninin uzun süreli kullanımı ve güvenli profili gözardı edilmemekle birlikte, dezavantajları çoktur. Bu dezavantajları arasında; ekonomik olmaması, alerji riski taşıması, pek çok ürünün soğukta saklanması ve hepsinde iki deri testi (tedaviden altı ve iki hafta önce olmak üzere) yapılması gerekliliği ve etkilerinin geçici oluşu sayılabilir. Tedavi öncesinde iki deri testinin yapılması, sığır kolajen implantlarının alerji riskini azaltmaktır (6) fakat riski tamamen elimine edememekte, hatta çoklu tedaviler sonrasında tekrar hipersensitivite gelişebilmektedir. Test bölgesinde eritem, kaşıntı veya dört günden fazla süren uzamış endürasyonun görülmesi halinde deri testi pozitif olarak yorumlanır. Bu türden reaksiyonlar testten altı saat, çoğu 48 saat veya dört hafta sonra da pozitifleşebilir. Deri testinin negatif olmasına rağmen, tedavide hipersensitivite yanıtının görülmesi olasılığı %1.3-%6.2 arasında değişmektedir (8). Bu nedenle dört hafta sonra ikinci bir deri testi yapılarak, duyarlı hastalarda yan etki olasılığını %0.5'e kadar indirmek olasıdır. Hastada herhangi bir kızarıklık,

kaşıntı veya ikinci testi takiben iki hafta boyunca kalıcı endürasyon olmaması halinde, sığır kolajen tedavileri en az alerji riski ile yapılabilir. Alerjik aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişirse dört ile 24 ay içinde genellikle kendiliğinden düzelir (9-11) (Şekil 1). Geçmişte hipersensitivite durumunda uygulanacak etkili bir tedavi olmamasına karşın, bir otör böyle bir durum gelişen hastasına oral siklosporin vererek 18 günde tamamen iyileşme kaydettiğini ve herhangi bir yan etki görmediğini bildirmiştir (12) (Şekil 2 ve 3).

Kanama/morarma, herpetik enfeksiyonlar, lokal bakteriyel enfeksiyonlar gibi sığır kolajen implantları tedavisi sonrasında alerji ile ilintisi olmayan, istenmeyen reaksiyonlar görülebilir. 1990 öncesinde Zyderm veya Zyplast ile tedavi edilen bireylerin %0.04'ünde enjeksiyon bölgelerinde kistlerin görüldüğü bildirilmiştir (13). Bu tür komplikasyonları önlemek amacıyla ürün sadece dermis içine enjekte edilmeli (14), oral HSV enfeksiyonu öyküsü olan hastalara antiviraller uygulanmalı ve glabellar bölgede Zyplast kullanımından kaçınılmalıdır. Bu bölgeye sadece Zyderm uygundur. Çünkü, bu bölgede arteriollerin kesişim alanı olması nedeniyle iskemik fenomene bağlı nekroz gelişebilir. Her ne kadar bazı klinisyenler sığır kolajeni enjeksiyonunun, polimiyozit ve dermatomiyozit gibi otoimmün hastalıklarının tetikleyebileceğini belirtse de çalışmalarda sığır kolajenine karşı



Şekil 1. Tek bir deri testi sonrası, farklı bir klinisyen tarafından tedavi edilen hastada kolajen hipersensitivite reaksiyonu.



Şekil 2. Siklosporin tedavisi öncesi kolajen hipersensitivite reaksiyonu. Lezyonlar alında ve glabellar alanda izlenmekte.

oluşan antikorların insan kolajeni ile çapraz aksiyona girmediği gösterilmiştir. Yine sığır kolajeninin insanda bağ dokusu hastalıklarına neden olmasının söz konusu olmadığı da bildirilmiştir (15,16).

Enjeksiyon Tekniği

Hastalar tedavinin on gün öncesinden itibaren morarma riskini engellemek amacıyla aspirin, nonsteroid antiinflatuvar ilaç (NSAIİ)'lar, E vitamini, yeşil çay ve mümkünse antikoagülan kullanımından kaçınmalıdır. Enjeksiyonlardan önce tedavi alanlarından makyaj çıkarılarak bölge temizlenmelidir. İstenirse tedavi alanlarına 30 dakika veya bir saat öncesinde EMLA, ELA-Max gibi lokal anestezik kremler uygulanabilir. Daha sonra tedavi uygulanacak bölge alkollü veya povidon-iyotlu solüsyonlu pedlerle temizlenmelidir. Enjeksiyon işlemi sırasında hastanın oturur pozisyonda olması önemlidir, böylece yer çekimine bağlı olarak kıvrıklıklar belirginleşir. 30 numaralı iğne kolajen enjektörüne takılır. Zyplast kullanırken, enjeksiyon açısı yaklaşık 45 derece olmalıdır. Otörler, enjeksiyonun başparmak üstünden ilerletilmesini, bu yolla uygun açının elde edilebileceğini ve materyalin uygun derinliğe ulaşabileceğini önermektedir (Şekil 4) (Bu enjeksiyon açısı, Dermalogen'deki ile aynıdır). Enjeksiyon işleminde ya "seri noktalama/seri delme" ve "lineer yol açma/tünel" tekniği ya da her ikisinin kombinasyonu tedavi edilecek alana göre seçilebilir.

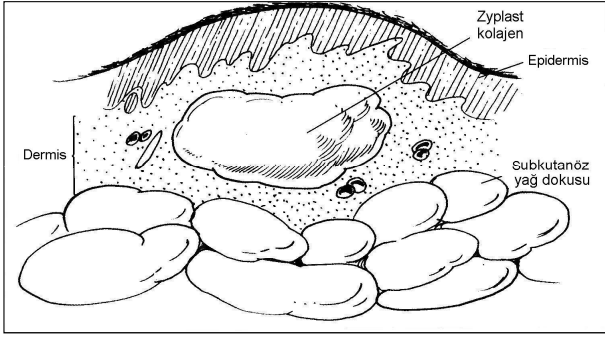


Şekil 3. Siklosporin 5 mg/kg/gün ile tedaviden onbir gün sonra kolajen hipersensitivite reaksiyonu. Lezyonlar düzleşmiş ve kızarıklık azalmıştır. Bir hafta sonra sadece hiperpigmentasyon kalmıştır.

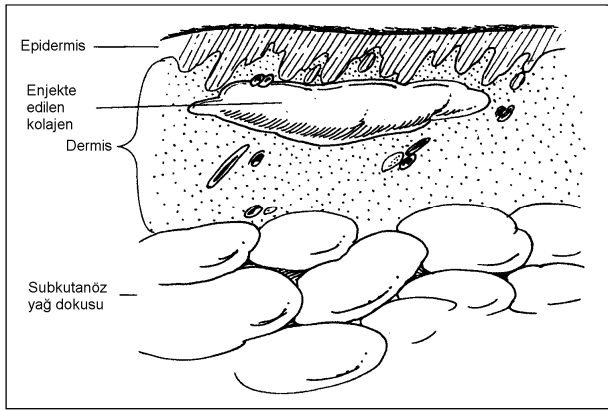
Zyplast, orta derminin hemen üstüne dir (Şekil 5); implant çok derine yerleştirilirse zelme kısa sürede kaybolur, tersine çok yüzeysel yerleştirilirse, ürün inci tanesi biçiminde dışarıdan gözle fark edilebilir. Zyplast enjeksiyonundan sonra, tedavi alanına hafif masaj uygulandığında, hem materyal istenilen pozisyonda yerleştirilmiş olur, hem de kabarıklık oluşumu engellenmiş olur. Bu uygulama özellikle ağız çevresi enjeksiyonlarında önemlidir. Derin çizgilerde, Zyplast enjeksiyonu üzerine Zyderm enjekte edilebilir. Zyderm, Zyplast'tan çok



Şekil 4. Zyplast ve Dermalogen, retiküler derminin üstüne 45 derecelik açı ile enjekte edilir. Baş parmak üzerinden uygulanan enjeksiyon bu açının oluşmasını kolaylaştırır.



Şekil 5. Zyplast veya Dermalogenin orta retiküler dermis içine uygun olarak yerleştirilmesi.



Şekil 6. Zyderm'in üst dermise uygun şekilde yerleştirilmesi.

daha yüzeysel enjekte edilir. Rengi daha şeffaf gündan, Zyplast enjeksiyonundaki gibi deriden fark edilmez. Zyderm yaklaşık 15 derecelik bir açıyla enjekte edilir, böylece materyal üst dermise yerleştirilmiş olur (Şekil 6). Yüzeysel kırışıklıklarda veya derin uygulanan Zyplast üzerine yüzeysel tabaka olarak yerleştirilebilir. Her ne kadar vermilion hattı tedavisinde en iyi seçenek Zyplast ise de dudak gövdesinde Zyderm daha doğal bir görünüm oluşturur. Dudaklar dışında, bu ürünlerle yeniden düzeltme gerekli değildir. Dudaklar hızla şişme eğilimindedir, bu nedenle isteğe bağlı şişen kısımlarda düzeltme yapılabilir.

Avantajları

Yukarıda bahsedildiği gibi, Zyderm ile Zyplast sığır kolajen implantları olup, az miktarda lidokain içerirler; böylece tedavi alanında kısmi ve geçici uyuşukluğa neden olurlar. Ağrı eşiği düşük

olan hastalara, enjeksiyon ağrısını azaltmak amacıyla topikal EMLA veya benzeri anestetik ürünler kullanılabilir. Nadiren izlenen kanamalara bağlı morarmalar beş ile yedi gün içinde düzelmesine rağmen, topikal K vitamini uygulaması ile bu süreci hızlandırmak mümkündür (17).

Özet

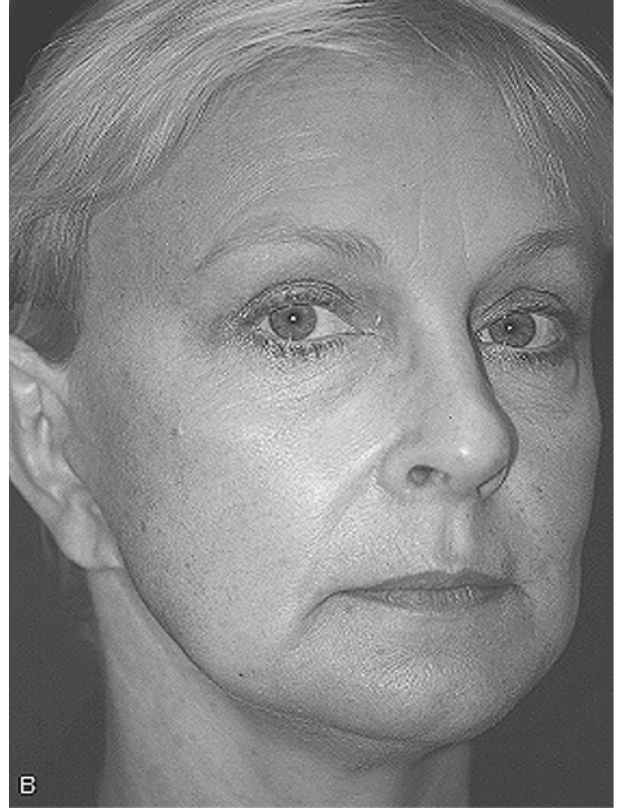
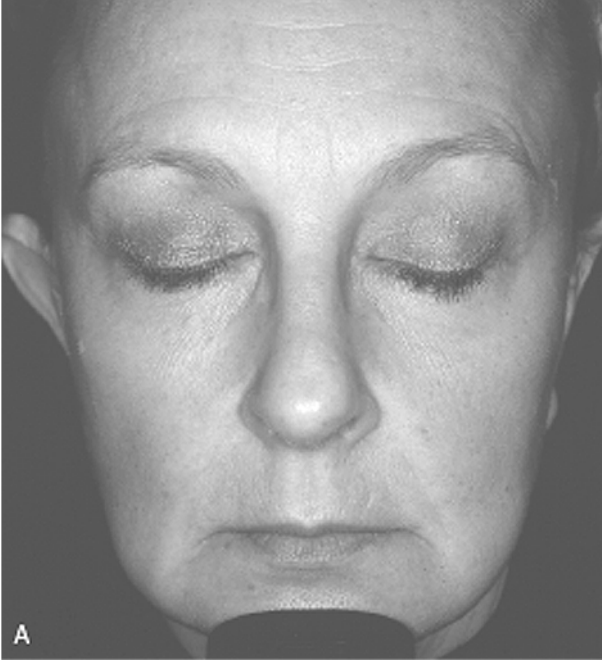
Sığır kolajeni ürünleri, yumuşak dokunun arttırılmasında sıklıkla kullanılan ürünler olup elde edilmesi ve enjeksiyonu kolaydır. Lidokain içerirler. Uygun deri testlerinin uygulanmasıyla alerjik reaksiyon insidansı azalmıştır, bugüne kadar bir milyondan fazla hastada kullanılmıştır. Bu ürünlerin güvenli profilleri ve son yirmi yıldır yayınlanan literatür bilgileri ışığı altında aşağıda sunulan ürünlerle karşılaştırıldığında, standart ürünler olarak kabul edilmektedirler (Şekil 7 ve 11).

Diğer Sığır Kolajeni Ürünleri

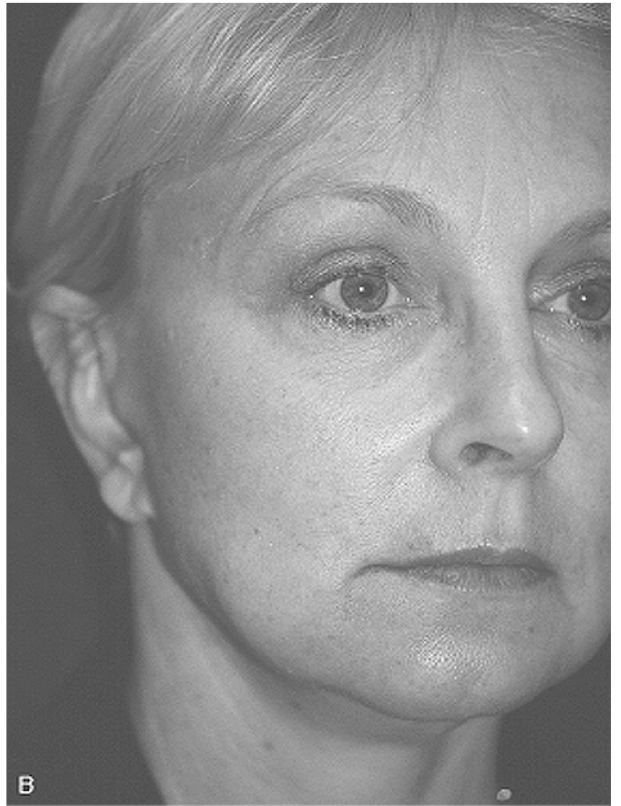
Resoplast; Avrupa'da kullanılan sığır kolajen solüsyonu olup %3.5 ve %6.5'lik konsantrasyonlarda kullanılmaktadır. Resoplast, Zyderm ve Zyplast'a çok benzer yapıdadır ve aynı teknikte uygulanır.

Artecoll; Artecoll (Rofil Medikal, Breda, Hollanda), polimetilmetilakrilat (PMMA) mikrosferlerini içeren yeni (Resoplast) enjektabil implant olup, bunlar sığır kolajen solüsyonunda asılı mikrosferler halindedir. Enjeksiyondan sonraki üç ay içinde, konak kolajeni sığır kolajeninin yerini alırken PMMA mikrosferleri yerinde kalır. Mikrosferler; inert ve biyolojik emilimi olmayan (non-biodegradable), diğer sığır kolajen ürünlerine göre teorik olarak uzun süreli düzelme etkisi sağlayan ürünlerdir. Tam bir düzelmenin sağlanması için iki veya üç kez yenileme tedavilerine ihtiyaç duyulabilir.

Bu üründe kullanılan Resoplast kolajeni, sadece süt ve sebzelerle beslenen, herhangi bir hormon veya antibiyotik verilmeyen altı aylık sığır yavrularından elde edilir. Solüsyonun hazırlanmasında, kolajen NaOH ile yıkanarak virüsler gibi kolajen olmayan proteinler elimine edilir. Materyalin sığır spongiform ensefaliti (bovin spongiform encephalitis, BSE) yönünden de araştırılarak negatif olduğu saptanır. Daha sonra, kolajen molekü-



Şekil 7. A ve B. Zyplast ile Zyderm tedavisi öncesi hasta.

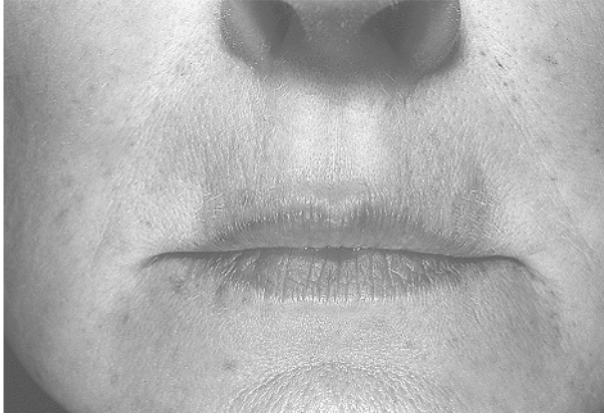


Şekil 8. A ve B. Zyderm ve Zyplast ile nasolabial kıvrımlar ve marionette çizgilerinin tedaviden bir hafta sonrası.

lünün telopeptid immünojenik son kısımları ayrıştırılarak çıkarılır ve antijeniteyi azaltmak amacıyla materyal süzülür. Düz PMMA mikrosferleri, ki



Şekil 9. Zyderm tedavisi öncesi hastanın ağız. Hastanın ağız köşelerinin aşağıya baktığına dikkat ediniz.



Şekil 10. Şekil 9'daki hasta, Zyplast ile tedaviden hemen sonra.

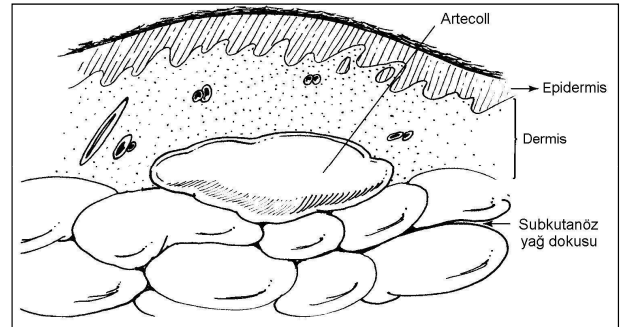
burada %3.5 kolajen vardır, solüsyona ilave edilir. Elli yıldan fazla süredir, kemik sementi ve dental protezler PMMA içermektedir. Mikrosferler 30-40 µm çapında olup, ürünün hareket etmesine veya fagosite edilmesine engel olurlar. Mikrosferler, iki ila dört ay içinde ince fibröz kapsül ile çevrelenirler ve kapsül oluşana kadar burada kalırlar. Enjeksiyon ağrısını azaltmak amacıyla ürüne %0.3'lük lidokain ilave edilmiştir. Artecoll, buzdolabında saklanmalıdır.

Enjeksiyon tekniği; Hastalar Zyderm ve Zyplast'da olduğu gibi hazırlanarak dik oturtulur. Artecoll endikasyonları, kırışıklıklar ve büyük skarların düzeltilmesi ve dudakın dolgunlaştırılma-

sıdır (18). Materyal, dermis ile subkutanöz yağ dokusu arasına yerleştirilir (Şekil 12). 27 numaralı iğne ile lineer yol açma/tünel tekniği kullanılarak uygulanır. Kabarıklıkları önlemek amacıyla dikkatli uygulanmalı ve ürünün doğru yerleştirilmiş olduğundan emin olunmalıdır. Bu materyalin enjeksiyonu için fazla basınca ihtiyaç vardır, fazla miktarda enjekte etmek kolaydır, bu nedenle enjeksiyon miktarı dikkatlice kontrol edilmeli, aşırı düzeltmeden (overcorrection) kaçınılmalıdır. Enjeksiyondan sonra tedavi edilen alanın çevresindeki dokuya uyum sağlaması için hafifçe masaj uygulanmalıdır. Klinisyen hastasını iki gün boyunca yakından takip etmeli, hasta da beş gün boyunca tedavi bölgesine hafif masaj uygulamaya devam etmelidir.



Şekil 11. Şekil 9 ve 10'daki hastanın bir hafta sonra görünümü. Düzeltme miktarı azalmıştır. Optimal sonuçlara ulaşmak için birinci haftada dudak kenarlarına yenileme enjeksiyonu yapılabilir.



Şekil 12. Artecoll'ün alt retiküler dermise uygun şekilde yerleştirilmesi.

Artecoll, saf sığır kolajen implantıyla karşılaştırıldığında, daha uzun süreli bir düzelme sağlamaktadır. Bir çalışmada, hastaların %91'inde implantasyondan sonra bir ile iki yıl arasında etkinin devam ettiği bildirilmiştir (19). Literatürde implantın yer değiştirdiğine veya geç alerjik reaksiyon oluştuğuna ait yayınlanmış bir olgu sunumu yoktur. Artecoll'un dezavantajları arasında; ürünün kompleks üretimine bağlı olarak ekonomik olmaması ve visköz materyali enjekte edebilmek için gerek duyulan iğnenin kalın olması nedeni ile işlemin daha travmatik olmasıdır. Dr. Carl Troilius tarafından açıklandığı gibi bu dolgu maddesinin "kalın bir iğneyle bile uygulanması zor olup, enjekte edilen hacmin kontrolü zordur." (20). Ödem, hassasiyet ve morarma ilk haftada ortaya çıkan diğer yan etkileridir. Granülom oluşumu da gözlenmiştir (21). Artecoll ile dudak dolgunlaştırılmasından dört ay sonra bir hastada kistik nodüller, kaşıntı ve ağrı (22); bir başka çalışmada hastaların %3'ünde implant düzensizliği tesbit edilmiş, bunun implantın yüzeysel yerleştirilmiş olmasına bağlı olduğu bildirilmiştir. Diğer sığır kolajen implantlarında olduğu gibi, tedaviden en az dört hafta önce deri testleri uygulanması, Zyderm ve Zyplast'ta olduğu gibi ikinci bir test yapılması da önerilmektedir. Artecoll; Kanada, Avrupa ve Güney Amerika'da uygulanmaktadır fakat ABD'de henüz FDA onayı almamıştır.

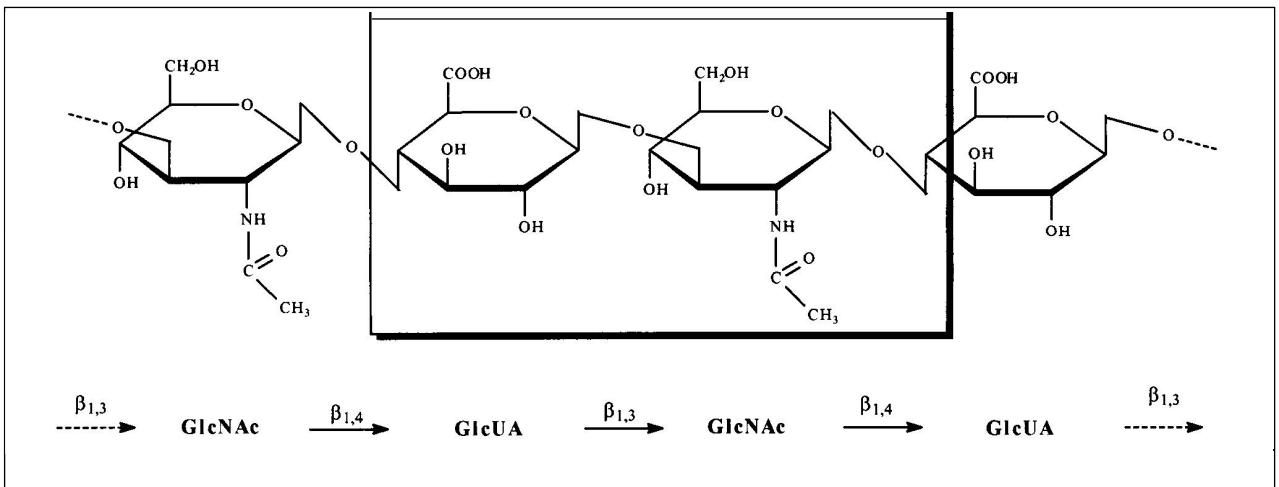
Hyaluronik Asit İçeren İmplantlar

Hyaluronik asit, normal dermis dokusunu oluşturan temel bir ara maddedir. Hacminin 1000 katı su

bağlama kapasitesine sahiptir. Hyaluronik asitin su bağlama kapasitesi dermisin hacmini ve esnekliği artırır (24). Deriveleri; çözünmedikleri, biyolojik emilime dirençli oldukları, yer değiştirmedikleri, yüksek su bağlama özelliğine sahip oldukları ve alerjik reaksiyonlara neden olmamaları nedeni ile yumuşak dokunun arttırılmasında oldukça uygun ürünlerdir.

Hyaluronik asit tüm yaşayan organizmalarda doğal olarak bulunan, benzer moleküler ve kimyasal yapıya sahip bir polisakarrit olup, tekrarlayan D-glukuronik asit ile D-N-asetil-glukozamin dimerik ünitelerinden oluşan bir glikozaminoglikandır (Şekil 13). Doğal formunda, hyaluronik asit hızla emilir. Dolgu maddesinin etkisinin uzun ömürlü olması hedeflendiğinden, polimer kimyasal olarak modifiye edilir. Hyaluronik asitin çaprazbağlanması solüsyonu daha visköz yapar ve suda çözünmez hale getirir. Hyaluronik asit ürünleri, seri delme tekniğiyle dermise kolayca uygulanır. Bu uygulamaya bağlı minimal ağrı oluşur ve düzen bir görünüm sağlar. Bu ürünlerin renksiz olmaları nedeniyle hyaluronik asit ürünleri yüzeysel olarak enjekte edilseler bile dıştan görülmezler, oysa Zyplast ve Zyderm uygulamaları beyaz inci taneleri şeklinde görülebilirler (Şekil 14).

Günümüzde kullanımda olan üç tip hyaluronik asit türevi ürün vardır. Hayvansal kaynaklı olmaları nedeniyle ürünlerden ikisi, Hylaform ve Ial-Sistem, ikinci kuşak hyaluronik asit ürünleri olarak nitelendirilmektedir. Restylane,



Şekil 13. Hyaluronik asitin kimyasal yapısı.



Şekil 14. Hiyaluronik asit ürünleri renksizdir. Böylece deriden görünmez halde yüzeysel olarak enjekte edilebilir. Bu fotoğrafta izlendiği gibi yüzeysel akne skarlarının tedavisinde kullanılabilir.

bakteriyel kültür derivesi olup, üçüncü kuşak hiyaluronik asit ürünüdür. Hiyaluronik asit ürünleri Avrupa ve Latin Amerika'da popüler olmasına rağmen ABD'de FDA onayı almamıştır.

Hylaform; Hylaform, Hylan Gel ve Hylan B olarak da bilinir. Hylaform (Biomatrix, Inc. Ridgefield, NJ) horoz ibiğinden elde edilen, pürifiye edilmiş hayvansal kaynaklı hiyaluronik asit olup kırışıklık tedavisinde endikedir. Bu ürün tamamen saf bir jel olup, düşük seviyelerde kuşlara ait proteinlere sahiptir. Toksik veya alerjik reaksiyonları bildirilmemiştir (25). Tam bir düzelme elde etmek için bir seri Hylaform enjeksiyonuna gerek duyulur. Bir çalışmada, yaşa bağlı oluşan kırışıklıkların %60'ında düzeltme etkisinin tedaviden 18 ay sonrasında bile belli seviyelerde devam ettiği bildirilmiştir (26). Hylaform, Avrupa'da 6 mg/ml konsantrasyonda bulunmaktadır. Zyplast ile aynı şekilde enjekte edilir. Hylaform, Lidokain içermez, bu nedenle enjeksiyon işlemi Zyderm ve Zyplast'a göre daha ağrılıdır.

Ial-System; Ial-Sistem (Fidia S.p.A., Abano Terme, İtalya) horoz ibiğinden elde edilen, özgül yüksek molekül ağırlıklı hiyaluronik asitin yüksek oranda saflaştırılmış bir türevidir. Bu ürün oldukça güvenlidir ve iyi tolere edilebilir. Steril, 1.1 ml'lik hacimli enjektörlerde, 20 mg hiyaluronik asit içerir şekilde bulunur. Ial-sistem molekülünün fizyolojik

özellikleri; diğer hiyaluronik asit ürünlerinde olduğu gibi çapraz bağlanma olmaması, kolay elde edilebilirliği ve uygulanabilmesidir. Bu yolla aşırı düzeltme riski olmadan (overcorrection) (27), doğal ve düzgün bir görünüm elde edilir. Ürün, diğer dolgu maddelerinden tamamen farklı olup, etki süresi yaklaşık dört hafta sürer. Ancak ürünün moleküler ağırlığı embriyogenez sırasındaki hiyaluronik asit ile aynı olup, bu durum Ial-sistem'e kolajen üretimini uyarma özelliğini kazandırır. Bu nedenle daha uzun süreli kalıcı etkiye neden olur. Bu görüş, teorik olarak geçerli olmasına ve klinik araştırmalara karşın, veriler bu etkiyi kanıtlamış değildir.

Restylane; Restylane (Q-Med, Uppsala, İsveç), streptokok kültürlerinde şeker varlığında, fermentasyonla hazırlanır. Ürün, daha sonra alkolde çöktürülerek süzülür, kurutulur, epoksidik çapraz-bağlar üzerinden stabilize edilir ve sonra ısıyla sterilize edilir. Restylane, 0.7 ml'lik disposable enjektör içinde 20 mg/ml hiyaluronik asit jel bulunacak şekilde kullanıma sunulmuştur.

Bu glikozaminoglikan biyopolimer dolgu maddesi karaciğerde metabolize olarak karbondioksit ve suya dönüşür. Restylane belirgin bir su bağlama kapasitesine sahiptir ve yüksek vizkoziteli hidrate polimerler oluşturur. Dr. Troilius'a göre, Restylane "Degradasyonun izovolömik paternine sahiptir. Bu, dermisteki konsantrasyonunun azalmasıyla birlikte su bağlama kapasitesinin arttığı anlamına gelip, yumuşak dokuyu artırma etkisi hemen hemen tüm materyal elimine edilinceye kadar sürmektedir." (28). Yan etkilerin yayımlandığı iki çalışmada glabellar alanda hızla bir beyazlama ve ardından da bül oluşumu bildirilmiştir.

Hiyaluronik asit ürünleri, sığır kolajenine oranla daha ucuzdur ve kullanımları daha kolaydır. Soğukta saklanmasına ve transportuna gerek yoktur. Ancak, hiyaluronik asit ürünleri ısıyla temas ettirilmemelidir. Bu durumda oluşan monomerler, inflamasyon geliştirme potansiyeline sahiptir. Son zamanlarda Avrupa'da yapılan bir çalışmada düzeltme etkisinde zamanla azalma olduğu gösterilmiş ve tedaviyi takiben ikinci haftada %98, üç ay sonra %82, altı ay sonra %69, bir yıl sonra da %66 oranlarında düzelmede azalma olduğu bildirilmiştir

(30). İtalya'da yapılan bağımsız başka bir çalışmada, tedaviden sekiz ay sonra fotografik değerlendirmede orta ile ileri düzey arasında %80 oranında değişen iyileşme ve histolojik değerlendirmede, bu süre boyunca dermiste implantın kalıcılığının devam ettiği izlenmiştir (31). Deri testlerinden dolayı tedavinin gecikmesini istemeyen hastalar için hiyaluronik asit ürünleri uygun bir seçenektir. Hiyaluronik asit ürünleri, opak implant ürünlerinde olduğu gibi deriden görünmemeleri nedeniyle yüzeysel tedavilerde tercih edilebilir.

Hiyaluronik asit ürünlerinin dezavantajları; ABD'de FDA onayının olmaması ve bununla ilintili olarak da ürünün elde edilmesinin zorluğudur. İstenmeyen etkiler, tüm hiyaluronik asit ürünlerinde görülen geçici eritem, morarma, inflamasyon ve tedavi bölgesinde hassasiyettir. Dudak dolgunlaştırılmasını takiben ödem sık izlenir. Sistemik yan etkileri veya aşırı duyarlılık reaksiyonu bildirilmemiştir, fakat uzun süreli veri güvenilirliği de yoktur.

Domuz Kolajeni

Permacol

Permacol (Tissue Science Laboratories, Hants, İngiltere), yapısal olarak diğer hayvanlara göre insan dermisine en çok benzeyen domuz derisinden üretilmiştir. Domuz dermal kolajeni içeren ürün, konakta immünojenik reaksiyonların indüklenmesinden sorumlu protein ve hücrelerden arındırılmıştır.

İmplant işlem sürecinde; epitelyal hücreler, sebace glandlar, kıl folikülleri, ter bezleri ve yağ depozitlerinin atılımını sağlayan aseton solvent ekstresi ile muamele edilmiştir. Bu yöntem, dermisteki lipit varlığıyla ilişkili olan, kalsifikasyon riskini elimine eder. Daha sonra tüm dermal fibroblastlar, tripsinizasyon olayı ile yok edilirler. Ürün soğuk, steril tuzlu suda yıkanır. Materyalin ömrünün uzatılması için lizin residüleri çapraz bağlanır. Ürünün sterilizasyonu için γ -radyasyonu uygulanır (32). Elastin liflerin kolajen matrikste bulunması nedeniyle, implant dayanıklı ve esnekler. Permacol herhangi bir şekle bölünebilir, kesilebilir özelliğe sahiptir. Kalınlığı 0.75 mm veya 1.5 mm olan, 5x5 cm'lik ve 5x10 cm'lik yapraklar haline getirilebilir.

Permacol, toksik olmayan güvenli bir ürün olarak değerlendirilmektedir. Hastanın kan dolaşımından beslenir. Bu nedenle tedavi alanı yumuşak ve esnektir. Ürünün uzun süre dayandığı belirtilmektedir, çünkü kolajenle çapraz bağlanma Permacol'un kolajenaza dirençli hale gelmesini sağlamaktadır. Ancak, ABD'de bu iddiayı doğrulayacak herhangi bir çalışma bildirilmemiştir. ABD'de yumuşak dokunun arttırılması amacıyla Permacol kullanımı henüz FDA tarafından onaylanmamıştır. Aynı zamanda ticari olarak da kullanılmamaktadır.

Fibrel

Fibrel, (Mentor Corporation, Santa Barbara, CA) skarlarda kullanılabilmesi için 1988'de, kırıklıkta kullanımı için de 1990'da FDA tarafından onaylanmış kolajen yapısındaki bir jelatin matriks dolgu maddesidir. Fibrel, 1970-1998 yılları arasında domuz kolajen ürünü halinde ticari olarak kullanılmıştır.

Fibrel, uygulanmadan önce, domuz jelatin pudra (domuz kolajen tozu) ve ϵ -aminokaproik asit enjektör içinde hastanın plazması ve %0.9 NaCl ile karıştırılır. Mevcut karışım, sığır kolajen implantlarında uygulanan teknik kullanılarak enjekte edilir. Fibrel'in yüksek vizkozitesi nedeniyle, göz kapakları etrafındaki kırıklıklara, glabella ve perioral alanlara enjeksiyonu zordur. Nazolabial kıvrımlar ve glabellar çizgilerde Zyplast kadar iyi yanıt almak istenirse, bir veya iki seans tedavi tekrarına gereksinim vardır. Fibrel kullanılarak skarların düzeltilmesi için uzun zaman gereklidir. Toplam 208 skar bulunan, 87 hastanın tedavi edildiği beş yıllık bir çalışmada, klinisyenler skarlarda %55.1'lik bir düzelme kaydederken, hastalara göre düzelme %50.6 olarak belirtilmiştir (33). Fibrel ile yapılan çok merkezli 300 hastayı kapsayan başka bir çalışmada, hastaların %50'sinin deneyiminde %65'lik bir düzelme olduğu izlenmiş ve bu hastalarda belirgin bir doku kaybı, immün sistemin reddi veya diğer yan etkilere rastlanmadığı bildirilmiştir (34,35).

Fibrel alerjisini tesbit etmek amacıyla, uygulanmadan dört hafta öncesinde deri testi yapılması zorunludur. Sığır kolajenine alerjisi olan hastalar, domuz kolajen implantlarına alerjik olmayabilir.

Fibrel uygulanan iki dekat boyunca teste tabii tutulan hastalardan %1.9'unda pozitif deri testi tespit edilmiştir (36,37). Fibrel enjeksiyonu viskozitesi ve lidokain içermemesi nedeni ile Zyderm veya Zyplast'a göre daha ağırlıdır.

Allograflar

İnsan Kaynaklı Kolajen

Sığır ve domuz kaynaklı kolajenin kısmen gözlenen alerjik reaksiyonları, çeşitli firmaları insan kaynaklı kolajen geliştirilmesine yönlendirmiştir. Yumuşak dokunun arttırılması amacıyla kullanılan insan kaynaklı kolajen, alerjik reaksiyon ve doku reddi gibi problemleri azaltması nedeniyle kullanılabilir ideal bir materyaldir. Son yıllarda uygulayıcı hekimler, özellikle dermis ve yağ gibi otolog doku enjeksiyonu yapmışlar ve tatmin edici sonuçlar elde etmişlerdir. Değişik genetik yapıda olan ve aynı türlere ait olan otolog dokular, vücudun bir yerinden başka bir yerine veya hatta başka bir donöre transplante edilebilir. Allogenik ve allogeneik olarak tanımlanan bu implantlar, insan kadavralarından elde edilir.

Dermalogen

Dermalogen (Collagenesis Inc., Beverly, MA), enjekte edilebilen insan doku matriksi olup, aseptik şartlarda kolajen ve elastik liflerden süspanسیون şeklinde hazırlanmıştır. Buzdolabında saklanmalıdır. Herhangi bir deri testine gerek yoktur. ABD'de bu implantların belirli şartlar altında, daha uzun süre etkili olabilmeleri için araştırmalar yapılmaktadır. Bunlar insan orijinli olduklarından, teorik olarak domuz, sığır ve hiyaluronik asit ürünlerinden daha uzun süre etkili olacakları düşünülmektedir.

Dermalogen'in kullanımı kolay, maliyeti sığır kolajenine yakındır ve hastalar deri testinden sonra daha kısa bir süre bekletilmektedir. Enjeksiyon tekniği, Zyplast'ta uygulanan tekniğin aynısıdır (Şekil 4). Materyalin çok viskoz olması ve içinde de lidokain bulunmaması enjeksiyonun oldukça ağırlı olmasına neden olur, ancak materyalin enjeksiyondan yarım saat kadar önce oda ısısında bekletilmesi ağrıyı biraz hafifletebilir. Yine bu amaçlı ELA-Max ve EMLA gibi topikal anestezi maddeleri kullanılabilir. Özellikle dudakların tedavisinde anestezi için

sinir blokerleri de kullanılabilir. İmplantın iyi yerleştirilmesi gerektiğinden, başlangıç işleminden birkaç gün sonra ikinci bir yenileme işlemi (Touch-up treatment) gerekebilir. Günümüzde Dermalogenin, etki süresini değerlendiren herhangi bir yayın yoktur. Otörler belirli miktarda uygulanan dermalogenin çoğu hastada dört ile altı ay süresince etkili olduğuna inanmaktadır. Nadiren, bu etkinin hızla azaldığı hastalar bulunmaktadır. Bu hastalarda tekrarlanan enjeksiyonlarda da hızla azalma görüldüğünden, bunlara yağ gibi farklı arttırım materyalleri önerilmektedir. Dermalogen, özellikle yüzeysel çizgiler ve kırışıklıklar için idealdir, çünkü madde cilt yüzeyinden görülmez. Öte yandan Dermalogen, derin nazolabial kıvrımları olan hastalarda Zyplast'a göre daha az etkilidir. Çünkü, Zyplast çapraz bağlanmış kolajen lifleriyle kaplıdır ve büyük boşlukları kolayca doldurabilir. Dermalogende ise çapraz bağlanma yoktur. Dolayısıyla lifler ayrı durur, böylece düz ve doğal bir görünüm sağlamasına rağmen, bu materyal ile derin çizgileri doldurmak oldukça zordur. Dermalogen, Zyplast ile aynı teknikte uygulanır, bunun yanında materyalin diziliminde farklılık olmasına bağlı %20 oranda düzeltme yapılmaktadır.

Dermalogen, sığır kolajenine alerjisi olan, hayvanlardan elde edilen ürünleri kullanmak istemeyen, test süresini beklemeden düzeltici tedaviyi hemen uygulamak isteyen sabırsız hastalarda ideal bir seçenektir.

Alloderm/Cymetra

Alloderm (LifeCell Corp., New Jersey) asellüler, donmuş-kurutulmuş dermal grafitir, insan kadavra dermisinden elde edilir. Solid yapraklar halinde ve Cymetra olarak bilinen enjektabil formunda bulunur. Alloderm, Dermalogen'e benzeyen bir allografttır. ABD'de yıllardır "full-thickness" yanıkların tedavisinde aynı zamanda kozmetik ve rekonstrüktif amaçlı yumuşak dokunun arttırılmasında kullanılır. Cymetra 2000'den bu yana uygulanabilmekte olup mikronize Alloderm enjektabil formunda bulunur.

Alloderm ve Cymetra, insan kadavra dermisinden yapılır. Dondurma-kurutma işlemi ile insan doku örneğinden tüm hücreler alınır. Hücrelerden arındırıldıktan sonra elektron mikroskopun-

da, hasarlanmamış tip IV ve tip VII kolajen, laminin ve elastinden oluşan matriks halinde izlenir. Alloderm, etraf dokulara entegre olabilmeye yeteneğine sahiptir. Böylece hastanın kan dolaşımıyla hızla yeniden damarlanır ve beslenir. Her ne kadar alloderm, sıklıkla yanıklı hastalarda yüzeysel doku grefti olarak kullanılmakta ise de (38) akne skarları, atrofik alanlar, travma veya cerrahi sonrası meydana gelen defektler için de kullanılabilir. Enjekte edilen form olan Cymetra'nın, akne skarlarının tedavisinde ve AIDS'li hastalarda görülen yüzdeki kayıpların tedavilerinde yararlı olup olmayacağı araştırılmaktadır.

Bu ürünün avantajı, deri testinin gerekli olmayışıdır. Etki süresinin uzunluğu ise bilinmemektedir. Alloderm'in dezavantajları zamanla ilişkilidir. Uygulamadan önce materyalin hazırlanması gereklidir (kesme, alma ve yuvarlama gibi). Diğer yumuşak doku prosedürleriyle kıyaslandığında bu tekniğin öğrenilmesi için daha çok zamana ihtiyaç vardır. Aynı zamanda bazı uygulayıcılar, implantın hacim kaybına uğradığını bildirmişlerdir. Cymetra'nın bir diğer dezavantajı da enjeksiyondan önce toz halindeki madde lidokainle karıştırılmasıdır. Bu işlem yaklaşık on dakika sürmektedir ve doğru yapılmalıdır. Cymetra, Dermalogen ile aynı teknikle enjekte edilir.

Cosmoderm

Cosmoderm, neonatal deriden büyüyen fibroblastlardan elde edilen insan kolajeninin işlenmesiyle (biyo-mühendislik yoluyla) elde edilir. Bu ürün, McGhan Corporation tarafından geliştirilmiştir ve muhtemelen Zyderm I ile benzer özellikte olacaktır. Bu yayın dışında Cosmoderm'in etkinliği ve düzeltme süresine ilişkin henüz başka bir çalışma yoktur.

Otografklar

Diğer bir yumuşak doku arttırma yöntemi otografklardır. Burada greft vücudun bir kısmından diğer kısmına taşınır. Yağ transferi ve otolog kolajen enjeksiyonu bu gruba örnektir.

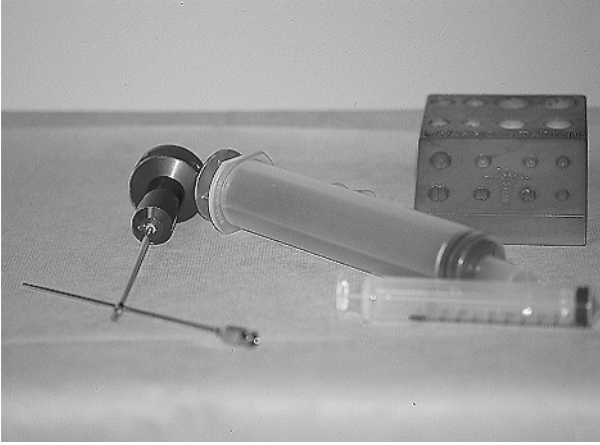
Otolog Yağ Transplantasyonu

1800'lü yılların sonlarına kadar yağ dokusu enjeksiyonu, rekonstrüktif cerrahide uygulanan bir

tedavi yaklaşımıdır. 1980'lerde Illouz ilk defa liposuction esnasında aldığı yağı, vücut kontur defektlerini düzeltmek amacıyla yeniden enjekte etmeye başlamıştır. Diğer bir girişim de 1986'da, kozmetik cerrahide Fournier tarafından; "mikrolipoekstraksiyon ve enjeksiyon" adı altında sunulmuş bir tekniktir. Günümüzde bu tekniğin çeşitli varyasyonları kullanılmaktadır.

Otolog yağ dokusu transplantasyonu, yüzdeki kırışıklıkların, atrofik, deprese, travmatik ve akne skarlarının düzeltilmesinde; yanak, alın ve çenenin dolgunlaştırılmasında kullanılan bir yöntemdir. Zengin damarlanma özelliğinden dolayı yüz bölgelerinde daha başarılı sonuçlar elde ediliyor olmasına rağmen, yüz dışındaki alanlara da uygulanabilir. Bu prosedür el sırtlarının gençleştirilmesinde, memelerin büyütülmesinde, kontur defektlerinin düzeltilmesinde ve liposuction veya lipodistrofinin yol açtığı defektleri düzeltmek amacıyla da kullanılabilir (39,40). Yağ enjeksiyonunda kullanılan Fami Tekniği'nde yağ dokusunun intramüsküler yerleştirilmesi için, özel aletlerden yararlanılır. Bu prosedür daha uzun süre dayanmasına rağmen, yeni bir tekniktir ve henüz uzun süreli kullanımına ait klinik veriler yoktur.

Otolog yağ transplantasyonunda kullanılan tüm teknikler aynı prensibe dayanmaktadır. İhtiyaç duyulmayan bir bölgeden (genellikle hastanın kollarının üst dış bölgesinden, dizin mediyalinden, uylukların iç ve dış bölümlerinden, abdomen ve kalçalardan alınır) aseptik şartlar altında, 16-18 numaralı enjektör ile yaklaşık 15-20 cc yağ alınır; istenilen yere enjekte edilir. Travmadan kaçınmak ve daha fazla canlı hücre transplante etmek amacıyla aynı enjektör kullanılmalıdır. Bazı klinisyenler, enjeksiyon olayını ortadan kaldırmak için, anaerobik ortamda aldıkları yağı küçük enjektörler içinde taşıyarak uygularlar. Burada beş dakika kadar süre ile enjektör aşağı yukarı hareket ettirilerek, serosanginöz dokudan adipositler ayrılarak yerleştirilir (Şekil 15). Daha sonra yağ, istenilen bir bölgeye subkutanöz boşluk seviyesinde yeniden enjekte edilebilir. Mevcut yağ dokusu dondurularak saklanır, böylece altı aylık dönem boyunca yeniden yenileme enjeksiyonlarında kullanılabilir.



Şekil 15. Yağ transferinde kullanılan bazı cihazlar. Anaerobik transferde kullanılan alet bu resimde gösterilmemiştir.

Alerji riski taşımadığı için, bu prosedürde herhangi bir deri testi uygulanmasına gerek yoktur. Diğer önemli bir avantajı da hasta herhangi bir harcama yapmadan istediği kadar implant materyaline sahip olabilir. Ürünün herhangi bir maliyeti yoktur, saklanmış olan materyalden daha sonraki yenileme işleminde yararlanılabilir. Uygulama maliyeti de oldukça düşüktür. Dahası, bir yıllık takip boyunca enjekte edilen yağ dokusu başarı oranları %30-80 arasındadır (41). Peek ve Wetmore tarafından yapılan çalışmalarda, transplantasyondan bir yıl sonra graft kalıcılığı %40 ile %60 arasında bulunmuştur (42). İki yıllık izlemde, greftlerin ortalama %50'si kalmaktadır. Bir çalışmada, tavşan modelinde yağ implantının davranışı izlenmiş ve burada, enjeksiyon ve mekanik zorlamalara rağmen adipöz dokunun canlı kaldığı gösterilmiştir. Skouge'ın bir çalışmasında da yağ greftinin yeniden entegre olduğu ve yeniden kanlandığı görülmüştür (43).

Bu tekniğin asıl dezavantajı, hazırlanan materyalin çok viskoz olması nedeniyle kalın iğne ile uygulama gerekliliğidir. Bu nedenle uygulama travmatik olabilir. Ödem, hafif hassasiyet ve kanama görülebilir. Enjeksiyon noktaları günler, hatta haftalarca belirgin halde kalabilir. Otolog yağ transplantasyonunda diğer bir dezavantaj, hastadan alınan tüm yağ ekstratlarını depolamak için büyük bir dondurucuya ihtiyaç olmasıdır. Karışıklıktan ve yanlış kullanımdan kaçınılması

için, materyalin dondurucuya yerleştirilmesinden önce materyalin doğru şekilde etiketlenmesi önemlidir. Bir vakada glabellar bölgeye yağ transferini takiben, intravasküler enjeksiyonun indüklediği görsel duyu kaybı izlenmiştir. Ancak, uygulayıcıların çoğu bu işlemin daha az riskli olduğunu belirtmektedir (44).

Otolog Kolajen

Burada yağ hücrelerinin, daha az viskoz materyal haline getirilmesi için parçalanması, daha küçük ölçekli iğneyle enjekte edilebilir hale getirilmesi amaçlanmıştır. Bu teknikte yağ, mikroliposuction yöntemine benzer bir yöntemle alınıp, ardından doku steril fizyolojik tuzlu su içinde süspansiyon haline getirilir. Olayda hücre rüptürü söz konusudur. Kullanılan kolajenin kaynağı elde edilen yağ dokusu içinde bulunan intersellüler fibröz septalardır. Otolog kolajenin alerji riski veya doku reddi gibi dezavantajlarının olmaması önemlidir. Fakat ABD'de Zyderm kolajen kadar popülerlik kazanmamıştır ve uygulamada büyük iğne kullanılmaktadır. Etki süresi, hastadan hastaya değişmektedir. Düzeltme histolojik olarak üç ay içinde meydana gelir ve çoğu olguda, dokuz ay-bir yıl sabit kalabilmektedir.⁴⁵

Autologen

Autologen (Collagenesis Inc., Beverly, MA) cerrahi esnasında doğrudan hastadan alınan deri örneği derivesinden oluşan intakt otolog kolajen liflerinden oluşur. Deri spesmeni, abdominoplasti veya meme cerrahisi esnasında elde edilir. Daha sonra dondurulur ve kullanıma hazırlanmaları amacıyla firmaya gönderilir. Daha sonra materyal, donore enjeksiyona hazır şekilde bir enjektör içinde geri gelir. Autologen'de, kolajen konsantrasyonu 50 ile 120 mg/ml arasındadır. İki inç (2) büyüklüğündeki alıcı derisi için yaklaşık 1 cc Autologen'e ihtiyaç vardır.

Bu tekniğin öncelikli avantajı, deri testine ihtiyaç duyulmamasıdır. Çünkü hipersensitivite reaksiyonu riski yoktur. Kolajen kendi derisinden yapılmış olduğu için, hastalar oldukça rahattır. Diğer bir avantajı da yapılan düzeltme 18 aya kadar kalıcı olabilir (46). Ancak ameliyatta doku alımı, bu dokuyu işlemekten geçirme ve postalama işlemleri

için hem para, hem de zaman gereklidir. Maliyetinin yüksek olması, depolama ve göreceli olarak büyük deri spesmenine ihtiyaç duyulması bu metodun yaygın uygulanmasını sınırlamaktadır. Uygulayan kimse, dermatolojik cerrah değilse, işlem bir plastik cerrah koordinasyonunda yapılmalıdır. Otolog kolajenin elde edilme yöntemine bakılarak bu yöntem cerrahi prosedür uygulanan, hem de yumuşak doku çoğaltılmasını isteyen kişiler için daha idealdir.

Isolagen

Isolagen (Isolagen Technologies Inc., Paramus, NJ), ekstrasellüler matriksi olan otolog fibroblastları genişletilmiş ve kültüre edilmiş canlı sisteminden oluşur. Matriks, dermal hasarın tamirinde rol oynayan dinamik protein sağlayıcısı olarak düşünülmektedir (47). 1998'in sonunda FDA bu maddeyi dolgu maddesi olarak onaylamıştır. Isolagenin, kırışıklıklarda, sulkus ve skaralarda kullanımı çok iyi sonuç vermektedir. Canlı graft olması nedeniyle, Zyderm'den daha uzun süre kalıcıdır. Firmanın bir yayınında, Isolagen'in 1992'de tedavi gören bazı olgularda altı yıla kadar uzun etkili olduğu bildirilmiştir (48,49).

Otolog fibroblastları elde etmek için, genellikle kulak arkasından 3 mm'lik punch ile deri biyopsisi alınır, sonra uygulayıcı, örneği Isolagen Firması tarafından temin edilen bir konteynir içine yerleştirilerek firmaya gönderir, Firma fibroblastları kültüre eder, altı hafta sonra, 0.1 ml enjektör içinde deri testinde kullanılmak üzere klinisyene gönderir. Minimal hipersensitivite riski olmasına rağmen, klinisyen tedaviden iki hafta öncesinde deri testini uygulamalıdır. Testten iki hafta sonra firma, alımından sonra 48 saat içinde uygulanmak üzere hastanın hücrelerini ve kolajenini içeren 1 ile 1.5 ml'lik enjektör gönderir. Firma eğer ihtiyaç duyulursa, hastanın hücre matriksi elverdiği ölçüde 1-1.5 ml daha örnek hazırlayabilir. Memnuniyet verici sonuçlar için, tek bir bölgeye iki ile beş tedavi uygulanabilir.

Fibroblast kültürü dondurularak gelecekte kullanım için saklanabilir. Böylece yaşlı hastaya "genç" hücreler enjekte edilir, burada tamirin ve düzelmenin daha etkili olduğuna inanılmaktadır. Ürünün dezavantajı, deri biyopsisine ihtiyaç du-

ylmasıdır. Bunun dışında maliyet yüksekliği, uzun hazırlanma süresi (altı hafta), enjeksiyonun ağırlı olması, materyalin 48 saat içinde enjekte edilme zorunluluğu diğer dezavantajlarındandır. Aynı zamanda implante edilen fibroblastların büyümesi için zaman geçmesi gerektiğinden, hemen yanıt almak isteyen hastalarda bu yöntem memnuniyetsizlik yaratabilir (50).

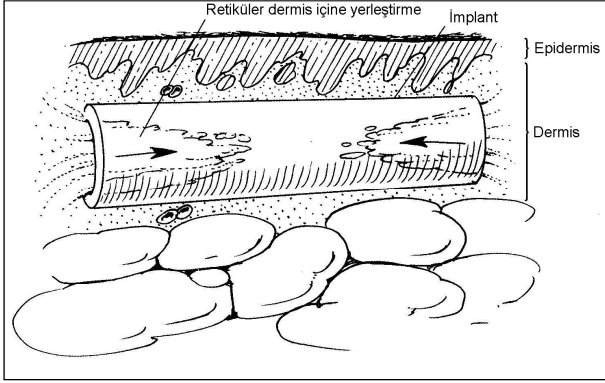
Isolagen, otolog yöntemi tercih eden veya sığır kolajenine alerjisi olan hastalar için uygun bir alternatiftir. Diğer taraftan firma, yeni hasta spesmenini kabul etmeyeceğini belirtmiştir. ABD'de bu durumun ne kadar süreceği bilinmemektedir.

Sentetik Materyaller

Politetrafluoroetilen (Gore-Tex)

Politetrafluoroetilen (PTFE) Gore-Tex, (SoftForm R, Collagen Aesthetics, McGhan Medical, Corporation, Santa Barbara, CA) olarak bilinen ürün, derin nazolabial kıvrım, yüzdeki diğer derin defektler ve dudak dolgunlaştırılması gibi derin defektlerde endikedir. Bu sentetik dolgu maddesi 1969'da W.L. Gore ve Flagstaff, A.Z. tarafından tanımlanmış ve 1972'den beri vasküler cerrahide kullanılmaktadır. Bu palpe edilebilen, elde edilmesi kolay maddenin implantasyondan önce işlemde geçirilmesine gerek yoktur. Kozmetik dermatolojide Gore-Tex lokal anestezi altında, bir trokar üzerinden rehber iğne yardımıyla derin dermise yerleştirilir. Ürünün her iki ucu yerleştirildikten sonra iğne çıkartılır. Kozmetik olarak, oldukça etkili ve kalıcıdır. Hastanın fibroblastları tüpün orta boşluğuna ilerler ve zamanla burayı doldurur (Şekil 16). Gore-Tex'in SoftForm'u ve diğer formları, kalıcı sonuçlar elde etmek isteyen hastalar için uygundur. İmplantlar çıkarılabilir olduğundan, eğer hasta sonuçtan memnun olmazsa uygulayan hekim implantı geri çıkarabilir (51). Alerji riski taşımadığından deri testlerine gerek yoktur. Ancak SoftForm implantların ekonomik olmaması dezavantajıdır.

Gore-Tex uygulaması ile meydana gelebilecek olası problemler arasında materyalin yer değiştirmesi, doğal olmayan his oluşturması, açık hava teması için predileksiyon, granüloma oluşumu, implant sonrası görülen deri enfeksiyonu sayılabilir. Uygulayıcının tekniğine bağlı olarak dolgu



Şekil 16. SoftForm, orta dermise implante edilir. Hastanın dermal dokusu onu yerinde tutan tüp kısmına doğru yer değiştirebilir.

maddesinin hatalı yerleştirilmesi olabilir. Son yıllardaki bir yayında, Gore-Tex ile dudak dolgunlaştırılması yapılan bir hastada altı ay sonra püstüllerle giden nodüller ve erozyon görüldüğü bildirilmiştir (52). Bu maddenin yerleştirilmesi sonrası enfeksiyon gelişebileceğinden, implantasyonu takiben antibiyotik tedavisi önerilmektedir. Enfeksiyon oluşması halinde uygulayıcı, implantları çıkarmalıdır. Kanama/morarma riskinin azaltılması amacıyla tedaviden on gün önce hastanın aspirin, NSAİİ'ler, E vitamini ve yeşil çay alımından kaçınması gereklidir. Her ne kadar bu implantlar derin nasolabial kıvrımların tedavisinde kullanılıyor olsalar da pek çok hastada halen tam bir düzelme olması için implant üstüne başka bir dolgu maddesi enjekte edilmesi gerekli olabilmektedir (Şekil 17 ve 18).

Silikon

Silikonlar, uzun zincirli dimetilpolisiloksan ünitelerinden oluşan sentetik bileşiklerdir. Enjeksiyonu kolay olan, kalıcı ve göreceli olarak ucuz bir maddedir. Ancak, kullanımında çoklu yan etkiler izlenmektedir. Sıvı silikon uygulanması yumuşak dokunun arttırılması amacıyla ABD'de hiçbir zaman onaylanmamış olmakla birlikte halen, çeşitli eyaletlerde illegal olarak uygulanmaktadır (53). Yine bu madde pek çok hastaya otel odalarında klinisyenler veya bu işi ticari amaçlı yapanlarca uygulanmaktadır. Berger'in makalesi dahil (54), çeşitli medikal makalelerde yüze silikon enjeksiyonlarının yararları üzerinde durulmuş ve 1970'lerde popüler hale gelmiştir. Halen birkaç Güney Amerika ülkesinde po-



Şekil 17. SoftForm implantasyonundan önce hastanın görünümü.



Şekil 18. Aynı hastanın SoftForm implantasyonundan iki hafta sonrasındaki görünümü. Diğer ince ve küçük kırışıklıklar Zyplast veya Dermalogen gibi bir implant materyali ile düzeltilmeye ihtiyaç gösterebilir.

püerliğini korumaktadır. Miami Florida'da, Nisan 2001'de bir bayan hasta doktor olmayan bir kimse tarafından, illegal silikon uygulanması sonrasında bir otel odasında ölmüştür. Daha sonraki birkaç günde doktor olmayan kimseler, yüze silikonla dolgu maddeleri yaparken yakalanmışlardır (55). Medikal-dereceli silikon, mikrodamlacık yöntemiyle uygulanırsa, mükemmel bir dolgu maddesi olabileceği belirtilmiştir. Bu kimseler, silikonun ABD'de illegal olması nedeniyle çeşitli problemlerin görüldüğünü vurgulamışlardır. Onlara göre, pek çok klinisyen saf olmayan "lekeli" silikonu kullanmakta veya silikonu doğru kullanmamaktadır. Öte yandan bu teori çok dikkate alınmamış olmalı ki, silikon ABD'de komplike retinal kaybı olan olgularda, oftalmik kullanım amacıyla, iki silikon formu AdatoSil-5000 ile Silikon-1000 onay almıştır. ABD'deki bazı klinisyenler bu silikonu, kırıksık düzeltmede "etiketsiz" olarak kullanmaktadırlar. Bu ürünler oldukça vizközdür. Öyle ki, AdatoSil-5000'in uygulaması için 26 numaralı iğneye ihtiyaç duyulur ve beraberinde enjekte etmek için bir yardımcı alet olmalıdır (56). Bu nedenle bu enjeksiyonlar ağırlıdır. Silikon enjeksiyonlarında görülen yan etkilere burada da rastlanılmaktadır.

Silikon, derin dermise ve yağ dokusuna mikrodamlacık tekniği ile enjekte edilmektedir (57). Çok hızlı düzelme cevabı alınsa bile, gecikmiş hipersensitivite reaksiyonları izlenebilir. İnflamatuvar olayın lokal fibroblastik reaksiyonu uyarması sonucu yumuşak dokuda kalıcı doku arttırımıyla sonuçlanır. Nasolabial kıvrımlarda, glabellar kırıksıklıklar ve çene-dudak kıvrımlarında silikon kullanımı oldukça başarılıdır. Kalçalar ve baldırlar, implantın yer değiştirebileceği lokalizasyonlar olup, bu bölgelere enjeksiyon kontrendikedir. Silikon uygulaması yapacak klinisyen implantı çok az miktarda (0.01 ile 0.04 mL) uygulamalıdır.

Yan Etkileri

Çeşitli yan etkilerinden bazıları; hipersensitivite reaksiyonları, granülom oluşumu, implantın uygulanmasından sonra yer değiştirmesidir (59-62). Gerek klinisyen olan, gerekse olmayanlar tarafından uygulanan silikon enjeksiyonları sonrası pek çok başarısız sonuçlar bildirilmiştir (Şekil 19

ve 20). En sık yakınma, silikonun yer değiştirmesi olup genelde aşırı miktarda silikon uygulanmasıyla ortaya çıkar. Diğer yakınmalar, granülom oluşumu, şişme ve doğal olmayan görünümüdür. Yumuşak dokunun arttırılmasına yönelik diğer güvenli implant seçeneklerinin bulunması nedeniyle silikon kullanımı önerilmemektedir.

Biopolymere III

Biocell Ultravital TM (Biocell Laboratoire CH 593, Vaduz, Liechtenstein), silikon içermeyen diğer bir yüz implantıdır. Bu ürün, İsviçre'de geliştirilmiş, biyopolimer içeren silisyumdur. Daha ziyade Avrupa ve Güney Amerika'da kullanılır. ABD'de henüz FDA onayı almamıştır. Asıl avantajı, oldukça purifiye olması, biyolojik olarak indirgenmesi ve kalıcı olmasıdır. Dahası, tedavi



Şekil 19. Hemanjiom sonrası gelişen defektin, silikon ile tedavisi sonrası görünümü. Silikona karşı oluşan granülomlar; eksize edildikten sonra oluşan büyük ve kronik inflamasyon, lezyondan drene olan yağlı sarı madde.



Şekil 20. Silikon ile tedavi edilmiş nazolabial kıvrımlar. Burada görünümün doğal olmadığına dikkat edilmelidir.

öncesinde alerji testine gerek yoktur. Silikona benzememesi nedeniyle, güvenli sayılabilmesi için daha çok araştırmaya gerek vardır. Literatürde bu materyalin migrasyonuna ve immünojenitesine ait veri yoktur.

Bioplastique

Bioplastik; büyüklüğü 100 ile 400 µm olan metilsiloksan lastik partiküllerinin kavuçuşlanmış, katı, silikon polimer niteliğindeki bileşimidir. Bu partiküller, pladone hidrojen isimli taşıyıcı araç içinde asılıdır (63). Partiküllerin çapından kaynaklı ürünün yer değiştirmesi daha zordur ve makrofajların algılaması için de çok büyüktürler (64). Çenenin büyütülmesinde Bioplastik kullanılmasıyla oldukça sevindirici sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (65). Ancak, granülom oluşumu, çıkarılması için bir endikasyondur (66,67). Bioplastik enjeksiyonunu takiben jel komponenti hızla emilir ve yerini kalınlaşmış kolajen bantları içinde granümatöz reaksiyona bırakır (68). Bazı otörlere göre, materyal etrafında fibröz kapsül gelişme eğilimi vardır. Bu durum, dudaklar gibi yumuşak dokular için daha az uygun materyal olmasına yol açar (69).

Ürünün güvenilirliğinin bilinmemesi nedeniyle Bioplastik henüz FDA tarafından onay almamıştır.

Özet

Yumuşak dokunun arttırılmasında, kozmetik dermatolojinin kullandığı çeşitli ürünler vardır ve

bu temele yenileri ilave olmaktadır. İdeal olan, dermatologun tüm seçenekleri bilmesi ve yeni teknikler üzerinde daha çok durmasıdır. Önerilen, klinisyenin en az iki veya üç farklı metot ve ürünü rahat uygulayabilir olmasıdır. Bu yolla hastanın istekleri, uygun olan tekniklerle sağlanabilir. Düzeltme uygulanacak bölgenin lokalizasyonu, hastanın alerjik durumu, kalıcı olmasının istenmesi, implantın “doğal hissedilmesi” isteğinin olması implant materyalinin seçiminde önemli noktalarlardır. Dahası, kozmetik prosedürleri uygulayan hekimlerin, implant üretici firmaları daha güvenli ve etkin implant materyallerinin yapılması ve bu üretimin bilimsel çizgide olması için yönlendirmeleridir.

KAYNAKLAR

1. Neuber F. Fettransplantation. Chir Kongr Verhandl Dsch Gesellch Chir 1893; 22:66.
2. Klein A, Elson M. The history of substances for soft tissue augmentation. Dermatol Surg 2000; 26(12):1096.
3. Clark DP, Hanke CW, Swanson NA. Dermal implants: Safety of products injected for soft tissue augmentation. J Am Acad Dermatol 1989; 21:992.
4. Klein AW. Injectable collagen. In: Moschells SL, Hurley HJ, eds: Dermatology. Philadelphia, WB Saunders, 1992: 2455.
5. Hanke CW, Coleman WP III. Dermal filler substances. In: Asken S, Alt TH, Hanke CW, Coleman WP III, eds: Cosmetic Surgery of the Skin. St Louis, Mosby-Year Book, 1997:217.
6. Elson ML. Soft tissue augmentation: A review. Dermatol Surg 1995; 21:491.
7. Castrow FF, Krull EA. Injectable collagen implant-Update. J Am Acad Dermatol 1983; 9:889.
8. Siegle RJ, McCoy JP, Schade W, et al. Intradermal implantation of bovine collagen: Humoral immune responses associated with clinical reactions. Arch Dermatol 1984; 120:183.
9. Ibid.
10. Klein AW In favor of double testing. J Dermatol Surg Oncol 1989; 15:263.
11. Klein AW, Rish DC. Injectable collagen update. J Dermatol Surg Oncol 1984; 10:519.
12. Baumann LS, Kerdel F. The treatment of bovine collagen allergy with cyclosporin. Dermatol Surg 1999; 25:247.
13. Hanke CW, Higley HR, Jolivet DM, et al. Abscess formation and local necrosis after treatment with Zyderm or Zyplast collagen implant. J Am Acad Dermatol 1991; 25:319.
14. Cooperman LS, Mackinnon V, Bechler G, et al. Injectable collagen: A six-year clinical investigation. Aesthetic Plast Surg 1985; 9: 145.
15. Siegle RJ, McCoy JP, Schade W, et al. Intradermal implantation of bovine collagen. Humoral immune responses associated with clinical reactions. Arch Dermatol 1984; 120:183.

16. Klein AW. Bonfire of the wrinkles. *J Dermatol Surg Oncol* 1991; 17:543.
17. Shaw N, Lazarus M, Bugdodel R, et al. The effects of topical vitamin K on postlaser treatment of bruising. *J Am Acad Dermatol*. Accepted for publication.
18. Artecoll Product Description. Breda, The Netherlands, Rofil Medical International BV, 1996.
19. Elson ML. Soft tissue augmentation. A review. *Dermatol Surg* 1995; 21:491.
20. Troilius C. Soft-tissue fillers: What options are available today? *Aesthetic Surg J* 1999; 19:505.
21. McClelland M, Egbert B, Hanko V, et al. Evaluation of Artecoll polymethylmethacrylate implant for soft-tissue augmentation: Biocompatibility and chemical characterization. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100:1466.
22. Hoffmann C, Schuller-Petrovic S, Soyer HP, et al. Adverse reactions after cosmetic lip augmentation with permanent biologically inert implant materials. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:100.
23. Lemperle G, Hazan-Gauthier N, Lemperle M. PMMA microspheres (Artecoll) for skin and soft tissue augmentation: Part II. *Clin Invest Plast Reconstr Surg* 1995; 96:627.
24. Haake A, Holbrook K. The structure and development of the skin. In: Freeberg I, Eisen A, Wolff K, et al, eds: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 1999: 89.
25. Melton JL, Hanke CN: Soft tissue augmentation. In: Roegnik RK, Roegnik HH, eds: *Dermatologic Surgery, Principles and Practice*. New York, Marcel Dekker, 1996, p. 1077.
26. Piacquadio D. Cross-linked hyaluronic acid (Hylan gel) as a soft tissue augmentation material: A preliminary assessment. In: Elson ML, ed: *Evaluation and Treatment of the Aging Face*. New York, Springer-Verlag, 1995:30.
27. Cavicchini S, Setaro M, Sparavigna A, et al. A clinical trial on the safety and performance of intradermally injected hyaluronic acid (Ial-System) in face contour deficiencies. Presented at 8th AIDA National Congress, Domus De Maria, Italy, August 31-September 4, 1999.
28. Troilius C. Soft-tissue fillers: What options are available today? *Aesthetic Surg J* 1999; 19:505.
29. Ibid.
30. Olenius M: The first clinical study using biodegradable implant for the treatment of lips, wrinkles, and folds. *Aesthetic Plast Surg* 22:97, 1998.
31. Duranti F, Salti G, Bovani B, et al. Injectable hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation: A clinical and histological study. *Dermatol Surg* 1998; 24:1317.
32. Grant RA, Cox RW, Kent CM. The effects of gamma irradiation on the structure and reactivity of native and cross-linked collagen fibres. *J Anat* 1973; 115:29.
33. Millikan L, Banks K, Purkait B, et al. A 5-year safety and efficacy evaluation with Fibrel in the correction of cutaneous scars following one or two treatments. *J Dermatol Surg Oncol* 1991; 17:223.
34. Millikan L. Long-term safety and efficacy with Fibrel in the treatment of cutaneous scars-Results of a multicenter study. Multicenter Study Group. *J Dermatol Surg Oncol* 15:837, 1989.
35. Millikan L, Banks K, Purkait B, et al. A 5-year safety and efficacy evaluation with Fibrel in the correction of cutaneous scars following one or two treatments. *J Dermatol Surg Oncol* 17:223, 1991.
36. Cohen IS. Fibrel. *Semin Dermatol* 6:228, 1987.
37. Anonymous: Treatment of depressed cutaneous scars with gelatin matrix implant: A multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 16:1155, 1987.
38. Lattari V, Jones LM, Varcelotti JR, et al. The use of a permanent dermal allograft in full-thickness burns of the hand and foot: A report of three cases. *J Burn Care Rehabil* 1997; 18:147.
39. American Academy of Dermatology: Guidelines of care for soft tissue augmentation: Fat transplantation. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:690.
40. Skouge JW, Ratner D. Autologous fat transplantation. In: Coleman WP III, Hanke CW, Alt T, Asken S, eds: *Cosmetic Dermatology Surgery of the Skin*. St. Louis, Mosby-Year Book, 1997:206.
41. Gurney CE. Studies on the fate of free transplants of fat. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1937; 12:317.
42. Wetmore SJ. Injection of fat for soft tissue augmentation. *Laryngoscope* 1989; 99:50.
43. Skouge JW, Canning DA, Jefs RD. Long-term survival of perivesical fat harvested and injected by microlipoinjection techniques in a rabbit model. Presented at 16th Annual American Society for Dermatologic Surgery Meeting, Fort Lauderdale, FL, March 1989.
44. Teimourian B. Blindness following fat injections. *Plast Reconstr Surg* 1988; 82:361.
45. Piacquadio D. Cross-linked hyaluronic acid (Hylan gel) as a soft tissue augmentation material: A preliminary assessment. In: Elson ML, ed: *Evaluation and Treatment of the Aging Face*. New York, Springer-Verlag, 1995:31.
46. Hanke CW, Coleman WP III. Dermal filler substances. In: Asken S, Alt TH, Hanke CW, Coleman WP III, eds: *Cosmetic Surgery of the Skin*. St. Louis, Mosby-Year Book, 1997:217.
47. Alkek DS. Isolagen, a new autologous collagen. *Cosm Dermatol* Oct:30, 1998.
48. Nidecker A. Cultured fibroblasts provide new collagen source. *Skin & Allergy News* 1998; 29:43.
49. Alkek DS. Isolagen, a new autologous collagen. *Cosm Dermatol* Oct:30, 1998.
50. West TB, Alster TS. Autologous human collagen and dermal fibroblasts for soft tissue augmentation. *Dermatol Surg* 1998; 24:510.
51. Hary C, Baumann LS. A comparison of today's treatment options for soft tissue augmentation. *Skin & Aging* 1999; 3:88.
52. Hoffmann C, Schuller-Petrovic S, Soyer HP, et al. Adverse reactions after cosmetic lip augmentation with permanent biologically inert implant materials. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:100.
53. Klein A, Elson M. The history of substances for soft tissue augmentation. *Dermatol Surg* 2000; 26(12):1096.

54. Berger RA. Use of silicone injections in facial defects. *Arch Otolaryngol* 1975; 101(9):525.
 55. Diaz J, Smith S. in "Dying for Beauty." *Miami Herald* April 29, 2001, vol. 227, p. 1A.
 56. Klein A, Elson M. The history of substances for soft tissue augmentation. *Dermatol Surg* 2000; 26(12):1096.
 57. Selmanowitz VJ, Orentreich N. Medical-grade fluid silicone: A monographic review. *J Dermatol Surg Oncol* 1977; 3:597.
 58. Naoum C, Dasiou-Plakida D, Pantelidaki K, et al. A histological and immunohistochemical study of medical-grade fluid silicone. *Dermatol Surg* 1998; 24:867.
 59. Merida MT, Vigil QN. Granulomas cutaneos causados por sustancias cosmeticas. *Derm Venez* 1997; 35:79.
 60. Ashley FL, Thompson DP, Henderson T. Augmentation of surface contour by subcutaneous injections of silicone fluid: A current report. *Plast Reconstr Surg* 1973; 51:8.
 61. Ellenbogen R, Ellenbogen R, Rubin L. Injectable fluid silicone therapy: Human morbidity and mortality. *JAMA* 1975; 234:308.
 62. Achauer BM. A serious complication following medical-grade silicone injection of the face. *Plast Reconstr Surg* 1983; 71:251.
 63. Ersek RA, Beisang AA. Bioplastique: A new textured copolymer microparticle promises permanence in soft-tissue augmentation. *Plast Reconstr Surg* 1991; 87:693.
 64. Ersek RA, Beisang AA. Bioplastique: A new textured copolymer microparticle promises permanence in soft-tissue augmentation. *Plast Reconstr Surg* 1991; 87:693.
 65. Ersek RA, Stovall RB, Vazquez-Salisbury A. Chin augmentation using minimally invasive technique and bioplastique. *Plast Reconstr Surg* 1995; 95:985.
 66. Rudolph CM, Soyer HP, Schuller-Petrovic S, et al. Foreign body granulomas due to injectable aesthetic microimplants. *Am J Surg Pathol* 1999; 23:113.
 67. Hoffmann C, Schuller-Petrovic S, Soyer HP, et al. Adverse reactions after cosmetic lip augmentation with permanent biologically inert implant materials. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:100.
 68. Troilius C. Soft-tissue fillers: What options are available today? *Aesthetic Surg J* 1999; 19:505.
 69. Ibid.
-
- Yazışma Adresi:** Leslie BAUMANN
Department of Dermatology,
University of Miami
Miami, FLORIDA