

Nazolabial Kırışıklıkların Tedavisinde Hyaluronik Asit (Hylaform) Enjeksiyonu

HYALURONIC ACID (HYLAFORM) INJECTION FOR THE TREATMENT OF NASOLABIAL WRINKLES

Dr. Yasemin SARAY,^a Dr. Aydın SARAY^b

^aDermatoloji AD, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,

^bPlastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Bölümü, Güven Hastanesi, ANKARA

Özet

Amaç: Bu çalışmada nazolabial kırışıklıkların tedavisinde hyaluronik asit (Hylaform) enjeksiyonunun etkinlik ve güvenilirliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Nazolabial kırışıklıkları olan 22 hastaya (21 kadın, 1 erkek) hyaluronik asit enjeksiyonu uygulandı. Hastaların izlemi enjeksiyondan sonra 7. günde, 1, 3 ve 6. aylarda yapıldı. Klinik etkinlik, fotografik kırışıklık skorlama yöntemi (0: Yok, 1: Hafif kırışıklık, 2: Orta derinlikte kırışıklık, 3: Derin kırışıklık, 4: Çok derin kırışıklık) ve hasta memnuniyeti skorlaması (0: Memnun değilim, 1: Biraz memnunum, 2: Memnunum, 3: Çok memnunum) ile değerlendirildi. Tedaviden önceki ve 1, 3 ve 6. aylardaki kırışıklık skorları birbiri ile, 1. aydaki hasta memnuniyet skorları ise 3 ve 6. aylardaki memnuniyet skorları ile karşılaştırıldı. Güvenilirlik, yan etkilere ait bulgu ve semptomların varlığı araştırılarak değerlendirildi.

Bulgular: Tedaviden önceki kırışıklık skorları 1, 3 ve 6. aylardaki skorlara göre anlamlı ölçüde yüksekti (sırasıyla, $p=0.000$, $p=0.000$ ve $p=0.025$). Birinci ve 3. aylardaki kırışıklık skorlarının ise 6. aydaki kırışıklık skorlarına göre anlamlı ölçüde düşük olduğu bulundu (sırasıyla, $p=0.000$ ve $p=0.000$). Birinci ve 3. aylardaki hasta memnuniyeti skorları ise 6. aya göre anlamlı ölçüde yüksekti ($p=0.000$). Bir hastada (%4.5) hafif eritem ve bir hastada (%4.5) ise hafif ekimoz görüldü.

Sonuç: Hyaluronik asit enjeksiyonları nazolabial kırışıklıklarının tedavisinde etkili ve güvenilir bir tedavi yöntemidir. Hyaluronik asit enjeksiyonunun etkisi en az 6 ay devam eder.

Anahtar Kelimeler: Hyaluronik asit, dolgu maddeleri, kırışıklık tedavisi

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2005, 15:81-86

Abstract

Objective: This study aims to determine the efficacy and safety of hyaluronic acid (Hylaform) injection for the treatment of nasolabial wrinkles.

Material and Methods: Twenty-two patients with nasolabial wrinkles received hyaluronic acid injections. Follow-up of the patients were done on day 7, at 1, 3 and 6 months after the injection. Clinical efficacy was assessed using photographic wrinkle scoring method (0:none, 1: shallow wrinkle, 2: medium-depth wrinkle, 3: deep wrinkle, 4: very deep wrinkle) and patient satisfaction scores (0: unsatisfied, 1: somewhat satisfied, 2: satisfied and 3: very satisfied). Wrinkling scores before the treatment and at 1, 3 and 6 months after the treatment were compared with each other. The satisfaction scores at 1 month were compared with the ones at 3 and 6 months. Safety was evaluated by the investigation of the presence of adverse effects and symptoms.

Results: The wrinkling scores before the treatment were significantly higher than the ones at 1, 3 and 6 months ($p=0.000$, $p=0.000$ and $p=0.025$, respectively). The wrinkling scores at 1 and 3 months were found to be significantly lower than the scores at 6 months ($p=0.000$ and $p=0.000$, respectively). The satisfaction scores at 1 and 3 months were significantly higher than the ones at 6 months ($p=0.000$). Mild erythema in one patient (4.5%) and mild ecchymosis (4.5%) in another one were noted.

Conclusion: Hyaluronic acid injection is a safe and efficient treatment for the treatment of nasolabial wrinkles. The effect of hyaluronic acid injection continues for at least 6 months.

Key Words: Hyaluronic acid, filler materials, treatment of wrinkle

Yüzdeki kırışıklıkların tedavisinde bir dolgu maddesinin dermis içine yerleştirilmesiyle gerçekleştirilen yumuşak doku

arttırımı, son yıllarda popülaritesi giderek artan bir tedavi yöntemidir.^{1,2} Bu amaçla kullanılan ideal bir dolgu maddesinin alınması, saklanması ve uygulanması kolay, etki süresi ise uzun olmalıdır. Ayrıca, ucuz olmalı, allerjenik, immünojenik, toksik ve karsinojenik etkileri bulunmamalıdır.¹⁻⁴ Günümüzde yüz kırışıklıklarının tedavisinde dolgu maddesi olarak otojen (yağ dokusu, kollajen gibi), heterojen (kollajen ve hyaluronik asit (HA) türevleri), allojen (kollajen, dermal greft gibi) veya sentetik (silikon,

Geliş Tarihi/Received: 10.01.2005

Kabul Tarihi/Accepted: 22.04.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Yasemin SARAY

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi

Dermatoloji AD,

5. Sok. No: 48, 06490, Bahçelievler, ANKARA

yaseminsaray@hotmail.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

politetrafloretillen gibi) birçok farklı madde kullanılmaktadır.² Otojen ve allojen maddelerin alım, hazırlanma ve kullanımlarının zorluğu,^{1,2} sentetik dolgu maddelerinin ise yabancı cisim reaksiyonuna neden olması ve enjeksiyon bölgesinin dışına taşınması^{4,5} nedeniyle heterojen dolgu maddeleri son yıllarda daha çok kullanım alanı bulmaya başlamıştır. Yüz kırışıklıklarının tedavisinde sıklıkla kullanılan heterojen dolgu maddelerinden ilki ve en popüler olanı kollajendir. Kullanılmakta olan sığır veya domuz kökenli kollajenin etkinliği bilinmekle birlikte, etki süresinin kısa olması, daha da önemlisi aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açması ve uygulamadan önce yapılan allerji testlerinin zaman kaybına neden olması önemli dezavantajlardır.^{2,5,6}

Hyaluronik asit, tüm memelilerde bağ dokusunun yapısında bulunan doğal bir polisakkarittir. Günümüzde kırışıklık tedavisinde kullanılan birçok hyaluronik asit türevinden en sık kullanılan ikisi; Hylaform jel (Biomatrix Inc., Ridgefield, NJ, USA) ve Restylane'dir (Q-Med, Upssala, İsveç). Hylaform jel, Hylan B içerir ve horoz ibibiklerinden üretilir. Restylane ise spreptokoklar tarafından şekerin fermantasyonu ile sentezlenen bir HA türevidir. Son on yıl içinde kullanıma sunulan bu türevlerin etki sürelerinin daha uzun olduğu ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açmadıkları, bu nedenle yüz kırışıklıklarının tedavisinde benzerlerinden daha iyi bir seçenek oluşturdukları öne sürülmektedir.^{3,4} Ancak, HA enjeksiyonlarının yüz bölgesindeki kırışıklıkların tedavisi amacıyla kullanımına ait az sayıda çalışma yayınlanmıştır.^{7,8,9}

Bu çalışmanın amacı, nazolabial kırışıklıkların hyaluronik asit (Hylaform) enjeksiyonu ile tedavisinde elde ettiğimiz sonuçları ortaya koyarak, kırışıklık tedavisinde hyaluronik asit enjeksiyonlarının etkinliğini ve güvenilirliğini belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler

Hasta seçimi

Etik kurul onayı ve hastalardan "bilgilendirilmiş olur" alınan bu çalışmaya, nazolabial kıvrımlarındaki derinleşmenin kendilerini olumsuz etkilediği ve dolgu maddesi enjeksiyonu ile tedavi ol-

mak isteyen hastalar alındı. Antikoagülan ilaç kullanılan, son altı ay içinde aynı bölgeye cerrahi bir işlem veya dolgu maddesi uygulanan, HA allerjisi olduğu bilinen ve uygulama sonrası kontrollere gelmesine engel bir durumu olan hastalar ise çalışma dışında bırakıldı.

Gereç

Hylan B (Hylaform, 0,75 ml, Ridgefield, NJ, USA) steril, viskoelastik şeffaf bir jel olup çapraz bağlanmış HA moleküllerinden oluşur. Her 1 ml'lik Hylaform enjektöründe 5,5 mg hylan B jel bulunur. Hylaform enjektörleri kullanılmadan önce oda ısısında saklanır. (Kullanılan ticari ürün ve firma ile ticari bir bağlantımız yoktur. Ürün, uygulamanın yapılacağı hasta tarafından ilgili firmadan satın alınarak temin edildi).

Uygulama tekniği

Hastalara, başları hafif geride ve ekstansiyonda olacak şekilde pozisyon verildi. Hastaların her iki nazolabial bölgesi alkol ile silindi ve kuruması bekledi. Daha sonra özel ambalajlı Hylaform steril olarak açıldı ve içindeki 30G iğne enjektör ucuna takılarak enjeksiyona hazır hale getirildi. İğne deri ile yaklaşık 45° açı oluşturacak şekilde deri içine sokularak, hylaform seri enjeksiyon (nokta enjeksiyon) tekniği ile intradermal olarak enjekte edildi. Fazla düzeltme yapılmaksızın, kırışıklık kaybolana kadar enjeksiyon uygulandı. Uygulanacak hylaform miktarı enjeksiyon sırasında kırışıklığın derinliği ve uzunluğuna bağlı olarak belirlendi. İşlem tamamlandığında doldurulmuş olan nazolabial kıvrıma hafif masaj yapıldı ve daha sonra 15 dakika süre ile buz uygulandı. İlk enjeksiyondan sonra hiçbir hastaya ek uygulama yapılmadı.

Klinik izlem

Hastaların izlemi HA enjeksiyonundan sonra 7. gün, 1, 3 ve 6. aylardaki kontrollerde yapıldı.

Değerlendirme

Klinik etkinlik, bağımsız bir doktor tarafından *fotoğrafik kırışıklık skorlama yöntemi* ile tedaviden önce ve tedaviden sonraki 1, 3 ve 6. aylarda, hasta tarafından *hasta memnuniyeti skorlaması* ile tedaviden sonraki 1, 3 ve 6. aylarda değerlendirildi.

Yan etki değerlendirmesi ise uygulamayı yapan doktor tarafından uygulamadan hemen sonra ve her kontrolde yapıldı.

Klinik etkinlik

1. Fotoğrafik kırışıklık skorlama yöntemi

Hasta fotoğrafları uygulama öncesinde ve uygulama sonrası kontrollerde hastanın yüzü tanınmayacak şekilde standard olarak (sağ yan, sol yan ve önden) çekildi. Fotoğraflamada Canon Power Shot S45 dijital kamera (4 megapiksel çözünürlük) kullanıldı. Çalışmaya alınan tüm hastaların nazolabial kıvrımlarının derinliği/dolgunluğu uygulama öncesi ve sonrası dijital fotoğrafları kullanılarak skorlandı. Bu skorlamada Lemperle ve ark.¹⁰ tarafından bildirilen fotoğrafik kırışık skorlama yönteminin bir modifikasyonu kullanıldı.

0 (Yok): Kırışıklık yok

1 (Hafif kırışıklık): Hafif, ancak görülebilir bir derinleşme

2 (Orta derinlikte kırışıklık): Orta derece bir derinleşme/çöküklük

3 (Derin kırışıklık): Kenarları belirgin, derin kırışıklık

4 (Çok derin kırışıklık): Çok derin kırışıklık ve gevşek nazolabial kıvrımlar

2. Hasta memnuniyeti skorlaması

Hastaların tedaviden memnuniyetlerinin değerlendirilmesinde kullanılan yöntem;

0: Memnun değilim

1: Biraz memnunum

2: Memnunum

3: Çok memnunum

Yan etkiler

Enjeksiyon bölgesi eritem, ödem, endürasyon, ekimoz, skatrizasyon, papül, nodül ve enfeksiyon bulguları açısından muayene edildi. Hastalar ağrı ve kaşıntı semptomlarının varlığı yönünden sorgulandı. Saptanan bulgu ve semptomlar kayıt edildi.

İstatiksel değerlendirme

Tedaviden önceki kırışıklık skorları tedaviden sonra 1, 3 ve 6. aylardaki skorlar ile, tedaviden

sonra 1, 3 ve 6. aylardaki skorların her biri birbiri ile, tedaviden sonra 1. aydaki hasta memnuniyeti skorları ise 3 ve 6. aylardaki memnuniyet skorları ile *Wilcoxon* testi kullanılarak karşılaştırıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

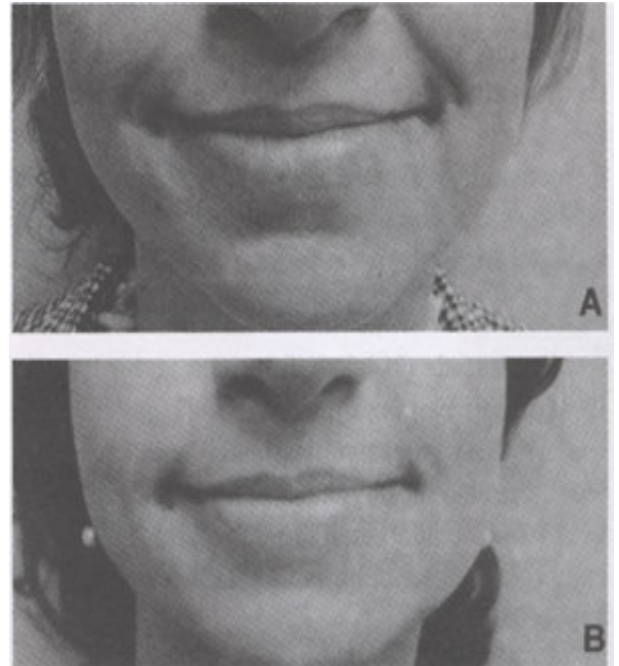
Mart 2000 ile Mart 2004 tarihleri arasında yaş ortalamaları 47.7 olan 22 hastanın (21 kadın, bir erkek) nazolabial kırışıklıklarına 1-2.5 ml arasında değişen miktarlarda Hylaform jel enjeksiyonu uygulandı. Nazolabial kırışıklıklar, hastaların 5 (%22.7)'inde hafif, 9 (%40.9)'unda orta, 5 (%22.7)'inde derin ve 3 (%13.6)'ünde çok derindi. İki hastada nazolabial kırışıklıkların enjeksiyondan önceki ve sonraki görünümü Resim 1A, 1B, 2A ve 2B'de gösterilmiştir.

Değerlendirme

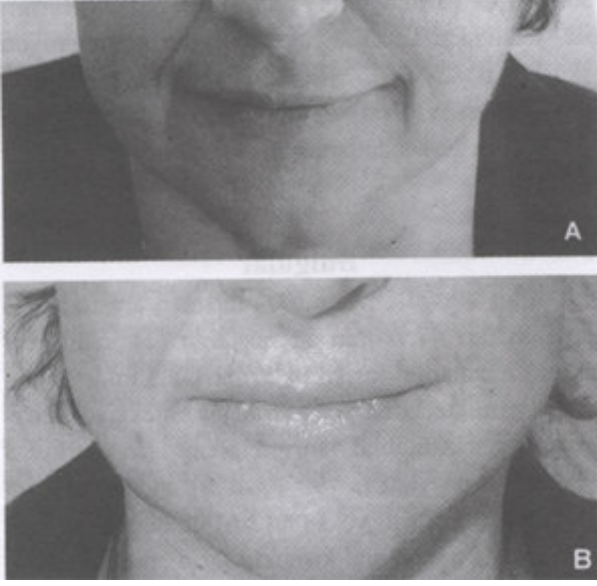
Klinik etkinlik

1. Fotoğrafik kırışıklık skorlama

Tedaviden önceki kırışıklık skorları tedaviden 1, 3 ve 6 ay sonraki skorlara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksekti (sırasıyla, $p=0.000$,



Resim 1. 37 yaşında kadın hasta **A.** Enjeksiyondan önce orta derinlikte nazolabial kırışıklıklar; **B.** Enjeksiyondan 1 ay sonraki görünüm.



Resim 2. 42 yaşında kadın hasta **A.** Enjeksiyondan önce derin nazolabial kırışıklıklar; **B.** Enjeksiyondan 1 ay sonraki görünüm.

$p=0.000$ ve $p=0.025$). Birinci ay ile 3. ay kırışıklık skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, 1.ve 3. ay kırışıklık skorlarının 6. ay kırışıklık skorlarına göre anlamlı ölçüde düşük olduğu saptandı (sırasıyla, $p=0.083$, $p=0.000$ ve $p=0.000$).

2. Hasta memnuniyeti skorlaması

Birinci aydaki memnuniyet skorları ile 3. aydaki memnuniyet skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=1$). Birinci ve 3. ay memnuniyet skorlarının ise 6. ay skorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptandı (sırasıyla, $p=0.000$ ve $p=0.000$).

Yan etkiler

Bir hastada (%4.5) hafif eritem ve bir hastada (%4.5) hafif ekimoz olmak üzere 22 hastanın ikisinde (%9.1) enjeksiyonlara bağlı yan etkiler izlendi. Eritem enjeksiyondan hemen sonra görüldü ve 24 saat içinde kendiliğinden düzeldi. Ekimoz, enjeksiyondan sonra bir hafta içinde rezorbe olarak kayboldu.

Tartışma

Bu çalışmada nazolabial kırışıklıkların tedavisinde uygulanan HA enjeksiyonlarının oldukça

etkili ve güvenilir olduğu bulunmuştur. Klinik etkinliğin kırışıklık skorları ve hasta memnuniyeti açısından 1. ayda en yüksek olduğu, 3. ayda hem kırışıklık skorları, hem de hasta memnuniyeti açısından klinik etkinlikte hafif bir azalma olduğu, ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur. Altıncı ayda ise kırışıklık skorları açısından etkinliğin ilk üç aya göre belirgin ölçüde azaldığı, ancak tedaviden önceki dönemle karşılaştırıldığında etkinin halen devam ettiği görülmüştür. Hasta memnuniyetinin ise belirgin olarak azaldığı izlenmiştir.

Hyaluronik asit, bütün insan dokularında hücreler arası matrikste doğal olarak bulunan bir polisakkarittir. Yüksek su içeriği ve vizkoelastik yapısı nedeniyle dermisin nemlenmesinde, yağlanmasında ve vizkoelastisitesinde önemli rol oynar. İlerleyen yaşla birlikte HA miktarı azalır ve bu azalma deride kırışıklıkların oluşmasına önemli ölçüde katkıda bulunur. Ancak, doğal HA dermiste çok kısa sürede yıkıma uğradığından kırışıklık tedavisi için uygun değildir. Hyaluronik asit türevleri doğal HA moleküllerinin çapraz bağlarla bağlanmasıyla elde edilir. Suda çözünmeyen yapıları, yıkıma ve başka bölgelere taşınmaya dirençli olmaları nedeniyle dokuda uzun süre kalabilirler. Ayrıca, yüksek su içerikleri nedeniyle doğal HA gibi nemlendirme fonksiyona da sahiptirler. Bu nedenlerle HA türevleri oldukça ideal dolgu maddeleridir. Ayrıca, bu türevler HA'nın biyolojik uygunluğunu taşırlar. Daha da önemlisi HA bütün türler (insan, hayvan, bitki) ve dokularda aynı moleküler ve kimyasal yapıya sahip olduğu için HA türevleri immünojenik, inflamatuvar ve dokuya özgü reaksiyonlara neden olmaz.¹¹⁻¹³

Yüz on üç hastadaki 285 kırışıklığa HA enjeksiyonunun uygulandığı bir çalışmada,⁷ kırışıklıkların %98'inde %80'in üzerinde bir düzelme elde edilmiştir. Başka bir çalışmada⁸ ise hastaların %80'inde belirgin düzelme sağlanmıştır. Bizim sonuçlarımız da bu çalışmaların sonuçlarıyla paralellik göstermektedir. Bu çalışmalardan ilkinde, elde edilen %98'lik başarı oranı 3. ayda azalmaya başlamış ve 6. ayda %66'ya düşmüştür.⁷ İkinci çalışmada da 8. ayda hastaların yalnızca %30-

40'ında belirgin düzelmenin devam ettiği saptanmıştır.⁸ Son yıllarda yapılan bir çalışmada da nazolabial kırışıklıklara enjekte edilen HA'nin etkisinin azalmakla birlikte en az 6 ay devam ettiği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da nazolabial dolgunluğun HA enjeksiyonundan 6 ay sonra belirgin ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Ancak, yukarıdaki çalışmaların sonuçlarıyla paralel olarak, bu belirgin azalmaya rağmen, tedaviden önceki dönemle karşılaştırıldığında etkinin 6. ayda da devam ettiği izlenmiştir. Deneysel bir çalışmada, HA enjekte edilen 16 bölgenin sadece 2 (%12.5)'sinde 6. ayda klinik olarak materyalin kaldığı gösterilmiştir. Histolojik olarak ise 6. ayda enjeksiyon bölgelerinin % 87'sinde materyalin var olduğu, ancak kalan materyal miktarının çok az olduğu saptanmıştır.¹² Bu klinik ve histolojik bulgular HA enjeksiyonlarının etki süresinin en az 6 ay olduğunu ve hasta memnuniyeti de göz önüne alındığında ortalama 6 ayda bir tekrar edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda, enjeksiyondan hemen sonra ortaya çıkan ve kısa sürede, kendiliğinden kaybolan hafif eritem ve enjeksiyon yerlerindeki ekimoz dışında bir yan etki gözlenmemiştir. Literatürde de HA enjeksiyonuna bağlı en sık enjeksiyon bölgesinde geçici eritem, ödem ve ekimozlar görüldüğü ve bunların 7-14 gün içinde kendiliğinden düzeldiği bildirilmiştir.^{2,7,8,9,14} Bildirilen diğer yan etkiler ise kalıcı eritem, bakteriyel enfeksiyonlar, enjeksiyon bölgesinde nekroz, akneiform ve kistik lezyonlardır.^{4,14,15} Hyaluronik asit türevlerinin aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olmadığı kabul edilmekle birlikte, literatürde HA enjeksiyonundan sonra granülatöz yabancı cisim reaksiyonu gelişen üç olgu bildirilmiştir.¹⁶⁻¹⁸ Bu olgulardan bir tanesine Hylaform,¹⁸ ikisine ise Restylane^{16,17} enjekte edilmiştir. Ayrıca, enjeksiyon bölgesinde eritem, kaşıntı, ağrı ve endürasyon ile karakterize geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarının görüldüğü olgular da mevcuttur. Bu geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tümü Restylane enjeksiyonuna bağlı olarak gelişmiştir.¹⁴ Yapılan in vivo bir çalışmada da klinik bulgularla paralel olarak Hylaformun bu tip yan etkiler açısından daha gü-

venli olduğu gösterilmiştir.¹³ Bizim çalışmamızda da, Hylaform enjekte edilen hiçbir hastada aşırı duyarlılık reaksiyonu izlenmemiştir.

Sonuç olarak, yüz kırışıklıklarının tedavisinde HA enjeksiyonları etkinliği yüksek ve yan etki riskinin ise çok düşük olduğu bir tedavi yöntemi gibi görünmektedir. Etkisi kalıcı olmayan bu yöntemin etki süresi ortalama 6 ay kadardır. Öte yandan, etkinlik, etki süresi ve güvenilirlik açısından daha fazla sayıda hasta içeren, uzun süreli takipli çalışmalar gerekmektedir.

Teşekkür

Bu çalışmayı İngilizce yönünden değerlendiren Path Curry'e ve istatistiksel analizleri yapan Dr. İrem Budakoğlu'na teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Birol A, Bostancı S. Yumuşak doku arttırım teknikleri. Türkiye Klin Dermatol 1999;9:112-20.
2. Baumann, LS. Cosmetic Dermatology: Principles and Practice. 1st ed. New York: McGraw-Hill; 2002. p.155-72.
3. Alster TS, West TB. Human-derived and new synthetic injectable materials for soft-tissue augmentation: current status and role in cosmetic surgery. Plast Reconstr Surg 2000; 105:2515-25.
4. Frank P, Gendler E. Hyaluronic acid for soft-tissue augmentation. Clin Plast Surg 2001; 28(1): 121-6.
5. Gül Ü. Kozmetik dolgu maddeleri. Türkiye Klin Kozmetoloji 1998;1:56-64.
6. Clark DP, Hanke CW, Swanson NA. Dermal implants: safety products injected for soft tissue augmentation. J Am Acad Dermatol 1989; 21(5 Pt 1): 992-8.
7. Olenius M. The first clinical study using a new biodegradable implant for the treatment of lips, wrinkles, and folds. Aesthet Plast Surg 1998; 22:97-101.
8. Duranti F, Salti G, Bovani B, Calandra M, Rosati ML. Injectable hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. A clinical and histological study. Dermatol Surg 1998; 24:1317-25.
9. Narins RS, Brandt F, Leyden J, Lorenc ZP, Rubin M, Smith S. A randomized, double-blind, multicenter comparison of the efficacy and tolerability of Restylane versus Zyplast for the correction of nasolabial folds. Dermatol Surg 2003; 29:588-95.
10. Lemperle G, Holmes RE, Cohen SR, Lemperle SM. A classification of facial wrinkles. Plast Reconstr Surg 2001; 108:1735-50.
11. Larsen NE, Pollack CT, Reiner K, Leschiner E, Balazs EA. Hylan gel biomaterial: dermal and immunologic compatibility. J Biomed Mater Res 1993;27:1129-34.

12. Piacquadio D, Jarcho M, Goltz R. Evaluation of hylan b gel as a soft-tissue augmentation implant material. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:544-9.
13. Manna F, Dentini M, Desideri P, De Pita O, Mortilla E, Maras B. Comparative chemical evaluation of two commercially available derivatives of hyaluronic acid (hylaform from rooster combs and restylane from streptococcus) used for soft tissue augmentation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999;13:183-92.
14. Friedman PM, Mafong EA, Kauvar AN, Geranemus RG. Safety data of injectable nonanimal stabilized hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. *Dermatol Surg* 2002; 28:491-4.
15. Shafir R, Amir A, Gur E. Long-term complications of facial injections with Restylane (injectable hyaluronic acid). *Plast Reconstr Surg* 2000;106:1215-6.
16. Lupton JR, Alster TS. Cutaneous hypersensitivity reaction to injectable hyaluronic acid gel. *Dermatol Surg* 2000;26:135-7.
17. Fernandez-Acenero MJ, Zamora E, Borbujo J. Granulomatous foreign body reaction against hyaluronic acid: report of a case after lip augmentation. *Dermatol Surg* 2003;29:1225-6.
18. Raulin C, Greve B, Hartschuh W, Soegding K. Exudative granulomatous reaction to hyaluronic acid (Hylaform). *Contact Dermatitis* 2000;43:178-9.