

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences).

Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 05.08.2022. Revised: 07.08.2022. Accepted: 22.08.2022.

HA (hyaluronic acid) fillers in aesthetic medicine - the most common complications

Monika Szwed¹, Weronika Szwed², Jakub Szwed³, Nadia Miga⁴

¹. Provincial Specialist Hospital of the name Stefan Cardinal Wyszyński, Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

². School of Medicine, University of Warmia and Mazury in Olsztyn, Aleja Warszawska 30, 11-082 Olsztyn

³. Department of Urology, Independent Public Healthcare Center in Lubartów, Cicha 14, 21-100 Lubartów

⁴. Medical University of Lublin, Aleje Raławickie 1, 20-059 Lublin

Monika Szwed

<https://orcid.org/0000-0002-5711-2172> monika.pi3karska@gmail.com

Provincial Specialist Hospital of the name Stefan Cardinal Wyszyński, Aleja Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

Weronika Szwed

<https://orcid.org/0000-0001-9546-7970> weronikaszwed1997@gmail.com

School of Medicine, University of Warmia and Mazury in Olsztyn, Aleja Warszawska 30, 11-082 Olsztyn

Jakub Szwed

<https://orcid.org/0000-0003-4480-4265> jszwed128@wp.pl

Department of Urology, Independent Public Healthcare Center in Lubartów, Cicha 14, 21-100 Lubartów

Nadia Miga

<https://orcid.org/0000-0002-0551-6159> nadiamiga@icloud.com

Medical University of Lublin, Aleje Raławickie 1, 20-059 Lublin

Abstract

Introduction and purpose

Hyaluronic acid (HA) is a polysaccharide consisting of the disaccharide units of glucuronic acid and N-acetylglucosamine. The age-related changes in the different anatomical layers of the face can be treated with hyaluronic acid fillers. Knowing the predictable aging changes of the face

is crucial as this guides the optimum filler choice. HA is currently the most common used filler worldwide.

The aim of the study is to discuss the most common complications following aesthetic medicine treatments with the use of hyaluronic acid.

Description of the state of knowledge

Filling soft tissues with hyaluronic acid is a popular procedure in the field of aesthetic medicine for patients who want non-invasive rejuvenation. Among the numerous fillers, those with hyaluronic acid (HA) have many advantages: HA is easy to use and its effect is reversible. HA fillers are considered safe, although there may be complications such as: allergic reactions, infections, granulomas, nodules, tyndall effect, ecchymosis and skin necrosis. Many complications with the HA filler are correctable, for example: too little formulation, over-correction and, asymmetry. Hyaluronic acid fillers are examples of reversible dermal fillers as they can be removed with hyaluronidase.

Summary

Avoiding complications is a top priority and must start with a thorough understanding of the anatomy followed by a precise injection technique. The ability to recognize complications and manage protocols will allow for their effective treatment.

Key-words: HA, hyaluronic acid, aesthetic medicine, filler complication

Wstęp i cel pracy

Kwas hialuronowy, HA (hyaluronic acid), jest to naturalnie występujący liniowy polisacharyd składający się z powtarzających się jednostek dwucukru N-acetyloglukozaminy i kwasu D-glukuronowego. Łańcuchy glikozaminoglikanów tworzą elastyczną macierz. Wraz z wiekiem poziom kwasu hialuronowego w skórze ulega wyczerpaniu, co prowadzi do jej odwodnienia i zwiotczenia [1]. Ostatnie badania wykazały, że pojawiające się wraz z wiekiem zmiany w wielu warstwach twarzy, dotyczą głównie powierzchownej i głębokiej warstwy tłuszczu, warstwy mięśniowej i więzadeł podtrzymujących. Wszystkie warstwy twarzy zmieniają się wraz z wiekiem, a ludzie w poszczególnych grupach wiekowych mają indywidualne potrzeby, obejmujące korygowanie drobnych zmarszczek, poprawę napięcia skóry i przywracanie utraconej objętości twarzy [2].

Wypełnianie tkanek miękkich kwasem hialuronowym jest popularnym zabiegiem z zakresu medycyny estetycznej dla pacjentów, którzy pragną nieinwazyjnego odmłodzenia. Wśród licznych

wypełniaczy, te z kwasem hialuronowym (HA) mają wiele zalet: HA jest łatwy w użyciu i jego działanie jest odwracalne. Wypełniacze HA są uważane za bezpieczne, chociaż mogą wystąpić pewne powikłania [3]. Wiele komplikacji związanych z wypełniaczem HA jest możliwych do skorygowania, np zbyt mała ilość podanego preparatu, nadkorekcja i asymetria. Inne poważne powikłania wypełniaczy HA obejmują m.in. reakcje alergiczne, infekcje i martwicę skóry [4].

Celem pracy jest omówienie najczęstszych powikłań występujących po zabiegach medycyny estetycznej z wykorzystaniem kwasu hialuronowego.

Opis stanu wiedzy

Niechirurgiczne zabiegi z medycyny estetycznej to rosnący trend na całym świecie. Wśród tych minimalnie inwazyjnych technik zastosowanie znajdują: toksyna botulinowa, a także wypełnianie tkanek miękkich za pomocą wypełniaczy, które są stosowane celem przywrócenia utraty objętości tkanek i korygowania zmian związanych ze starzeniem się. Wypełniacze mogą być stosowane do uzupełniania i zwiększania objętości, np powiększania policzków i podbródka, korekty doliny łez, kształtowania nosa, przywrócenia objętości środkowej części twarzy, czy powiększania ust [5].

Wypełniacze skórne można podzielić na 2 główne klasy: odwracalne i nieodwracalne. Wypełniacze z kwasem hialuronowym są przykładami odwracalnych wypełniaczy skórnych, ponieważ można je usunąć za pomocą hialuronidazy [6].

Porównując wypełniacze skórne HA, ważne jest zrozumienie pojęcia stopnia usieciowania. Im większy stopień usieciowania, tym twardszy jest preparat, tym dłużej zostaje w tkance i tym ciężiej jest go zaaplikować ze względu na siłę konieczną do naciśnięcia tłoka strzykawki [7]. HA o wysokiej masie cząsteczkowej ma właściwości przeciwzapalne, immunosupresyjne, przeciwnowotworowe i przeciwstarzeniowe, podczas gdy HA o niskiej masie cząsteczkowej ma właściwości angiogenne i immunostymulujące [8].

Wiele wypełniaczy skórnych HA składa się zarówno z frakcji usieciowanych, jak i nieusieciowanych. Usieciowany HA ma znaczenie dla utrzymania objętości i pełni rolę wypełniacza, podczas gdy nieusieciowany HA jest szybko metabolizowany i usuwany z organizmu w ciągu kilku dni; jego okres półtrwania wynosi 1–2 dni, w wątrobie ulega enzymatycznemu rozkładowi do wody i dwutlenku węgla. W związku z tym, nieusieciowane roztwory HA nie zapewniają trwałości wymaganej od wypełniacza. Aby przezwyciężyć brak trwałości nieusieciowanego HA, producenci wypełniaczy skórnych stosują środki sieciujące, które wiążą polimer HA [7]. Na trwałość kliniczną i charakterystykę wypełniaczy skórnych na bazie HA mogą mieć wpływ ich właściwości fizyczne. Zwiększenie zarówno masy cząsteczkowej, jak i stopnia usieciowania polimeru jest sprawdzoną strategią poprawy wytrzymałości mechanicznej i

wydłużenia czasu degradacji [9]. W zależności od jego stężenia i usieciowania, trwałość produktu waha się od 6 do 18 miesięcy. W rzeczywistości czas działania produktu jest trudny do oszacowania, ponieważ zależy od wielu czynników, takich jak typ skóry, wiek i styl życia pacjenta, obszar poddany zabiegowi, a także technika iniekcji [10].

Naczynia żyłne i tętnicze pokrywają wiele obszarów leczonych wypełniaczami. Igła może z łatwością trafić w naczynie, powodując przypadkowe zamknięcie jego światła za pomocą wypełniacza, co w konsekwencji doprowadzić może do niedokrwienia i martwicy. Wstrzykiwany materiał jest przenoszony wraz z przepływem krwi do coraz mniejszych tętnic, tętniczek, a następnie w kierunku łożysk naczyń włosowatych. Jeśli wstrzyknięta zostanie tylko niewielka ilość, istnieje możliwość że materiał ulokuje się w miejscu, w którym naczynia poboczne staną się wystarczającym dopływem krwi i niedokrwienie będzie minimalne. Znajomość lokalizacji głównych naczyń twarzy jest niezbędna dla klinicystów zaangażowanych w pracę z zakresu medycyny estetycznej [11].

Martwica skóry jest jednym z najpoważniejszych powikłań wypełniaczy HA. Zewnętrzny ucisk naczyń spowodowany nadmierną ilością wypełniacza może zmniejszyć perfuzję skóry [12]. Może również dojść do niedrożności naczyń, która rozpoczyna się natychmiastowymi zmianami widocznymi w układzie naczyniowym: początkowym blednięciem, a następnie przebarwieniami plamistymi zwanymi reticularis. Towarzyszy temu ból, a powstałe niedokrwienie powoduje ciemne przebarwienie. W przypadku niedrożności tętnicy siatkówkowej może wystąpić ubytek pola widzenia. Leczenie należy rozpocząć bezzwłocznie [11]. W badaniu, podczas którego podano HA donaczyniowo do ucha królika, 24-godzinne opóźnienie w leczeniu spowodowało jego martwicę [13]. Powikłania naczyniowe są statystycznie rzadkie po wstrzyknięciu wypełniaczy skórnych, mimo to są powszechne, gdyż produkty wypełniające są często stosowane w zabiegach medycyny estetycznej. Leczenie rozpoczyna się od jak najszybszego podania hialuronidazy i aspiryny, wraz z zastosowaniem ciepłych okładów i masażem dotkniętego obszaru [13].

Utrata wzroku po iniekcji kwasem hialuronowym jest dość rzadka. Wczesna diagnoza i leczenie mają kluczowe znaczenie dla lepszego rokowania. HA może powodować utratę wzroku poprzez zatorowy charakter blokady tętnic. W przeprowadzonym badaniu [14], prawie połowa przypadków iniekcji przy użyciu HA wiązała się z częściową utratą wzroku. Prawie wszystkie przypadki były jednostronne z natychmiastowym pojawieniem się wizualnych oznak i objawów. Objawy okołoooczne, takie jak opadanie powiek i oftalmoplegia po zastosowaniu wypełniaczy HA, ustąpiły prawie u wszystkich pacjentów, niezależnie od stopnia utraty wzroku [14]. W innym przeprowadzonym badaniu [5], niedrożność tętnicy ocznej wynikała głównie z wstrzyknięć w okolicy nosa (42,9% wszystkich przypadków dotyczących tętnicy ocznej), zaś zamknięcie tętnicy siatkówkowej wynikało głównie z wstrzyknięć w okolicę gładziny (55% wszystkich przypadków

dotyczących tętnicy siatkówkowej). W 12,9% niedrożność naczyń doprowadziła do zawału mózgu. Dwa z nich były związane z niedrożnością tętnicy ocznej, podczas gdy osiem z niedrożnością tętnicy siatkówkowej. Ślepotą była główną konsekwencją u wszystkich pacjentów dotkniętych zawałem mózgu [5]. Aby zapobiec niepożądanym skutkom naczyniowym, konieczne jest, aby lekarz wykonujący iniekcje wypełniacza posiadał biegłą wiedzę z zakresu anatomii.

Kolejnym możliwym powikłaniem po iniekcji HA są guzki - to bezbolesne, małe, twarde grudki, pojawiające się wcześniej niż ziarniniaki, po około 2 do 4 tygodniach od podania preparatu. Może je powodować zbyt płytkie umieszczenie wypełniacza. Zmiany te można rozpuścić hialuronidazą, dodatkowo, w guzkach opornych na leczenie, można zastosować kombinację 5 FU (5-fluorouracyl) z triamcynolonem oraz lidokainą i masażem, kontynuowanym przez cały okres leczenia [8].

Ziarniniaki są ogniskiem przewlekłego zapalenia charakteryzującego się występowaniem komórek stanu zapalnego, między innymi makrofagów. Częstość występowania ziarniniaków po wstrzyknięciu wypełniaczy HA waha się od 0,02 do 0,4%. Przyczyną może być obecność zanieczyszczeń białkowych w wypełniaczu HA lub czynnika sieciującym, które mogą wywoływać odpowiedź immunologiczną. Istotną rolę może również odgrywać objętość wstrzykiwanego wypełniacza [8]. Ziarniniaki mają zwykle opóźniony początek występowania, pojawiają się po kilku miesiącach od wstrzyknięcia, objawiają się jako guzek podskórny lub podśluzówkowy. Hialuronidaza jest skuteczna w przypadku ziarniniaków wtórnych do wypełniaczy HA [15]. Inne metody leczenia to doogniskowe zastrzyki z triamcynolonu, ogólnoustrojowe antybiotyki, doustne sterydy i 5-fluorouracyl podawany doogniskowo [16].

Obrzęki i stany zapalne spowodowane mogą być reakcją tkankową składników wypełniacza. Niewielka ilość obcego białka w wypełniaczu HA może powodować reakcję alergiczną i stan zapalny [4].

Po iniekcji HA może pojawić się rumień, który utrzymuje się przez krótki czas. Zapobieganie obejmuje unikanie ćwiczeń fizycznych po wstrzyknięciu oraz czynników wywołujących rumień, takich jak alkohol i ekspozycja na słońce. Doraźnie można zastosować steryd miejscowo. Doustny propranolol może być przydatny w przypadkach opornych na leczenie [8].

Infekcja po zastosowaniu wypełniacza jest rzadka, zwykle może być spowodowana przez bakterie lub wirusy. Najczęstszą infekcją wirusową, występującą po iniekcji HA, jest opryszczka pospolita. Pacjenci z opryszczką w wywiadzie powinni być wstępnie leczeni acyklowirem, w celu zmniejszenia nasilenia i czasu trwania infekcji opryszczki skórnej [6].

Zbyt powierzchowne wstrzyknięcie wypełniaczy HA może pozostawić niebieskawe przebarwienia spowodowane efektem Tyndalla, w którym widmo światła niebieskiego jest silniej

rozpraszane przez cząstki koloidu [1]. Korzystne jest rozpuszczenie powierzchniowej warstwy wypełniacza HA, bez usuwania całego wypełniacza za pomocą hialuronidazy [8].

Zawsze istnieje ryzyko powstania krwiałków, szczególnie podczas iniekcji w powierzchowne warstwy skóry. Rzadziej obserwowano powstawanie krwiałków przy iniekcjach w płaszczyźnie nadokostnowej. Można temu zapobiegać poprzez unikanie przyjmowania leków rozrzedzających krew, takich jak aspiryna, kłopidogrel, warfaryna oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych [8].

Unikanie powikłań jest najwyższym priorytetem i powinno rozpocząć się od dokładnego zrozumienia anatomii, a następnie stosowania precyzyjnej techniki wstrzykiwania. Znajomość anatomii jest niezbędna, aby być świadomym zagrożeń związanych z przebiegiem naczyń i nerwów w leczonym obszarze. Konieczne jest stosowanie powolnej, płynnej i ostrożnej techniki iniekcji. Aspiracja, mimo iż nie gwarantuje lokalizacji pozanaczyniowej, jest wskazana, aby zapewnić prawidłowe umieszczenie igły pod skórą. Zastosowanie optymalnej objętości podawanego preparatu ma kluczowe znaczenie dla uzyskania pożądanego efektu leczenia. Nadmierna objętość preparatu może doprowadzić do niepożądanych efektów i komplikacji [17].

Podsumowanie

Wypełniacze w postaci kwasu hialuronowego są coraz chętniej wykorzystywane do odmładzania i wzmacniania twarzy. Wraz z ich częstszym stosowaniem obserwuje się wzrost liczby powikłań. Znajomość szczegółowej anatomii twarzy, zmieniających się cech wypełniacza, a także opanowanie technik iniekcji zapewni bezpieczeństwo pacjentom oraz sprawi, że większości powikłań można będzie zapobiec. Umiejętność rozpoznawania powikłań i stosowania protokołów postępowania pozwoli na ich skuteczne leczenie.

Contribution of authors:

M. Szwed - study concept and design; critical revision of the manuscript for important intellectual content; study supervision;

W. Szwed - acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support;

J. Szwed - acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support;

N. Miga - acquisition of data; analysis and interpretation of data; technical support.

Disclosures:

Financial support: No financial support was received.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

List of references

1. Kim JE, Sykes JM. Hyaluronic Acid Fillers: History and Overview. *Facial Plastic Surgery*/Volume 27, Number 6 2011
2. Kapoor KM, Saputra DI, Porter CE, Colucci L, Stone C, Brenninkmeijer EEA, Sloane J, Sayed K, Winaya KK, Bertossi D. Treating Aging Changes of Facial Anatomical Layers with Hyaluronic Acid Fillers. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021; 14: 1105–1118. doi: 10.2147/CCID.S294812
3. Zielke H, Wolber L, Wiest L, Rzany B. Risk profiles of different injectable fillers: results from the injectable filler safety study (IFS study). *Dermatol Surg* 2008;34:326e35
4. Kim DW, Yoon ES, Ji YH, Park SH, Lee BI, Dhong ES. Vascular complications of hyaluronic acid fillers and the role of hyaluronidase in management. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* (2011) 64, 1590e1595
5. Sito G, Manzoni V, Sommariva R. Vascular Complications after Facial Filler Injection: A Literature Review and Meta-analysis. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019 Jun; 12(6): E65–E72.
6. DeLorenzi C. Complications of Injectable Fillers, Part I. *Aesthetic Surgery Journal* 33(4) 561–575 2013. DOI: 10.1177/1090820X13484492
7. Tezel A, Fredrickson GH. The science of hyaluronic acid dermal fillers. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. 2008; 10: 35–42
8. Singh K, Nooreyzdan S. Nonvascular Complications of Injectable Fillers—Prevention and Management. *Indian J Plast Surg*. 2020 Dec; 53(3): 335–343. doi: 10.1055/s-0040-1721872
9. Kablik J, Monheit GD, Yu L, Chang G, et al. Comparative physical properties of hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatol Surg* 2009; 35(Suppl 1):302–12.
10. Lee W, Hwang SG, Oh W, Kim CY, Lee JL, Yang EJ. Practical Guidelines for Hyaluronic Acid Soft-Tissue Filler Use in Facial Rejuvenation. *Dermatol Surg* 2019;00:1–9 DOI: 10.1097/DSS.0000000000001858
11. DeLorenzi C. Complications of Injectable Fillers, Part 2: Vascular Complications. *Aesthetic Surgery Journal* 2014, Vol. 34(4) 584–600
12. Cohen JL. Understanding, avoiding, and managing dermal filler complications. *Dermatol Surg* 2008;34(Suppl. 1):S92e9.
13. Kim DW, Yoon ES, Ji YH, Park SH, Lee BI, Dhong ES. Vascular complications of hyaluronic acid fillers and the role of hyaluronidase in management. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg*. 2011;64:1590-1595.
14. Kapoor KM, Kapoor P, Heydenrych I, Bertossi D. Vision Loss Associated with Hyaluronic Acid Fillers: A Systematic Review of Literature. *Aesth Plast Surg* 2019 <https://doi.org/10.1007/s00266-019-01562-8>

15. Rzany B, Becker-Wegerich P, Bachmann F, Erdmann R, Wollina U. Hyaluronidase in the correction of hyaluronic acid-based fillers: a review and a recommendation for use. *J Cosmet Dermatol.* 2009;8(04):317–323
16. Funt D, Pavicic T. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2013;6:295–316
17. de Maio M, Swift A, Signorini M, Fagien S. Facial Assessment and Injection Guide for Botulinum Toxin and Injectable Hyaluronic Acid Fillers: Focus on the Upper Face. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2017 Volume 140, Number 2 Botox Injection Guide for Upper Face.