

# GENITAL FILLER:

le 5W- What, Who, Where, When, Why?

## GENITAL FILLER:

*the 5 Ws – What, Who, Where, When, Why?*

DOI: 10.53146/Iriog1202110

### ABSTRACT

The recent introduction of injectable products in the market, hyaluronic acid based, indicated to counteract the signs and symptoms of tissue atrophy in vulvar area, inevitably generates the need to deepen the subject. The focus will be placed on the biochemical peculiarities and the ractional use of these products, to clarify how they are "processed" before being put on the market and therefore of what is infiltrated into the tissues at the end of the production process; what is the precise anatomical site in which they can be used, for what indications, with what techniques, contraindications and side effects. Among the products based on hyaluronic acid, first it is important to dwell on the big difference between non-cross-linked and cross-linked gels hyaluronic acid based, having themselves two different indications. The firsts are indicated for cutaneous and mucosal atrophy with eutrophication and biostimulating purposes, the seconds are used for iatrogenic scarring results, for example post-episioraffia or for reconstructive purposes in hypo I dystrophies of the fatty body of the Labia Majore and in macroscopic iatrogenic scarring with tissue loss. Also the technique by which they are injected is different (with needle or blunt tip cannula), with different contraindications and side effects. With a practical slant, the author intends to develop the topic with the aim of providing valid help to the doctor in his practical clinic.

**KEYWORDS:** injectable hyaluronic acid; vulvar filler; atrophy; iatrogenic scarring; needle; cannula.

### INTRODUZIONE

#### L'acido ialuronico nativo

E' un polisaccaride non ramificato prodotto dalla condensazione di migliaia di unità disaccaridiche formate a loro volta da residui di acido glucuronico e N-acetilglucosammina, legati tra di loro, alternativamente, da legami glicosidici  $\beta 1 \rightarrow 4$  e  $\beta 1 \rightarrow 3$ , nonché da legami a idrogeno intramolecolari, che ne stabilizzano le conformazioni (Fig.1).

E' fortemente idrosolubile e igroscopico, nella sua forma salina, lo ialuronato di sodio, è in grado di complessarsi a numerosissime molecole d'acqua, raggiungendo un elevato grado di idratazione.

Nella matrice extracellulare del tessuto connettivo, l'acido ialuronico è uno dei pochi GAG che non si lega a proteine, è in grado di incamerare una notevole quantità di acqua anche perché si dispone in forma aggregata. Ha il compito di mantenere l'idratazione dei tessuti, conferendo loro turgore e plasticità. Le sue funzioni principali sono:

- di idratazione tissutale
- di concorrere a creare l'impalcatura molecolare per mantenere la forma e il tono del tessuto (Fig.2).
- di "filtro" contro la diffusione libera nel tessuto di particolari sostanze

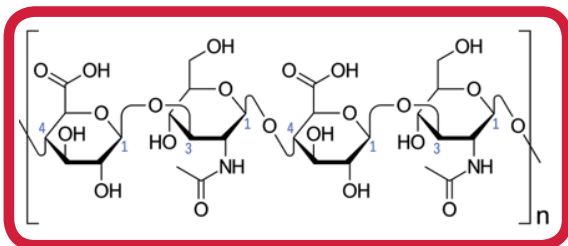


Fig.1. Molecola di Acido ialuronico libero (nativo).

Elena Fasola

Gyplast Medical Institute,  
Milano

fasolaelena@yahoo.it

come batteri e agenti infettanti. Se il peso molecolare dei batteri è sufficientemente alto, questi ultimi rimangono imbrigliati in questa pseudo-rete, anche se moltissimi batteri sono in grado di sintetizzare ialuronidasi [1], enzima in grado di degradare le molecole di acido ialuronico.

- Antiossidanti perché l'HA (Hyaluronic Acid) ad alto peso molecolare possiede gruppi funzionali idrossilici, che presumibilmente possono assorbire ROS (Reactive Oxygen Species). Inoltre, HMWHA (High Molecular Weight Hyaluronic Acid) interagisce con il recettore CD44 (Cluster of Differentiation), un tipo di glicoproteina di membrana, il maggiore recettore per l'acido ialuronico nelle cellule umane, capace di internalizzare frammenti di HA, tuttavia è in grado di legarsi a metalloproteine di matrice, fibronectina e collagene, oltre che fungere da serbatoio di fattori di crescita (Fig.3). Si suggerisce che a causa di questa interazione, l'HMWHA possa attivare percorsi coinvolti nella regolazione dello stato redox cellulare e nella generazione di ROS intracellulari [2].
- Anti-infiammatorie perché il CD44 è coinvolto nel controllo della risposta infiammatoria, attraverso anche la modulazione della migrazione dei fibroblasti dal tessuto circostante nell'area di tessuto danneggiato. È interessante notare che né CD44 né HA da soli possono indurre la migrazione cellulare e promuovere la guarigione delle ferite; un'interazione tra HA e CD44 è essenziale per attivare questo processo [3]. La capacità delle particelle di ialuronano di legarsi con il recettore CD44 dipende dalla loro dimensione molecolare. È stato dimostrato che l'avidità del legame degli oligomeri di ialuronano al CD44 aumenta con una dimensione dell'oligomero.
- di neo-angiogenesi, promossa sia da HMWHA che LMWHA (High and Low Molecular Weight Hyaluronic Acid) che risultano essere potenti regolatori dell'angiogenesi, mostrando, tuttavia, effetti opposti sulla proliferazione e sulla motilità delle cellule endoteliali. È stato dimostrato che LMWHA stimola la proliferazione, la migrazione e la

formazione di tubuli vascolari in vitro, nonché in vari modelli di angiogenesi in vivo.<sup>63</sup> Allo stesso tempo, l'HMWHA mostra proprietà anti-angiogeniche inibendo la proliferazione e la motilità delle cellule endoteliali [4].

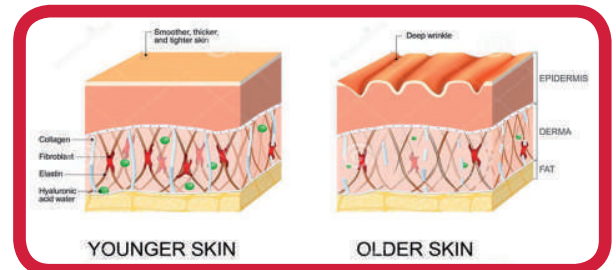


Fig.2. L'impalcatura data dalla matrice extracellulare in pelle giovane e in pelle matura – Fonte dreamstime.com.

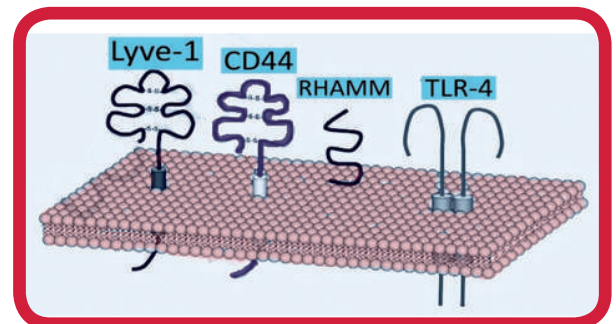


Fig.3. Maggiori recettori per l'acido ialuronico e loro localizzazione sulle cellule. LYVE-1: Lymphatic Vessel Endothelial Receptors; CD44: Cluster of Differentiation un tipo di glicoproteina di transmembrana; RHAMM: Receptor for Hyaluronic-Mediated Motility; TLR-4: Toll-Like Receptor-4.

### Filler a base di Acido ialuronico in Commercio

Prodotti principalmente da fermentazione batterica (*Streptococcus Equi* e *Bacillus Subtilis*) [5], i filler in commercio a base di acido ialuronico si suddividono in due grosse categorie: i gel a base di acido ialuronico libero o non cross-linkato (NC-L) e i gel a base di acido ialuronico cross-linkato (C-L) [6]. Entrambi sono gel su base acquosa contenenti una grossa porzione di acido ialuronico nella sua forma salina, ialuronato di sodio, con PH vicino alla neutralità. Il PH vicino alla neutralità esalta la solubilità e li rende particolarmente biocompatibili con i tessuti biologici in cui vengono iniettati. Gli ialuronati solubili sono molecole grosse, di circa 1000KD che danno origine a soluzioni chiare e viscosi. I due tipi di gel a base di acido ialuroni-

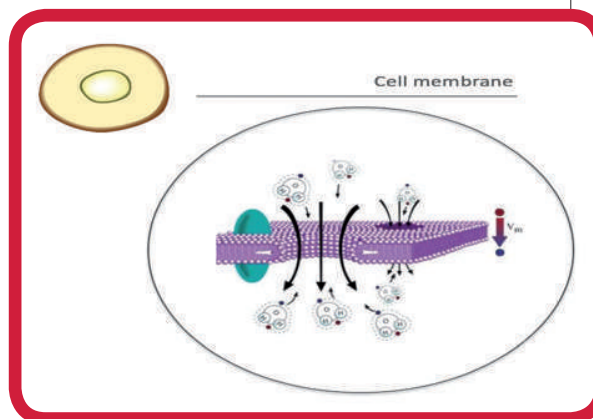
co in commercio sottendono a differenti razionali d'uso, hanno quindi indicazioni diverse, controindicazioni, effetti collaterali differenti e vengono iniettati in differenti tessuti biologici attraverso tecniche diverse.

### **Razionale d'uso in area vulvo-vaginale** **Gel a base di Acido ialuronico libero o NC-L**

Sono dei gel su base acquosa costituiti da molecole di acido ialuronico, prodotto da fermentazione batterica, a diversi e alti pesi molecolari (vicini al e oltre il milione di Daltons). Già in Medicina Estetica e Chirurgia Plastica vengono utilizzati per aumentare l'idratazione dei tessuti in cui vengono iniettati, principalmente nel derma, per contrastare l'azione dei radicali liberi dovuti al crono e foto-invecchiamento e stimolare la produzione di collagene. In quest'ambito, escludendo il foto-invecchiamento, vengono utilizzati anche per migliorare la risposta infiammatoria, grazie alla loro azione di neoangiogenesi e per stimolare la produzione di collagene da parte dei fibroblasti interagendo con i recettori CD44 di membrana cellulare, contrastando i segni e i sintomi soprattutto correlati alla menopausa e all'invecchiamento. Non hanno capacità plastica, sono destinati a non perdurare nei tessuti in cui vengono iniettati, normalmente vengono metabolizzati in pochi minuti o in qualche ora, in dipendenza da quali altre sostanze vengano associati (ad esempio zuccheri come il mannitolo o altro come il glicerolo). Si trovano in commercio anche in associazione con altre sostanze antiossidanti come alcune vitamine (Vit C, Vit E..) e/o in associazione ad acidi grassi, terpeni, flavonoidi e ad aminoacidi (Glicina, Prolina, Idrossiprolina...), per favorire ulteriormente la produzione di collagene. Altre volte vengono infiltrati in associazione a Polinucleotidi, con una conseguente aumentata risposta fibroblastica alla produzione di collagene [7].

Hanno quindi azione biostimolante intrinseca (non strutturale o ricostruttiva in senso macroscopico) ed estrinseca data dalla meccanica di tecnica di infiltrazione mediante ago (da 32 a 30 ½ Gauge) che "ferisce" la cute, in modo

raffinatissimo, innescando così il meccanismo di riparazione tissutale in cui l'azione combinata dell'Acido ialuronico con i recettori di membrana CD44 svolge ancora una volta un'azione cardine. Un'alternativa di tecnica è la radioporazione ultra pulsata attraverso la quale è possibile veicolare l'acido ialuronico ed altre sostanze senza l'uso di aghi; ovviamente, in questo caso, non viene sfruttata il grande vantaggio della meccanica d'iniezione. Si tratta di utilizzare un device a radiofrequenza quadripolare dinamica grazie al quale, ogni 200msec, si genera uno spazio temporale brevissimo (3 msec) durante il quale alcuni canali di membrana sono aperti al passaggio di varie molecole, compreso l'acido ialuronico [8] (Fig.4).

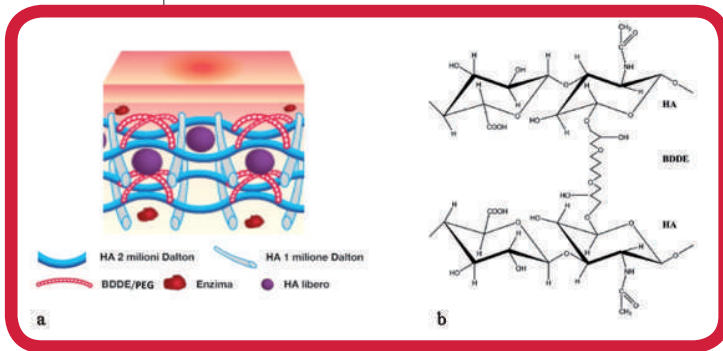


**Fig.4. Schema riassuntivo di veicolazione transmembrana mediante radioporazione ultra-pulsata quadripolare dinamica [8].**

### **Gel a Base di Acido ialuronico C-L**

I gel C-L (Cross Linkati) a base di acido ialuronico sono delle vere e proprie "protesi" temporanee iniettabili, prodotte per finalità morfologiche ricostruttive ed estetiche. Sono costruiti in modo da permanere nei tessuti a lungo ma temporaneamente, non definitivamente; in questa loro caratteristica e nel fatto che siano costituiti da acido ialuronico, albergano le loro principali proprietà di tollerabilità e biocompatibilità. Alla fine del processo di produzione per fermentazione batterica, le lunghe catene di acido ialuronico vengono purificate (detelomerizzate) e legate assieme da ponti costituiti da molecole cross-linkanti come il BDDE (1,4-Butanediol Diglycidyl Ether) o il PEG (Poly Ethylene Glycol) e successivamente ri-purificati per eliminare

l'eccesso di agente cross-linkante. Questi legami servono per stabilizzare il gel così prodotto, per proteggerlo dall'enzima deputato al catabolismo dell'acido ialuronico, la ialuronidasi, ed anche dai processi di idrolisi (Fig.5a, Fig.5b).



**Fig.5a. Esempio di Struttura di Gel a base di Acido ialuronico Cross-linkato; BDDE: 1,4-Butanediol Diglycidyl Ether; PEG; Poly Ethylene Glycol. Fig.5b. Struttura chimica di Acido ialuronico cross-linkato con BDDE.**

Le tecniche con le quali vengono attuati gli impianti di filler a base di acido ialuronico C-L sono principalmente due, mediante tecnica infiltrativa con ago (da 27 Gauge) o con cannula a punta smussa (da 25 a 19 Gauge), in base al tipo e all'entità dell'ipotrofia tissutale (Tab.1), per migliorare la forma e il volume del grande labbro, per migliorare le cicatrici da episioraffia ed allentare così l'adesione ai piani profondi delle stesse, a scopo ricostruttivo funzionale ed estetico nei casi di mancanza di tessuto da esiti cicatriziali iatrogeni (ad esempio dopo asportazione ghiandola del Bartolino), per riproporzionare i volumi vulvari a scopo protettivo nei confronti del piccolo labbro e dell'introito vaginale [9].

	Molecola	Funzione	Durata nei tessuti	Tecnica
HA Filler NC-L	Catene ad alto peso molecolare di acido ialuronico libero, senza ponti cross-linkanti.	Biostimolante con finalità funzionali per il miglioramento di alcuni sintomi e segni correlati alla GSM, invecchiamento e in alcune patologie infiammatorie e/o immuno mediate (da valutare attentamente).	Dai 20' a qualche ora.	Con ago dai 30 1/2 Al 32 G elettro/radioparatori.
HA Filler C-L	Catene di acido ialuronico cross-linkati con BDDE o PEG.	Filler strutturale con finalità ricostruttive/estetiche.	Dai 6 mesi ad 1 anno.	Con ago da 27G o Cannula smussa dai 25 ai 19G.

**BOX riassuntivo sulle principali differenze tra i due tipi di Gel a base di Acido ialuronico in commercio usati in area vulvare**

	Subcutaneous Layers	Cutaneous Layers	Symptoms
<b>Stage I – Mild (Early)</b>	Mild hypotrophy; distribution of adipose tissue is usually symmetrical	None to mild cutaneous hypotrophy; thin wrinkles may be visible	Usually asymptomatic, may follow a weight loss
<b>Stage II – Moderate</b>	Moderate hypotrophy; distribution of adipose tissue may be asymmetrical	Moderate cutaneous laxity, dermatochalasis; visible wrinkles	Dryness, dyspareunia and soreness may be observed
<b>Stage III – Severe</b>	Severe hypotrophy; adipose tissue is frequently distributed asymmetrically	Severe dermatochalasis and deep wrinkles	Usually associated to symptoms like dryness, dyspareunia and soreness

**Tab.1. Classificazione di Ipotrofia del Grande labbro. Da Labia Majora Augmentation with Hyaluronic Acid Filler: Technique and Results. Fasola E., Gazzola R., Aesthetic Surgery Journal -2016. 36(10). p.1155-1163.**

## Indicazioni e Controindicazioni (semaforo verde, giallo rosso) <sup>[10]</sup>

Indicazioni	Parzialmente indicato	Controindicazioni
<b>HA Filler NC-L</b> Indicato in soggetti con: -Ipotrofia /atrofia cutaneo/ mucosa con segni (assottigliamento cutaneo e mucoso, pallore o iperemia da alterata microcircolazione, facilità alle micro-abrasioni). - Sintomi correlati alla GSM e all'invecchiamento (secchezza, prurito, bruciore, dispareunia) in soggetto sano. - Atrofia con irrigidimento della banderella cutanea commessurale posteriore. - Cicatrice da episioraffia blandamente ederente ai piani profondi.	Parzialmente indicato in casi di: -Atrofia-sclerosi con parziale sovvertimento dell'anatomia in casi di Lichen Atrofico. - In presenza di infiammazione pseudo-cronica in casi Lichen Planus. - Vestibolodinia e Sindromi dolorose di natura miasmica/ neurologica (da valutare attentamente).	Controindicato in soggetti con: - Ipersensibilità riconosciuta verso uno o più componenti del prodotto. - Malattie autoimmuni maggiori dei tessuti molli. - Malattie sistemiche importanti: diabete, malattie neoplastiche. - Malattie infiammatorie e/o infettive in atto : dermatiti, Herpes, infezioni da HPV, Micosi, infezioni batteriche, che devono essere prima trattate e risolte. - In soggetti in terapia anti-infiammatoria e/o anti-coagulante in atto.
<b>HA Filler C-L</b> Indicato (Fig.6) in soggetti sani con: -Ipotrofia tissutale cutanea e lipodistrofia del corpo grasso del grande labbro con riduzione del volume (vedi Tab.1) in soggetti sani a scopo estetico/protettivo del piccolo labbro e introito. - Esiti cicatriziali iatrogeni macroscopici con mancanza di tessuto a carico del grande labbro in soggetti sani. - Esiti cicatriziali da episioraffia con marcata aderenza ai piani profondi in soggetti sani. - Cicatrici post-laparotomiche sovrapubiche anche da cesareo. - Scarsa accettazione con risvolti psicologici da modificazione repentina della morfologia vulvare oggettivabile.	Parzialmente indicato in soggetti con: - Segni correlati all'invecchiamento quali alterata micro-circolazione (da valutare attentamente). - Sintomi correlati alla GSM, spesso associati a ipotrofia macroscopica tissutale che quindi devono essere valutati attentamente (secchezza, prurito, bruciore, facilità alle micro-abrasioni), in questi casi, a volte, il filler C-L rappresenta la seconda scelta (di prima scelta è il Lipofilling). - Scarsa accettazione con risvolti psicologici da percezione di modificazione della morfologia vulvare che deve essere oggettivata dal medico. - In terapia psicofarmacologica (da valutare attentamente) per nevrosi importanti (valutazione psichiatrica consigliata).	Controindicato in soggetti con: - Ipersensibilità riconosciuta verso uno o più componenti del prodotto. - Malattie immuno-mediate minori a manifestazione locale (es. LS e LP). - Malattie autoimmuni maggiori dei tessuti molli. - Malattie sistemiche importanti: diabete, malattie neoplastiche. - Malattie infiammatorie e/o infettive in atto : dermatiti, Herpes, infezioni da HPV, Micosi, infezioni batteriche, che devono essere prima trattate e risolte. - In soggetti in terapia anti-infiammatoria e/o anti-coagulante in atto. - In soggetti con vulvodinia e sindromi dolorose di qualsiasi origine. - Anamnesi positiva per cicatrici ipertrofiche e cheloidee. - Dismorfofobia e anamnesi positiva per depressione maggiore , DOC... - Assenza di segni di ipotrofia tissutale e/o lipodistrofia con riduzione del volume o modificazione della forma del grande labbro.

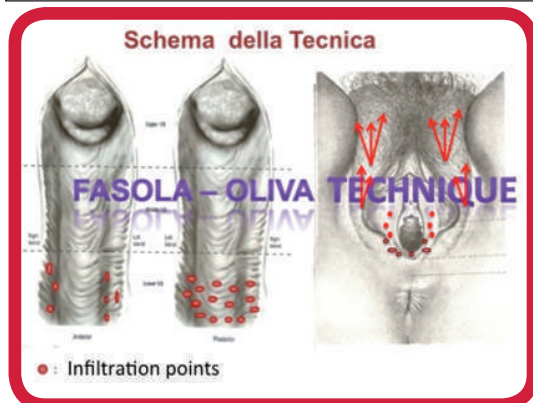


**Fig. 6a.** - Pz di 38aa, prima e dopo 2 ml di filler a base di Acido ialuronico C-L, 21 mg/ml HA, impianto con cannula 21G, in esito cicatriziale iatrogeno da asportazione di Ghiandola del Bartolino sx in Ipotrofia moderata del grande labbro asimmetrica.

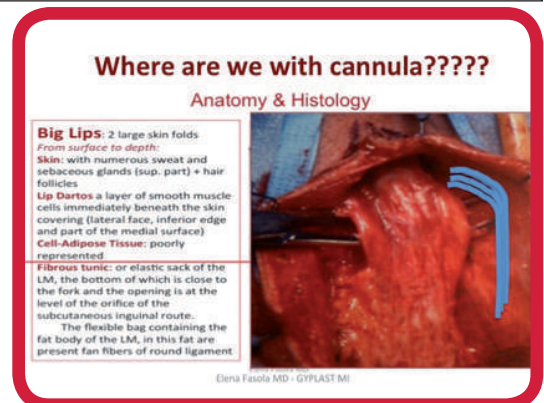
**Fig. 6b.** Pz di 58aa, prima e dopo 2 ml di Filler a base di Acido ialuronico C-L, 21 mg/ml, impianto con cannula 19 G, in Ipotrofia moderata/severa del grande labbro ageing related.

**Tecnica: Armamentarium, Sede anatomica e Cenni di Anestesia e Terapia Profilattica**

	ARMAMENTARIUM	SEDE ANATOMICA	CENNI DI ANESTESIA (Fig 8) e TERAPIA PROFILATTICA
HA Filler NC-L	Disinfettante incolore + Siringa pre-riempita con acido ialuronico libero associato o meno ad altre sostanze + ago da 30 1/2 o 32 G - garza sterile. Procedura ambulatoriale.	Infiltrazione intradermica a ponfi di 0.02 ml di prodotto su tutta la superficie del grande labbro, nel vestibolo vulvare e se necessario nei primi due cm di mucosa dell'introito della vagina, parete posteriore e laterali (Fig. 7).	<b>Anestesia:</b> anestesia topica con crema a base di lidocaina 25 mg e prilocaina 25mg da applicare 1h prima. <b>Profilassi:</b> nessuna.
HA Filler C-L	Disinfettante incolore + In base al tipo ed entità dell'ipotrofia del grande labbro (Tab.1). <b>1) Ipotrofia leggera:</b> Disinfettante incolore + siringa pre-riempita con gel a base di acido ialuronico C-L + ago da 27 G, garza sterile. <b>2) Ipotrofia moderata:</b> Disinfettante incolore + siringa pre-riempita con gel a base di acido ialuronico C-L+ ago da 27G per infiltrazione superficiale + Cannula smussa di 21G per infiltrazione profonda + ago da 21G per praticare il foro d'accesso alla cannula + garza sterile. <b>3) Ipotrofia tissutale severa con marcata perdita di volume del grande labbro:</b> Disinfettante incolore + siringa pre-riempita con gel a base di acido ialuronico C-L + Cannula smussa di 21G- 19G per infiltrazione profonda + ago da 21G - 19G per praticare il foro d'accesso alla cannula + garza sterile.	In base al tipo ed entità dell'ipotrofia del grande labbro (Tab.1). <b>1) Ipotrofia leggera:</b> Impianto con tecnica a ventaglio con deposito di materiale in senso retrogrado appena sottocute, lungo e per tutta la superficie del grande labbro. <b>2) Ipotrofia moderata:</b> Impianto sottocute profondo nelle aree di evidente mancanza di volume (tra lo strato di tessuto celluloadiposo e la tunica fibrosa che contiene il corpo grasso del grande labbro) con cannula lungo tutto l'asse longitudinale del grande labbro, mediante accesso della cannula nella porzione del terzo anteriore del grande labbro + perfezionamento, spesso nella porzione del terzo anteriore del grande labbro, mediante infiltrazione superficiale con ago 27G. <b>3) Ipotrofia tissutale severa con marcata perdita di volume del grande labbro simmetrica e diffusa:</b> Impianto sottocute profondo (tra lo strato di tessuto celluloadiposo e la tunica fibrosa che contiene il corpo grasso del grande labbro) con cannula lungo tutto l'asse longitudinale del grande labbro, mediante accesso della cannula nella porzione del terzo anteriore del grande labbro. In base al tipo ed entità dell'ipotrofia del grande labbro (Tab.1).	<b>1) Ipotrofia leggera</b> <b>Anestesia:</b> Anestesia topica con crema a base di lidocaina 25 mg e prilocaina 25mg da applicare 1h prima Profilassi: nessuna. <b>2) Ipotrofia moderata e Ipotrofia severa</b> <b>Anestesia:</b> infiltrazione di anestetico locale a base di lidocaina 2% diluita in 1 ml di filologica lungo il solco genito-femorale + ponfo di lidocaina 2% non diluita per praticare il foro d'accesso alla cannula. <b>Profilassi:</b> Short Antibiotics Therapy con azitromicina per 3 giorni, 500mg/di.



**Fig.7. Schema di tecnica di Biostimolazione con Ago, tecnica a pomfi e a ventaglio. Da Lezione di Ginecologia Estetica e Funzionale. Fasola E.**



**Fig.8. Figura schematica che rappresenta la sede di impianto del Filler a base di Acido Ialuronico C-L. Da Lezione di Ginecologia Estetica e Funzionale. Fasola E.**

## Effetti collaterali

	Comuni	Non Comuni e Indesiderati	Rari, Indesiderati e/o Gravi
Ha Fille NC-L	Piccole ecchimosi nei punti di inoculo del prodotto.	Inclusioni ematiche non aggregate che si risolvono spontaneamente in particolare in sede vestibolare.	Inclusioni ematiche che non si risolvono spontaneamente con piccoli granulomi reattivi, verosimilmente da errore di tecnica (errore nella scelta del prodotto, eccesso di prodotto iniettato, trauma su vasi di medio calibro).
HA Filler C-L	Piccole ecchimosi nei punti di inoculo del prodotto con o senza accumuli di prodotto che si risolvono dopo vigoroso massaggio e in qualche giorno. Ecchimosi nel punto di accesso della cannula dovuto al foro dell'ago preparatore. Impianto non uniforme (errore di tecnica).	Granulomi di entità da lieve a moderata, spesso dovuti ad errore di tecnica ( scelta sbagliata o off label del prodotto, eccesso di prodotto impiantato in un unico punto).	Compressione vascolare o infiltrazione accidentale di prodotto C-L intravasale in vasi venosi o arteriosi con successiva necrosi locale o diffusa alveolare [11] o morte [12] per grossolana malpractice ( scelta del prodotto sbagliato, della sede sbagliata, della quantità sbagliata, con la tecnica infiltrativa sbagliata!!!!!!).

## CONCLUSIONI

La scelta del prodotto e la conoscenza approfondita della biochimica, la conoscenza delle varie tecniche, l'approfondita conoscenza dell'anatomia e dell'istologia oltre che la sensibilità psicologica nell'indicare al meglio la metodologia adeguata o nel non indicarla affatto, se adeguato, fa di questa disci-

plina, che utilizza medical device solo in apparenza semplici, un utilissimo ed appassionante ausilio per il medico iperspecializzato a migliorare la qualità della vita delle donne. Pochissimi rimangono ad oggi gli studi scientifici a validazione di tali prodotti e tecniche che quindi necessiterebbero di essere ulteriormente approfonditi.

Conflitti di interesse - L'autrice non ha alcun conflitto di interesse da dichiarare per il presente articolo.

Finanziamenti - Non applicabile.

Contributo degli autori - Non applicabile.

Ringraziamenti - Non applicabile.

## BIBLIOGRAFIA

- Rosati P., Colombo R., Maraldi N. Istologia. 2006. Ed. Ermes
- Ye J., Zhang H., Wu H., et al. Cytoprotective effect of hyaluronic acid and hydroxypropyl methylcellulose against DNA damage induced by thimerosal in Chang conjunctival cells. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2012. 250(10). p.1459-1466. DOI: 10.1007/s00417-012-2087-4
- Litwiniuk M., Krejner A., Grzela T. Hyaluronic Acid in Inflammation and Tissue Regeneration. Wounds. 2016. 28(3). p.78-88
- Toole B.P. Hyaluronan: from extracellular glue to pericellular cue. Nat Rev Cancer. 2004. 4(7). p.528-539. DOI: 10.1038/nrc1391
- Su Y., Liu C., Fang, H., Zhang D. Bacillus subtilis: a universal cell factory for industry, agriculture, biomaterials and medicine. Microbial Cell Factories. 2020. 19(173)
- Prasetyo A.D., Prager W., Rubin M.G., Moretti E. A., Nikolis A. Hyaluronic acid fillers with cohesive polydensified matrix for soft-tissue augmentation and rejuvenation: a literature review. Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. 2016. p.257-280. DOI:10.2147/CCID.S106551
- Palmieri I.P., Raichi M. Biorevitalization of postmenopausal labia majora, the polynucleotide/hyaluronic acid option. Obstet. Gynecol. Rep. Oat. 2019. (3). p.1-5. DOI:10.15761/OGR.1000135
- Tranchini R., Raichi M. Ultra-Pulsed Radioporation further enhances the efficacy of Dynamic Quadripolar Radio-Frequency in women with post - menopausal vulvo-vaginal atrophy. Clinical Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine. 2018. 4(3). DOI: 10.15761/COGRM.1000221
- Fasola E., Gazzola R., Labia Majora Augmentation with Hyaluronic Acid Filler: Technique and Results. Aesthetic Surgery Journal. 2016. 36(10). p.1155-1163. DOI:10.1093/asj/sjw083
- Fasola E. Estratto da Lezioni di Ginecologia Estetica e Funzionale. Scuole post- universitarie: Agorà, Milano. Valet, Bologna. Fondazione Fatebenefratelli, Roma.
- Han S.W., Park M.J., Lee S.H. Hyaluronic acid-induced diffuse alveolar hemorrhage: unknown complication induced by a well-known injectable agent. - Ann. Transl. Med. 2019. 7(1). DOI:10.21037/atm.2018.11.51
- Yang Y., Sheng H., Gu Q., Su L., Tong H., et al. Death Caused by Vaginal Injection of Hyaluronic Acid and Collagen: A Case Report. Aesthet Surg. J. 2020. 40(5). DOI:10.1093/asj/sjz275