

Kiira Kangasniemi

INJEKTOITAVAT HYDROGEEELIT KASVOJEN PLASTIIKKAKIRURGIASSA

Kandidaatintutkielma
Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta
Tarkastaja: Janne Koivisto
Huhtikuu 2025

TIIVISTELMÄ

Kiira Kangasniemi: Injektoitavat hydrogeelit kasvojen plastiikkakirurgiassa
Kandidaatintutkielma
Tampereen yliopisto
Bioteknologia ja biolääketieteen tekniikka
Huhtikuu 2025

Hydrogeelit ovat monipuolisia biomateriaaleja, joita käytetään laajasti lääketieteessä niiden ainutlaatuisten fysikaaliskemiallisten ominaisuuksien vuoksi. Niiden kyky sitoa suuria määriä vettä ja muokattavuus mahdollistavat niiden soveltuvuuden muun muassa pehmytkudosten täyteaineiksi. Tässä kandidaatintutkielmassa tarkastellaan hydrogeelien käyttöä kasvojen plastiikkakirurgiassa, erityisesti esteettisten täyteainehoitosten näkökulmasta.

Työssä perehdytään hydrogeelien rakenteeseen, ominaisuuksiin ja luokitteluun. Lisäksi kootaan yhteen eri olemassa olevien hydrogeelityyppien ja niiden sovellusten käyttöä ja sopivuutta täyteaineina, erityisesti ryppyjen, kasvojen volyymin, aknearpien ja ihon kosteutuksen hoidossa. Työssä tarkastellaan myös hydrogeelien käytön haasteita, kuten pysyvyyttä, turvallisuutta ja mahdollisia komplikaatioita. Lopuksi käydään läpi eettisyyteen ja säännöstelyyn liittyviä näkökulmia sekä tulevaisuuden kehitysmahdollisuuksia, kuten biostimuloivien ja älykkäiden hydrogeelien potentiaalia.

Tulokset osoittavat, että hyaluronihappo on yleisimmin käytetty hydrogeeli täyteaineena sen bioyhteensopivuuden ja kosteuttavien ominaisuuksien vuoksi. Lisäksi muita biomateriaaleja, kuten polylaktidia ja polymetyylimetakrylaattia, käytetään kollageenin stimuloimiseksi ja pysyvyyden parantamiseksi. Tulevaisuudessa uusien materiaalien, kuten hybridihydrogeelien ja nanoteknologiaa hyödyntävien täyteaineiden, kehitys voi parantaa injektoidavien hydrogeelien kestävyttä ja turvallisuutta.

Avainsanat: hydrogeelit, täyteaineet, minimaali-invasiivinen, esteettinen plastiikkakirurgia, biomateriaalit ihosovelluksiin

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin Originality Check -ohjelmalla.

TEKOÄLYN KÄYTTÖ OPINNÄYTTEESSÄ

Opinnäytteessäni on käytetty tekoälysovelluksia:

- Ei
- Kyllä

Ilmoitukseni mukaan olen käyttänyt opinnäytteessäni tutkielmaprosessin aikana seuraavia tekoälysovelluksia:

Tekoälysovellusten nimet ja versiot: ScopusAI, Notebook LM, ChatGPT 4.0

Käyttötarkoitus: ScopusAI:ta käytetty lähteiden etsimisessä. Notebook LM auttoi lähteiden valitsemisessa tekemällä artikkeleista tiivistelmät. ChatGPT:tä käytetty kielentarkastukseen ja lyhenteet- ja merkinnät -kappaleen koontiin.

Olen tietoinen siitä, että olen täysin vastuussa koko opinnäytteeni sisällöstä, mukaan lukien osat, joissa on hyödynnetty tekoälyä, ja hyväksyn vastuun mahdollisista eettisten ohjeiden rikkomuksista.

SISÄLLYSLUETTELO

1.	JOHDANTO.....	1
2.	HYDROGEELIT	3
2.1	Rakenne ja ominaisuudet	3
2.2	Luokittelu.....	4
2.2.1	Lähdepolymeeri.....	1
2.2.2	Ristisilloittuminen	8
2.2.3	Hydrogeelien injektoitavuus	10
2.3	Hydrogeelien kilpailijat täyteaineissa	11
3.	KÄYTTÖKOHTEET	14
3.1	Rypyt	15
3.2	Volyymi.....	17
3.3	Aknearvet.....	20
3.4	Ihon kosteutus ja rakenteen parantaminen	21
4.	HAASTEET JA KOMPLIKAATIOT	24
4.1	Turvallisuus ja riskit.....	24
4.2	Haasteet.....	24
4.3	Eettiset kysymykset.....	25
5.	SÄÄNNÖSTELY	27
6.	TULEVAISUUS.....	29
7.	JOHTOPÄÄTÖKSET	31
	LÄHTEET	32

LYHENTEET JA MERKINNÄT

AFT	Autologous Fat Transfer, autologinen rasvansiirto
ASC	Adipose-derived Stem Cell, rasvakudoksesta peräisin oleva kantasolu
BAP	Bio Aesthetic Points, erityinen injektiotekniikka
BDDE	1,4-butanediol diglycidyl ether, ristisilloitusaine
BE	Batch-emulsio, mikrogeelin valmistusmenetelmä
CE	Conformité Européenne, eurooppalainen standardimerkintä
ECM	Extracellular matrix, soluväliaine
EF	Ekstruusiofragmentaatio, mikrogeelin valmistusmenetelmä
FDA	Food and Drug Administration, Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto
GAG	Glycosaminoglycan, glykosaminoglykaani
GCP	Good Clinical Practice, hyvä kliininen käytäntö
GLP	Good Laboratory Practice, hyvä laboratoriokäytäntö
GMP	Good Manufacturing Practice, hyvä tuotantotapa
HA	Hyaluronihappo
HEMA	Hydroksietyylimetakrylaatti
MD	Mikrofluidinen laite, mikrogeelin valmistusmenetelmä
MDR	Medical Device Regulation, lääkinnällisten laitteiden asetus
MF	Mekaaninen fragmentaatio, mikrogeelin valmistusmenetelmä
MFRF	Microneedling Fractional Radiofrequency, mikroneula-fraktionaalinen radiotaajuus
PAA	Polyakryyliamidi
PEG	Polyetyleeniglykoli
PEGDE	Polyethylene glycol diglycidyl ether, ristisilloitusaine
PLA	Polylaktidihappo
PLGA	Polylaktidi-ko-glykolidikopolymeeri
PLLA	Poly-L-lactic acid, poly-L-laktidi
PMMA	Polymetyylimetakrylaatti
PN	Polynukleotidi
PRP	Platelet-Rich Plasma, verihiutalerikas plasma
PVA	Polyvinyylialkoholi

1. JOHDANTO

Hydrogeelit ovat yksiä ensimmäisistä synteettisistä biomateriaaleista, joita on käytetty ihmisten hoidossa. Niiden historia alkoi jo 1950-luvulla, kun Wichterle ja Lim syntetisoivat ensimmäiset hydroksietyylimetakrylaatti-kopolymeeriin ja etyleenidimetakrylaattiin perustuvat hydrogeelit ja käyttivät niitä piilolinsseinä. Juuri geelimäinen ominaisuus herätti valtavan kiinnostuksen materiaalia kohtaan. Hydrogeelit ovat kolmiulotteisia hydrofiilisiä polymeeriverkostoja, jotka pystyvät sitomaan itseensä suuria määriä vettä ilman, että liukenevat siihen. Ne voivat sisältää jopa yli 98% vettä painostaan, mikä tekee niistä pehmeitä ja elastisia. [1] Hydrogeelejä käytetään biomateriaaleina esimerkiksi lääkkeiden jakelussa, haavanhoidossa ja kosmetiikassa. Tässä työssä syvennytään hydrogeelien käyttöön kasvojen plastiikkakirurgiassa etenkin esteettisestä näkökulmasta.

Plastiikkakirurgia on laaja lääketieteen erikoisala, joka keskittyy ihmisen ulkonäön ja toiminnallisuuden parantamiseen ja korjaamiseen. Perinteisesti plastiikkakirurgia jaetaan kolmeen pääalueeseen: korjaava eli rekonstruktivinen kirurgia, palovammakirurgia ja esteettinen kirurgia. Rekonstruktivinen kirurgia keskittyy synnynnäisten epämuodostumien, vammojen tai sairauksien hoitoon, kun taas palovammakirurgiassa hoidetaan nimensä mukaisesti palovammojen aiheuttamia kudolvaurioita. [2] Tässä työssä tarkastellaan esteettistä kirurgiaa, joka tunnetaan myös kauneuskirurgiana. Sen tavoitteena on parantaa potilaan ulkonäköä kirurgisin keinoin ja edistää siten psyykkistä ja sosiaalista hyvinvointia. Esteettinen kirurgia keskittyy usein ulkoisiin piirteisiin, jotka potilas kokee itse ongelmallisiksi.

Plastiikkakirurgiassa invasiiviset hoidot ovat sellaisia, joissa käytetään suuria viiltoja aiheuttaen kudokseen vaurioita. Termit ”ei-invasiivinen” ja ”minimaali-invasiivinen” ovat usein epäselviä ja niitä käytetään vaihtelevasti, mikä voi johtaa väärinymmärryksiin. Ei-invasiivinen toimenpide määritellään perinteisesti toimenpiteeksi, joka ei vaadi ihon viiltämistä, ja jossa ei aiheuteta ihovaurioita [3]. Minimaali-invasiivisessa toimenpiteessä perinteisen määritelmän mukaan käytetään pieniä viiltoja tai ei viiltoja, mikä aiheuttaa vähemmän kudoksen vaurioita [3].

Tämän kandidaatintutkielman tarkoituksena on esitellä hydrogeelit biomateriaaleina sekä kertoa erilaisista kasvojen alueen esteettisen plastiikkakirurgian hoitotoimenpiteistä ja riskeistä. Rajataan täyteainehoidot ryppyjen silotukseen, volyymin lisäämiseen, aknearpien hoitoon sekä ihon kosteutukseen ja nuorentamiseen. Lopuksi vielä pari sanaa hydrogeelien tulevaisuuden mahdollisuuksista täyteaineina ja käytön lainmukaisesta säännöstelystä.

2. HYDROGEEELIT

2.1 Rakenne ja ominaisuudet

Hydrogeelit ovat kolmiulotteisia ristisilloitettuja polymeeriverkkoja, jotka sisältävät runsaasti vettä turvotessaan [1]. Hydrogeelit pystyvät sitomaan itseensä suuren määrän vettä, jopa 20-99,9% painostaan. Kyky riippuu polymeeriverkon rakenteen tiheydestä ja polymeroitumisen tasosta. Tiheämmin ristisilloitettujen hydrogeelien rakenne on jäykempi, mikä vähentää veden sitoutumista, mutta parantaa mekaanista kestävyyttä. Jos hydrogeeli-polymeerissa on paljon hydrofiilisiä ryhmiä, ne houkuttelevat vesimolekyylejä ja mahdollistavat niiden sitoutumisen polymeeriverkon sisään. Tällöin geeli on pehmeää ja elastista. Toisaalta taas hydrofobisten ryhmien lisääntyessä rakenne jää hauraaksi, sillä veden sitoutuminen vähenee. Hydrogeelejä, jotka pystyvät sitomaan yli 99,5% vettä, kutsutaan superabsorbanteiksi geeleiksi. [4]

Hydrogeelien rakenne muistuttaa soluväliainetta (extracellular matrix, ECM), jonka vuoksi se sopii mainiosti kudosteknologiin sovelluksiin. ECM on solujen ulkopuolinen tila, jonka muodostavat solujen tuottamat molekyylit. Se koostuu erilaisista proteiineista ja polysakkarideista, kuten kollageenista, elastiinista, glykosaminoglykaaneista ja proteoglykaaneista, jotka muodostavat monimutkaisen verkon. Kollageeni on yleisin proteiini, joka antaa kudoksille vetolujuutta. Sitä käytetään kudosteknologiassa sen lujuuden vuoksi, ja sitä voidaan yhdistää muihin materiaaleihin mekaanisten ominaisuuksien parantamiseksi. Elastiini on joustava proteiini, joka mahdollistaa kudosten venymisen ja palautumisen. Glykosaminoglykaanit (GAG) ovat polysakkarideja, jotka sitovat vettä ja auttavat ylläpitämään kudosten kosteutta. Esimerkiksi hyaluronihappo (HA) on tärkeä GAG ja yleinen biomateriaali, koska sen negatiivinen varaus houkuttelee vettä ja auttaa pitämään ECM:ää hydratoituneena. Proteoglykaanit ovat proteiineja, joihin on liittynyt GAG-ketjuja. ECM tarjoaa kudoksille ja soluille rakenteellisen tuen, säätelee solujen toimintaa ja on tärkeä osa kudosten uusiutumista ja paranemista. [5]

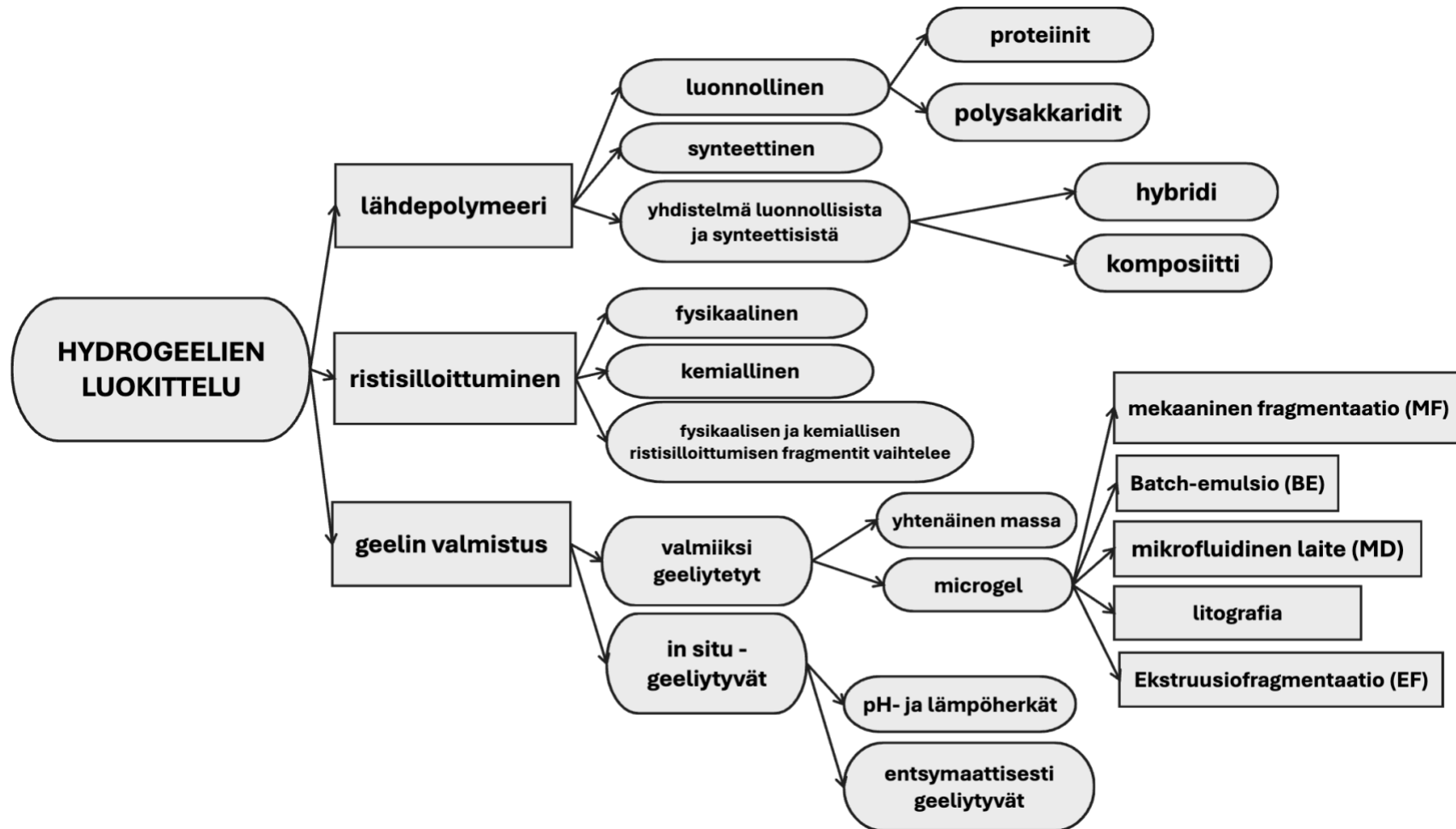
Hydrogeelit voivat esiintyä useissa eri fysikaalisissa muodoissa sovelluksen tarpeen mukaan. Esimerkiksi ne voivat olla kiinteitä muotteja, mikropartikkeleita, kalvoja, pinnoitteita tai viskooseja nesteitä, joita voidaan manipuloida ympäristöolosuhteiden avulla. Tämä monimuotoisuus tekee hydrogeeleistä erittäin monikäyttöisiä ja arvokkaita biomateriaaleja. [4]

Injektoitavat hydrogeelit ovat erityisen houkuttelevia, koska ne mahdollistavat minimaali-invasiivisten kirurgisten menetelmien käytön. Injektiohoidot vähentävät parantumisaikaa, arpeutumista ja infektoriskiä verrattuna kirurgisesti asennettaviin materiaaleihin [6]. Geelit muotoutuvat ympäristönsä mukaan, joten ne sopivat rakenteellisiksi tai tilantäyttömateriaaleiksi, kuten plastiikkakirurgiaan ja kudosten täyttöön. Näiden materiaalien etuina ovat vähäinen arpeutuminen ja minimaalisen invasiivinen käyttö. Hydrogeelit voivat myös toimia kudosesteinä kiinnittymisen ehkäisyssä tai kudosten vahvistamisessa sekä embolisaatioaineina verisuonten virtausten hallintaan esimerkiksi aneurysmien hoidossa. [6]

Hydrogeelejä voidaan stabiloida, eli muokata kemiallisesti niiden molekyyliarakennetta, jotta geeli olisi kestävämpi ja tehokkaampi. Tämä tehdään yleensä ristosilloittamalla, jolloin polymeerit yhdistetään toisiinsa verkkorakenteeksi. Stabilointi voidaan tehdä myös ilman ristosilloitusta, esimerkiksi HA:ta stabiloidaan usein glyserolilla. Glyseroli auttaa säilyttämään HA:n kosteuttavat ominaisuudet ja estää sen hajoamista. [7]

2.2 Luokittelu

Hydrogeelit voidaan luokitella useiden eri ominaisuuksien, kuten alkuperän, ristosilloitustavan ja koostumuksen mukaan. Kuvassa 1 on listattu tässä työssä esiteltävät luokittelumenetelmät. Ensinnäkin hydrogeelit voidaan jakaa alkuperänsä perusteella luonnollisiin, synteettisiin tai näiden yhdistelmiin. Ristosilloitus voi puolestaan olla joko fysikaalista tai kemiallista, ja näiden yhdistelmäkin on mahdollinen. Lisäksi hydrogeelejä voidaan valmistaa eri tavoin: yhtenäisenä massana, geeliytystekniikoilla tai erilaisilla mikrovalmistuksen menetelmillä, kuten mikrofluidiikalla tai litografialla. On myös olemassa geelejä, jotka geeliiytyvät vasta injektoinnin jälkeen esimerkiksi pH:n tai lämpötilan vaikutuksesta.



Kuva 1: Hydrogeelien luokittelu

2.2.1 Lähdepolymeeri

Hydrogeelit voivat koostua synteettisistä polymeereistä, luonnollisista polymeereistä tai edellisten yhdistelmistä. Luonnolliset polymeerit ovat biologisista lähteistä peräisin olevia makromolekyylejä, joita käytetään laajasti hydrogeelien valmistuksessa niiden myrkyttömyyden, runsauden ja edullisuuden vuoksi. [8] Näistä polymeereistä muodostetut hydrogeelit jäljittelevät usein soluväliaineen rakennetta ja ovat siten biohyteensopivuutensa ansiosta käyttökelpoisia biomateriaaleina [9]. Luonnolliset polymeerit voidaan luokitella niiden kemiallisen rakenteen perusteella taulukon 1 mukaisesti

Taulukko 1: Luonnolliset hydrogeelit

PROTEIINIPOHJAISET	OMINAISUUDET	KÄYTTÖKOHTEET & ONKO KÄYTETTY VIITE ESTEETTISISSÄ INJEKTIOHOIDOISSA?
KOLLAGEENI	Luja ja joustava, toimii solujen tarttumisproteiinina, bioyhteensopiva, biohajoava	Kudosteknologiassa ja haavanhoidossa. Voidaan käyttää täyteaineena ihon kimmoisuuden parantamisessa ja ryppyjen vähentämisessä. [10], [11], [12]
GELATIINI	Bioyhteensopiva, biohajoava, edullinen	Kudosteknologia, haavanhoito, lääkkeiden kuljetus, 3D-tulostus. Ei käytetä yleisesti injektioaineena. [4], [9]
FIBRIINI	Tärkeä rooli kudosten korjaamisessa ja veren hyytymisprosessissa. Voidaan käyttää autologisena, eli omasta verestä eristettynä. Elastinen, nopea geelityminen.	Kudosteknologiassa, 3D-bioprinttauksessa ja haavanhoidossa. Voidaan käyttää pehmytkudoksen korjaamiseen ja täyttämiseen komposiittimateriaaleissa. [4], [5], [13]

ELASTIINI	Bioyhteensopiva, ei aiheuta immuunivastetta. Hydrofobinen ja ristosilloittuvia alueita.	Lääkkeiden annostelussa ja kudosteknologiassa. Ei yleisesti täyteaineena. [13]
POLYSAKKARIDIPOHJAISET		
HYALURONIHAPPO (HA)	Biohajoava, hydrofiilinen, tarttuva, turvallinen	Kudosteknologiassa, haavanhoidossa, lääkkeiden kuljetuksessa, kosmetiikassa ja biosensoreissa, [13], [14], [14], [15] Käytetään laajasti täyteaineena esimerkiksi ihon kosteutukseen, juonteiden häivytykseen ja volyymin lisäykseen.
ALGINAATTI	Merilevästä eristetty biohajoava, bioyhteensopiva, mekaanisia ominaisuuksia voidaan säätää G-lohkojen määrällä ja ristosilloitusmenetelmillä.	Kudosteknologiassa, lääkkeiden kuljetuksessa, biosensoreissa ja 3D-tulostuksessa. Voidaan käyttää ihon kosteutuksessa, mutta alginaatti ei ole tähän paras vaihtoehto, sillä se ei muistuta ihon ECM:ää samalla tavalla kuin esimerkiksi HA. [5], [15], [18]
KITOSAANI	Kationinen polymeeri. bioyhteensopiva ja biohajoava. Helposti muokattava, voidaan muuttaa termosensitiiviseksi. Pitää hyvin tilavuutensa. Ominaisuuksia voidaan muokata deasetylaatiolla.	Kudosteknologiassa, lääkkeiden annostelussa, 3D-bioprinttauksessa ja haavanhoidossa. Käytetty täyteaineena ihon kosteutuksessa ja ryppyjen tasoittamisessa [4], [16]

Hyaluronihappo (HA) on yleisimmin käytetty hydrogeeli kasvojen täyteaineena. Se on luonnollinen polysakkaridi, jota esiintyy elimistössä ja on keskeinen ihon kosteutuksen, kimmoisuuden ja nuorekkaan ulkonäön kannalta. HA-täyteaineet ovat suosittuja niiden tehokkuuden, turvallisuuden ja monipuolisuuden vuoksi. Hyaluronihapon molekyylit ristosilloitetaan kemiallisilla yhdisteillä. Tämä vähentää HA:n alttiutta entsymaattiselle hajoamiselle ja pidentää täyteaineen kestoja elimistössä. Stabiloiduilla HA-geeleillä on parempi viskositeetti, mikä tekee siitä paremman syvien ryppyjen ja tilavuuspuutosten korjauksessa. [17], [18] HA-täyteaineen ominaisuuksia voidaan muokata vaihtelemalla molekyylipainoa tai ristosilloitusastetta sekä lisäämällä stabilointiaineita, kuten glyserolia tai stimuloivia komponentteja, kuten kalsiumhydroksiapatiittia (CaHa) [7].

Synteettisiä polymeerejä käytetään usein hydrogeelien mekaanisten ja fysikaalisten ominaisuuksien parantamiseen. Yleisimpiä synteettisiä polymeereitä ovat polyvinyylipyrrolidoni (PVP), polylaktidi (PLA), polyetyleeniglykoli (PEG) ja polyvinyylialkoholi (PVA). Näitä voidaan myös yhdistää luonnollisiin polymeereihin, jolloin saadaan molempien materiaalien parhaat ominaisuudet. Esimerkiksi PEG:tä on käytetty kitosaanin kanssa valmistamaan lämpötilaherkkiä hydrogeelejä, jotka ovat nestemäisiä viileässä, mutta kiinteytyvät huoneenlämmössä. Tällaisilla yhdistelmillä hyödynnetään luonnollisten polymeerien biokompatibiliteettiä ja biohajoavuutta sekä synteettisten polymeerien mekaaninen kestävyys ja stabiilisuus. [19] Taulukkoon 2 on koottu synteettisiä polymeerejä, joita käytetään hydrogeeleissä.

Taulukko 2: Hydrogeeleissä käytettyjen synteettisten polymeerien luokittelu

	OMINAISUUDET	KÄYTTÖKOHTEET & ONKO KÄYTETTY VIITE ESTEETTISISSÄ INJEKTIOHOIDOISSA
POLYLAKTIDI (PLA)	Koostuu maitohapon polymeeriketjuista, biohajoava ja bioyhteesopiva. Hajoaa elimistössä hydrolyyttisesti. Stimuloi fibroblasteja tuottamaan kollageenia. Jaetaan poly-L-laktidiin (PLLA) ja poly-D-laktidiin (PDLA), joista PLLA on yleisemmin käytetty.	Käytetään täyteaineena juonteiden ja ryppyjen tasoittamisessa sekä aknearpien hoidossa. Voidaan käyttää myös yhdistelmätäyteaineissa. [10], [20], [21]
POLYETYLEENIKLYGOLI (PEG)	Voidaan modifioida parantamaan vesiliukoisuutta ja mekaanisia ominaisuuksia.	Käytetään yhdessä luonnollisten polymeerien kanssa, jolloin saadaan molempien materiaalien parhaat ominaisuudet. Esimerkiksi kitosaanin kanssa valmistetaan lämpöherkkiä hydrogeelejä. Kehitetty myös uusi lämpömuovautuva täyteaine, jossa PEG mukana. [13], [22]
POLYAKRYYLIAMIDI (PAAM)	Myrkytön synteettinen materiaali, joka ei hajoa entsyymaattisesti elimistössä.	Käytetään kasvojen pehmytkudosten täyteaineena, etenkin nasolabiaalijuonteiden ja glabella-alueen [23], [24]

		ryppyjen täytössä. Voidaan käyttää myös volyympuutosten korjauksessa	
POLYMETYYLIMETAKRYLAATTI (PMMA)	Biohajoamaton polymeeri. Aiheuttaa kudoksessa fibroottisen reaktion, jossa keho muodostaa kapseleita jokaisen mikropallon ympärille.	Käytetään mikropalloina kollageenipohjaisissa ja täyteaineissa. Artecoll® esimerkiksi huulten suurenukseen ja Bellafill® aknearpien täyttöön.	[25], [26], [27]
POLYALKYLIAMIDI	Myrkytön synteettinen materiaali, joka säilyy kehossa pitkään. Materiaalina bioyhteensopiva ja turvallinen.	Käytetään pehmytkudoksen täyteaineena, esimerkiksi Bio-alkamid®	[28]
HYDROKSIETYYLIMETAKRYLAATTI (HEMA)	Vapaa OH-ryhmä, joka mahdollistaa reagoimisen ja ristisilloittumisen muiden molekyylien kanssa. Hydrofiilinen, bioyhteensopiva.	Käytetään pehmytkudostäyteaineena, sekä yksinään että osana kopolymeeriä. Esimerkiksi Dermalive®-tuotteessa esiintyy fragmenttimuodossa. Myös silmälaseissa ja piilolinseissä.	[29], [30]
POLYVINYYLIPYRROLIDONI (PVP)	Bioyhteensopiva, tietyt ärsykkeet, kuten UV-säteily ja jotkin kemialliset aineet, voivat aiheuttaa silloittumisen, jolloin muodostuu hydrogeeli. Heikko turpoamiskyky ja mekaaniset ominaisuudet, joten sekoitetaan usein muiden polymeerien tai polysakkaridien kanssa.	Käytetään haavanhoidossa, lääkeaineiden annostelussa, piilolinseissä, rintaimplanteina ja veren plasman laajentajana.	[31]

POLYVINYYLIALKOHOLI (PVA)

biohajoava, hyvä bioyhteensopivuus, käytetään lääkkeiden annostelussa ja haavanhoidossa [19]
joustavuus ja kyky absorboida suuria kitosaanisekoitteena. PVA-PAA-seosta on tutkittu
määriä vettä. Ominaisuuksia voidaan injektoidavissa sovelluksissa, muttei vielä täyteaineena.
helposti muokata esimerkiksi
ristisilloituksella

Luonnollisista polymeereistä, erityisesti polysakkarideista ja proteiineista, valmistetut hydrogeelit muistuttavat alkuperänsä vuoksi soluväliainetta. Kuitenkin monet näistä hydrogeeleistä, kuten kitosaanipohjaiset hydrogeelit, ovat rakenteeltaan herkkiä ja mekaanisesti heikkoja. Näiden ominaisuuksien parantamiseksi luonnollisia polymeerejä ristosilloitetaan, yhdistetään synteettisten polymeerien kanssa tai sekoitetaan nanopartikkeleita geeliin. [19] [13] Esimerkiksi synteettistä polymeeriä, polyetyleeniglykolia (PEG), voidaan käyttää luonnollisten polymeerien modifiointiin parantamaan niiden vesiliukoisuutta ja mekaanisia ominaisuuksia [13].

Hybridihydrogeelejä valmistetaan yhdistämällä luonnollisia ja synteettisiä polymeerejä. Näin voidaan hyödyntää molempien materiaalien parhaat ominaisuudet: synteettiset komponentit tuovat lisää mekaanista kestävyyttä ja fysikaalista stabiilisuutta, kun taas luonnolliset komponentit takaavat biokompatibiliteetin ja biohajoavuuden. Tämä mahdollistaa hydrogeelien räätälöinnin erityyppisten sovellusten tarpeisiin. [19]

Komposiittihydrogeeleissä geeliin lisätään nanopartikkeleita, kuten kalsiumhydroksiapatiittia (CaHa), parantamaan sen ominaisuuksia. Nanopartikkelit voivat esimerkiksi lisätä hydrogeelin lujuutta ja muokata sen fysikaalisia tai biologisia ominaisuuksia tiettyyn käyttötarkoitukseen sopivaksi. Tällaiset geelit ovat erityisen hyödyllisiä esimerkiksi lääketieteellisissä sovelluksissa. [13],[19]

2.2.2 Ristosilloittuminen

Yleinen hydrogeelien luokittelu tapahtuu geelin ristosilloitustavan perusteella. Ristosilloitus on prosessi, jossa polymeeriketjut yhdistetään toisiinsa muodostaen kolmiulotteisen verkkorakenteen. Verkko tekee hydrogeelistä liukenemattoman ja vaikuttaa sen ominaisuuksiin, kuten elastisuuteen, viskositeettiin ja lujuuteen. [17] Hydrogeelin ristosilloitusmenetelmät voidaan karkeasti jakaa fysikaaliseen ja kemialliseen silloitukseen.

Fysikaalisesti ristosilloitetut hydrogeelit muodostuvat ei-kovalenttisista vuorovaikutuksista, kuten vetysidoksista, ionisista vuorovaikutuksista tai hydrofobisista vaikutuksista. Fysikaalinen ristosilloitus ei välttämättä vaadi erillisiä ristosilloittavia aineita, vaan se voi perustua polymeerien itsejärjestymiseen tai ulkoihin ärsykeisiin. [17] Koska vuorovaikutukset eivät jakaudu materiaalissa tasaisesti, hydrogeelin sisään syntyy klustereita, eli ryppäitä. [32] Ei-kovalenttiset sidokset ovat heikompia, eivätkä ne kestä ulkoista rasitusta kovalenttisten sidoksien lailla. Fysikaaliset hydrogeelit ovat usein

palautuvia, mikä tarkoittaa, että niiden rakenne voi hajota ja uudelleenmuotoutua ympäristöolosuhteiden, kuten pH:n tai lämpötilan muutosten myötä. Tätä kutsutaan reversiibilisyydeksi. [19], [32]. Fysikaalisten hydrogeelien käyttöikä on yleensä lyhyt, noin muutamia kuukausia, joten ne soveltuvat parhaiten lyhytkestisiin lääketieteellisiin sovelluksiin, kuten lääkeaineen kuljetukseen tai lyhytaikaiseen kudostukeen. [19],[17]

Kemiallisesti ristosilloitetut hydrogeelit muodostuvat vahvojen kovalenttisten sidosten avulla. Tämä tekee niistä pysyvämpiä ja mekaanisesti kestävämpiä kuin fysikaalisesti ristosidotut vaihtoehdot. Kemiallisessa ristosilloituksessa käytetään usein radikaalipolymerointia, click-reaktioita tai ristosilloitusaineita, jotka mahdollistavat hydrofiilisten polymeerien yhdistämisen pysyväksi verkostoksi. [4],[33] Click-reaktiot ovat lievissä olosuhteissa tapahtuvia reaktioita, joilla on korkea selektiivisyys ja reaktiivisuus. Ne ovat lupaava strategia hydrogeelien valmistamiseksi, koska se eivät häiritse bioaktiivisten aineiden toimintaa. [33] Ristosilloituksessa käytetään aineita, jotka reagoivat polymeerien funktionaalisten ryhmien kanssa. Esimerkkejä ovat divinyylisulfoni (divinyylisulfon, DVS), biskarbodi-imidi (biscarbodimide, BCDI) sekä bisepoksit (butanediol diglycidyl ether, BDDE ja polyethylene glycol diglycidyl ether, PEGDE). [17] [4] Näiden menetelmien etuna on, että ne tuottavat hydrogeelejä, joilla on parempi mekaaninen vakaus ja pidempi käyttöikä, mutta ne voivat myös lisätä materiaalin toksisuutta käytettyjen ristosidonta-aineiden vuoksi [4]. Kemiallinen ristosilloitus on yleensä peruuttamaton [17].

Hydrogeelit voidaan jakaa myös niiden ristosilloittumisasteen mukaan. Ristosilloittumisaste kuvaa sitä, kuinka monta sidosta on muodostunut polymeeriketjun välille. [17] Ei-ristosilloitetut hydrogeelit ovat usein hyaluronihappoa, jota on saatettu stabiloida esimerkiksi glyserolilla. Tällainen geeli on juoksevaa, vesiliukoista ja se hajoaa nopeasti. Ristosilloittamatonta geeliä, eli geelin esiasetta, käytetään ihon kosteutukseen.

Alhaisen ristosilloittamisasteen hydrogeeli, heikko geeli, on joustavaa ja venyvä. Sillä on matalampi viskositeetti ja suuri turpoamiskyky. Geeli on edelleen lujuudeltaan heikkoa ja hajoaa nopeasti. Alhaisen ja keski-ristosilloitusasteen geelejä käytetään pehmytkudoksen täyteaineissa, kuten arpien silotuksessa ja huulien täytössä. Korkeasti ristosilloitettu hydrogeeli on vähemmän venyvä, sillä polymeeriketjujen liikkuminen on rajoitettua. Geeli on mekaanisesti jäykempää ja hajoaa hitaasti, koska sidoksia on paljon. [17]

2.2.3 Hydrogeelien injektoitavuus

Olennainen näkökulma injektoitavien hydrogeelien luokittelussa on se, kuinka ja missä vaiheessa aine geeliiytyy. Injektoitavuuteen vaikuttavat muun muassa materiaalin viskositeetti, geelin ristosilloitusaste ja geeliiytymistapa. Viskositeetti kuvaa geelin sisäistä kitkaa ja virtauskäyttäytymistä, ja se määrittää, kuinka helposti materiaali kulkee neulan läpi ilman ylimääräistä painetta. [17] Hydrogeeli voidaan geeliiyttää etukäteen yhtenäiseksi massaksi ennen injektointia, joko fysikaalisella tai kemiallisella ristosilloituksella. Injektoitavuuteen vaikuttaa 2.2.2 Ristosilloittuminen -kappaleessa esitelty geelin ristosilloitusaste: heikkojen geelien injektoitavuus on huomattavasti parempi kuin korkeasti ristosilloitettujen. Geeliiyttäminen etukäteen mahdollistaa aineen muokkaamisen haluttuihin mekaanisiin ominaisuuksiin jo ennen käyttöä ja tarjoaa usein tasaisemman injektiotuloksen [34]. Tällaisessa lähestymistavassa itsekorjautuvuus (self healing) on hyödyllinen ominaisuus: geelin rakenne voi rikkoitua injektoitaessa, mutta palautuu muotoonsa ristosilloitusten korjautuessa kehon sisällä [9].

Toinen lähestymistapa ovat hydrogeelit, jotka geeliiytyvät vasta kehon sisällä injektoinnin jälkeen. Tällaiset materiaalit ovat nestemäisiä huoneenlämmössä, mikä tekee niistä helposti injektoitavia, ja ne muodostavat geelin elimistössä esimerkiksi lämpötilan, pH:n, ionipitoisuuden tai entsyymien vaikutuksesta. Tämä in situ -geeliiytyminen mahdollistaa hyvän yhteensopivuuden kudosten kanssa sekä mukautuvuuden anatomisiin rakenteisiin. [34] Esimerkiksi termoresponsiiviset hydrogeelit muuttuvat geeleiksi kehonlämmössä, jolloin ne voidaan injektoida helposti nesteinä ja niiden rakenne stabiloituu vasta kohdekudoksessa [35].

Mikrogeeli-metodissa luodaan mikrokokoisia hydrogeelipartikkeleita, jotka voidaan koota yhteen ja muodostaa granulaarisia hydrogeelejä [36]. Granulaaristen hydrogeelien injektoitavuuteen vaikuttavat paitsi partikkelikoko ja muoto, myös partikkelien välinen kitka ja koko hydrogeelimassan viskositeetti. Alhaisempi viskositeetti mahdollistaa partikkelien liukumisen toistensa ohi helpommin injektion aikana. [17] Mikrogeelien valmistusmenetelmiä ovat mekaaninen fragmentaatio (MF), batch-emulsio (BE), mikrofluidinen laite (MD), litografia sekä ekstruusiofragmentaatio (EF). MF:ssä hydrogeelimassa rikotaan mekaanisesti pienemmiksi partikkeleiksi. BE:ssä hydrogeelipisaroita muodostetaan öljy-vesi -seoksessa. MF ja BE ovat nopeita ja yksinkertaisia, mutta partikkeleiden koon ja muodon hallinta on haastavaa. MD:ssä nesteiden virtausta ohjataan mikrokanavien avulla, jolloin muodostuu vesipitoisia

partikkeleita öljyssä. Litografiassa hydrogeelit muotoillaan mikroskoopissa käyttämällä fotopolymeerointia. menetelmät mahdollistavat tarkan partikkelikoon hallinnan, mutta läpimeno on alhainen. EF:ssä hydrogeeli puristetaan ruiskun neulan läpi, jolloin syntyy pieniä rosoisia hydrogeelipartikkeleita. [36]

2.3 Hydrogeelien kilpailijat täyteaineissa

Pehmytkudosten vauriot tai muodonmuutokset voivat johtua monista syistä, kuten leikkauksista, vammoista, synnynnäisistä sairauksista tai ikääntymisestä. Näiden korjaaminen plastiikkakirurgisilla toimenpiteillä on tärkeää sekä toiminnallisuuden että potilaiden henkisen hyvinvoinnin kannalta. Hydrogeeleillä on useita etuja plastiikkakirurgiassa. Ne ovat bioyhteensopivia, bioaktiivisia, myrkyttömiä ja sitovat kosteutta, mikä tukee kudosten paranemista. Hydrogeelien ominaisuuksia voidaan muokata helposti sekä ne ovat yleensä biohajoavia, joka lisää käytön turvallisuutta lääketieteellisissä sovelluksissa. [37]

Silikoneihin verrattuna hydrogeelit tarjoavat pehmeämmän ja luonnollisemman tunteen ja ovat monipuolisempia käytössä, esimerkiksi injektioaineina ja lääkkeiden jakelujärjestelmissä. Silikoni rajoittuu lähinnä kiinteisiin implantteihin.

On kuitenkin kehitetty myös silikoni-injektioita, joiden suosio on vaihdellut ajan saatossa. Silikoni on monipuolinen materiaali, jota on käytetty lääketieteessä 1940-luvulta lähtien. Se voi esiintyä kiinteässä, geeli- tai nestemäisessä muodossa. Kiinteää silikonia käytetään implantteihin ja letkuihin, geelimuotoa pääasiassa rintojen suurennuksessa ja nestemäistä silikonia oftalmologiassa, mutta myös pehmytkudosinjektioissa. Vaikka injektoitavaa silikonia ei ole virallisesti hyväksytty kosmeettisiin tarkoituksiin, sitä käytetään silti jonkin verran. Nestemäinen silikoni on inertti, ei-karsinogeeninen ja edullinen materiaali, jota on injektoitu pienissä määrissä sarjoina pehmytkudoksiin, ja joissain tapauksissa siitä on raportoitu esteettisesti tyydyttäviä tuloksia. Kuitenkin lukuisat tutkimukset ovat tuoneet esiin merkittäviä haittavaikutuksia, kuten kroonisia granuloomia ja tulehduksia. Vakavampia komplikaatioita, kuten nekroosia, keuhkotulehdusta ja hepatiittia, on havaittu erityisesti silloin, kun suuria määriä nestemäistä silikonia on päässyt systeemiseen verenkiertoon. [38]

Toinen paljon käytetty ei-kirurginen vaihtoehto kasvojen esteettisessä hoidossa on botuliinitoksiinihoito (esim. Botox®). Botuliini-injektioita käytetään erityisesti dynaamisten ryppyjen, kuten otsan poimujen ja silmäkulmien "harakanvarpaiden", hoitoon. Toisin kuin täyteaineet, jotka kohottavat ja muotoilevat kasvoja, botuliinitoksiini

estää hermo-lihasliitoksessa tapahtuvaa asetyylikoliinin vapautumista, mikä vähentää lihasten supistumista ja näin silottaa ryppyjä. Botuliinin vaikutus on kuitenkin ohimenevä (3–6 kuukautta) eikä se stimuloi kollageenin tuotantoa tai paranna ihon rakennetta. Lisäksi botuliinihoitojen vaikutus on paikallinen eikä tarjoa volyymin lisäystä. Tästä syystä niitä käytetään usein täydentämään täyteainehoitoja eikä varsinaisesti vaihtoehtona niille. [39]

Autologinen rasvanriirto (AFT) on minimaali-invasiivinen menetelmä, jota käytetään nykyään laajasti kasvojen esteettisissä hoidoissa. AFT on vakiintunut kirurginen tekniikka, jota pidetään integroivana vaihtoehtona volyymin palauttamiseksi ja korvaamiseksi. Rasva kerätään yleensä potilaan omasta kehosta, kuten vatsasta tai reisistä, ja se injektoidaan kasvoihin. Injektio tapahtuu pienillä, pyöreäkärkisillä kanyyleilla, jotta rasva saadaan levitettyä tasaisesti useisiin kerroksiin. Autologinen rasva on potilaan omaa kudosta, joten sen riski hylkimisreaktioihin on pieni. Rasvakudos sisältää myös rasvasta peräisin olevia kantasoluja (ASC), jotka edistävät kudosten uusiutumista ja parantavat ihon laatua. AFT voi olla hydrogeelejä kustannustehokkaampi pitkällä aikavälillä, koska se on potilaan omaa kudosta ja sitä on yleensä runsaasti saatavilla. [40]

Potilaan veriplasmasta voidaan myös valmistaa tuotteita injektoidavaksi kasvoihin. Verihiutalerikas plasma (PRP) on autologinen verihiutaleiden konsentraatti, joka saadaan sentrifugoimalla verta. Tutkimukset ovat osoittaneet, että PRP voi parantaa rasvansiirteiden säilymistä. PRP:n ja rasvasta peräisin olevien kantasolujen (ASC) yhdistelmä on osoittautunut lupaavaksi, sillä ne voivat toimia synergisesti. Vaikka PRP on lupaava hoitomuoto, sen laillisuus ja vakiintuneisuus ovat vielä osittain kehitysvaiheessa. [41]

AFT:lla ja PRP:llä on monia hyötyjä, hydrogeelien injektointi on kuitenkin vähemmän invasiivinen toimenpide, sillä se voidaan suorittaa vastaanotolla ilman laajaa kirurgista toimenpidettä. Rasvansiirto puolestaan vaatii rasvanottoa toisesta kehon osasta, mikä lisää toimenpiteen kestoa ja monimutkaisuutta. Myös PRP:n valmistus vaatii verinäytteen ottamisen ja sentrifugoinnin, vaikka itse injektio onkin suhteellisen yksinkertainen.

Hydrogeelien injektoinnissa taas volyymia ja sijoittelua voidaan hallita tarkasti, ja niiden fysikaaliset ominaisuudet (esimerkiksi viskositeetti ja hajoamisnopeus) voidaan suunnitella tarkasti etukäteen. Hydrogeelien vaikutus on usein ennustettavampi kuin rasvansiirrossa, jossa osa siirretystä rasvasta voi imeytyä takaisin elimistöön. [40] PRP:n vaikutus puolestaan perustuu biologisiin vasteisiin, joiden voimakkuus ja kesto

voivat vaihdella yksilöllisesti [41]. Lisäksi hydrogeelit ovat valmiita tuotteita, jotka eivät vaadi potilaskohtaista valmistusta.

Hydrogeeli-injektoiden jälkeen toipumisaika on usein lyhyempi ja niihin liittyy vähemmän komplikaatioita. Rasvansiirron komplikaatioita voivat olla esimerkiksi infektio, rasvanekroosi, epätasaisuudet ja rasvaembolia [40], kun taas PRP-hoidoissa voi esiintyä turvotusta, mustelmia tai ärsytystä pistokohdassa [41].

3. KÄYTTÖKOHTEET

Tässä luvussa käsitellään hydrogeelitäyteaineiden käyttöä erityisesti ryppyjen ja juonteiden silotuksessa, kasvojen volyymin lisäyksessä, aknearpien hoidossa sekä ihon kosteutuksen ja rakenteen parantamisessa. Eri injektiotekniikat vaikuttavat siihen, kuinka pitkäkestoisia, tehokkaita ja turvallisia hoitotulokset ovat. Menetelmän valintaan vaikuttavat muun muassa hoidettava alue, haluttu vaikutus sekä käytettävän injektioaineen fysikaaliset ominaisuudet. Täyteaineet voidaan injektoida neula ihon pinnan suuntaisesti tai enemmän kohtisuorassa, riippuen siitä, kuinka syvälle geeli halutaan asettaa. Hoidoissa käytetään myös erilaisia pistotekniikoita, kuten Depot-, ristikkäis- tai sarjapistotekniikkaa. Depot-tekniikassa suuri määrä täyteainetta ruiskutetaan syvälle kudokseen ja aine levitetään tasaisesti kudokseen manuaalisen kompression avulla. Ristikkäistekniikassa lineaarisia säikeitä injektoidaan riveihin kohtisuoraan toisiaan nähden. Mustelmat voidaan minimoida käyttämällä viuhkamaisesti levittyvää tekniikkaa, jossa säikeet lähtevät yhdestä pistokohdasta. Ristikkäis- ja depot-tekniikka soveltuvat etenkin suurien alueiden, kuten veltostuneiden poskipäiden volyymin lisäykseen. Sarjapistotekniikassa ihoon tehdään useita pieniä pistoksia, ja jokaiseen kohtaan ruiskutetaan pieni määrä täyteainetta. Tätä tekniikkaa käytetään usein ryppyjen ja juonteiden hoidossa yhdessä lineaarisen tekniikan kanssa. [42] BAP-tekniikka (Bio Aesthetic Points) on HA-hoidoissa käytetty pistotyylä, joka on suunniteltu minimoimaan riskejä ja maksimoimaan tuotteen juoksevuus. Siinä täyteainetta injektoidaan ihonalaiseen rasvakudokseen viiteen ennalta määritettyyn pisteeseen [43].

Aknearpien hoitoon soveltuu sarjapistotekniikka, joka vaatii pienten täyteainemäärien tarkkaan sijoittelun arpikudokseen. Mikroneulaus voi toimia lisähoitona aknearpien hoidossa [44]. Mesoterapiahoitoa ja boosteri-injektioita käytetään ihon kosteutuksessa, sillä niissä täyteaine injektoidaan ihon pintakudokseen usein ihon pinnan suuntaisesti.

Whiteley ym. (2024) esittelevät tutkimusartikkelissaan uuden AI-luokittelun (Access and Invasiveness classification), joka on suunniteltu selkeyttämään lääketieteellisten toimenpiteiden luokittelua ja poistamaan epäselvyyksiä termien käytössä. AI-luokittelu perustuu kahteen pääkomponenttiin: 1. Pääsy (access) ja 2. Invasiivisuus (invasiveness). Pääsy luokitellaan kolmeen luokkaan sen perusteella, miten kehoon päästään toimenpiteen aikana: A (ei pääsyä), B (luonnollinen aukko) ja C (epiteliaalipinnan läpäisy). Invasiivisuus jaetaan kuuteen tasoon sen perusteella, kuinka paljon kudonvaurioita toimenpide aiheuttaa, esimerkiksi 1 (ei kudonvaurioita), 3

(neulanreikä $\leq 21G$), 6 (viillot ≥ 1 cm). [3] Tämän perusteella täyteaineet ja botuliini-injektiot kuuluvat siis C3-luokkaan.

Uuden AI-luokittelun mukaan ei-invasiivisia toimeinpiteitä kuvaa luokka A1. Minimaali-invasiivisiin toimenpiteisiin kuuluu luokat B4 ja C4. Whiteley ym. ottivat tutkimuksessaan käyttöön termin ”Pinhole” (neulanreikä), joka kuvaa toimenpiteitä, jotka aiheuttavat vähemmän kudosaivourioita kuin toimenpiteet, joissa käytetään paksumpia neuloja tai kanyylejä. Pinhole-toimenpiteitä ei kuitenkaan luokitella ei-invasiivisiksi. Täyteainehoidot kuuluvat juuri tähän luokkaan. [3]

3.1 Rypyt

Ryppyjen täyttö on yksi yleisimmistä ja kysytyimmistä kasvojen plastiikkakirurgisista toimenpiteistä, jonka tavoitteena on palauttaa ihon nuorekkaampi ja tasaisempi ulkonäkö. Rypyt syntyvät ihon kimmoisuuden ja kollageenin vähenemisen sekä ulkoisten tekijöiden, kuten auringonvalon ja ikääntymisen, seurauksena [45]. Kollageeni on keskeinen ihon rakenneproteiini, joka muodostaa suurimman osan ihon soluväliaineesta ja vastaa sen kimmoisuudesta, lujuudesta ja kosteustasapainosta. Kollageenin määrä ja laatu heikkenevät iän myötä, mikä johtaa ihon kimmoisuuden vähenemiseen ja ryppyjen muodostumiseen. [12] Ryppyjen hoidossa käytetään useimmiten HA-pohjaisia hydrogeelejä, kuten Belotero Balance®, Restylane refyne® [14]. HA:n lisäksi käytössä on myös kollageeni- ja PLA-pohjaisia tuotteita.

Hyaluronihappopohjaiset matalammin ristisilloitetut hydrogeelit ovat yleisin valinta ryppyjen täyttöön. HA- injektiot stimuloivat fibroblasteja tuottamaan kollageenia, mikä parantaa ihon rakennetta pitkällä aikavälillä. [14] HA toimii myös humektanttina, sillä sen sitoo vettä itseensä ja täten parantaa ihon kosteustasapainoa. Hyaluronihapolla on myös hyvä bioyhteensopivuus. Sen vaikutus kestää vain 6-12 kuukautta, jonka jälkeen aine hajoaa elimistössä. Belotero Balance® on HA-täyte, jota käytetään pintaryppyjen ja -juonteiden hoitoon. Sen erikoisuus on tuotantoprosessi, joka koostuu kahdesta peräkkäisestä ristisilloitusvaiheesta, johtaen kohensiiviseen geeliin, jossa on vyöhykkeitä, jossa on suurempi ja pienempi ristisilloitustiheys. Tämä ainutlaatuinen valmistusmenetelmä edistää tuotteen jakautumisen tasaisesti verkkomaiseen dermikseen, täyttäen tilan kollageenikimppujen ja elastiinisäikeiden välissä. Sundaram ym. (2015) tutkimuksessa verrattiin 1ml Belotero Balancea® 1ml Restylane®:a vastaan symmetrisissä nasolabiaalipoimuissa. Restylane® on paljon käytetty HA-pohjainen täyteainesarja, joka on ristisilloitettu BDDE:llä [35]. Huomattiin, että Belotero Balance®

osoitti parempia tuloksia ja ryppyjen syvyyden merkittävää vähenemistä jopa 48 viikkoa injektion jälkeen. Belotero Balancessa® on enemmän ristisilloittamatonta HA:ta kuin Restylane®:ssa. Belotero Balance® sisältää suurempia määriä korkean molekyylipainon komponentteja. Tuotteessa on myös yhtenäisempi, toisiinsa kytkeytyneiden HA-säikeiden rakenne [46]. Vaikutukset kestävät noin 6-12 kuukautta. [47]

Toinen juonteiden hoidossa ja ihon ikääntymisen estämisessä käytetty geeli on kollageeni. Tutkimukset ovat osoittaneet, että kollageeni-injektiot vähentävät tehokkaasti ihon pinnan karheutta ja ryppyjen muodostumista. Injektiot lisäävät kollageenia orvaskeden ja verinahan rajapinnassa sekä verinahassa. Kollageenitäyteaineet ovat yleensä ihmisperäisiä, kuten CosmoDerm®, Cymetra® ja Dermologen®. Nämä ovat erittäin bioyhteensopivia ja aiheuttavat vähemmän sivuvaikutuksia kuin muut kollageenitäytteet. Kollageenipohjaisten täyteaineiden etuna on niiden lyhyempi toipumisaika, minimaalinen immuunijärjestelmän vaste ja kyky pysyä paikallaan kudoksessa. On kuitenkin huomattava, että ihmisperäisillä kollageenitäyteaineilla on nopeampi biologinen hajoavuus verrattuna HA-täytteisiin. Kim ym. (2019) tutkimuksessa huomattiin, että kollageenitäyteaineen hajoavuus oli $79,6\% \pm 6,9\%$ 12 viikon kuluttua, kun taas HA-täyteaineen tilavuus säilyi samana. [48]

Polyakryyliamidia (Aquamid®) on käytetty jo vuosikymmenen ajan kasvojen pehmytkudoksen täyteaineena etenkin nasolabiaalijuonteiden ja Glabella-alueen ryppyjen täytössä [23]. Geeli on koostuu 97,5% steriilistä vedestä ja 2,5% silloitetusta polyakryyliamidista. Silloittuminen tapahtuu akryyliamidi- ja N,N-metyleenibisakryyliamidi monomeerien polymeroinnilla, jolloin syntyy ei-kovalenttisia sidoksia, jotka sitovat steriiliä vettä polyakryyliamidiin. [24] Polyakryyliamidi on myrkytön synteettinen materiaali, jonka ansiosta se ei hajoa entsyymaattisesti elimistössä. Täten se takaa pitkäaikaisemman vaikutuksen. Von Buelowin ym. (2006) tutkimuksessa geeliä injektoitiin ihonalaiseen kudokseen edeten kudoksen syvemmistä tasoista pinnallisempiin kerroksiin. Havaittiin, että Aquamid®:llä saavutettiin tyydyttäviä esteettisiä tuloksia yli 90 prosentilla potilaista, ja teho pysyi samana 12 ja 24 kuukauden seurannoissa [23]. Toisaalta verrattuna biologisiin hydrogeeleihin, polyakryyliamidin on todettu aiheuttavan enemmän komplikaatioita, kuten siirtymistä ympäröiviin kudoksiin. [23],[24] Aquamid® on hyväksytty käyttöön monissa maissa, kuten Euroopassa, Aasiassa, Lähi-idässä ja Latinalaisessa Amerikassa. Sillä ei kuitenkaan ole vielä FDA:n hyväksyntää [24].

Ryppyjen hoidossa voidaan käyttää myös yhdistelmätäyteaineita. Yksi tällaisista on hyaluronihappo-polynukleotidi/poly-L-maitohappo (HA-PN/PLLA) [21]. PLLA on biostimuloiva materiaali, sillä se stimuloi fibroblasteja tuottamaan kollageenia, mikä

johtaa ihon kiinteytymiseen ja volyymin palautumiseen ajan myötä. [10] Hyunsuk Oh. ym (2021) tutkimuksessa HA-PN/PLLA:ssa PLLA:ta käytetään tasalaatuisina mikropartikkeleina, jotka on yhdistetty ristisilloitettua HA:ta ja polynukleotidia (PN) sisältävään geeliin. HA toimii yhdisteessä geelimäisenä kantaja-aineena, kun taas PN stimuloi solujen kasvua. Yhdistelmä täyteaine injektoidaan ihon alle, jossa PLLA stimuloi ihon fibroblasteja tuottamaan uutta kollageenia. PLLA hajoaa vähitellen vedeksi ja hiilidioksidiksi, mutta kollageenin tuotannon ansiosta hoitotulos säilyy potilailla pitkään. Yhdistelmä täyteaine kokoaa eri aineiden parhaat ominaisuudet yhteen. HA-PN/PLLA on turvallinen, biohajoava ja hyvin siedetty täyteaine, joka lupaa pitkäkestoisempia tuloksia ja ylläpitää paremmin alkuperäistä volyymia ja muotoa pitkällä aikavälillä kuin pelkät HA-täyteaineet. [21]

Ryppyjen täyteainehoidossa tarvitaan materiaaleja, jotka tarjoavat sekä nopean volyymin lisäyksen että pitkäkestoisen ihon uudistumisen. Koska pintaryppyjen hoidossa täyteaine injektoidaan ihon pintakerrokseen, geelin tulee olla rakenteeltaan hienojakoinen ja tasaisesti leviävä, jotta lopputulos ei jää epätasaiseksi tai aiheuta kohoumia. Suuremman molekyylipainon omaavat tai liian viskoosit materiaalit eivät siksi sovellu pintaryppyihin, vaikka ne olisivat tehokkaita esimerkiksi syvempien kudostasojen volyymin palauttamisessa tai arpien täyttämässä.

Botuliinihoidot ovat kuitenkin yleisin hoitomuoto juonteiden hoidossa, sillä ne lamauttavat ryppyn aiheuttaneen lihaksen toiminnan. Toisaalta lyhytvaikutteiset, biohajoavat aineet, kuten HA-geelit, ovat hyvä valinta syvempiin ryppyihin, koska ne yhdistävät kosteuttavan vaikutuksen, kollageenisynteessin stimuloinnin ja kudoksen täytön. Markkinoilla on useita erilaisia HA-tuotteita, jotka eroavat toisistaan viskositeetiltaan. Nopeasti hajoava kollageeni soveltuu tilanteisiin, joissa toivotaan kevyttä ja palautuvaa täyttöä. Toisaalta pidempivaikutteiset tai yhdistelmä materiaalit voivat tarjota pysyvämpiä tuloksia, mutta niiden valinnassa korostuu tarve tarkalle potilas- ja aluekohtaiselle harkinnalle.

3.2 Volyymi

Kasvojen volyymin lisäystä tehdään useilla alueilla palauttamaan nuorekasta ulkonäköä tai korostamaan kasvonpiirteitä. Yleisimmät alueet ovat poskipää, leukalinja, huulet sekä leuan kärki. Hoidossa voidaan hyödyntää kasvojen muodon huomioivaa lähestymistapaa, jossa kasvojen muoto jaetaan neljään luokkaan: soikea, sydän, pyöreä ja kulmikas. Hoidon painopisteet voivat vaihdella kasvojen muodon mukaan [49]. Kasvojen volyymin lisäämisessä käytetään erityisesti viskositeetiltaan korkeita

hydrogeelejä, kuten HA-pohjaisia tuotteita Juvéderm® ja Restylane®. Juvéderm® on Restylane®:n tavoin BDDA:lla ristosilloitettu täyteaineperhe. Esimerkiksi Juvéderm Ultra® ja Juvéderm Ultra plus® koostuvat pidemmistä HA-monomeereistä ja sopivat poskipäiden ja leukalinjan muotoiluun. Tuotteet kestävät yleensä 12–18 kuukautta, kunnes hajoavat elimistöstä aineenvaihdunnan mukana. [35], [46]

Myös synteettisiä polyalkyyliamidihydrogeelejä voidaan käyttää injektioina volyympuutosten korjauksessa. Bio-alkamid® sisältää alkyylimidi-amidiryhmiä ja 96% pyrogeenivapaata vettä. Tuotteen on todettu olevan turvallisempi kuin jotkin muut synteettiset materiaalit sen alhaisen toksisuuden ja poistamismahdollisuuden ansiosta. Bio-alkamid® on absorboitumaton materiaali, eli se ei hajoa kehossa. Sillä ei ole todettu myöskään migraatiota eli siirtymistä injektio kohdasta. [28]

Kalsiumhydroksyyliapatiitti (CaHa) -mikropartikkeleita on upotettu hyaluronihappoon, jolloin on syntynyt HA/CaHa hybridiaine. HA/CaHa koostuu 20 mg/ml silloitetusta natriumhyaluronaattigeelistä, johon on upotettu synteettisiä 25–45 µm CaHa-mikropartikkeleita. HA-komponentti tarjoaa välittömän täyttö- ja kohotusvaikutuksen, kun taas CaHa-mikropartikkelit stimuloivat neokollageneesia, mikä parantaa ihon rakennetta ja kiinteyttä ajan myötä. Tämä johtaa kudoksen paksuuntumiseen ja ihon laadun paranemiseen, mikä puolestaan tuottaa pitkäkestoisen kohotusvaikutuksen. HA/CaHa injektoidaan tasaisesti ihonalaisiin rasvakerroksiin. Sitä voidaan käyttää kasvojen eri alueiden esteettiseen parantamiseen, kuten poskien, nasolabiaalipoimujen, marionettijuonteiden ja leukalinjan alueella. [49]

Polymetyylimetakrylaatti (PMMA) on synteettinen, biohajoamaton polymeeri, jota käytetään mikropalloina hydrogeelipohjaisissa täyteaineissa. Mikropallojen koko on tyypillisesti 30–42 µm. [25] PMMA aiheuttaa kudoksessa fibroottisen reaktion, jossa keho muodostaa mikrokapseleita jokaisen mikropallon ympärille. Tämä kudoksen kasvu mikropallojen väliin saa aikaan täyttävän vaikutuksen. [26] Artecoll® on injektoitava täyteaine, joka tarjoaa pitkäkestoisia tuloksia. Sitä on käytetty mm. huulten suurennukseen ja kasvojen muotoiluun. Artecoll® koostuu 75% naudan kollageenista ja 25% PMMA-mikropalloista. Solomon ym. (2012) tutkimuksessa ainetta injektointiin neula alaspäin, jotta täyteaine leviäisi syvemmälle kudokseen. Todettiin, että Artecoll® on tehokas vaihtoehto pitkäaikaiseen tarkoitukseen. Volyyymi säilyi potilailla jopa 4 vuoden jälkeen ilman merkittäviä muutoksia, ja 92,1% potilaista oli tyytyväisiä. Vaikka tulokset olivat yleisesti ottaen hyviä, havaittiin PMMA-mikropalloista johtuvia tulehduksellisia kyhmyjä, granuloomia, etenkin huulissa. [26] Artecoll® on ainoa FDA:n hyväksymä pysyvä injektoitava täyteaine nasolabiaalipoimujen korjaamiseen. Artecollia

markkinoidaan myös nimillä Artesense ja Artefill, jotka ovat saman tuotteen johdannaisia [25].

DermaLive® on myös PMMA:ta sisältävä injektoitava täyteaine, joka koostuu hydroksietyylimetakrylaatti (HEMA) -fragmenteista, jotka ovat ristisilloitetun HA:n sisällä. Nämä monikulmaiset, läpikuultavat ja epäsäännölliset partikkelit vaihtelevat kooltaan 20–120 µm, ja niitä on kuvailtu "kirkkaaksi särkyneeksi lasimurskaksi". Terävät HEMA-hiukkaset voivat ärsyttää ympäröivää kudosta, joka saattaa johtaa tulehdukseen. Lemperle ym. (2020) artikkelissa mainitaan, että kollageeni voisi olla parempi kantaja-aine, sillä se pitää hiukkaset erillään toisistaan implantoinnin jälkeen. Tutkimuksessa Dermalive®:n on kuitenkin raportoitu aiheuttavan vähiten solureaktioita kaikista testatuista täyteaineista: Vain vähän sidekudosta, soluja ja verisuonia kasvoi hiukkasten joukkoon. [30] Vähäinen solureaktio tarkoittaa pienempää tulehdusvastetta, mikä vähentää esimerkiksi kroonista tulehdusta, granuloomien muodostumista ja kapseloitumista. Toisaalta vähäinen sidekudoksen ja verisuonien kasvu tarkoittaa, että täyteaine ei integroidu yhtä hyvin kudokseen. Tämä voi vaikuttaa aineen pysyvyyteen. Tutkimuksessa Dermalive® alkoi hävitä ihosta noin 4 kuukauden kuluttua ja oli hävinnyt kokonaan 6 kuukauden kuluttua. [30] Dermalive®:ä on käytetty Euroopassa kudosten täyttämiseen vuodesta 1998 lähtien. Sitä ei kuitenkaan enää suositella käytettäväksi haittavaikutusten, kuten vakavien granuloomareaktioiden ja sekundääristen bakteri-infektioiden, vuoksi. [26]

Kasvojen volyymin lisäämisessä täyteaineilta vaaditaan eri ominaisuuksia kuin pintaryppyjen hoidossa. Syviin kudoksiin tarvitaan materiaaleja, joilla on hyvä rakenteellinen kestävyys, pitkäkestoinen vaikutus ja riittävä viskositeetti, jotta aine pysyy paikallaan ja säilyttää muotonsa. Tämän vuoksi suositetaan usein korkeaviskoosisia tai hitaasti hajoavia vaihtoehtoja, kuten ristisilloitettuja HA-geelejä, synteettisiä polymeerejä tai biostimuloivia yhdistelmätuotteita. Osa aineista vaikuttaa täyttämällä tilaa mekaanisesti, kun taas toiset stimuloivat kollageenin muodostusta, mikä tuottaa viivästyneen ja pitkäkestoisemman vaikutuksen.

Käytettävän aineen valinnassa on huomioitava, kuinka nopeasti ja kuinka pitkään tulosta halutaan ylläpitää sekä miten hyvin materiaali integroituu kudokseen. Liian matalaviskoosiset tuotteet voivat hajota nopeasti tai siirtyä kudoksessa, kun taas pysyvämmät synteettiset aineet voivat aiheuttaa reaktioita pitkällä aikavälillä. Siksi valinta perustuu tasapainoon kestävyuden, turvallisuuden ja esteettisen lopputuloksen välillä.

3.3 Aknearvet

Akne on etenkin teini-iässä harmittavan yleinen vaiva. Se hoidetaan useimmiten paikallishoidolla tai lääkkeillä, mutta sairaudesta jää monelle arvet. [50] Tätä esteettistä haittaa voidaan hoitaa kahdella eri tavalla: energiapohjaisilla laitteilla tai ei-energiapohjaisilla hoidoilla. Energiapohjaisiin hoitoihin sisältyy laserit, fraktionaalinen radiotaajuus, intensiivinen pulssivalo ja plasmahoidot. Ei-energiapohjaisia hoitoja ovat kirurgiset toimenpiteet, mikroneulaus, kemialliset kuorinnat, rasvansiirto ja ihon täyteaineet. [51] Yleensä parhaat tulokset saavutetaankin yhdistelmähoidoilla, jossa täyteaine yhdistetään muihin hoitoihin.

Kuopalla olevien eli atrofisen aknearpien hoidossa myös käytetään usein HA-pohjaisia hydrogeelejä, kuten Belotero Balance® ja Juvéderm Vollure®, jotka kohottavat arven pohjaa ja tasoittavat ihon pintaa. Täyteaine injektoidaan pinnalliseen dermikseen pieninä määrinä, luoden pieniä kohoumia, jotka sitten hiotaan tasaiseksi. Tämä tekniikka on erityisen toimiva ihon pinnan tasoittamisessa. Laajempia arpia hoidettaessa HA voidaan injektoida ihon pinnan suuntaisesti. Yhdistettäessä HA-täyteaine laserhoitoihin, on tärkeää huomata, että laserhoito voi tuhota täyteainetta. Tämän vuoksi laserhoito on suositeltavaa suorittaa ennen injektioita [15]. HA:n vaikutukset kestävät yleensä 6–12 kuukautta, jonka jälkeen injektio on uusittava parhaimman lopputuloksen saavuttamiseksi [47], [15].

PMMA-kollageenigeeli-täyteaineella on saatu erinomaisia tuloksia myös atrofisten aknearpien hoidossa. Bellafill® koostuu naudan kollageenigeeliin suspensoiduista PMMA-mikropalloista. Täyteaine kohottaa ja tasoittaa atrofisia ja joustavia aknearpia. Joseph ym. (2019) tutkimuksessa 42 potilasta sai PMMA-injektioita täyteaineella hoitoa aknearpien hoitoon. Tulokset osoittivat, että Bellafill® on tehokas ja turvallinen hoitomuoto kasvojen atrofisten aknearpien korjaamiseen. Tutkimuksessa ei todettu vakavia haittatapahtumia. [27]

Polylaktidi (PLA) on toinen tehokas vaihtoehto, sillä se toimii biostimulaattorina stimuloiden kollageenin tuotantoa ja edistää jo olemassa olevan kollageenin verisuonittumista. Täten sen tulokset ovat pitkäkestoisempia, kuin esimerkiksi HA-täyteaineiden. PLA on luonnostaan hydrofobinen polymeeri, joten sen muuttamiseksi hydrogeeliksi se yleensä kopolymeroidaan hydrofiilisten monomeerien, kuten PEG:n, kanssa. PLA-pohjaiset hydrogeelit ovat lupaavia injektoitavia aineita, sillä ne voivat muuttua liuksesta geeliksi kehonlämmössä. [52]

Yksi tutkituista PLA:ta sisältävistä täyteaineista aknearpiin on bakteriostaattisella vedellä ja 1% puudutusaineella, likodaiinilla, laimennettu Sculptra®, joka toimii stimuloiden kollageenin tuotantoa ihossa [44]. Sculptra® koostuu PLLA-mikropartikkeleista, jotka ovat suspensoituna natriumkarboksimeetyyliselluloosaan [10]. Aine injektoidaan arven pohjan alle dermikseen, missä se tukee kudoksia ja lisää täyteläisyyttä. Injektiotekniikan oletetaan myös irrottavan arpikudosta, mikä edesauttaa kollageenin muodostumista [44]. PLA-hoito voidaan yhdistää myös mikroneulaukseen (MFRF). MFRF-laitteessa on 49 eristettyä mikroneulaelektrodia, jotka välittävät radiotaajuusenergiaa ihon läpäisyn jälkeen dermikseen ja saavat aikaan ihon nuorentumisen. Mikroneulaus voi mahdollistaa suurimolekyylisten aineiden transdermaalisen siirron. Tällaiset aineet eivät normaalisti läpäise ihon suojakerrosta. [20] Anin ym. (2020) tutkimuksessa potilaiden toista kasvonpuolisko hoidettiin MFRF:lla ja PLA:lla, kun taas toista puolta hoidettiin pelkällä MFRF:lla ja suolaliuoksella. Tutkimuksessa havaittiin, että yhdistelmähoito oli merkittävästi tehokkaampi parantamaan aknearpien tasaisuutta ja pienentämään arpikokoa verrattuna pelkkään MFRF-hoitoon. [53]

Aknearpien täyttöhoidossa tavoitteena on tasoittaa ihon pintaa ja kohottaa arpia mahdollisimman luonnollisesti ja pitkäkestoisesti. Keskeistä on myös toimenpiteen yhdistettävyyden muihin hoitomuotoihin kuten mikroneulaukseen tai laserhoitoon.

Soveltuvan täyteaineen valinnassa on huomioitava arven tyyppi, sijainti ja ihon rakenne. Pintaan ulottuvissa arvilla korostuu tarkka kontrolli injektio syvyydestä ja aineen leviämisestä. Tällöin käytetään usein matalaviskoosisia HA-geelejä, jotka sulautuvat tasaisesti kudokseen ilman kohoumia tai epätasaisuuksia.

Syvämmät ja jyrkemmin painuneet arvet voivat puolestaan vaatia rakenteellisesti kestävämpiä ja stimuloivampia materiaaleja, jotka paitsi täyttävät tilaa myös aktivoivat kollageenin muodostusta. Tällaisia ominaisuuksia esiintyy erityisesti biostimuloivissa tai pysyvämmissä täyteaineissa, kuten PLA- tai PMMA-pohjaisissa ratkaisuisissa. Kuitenkin juuri näiden materiaalien kohdalla nousee esiin tarve tarkalle potilasvalinnalle ja injektiotekniikalle, sillä voimakkaammin kudokseen reagoivat aineet voivat lisätä komplikaatioiden tai jälkikäsittelyn haastavuutta.

3.4 Ihon kosteus ja rakenteen parantaminen

Toisinaan iho tarvitsee syvempää kosteutusta, jota saadaan esimerkiksi HA-injektioilla. HA muodostaa ihon sidekudoksessa verkoston, joka sitoo vettä parantaen ihon kosteustasapainoa ja täyteläisyyttä. HA onkin olennainen osa ihon soluväliainetta, ja sen

läsnäolo on välttämätöntä ihon viskoelastisuuden ja joustavuuden ylläpitämiseksi. HA, kuten Profhilo®, voi myös edistää kollageenin tuotantoa ihossa. [7],[43] Ihon epätasaisuutta voidaan hoitaa myös 3.1 Rypyt -kappaleessa esitellyillä kollageeni-injektioilla. Kollageenitäyteaineet voivat auttaa palauttamaan ihon menetettyjä rakenteellisia komponentteja, mikä voi parantaa ihon kimmoisuutta. [48]

Stabiloitua HA:ta käytetään ihon kosteutukseen booster-injektioissa tai mesoterapiassa. Booster-injektioissa pienet määrät ei-ristisilloitettua HA:ta voidaan injektoida ihon pintakerrokseen, jolloin se sitoo vettä ja parantaa ihon kosteustasapainoa. Ayatollahi ym. (2020) tutkimuksessa käytettiin ristosilloittamatonta, glyserolilla stabiloitua hyaluronihappoa. Tätä injektioitiin potilaille, joilla oli näkyviä ikääntymisen merkkejä, kuten ihon kuivuutta ja kimmoisuuden menetyksiä. Tutkimukset osoittivat, että ihon kiinteys parani, kosteutus lisääntyi ja väsymys vähentyi lähes kaikilla hoidetuilla potilailla. [7]

Ihon koostumusta voidaan hoitaa myös mesoterapia- ja biorevitalisaatiohoidoilla. Biorevitalisaatio on laajempi konsepti, jossa pyritään ihon elvyttämiseen ja toiminnan parantamiseen, kun taas mesoterapia on menetelmä, jolla biorevitalisaatiossa käytettäviä aineita, kuten hyaluronihappoa, vitamiineja ja kasvutekijöitä, toimitetaan ihoon. [54] Mesoterapiassa aineita injektoidaan lyhyellä neulalla ihon pintakerrokseen, jolloin saadaan lisättyä ihon kosteutusta ja parannettua elastisuutta. Mesoterapiaa käytetään myös selluliitin hoitoon. Injektoiden avulla pyritään vähentämään rasvakertymiä, parantamaan verenkiertoa ja vahvistamaan sidekudosta. Mesoterapian tehoa esteettisissä hoidoissa on kuitenkin tutkittu vain vähän, ja suurin osa tiedosta perustuu anekdotaalisiin todisteisiin. [55]

Profhilo® on biorevitalisoiva eli ihon laatua parantava injektiohoito. Se on erityisesti suunnattu potilaille, joilla on ihon ikääntymisen merkkejä. Profhilo® sisältää sekä matala- että korkeamolekyyllipainoista HA:ta. Matalamolekyyllipainoinen HA voi stimuloida fibroblasteja lisäten kollageenin tuotantoa sekä toimittaa ravintoaineita ikääntyneelle iholle, kun taas korkeamolekyyllipainoisella HA:lla on anti-inflammatorisia ominaisuuksia. Aletta de Wit ym. (2022) tutkimuksessa huomattiin, että Profhilo® voi myös pienentää ihohuokosia ja hoitaa arpikudosta. Aine injektioitiin tutkimuksessa BAP-tekniikalla, joka on suunniteltu minimoimaan riskejä ja maksimoimaan tuotteen juoksevuus. [43]

Ihon kosteutuksen ja laadun parantamisen hoidoissa korostuvat täyteaineilta vaadittavat ominaisuudet eroavat muista esteettisistä sovelluksista. Tavoitteena ei ole niinkään volyymin lisääminen, vaan ihon toiminnan tukeminen. Siksi käytetään usein ei-ristisilloitettua tai vain kevyesti stabiloitua HA:ta, joka sitoo vettä, kosteuttaa ihoa ja voi

samalla stimuloida fibroblasteja ja kollageenin tuotantoa. Nämä ominaisuudet vaikuttavat suoraan ihon biologiaan ja täten voivat parantaa ihon rakennetta pidemmällä aikavälillä.

Booster- ja biorevitalisaatiohoidoissa pienet injektiomäärät ja matala injektiokerros edellyttävät aineelta hyvää juoksevuuutta ja rakenteellista hienojakoisuutta. Lisäksi yhdistelmät, joissa on mukana vitamiineja, antioksidantteja tai muita bioaktiivisia aineita, voivat tukea ihon uusiutumista entisestään. Näissä sovelluksissa korostuu erityisesti se, että täyteaineen on sovelluttava laajalle alueelle ilman kyhmyjen muodostumista tai kudosreaktioita. Se erottaa kosteuttavat hoidot selkeästi esimerkiksi volyymitäyteaineista tai arpien hoitoon käytettävistä rakenteellisesti kestävämmistä materiaaleista.

4. HAASTEET JA KOMPLIKAATIOT

4.1 Turvallisuus ja riskit

Hydrogeeli-injektiot ovat yleensä turvallisia ja biokompatibiliteetiltaan hyvin siedettyjä, mutta niihin liittyy joitakin mahdollisia riskejä. Tavallisimpia komplikaatioita ovat paikalliset reaktiot, kuten punoitus, turvotus, kipu tai mustelmat injektiokohdassa. Joissakin tapauksissa voi esiintyä vakavampia reaktioita, kuten infektioita, granuloomia tai vierasesinereaktioita, jotka voivat aiheuttaa kroonista tulehdusta. Hydrogeelien pitkäkestoisuus voi lisätä riskiä haittavaikutuksille, erityisesti jos geeli ei hajoa elimistössä odotetusti. Lisäksi injektiotekniikalla ja käytetyn hydrogeelin koostumuksella on merkittävä vaikutus turvallisuuteen. [30]

On myös olemassa riski allergisista reaktioista tai muista komplikaatioista, jos täyteaineet injektoidaan väärin. Lidokaiini on lääkeaine, jota käytetään paikallispuudutteena joidenkin injektoitavien täyteaineiden yhteydessä. Esimerkiksi Restylane®:ssa ja Juvéderm®:ssa se on suspensoituna tuotteeseen. Lidokaiinin tarkoituksena on lievittää kipua injektion aikana, mutta joillekin se saattaa aiheuttaa myös vakavaa allergiaa. [35]

HA-täytöstä aiheutuvia yleisiä haittoja ovat turvotus ja mustelmat. Niitä syntyy lähes aina ja ne häviävät kahden viikon kuluessa. Injektiotekniikasta tai väärin sijoitetusta täyteaineesta saattaa aiheutua kyhmyjä. Vakavia komplikaatioita, kuten verisuonten tukkeutumisia tai iho- ja kudosekroosia esiintyy harvoin, mutta ne ovat mahdollisia. [56]

Polyakryyliamidin on havaittu aiheuttavan haittavaikutuksia, kuten siirtymistä injektiokohdasta ympäröiviin kudoksiin. Erityisesti huulissa, joissa on paljon lihasliikettä, kapselin muodostuminen implantin ympärille on heikentynyttä. Tämän takia polyakryyliamidi voi siirtyä ja aiheuttaa ongelmia, kuten kyhmyjä ja infektioita. Lisäksi polyakryyliamidi ei välttämättä muodosta selkeää kapselia ympärilleen. Tämä voi vaikeuttaa sen poistamista myöhemmin, mikäli se on tarpeen. [24]

4.2 Haasteet

Keskeisiä haasteita ovat geelilytymisen hallinta injektion aikana, hajoamisnopeuden säätely sekä säilytykseen ja hajoamiseen liittyvien ongelmien, kuten pH-muutosten ja

tulehduksen, ratkaiseminen. Lämpötila- ja pH-herkät hydrogeelit ratkaisevat joitakin näistä ongelmista, kuten tukosten välttämisen injektiossa ja lääkkeiden tasaisen vapautumisen ionisidosten avulla. [6]

Täyteaineen siirtyminen eli migraatio on yleinen injektoitaviin täyteaineisiin liittyvä ongelma. Aine saattaa liikkua painovoiman ja lihasliikkeiden vaikutuksesta, mikä aiheuttaa epätasaisuutta ja vääristymiä. Joissakin tapauksissa, erityisesti Restylane®:n, yhteydessä on havaittu paikallista rasvakudoskatoa. Tämä ilmenee kasvojen rasvakudoksen vähenemisenä, mikä muistuttaa HIV-hoidossa esiintyvää lipodystrofiaa. [30]

Luonnonperäisiin hydrogeeleihin liittyvä haaste, esimerkiksi HA-täyteaineissa, on niiden heikko pysyvyys kehossa. Biohajoava aine on sellainen, jonka keho pystyy hajottamaan luonnollisesti. Tämä on tärkeä turvallisuusominaisuus, mutta toisaalta lisää myös hoitokertojen tarvetta. HA:n hajoaminen kehossa tapahtuu entsyymaattisesti, ja siihen voidaan vaikuttaa esimerkiksi täyteaineen koostumuksella, silloitusasteella ja injektiotekniikalla. HA-täyteaineiden pysyvyys vaihtelee siis tuotteen mukaan kuukausista jopa vuosiin. [14]

4.3 Eettiset kysymykset

Hydrogeelitäyteaineisiin liittyy monia eettisiä kysymyksiä, jotka ovat tärkeä huomioida niiden käytössä. Ensinnäkin potilaiden tulee olla täysin tietoisia aineiden mahdollisista riskeistä ja hyödyistä ennen hoitoa. Tämä edellyttää avointa ja rehellistä keskustelua terveydenhuollon ammattilaisen kanssa. Erityisesti pysyvien aineiden, kuten polyakryyliamidin, kohdalla on varmistettava, että potilas ymmärtää aineen pysyvyyden ja sen mahdolliset poistamiseen liittyvät haasteet, kuten kirurgisen toimenpiteen tarpeen.

Markkinoinnilla on myös merkittävä rooli eettisten kysymysten osalta. Täyteaineita mainostetaan usein tehokkaina ja pitkäkestoisina ratkaisuuina, mutta on tärkeää, että mainonta pysyy totuudenmukaisena eikä vähättele riskejä. Täyteaineiden todellinen pysyvyys on yleensä vain muutamasta kuukaudesta vuoteen, jonka jälkeen hoito on uusittava haluttujen tuloksien ylläpitämiseksi. Erityistä huomiota tulee kiinnittää siihen, ettei mainonta kohdistu haavoittuviin ihmisryhmiin, kuten nuoriin, tai luo harhaanjohtavia mielikuvia aineiden turvallisuudesta. Esimerkiksi Norjassa ja Ruotsissa on voimassa laki, joka kieltää esteettiset pistoshoidot ilman lääketieteellistä perustetta [57].

Lisäksi terveydenhuollon ammattilaisten koulutuksen ja pätevyyden varmistaminen on olennaista. Vaikka lainsäädäntö ei tarkasti määrittele, kuka saa suorittaa pistoshoitoja, täyteaineiden valmistajat suosittelevat, että hoidot tekee vain terveydenhuollon ammattilainen, kuten lääkäri tai tämän valtuuttama sairaanhoitaja. Käytännössä kuitenkin kuka vaan saa tilata tuotteita kotiin ja suorittaa injektioita. Esimerkiksi Suomessa monet kosmetologit tekevät täyteainehoitoja ilman sairaanhoitajan koulutusta. [58]

Täyteaineiden injektointi vaatii syvällistä anatomian, fysiologian ja ihon rakenteen tuntemusta, mikä varmistaa täyteaineen oikean sijoittamisen ja minimoi riskit. Terveydenhuollon ammattilaiset käyttävät laadukkaita ja testattuja tuotteita, suunnittelevat hoidot yksilöllisesti ja tarjoavat asianmukaisen jälkihoidon ja seurannan, mikä parantaa hoitotuloksia ja vähentää haittavaikutusten riskiä. Lisäksi heillä on eettinen ja ammatillinen vastuu potilaan turvallisuudesta, mikä lisää hoidon luotettavuutta ja potilaan mielenrauhaa.

Heidän on tunnettava täyteaineiden ominaisuudet ja hallittava turvalliset injektiotekniikat sekä mahdollisten komplikaatioiden hoito. Näiden eettisten periaatteiden noudattaminen auttaa varmistamaan, että täyteaineiden käyttö on potilasturvallisuuden ja oikeudenmukaisuuden näkökulmasta hyväksyttävää. [35]

Marraskuussa 1997 Yhdysvaltain elintarvike-, lääke- ja kosmetiikkalakiin lisättiin säännös, jonka mukaan mitä tahansa FDA:n hyväksymää tuotetta voidaan käyttää mihin tahansa hoitotarkoitukseen lääkärin ja potilaan yhteisymmärryksessä. Tätä kutsutaan off-label-käytöksi. Lääkärillä on vastuu punnita hyödyt ja riskit, keskustella niistä potilaan kanssa ja varmistaa tietoinen suostumus. Lisäksi lääkärin on pysyttävä ajan tasalla tutkimustiedosta ja noudatettava kliinistä harkintaa. Esimerkiksi PLLA-injektiot aknearpien hoitoon ovat off-label, koska FDA on hyväksynyt ne vain kasvojen lipoatrofian hoitoon HIV-potilailla. [44] Myöskään EU:n lainsäädäntö ei kiellä off-label-käyttöä, ja sen sääntely vaihtelee jäsenmaittain [59].

Off-label-hoitojen tulisi aina perustua tieteelliseen näyttöön. Lääkärin vastuulla on arvioida tutkimustietoa kriittisesti, harkita mahdolliset vaihtoehtoiset hoitomuodot ja keskustella potilaan kanssa hoidon hyödyistä ja riskeistä. Potilaalle on kerrottava selkeästi, että hoidon tehoa ja turvallisuutta ei välttämättä ole tutkittu yhtä laajasti kuin virallisesti hyväksytyissä käyttötarkoituksissa. On kuitenkin tärkeää, että tällaiset hoidot ovat saatavilla potilaille, jotka niistä voivat hyötyä — edellyttäen, että käyttö on asianmukaisesti perusteltua. [44]

5. SÄÄNNÖSTELY

Injektoitavat hydrogeelit luokitellaan lääkinnällisiksi laitteiksi. Laitteiden säännöstely pyrkii varmistamaan tuotteiden turvallisuuden ja tehokkuuden. Yhdysvalloissa täyteaineita valvoo Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkevirasto (FDA). Euroopassa täyteaineiden sääntelyä valvoo EU:n lääkinnällisiä laitteita koskeva lainsäädäntö, ja tuotteiden tulee noudattaa MDR-asetusta (Medical Device Regulation, MDR, EU 2017/745) [60]. Toisin kuin FDA, Euroopan unionin ilmoitetut laitokset eivät vaadi eläin- tai kliinisiä tutkimuksia, kun injektoitavia täyteaineita tai kirurgisia implantteja rekisteröidään ja hyväksytään. Euroopassa injektoitavat täyteaineet luokitellaan lääkinnällisiksi laitteiksi: luokkaan II.A, jos ne ovat resorboituvia (eli hajoavat elimistössä), ja luokkaan II.B, jos ne eivät ole resorboituvia. Sen sijaan FDA luokittelee kollageenitäyteaineet luokkaan III.A ja injektoitavat partikkelit luokkaan III.B, mikä viittaa korkeampaan riskiluokkaan.

Euroopassa CE-merkintä varmistaa, että tuotteet valmistetaan hyvän valmistustavan (GMP), hyvän kliinisen käytännön (GCP) ja hyvän laboratoriotavan (GLP) mukaisesti, mutta se ei takaa biologista turvallisuutta. [35] Tämän vuoksi Eurooppaan ehdotetaan FDA:ta vastaavaa viranomaista, jolle kaikki vakavat haittavaikutukset pitäisi raportoida. Valmistajat ilmoittavat täyteaineisiin liittyviä komplikaatioita eri tavoin: jotkut raportoivat ne hoitokertojen perusteella (esimerkiksi myytyjen ruiskujen määrästä), kun taas toiset ilmoittavat haittavaikutukset hoidettujen potilaiden prosenttiosuutena. Tarkat tilastolliset analyysit ovat välttämättömiä, jotta saadaan luotettavaa tietoa täyteaineiden todellisesta haittavaikutusten esiintymistiheydestä. [30]

Hydrogeelitäyteaineiden säännöstelyyn vaikuttaa esimerkiksi valmistuksessa käytetyt ristosilloitusaineet, valmistusprosessi, puhtaus, bioyhteensopivuus ja kliiniset tutkimukset. Ristosilloitusaineiden, kuten BDDE:n ja PEGDE:n turvallisuutta ja pitoisuuksia säännöstellään tarkasti. Esimerkiksi BDDE:n pitoisuus lopputuotteessa on yleensä rajoitettu alle 2ppm:ään (parts per million). Tämä raja on asetettu turvallisuuden varmistamiseksi, sillä reagoimaton BDDE on toksista. Valmistusprosessin tulee olla standardisoitu ja validoitu, ja valmiissa tuotteissa ei saa olla haitallisia määriä reagoimattomia aineita, sivutuotteita tai muita epäpuhtauksia, jotta tuotteiden laatu ja turvallisuus voidaan varmistaa. [17]

Verkkokaupan kehitys asettaa uusia myös haasteita täyteaineiden sääntelylle. [35] Netistä tilaaminen on yleistynyt, ja kuluttajat voivat hankkia täyteaineita ilman

terveydenhuollon ammattilaisen valvontaa. Tämä lisää riskejä, sillä väärin käytettynä tai epäilyttävistä lähteistä hankitut täyteaineet voivat aiheuttaa vakavia komplikaatioita johtuen epäpuhtauksista ja vääristä injektiotekniikoista.

6. TULEVAISUUS

Tulevaisuuden täyteaineet eivät pelkästään täytä kudoksia, vaan niillä voi olla monia älykkäitä ominaisuuksia, jotka parantavat toiminnallisuutta, turvallisuutta ja kudosten uudistumista. Näiden teknologioiden tavoitteena on kehittää täyteaineista yhä toiminnallisempia ja yksilöllisempiä, mikä voi mullistaa esteettisen lääketieteen. Nykyiset täyteaineet sisältävät usein anestesia-aineita, kuten lidokaiinia, mutta tulevaisuudessa täyteaineet voivat sisältää lääkkeitä, jotka ohjaavat kudokset reaktioita. Esimerkiksi immunosuppressiivisten aineiden käyttö voisi vähentää sidekudoksen liikakasvua pitkäkestoisten täyteaineiden kohdalla [35].

Älykkäät ja stimulaatioherkät hydrogeelit ovat tulevaisuuden täyteaineiden avaintekijöitä. Nämä aineet voivat paitsi täyttää kudosta myös kontrolloida lääkeaineiden tai kasvutekijöiden vapautumista. Esimerkiksi nanokomposiitteja sisältävät termoresponsiiviset hydrogeelit voivat reagoida lämpötilan muutoksiin. Älykkäät materiaalit (smart materials) voivat lisäksi reagoida esimerkiksi valoon, pH-arvoon tai entsyymeihin, mikä mahdollistaa hallitun biohajoamisen ja parantaa materiaalin turvallisuutta. [35] Älykkäillä ja termoresponsiivisilla materiaaleilla on useita etuja verrattuna perinteisiin, etukäteen geelilytettyihin hydrogeeleihin – ne ovat helpommin injektoitavissa, aiheuttavat vähemmän kudonvaurioita ja muotoutuvat tarkasti kehon sisällä.

Lu ym. (2024) tutkimuksessa kehitettiin uudenlainen injektoitava hydrogeeli, joka on valmistettu ricliinistä ja polyetyleeniglykolidiglysydieetteristä (PEGDE). Ricliini on luonnollinen polysakkaridi, jonka hydroksyyliyhdytysryhmät reagoivat PEGDE:n epoksiryhmien kanssa muodostaen eetterisidoksia. PEGDE toimii yhdisteessä ristosilloittajana. Tutkimuksen tavoitteena oli luoda pehmytkudostäyteaine, joka olisi parempi kuin perinteiset kaupalliset täyteaineet. Tämän hydrogeelin ominaisuuksia voidaan säätää muuttamalla ricliinin ja PEGDE:n suhdetta. Täten se sopisi mahdollisesti niin pinnallisten juonteiden täyttöön kuin syvempään volyymin lisäykseenkin. Täyteainetta injektoidiin tutkimuksessa hiiren ihon alle ja sillä todettiin olevan hyvä bioyhteensopivuus ja alhainen toksisuus. Ricliinihydrogeeli osoitti parempaa kestävyyttä ja pysyvyyttä kuin kaupallinen hyaluronihappogeeli. [61] Ricliinitäyteainetta ei kuitenkaan vielä ole testattu ihmiselle.

Laurano ym. (2023) kehittivät tutkimuksessaan uuden hybridihydrogeelin, jonka valmistuksessa keskityttiin hyödyntämään vihreitä ja ympäristöystävällisiä menetelmiä. Hydrogeeli koostuu synteettisistä ja luonnollisista polymeereistä. Synteettisenä osana

toimii amfifiilinen poly(eetteriuretaani), joka on funktionalisoitu tioliryhmillä käyttäen ekologista vesipohjaista karbodi-imidivälitteistä menetelmää. Luonnollinen komponentti geelissä on HA, joka on funktionalisoitu dopamiinilla tai kysteiinillä. Hydrogeeli muuttuu sol-tilasta geeliksi kehonlämmössä, jonka vuoksi se voidaan injektoida nestemäisenä, minkä jälkeen se ristisilloittuu paikoilleen kudoksessa. Tutkimus osoittaa, että hydrogeelillä on potentiaalia toimia injektoitavina täyteaineina kasvoissa. [62]

Hiljattain on kehitetty myös toinen injektoitava materiaali pehmytkudoksen täyttämiseen. Materiaali koostuu kahdesta pääkomponentista: tulehdusreaktioita estävistä mPEG-PDLLA-mikropalloista ja lämpömuovautuvasta PDLLA-PEG-PDLLA-hydrogeelistä. Geeli on siis termoresponsiivinen: ruiskutettavaa huoneenlämmössä ja geeliiytyy kehonlämmössä. Metoksipolyetyleeniglykoli (mPEG) on PEG:n johdannainen ja poly(D,L-laktidi) (PDLLA) on laktidista valmistettu on biohajoava ja biologisesti yhteensopiva polymeeri. Hydrogeeli toimii täyteaineessa kantaja-aineena, joka pitää mikropallot paikallaan, ja yhdessä ne muodostavat täytteen, joka lisää kudoksen volyyymiä. Pan ym. (2022) tutkimuksessa havaittiin, että materiaali on bioyhteensopiva, turvallinen ja edistää kollageenin muodostumista. Näiden ominaisuuksien ansiosta se voi olla parempi vaihtoehto kuin tällä hetkellä markkinoilla olevat täyteaineet. Täyteaine pysyi eläimen kehossa noin 3 kuukautta ja sen ympärille muodostui kollageenisäikeitä. [22]

7. JOHTOPÄÄTÖKSET

Hydrogeelit ovat monipuolisia biomateriaaleja, joita käytetään laajasti lääketieteessä ja kauneudenhoidossa. Niiden ainutlaatuinen kyky sitoa suuria määriä vettä tekee niistä ihanteellisia kudostekniikan sovelluksiin. Hydrogeelit voidaan luokitella eri tavoin, kuten syntyperän (luonnollinen, synteettinen, hybridi), ristosilloitustavan (fysikaalinen, kemiallinen) tai ristosilloitusasteen mukaan. Nämä ominaisuudet vaikuttavat geelin kestävyteen, turvallisuuteen ja soveltuvuuteen eri käyttötarkoituksissa. HA on yleisin hydrogeeli kasvojen täyteaineena sen bioyhteensopivuuden, tehokkuuden ja monipuolisuuden vuoksi. Se on luonnollinen polysakkaridi, jota esiintyy elimistössä. HA on myös keskeinen ihon kosteutuksen, kimmoisuuden ja nuorekkaan ulkonäön kannalta. Muita hydrogeelitäyteaineena käytettyjä polymeerejä ovat esimerkiksi kollageeni, PLA, PAA ja PMMA.

Matalasti ristosilloitettuja hydrogeelejä käytetään ihon kosteudessa ja juonteiden häivytyksessä. Suuremmilla alueilla, kuten poskipäissä, volyymin lisäykseen käytetään molekyylipainoltaan suurempaa hydrogeeliä, joka on usein myös ristosilloittunut korkeammin. Geeliin voidaan lisätä myös mikropalloja tai muita partikkeleita stimuloimaan kollageenin kasvua ja tuomaan pysyvyyttä täyteaineelle.

Hydrogeeli-injektioihin liittyy mahdollisia riskejä, kuten paikallisia reaktioita, migraatiota, infektoita ja harvinaisempia komplikaatioita, kuten verisuonten tukkeutumisia. Haasteena on myös hajoamisnopeus elimistössä, joka lisää hoitokäytien tarvetta.

Kehitteillä on paljon uudenlaisia hydrogeelipohjaisia täyteaineita, jotka vastaisivat ongelmiin. Esimerkiksi ricliini-hydrogeeli parantaisi mekaanista kestävyyttä ja kestoja, kun taas biokeinotekoinen hydrogeeli olisi ympäristöystävällisempi vaihtoehto jo olemassa oleville. Tulevaisuuden hydrogeelit voivat olla älykkäitä ja stimulaatioherkkiä, jolloin ne eivät ainoastaan täytä kudosta, vaan myös vapauttavat lääkeaineita tai kasvutekijöitä.

LÄHTEET

- [1] Popa, L., Ghica, M. V., & Dinu-Pîrvu, C. E. *Hydrogels – Smart Materials for Biomedical Applications*. IntechOpen 2019. sivut: 2-80. doi: 10.5772/intechopen.78482
- [2] Salmi Asko, Saarinen Esa. "Mitä Kauneuskirurgia On?" *Duodemic* 2017; Saatavissa: <https://www.duodecimlehti.fi/duo14015>
- [3] Talebian, S., Mehrali, M., Taebnia, N., Pennisi, C. P., Kadumudi, F. B., Foroughi, J., Hasany, M., Nikkhah, M., Akbari, M., Orive, G., & Dolatshahi-Pirouz, A. "Self-healing hydrogels: the next paradigm shift in tissue engineering" *Advanced Science*, 2019. doi:10.1002/advs.201801664
- [4] Budama-Kilinc, Y., Cakir-Koc, R., Aslan, B., Özkan, B., Mutlu, H. & Üstün, E. "Hydrogels in regenerative medicine." *Biomaterials in regenerative medicine. IntechOpen*, 2018. s: 278–301. doi:10.5772/intechopen.70409
- [5] K. Da Silva, P. Kumar, Y. E. Choonara, L. C. du Toit, ja V. Pillay, "Three-dimensional printing of extracellular matrix (ECM)-mimicking scaffolds: A critical review of the current ECM materials", *J. Biomed. Mater. Res. A* 2020, vsk. 108, nro 12, ss. 2324–2350, doi: 10.1002/jbm.a.36981.
- [6] D. J. Overstreet, D. Dutta, S. E. Stabenfeldt, ja B. L. Vernon, "Injectable hydrogels", 2012, doi: 10.1002/polb.23081.
- [7] A. Ayatollahi, A. Firooz, ja A. Samadi, "Evaluation of safety and efficacy of booster injections of hyaluronic acid in improving the facial skin quality", *J. Cosmet. Dermatol.* 2020, vsk. 19, nro 9, ss. 2267–2272, doi: 10.1111/jocd.13493.
- [8] E. M. Ahmed, "Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review", *J. Adv. Res.* 2015, vsk. 6, nro 2, ss. 105–121, doi: 10.1016/j.jare.2013.07.006.
- [9] S. Talebian, M. Mehrali, N. Taebnia, C. P. Pennisi, F. Babu Kadumudi, J. Foroughi, M. Hasany, M. Nikkhah, M. Akbari, G. Orive, A. Dolatshahi-Pirouz, "Self-healing hydrogels: The next paradigm shift in tissue engineering?", *Adv. Sci.* 2019, vsk. 6, nro 16, doi: 10.1002/advs.201801664
- [10] R. S. Narins, L. Baumann, F. S. Brandt, S. Fagien, S. Glazer, N. J. Lowe, G. D. Monheit, M. I. Rendon, R. J. Rohrich, W. P. Werschler "A Randomized study of the efficacy and safety of injectable poly-L-lactic acid versus human-based collagen implant in the treatment of nasolabial old wrinkles", *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010, vsk. 62, nro 3, ss. 448–462, doi: 10.1016/j.jaad.2009.07.040.
- [11] L. Baumann, J. Kaufman, ja S. Saghari, "Collagen fillers", *Dermatol. Ther.* 2006, vsk. 19, nro 3, ss. 134–140, doi: 10.1111/j.1529-8019.2006.00067.x.
- [12] M. I. Avila Rodríguez, L. G. Rodríguez Barroso, ja M. L. Sánchez, "Collagen: A review on its sources and potential cosmetic applications", *J. Cosmet. Dermatol.* 2018, vsk. 17, nro 1, ss. 20–26, doi: 10.1111/jocd.12450.
- [13] Angaria N, Saini S, Hussain SM, Sharma S, Singh G, Khurana N, et al. "Natural polymer-based hydrogels: Versatile biomaterials for biomedical applications", *Int J Polym Mater Polym Biomater.* 2024, 73(1):1–19. doi: 10.1080/00914037.2023.2301645
- [14] Bukhari SNA, Roswandi NL, Waqas M, Habib H, Hussain F, Khan S, et al. "Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: A review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects." *Int J Biol Macromol.* 2018 ;120(Pt B):1682–1695. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.09.18
- [15] R. Siperstein, E. Nestor, S. Meran, ja L. Grunebaum, "A split-face, blind,

- randomized placebo-controlled clinical trial investigating the efficacy and safety of hyaluronic acid filler for the correction of atrophic facial scars”, *J. Cosmet. Dermatol.* 2022, vsk. 21, nro 9, ss. 3768–3778, doi: 10.1111/jocd.15153.
- [16] J. Y. Kim, S. H. Kim, M.-H. Choi, S. H. Lee, M. Cha, ja J.-U. Park, ”Novel chitosan dermal filler with enhanced moldability and elasticity”, *Macromol. Biosci.* 2022, vsk. 22, nro 8, s. 2200081, doi: 10.1002/mabi.202200081.
- [17] J. Faivre, A. I. Pigweh, J. Iehl, P. Maffert, P. Goekjian, ja F. Bourdon, ”Crosslinking hyaluronic acid soft-tissue fillers: current status and perspectives from an industrial point of view”, *Expert Rev. Med. Devices* 2021, vsk. 18, nro 12, ss. 1175–1187, 202, doi: 10.1080/17434440.2021.2014320.
- [18] R. J. Rohrich, A. Ghavami, ja M. Crosby, ”The role of hyaluronic acid fillers (Restylane) in facial cosmetic surgery: Review and technical considerations”, *Plast. Reconstr. Surg.* 2007, vsk. 120, ss. 41–54, doi: 10.1097/01.prs.0000248794.63898.0f.
- [19] Bashir S, Teo YY, Naeem S, Ramesh S, Ramesh K. "Fundamental concepts of hydrogels: Synthesis, properties, and their applications." *Polymers.* 2020;12(11):2702. doi: 10.3390/polym12112702
- [20] C. Bikash ja R. Sarkar, ”Topical management of acne scars: The uncharted terrain”, *J. Cosmet. Dermatol.* 202, vsk. 22, nro 4, ss. 1191–1196, doi:10.1111/jocd.15584.
- [21] H. Oh, S. Lee, J. Na, ja J. H. Kim, ”Comparative evaluation of safety and efficacy of a novel hyaluronic acid-polynucleotide/poly-L-lactic acid composite dermal filler”, *Aesthetic Plast. Surg.* 2021, vsk. 45, nro 4, ss. 1792–1801, doi: 10.1007/s00266-021-02295-3.
- [22] Y. Pan, Y. Xiao, Y. Hao, K. Shi, M. Pan, ja Z. Qian, ”An injectable mPEG-PDLLA microsphere/PDLLA-PEG-PDLLA hydrogel composite for soft tissue augmentation”, *Chin. Chem. Lett.* 2022, vsk. 33, nro 5, ss. 2486–2490, doi: 10.1016/j.ccllet.2021.12.093.
- [23] S. von Buelow ja N. Pallua, ”Efficacy and safety of polyacrylamide hydrogel for facial soft-tissue augmentation in a 2-year follow-up: a prospective multicenter study for evaluation of safety and aesthetic results in 101 patients”, *Plast. Reconstr. Surg.* 2006, vsk. 118, nro 3 Suppl, ss. 85S-91S, doi: 10.1097/01.prs.0000234844.59251.3f.
- [24] S. Kästner, P. Gonser, F. Paprottka, ja K. O. Kaye, ”Removal of polyacrylamide gel (Aquamid®) from the lip as a solution for late-onset complications: Our 8-year experience”, *Aesthetic Plast. Surg.* 2018, vsk. 42, nro 3, ss. 791–797, doi: 10.1007/s00266-018-1114-1.
- [25] P. B. Peres, ”PMMA safety for facial filling: Review of rates of granuloma occurrence and treatment methods”, *Aesthetic Plast. Surg.* 2020, vsk. 44, nro 1, ss. 148–159, doi: 10.1007/s00266-019-01522-2.
- [26] Solomon P, Sklar M, Zener R. "Facial soft tissue augmentation with Artecoll®: A review of eight years of clinical experience in 153 patients." *Can J Plast Surg.* 2012;20(1):28–32. doi:10.1177/229255031202000110
- [27] J. H. Joseph, A. Shamban, L. Eaton, A. Lehman, S. Cohen, J. Spencer, S. Bruce, P. Grimes, R. Tedaldi, V. Callender, P. Werschler., "Polymethylmethacrylate collagen gel–injectable dermal filler for full face atrophic acne scar correction." *Dermatol Surg.* 2019;45(12):1558–1566. doi:10.1097/DSS.0000000000001863
- [28] P. A. Ramires, M. A. Miccoli, E. Panzarini, L. Dini, C. Protopapa. "In vitro and in vivo biocompatibility evaluation of a polyalkylimide hydrogel for soft tissue augmentation." *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2005;72B(2):230–238. doi:10.1002/jbm.b.30157
- [29] S. Kim, H. J. Kim, J. M. Jeong, S. K. Kim, S. H. Um, D. G. Shin. "Development

- of poly(HEMA-Am) polymer hydrogel filler for soft tissue reconstruction by facile polymerization." *Polymers*. 2018;10(7):772. doi:10.3390/polym10070772
- [30] L. Gottfried, M. Vera, U. Charrier. "Human histology and persistence of various injectable filler substances for soft tissue augmentation." *Aesthetic Plast Surg*. 2020;44(4):1348–1360. doi:10.1007/s00266-020-01827-7
- [31] Roy N. "PVP-based hydrogels: Synthesis, properties and applications." Teoksessa: *Hydrogels: Synthesis, Characterization and Applications*. MLA, 2012. ss: 227–252.
- [32] A. S. Hoffman, "Hydrogels for biomedical applications", *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2012, vsk. 64, ss. 18–23, doi: 10.1016/j.addr.2012.09.010.
- [33] Y. Jiang, J. Chen, C. Deng, E. J. Suuronen, ja Z. Zhong, "Click hydrogels, microgels and nanogels: Emerging platforms for drug delivery and tissue engineering", *Biomaterials* 2014, vsk. 35, nro 18, ss. 4969–4985, doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.03.001.
- [34] S. Gou, W. Zhang, D. Liu, Y. Liu, L. Zhang, Q. Yu, X. Lu. "Injectable hyaluronan-based thermoresponsive hydrogels for dermatological applications." *Pharmaceutics*. 2023;15(6):Art. nro 1708. doi: 10.3390/pharmaceutics15061708.
- [35] P. Zhao, W. Zhao, K. Zhang, H. Lin, ja X. Zhang, "Polymeric injectable fillers for cosmetology: Current status, future trends, and regulatory perspectives", *J. Appl. Polym. Sci.* 2020, vsk. 137, nro 25, s. 48515, doi: 10.1002/app.48515.
- [36] A. S. Griffin, M. M. Weaver, A. J. Appel, A. J. Kloxin. "Influence of microgel fabrication technique on granular hydrogel properties." *ACS Biomater Sci Eng.* 2020;6(3):1712–1722. doi: 10.1021/acsbiomaterials.0c01612
- [37] N. Sood, A. Bhardwaj, S. Mehta, ja A. Mehta, "Stimuli-responsive hydrogels in drug delivery and tissue engineering", *Drug Deliv.* 2016, vsk. 23, nro 3, ss. 758–770, doi: 10.3109/10717544.2014.940091.
- [38] L. L. Wang, W. W. Thomas, ja O. Friedman, "Granuloma formation secondary to silicone injection for soft-tissue augmentation in facial cosmetics: Mechanisms and literature review", *Ear. Nose. Throat J.* 2018, vsk. 97, nro 1–2, ss. E46–E51, doi: 10.1177/0145561318097001-211.
- [39] W. W. Lee, C. Watson, N. J. Topilow, N. Pirakitikulr, ja A. Q. Tran, "Botulinum toxins and soft tissue fillers", teoksessa *Albert and Jakobiec's Principles and Practice of Ophthalmology*, D. M. Albert, J. W. Miller, D. T. Azar, ja L. H. Young, Toim., Cham: Springer International Publishing, 2022, ss. 5807–5829. doi: 10.1007/978-3-030-42634-7_92.
- [40] L. Clauser, B. Zavan, M. Galiè, L. Di Vittorio, C. Gardin, ja A. E. Bianchi, "Autologous fat transfer for facial augmentation: Surgery and regeneration", *J. Craniofac. Surg.* 2019, vsk. 30, nro 3, ss. 682–685, doi: 10.1097/SCS.00000000000005257.
- [41] I. B. James, S. R. Coleman, ja J. P. Rubin, "Fat, stem cells, and platelet-rich plasma", *Clin. Plast. Surg.* 2016, vsk. 43, nro 3, ss. 473–488, doi: 10.1016/j.cps.2016.03.017.
- [42] M. Alam ja R. Tung, "Injection technique in neurotoxins and fillers: Planning and basic technique", *J. Am. Acad. Dermatol* 2018, vsk. 79, nro 3, ss. 407–419, doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.034.
- [43] A. de Wit, P. S. Siebenga, R. W. Wijdeveld, P. C. Koopmans, ja J. A. J. van Loghem, "A split-face comparative performance evaluation of injectable hyaluronic acid-based preparations HCC and CPM-HA20G in healthy females", *J. Cosmet. Dermatol.* 2022, vsk. 21, nro 11, ss. 5576–5583, doi: 10.1111/jocd.15157.
- [44] N. S. Sadick ja L. Palmisano, "Case study involving use of injectable poly-L-

- lactic acid (PLLA) for acne scars”, *J. Dermatol. Treat.* 2009, vsk. 20, nro 5, ss. 302–307, doi: 10.1080/09546630902817879.
- [45] A. Hannuksela-Svahn. "Ihon rakenne ja muutokset ikääntyessä." *Duodecim Terveyskirjasto*. 2024. Saatavissa: <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk01124>
- [46] H. Sundaram, S. Fagien. "Cohesive polydensified matrix hyaluronic acid for fine lines." *Plast Reconstr Surg.* 2015;136:149S–163S. doi: 10.1097/PRS.0000000000001835
- [47] P. Fino, M. Toscani, F. R. Grippaudo, N. Giordan, N. Scuderi. "Randomized double-blind controlled study on the safety and efficacy of a novel injectable cross-linked hyaluronic gel for the correction of moderate-to-severe nasolabial wrinkles." *Aesthetic Plast Surg.* 2019;43(2):470–479. doi: 10.1007/s00266-018-1284-x
- [48] J. H. Kim, S. J. Kim, J. Y. Bae, Y. H. Chung, S. B. Kang, K. H. Koh. "Comparative evaluation of the biodegradability and wrinkle reduction efficacy of human-derived collagen filler and hyaluronic acid filler." *Aesthetic Plast Surg.* 2019;43(4):1095–1101. doi: 10.1007/s00266-019-01373-x
- [49] A. Braz, C. C. de Paula Eduardo, A. Pierce, A. Grond, A. Kutikov, L. Nakab. "A novel hybrid injectable for soft-tissue augmentation: Analysis of data and practical experience." *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2024;12(9):e6190. doi: 10.1097/GOX.0000000000006190
- [50] A. Salava. "Aknen hoito." *Duodecim-lehti* 2017. Saatavissa: <https://www.duodecimlehti.fi/duo13818>
- [51] M. Dastgheib, M. Hejazi, F. Ghasemi, M. Mohaghegh, M. S. Rad. "Investigating the impact of added Profhilo mesogel to subcision versus subcision monotherapy in treating acne scars; a single-blinded, split-face randomized trial." *J Cosmet Dermatol.* 2024;23(6):1992–2000. doi: 10.1111/jocd.16258
- [52] A. Basu, K. R. Kunduru, S. Doppalapudi, A. J. Domb, ja W. Khan, "Poly(lactic acid) based hydrogels”, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2016, vsk. 107, ss. 192–205, doi: 10.1016/j.addr.2016.07.004.
- [53] M. K. An, E. H. Hong, S. B. Suh, E. J. Park, ja K. H. Kim, "Combination therapy of microneedle fractional radiofrequency and topical poly-lactic acid for acne scars: A randomized controlled split-face study”, *Dermatol. Surg.* 2020, vsk. 46, nro 6, s. 796, doi: 10.1097/DSS.0000000000002175.
- [54] G. Arora, S. Arora, R. Sadoughifar, ja N. Batra, "Biorevitalization of the skin with skin boosters: Concepts, variables, and limitations”, *J. Cosmet. Dermatol.* 2021, vsk. 20, nro 8, ss. 2458–2462, doi: 10.1111/jocd.13871.
- [55] B. S. Atiyeh, A. E. Ibrahim, ja S. A. Dibo, "Cosmetic mesotherapy: Between scientific evidence, science fiction, and lucrative business”, *Aesthetic Plast. Surg.* 2008, vsk. 32, nro 6, ss. 842–849, doi: 10.1007/s00266-008-9195-x.
- [56] J. Colon, S. Mirkin, P. Hardigan, M. J. Elias, R. J. Jacobs. "Adverse events reported from hyaluronic acid dermal filler injections to the facial region: A systematic review and meta-analysis." *Cureus.* 2023;15(4):e38286. doi: 10.7759/cureus.38286
- [57] "Vastaus suositukseen 20/2022: kosmeettisten toimenpiteiden sääntely Pohjoismaissa." Pohjoismaiden ministerineuvosto, 2023. Mietintö A 1903/UVN. Saatavissa: https://www.norden.org/sites/default/files/2024-09/Bet%20REK%2020%202022_UVN_FL.PDF
- [58] E. Suorsa, K. Tanttula, H. Kupi. "Esteettisten täyteaineiden pistäminen – jatkaako Suomi Euroopan Villinä läntenä?" *Duodecim-lehti*. 2021. Saatavissa: <https://www.duodecimlehti.fi/duo16264>
- [59] M. D. Hernández, W. Roslin, J. Mansnérus. "Paving the path for sustainable and responsible off-label use of pharmaceutical products in Europe." *European Journal of*

Health Law. 2024;31(1):1–20. doi: 10.1163/15718093-bja10123

[60] "Regulation - 2017/745 - EN - Medical Device Regulation - EUR-Lex".

Saavavissa: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj/eng>

[61] W. Lu, X. Wang, C. Kong, S. Chen, C. Hu, J. Zhang. "Hydrogel based on riclin cross-linked with polyethylene glycol diglycidyl ether as a soft filler for tissue engineering." *Biomacromolecules*. 2024;25(2):1119–1132. doi:

10.1021/acs.biomac.3c01122

[62] R. Laurano, M. Boffito, C. Cassino, F. Liberti, G. Ciardelli, V. Chiono. "Design of injectable bioartificial hydrogels by green chemistry for mini-invasive applications in the biomedical or aesthetic medicine fields." *Gels*. 2023;9(1):59. doi:

10.3390/gels9010059