



CHAPTER
02

LỊCH SỬ, CÁCH PHÂN LOẠI
VÀ NHỮNG ĐẶC TÍNH CỦA
FILLER

Lịch sử của chất làm đầy

Việc phát triển các chất làm đầy có tương thích sinh học và an toàn đòi hỏi nhiều năm học tập và nghiên cứu. Bảng 2-1 minh họa quá trình phát triển lịch sử của chất độn. Với sự phát triển của gây tê tại chỗ và các kỹ thuật phẫu thuật vào cuối thế kỷ 19, các thủ thuật thẩm mỹ xâm lấn đã có sẵn hơn, bao gồm cả chất độn mô mềm. Chất mỡ là một trong những chất làm đầy mô mềm đầu tiên được sử dụng sau chấn thương và vẫn được sử dụng rộng rãi cho đến ngày nay. Tuy nhiên, cấy mỡ tự thân được coi là một thủ thuật tương đối quan trọng, vì nó yêu cầu cấy mỡ từ một vị trí khác và kết quả của nó có thể thay đổi. Trước khi ra đời phương pháp ghép mỡ tự thân, dầu parafin đã được sử dụng để sự phục hồi của thể tích và sự đối xứng. Tuy nhiên, việc sử dụng nó đi kèm với một tỷ lệ cao với u hạt dạng nốt (paraffinomas), hậu quả là biến dạng khuôn mặt và đôi khi thuyên tắc phổi đe dọa tính mạng. Do đó, việc sử dụng dầu parafin đã bị ngừng sử dụng.³

Vào giữa thế kỷ 20, người ta đã nhìn thấy một sự thay đổi đối với các polyme tổng hợp tinh khiết ở dạng silicone tiêm. Mặc dù thoát đầu có vẻ hứa hẹn nhưng Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) cuối cùng đã cấm vật liệu này vì các biến chứng tương tự của nó là hình thành u hạt. Tuy nhiên, việc tiêm microdroplet với số lượng hạn chế vật liệu

silicone vẫn được sử dụng ngày nay như off-label cho silicone đã được FDA chấp thuận để tiêm vào mắt.⁹⁻¹¹

Teflon, một chất tổng hợp polytetrafluoroethylen, tiếp theo được thử nghiệm làm chất độn mô mềm, nhưng nó nhanh chóng bị loại vì kết quả là phản ứng viêm và khó tiêm. Chất làm đầy mặt đầu tiên nhận được sự chấp thuận của FDA là collagen bò, với tên thương mại là Zyderm (Tên gọi, nay là Allergan), vào năm 1981. Sự chấp thuận của Zyderm đã dẫn đến việc nghiên cứu và phát triển rộng rãi các chất làm đầy khác, bao gồm cả vật liệu dẻo và có thể cấy ghép, cũng như mối quan tâm mới đến và sử dụng mỡ tự thân.¹³ Mặc dù nghiên cứu được bổ sung này, bò collagen vẫn là duy nhất chất làm đầy được FDA chấp thuận cho đến năm 2003, khi FDA chấp thuận chất làm đầy da đầu tiên của axit hyaluronic (HA), dưới tên thương mại Restylane (Galderma), để tăng mô mềm tạm thời sau đó, nhiều chất làm đầy đã nhận được sự chấp thuận của FDA để đáp ứng sự ngày càng tăng của các thủ thuật trẻ hóa khuôn mặt xâm lấn tối thiểu 5 (Bảng 2-2 và Ô 2-1). Điều tra thêm và nghiên cứu đã được tiếp tục và nhiều chất làm đầy tổng hợp lâu dài hơn đã có sẵn, bao gồm canxi hydroxyapatite (CaHA) và axit poly-L-lactic (PLLA).¹⁵

Bảng 2-1 Minh họa quá trình phát triển lịch sử của chất độn

Năm	Loại chất làm đầy	Mô tả
1863	Parafin	Parafin được sử dụng trong và sau Nội chiến. Các biến chứng bao gồm di chuyển, u hạt cơ thể ngoại lai, và thuyên tắc phổi.
1923	Mỡ tự thân	Được sử dụng để lấp đầy thể tích sau chấn thương hoặc điều trị các bệnh như như teo mỡ, sẹo, loạn dưỡng mỡ (lão hóa), và cơ mỏng tăng. 1,2
1950	Silicone	Lúc đầu, cùng một loại silicone

		được sử dụng để sản xuất ống thông mềm để điều chỉnh các vết hẹp niệu đạo đã được sử dụng như một chất độn.1,2
1961	Silicone lỏng	Silicone lỏng có thể tiêm được dùng để nâng ngực và phẫu thuật mặt. Nó đã bị cấm bởi Cơ quan quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) .3
1962	Polydimethylsiloxan (PDMS)	Silicone nhão, không bơm được dùng trong công nghiệp. Bởi vì nó là một vật liệu nhựa dẻo, nó có xu hướng dễ đóng gói. 1,2
1981	Bovine collagen	Loại đầu tiên được FDA chấp thuận cho tiêm làm đầy. Bởi vì nó gây ra dị ứng, một thử nghiệm dị ứng là cần thiết trước khi tiêm vào bệnh nhân. Ngoài ra, nó hiệu quả ngắn. 1,2
1989	Polymethyl methacrylate (PMMA)	Không thể hấp thụ và mang lại kết quả lâu dài.
2003	Axit hyaluronic (HA)	Chất làm đầy da HA đầu tiên được FDA chấp thuận (Restylane, Galderma) .5 Đây là chất làm đầy da phổ biến nhất.
2003	Canxi hydroxyapatit (CaHA)	Sản phẩm dưới da bán rắn, kết dính; thành phần chính của nó là CaHA tổng hợp.
2004	Axit poly-L-lactic (PLLA)	Polyme có thể phân hủy sinh học và hấp thụ sinh học được sử dụng trong các lĩnh vực mất nhiều thể tích mô; không thích hợp để làm đầy riêng rẽ nếp nhăn.7

Bảng 2-2 Các chất làm đầy có thể tiêm được liệt kê theo ngày FDA phê duyệt

Năm chấp thuận	Tên thương mại	Mô tả
1981	Zyderm 1 (Inamed/Allergan)	Bovine collagen (35 mg/mL)
1983	Zyderm 2 (Inamed/Allergan)	Bovine collagen (65 mg/mL)
1985	Zyplast (Inamed/Allergan)	Bovine collagen (35-mg/mL collagen crosslinked with glutaraldehyde)
2003	Cosmoderm (Inamed/Allergan)	Human collagen
	Cosmoplast (Inamed/Allergan)	Human collagen
	Restylane (Galderma)	HA
2004	Hylaform (Inamed/Allergan)	Animal-derived HA
	Captique (Genzyme)	Non-animal-derived HA
	Sculptra (Valeant)	PLLA
2005	Cosmoderm 2 (Inamed/Allergan)	Human collagen
2006	Juvéderm Ultra (Allergan)	Non-animal-derived HA
	Juvéderm Ultra Plus (Allergan)	Non-animal-derived HA
	Artefill (Suneva Medical)	PMMA
	Radiesse (Merz)	CaHA
2007	Perlane (Medicis)	Non-animal-derived HA
	Eleveess (Anika)	Non-animal-derived HA
2008	Prevelle Silk (Mentor)	Non-animal-derived HA
	Evolence (ColBar LifeScience)	Porcine collagen
2009	Hydrelle (formerly Eleveess) (Anika)	Non-animal-derived HA
	Sculptra Aesthetic (Valeant)	PLLA
2010	Juvéderm XC (Allergan)	Non-animal-derived HA with lidocaine
	Restylane-L (Galderma)	Non-animal-derived HA with lidocaine
	Perlane-L (Medicis)	Non-animal-derived HA with lidocaine
2011	Belotero (Merz)	Non-animal-derived HA
	LaViv (Fibrocell)	Autologous fibroblasts
2013	Juvéderm Voluma-XC (Allergan)	Non-animal-derived HA with lidocaine
2017	Juvéderm Vollure-XC (Allergan)	Non-animal-derived HA

Non-animal-derived HA : HA không có nguồn gốc từ động vật

Human HA : HA người

Hộp 2-1 Các chỉ định được FDA chấp thuận cho chất làm đầy da

- Lớp bì từ trung đến sâu để điều trị nếp nhăn và nếp gấp trên khuôn mặt
- Nếp nhăn quanh mắt
- Lưng của bàn tay
- Làm đầy môi
- Thiếu hụt đường viền
- Sẹo mụn

Phân loại chất độn

Chất làm đầy da có thể được phân loại theo thuộc tính vật liệu, khả năng phân hủy sinh học và thời gian tác dụng:

Thuộc tính vật liệu

- Tự thân: Có nguồn gốc từ cùng một cá thể (ví dụ: nguyên bào sợi tự thân)
- Dị tương đồng: Có nguồn gốc từ một loài khác (ví dụ: collagen bò)
- Dị loại: Vật liệu phi sinh học như kim loại, ceramic hoặc nhựa plastic (ví dụ: polymethyl methacrylate [PMMA])

Khả năng phân hủy sinh học

- Có thể phân hủy sinh học: Có khả năng bị phân hủy, đặc biệt là thành các sản phẩm vô hại (ví dụ: HA, PLLA)
- Không thể phân hủy: Chất hoặc hóa chất không thể thay đổi thành trạng thái tự nhiên (ví dụ: PMMA)

Thời gian hiệu lực

- Tạm thời: Hiệu quả dưới 6 tháng (ví dụ: collagen)
- Lâu dài: Hiệu quả trong 6 đến 24 tháng (ví dụ: HA [12–24 tháng], CaHA [18–24 tháng])
- Bán vĩnh viễn: Có hiệu lực từ 2 đến 5 năm (ví dụ: PLLA [2–3 năm])
- Vĩnh viễn: Kết quả không làm giảm (ví dụ: PMMA)

HA là một polysaccharide tự nhiên được tìm thấy trong lớp bì da, dây rốn, hoạt dịch, dịch khớp, sụn hyalin hóa và các mô liên kết. Bởi vì nó có thể phân hủy sinh học, tương thích sinh học, và không gây dị ứng, nó là một chất làm đầy lý tưởng.⁸

Đặc điểm của chất độn

Chất độn là vật liệu được sử dụng để thêm thể tích vào các mô mềm. Đặc điểm của chất làm đầy mô mềm lý tưởng bao gồm 16,17 sau:

- Thêm thể tích
- Dễ sử dụng, tạo cơ hội để định hình các mô
- Có kết quả có thể đảo ngược
- Thời gian tác dụng bền và tốt
- An toàn khi sử dụng, đem lại sự hài lòng cho bệnh nhân và bác sỹ
- Có hiệu ứng tự nhiên
- Không gây khó chịu cho người bệnh
- Không cần thời gian để phục hồi
- Có thể đoán trước
- Không gây phản ứng dị ứng hoặc kích ứng

Hai đặc điểm quan trọng nhất đối với bất kỳ chất làm đầy mô mềm nào là độ nhớt và tính kết dính.¹⁸ Độ nhớt mô tả độ cứng hoặc độ mềm của gel và được xác định bằng độ đàn hồi của nó (mô đun đàn hồi,

G') - nghĩa là cách chất độn có thể giữ được hình dạng của nó khi có lực tác dụng — và độ nhớt của nó (mô đun nhớt, G'') - nghĩa là, chất

độn chống lại sự biến dạng dần dần do ứng suất cắt. Các giá trị tích lũy này xác định mô đun đàn hồi (G^*). G^* càng cao, khả năng chống biến dạng cao hơn và khả năng giữ hình dạng lớn hơn và do đó chính là một hiệu ứng nâng.

Tính kết dính mô tả đặc tính của gel dính vào nhau khi có lực bên ngoài tác động. Gel có độ kết dính cao hơn có xu hướng thâm nhập đồng đều vào các mô và không phân đoạn bởi các chuyển động.¹⁷

Vì lý do chi phí và sự thoải mái của bệnh nhân, chất làm đầy cũng phải có độ bền tốt. Tuy nhiên nên biết rằng tạo hình khuôn mặt thay đổi theo thời gian; do đó, việc sử dụng chất làm đầy vĩnh viễn sẽ dẫn đến một hình dạng khuôn mặt không tự nhiên bởi vì chất làm đầy sẽ không trải qua những thay đổi ngược lại với sự thay đổi các mô xung quanh.¹⁶

Điều quan trọng là phải hiểu rằng chất làm đầy mô mềm hoạt động bằng hai cơ chế chính: chất làm đầy chiếm không gian trong mô và kích thích nguyên bào sợi tổng hợp collagen, dẫn đến tăng thể tích.¹⁹

Bảng 2-3 liệt kê các đặc điểm của các chất làm đầy da hiện có sẵn.^{20–22}

Chất làm đầy	Nội dung	Cơ chế	Chỉ định
Restylane Lyft với lidocain (1,4-BDDE *)	HA liên kết chéo về mặt hóa học với BDDE và được cấu thành một nồng độ 20 mg / mL và bị ngưng hoạt trong ở pH = 7,0 đệm sinh lý. Phần ước tính lớn nhất của các hạt gel là kích thước 940–1090 μ m.	Thêm khối lượng tự nhiên dưới dạng nó hòa vào mô da sâu hoặc dưới da, sau đó hút và liên kết với phân tử nước để giúp duy trì thể tích.	Tiêm vào lớp bì sâu đến lớp bề mặt dưới da để điều chỉnh nếp gấp và nếp nhăn từ trung bình đến nặng trên khuôn mặt, chẳng hạn như nếp gấp mũi, hoặc ở bệnh nhân trên 21 tuổi ai có giảm thể tích liên quan đến tuổi.
Radiesse (CaHA)	Vô trùng, không gây dị ứng, bán rắn,	Kích thích sự hình thành collagen mới	Cấy dưới da để phục hồi thể tích hoặc hiệu

	Cấy kết dính với phân tử cơ bản là tổng hợp CaHA lơ lửng trong gel thì được phân phối đi bởi dung môi pha để tiêm, glycerin và natri cacboxy-metylxenlulozơ. Radiesse (1,5 mL, 0,8 mL) có một phần CaHA-dài kích thước từ 25–45 µm và nên được tiêm 25G sang kim 27G.	(sinh tổng hợp collagen) trong da, thêm thể tích.	chỉnh các dấu hiệu của giảm mỡ mặt (teo mỡ) ở người nhiễm HIV. Cũng cho cấy dưới da để điều chỉnh nếp nhăn và nếp gấp, chẳng hạn như rãnh mũi má ở mặt vừa đến nặng
Restylane và Restylane-L (HA)	Các hạt cỡ trung bình của HA ổn định được tạo ra bởi vi khuẩn liên cầu và cho pha trộn với nồng độ 20 mg / mL và lơ lửng trong đệm sinh lý ở độ pH 7,0.	Nó thêm thể tích tự nhiên khi nó hòa vào mô da, sau đó thu hút và liên kết phân tử nước để giúp duy trì thể tích.	Cấy da từ trung đến sâu để điều chỉnh từ trung bình đến nặng các nếp nhăn và nếp gấp trên khuôn mặt, chẳng hạn như nếp gấp mũi; cấy dưới niêm mạc để làm tăng thể tích môi ở bệnh nhân trên 21 tuổi.
Sculptra (PLLA)	Tổng hợp, phân hủy sinh học, sinh học tương thích, về mặt miễn dịch học polyme trơ từ họ axit alphahydroxy. Phải được hoàn nguyên với ít nhất 3–5 mL nước pha tiêm, và chờ ít nhất 2 giờ để đảm bảo hydrat hóa trước khi điều trị.	Các hạt của PLLA kích thích sự hình thành của collagen mới (collagen tổng hợp) trong da, thêm thể tích.	Dành cho việc khôi phục và / hoặc điều chỉnh các dấu hiệu của mất chất mỡ trên khuôn mặt (teo mỡ) ở những người bị nhiễm HIV; ở người suy giảm miễn dịch, nó được sử dụng như một phác đồ duy nhất để điều chỉnh nếp gấp mũi má nông đến sâu, thiếu sót đường viền và các nếp nhăn sâu trên khuôn mặt mà mô hình lưới da (crosshatch) là kỹ thuật tiêm phù hợp.
Bellafill (previously Artefill; PMMA)	Bao gồm PMMA vi cầu (đường kính 30–50 µm) lơ lửng trong nước chất mang gel chứa 3,5% collagen bò tinh	Vi cầu cung cấp khối lượng vĩnh viễn để chỉnh sửa nếp nhăn.	FDA đã chấp thuận để sửa chữa nếp gấp vòm mũi. Làm phòng môi chống chỉ định.

	khiết, 92,6% nước đẳng trương pha tiêm, 0,3% lidocain hydroclorua, đệm phosphat 2,7%, và 0,9% natri clorua.		
Silicone microdroplet (SMDS; chất lỏng silicone)	Polyme tổng hợp của dimethylsiloxan	Nó tạo ra một xơ hóa-mô hạt tái sinh với collagen mới định dạng xung quanh. Silicone được tiêm vào, chẳng hạn như collagen nhỏ ngọc trai phát triển xung quanh mỗi microdroplet.	Silicone tiêm lỏng (LIS) có đã được sử dụng để làm tăng mô mềm cổ vấn cho hơn nhiều thập kỷ. Hiện tại, chỉ có hai sản phẩm LIS (AdatoSil và Silikon 1000) được FDA chấp thuận và chỉ dành cho điều trị bong võng mạc. Do đó, bất kỳ mũi tiêm thẩm mỹ trong số các sản phẩm này đều là off-label.
*BDDE = 1,4-butanediol diglycidyl ether, the crosslinking agent used in the majority of the market-leading HA fillers.			
Chất làm đầy	Cách tiêm	Thời gian	Giới hạn
Restylane Lyft với lidocain (1,4-BDDE *)	Cung cấp trong ống tiêm thủy tinh 1 mL để tiêm; tiêm vào trung bì đến sâu lớp bì.	Khoảng 6–12 tháng.	20 mL / 60 kg (130 lb) cơ thể khối lượng mỗi năm.
Radiesse (CaHA)	Cung cấp dưới dạng ống tiêm 1,5 mL hoặc 0,8 mL. Chèn kim với đường vát xuống khoảng Góc 30 độ so với da; kim sẽ trượt dưới lớp bì đến điểm tiêm nên bắt đầu. Tiến kim vào lớp dưới da đến điểm xuất phát tiêm; từ từ đẩy thuốc vào theo đường, trong khi rút kim, cho đến khi đạt được mức hiệu chỉnh mong muốn.	Khoảng 1 năm, mặc dù chất mang gel mất 6 tháng, gây mất hiệu quả nâng ban đầu.	Số lượng đã tiêm khác nhau tùy thuộc vào vị trí và mức độ khô phục hoặc tăng mong muốn. Sử dụng hệ số hiệu chỉnh 1: 1. Không cần sửa chữa quá mức.

Restylane và Restylane-L (HA)	Cung cấp trong ống tiêm thủy tinh dùng một lần; mỗi ống tiêm chứa 0,4 mL, 1 mL hoặc 2 mL gel cho tiêm vào trung bì.	Khoảng 6 tháng.	20 mL / 60 kg (130 lb) cơ thể khối lượng mỗi năm.
Sculptra (PLLA)	Được cung cấp dưới dạng chế phẩm vô trùng, đông khô cho tiêm trong một lọ thủy tinh trong suốt; được tiêm vào lớp bì hoặc lớp dưới da sâu.	Khoảng 1 năm.	Thể tích nên được giới hạn ở khoảng 0,1–0,2 mL mỗi lần; khối lượng sản phẩm tiêm cho mỗi khu vực điều trị khác nhau tùy thuộc vào bề mặt khu vực được điều trị.
Bellafill (previously Artefill; PMMA)	Sản phẩm vô trùng có màu trắng đục, trắng đục và được cung cấp trong một khay kín chứa năm ống tiêm (ba ống với 0,8 mL, hai ống với 0,4 mL). Phải được đưa về nhiệt độ phòng trước khi sử dụng. Kim 26G được sử dụng, và kết quả thẩm mỹ tốt nhất là đạt được bằng cách di chuyển kim qua lại hai đến ba lần bên dưới mỗi nếp da được điều trị, trong khi duy trì áp suất không đổi trong suốt thủ tục cấy. Đừng sửa sai vì kết quả được coi là vĩnh viễn.	Hỗ trợ vĩnh viễn cấu trúc cho nếp nhăn điều chỉnh.	Sự an toàn của việc tiêm thêm hơn 3,5 mL mỗi lần điều trị tùy vị trí hoặc tổng thể 8,9 mL không có được khuyến cáo.
Silicone microdroplet (SMDS; chất lỏng silicone)	Khi được sử dụng ở lớp hạ bì, 0,005–0,01 mL vì các giọt silicone được tiêm từ 1 đến 2 mm các khoảng dọc theo chiều dài của nếp nhăn.	Để đạt được mong muốn kết quả là một loạt các liệu liên tiếp từ bốn hoặc năm liệu tiêm, lúc khoảng thời gian từ 4 đến 6 tuần, là cần thiết.	Không dùng làm thuốc tiêm thẩm mỹ.

Axit hyaluronic

Các kỹ thuật và trường hợp lâm sàng được mô tả trong cuốn sách này sử dụng chất làm đầy HA vì tính thực tế của chúng và an toàn sinh học. HA là một polyme tự nhiên được tổng hợp sinh học bởi các tế bào trong cơ thể thông qua một quá trình enzym. Nó được sản xuất và tiết ra bởi các tế bào bao gồm nguyên bào sợi, tế bào sừng và tế bào sụn.²³ Nó có cấu trúc sợi, bao gồm các đoạn polysaccharid của axit D-glucuronic và N-acetyl-D-glucosamine sắp xếp xen kẽ. HA được phát hiện lần đầu tiên trong thủy tinh thể của mắt vào năm 1934 và sau đó được tổng hợp in vitro vào năm 1964. Nó là một trong những yếu tố chính trong chất nền ngoại bào (ECM) của động vật có xương sống bao gồm mô liên kết (ví dụ: lớp bì), chất lỏng hoạt dịch, thủy tinh thể và thủy dịch của nhãn cầu, dây rốn và sụn hyalin.^{24–27} Nó không cho thấy đặc tính của loài hoặc mô, trong trái ngược với collagen.⁷

Chất HA biopolymer có chức năng như một giàn giáo liên kết các phân tử nền khác và tham gia vào một số chức năng sinh học quan trọng:

- Quy định khả năng kết dính và vận động của tế bào: Một số thụ thể bề mặt tế bào như CD44, RHAMM, và ICAM-1 đã được chứng minh là tương tác với HA, ảnh hưởng đến các quá trình tế bào bao gồm phát sinh hình thái, sửa chữa vết thương, viêm và di căn. ^{28,29}
- Thực hiện biệt hóa và tăng sinh tế bào: Xem phần trước.
- Cung cấp các đặc tính cơ học cho mô¹⁷: Tính đàn hồi của dịch khớp và thủy tinh thể mắt và kiểm soát quá trình hydrat hóa mô và vận chuyển nước.³⁰
- Kích thích biểu hiện gen trong đại thực bào, tế bào nội mô, bạch cầu ái toan và một số tế bào biểu mô: Làm lành vết thương và hình thành sẹo.³¹

- Kích hoạt hoặc ức chế viêm (quá trình sửa chữa sau khi bị tổn thương): Xâm nhập tế bào và tăng sinh các cytokine tiền viêm. ^{31,32} Các sản phẩm phụ thoái hóa của HA dường như có các đặc tính ảnh hưởng tích cực đến việc chữa lành vết thương và động học tế bào.³³ Ngoài ra, HA đã được tìm thấy trong quá trình phát triển phôi thai ở dây rốn cho thấy rằng các vật liệu bao gồm HA có thể tạo điều kiện thuận lợi cho tái tạo và tăng trưởng mô.^{34,35} Như đã đề cập ở trên, HA thực hiện một số nhiệm vụ cấu trúc trong ECM vì nó liên kết với các tế bào và các thành phần sinh học khác thông qua các tương tác cụ thể và không đặc hiệu. Một số protein ECM được ổn định khi liên kết với HA. Các phân tử và thụ thể cụ thể tương tác với HA liên quan trong truyền tín hiệu tế bào. Các phân tử như aggrecan, versican, và neurocan và các thụ thể bao gồm CD44 (glycoprotein bề mặt tế bào), RHAMM (thụ thể cho mô-típ qua trung gian HA), TSG6 (35-kDa glycoprotein với mô-đun liên kết trong N- tận, GHAP (liên kết glial hyaluronate-protein), ICAM-1 (phân tử kết dính nội bào-1) và LYVE-1 (mạch bạch huyết thụ thể HA nội mô) là những ví dụ về các thành phần tế bào liên kết với HA.³⁰

Thụ thể mới cho HA đã được xác định gần đây, và các chức năng của một số thụ thể HA cũng đã được mô tả. RHAMM, chẳng hạn, đã được tìm thấy trên bề mặt tế bào cũng như trong tế bào và nhân tế bào. Nó điều chỉnh phản ứng của tế bào đối với các yếu tố tăng trưởng và đóng một vai trò trong sự di chuyển của tế bào, đặc biệt các nguyên bào sợi và các tế bào nhẵn. ^{30,36,37} Axit hyaluronic làm chất làm đầy HA hoạt động tốt như chất độn vì khả năng gây dị ứng thấp, tính nhất quán của chúng giữa các loài, và độ nhớt và hút ẩm của chúng (trương nở do hấp thụ nước) (Hộp 2-2). Một số chất độn HA ban đầu có nguồn gốc từ lược gà trống; tuy nhiên, gia cầm còn sót lại protein gây ra phản ứng dị ứng ở một số bệnh nhân.⁸ HA ổn định không có nguồn gốc từ động vật được phát triển bởi quá trình lên men của vi khuẩn

Streptococcus Equi và hiện là lớp duy nhất của Chất làm đầy HA được sử dụng ngày nay cho mục đích thẩm mỹ.³⁸ Chất làm đầy HA có thể khác nhau bởi mức độ liên kết chéo của chúng, tính chất nhất quán của gel, và sự tập trung. Liên kết chéo được yêu cầu để ổn định HA và ngăn ngừa sự thoái biến khi tiêm vào da. Mức độ liên kết chéo xác định độ bền và khả năng tương thích sinh học của công thức. Ngoài ra, HA có thể được phân loại là gel một pha hoặc hai pha.³⁹ Hai pha như Restylane và Perlane (Medicis) là các hạt HA liên kết chéo lơ lửng trong chất lỏng. Chúng khác nhau tùy theo kích thước hạt: Các hạt Restylane có đường kính khoảng 250 μm , trong khi Perlane đường kính khoảng 550 μm , với nồng độ 100.000 hạt / mL và 8.000-10.000 hạt / mL, tương ứng. Gel một pha như Juvéderm Ultra và Juvéderm Ultra Plus (Allergan) được liên kết chéo trong một quy trình (công nghệ Hylacross, Allergan), sản xuất một loại gel mịn hoàn toàn ổn định không có hạt. Belotero (Merz) cũng là một gel chéo một pha được liên kết bằng công nghệ ma trận gắn kết, giúp tăng độ đàn hồi và độ nhớt thuộc tính.³⁹

HA có trọng lượng phân tử cao (50 kDa) và kết nối một lượng lớn nước (một phân tử có thể kết nối một trọng lượng lớn hơn 1.000 lần so với chính nó). Hàm lượng HA trong da giảm dần theo tuổi tác, dẫn đến mất nước và xuất hiện nếp nhăn. Do sự ổn định, hydrat hóa và đặc tính đậm và tính tương thích sinh học cao của HA, nó là vật liệu lý tưởng cho mô mềm lấp đầy.⁴⁰ Nồng độ của gel bị giảm trong quá trình tái hấp thu, nhưng thể tích vẫn còn cho đến khi các phân tử cuối cùng của HA có thể bị phân hủy.

Tùy thuộc vào nồng độ và liên kết chéo, chất làm đầy HA có thể được áp dụng cho các lớp bì nông, các lớp giữa của bì, các lớp dưới của bì và dưới da.¹⁹

Kể từ khi được giới thiệu vào năm 2003, chất làm đầy HA đã được chứng minh là có hiệu quả tuyệt vời và hồ sơ an toàn chấp nhận được. Chúng đã được sử dụng on-label để cải thiện các rãnh mũi má và môi như cũng như off-label để chỉnh sửa các đường nhăn và nếp nhăn và làm cải thiện khuôn mặt lão hóa.⁸

Họ đã từng được tìm thấy để cung cấp một sự cải thiện lâu dài hơn so với cả các sản phẩm dựa trên collagen và HA có nguồn gốc động vật. Tính an toàn đã được đánh giá từ dữ liệu trên toàn thế giới của 144.000 bệnh nhân được điều trị bằng HA (Restylane và Perlane) vào năm 1999 và 262.000 bệnh nhân được điều trị vào năm 2000.⁴¹

Đối với tổng kết các sự kiện bất lợi, chúng giảm từ 0,15% xuống 0,06% sau khi giới thiệu nguyên liệu HA tinh khiết hơn. Tác dụng phụ thường gặp nhất là phản ứng quá mẫn, 1 trong số 5.000 bệnh nhân được điều trị. Các biểu hiện tạm thời bao gồm mẩn đỏ, sưng tấy, u hạt tại chỗ và nhiễm trùng do vi khuẩn 21 (Hộp 2-3).

Là chất làm đầy được sử dụng rộng rãi nhất hiện nay trên thị trường, HA có một số ưu điểm so với chất tiền nhiệm của nó. Chất làm đầy HA liên kết chéo đã được sử dụng hơn 15 năm và được coi là dung nạp tốt. Chúng có đặc tính cấu trúc tương tự như cấu trúc của mô, khả năng tương thích sinh học tuyệt vời và hòa hợp mô tốt.

Hộp 2-2 Tính chất của axit hyaluronic

- Khả năng gây dị ứng thấp
- Liên kết chéo mang lại sự ổn định

- Có hiệu lực
- Tính kết dính
- Nhất quán giữa các loài
- Hút nước
- Tương thích sinh học
- Hồ sơ an toàn tốt

Hộp 2-3 Các tác dụng phụ liên quan đến chất làm đầy HA

- Bầm tím
- Sưng tấy
- Phù
- Đỏ
- Đau đớn
- Ngứa

Axit hyaluronic thành phần phân tử tương đối ổn định của chúng, chúng có thể được bảo quản mà không cần làm lạnh lên đến 2 năm. Do tính chất ưa nước của HA, những chất làm đầy này cũng giúp cấp nước cho da, và duy nhất trong số các chất làm đầy khác, HA có thể được đảo ngược bằng cách sử dụng hyaluronidase. Trong hầu hết sản phẩm thương mại, HA được liên kết chéo để tăng tuổi thọ và chất liên kết chéo được sử dụng có ảnh hưởng quan trọng đến các thuộc tính của sản phẩm cuối cùng; 1,4-butanediol diglycidyl ete (BDDE) là chất liên kết chéo được sử dụng trong phần lớn các chất làm đầy HA hàng đầu trên thị trường và tính ổn định của nó, khả năng phân hủy sinh học và hồ sơ an toàn lâu dài kéo dài hơn 15 năm là những điều khiến nó trở thành tiêu chuẩn, đi trước các chất liên kết ngang khác như divinyl sulfone và 2,7,8-diepoxyoctane.²¹

Bảng 2-4 minh họa các chỉ định cho chất làm đầy HA dựa trên tính bền vững.

Filler	Chỉ định	Tính bền vững	
Restylane Volyme	Mất thể tích má, cằm hoặc hàm dưới	High	
Restylane Defyne	Giảm thể tích chung và nếp nhăn sâu		
Restylane Kysse Lip	hình dạng và kết cấu		
Restylane Refyne	Các nếp nhăn vừa phải như nếp nhăn nhỏ		
Restylane Fynesse	Các nếp nhăn nhỏ như nếp nhăn quanh miệng		
Restylane Skinbooster	Dưỡng ẩm sâu cho da	Thấp	