

치료하기 어려운 창상에서 하이알로매트릭스®의 사용

구현국 · 김영석 · 홍종원 · 노태석 · 나동균

연세대학교 의과대학 인체조직복원연구소, 성형외과학교실

The Use of Hyalomatrix® in the Treatment of Difficult To Heal Wound

Hyun Kook Koo, M.D., Young Seok Kim, M.D.,
Jong Won Hong, M.D., Tai Suk Roh, M.D.,
Dong Kwun Rah, M.D.

Institute for Human Tissue Restoration, Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Although traditional and current treatment strategies may demonstrate success, persistence or recurrence of difficult-to-heal wounds remain significant problems. A novel product, Hyalomatrix® (Fidia Advanced Biopolymer, Abano Terme, Italy) is a bilayer of an benzyl esterified hyaluronan scaffold beneath a silicone membrane. The scaffold delivers hyaluronan to the wound, and the silicone membrane acts as a temporary epidermal barrier. We present the results obtained with Hyalomatrix® in the treatment of difficult-to-heal wounds.

Methods: From November, 2008 to March, 2010, Hyalomatrix® has been used on total 10 patients with wounds that were expected difficult to heal with traditional and other current strategies. After average 37.4 days from development of wounds, Hyalomatrix® was applied after wound debridement. On the average, Hyalomatrix® application period was 17.6 days. After average 16.5 days from removal of Hyalomatrix®, skin grafts was performed.

Results: In all cases, regeneration of fibrous granulation tissues and edge re-epithelization were present after the application of the Hyalomatrix®. And all of the previous inflammatory signs were reduced. After skin grafts, no adverse reactions were recorded in 9 cases. But in one case, postoperative wound infection occurred due to a lack

of efficient fibrous tissues. In this model, the Hyalomatrix® acts as a hyaluronan delivery system and a barrier from the external environments. In tissue repair processes, the hyaluronan performs to facilitate the entry of a large number of cells into the wounds, to orientate the deposition of extracellular matrix fibrous components and to change the microenvironment of difficult-to-heal wounds.

Conclusion: Our study suggests that Hyalomatrix® could be a good and feasible approach for difficult-to-heal wounds. The Hyalomatrix® improves microenvironments of difficult-to-heal wounds, reduces infection rates and physical stimulus despite of aggravating factors.

Key Words: Hyalomatrix®, Difficult to heal wound, Hyaluronan

I. 서 론

창상이 치유 지연되며 만성화되는 기전은 국소조직의 저산소화, 박테리아의 감염, 반복되는 허혈재관류 손상, 노화에 따른 창상치유, 세포 내 환경의 변화 등이 제기되었다.¹ 이런 기전에 적극적 대응을 하지 못한 고식적인 치료방법들은 제한된 성과만을 보였다. 이에 현재 많은 새로운 치료방법이 개발되어 부분적인 성과를 이루고는 있지만 지속적이고 반복적인 만성창상은 아직도 해결되지 않는 예가 많다. 현재 가장 광범위하게 사용되는 치료방법을 요약하면, 온난화, VAC (vacuum-assisted closure devices), 세척, 변연 절제술, 국소 항생제, 성장인자를 들 수 있고 각각 방법을 혼합하여 사용하는 시도가 있다.² 단독 치료법으로 가장 광범위하게 사용되는 VAC은 삼출액의 지속적인 제거로 균을 줄이고, 산소와 영양분 공급을 촉진시키며, 허혈재관류 순환을 막아준다. 하지만 장기, 혈관이 노출되거나 치료되지 않은 골수염이 있는 부위에는 적용할 수 없다. 그리고 장착, 교합 시 물리적 자극이 있고, 혈류가 좋지 않은 주변 조직을 압박하여 주변으로 창상이 넓어지는 예를 볼 수 있다.¹ 병용 치료법으로 사용되는 성장인자는 다른 치료와 병행하면 상승효과 또는 부가효과를 일으킨다.³ 그러나 결과가 중등도로 보고되고 있으며 보존적인 치료방법에만 혼합하여 사용할 수 있다는 점에서 한계를 지닌다.²

하이알로매트릭스® (Hyalomatrix PA®, Fidia Advanced

Received April 29, 2010

Revised May 25, 2010

Accepted July 19, 2010

Address Correspondence: Young Seok Kim, M.D., Department of Plastic & Reconstructive Surgery, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 146-92 Dogok-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea. Tel: (02) 2019-3420/Fax: (02) 3463-4914/E-mail: psyskim@yuhs.ac

* 본 논문은 2009년 대한성형외과학회 춘계학술대회 포스터 발표되었음.

Biopolymer, Abano Terme, Italy))는 하이알루론산을 3차원적 비계 (scaffold) 형태로 공급하고 반삼투성의 실리콘 막으로 외면을 구성하는 이중막 구조로 창상 치료 환경을 개선한다.⁴ 최근에 개발되어 연구가 많이 진행되지 않았고 발표된 소수의 연구들은 급성 창상인 화상에서 하이알로매트릭스[®]를 적용한 결과에 대한 것이다.⁴⁶ 본 기관에서는 수술적 치료의 적응증이 아니고 VAC, 성장인자 치료에 전혀 반응을 보이지 않은 당뇨 족부 환자에서 하이알로매트릭스[®]로 치료 효과를 경험한 이후, 치료하기 어려운 창상 10례에 적용하였다. 이에 임상 예를 분석하여 치료하기 어려운 창상에 하이알로매트릭스[®]가 유용함을 검토하였다.

II. 재료 및 방법

본 연구는 치료하기 어려운 창상에 하이알로매트릭스[®]를 사용하여 창상치유를 유도하고 이후 피부이식으로 창상을 피복한 10증례를 대상으로 하였다 (Table I). 증례들은 2008

년 11월부터 2010년 3월에 걸쳐 조사하였다. 대상 환자 나이는 생후 18일 신생아부터 75세까지 범위였으며 평균 52세였다. 당뇨 족부의 절단술 이후 열개창과 감염이 지속되는 환자 1례 (Fig. 1), 하지의 혈관 퇴행이 있는 환자 2례, 항암제, 염화칼륨 (KCl) 혈관 외 유출 이후 치유지연 2례 (Fig. 2), 화농성 육아종 (granuloma pyogenicum)의 절제술 이후 감염과 조직괴사 지속되는 1례, 3도 심부 화상 1례, 두피의 광범위한 선천피부무형성증 (cutis aplasia congenita) 1례, 교통사고로 인한 하지의 심한 개방 골절로 주위 주요 혈관이 손상된 2례를 대상으로 하였다.

창상 발생 후 평균 374일 하이알로매트릭스[®]를 적용하였다. 변연절제술로 괴사조직을 제거하고 하이알로매트릭스[®]를 창상 크기로 다듬고 stapler나 봉합사로 고정하였다. 2일에 한번씩 Acticoat[®] (Smith & Nephew Healthcare, Hull, England)와 Medifoam[®] (Biopol, Seoul, Korea)를 사용하여 드레싱하였다. 입원이 꼭 필요하지 않은 경우 외래 치료를 시행하였고 주당 2회 드레싱하였다. 평균 17.6일 후 하이



Fig. 1. (Patient 1) A 75-years-old male patient with diabetic foot on the 5th right toe. (Above, left) Post-Ray amputation photograph, shows postoperative wound dehiscence, osteomyelitis of 4th & 5th toe and persistent bacterial colonization. (Above, right) In 59 days postoperatively, treatment consisted in wound debridement, partial ostectomy and burring of necrotic bone immediately followed by coverage with Hyalomatrix[®]. (Below, left) Wound appearance 14 days after the application. The wound area is reduced, some re-epithelized areas are present, and newly-formed tissue has covered the bone. (Below, right) Wound appearance after 7 months from the split thickness skin graft, shows well covered wound with skin graft.

알로매트릭스®를 제거하였다. 제거 후 다시 평균 16.5일 후 피부이식을 시행하였다. 부분층 피부이식을 원칙으로 하였으며 크기가 작고 생착 가능성이 높은 창상에서는 전층 피부이식을 시행하였다. 지속적인 외래 추적을 하였으며 치료 시작 시기에 따라 편차가 컸지만, 평균 추적기간은 9개월이었다.

III. 결 과

하이알로매트릭스®를 적용하고 평균 17.6일 후 하이알로매트릭스®를 제거하였으며 모든 예에서 제거 시 창상의 깊이와 상관없이 육아조직의 성장과 변연 상피화를 관찰하였다. 뼈가 노출된 창상에서는 노출된 면적 전체에 섬유조직이 덮였다. 그리고 깊이가 얇은 창상에서는 섬유 육아조직과 진피의 재생을 육안상 관찰하였다. 추가적으로 가피 또는 괴사조직이 발생한 경우는 없었으며 염증 소견이 감소하였다. 부패취 (foul odor) 있던 4례 모두에서 적용 후 소실되었고, 고름 양 삼출물 있던 3례 모두에서 소실되었으며 통증은 VAS (Visual analogue pain scale) 상 평균 6에서 3으로 감소하였다. 그리고 2주 이상 창상에 직접적인 드레싱을 시행하지 못하였으나 하이알로매트릭스® 적용 후 새롭게 발생한 감염은 없었다. 4례에서 지속적인 드레싱 제거와의 접촉으로 창상 주위에 경미한 접촉성 피부염 소견을 보였으나 다른 합병증은 없었다.

하이알로매트릭스®를 제거한 이후 평균 16.5일 후 피부이식을 시행하였다. 10례 중 9례에서 이식된 피부는 합병증 없이 생착되었고 (91%), 평균 9개월의 추적기간 중 합병증과 재발은 없었다. 한 예 (환자 8)에서는 피부이식 후 감염으로 생착되지 않아 피부이식 한 달 후 변연절제술 시행하였다. 10증례 중 2개의 증례에 대해 자세히 기술하였다

증례 1. M/75 (Fig. 1)

75세 남환으로 20년간 지속된 당뇨병 외 특이 과거력 없는 환자로, 우측 제 5족지의 당뇨 족부 진단 하에 손발가락절단술 (Ray amputation) 시행한 이후 봉합 부위 창상의 치유지연과 지속되는 감염으로 발생한 6×3 cm 크기의 골조직이 노출된 연조직 결손을 주소로 전원되었다. 괴사된 연조직의 변연 절제술과 괴사된 발허리뼈의 부분 골절제술 시행 후 VAC, EGF (Epidermal growth factor) spray 제제로 2달간 치료하였으나, 노출된 뼈 위로 육아조직 성장, 변연 상피화를 관찰할 수 없었다. 창상 미생물 배양 시 MRCNS (Methicillin resistant coagulase negative *Staphylococci*) 와 칸디다 균종이 지속적으로 동정되었다. 변연 절제술을 재차 시행하고 하이알로매트릭스®를 적용하고 2주 후 제거하였다. 하이알로매트릭스®를 제거하였을 때 새롭게 발생한 괴사조직이 없었으며, 부패취가 나는 분비물이 소실되고 압통이 감소하였으며, 노출된 뼈 전체 면적에 걸쳐 육아조직이 재생되었으며 변연 상피화를 관찰할 수 있었다. 연조직의 부족을 보상하기 위해 35일간의



Fig. 2. (Patient 10) A 54-year-old female patient with soft tissue defect, dorsum on the right foot. In intensive care unit, the soft tissue defect and persistent infection was developed after extravasation of electrolyte fluid. (Above) Wound appearance 10 days after the extravasation, soft tissue defect was 3×3 cm sized and extensor tendons were exposed. Cellulitis and tenosynovitis aggravated the wound. (Center) 20 days after the application of Hyalomatrix®, some re-epithelized areas are present, and newly-formed tissue has covered the exposed tendons. (Below) Wound appearance 7 months after the split thickness skin graft and Alloderm® graft, shows well covered wound with skin graft.

육아조직의 과성장 유도 후 부분층 피부이식을 시행하였다. 이 후 이식된 피부는 특이 문제없이 생착되었으며 추후 외래 추적결과 창상은 안정되게 회복되었음을 확인할 수 있었다.

증례 2. F/54 (Fig. 2)

54세 여환으로 갑상선암으로 갑상선 전절제술 시행받은 과거력 있는 환자로, 심근병증으로 인한 부정맥에 대해 고주파절제술 시행 후 집중치료실 입원 중 전해질 용액의 혈관 외 유출로 인한 우측 발등의 3×3 cm 신근 인대의 노출이 있는 창상으로 전원되었다. *Acinetobacter baumannii* 균종이 지속적으로 동정되었으며 고름 양 분비물이 관찰되었으며 창상 주위에 연조직염이 동반되어 창상이 악화되었다. 19일간 보존적인 치료를 하였으나 연조직 재생이 개시되지 않고 악화되어, 창상 발생 후 19일 괴사된 연조직과 인대에 대해 세밀한 변연절제술 시행 후 하이알로매트릭스[®]를 적용하고 3주 후 제거하였다. 하이알로매트릭스를 제거하였을 때 고름 양 분비물, 연조직염이 소실되고 압통이 감소하였으며, 노출된 인대 전체 면적에 걸쳐 육아조직이 재생되었으며 부분적으로 재생피화된 것을 관찰할 수 있었다. 2주간의 보존적 치료를 지속한 이후 부분 층 피부이식과 AlloDerm[®] 이식을 시행하였다. 이후 이식된 피부는 특이 문제없이 생착되었으며 추후 외래 추적결과 창상은 안정되게 회복되었다.

IV. 고 찰

하이알로매트릭스[®]는 하이알루론산을 지속적으로 공급하는 드레싱으로 2004년부터 임상적으로 사용되기 시작하였다.⁶ 무균성, 유연성을 가진 이중막 구조의 제재로, 창상에 접하는 부위는 하이알루론산의 벤질 에스터 (benzyl ester) 형태인 HYAFF으로 구성된 섬유가 부직포형태로 처리되어 있다. 이를 통해 하이알루론산을 3차원적 비계 형태로 공급하는 구조이다. 3차원적 비계는 섬유모세포, 내피세포와 세포 외 기질의 성분을 집결시켜 진피조직의 재건을 유도한다.⁵ 외부면은 투명한 실리콘 막으로 구성되어있으며 반삼투성 성질로 외부환경으로부터 보호하면서 막 아래의 젤리화된 환경이 수화상태 (hydration)를 유지하고 조직액 손실을 막는 역할을 한다.⁵ 주로 급성 창상인 화상에 사용되고 있으며, 치료하기 어려운 창상에서는 유용성에 대한 보고가 없었다.⁶

본 연구에서 치료하기 어려운 창상을 하이알로매트릭스[®]의 적용 대상으로 하였고 이를 구체화하면 다음과 같다. 첫째, 피관, 피부이식 수술의 적응증이 아닌 창상 (환자 1-10), 둘째, 다른 통상적인 치료가 효과 없는 창상 (환자 1-4, 7), 셋째, 정강이처럼 주변 연조직이 약하고 혈행이 저하된 부위에 뼈의 노출이 있는 깊은 창상 (환자 1, 4, 7-10), 넷째, 직접적인 물리적 자극을 주면 안 되는 창상 (환자 6).

모든 대상 환자는 수술의 적응증이 아니었다. 기저질환으로 말초순환이 저하되거나, 외상에 의해 주요 혈관이 손상

또는 협착된 경우 피관술을 시행이 어려웠으며, 뼈나 경질막의 노출 또는 지속되는 감염으로 일차적인 피부이식은 실패 가능성이 높아 적응증에 해당되지 않았다.

VAC, 성장인자 등과 다른 고식적인 치료에 효과가 없는 환자에서 대체 안으로 사용되었다. 이는 특히 치험 초기 환자들에서 적용하게 된 주된 이유이며 (환자 1-4), 초기 이후에는 통상적인 방법이 효과가 없다고 예상되면 사용하지도 하였다.

특히 하지 창상에 적용한 사례가 많았는데 이는 피관술의 적응증이 아닌 환자를 대상으로 하였으며, 정강이, 뒤꿈치, 발가락 등 주위 조직이 혈액순환이 충분치 않은 예에서는 VAC의 사용 시 창상이 악화되며 주변으로 넓어지는 경우가 있었으며, 골수염이 있는 뼈의 노출 시 VAC을 사용할 수 없어 하이알로매트릭스[®]의 적용을 우선 고려하였다.

그리고 직접적인 자극을 주면 안 되는 창상에 사용하였다. 선천피부무형성증에 이환된 환자 6의 경우, 경질막에 연해가피가 형성되어 있어 가피제거술 후 경질막의 노출 및 손상이 우려되는 상황에서 하이알로매트릭스[®]의 적용으로 자극 없이 치유가 가능하였다. 그리고 창상 치료 시 심한 통증을 호소하는 환자에서도 하이알로매트릭스[®] 치료 시 치유기간 동안 추가적인 자극이 없어 환자의 통증을 해결할 수 있었다. 이는 주요 장기, 혈관, 신경 등의 노출이 있는 부위, 치료 시 심한 통증을 호소하는 창상으로 대상을 확장할 수 있다.

하이알로매트릭스[®] 적용 시 접촉면을 최대화하고 폐쇄적인 창상 환경을 만들기 위해 창상 크기보다 조금 크게 다듬었다. 변연 상피화를 촉진하기 위해서 창상의 변연은 반드시 포함시켰다. 하이알로매트릭스[®]는 판 형태여서 창상 표면에 굴곡이 있고 깊은 경우, 접촉면이 충분치 않을 수 있어 이런 경우 추가적으로 하이알로매트릭스[®]의 실리콘 막을 제거하고 부직포 부분을 삽입하였다. 적용 대상 대부분에서 주위 조직이 좋지 않았기 때문에 세심하게 고정할 수 없었으므로 최소한의 폐쇄적인 환경을 유지하는 선에서 고정할 필요가 있었다. 기술적으로 통상적인 피부이식술 시 고정하는 봉합사 수의 2/3 정도를 사용하였다.

하이알로매트릭스[®]를 적용하고 있는 기간 동안 드레싱에 특히 주의하였는데, 2일에 한번 또는 1주일에 2번 드레싱 교환을 하였다. 다른 보고에서는 1주일에 한번 드레싱 교환을 시행하였다고 보고했다.⁵ 하지만 본 연구대상 환자들은 감염이 지속되고 있던 환자들 70%였고 혈류 저하, 기저질환, 고령 등 감염에 취약한 조건에 있었기 때문에 자주 드레싱하였다. 그리고 드레싱 제재도 비용이 많이 드는 단점에도 불구하고는 제재 드레싱 (Acticoat[®])과 흡수성 폼제재 (Medifoam[®])를 동시에 사용하여 폐쇄 환경을 보강하였다. Gianpiero 등은 10%에서 감염을 보고한 것과 비교해 본 연구에서는 하이알로매트릭스[®] 사용 후 발생한 감염은 없

었다.

하이알로매트릭스®를 제거한 이후 창상 바닥의 육아조직 형성 정도, 감염 여부, 전신 상태를 고려하여 평균 16.5일 후 피부이식술을 시행하였다. 제거 후 바로 피부이식술을 시행하지 않은 것은 대상 창상이 빠가 노출되어 깊거나, 주위 조직의 괴사가 동반되어 공여부로서 연조직이 부족하였기 때문이다. 이를 보상하기 위해 하이알로매트릭스® 제거 후 보존적 치료를 지속하여 과육아 조직 성장을 유도하였기 때문에 제거와 수술 사이에 더 많은 기간이 소요되었다.

창상의 연조직 재생이 개시되지 않고 악화되는 창상을 대상으로 한 본 연구에서 하이알로매트릭스®의 역할은 연조직 재생을 개시하는데 있다. 그래서 한번의 적용으로 창상 전 범위의 연조직 재생이 개시가 이루어지지 않는 경우에는 하이알로매트릭스®를 반복적으로 적용하였다. 선천 피부 무형성증에 이환된 환자 6의 경우, 경질막의 손상이 우려되어 가피제거를 완전히 할 수 없었기 때문에 육아 조직 성장이 부족하여 하이알로매트릭스®를 3번 교체하면서 50일 동안 유지하여 연조직 부족을 보상하였다.

연조직 재생이 개시된 창상은 습윤 드레싱과 같은 보존적 치료를 지속하여 과육아 조직 성장을 유도하였다. 하지만 보존적 치료를 2주 이상 시행한 후에도 기대하는 정도의 과육아 조직 성장이 이루어지지 않는 경우는 치료 기간이 과도하게 연장됨을 고려하여 피부이식 시 AlloDerm® 이식을 추가로 시행하여 보강하였다. 이런 이유로 10중례 중 4중례에서 피부이식 시 AlloDerm® 이식을 추가로 시행하였다.

반면 환자 8의 경우, 하이알로매트릭스® 적용 후 노출된 정강이 빠와 정강이빠의 내고정 장치 위로 전 범위에 걸쳐 연조직 재생이 개시가 되었으나 과육아 조직 형성이 충분하지 않아, 피부이식술을 시행한 이후 내고정 장치가 노출되면서 감염이 발생해 생착에 실패하였다.

본 연구대상 창상들이 전신적, 국소적인 요인들로 인한 좋지 않은 환경에 있었음에도 좋은 치유 결과를 보인 것은 하이알로매트릭스®가 하이알루론산을 직접적, 지속적으로 공급하여 창상 환경을 변화시켰기 때문이다. 하이알루론산(Hyaluronic acid)은 세포 외 기질의 주요 구성 물질 중의 하나로, 비황산화된 선상 글리코사미노글리칸(glycosaminoglycan)으로 구성되어 있다.^{7,9} 세포막 수용체와 상호작용하면서 세포 외 기질의 구조적 역할을 하는 것으로 혈관 형성, 세포기질 간 결합, 세포 간 결합, 증식, 이동을 유도하고 수분유지와 세포 내 미세 환경 조절을 한다.^{10,11} 이런 생리적 기능으로 국소조직의 저산소화, 박테리아의 감염, 반복되는 허혈재관류 손상, 노화에 따른 창상치유, 세포 내 환경의 변화 등의 치유지연, 만성화를 일으키는 기전에 적극적으로 대응하여 손상된 조직으로 세포를 이동시키고 세포 외 기질의 섬유 성분의 재배열을 유도하여 조직 복구 과정에서 효과

를 발휘한다. 하이알로매트릭스®는 3차원 비계, 이중막의 구조적인 장점을 더해 하이알루론산을 지속적으로 공급하여 치료하기 어려운 창상의 환경을 개선시키고 치료를 유도하였다.

비용, 창상 모니터링과 병용요법의 한계는 단점으로 지적할 수 있다. 대상 창상이 치료하기 어려운 창상을 대상으로 하였기 때문에 통상적인 비용 비고가 어렵지만, 하이알로매트릭스® 자체의 비용이 비싸며, 기대 결과에 미치지 못하는 경우 수 차례 적용할 필요가 있는 경우도 있고, 창상의 크기와 깊이에 따라 여러 장이 사용될 수 있기 때문에 부담이 될 수 있다. 적용해 놓는 기간 동안, 투명한 외부 필름을 통해 창상을 확인할 수 있다고 하나 실제 적용 시에는 막아래로 형성된 탁한 삼출물에 가려져 확인이 어려웠다. 폐쇄 환경을 만들기 때문에 다른 치료와 병행하는데 한계가 있었다.

본 연구는 단독 기관에서 한 명의 성형외과 전문의에 의해 수술된 환자를 대상으로 하여 치험례의 수가 적고 추적기간이 짧은 한계가 있다. 앞으로 다기관 연구와 다른 창상 치료방법들과의 객관적 비교, 특히 다른 진피 대체물(Integra®, Matriderm® 등)들과의 비교가 필요하다고 사료된다.

V. 결 론

하이알로매트릭스®는 하이알루론산을 3차원적 비계 형태로 공급하여 진피조직의 재건을 유도하고 방어막 기능을 통해 미생물 침투와 수분 손실을 막아 막 아래로 멸균, 습윤 환경을 유지해 창상치유에 좋은 환경을 만든다. 치료하기 어려운 창상에서 하이알로매트릭스®는 주변 조직과 창상에 물리적 자극을 최소화하고 감염률을 감소시키면서 전신적, 국소적인 악화 요인들로 인한 좋지 않은 창상 환경에서도 치유를 유도하였다.

REFERENCES

1. Mustoe TA, O'Shaughnessy K, Kloeters O: Chronic wound pathogenesis and current treatment strategies: a unifying hypothesis. *Plast Reconstr Surg* 117: 35S, 2006
2. Goldman R: Growth factors and chronic wound healing: past, present, and future. *Adv Skin Wound Care* 17: 24, 2004
3. Reid RR, Said HK, Mogford JE, Mustoe TA: The future of wound healing: pursuing surgical models in transgenic and knockout mice. *J Am Coll Surg* 199: 578, 2004
4. Myers SR, Partha VN, Soranzo C, Price RD, Navsaria HA: Hyalomatrix: a temporary epidermal barrier, hyaluronan delivery, and neodermis induction system for keratinocyte stem cell therapy. *Tissue Eng* 13: 2733, 2007
5. Gravante G, Delogu D, Giordan N, Morano G, Montone A, Esposito G: The use of hyalomatrix PA in the treatment of

- deep partial-thickness burns. *J Burn Care Res* 28: 269, 2007
6. Gravante G, Sorge R, Merone A, Tamisani AM, Di Lonardo A, Scalise A, Doneddu G, Melandri D, Stracuzzi G, Onesti MG, Cerulli P, Pinn R, Esposito G: Hyalomatrix PA in burn care practice: results from a national retrospective survey, 2005 to 2006. *Ann Plast Surg* 64: 69, 2010
 7. Davidson JM, Nanney LB, Broadley KN, Whitsett JS, Aquino AM, Beccaro M, Rastrelli A: Hyaluronate derivatives and their application to wound healing: preliminary observations. *Clin Mater* 8: 171, 1991
 8. Campoccia D, Hunt JA, Doherty PJ, Zhong SP, O'Regan M, Benedetti L, Williams DF: Quantitative assessment of the tissue response to films of hyaluronan derivatives. *Biomaterials* 17: 963, 1996
 9. Costagliola M, Agrosi M: Second-degree burns: a comparative, multicenter, randomized trial of hyaluronic acid plus silver sulfadiazine vs. silver sulfadiazine alone. *Curr Med Res Opin* 21: 1235, 2005
 10. West DC, Hampson IN, Arnold F, Kumar S: Angiogenesis induced by degradation products of hyaluronic acid. *Science* 228: 1324, 1985
 11. Rooney P, Wang M, Kumar P, Kumar S: Angiogenic oligosaccharides of hyaluronan enhance the production of collagens by endothelial cells. *J Cell Sci* 213: 105, 1993