

Θεραπεία ελκών και ρωγμών με τη χρήση γέλης υαλουρονικού 0,2%. Μία συγκριτική, τυχαίο-πονημένη κλινική μελέτη

**Κορφίτης Χ.
Ιωαννίδου Δ.
Κυριάκης Κ.
Κοντοχριστόπουλος Γ.
Πολυδώρου Δ.
Ποτουρίδου Ε.
Ζακοπούλου Ν.**

Β' Κρατική Δερμ/κή Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων "Α. Συγγρός"
Β' Κρατική Δερμ/κή Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων "Α. Συγγρός"
Γενικό Νοσοκομείο Δυτικής Αττικής "Αγία Βαρθάρα", Δερματολογικό Τμήμα
Β' Κρατική Δερμ/κή Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων "Α. Συγγρός"
Β' Κρατική Δερμ/κή Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων "Α. Συγγρός"
Β' Κρατική Δερμ/κή Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων "Α. Συγγρός"
Β' Κρατική Δερμ/κή Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων "Α. Συγγρός"

Περίληψη

Το υαλουρονικό οξύ είναι ένας πολυσακχαρίτης μεγάλου μοριακού βάρους, που αποτελεί βασικό δομικό συστατικό πολλών ιστών και οργάνων του ανθρώπινου σώματος. Διάφορες μελέτες έχουν αποδείξει την επίδρασή του στην ταχύτερη epouήλωση ελκών και τραυματικών βλαβών του δέρματος, χωρίς όμως ο ακριβής μηχανισμός αυτής της δράσης να έχει αποσαφηνιστεί. Πιστεύεται ότι προάγει τη μετανάστευση και διαφοροποίηση των επιθηλιακών κυττάρων στο σημείο της βλάβης. Τοπικό σκεύασμα υαλουρονικού 0,2% χορηγήθηκε σε τρεις ομάδες ασθενών, μία με άτονα έλκη κάτω άκρων, μία με ρωγμώδεις βλάβες και διαβρώσεις επί ψωριασικών βλαβών και μία με υπερκερατωσικό ρωγμώδες έκζεμα. Σε διαφορετικές βλάβες του ίδιου ασθενούς χορηγήθηκε τοπικά γέλη υαλουρονικού οξέος αφενός ανενεργό έκδοχο αφετέρου. Παρατηρήθηκε κλινική βελτίωση των ελκών και ρωγμών με τη χρήση υαλουρονικού, η οποία επιβεβαιώθηκε στατιστικά. Το ποσοστό epouήλωσης των βλαβών μετά από 15 ημέρες θεραπείας με υαλουρονικό ανήλθε σε 63,5% για την ομάδα άτονων ελκών, 84,7% για τις ψωριασικές βλάβες και 100% για τις ρωγμές εκζέματος. Τα ποσοστά epouήλωσης με τη χρήση εκδόχου ήταν σε 34,6%, 58,3% και 67,5% αντίστοιχα.

Treatment of Ulcers and Fissures by using Hyaluronic Acid Gel 0.2%. A Vehicle-controlled, Randomized Clinical trial

*Korfitis Ch., Ioanidou D., Kyriakis K., Kontochristopoulos G.,
Polidorou D., Potouridou E., Zakopoulou N.*

Summary

Hyaluronic acid is a high molecular weight polysaccharide, that is present in all human tissue and body fluids. Exogenous hyaluronic acid has been shown to be involved in many aspects of the wound healing process. The exact mechanism still is unknown, although several studies suggest that hyaluronic acid promotes epithelial migration and differentiation. In this study we evaluated the efficacy of the topical use of hyaluronic acid 0.2% gel in 14 patients with venous leg ulcers, 14 patients with psoriasis that manifested with fissures and erosions and 30 patients with hyperkeratotic fissured eczema, in comparison to placebo. A great number of positive efficacies were seen in the hyaluronic acid groups. After 15 days of treatment with hyaluronic acid gel the healing ratio was 63.5% for venous leg ulcers, 84.7% for the fissures of psoriatic lesions, and 100% for the fissures of eczema. The healing ratio for the vehicle treated lesions was 34.6%, 58.3% and 67.5% respectively.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Υαλουρονικό οξύ, άτονα έλκη, ψωρίαση, ρωγμώδες έκζεμα

KEY WORDS • Hyaluronic acid, ulcers, psoriasis, fissures, fissured eczema

Το υαλουρονικό οξύ είναι ένας πολυσακχαρίτης μεγάλου μοριακού βάρους, με υψηλή γλοιότητα και υδρόφιλες ιδιότητες. Η χημική δομή του είναι πολύ απλή. Πρόκειται για μία επαναλαμβανόμενη χημική μονάδα, έναν δισακχαρίτη που αποτελείται από γλυκουρονικό οξύ και N-ακετυλογλυκοζαμίνη (γλυκοζαμινογλυκάνη). Η χημική αυτή δομή είναι η ίδια σε όλα τα είδη και όλους τους ιστούς. Στο ανθρώπινο είδος απαντά ως δομικό συστατικό της εξωκυττάριας ουσίας σε πολλούς ιστούς και όργανα. Το δέρμα αποτελεί τη μεγαλύτερη αποθήκη υαλουρονικού οξέος, συγκεντρώνοντας το 56% του συνολικού περιεχομένου στο ανθρώπινο σώμα.

Η εξωγενής χορήγηση υαλουρονικού οξέος χρησιμοποιείται στην επούλωση των δερματικών βλαβών. Διάφορες μελέτες υποδεικνύουν την ταχύτερη επούλωση προκλιπών βλαβών σε τρωκτικά hamster ή άτονων ελκών με τοπική εφαρμογή του υαλουρονικού οξέος.¹ Ο ακριβής ρόλος δράσης του στην επούλωση δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως, παρότι φαίνεται ότι προάγει τη χημειοταξία στην περιοχή της βλάβης (φλεγμονώδη, μεσεγχυματικά και επιθηλιακά κύτταρα), προάγει την επιθηλιακή μετανάστευση και διαφοροποίηση, μειώνει την τοπική εξαγγείωση και τελικά επιτυγχάνει την επιθηλιοποίηση με παράλληλο περιορισμό της ιστικής ίνωσης.^{2,3,4}

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Τρεις ομάδες ασθενών συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Στην πρώτη ομάδα συμμετείχαν 14 ασθενείς, 10 άνδρες και 4 γυναίκες, πάσχοντες από επιφανειακά άτονα έλκη κάτω άκρων μέγιστης διαμέτρου 1,5 εκατοστών, με μέση ηλικία 74,4 έτη. Τη δεύτερη ομάδα αποτέλεσαν 14 ασθενείς (9 άνδρες και 5 γυναίκες) με μέση ηλικία 54,8 έτη οι οποίοι παρουσιάζουν ρωγμές και διαβρώσεις επί ψωριασικών βλαβών σε παλάμες-πέλματα, ενώ η τρίτη ομάδα είχε 30 α-

σθενείς, 12 άνδρες και 18 γυναίκες, με μέση ηλικία 52,1 έτη, που έπασχαν από βλάβες υπερκερατωσικού ρωγμώδους εκζέματος (Πίνακας 1).

Κάθε ασθενής κατά την πρώτη του εξέταση, ενημερώθηκε για τη διαδικασία και μετά τη συγκατάθεσή του υποβλήθηκε σε κλινικοεργαστηριακό έλεγχο. Σε κάθε ασθενή έγινε λεπτομερής λήψη του ιστορικού, κλινική εξέταση κατά συστήματα, γενική εξέταση αίματος και βιοχημικός έλεγχος. Αποκλείστηκαν περιπτώσεις κλινικής λοίμωξης. Κανένας από τους ασθενείς δεν έκανε χρήση άλλων τοπικών σκευασμάτων επί των βλαβών παρά μόνο αυτών που χορηγήθηκαν στα πλαίσια της μελέτης.

Κάθε ασθενής εξετάστηκε τρεις φορές, τόσο κατά την παρουσίαση, όσο κατά την εβδομή και την δέκατη πέμπτη μέρα της θεραπείας και κάθε φορά απ' τον ίδιο αξιολογητή. Στην αρχική εξέταση (μέρα 0) έγινε καταγραφή του ασθενούς, κλινικοεργαστηριακός έλεγχος, αξιολόγηση των κλινικών παραμέτρων των ελκών ή των ρωγμών, ανάλογα με την ομάδα του ασθενούς και χορήγηση της θεραπευτικής αγωγής. Τα κλινικά χαρακτηριστικά των βλαβών διερευνήθηκαν με ημιποσοτική μέθοδο, η οποία συνίσταται σε μέτρηση του αριθμού και του βάθους των βλαβών και την αξιολόγηση του πόνου και της φλεγμονής. Συγκεκριμένα, ο αριθμός των βλαβών ομαδοποιήθηκε σε κλίμακα από 1 ως 3, όπου 1 όταν ο ασθενής δεχόταν αγωγή (υαλουρονικό ή έκδοχο) σε μία ως πέντε βλάβες, 2 σε έξι ως δέκα βλάβες και 3 σε πάνω από δέκα βλάβες. Το βάθος βαθμολογήθηκε με εμπειρική κλίμακα 1 ως 3 από τον ίδιο κάθε φορά αξιολογητή, ενώ ο πόνος και η φλεγμονή βαθμολογήθηκαν με κλίμακα 0 ως 3 από τον ασθενή και τον αξιολογητή αντίστοιχα. Κάθε ασθενής έφερε τουλάχιστον δύο βλάβες (έλκη ή ρωγμές ανάλογα με την ομάδα). Σε όλους χορηγήθηκε από ένα σωληνάριο γέλης υαλουρονικού 0,2% (gel Jalplast® Fitia) και από ένα σωληνάριο αδρανούς εκδόχου με την οδηγία να εφαρμόζεται το ένα σκεύασμα στις μισές καθορισμένες βλάβες δύο φορές την ημέρα και το άλλο

Πίνακας 1	Ομάδες ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη				
	Νόσος	Άνδρες	Γυναίκες	N	Ηλικία (έτη)
	Άτονα έλκη	10	4	14	74.4 ±15.4
	Ψωρίαση	9	5	14	54.8±18.1
	Δερματίτιδα	12	18	30	52.1±12.3

Όπου: N το πλήθος των ασθενών

Πίνακας 2	Στατιστική ανάλυση αποτελεσμάτων ομάδας άτονων ελκών				
	Χαρακτηριστικό	BL	HA-7	P-7	HA-15
Αριθμός βλαβών	1.6±0.6 (1-3)	1.3±0.7 (1-3)	1.5±0.6 (1-3)	0.9±0.7 (0-3)	1.4±0.6 (1-3)
Βάθος βλαβών	1.7±0.8	1.1±0.5	1.4±0.6	0.8±0.4	1.1±0.4
Πόνος	2.1±0.7	0.6±0.6	1.3±0.7	0.2±0.4	0.7±0.7
Φλεγμονή	1.6±0.6	0.5±0.6	1.0±1.0	0.0±0.3	0.6±0.6
% Επούλωση	-	42.5	17.5	63.5	34.6

Όπου: BL = οι βλάβες την μέρα 0, HA-7 = οι βλάβες που αντιμετωπίστηκαν με υαλουρονικό κατά την μέρα 7, HA-15 = οι βλάβες που αντιμετωπίστηκαν με υαλουρονικό κατά την μέρα 15, P-7 = οι βλάβες που αντιμετωπίστηκαν με το έκδοχο κατά την μέρα 7, P-15 = οι βλάβες που αντιμετωπίστηκαν με το έκδοχο κατά την μέρα 15.

σκεύασμα στις άλλες μισές επίσης δύο φορές την ημέρα. Κάθε ασθενής επανεξετάσθηκε την έβδομη (μέρα 7) και τη δέκατη πέμπτη μέρα (μέρα 15) της θεραπείας, οπότε έγινε εκ νέου κλινική αξιολόγηση του αριθμού και του βάθους των βλαβών, του πόνου και της φλεγμονής. Επιπλέον αξιολογήθηκε το επί τοις εκατό ποσοστό επούλωσης σε κλίμακα 0-100. Ακολούθησε μια επιπλέον εξέταση μετά από εξήντα μέρες για την εκτίμηση και αντιμετώπιση τυχόν υποτροπών.

Τα αποτελέσματα αναλύθηκαν στατιστικά. Οι παράμετροι προσεγγίστηκαν με κλίμακα 1-3. Η σύγκριση των μέσων τιμών έγινε με ανάλυση μεταβλητότητας κατά μία κατεύθυνση (one way ANOVA) και οι πολλαπλές συγκρίσεις κατά ζεύγη με τη δοκιμασία Tuckey's πολλαπλής σύγκρισης. Η επί τοις εκατό επούλωση αξιολογήθηκε με το Γεωμετρικό Μέσο και όπου αυτό ήταν ανέφικτο με τη Διάμεση τιμή.

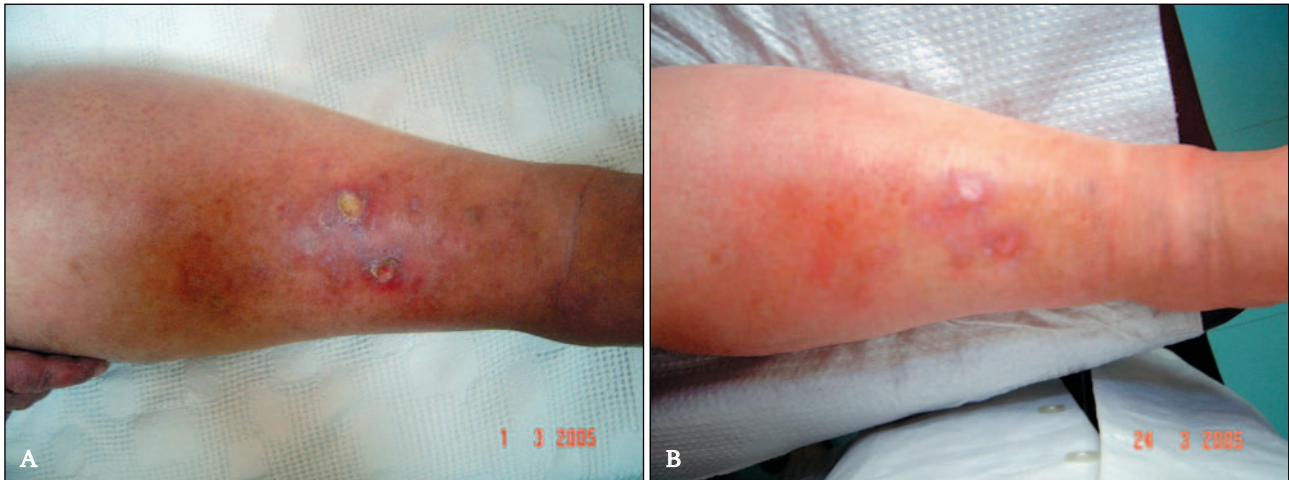
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ομάδα άτονων ελκών (Πίνακας 2), (Εικόνα 1αβ, 2αβ)

Κλινικά όλες οι παράμετροι που αξιολογήθηκαν παρουσίασαν μικρή ή μεγαλύτερη βελτίωση τόσο με το έκδοχο, όσο και με το σκεύασμα υαλουρονικού. Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε ότι η μείωση του αριθμού των βλαβών την έβδομη και την δέκατη πέμπτη μέρα της θεραπείας δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Αντίθετα όσον αφορά το βάθος των βλαβών παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του με τη χρήση υαλουρονικού τόσο την έβδομη, όσο και τη δέκατη πέμπτη μέρα της θεραπείας ($p < 0.05$), ενώ η μείωση του βάθους των βλαβών με τη χρήση του εκδόχου ήταν στατιστικά σημαντική μόνο κατά τη δέκατη πέμπτη μέρα της θεραπείας. Ο



Εικόνα 1 – Φλεβικά έλκη πρόσθιας επιφάνειας κνήμης (A) πριν και (B) μετά το τέλος της θεραπείας με τοπική εφαρμογή γέλης υαλουρονικού οξέος.



Εικόνα 2 – Αιτονα έλκη κνήμης επί εδάφους σακχαρώδους διαβήτη (A) πριν και (B) μετά τη θεραπεία.

πόνος μειωνόταν σημαντικά σε σχέση με τη μέρα 0, ανεξάρτητα από τη θεραπεία, ήδη από την πρώτη εβδομάδα ($p < 0.01$), αλλά την έβδομη μέρα ήταν σημαντικά μικρότερος στις βλάβες που εφαρμόστηκε το υαλουρονικό σε σύγκριση με το έκδοχο. Παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της φλεγμονής με το υαλουρονικό ήδη από την έβδομη μέρα, ενώ με το έκδοχο μειωνόταν σημαντικά την δέκατη πέμπτη μέρα της θεραπείας. Παρομοίως, το ποσοστό επούλωσης των ελκών με το υαλουρονικό ήταν μεγαλύτερο συγκριτικά με το έκδοχο και στις δυο επανεξετάσεις των ασθενών.

Ομάδα ψωρίασης (Πίνακας 3), (Εικόνα 3α,β)

Στους 14 ασθενείς της ομάδας παρατηρήθηκε κλινική βελτίωση των ρωγμών. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση του

αριθμού των βλαβών μόνο με τη χρήση υαλουρονικού τη μέρα 15 ($p < 0.05$). Το βάθος των βλαβών μειώθηκε σημαντικά με το υαλουρονικό από την έβδομη μέρα ($p < 0.01$), ενώ τη δέκατη πέμπτη μέρα ήταν ανεξάρτητη της θεραπείας ($p < 0.05$). Ο πόνος μειώθηκε από την πρώτη εβδομάδα ανεξάρτητα από την εφαρμοσθείσα θεραπεία ($p < 0.01$), περισσότερο όμως στις βλάβες με το υαλουρονικό ($p < 0.05$). Σημειώθηκε μείωση της φλεγμονής με το υαλουρονικό ήδη από την πρώτη εβδομάδα ($p < 0.001$) και με το έκδοχο την δεύτερη εβδομάδα. Υπήρξε υπεροχή του ποσοστού επούλωσης με το υαλουρονικό.

Ομάδα εκζέματος (Πίνακας 4), (Εικόνα 4α,β)

Και στην τρίτη ομάδα παρατηρήθηκε κλινική βελτίωση των ρωγμών. Υπήρξε σημαντική μείωση των

Πίνακας 3	Στατιστική ανάλυση αποτελεσμάτων ομάδας ψωρίασης					
	Χαρακτηριστικό	BL	HA-7	P-7	HA-15	P-15
	Αριθμός βλαβών	1.8±0.7	1.5±1.0	1.5±0.6	0.7±0.9	1.4±0.9
	Βάθος βλαβών	2.0±0.4	0.9±0.5	1.4±0.6	0.4±0.5	0.8±0.5
	Πόνος	2.0±0.5	0.6±0.6	1.3±0.7	0.1±0.3	0.6±0.6
	Φλεγμονή	1.4±0.7	0.4±0.5	1.0±1.0	0.0±0.3	0.4±0.5
	% Επούλωση	–	49.5	30	84.7	58.3

Όπου: BL = οι βλάβες την ημέρα 0, HA-7 = οι βλάβες που αντιμετωπίστηκαν με υαλουρονικό κατά την ημέρα 7, HA-15 = οι βλάβες που αντιμετωπίστηκαν με υαλουρονικό κατά την ημέρα 15, P-7 = οι βλάβες που αντιμετωπίστηκαν με το έκδοχο κατά την ημέρα 7, P-15 = οι βλάβες που αντιμετωπίστηκαν με το έκδοχο κατά την ημέρα 15.



Εικόνα 3 – Ρωγμές σε παλάμες ασθενούς με ψωρίαση (Α) πριν και (Β) μετά την τοπική θεραπεία. Ταυτόχρονη έναρξη χορήγησης etanercept.

βλαβών από την πρώτη εβδομάδα με το υαλουρονικό και από τη δεύτερη με το έκδοχο ($p < 0.001$), ενώ η υπεροχή του υαλουρονικού στην αποτελεσματικότητα παρατηρήθηκε και από τη μείωση του βάθους των βλαβών. Οι βλάβες που αντιμετωπίστηκαν με υαλουρονικό εμφάνισαν πρωιμότερη μείωση του πόνου, η οποία παρατηρήθηκε τελικά και στις υπόλοιπες βλάβες. Παρόμοιο ήταν και το αποτέλεσμα που αφορούσε τη φλεγμονή.

Ας σημειωθεί ότι τόσο με το υαλουρονικό όσο και με το αδρανές έκδοχο δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε καμιά από τις τρεις ομάδες των ασθενών.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

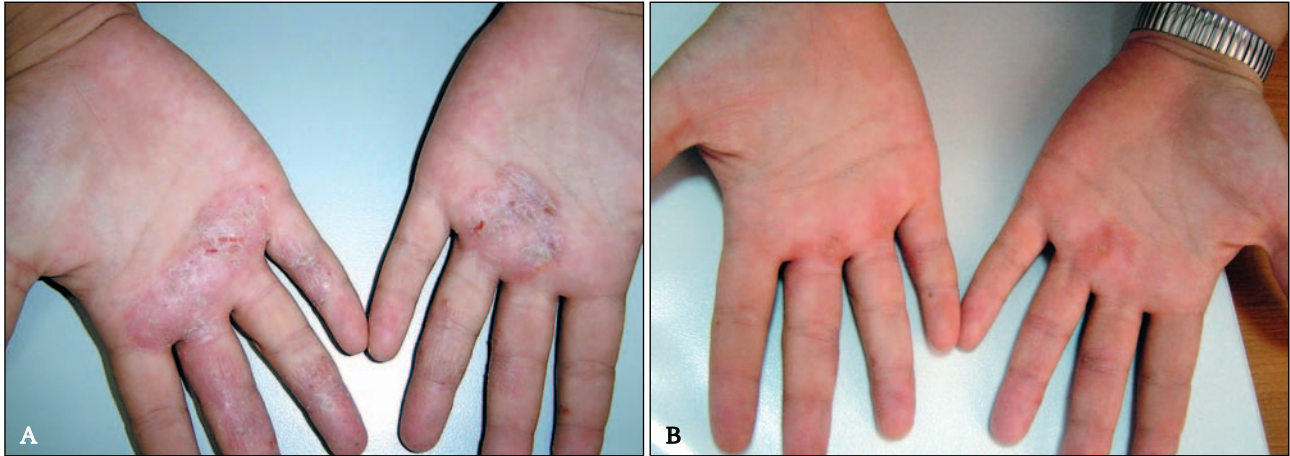
Το υαλουρονικό οξύ αποτελεί δομικό συστατικό του δέρματος και η σπουδαιότητα του στις επούλωτι-

κές διεργασίες του οργανισμού έχει αποδειχθεί πειραματικά.^{4,5,6} Σε ανάλογες παρατηρήσεις βασίστηκε η ιδέα εξωγενούς χορήγησης υαλουρονικού, τόσο σε έλκη, όσο και σε άλλους τραυματισμούς, αποδεικνύοντας τη συμβολή του στην επούλωτική διαδικασία.^{1,2,3,7,8}

Στην παρούσα μελέτη επιχειρήθηκε η αξιολόγηση της δραστηριότητας τοπικού σκευάσματος υαλουρονικού σε σύγκριση με αδρανές έκδοχο στην επούλωση άτονων ελκών και ρωγμών ψωρίασης κι εκζέματος. Ήδη μετά από επτά ημέρες χρήσης γέλης υαλουρονικού παρατηρήθηκε κλινική βελτίωση σχεδόν σε όλες τις παραμέτρους που αξιολογήθηκαν και στις τρεις ομάδες των ασθενών, η οποία επιβεβαιώθηκε στατιστικά με την ανάλυση των αποτελεσμάτων. Επιπλέον τη δέκατη πέμπτη μέρα της θεραπείας παρόλο που καταγράφηκε βελτίωση των βλαβών που αντιμετωπίστηκαν με το έκδοχο, η υπεροχή στην ε-

Πίνακας 4	Στατιστική ανάλυση αποτελεσμάτων ομάδας εκζέματος					
	Χαρακτηριστικό	BL	HA-7	P-7	HA-15	P-15
	Αριθμός βλαβών	2.0±0.8	1.0±0.8	1.5±0.9	0.4±0.6	1.0±0.9
	Βάθος βλαβών	2.1±0.8	0.8±0.6	1.3±0.7	0.4±0.5	0.9±0.6
	Πόνος	2.1±0.7	0.6±0.7	1.3±0.8	0.3±0.6	0.6±0.7
	Φλεγμονή	1.4±0.9	0.3±0.5	0.7±0.7	0.2±0.4	0.2±0.5
	% Επούλωση	-	67.7	34	100	67.5

Όπου: BL = οι βλάβες την ημέρα 0, HA-7 = οι βλάβες που αντιμετωπίστηκαν με υαλουρονικό κατά την ημέρα 7, HA-15 = οι βλάβες που αντιμετωπίστηκαν με υαλουρονικό κατά την ημέρα 15, P-7 = οι βλάβες που αντιμετωπίστηκαν με το έκδοχο κατά την ημέρα 7, P-15 = οι βλάβες που αντιμετωπίστηκαν με το έκδοχο κατά την ημέρα 15.



Εικόνα 4 – Ρωγμώδες έκζεμα παλαμών (A) πριν και (B) μετά την τοπική θεραπεία.

πούλωση των βλαβών με το υαλουρονικό παρέμεινε στατιστικώς σημαντική.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα σημεία εφαρμογής του σκευάσματος και όλοι οι ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη, κάτι που θεωρήθηκε αναμενόμενο καθόσον βιβλιογραφικά δεν έχουν αναφερθεί σοβαρές παρενέργειες από τη χρήση σκευασμάτων υαλουρονικού και η θεραπεία είναι καλά ανεκτή από τους ασθενείς.^{3,9,10} Το τελευταίο αποκτά ιδιαίτερη σημασία σε πάσχοντες από χρόνια δερματικά νοσήματα, όπως οι ασθενείς της παρούσας μελέτης, οι οποίοι λαμβάνουν μακροχρόνιες θεραπείες για τα υποκείμενα νοσήματά τους, που δεν στερούνται παρενεργειών.

Τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης υποδεικνύουν ότι η τοπική εφαρμογή της γέλης υαλουρονικού οξέος 0,2% σε άτονα έλκη και ρωγμές ψωριασικών και εκζεματικών βλαβών βελτίωσε σημαντικά την κλινική εμφάνιση και συμπτωματολογία τους. Θεωρούμε σκόπιμη την περαιτέρω έρευνα με στόχο τη διευκρίνιση του ακριβούς μηχανισμού δράσης του.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. King SR, Hickerson WL, Proctor KG. Beneficial actions of exogenous hyaluronic acid on wound healing. *Surgery* 1991, 109: 76-84.

2. Manuskiatti W, Maibach HI. Hyaluronic acid and skin: wound healing and aging. *Int J Dermatol* 1996, 35: 539-544.
3. Mekkes RJ, Nahuys M. Induction of granulation tissue formation in chronic wounds by hyaluronic acid. *Wounds* 2001, 13: 159-164.
4. Maytin EV, Chung HH, Seetharaman VM. Hyaluronan participates in the epidermal response to disruption of the permeability barrier in vivo. *Am J Pathol* 2004, 165: 1331-1341.
5. Duflo S, Thibeault SL, Li W et al. Vocal fold tissue repair in vivo using a synthetic extracellular matrix. *Tissue Eng* 2006, 12: 2171-80.
6. Ellis IR, Schor SL. Differential effects of TGF-beta1 on hyaluronan synthesis by fetal and adult skin fibroblasts: implications for cell migration and wound healing. *Exp Cell Res* 1996, 228: 326-333.
7. Ozturk K, Yaman H, Cihat-Avunduk M et al. Effectiveness of Merogel hyaluronic acid on tympanic membrane perforations. *Acta Otolaryngol* 2006, 126: 1158-63.
8. Burd DA, Greco RM, Regauer S et al. Hyaluronan and wound healing: a new perspective. *Br J Plast Surg* 1991, 44: 579-584.
9. Ortonne JP. Comparative study of the activity of hyaluronic acid and dextranomer in the treatment of leg ulcers of venous origin. *Ann Dermatol Venereol* 2001, Suppl: 13-6.
10. Voinchet V, Vasseur P, Kern J. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of acute wounds. *Am J Clin Dermatol* 2006, 7: 353-7.

Αλληλογραφία: Κορφίτης Χ.

Β' Κρατική Δερματολογική Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων "Α. Συγγρός"

E-mail: chrykor@ath.forthnet.gr