

# Hijaluronska kiselina i cijeljenje rana

---

**Pecotić, Daria**

**Postgraduate specialist thesis / Završni specijalistički**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:565172>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-04-02**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO – BIOKEMIJSKI FAKULTET

Daria Pecotić

**HIJALURONSKA KISELINA I CIJELJENJE RANA**

Specijalistički rad

Zagreb, 2024.

Sveučilišni specijalistički studij: Dermatofarmacija i kozmetologija

Mentor rada: prof. dr. sc. Jelena Filipović Grčić

Specijalistički rad obranjen je dana 26. rujna 2024. godine, online pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Jelena Filipović Grčić
2. prof. dr. sc. Anita Hafner
3. nasl. doc. dr. sc. Ines Sjerobabski Masnec

Rad ima 32 lista.

## **PREDGOVOR**

U specijalističkom radu opisan je utjecaj hijaluronske kiseline na proces cijeljenja rana.

Specijalistički rad je izrađen pod vodstvom prof. dr. sc. Jelene Filipović Grčić kojoj sam neizmjereno zahvalna na podršci, razumijevanju i pomoći kroz stručno mentorstvo tijekom izrade i pisanja ovog specijalističkog rada.

Zahvaljujem se i mojoj obitelji na bezuvjetnoj podršci i razumijevanju.

## **SAŽETAK**

**Cilj:** Cilj ovog rada bio je sustavni pregled literature o ulozi hijaluronske kiseline (HA) i njezinih obloga i terapijskih sustava u zacjeljivanju rana, s naglaskom na njezine biološke funkcije, molekularne mehanizme djelovanja i potencijalne kliničke primjene.

**Metode:** Provedena je sveobuhvatna analiza dostupne literature, uključujući znanstvene članke, pregledne radove i kliničke studije koje se bave ulogom HA-e u procesu zacjeljivanja rana. Poseban naglasak stavljen je na formulacije koje uključuju HA-u te usporedba s drugim biopolimerima poput kitozana i alginata.

**Rezultati:** Rezultati pokazuju da HA igra ključnu ulogu u regulaciji upalnog odgovora, stimulaciji angiogeneze i reorganizaciji ekstracelularnog matriksa, čime se ubrzava proces zacjeljivanja rana. Komercijalni pripravci s HA-om pokazali su se učinkovitim u različitim kliničkim studijama, dok kombinacija HA-e s drugim biopolimerima nudi dodatne prednosti, uključujući dugotrajnu hidrataciju i poticanje regeneracije tkiva.

**Zaključak:** Hijaluronska kiselina je središnja komponenta u modernim terapijskim pristupima za liječenje rana. Njezina primjena u kombinaciji s drugim bioaktivnim tvarima i naprednim tehnologijama, poput 3D bioprintanja, pruža nove mogućnosti za poboljšanje ishoda liječenja. Daljnja istraživanja trebaju biti usmjerena na optimizaciju formulacija i primjenu HA-e u personaliziranoj medicini.

**Ključne riječi:** Hijaluronska kiselina, zacjeljivanje rana, biopolimeri, terapijski sustavi, komercijalni pripravci

## **SUMMARY**

**Objective:** The aim of this work was to provide a systematic review of the literature on the role of hyaluronic acid (HA) and its dressings and delivery systems in wound healing, with a focus on its biological functions, molecular mechanisms of action, and potential clinical applications.

**Methods:** A comprehensive analysis of the available literature was conducted, including scientific articles, review papers, and clinical studies that address the role of HA in the wound healing process. Special emphasis was placed on formulations containing HA and comparisons with other biopolymers such as chitosan and alginate.

**Results:** The results indicate that HA plays a crucial role in regulating inflammatory response, stimulating angiogenesis, and reorganizing the extracellular matrix, thereby accelerating the wound healing process. Commercial HA-based preparations have proven effective in various clinical studies, while the combination of HA with other biopolymers offers additional benefits, including sustained hydration and enhanced tissue regeneration.

**Conclusion:** Hyaluronic acid is a central component in modern therapeutic approaches for wound treatment. Its application in combination with other bioactive substances and advanced technologies, such as 3D bioprinting, provides new opportunities for improving treatment outcomes. Further research should focus on optimizing formulations and applying HA in personalized medicine.

**Keywords:** Hyaluronic acid, wound healing, biopolymers, drug delivery systems, commercial preparations

## SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA .....	1
1.1. Osnovne karakteristike hijaluronske kiseline .....	1
1.2. Struktura, funkcije i biološka uloga hijaluronske kiseline .....	2
1.3. Fiziološka uloga hijaluronske kiseline .....	2
1.4. Terapijska primjena hijaluronske kiseline .....	3
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	5
3. MATERIJALI I METODE.....	6
3.1. Izvori podataka i pretraživanje literature .....	6
3.2. Metodologija analize .....	6
4. RASPRAVA I PREGLED SAZNANJA O TEMI.....	7
4.1. Definicija i klasifikacija rana .....	7
4.1.1. Molekularni mehanizmi u zacjeljivanju rana .....	7
4.1.2. Terapije za cijeljenje rana .....	9
4.1.3. Definicija obloga za rane.....	9
4.2. Hijaluronska kiselina u zacjeljivanju rana.....	10
4.2.1. Biološke funkcije hijaluronske kiseline u zacjeljivanju rana .....	10
4.2.2. Terapijske primjene HA u zacjeljivanju rana .....	11
4.2.3. Terapijski sustavi za primjenu HA u zacjeljivanju rana.....	12
4.2.4. Usporedba s drugim terapijskim modalitetima.....	14
4.2.5. Komercijalno dostupni pripravci s hijaluronskom kiselinom.....	16
4.2.6. Perspektive i budući pravci istraživanja.....	17
5. ZAKLJUČAK .....	21
6. LITERATURA .....	23
7. ŽIVOTOPIS .....	26

# 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Hijaluronska kiselina (HA) je prirodni polisaharid koji ima ključnu ulogu u održavanju vlažnosti i elastičnosti kože, kao i u procesima regeneracije tkiva. Kao jedna od glavnih komponenti izvanstaničnog matriksa, HA je od presudnog značaja za mnoge biološke funkcije, uključujući zacjeljivanje rana. Zbog svoje sposobnosti zadržavanja vode i stvaranja viskoelastičnih gelova, HA se koristi u brojnim terapijskim i kozmetičkim proizvodima, s posebnim naglaskom na obloge za rane i druge metode tretmana rana.

Cilj ovog rada je sustavno pregledati postojeću literaturu o ulozi HA-e i njenih derivata u procesu cijeljenja rana, s posebnim naglaskom na njezine terapijske potencijale.

## 1.1. Osnovne karakteristike hijaluronske kiseline

Hijaluronska kiselina je linearni glikozaminoglikan sastavljen od ponavljajućih disaharidnih jedinica D-glukuronske kiseline i N-acetil-D-glukozamina, međusobno povezanih glikozidnim vezama. Ta kemijska struktura omogućuje da HA ima visok kapacitet zadržavanja vode, čime igra ključnu ulogu u održavanju hidratacije tkiva i viskoelastičnosti, što je posebno važno u koži (1).

HA postoji u različitim oblicima, ovisno o molekulskoj masi, što značajno utječe na njezine biološke funkcije. HA visoke molekulske mase (HA-VMM) ima prvenstveno hidratantnu funkciju, dok HA niske molekulske mase (HA-NMM) prodire dublje u kožu i djeluje protuupalno i antioksidacijski (2).



## 1.2. Struktura, funkcije i biološka uloga hijaluronske kiseline

Hijaluronska kiselina se sintetizira *in situ* pomoću enzima hijaluronan-sintetaze (HAS), koji se nalazi na unutrašnjoj strani plazmatske membrane stanica. Tri izoenzima tog enzima—HAS1, HAS2 i HAS3—odgovorni su za sintezu HA-e različitih molekularnih masa. Nakon sinteze, HA se izlučuje u izvanstanični matriks, gdje odmah počinje djelovati. Razgradnja HA-e je također visoko reguliran proces, u kojem sudjeluju enzimi hijaluronidaze, zajedno s nekim lizosomskim i ekstralizosomskim putovima. Razgradnja rezultira stvaranjem HA-NMM, koja ima različite biološke učinke, često povezane s upalom i reparacijom tkiva (3).

Napredak u biotehnologiji tijekom posljednjih desetljeća omogućio je masovnu proizvodnju HA-e pomoću rekombinantnih bakterija, čime je osigurana visoka čistoća i konzistentnost pripravaka. Biotehnološka sinteza omogućila je široku komercijalnu dostupnost HA-e i njezinu integraciju u različite terapijske proizvode, uključujući one koji su posebno formulirani za zacjeljivanje rana, hidrataciju kože i smanjenje upala (4).

## 1.3. Fiziološka uloga hijaluronske kiseline

Hijaluronska kiselina ima ključnu ulogu u ljudskom tijelu zahvaljujući svojim svojstvima hidratacije, lubrikacije i poticanja stanične aktivnosti, što je od vitalne važnosti za normalno funkcioniranje tkiva i organa. HA je prisutna u gotovo svim vezivnim tkivima, a najveće koncentracije nalaze se u koži, zglobovima, očima i pupčanoj vrpci. Glavna funkcija HA-e u organizmu je održavanje hidratacije tkiva, što postiže svojim iznimnim kapacitetom vezanja vode, čak i do 1000 puta vlastite težine. Ovo svojstvo je ključno za održavanje elastičnosti i turgora tkiva, osobito u dermisu, gdje HA osigurava optimalne uvjete za funkciju stanica (2).

Osim hidratacije, HA djeluje kao lubrikant u zglobovima, smanjujući trenje između hrskavice, te kao punilo u očnom staklastom tijelu. U procesu cijeljenja rana, HA igra ključnu ulogu u različitim fazama ovog procesa. U upalnoj fazi, HA privlači upalne stanice u područje rane i pomaže u regulaciji upalnog odgovora (5). U fazi proliferacije, HA potiče migraciju fibroblasta i drugih stanica ključnih za regeneraciju tkiva (6). Tijekom faze remodeliranja, HA pomaže u obnovi i restrukturiranju izvanstaničnog matriksa, smanjujući stvaranje ožiljnog tkiva i potičući stvaranje zdravog, funkcionalnog tkiva (7).

Jedna od važnih bioloških funkcija HA-e je njezina uloga u angiogenezi, procesu stvaranja novih krvnih žila, koji je ključan za opskrbu hranjivim tvarima i kisikom tijekom regeneracije tkiva. HA potiče angiogenezu putem interakcija sa staničnim receptorima i aktivacijom signalnih putova koji promiču proliferaciju i migraciju endotelnih stanica, što rezultira formiranjem novih krvnih žila (8).

#### 1.4. Terapijska primjena hijaluronske kiseline

Razvoj tehnologija za proizvodnju i primjenu HA-e doveo je do široke komercijalne upotrebe ove tvari u modernoj medicini. Od prvih istraživanja o hijaluronskoj kiselini 1934. godine, do danas je objavljeno mnoštvo studija koje su dokazale njenu učinkovitost u raznim medicinskim aplikacijama, uključujući dermatologiju, oftalmologiju, ortopediju i zacjeljivanje rana (5).

U oftalmologiji se koristi u obliku viskoelastičnih otopina tijekom operacija oka, poput operacija katarakte. U dermatologiji, HA je osnovni sastojak mnogih hidratantnih krema i injekcijskih punila (fileri) koji se koriste za estetske tretmane. U reumatologiji, HA se koristi kao injekcija za liječenje osteoartritisa, gdje poboljšava viskoznost sinovijalne tekućine i smanjuje bol u zglobovima.

HA je također klinički dokazana u ubrzanju zacjeljivanja rana, smanjenju ožiljaka i poboljšanju općeg zdravlja kože (9). Pripravci s HA-om namijenjeni terapiji rana ne samo da štite ranu od infekcije i dehidracije, već također aktivno sudjeluju u procesu cijeljenja poticanjem regeneracije tkiva i smanjenjem upale (10). Primjena HA-e u liječenju rana posebno je korisna kod kroničnih rana koje sporo zacjeljuju, poput dijabetičkih ulkusa i dekubitusa (11).

Hijaluronska kiselina je svestrana molekula s brojnim funkcijama u ljudskom tijelu, uključujući održavanje hidratacije tkiva, poticanje stanične migracije, regulaciju imunskog odgovora i poticanje angiogeneze. Njezina biološka aktivnost ovisi o molekularnoj masi, gdje HA-VMM ima uglavnom zaštitne i strukturne uloge, dok HA-NMM igra ključnu ulogu u signalizaciji i imunskim procesima. Te karakteristike čine HA-u nezamjenjivim elementom u procesu zacjeljivanja rana i održavanju tkivne homeostaze. Njezin značaj u medicini i kozmetici nastavlja rasti, s novim inovacijama i primjenama koje obećavaju daljnje poboljšanje zdravstvene skrbi i kvalitete života pacijenata (6,12).

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog specijalističkog rada je sustavno pregledati i analizirati ulogu hijaluronske kiseline u procesu zacjeljivanja rana, istražiti potencijalne prednosti njezine primjene u terapijskim sustavima, kao što su oblozi za rane, te je usporediti s drugim biopolimerima kao što su kitozan i alginati. Pregledom dostupnih studija, rad će se fokusirati na identificiranje ključnih mehanizama djelovanja HA-e u procesu cijeljenja, njezinu učinkovitost u različitim kliničkim primjenama te mogućnosti za daljnja istraživanja i razvoj novih terapijskih strategija. Također, rad će obraditi dostupne komercijalne pripravke na bazi HA-e i njihovu učinkovitost u različitim kliničkim kontekstima.

## 3. MATERIJALI I METODE

### 3.1. Izvori podataka i pretraživanje literature

Literatura je prikupljena pretraživanjem relevantnih baza podataka kao što su PubMed, Scopus i Web of Science. Ključne riječi uključivale su "hijaluronska kiselina", "zacjeljivanje rana", "biopolimeri" i "komercijalni pripravci za rane". U istraživanje su uključene studije objavljene u posljednjih 20 godina koje pružaju empirijske podatke o učinkovitosti HA-e u različitim terapijskim primjenama.

### 3.2. Metodologija analize

Analiza je provedena koristeći metodu kvalitativnog pregleda literature, s fokusom na usporedbu različitih terapijskih pristupa, kao i pregled dostupnih kliničkih studija koje ocjenjuju učinkovitost HA-e u zacjeljivanju rana.

## 4. RASPRAVA I PREGLED SAZNANJA O TEMI

### 4.1. Definicija i klasifikacija rana

Rana je svaka ozljeda ili prekid kontinuiteta kože ili sluznice koja rezultira oštećenjem tkiva. Rane se mogu podijeliti na akutne i kronične, ovisno o vremenu i načinu njihovog zacjeljivanja. Akutne rane, kao što su posjekotine, ogrebotine ili kirurške rane, obično zacjeljuju u predvidljivom vremenskom okviru, dok kronične rane, poput dijabetičkih ulkusa, dekubitusa i venskih ulkusa, pokazuju produljeno zacjeljivanje ili čak nemogućnost zacjeljivanja bez medicinske intervencije (5).

#### 4.1.1. Molekularni mehanizmi u zacjeljivanju rana

Zacjeljivanje rana složen je biološki proces koji uključuje brojne molekularne mehanizme usklađene kroz različite faze regeneracije tkiva. Svaka od faza zacjeljivanja uključuje specifične molekularne signale i stanične interakcije koje su neophodne za uspješno zacjeljivanje.

##### 4.1.1.1. Hemostaza

Prvi korak u zacjeljivanju rana je hemostaza, proces kojim tijelo zaustavlja krvarenje nakon ozljede. Hemostaza se postiže kontrakcijom krvnih žila, agregacijom trombocita i aktivacijom koagulacijskog sustava. Ti događaji rezultiraju stvaranjem fibrinskog ugruška koji ne samo da zaustavlja krvarenje, već također služi kao privremeni matriks za migraciju stanica i izlučivanje citokina koji će pokrenuti upalni odgovor (13).

##### 4.1.1.2. Upalna faza

Nakon hemostaze, započinje upalna faza u kojoj neutrofil i makrofagi migriraju na mjesto ozljede kao odgovor na kemotaktične signale. Neutrofil prvi stižu na mjesto

ozljede kako bi eliminirali mikroorganizme i očistili ranu od mrtvog tkiva. Makrofagi, koji dolaze nakon neutrofila, preuzimaju ključnu ulogu u daljnjem čišćenju rane i izlučivanju proupalnih citokina koji će potaknuti prelazak na fazu proliferacije. U ovoj fazi također se aktiviraju različiti receptori poput Toll-like receptora (TLR), koji prepoznaju patogene i oštećene stanice, čime se dodatno potiče upalni odgovor (14).

#### *4.1.1.3. Faza proliferacije*

Faza proliferacije karakterizirana je regeneracijom epitela, formiranjem novih krvnih žila (angiogeneza) i formiranjem granulacijskog tkiva. Ključnu ulogu u ovoj fazi imaju faktori rasta poput faktora rasta vaskularnog endotela (VEGF) i faktora rasta fibroblasta (FGF), koji potiču proliferaciju i migraciju fibroblasta i endotelnih stanica. Hijaluronska kiselina (HA) igra značajnu ulogu u ovoj fazi, djelujući kao matriks koji omogućuje proliferaciju i migraciju stanica te regulirajući ekspresiju gena koji sudjeluju u zacjeljivanju rana (15).

#### *4.1.1.4. Faza remodeliranja*

U fazi remodeliranja, rana se postupno zatvara i formira se novo tkivo koje zamjenjuje privremeno granulacijsko tkivo. Tijekom ovog procesa, kolagen tipa III, koji je inicijalno deponiran u rani, zamjenjuje se kolagenom tipa I, čime se povećava snaga i stabilnost novonastalog tkiva. Matriksne metaloproteinaze (MMP) igraju ključnu ulogu u razgradnji izvanstaničnog matriksa (ECM) i regulaciji sinteze kolagena, čime osiguravaju pravilno remodeliranje tkiva bez prekomjernog stvaranja ožiljaka (16).

Zaključno, zacjeljivanje rana je izuzetno složen proces koji uključuje brojne molekularne mehanizme. Svaka faza uključuje specifične stanične interakcije i

molekularne signale koji su ključni za uspješno zacjeljivanje. Razumijevanje molekularnih mehanizama temelj je za razvoj novih terapijskih strategija koje mogu poboljšati ishod liječenja rana.

#### **4.1.2. Terapije za cijeljenje rana**

Terapije za cijeljenje rana obuhvaćaju širok spektar metoda kojima je cilj ubrzati proces zacjeljivanja i smanjiti komplikacije. Tradicionalne metode uključuju mehaničko čišćenje rane, primjenu antiseptika, i postavljanje zaštitnih obloga. Međutim, suvremeni pristupi terapiji rana sve više uključuju biološke i molekularne intervencije koje ciljaju specifične faze procesa zacjeljivanja.

Jedna od najvažnijih suvremenih terapija je upotreba bioaktivnih obloga koje ne samo da fizički štite ranu, već i aktivno potiču regeneraciju tkiva. Obloge obogaćene hijaluronskom kiselinom (HA) pokazale su se vrlo učinkovitima, osobito kod kroničnih rana koje sporo zacjeljuju. HA djeluje na nekoliko razina: održava vlažno okruženje rane, smanjuje upalu, potiče angiogenezu i ubrzava epitelizaciju (10).

Osim toga, terapije poput negativnog tlaka, terapije kisikom pod pritiskom, te primjene faktora rasta i matičnih stanica sve se više koriste u liječenju složenih rana. Napredne terapije često se kombiniraju s oblogama koje sadržavaju HA-u kako bi se postigli optimalni rezultati (6).

#### **4.1.3. Definicija obloga za rane**

Obloge za rane definiraju se kao medicinski proizvodi koji se primjenjuju na površinu rane kako bi zaštitili ranu od kontaminacije, održali vlažno okruženje, apsorbirali eksudat, te ubrzali proces zacjeljivanja. Tradicionalne obloge uključuju gaze, zavoje i flastere, koji imaju isključivo pasivnu funkciju zaštite rane.



Suvremene obloge, međutim, imaju mnogo složeniju funkciju. One uključuju materijale kao što su hidrogelovi, hidrofilni poliuretanski filmovi, i biopolimeri, koji ne samo da apsorbiraju eksudat i sprječavaju infekciju, već i potiču zacjeljivanje aktivnim oslobađanjem bioaktivnih tvari poput HA-e, kolagena, i antimikrobnih sredstava. Takve obloge poznate su kao bioaktivne obloge jer ne samo da štite ranu, već i aktivno potiču regeneraciju tkiva (17).

U kontekstu kroničnih rana, bioaktivne obloge koje sadržavaju HA-u pokazale su iznimne rezultate. HA u tim oblogama održava optimalnu vlažnost, potiče staničnu migraciju i proliferaciju, te ubrzava proces epitelizacije, čime se smanjuje vrijeme zacjeljivanja i poboljšava kvaliteta zacijeljenog tkiva (7).

## 4.2. Hijaluronska kiselina u zacjeljivanju rana

Hijaluronska kiselina (HA) je važan sastojak izvanstaničnog matriksa koji ima ključnu ulogu u različitim biološkim procesima, uključujući zacjeljivanje rana. Njezina sposobnost vezivanja velike količine vode, modulacija upalnog odgovora, poticanje stanične migracije i sudjelovanje u angiogenezi čine je nezamjenjivom u procesu obnavljanja oštećenog tkiva. Tijekom posljednjih desetljeća, upotreba HA-e u obliku različitih terapijskih pripravaka, kao što su kreme, gelovi, oblozi i injekcijski proizvodi, postala je sveprisutna u kliničkoj praksi za liječenje rana različite etiologije.

### 4.2.1. Biološke funkcije hijaluronske kiseline u zacjeljivanju rana

Hijaluronska kiselina djeluje na različite faze zacjeljivanja rana, uključujući upalnu fazu, fazu proliferacije i fazu remodeliranja.

- **Upalna faza:** Tijekom ove faze, HA visoke molekularne mase (HA-VMM) igra ključnu ulogu u modulaciji upalnog odgovora. Ona djeluje kao

imunomodulator, smanjujući upalu putem interakcija s receptorima kao što su CD44 i RHAMM na površini imunskih stanica. HA također olakšava migraciju i aktivaciju makrofaga, koji su ključni za čišćenje rane od mrtvih stanica i patogena (5).

- **Faza proliferacije:** Tijekom ove faze, HA potiče proliferaciju i migraciju fibroblasta i keratinocita, što je ključno za obnovu oštećenog tkiva. Njezina sposobnost da djeluje kao matriks za staničnu migraciju pomaže u formiranju nove epitelne barijere, što ubrzava proces reepitelizacije (18).
- **Faza remodeliranja:** U fazi remodeliranja, HA ima ulogu u regulaciji aktivnosti enzima koji razgrađuju izvanstanični matriks (ECM), kao što su matriksne metaloproteinaze (MMP). Ta aktivnost omogućava remodeliranje novog tkiva i smanjuje rizik od stvaranja ožiljaka (16).

#### 4.2.2. Terapijske primjene HA u zacjeljivanju rana

HA je široko primjenjivana u različitim oblicima za terapiju rana. Njena učinkovitost je dokazana u liječenju kroničnih rana, opekline, postoperativnih rana i drugih vrsta ozljeda kože.

- **Kronične rane:** HA je posebno korisna u liječenju kroničnih rana kao što su dekubitusi i dijabetički ulkusi. Njena sposobnost poboljšanja angiogeneze i ubrzanja reepitelizacije doprinosi bržem zacjeljivanju tih teško liječenih rana (19).
- **Opekline:** U liječenju opekline, oblozi HA-e pomažu u održavanju vlažnog okruženja rane, što je ključno za optimalno zacjeljivanje. Također smanjuje bol i upalu, omogućavajući brži oporavak i smanjenje rizika od infekcija (7).

- **Postoperativne rane:** HA je također učinkovita u liječenju postoperativnih rana, gdje pomaže u smanjenju ožiljaka i ubrzava proces zacjeljivanja. Korištenje HA-e u tim slučajevima može rezultirati boljim estetskim ishodima i kraćim vremenom oporavka (6).

#### **4.2.3. Terapijski sustavi za primjenu HA u zacjeljivanju rana**

Hijaluronska kiselina (HA) ima široku primjenu u terapiji rana zbog svojih jedinstvenih bioloških svojstava. Njena primjena obuhvaća različite formulacije, uključujući gelove, spužve, injekcije i bioaktivne obloge, koje se koriste za poboljšanje cijeljenja rana. U nastavku ćemo istražiti različite terapijske pristupe, primjere njihove primjene, te usporediti učinkovitost HA-e u različitim oblicima i u usporedbi s drugim terapijskim modalitetima.

##### *4.2.3.1. Gelovi na bazi hijaluronske kiseline*

Gelovi na bazi hijaluronske kiseline predstavljaju jedan od najčešće korištenih oblika za lokalnu primjenu na rane. Gelovi stvaraju vlažno okruženje, koje je ključno za optimalno zacjeljivanje rana. Vlažno okruženje potiče migraciju stanica, smanjuje rizik od infekcija i ubrzava epitelizaciju. Primjena gelova HA-e osobito je učinkovita kod tretiranja kroničnih rana poput ulkusa kod dijabetičara i dekubitusa.

U kliničkoj studiji provedenoj na pacijentima s dijabetičkim ulkusima, primjena gela HA-e značajno je smanjila vrijeme zacjeljivanja u usporedbi s konvencionalnim terapijama. U pacijenata koji su koristili gel HA-e veličina ulkusa se brže smanjivala i primijećene su manje komplikacije u obliku infekcija (20).

#### *4.2.3.2. Bioaktivne obloge obogaćene hijaluronskom kiselinom*

Bioaktivne obloge koje sadrže hijaluronsku kiselinu koriste se za poticanje regeneracije tkiva, smanjenje upale i ubrzanje procesa cijeljenja rana. Te obloge, osim što fizički štite ranu, također aktivno sudjeluju u procesu cijeljenja oslobađanjem HA-e, koja djeluje na staničnoj razini.

Obloge na bazi HA-e su korištene u liječenju postoperativnih rana i kroničnih rana s vrlo dobrim rezultatima. U jednoj studiji, primjena obloga HA-e u pacijenata s postoperativnim ranama rezultirala je bržim zacjeljivanjem, smanjenom upalom i boljim estetskim ishodom u usporedbi s klasičnim oblogama (21).

#### *4.2.3.3. Spužve i injekcije hijaluronske kiseline*

Spužve impregnirane hijaluronskom kiselinom koriste se u liječenju dubokih rana i opekline. Spužve apsorbiraju eksudat, održavaju optimalnu vlažnost, te pružaju mehaničku zaštitu rane. Također, mogu biti impregnirane drugim bioaktivnim tvarima, kao što su antibiotici ili faktori rasta, kako bi se dodatno potaknuo proces zacjeljivanja.

Spužve impregnirane HA-om uspješno su korištene u liječenju opekline kod pedijatrijskih pacijenata, gdje su pokazale superiornu učinkovitost u usporedbi s tradicionalnim metodama. Pacijenti su imali brže zacjeljivanje i manje ožiljaka (22).

Injekcije hijaluronske kiseline također imaju značajnu ulogu u liječenju rana, posebno u slučajevima gdje je potrebno poticanje regeneracije dubokih tkiva. Injekcijska primjena HA-e omogućava izravnu dostavu ove tvari na mjesto rane, čime se potiče regeneracija tkiva iznutra prema van.

Injekcije HA-e su korištene u liječenju kirurških rana, gdje je ubrizgavanje HA-e na rubove rane potaknulo brže zacjeljivanje i smanjenje ožiljaka, osobito u estetski osjetljivim područjima poput lica (1).

#### **4.2.4. Usporedba s drugim terapijskim modalitetima**

Kada se usporedi s drugim terapijskim metodama za liječenje rana, hijaluronska kiselina pokazuje nekoliko ključnih prednosti. Prvo, HA pruža izvrsnu vlažnost koja je ključna za cijeljenje rana, dok mnogi drugi materijali ili ne pružaju dovoljno vlažnosti ili je previše zadržavaju, što može dovesti do maceracije tkiva. Drugo, HA ima protuupalna svojstva koja su od ključne važnosti za smanjenje kronične upale koja često usporava zacjeljivanje rana.

U usporedbi s kolagenom, još jednim važnim biomaterijalom u liječenju rana, HA nudi superiorna svojstva u smislu održavanja vlažnog okruženja i modulacije upalnog odgovora. Međutim, kolagen može pružiti dodatne strukturne prednosti zbog svoje uloge u izgradnji matriksa tkiva, što ga čini poželjnim u kombiniranim terapijama gdje su HA i kolagen zajedno korišteni za optimalne rezultate (23).

Obloge koje kombiniraju HA-u s kolagenom i srebrom pokazale su izvanredne rezultate u liječenju inficiranih rana, gdje su smanjile bakterijsku kolonizaciju, potaknule zacjeljivanje i smanjile ožiljke (24, 25).

Biopolimeri poput kitozana i alginata također igraju ključnu ulogu u razvoju naprednih sustava za cijeljenje rana. Svaki od ovih biopolimera ima specifična svojstva koja ih čine pogodnima za različite tipove rana i stadije zacjeljivanja.

Kitozan je biopolimer dobiven iz hitina, koji se nalazi u oklopu rakova. Ima izvanredna antimikrobna svojstva, zbog čega je široko korišten u sustavima za

liječenje rana. Osim što potiče hemostazu, kitozan ima sposobnost stvaranja filmova koji štite ranu od vanjskih utjecaja i održavaju optimalnu vlažnost, slično kao i HA. Kitozan također stimulira migraciju fibroblasta i ubrzava formiranje novog tkiva.

Antimikrobna svojstva kitozana su izraženija u usporedbi s HA-om. To ga čini posebno pogodnim za tretman rana koje su podložne infekcijama, kao što su postoperativne rane ili rane nastale zbog dijabetesa. Međutim, kitozan nema jednaku sposobnost modulacije upalnog odgovora kao HA, što ga čini manje pogodnim za rane s izraženom upalom (25).

Usporedna studija primjene obloga na bazi kitozana i HA-e u pacijenata s dijabetičkim ulkusima pokazala je da obloge na bazi kitozana imaju bolji antimikrobni učinak, dok su obloge na bazi HA-e rezultirale bržim epiteliziranjem i smanjenjem upale (26).

Alginati su biopolimeri dobiveni iz smeđih algi, poznati po svojoj sposobnosti apsorpcije velike količine eksudata. Zbog te sposobnosti, alginati su posebno korisni za tretman vlažnih rana s obilnim iscjetkom, kao što su dekubitusi i venozni ulkusi. Alginati također stvaraju gel kada dođu u kontakt s tekućinom, što pomaže u održavanju vlažnog okruženja rane, ključno za zacjeljivanje.

Alginati su superiorni u apsorpciji eksudata u usporedbi s HA-om, čineći ih pogodnim za tretman vlažnih rana. Međutim, alginati nemaju protuupalna svojstva niti sposobnost modulacije staničnih odgovora na način na koji to radi HA. Zbog toga se alginati često kombiniraju s drugim bioaktivnim tvarima, uključujući HA-u, kako bi se poboljšala njihova učinkovitost u liječenju kroničnih rana (27).

U kliničkoj primjeni alginatnih obloga u pacijenata s dekubitusima, zabilježeno je značajno smanjenje eksudata i formiranja nekrotičnog tkiva, no ukupno vrijeme zacjeljivanja bilo je dulje u usporedbi s oblogama na bazi HA-e, koje su dodatno poticale regeneraciju tkiva i smanjenje upale (28).

Kombinacija hijaluronske kiseline s kitozonom ili alginatom koristi se kako bi se postigao sinergijski učinak, gdje HA pruža protuupalna i regenerativna svojstva, dok kitozan ili alginati dodaju antimikrobna svojstva i sposobnost apsorpcije eksudata. Takve kombinacije omogućuju prilagodbu terapijskih sustava specifičnim potrebama pacijenata i različitim vrstama rana.

Kombinirani sustavi HA-e i kitozana pokazali su izvrsne rezultate u liječenju inficiranih rana, gdje je zabilježeno brzo smanjenje bakterijske kolonizacije, ubrzanje epitelizacije i smanjenje ožiljaka, dok su sustavi HA-e i alginata bili učinkovitiji u tretmanu vlažnih rana s obilnim eksudatom, gdje su kombinirali apsorpcijska svojstva alginata i regenerativne učinke HA-e (25).

Hijaluronska kiselina, kitozan i alginati predstavljaju ključne biopolimere u razvoju naprednih sustava za liječenje rana, od kojih svaki ima specifična svojstva pogodna za različite vrste rana i stadije zacjeljivanja. HA se ističe svojom sposobnošću modulacije upalnog odgovora i poticanja regeneracije tkiva, dok kitozan pruža snažna antimikrobna svojstva, a alginati izvrsno apsorbiraju eksudat. Kombinacija ovih biopolimera pruža nove mogućnosti za optimizaciju liječenja rana, omogućujući individualizirani pristup i poboljšane kliničke ishode.

## **4.2.5. Komercijalno dostupni pripravci s hijaluronskom kiselinom**

### *4.2.5.1. Hyalomatrix®*

Hyalomatrix® je jedan od najčešće korištenih pripravaka na bazi hijaluronske kiseline u kliničkoj praksi. Koristi se za liječenje opekline, ulkusa i drugih vrsta rana. Pripravak sadrži HA-u visoke molekulske mase koja osigurava optimalnu hidrataciju i ubrzava proces regeneracije tkiva (29).

### *4.2.5.2. HylaSponge®*

HylaSponge® je inovativni hidrogel na bazi HA-e, koji osim što potiče cijeljenje, smanjuje bol i pruža zaštitu od infekcija. Kliničke studije pokazale su da pacijenti koji koriste HylaSponge® imaju značajno brže zacjeljivanje rana u usporedbi s konvencionalnim terapijama (22).

### *4.2.5.3. Primjena HA u kombiniranim terapijama*

Primjena HA-e u kombinaciji s drugim bioaktivnim molekulama, kao što su kolagen i srebro, rezultirala je poboljšanom učinkovitošću u tretiranju rana. Ove kombinacije omogućuju simultano djelovanje na različite aspekte zacjeljivanja, uključujući kontrolu infekcije i regeneraciju tkiva (24).

Zaključno se može reći da se HA pokazala se kao jedan od najvažnijih biopolimera u terapiji rana, zahvaljujući sposobnosti da potiče regeneraciju tkiva, modulira upalni odgovor i održava hidrataciju. U usporedbi s drugim biopolimerima, HA pruža jedinstvenu kombinaciju svojstava koja je čine nezamjenjivom u modernoj medicini. Komercijalno dostupni pripravci na bazi HA-e omogućuju učinkovitu terapiju za širok spektar rana, dok nove kombinacije s drugim bioaktivnim molekulama obećavaju dodatna poboljšanja u terapiji zacjeljivanja rana.



#### **4.2.6. Perspektive i budući pravci istraživanja**

Istraživanje hijaluronske kiseline i njezine uloge u zacjeljivanju rana neprestano se razvija, pružajući nove uvide i otvarajući vrata za inovativne terapijske pristupe. Budući pravci istraživanja usmjereni su na nekoliko ključnih područja, uključujući razvoj naprednih biomaterijala, personaliziranu medicinu te primjenu novih tehnologija u isporuci HA-e za liječenje rana.

##### *4.2.6.1. Razvoj naprednih biomaterijala*

Jedno od najperspektivnijih područja istraživanja je razvoj novih biomaterijala koji uključuju HA-u kao ključnu komponentu. Kombinacija HA-e s drugim biopolimerima poput kitozana, alginata ili kolagena omogućava stvaranje naprednih obloga za rane s poboljšanim svojstvima. Na primjer, hibridni materijali koji kombiniraju HA-u s kitozansom pokazali su izvanrednu sposobnost ubrzanja procesa zacjeljivanja rana, zahvaljujući sinergijskom djelovanju tih biopolimera na staničnu proliferaciju i angiogenezu (17). Daljnja istraživanja usmjerena su na optimizaciju tih kombinacija kako bi se maksimizirala njihova terapijska učinkovitost.

##### *4.2.6.2. Personalizirana medicina i regenerativna terapija*

Personalizirana medicina, koja prilagođava terapiju specifičnim potrebama pojedinca, predstavlja još jedno područje koje obećava značajan napredak u primjeni HA-e. Genetski profili i specifične karakteristike rane mogu se koristiti za prilagodbu terapije HA-om, što može rezultirati boljim ishodima liječenja. Primjena HA-e u kombinaciji s matičnim stanicama i drugim bioaktivnim molekulama također se istražuje kao potencijalno rješenje za poboljšanje regeneracije tkiva u kompleksnim ranama (12).

#### *4.2.6.3. Napredni terapijski sustavi*

Tehnološki napredak u području terapijskih sustava omogućava razvoj sofisticiranih sustava za isporuku HA-e, koji mogu poboljšati njezinu stabilnost, bioraspoloživost i lokalnu koncentraciju u rani. Nanočestice, hidrogelovi i mikrosfere s kontroliranim oslobađanjem HA-e istražuju se kao sredstva za postizanje ciljanog i dugotrajnog učinka u zacjeljivanju rana. Ti sustavi također omogućavaju kombiniranu isporuku HA-e s drugim terapeutima, čime se potencijalno povećava učinkovitost liječenja (23, 30).

#### *4.2.6.4. Regenerativni potencijal i imunomodulacija*

Nedavna istraživanja sve više naglašavaju regenerativni potencijal HA-e, posebno u kontekstu modulacije imunskog odgovora. Pokazalo se da HA različitih molekularnih masa može selektivno modulirati aktivnost različitih vrsta stanica imunskog sustava, što otvara mogućnosti za razvoj terapija koje ne samo da ubrzavaju zacjeljivanje rana, već i smanjuju rizik od kroničnih upalnih stanja i stvaranja ožiljaka (24).

#### *4.2.6.5. Inženjering tkiva i 3D bioprintanje*

Još jedan fascinantni smjer istraživanja je primjena HA-e u inženjeringu tkiva i 3D bioprintanju. Ti napredni pristupi omogućavaju stvaranje složenih, višeslojnih struktura koje oponašaju prirodnu arhitekturu tkiva, čime se potiče regeneracija i funkcionalno obnavljanje ozlijeđenog tkiva. Kombinacija HA-e s matičnim stanicama i faktorima rasta unutar 3D bioprintanih konstrukata nudi obećavajuće rezultate u liječenju teških rana i defekata tkiva (31).

#### *4.2.6.6. Komercijalni pripravci i buduće primjene*

S obzirom na veliki potencijal HA-e u liječenju rana, tržište komercijalnih pripravaka koji sadrže HA-u nastavlja se širiti. Postojeći proizvodi, kao što su *Hyalomatrix* i *Jaloplast*, već su pokazali kliničku učinkovitost u ubrzavanju zacjeljivanja i smanjenju ožiljaka. Međutim, buduća istraživanja trebaju se usmjeriti na poboljšanje formulacija i proširenje indikacija za ove pripravke, uključujući terapiju kroničnih rana, opekotina i dijabetičkih ulkusa (32).

Budući pravci istraživanja hijaluronske kiseline u zacjeljivanju rana obećavaju daljnji napredak u razumijevanju i primjeni ove biomolekule. Razvoj novih biomaterijala, personaliziranih terapija i naprednih terapijskih sustava s HA-om, zajedno s istraživanjem njezinog regeneracijskog i imunomodulacijskog potencijala, imaju potencijal značajno poboljšati ishode liječenja rana u budućnosti. Ti napori, u kombinaciji s primjenom novih tehnologija kao što su 3D bioprintanje i inženjering tkiva, pozicioniraju HA-u kao ključnu komponentu budućih terapijskih strategija u regenerativnoj medicini.

## 5. ZAKLJUČAK

Hijaluronska kiselina je svestrana molekula s brojnim funkcijama u ljudskom tijelu, uključujući održavanje hidratacije tkiva, poticanje stanične migracije, regulaciju imunskog odgovora i poticanja angiogeneze. Njezina biološka aktivnost ovisi o molekularnoj masi; HA visoke molekulske mase pretežno djeluje zaštitno i strukturno, dok niskomolekularna hijaluronska kiselina ima ključnu ulogu u signalizaciji i imunskim procesima. Te karakteristike čine HA-u nezamjenjivim elementom u procesu zacjeljivanja rana i održavanju tkivne homeostaze.

Razvoj naprednih terapijskih sustava koji uključuju HA, poput hidrogelova i hibridnih materijala u kombinaciji s drugim biopolimerima, otvorio je nove mogućnosti za poboljšanje ishoda liječenja rana. Ti sustavi omogućuju precizniju isporuku HA-e na mjesto ozljede, osiguravajući dugotrajnu hidrataciju, poticanje stanične proliferacije i migracije, što je ključno za učinkovito zacjeljivanje rana. Istraživanja su također pokazala da kombinacija HA-e s drugim bioaktivnim komponentama, poput matičnih stanica i faktora rasta, može dodatno unaprijediti regenerativne procese, čineći terapije još učinkovitijima.

Rad je također obuhvatio detaljan pregled molekularnih mehanizama putem kojih HA djeluje, uključujući njenu ulogu u modulaciji upalnog odgovora, stimulaciji angiogeneze i reorganizaciji izvanstaničnog matriksa. Ta saznanja su ključna za razumijevanje kako se HA može primijeniti u terapijama, osobito u liječenju kroničnih rana, gdje je potrebno potaknuti regeneraciju tkiva i spriječiti trajne ožiljke.

Budući pravci istraživanja trebaju se usmjeriti na daljnje poboljšanje formulacija koje uključuju HA-u, kao i na istraživanje novih primjena ove molekule u područjima kao

što su personalizirana medicina i inženjering tkiva. Napredak u tehnologijama, uključujući 3D bioprintanje, otvara dodatne mogućnosti za razvoj sofisticiranih terapijskih pristupa koji mogu dodatno unaprijediti liječenje rana i drugih medicinskih stanja koja zahtijevaju regeneraciju tkiva.

Zaključno, hijaluronska kiselina predstavlja iznimno vrijednu komponentu u modernoj medicini, s velikim potencijalom za budući razvoj novih terapijskih strategija koje će unaprijediti kvalitetu života pacijenata. Očekuje se da će daljnja istraživanja i razvoj komercijalnih pripravaka dodatno proširiti mogućnosti primjene HA-e, čime će se unaprijediti terapija različitih medicinskih stanja koja zahtijevaju regeneraciju i zacjeljivanje tkiva.

## 6. LITERATURA

1. Valachová K, Hassan ME, Šoltés L. Hyaluronan: Sources, Structure, Features and Applications. *Molecules*. 2024;29(3):739.
2. Garantziotis S, Savani RC. Hyaluronan biology: A complex balancing act of structure, function, location and context. *Matrix Biol*. 2019;78-79:1-10.
3. Vigetti D, Karousou E, Viola M, Deleonibus S, De Luca G, Passi A. Hyaluronan: biosynthesis and signaling. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1840(8):2452-9.
4. Weigel PH, Hascall VC, Tammi M. Hyaluronan synthases. *J Biol Chem*. 1997;272(22):13997-4000.
5. Olczyk P, Komosińska-Vassev K, Winsz-Szczotka K, Kuźnik-Trocha K, Olczyk K. Hialuronian struktura, metabolizm, funkcje i rola w procesach gojenia ran [Hyaluronan: structure, metabolism, functions, and role in wound healing]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2008;62:651-9.
6. Antoszewska M, Sokolewicz EM, Baranska-Rybak W. Wide Use of Hyaluronic Acid in the Process of Wound Healing—A Rapid Review. *Sci Pharm*. 2024;92:23.
7. Neuman MG, Nanau RM, Oruña-Sanchez L, Coto G. Hyaluronic acid and wound healing. *J Pharm Pharm Sci*. 2015;18(1):53-60.
8. Pardue EL, Ibrahim S, Ramamurthi A. Role of hyaluronan in angiogenesis and its utility to angiogenic tissue engineering. *Organogenesis*. 2008;4(4):203-14.
9. Papakonstantinou E, Roth M, Karakiulakis G. Hyaluronic acid: A key molecule in skin aging. *Dermatoendocrinol*. 2012;4(3):253-8.
10. Fallacara A, Baldini E, Manfredini S, Vertuani S. Hyaluronic Acid in the Third Millennium. *Polymers (Basel)*. 2018;10(7):701.
11. Aya KL, Stern R. Hyaluronan in wound healing: rediscovering a major player. *Wound Repair Regen*. 2014;22(5):579-93.
12. Juncan AM, Moisă DG, Santini A, Morgovan C, Rus LL, Vonica-Țincu AL, et al. Advantages of Hyaluronic Acid and Its Combination with Other Bioactive Ingredients in Cosmeceuticals. *Molecules*. 2021;26(15):4429.
13. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound Healing: A Cellular Perspective. *Physiol Rev*. 2019;99(1):665-706.
14. Jiang F, Ramanathan A, Miller MT, Tang GQ, Gale M Jr, Patel SS, et al. Structural basis of RNA recognition and activation by innate immune receptor RIG-I. *Nature*. 2011;479(7373):423-7.
15. Savani RC, Cao G, Pooler PM, Zaman A, Zhou Z, DeLisser HM. Differential involvement of the hyaluronan (HA) receptors CD44 and receptor for HA-

- mediated motility in endothelial cell function and angiogenesis. *J Biol Chem.* 2001;276(39):36770-8.
16. David-Raoudi M, Tranchepain F, Deschrevel B, Vincent JC, Bogdanowicz P, Boumediene K, et al. Differential effects of hyaluronan and its fragments on fibroblasts: relation to wound healing. *Wound Repair Regen.* 2008;16(2):274-87.
  17. Boateng JS, Matthews KH, Stevens HN, Eccleston GM. Wound healing dressings and drug delivery systems: a review. *J Pharm Sci.* 2008;97(8):2892-923.
  18. Frenkel JS. The role of hyaluronan in wound healing. *Int Wound J.* 2014;11(2):159-63.
  19. Stern R, Asari AA, Sugahara KN. Hyaluronan fragments: an information-rich system. *Eur J Cell Biol.* 2006;85(8):699-715.
  20. Schneider HP, Landsman A. Preclinical and Clinical Studies of Hyaluronic Acid in Wound Care: A Case Series and Literature Review. *Wounds.* 2019;31(2):41-8.
  21. Longinotti C. The use of hyaluronic acid based dressings to treat burns: A review. *Burns Trauma.* 2014;2(4):2321-3868.
  22. Esposito G, Gravante G, Filingeri V, Delogu D, Montone A. Use of hyaluronan dressings following dermabrasion avoids escharectomy and facilitates healing in pediatric burn patients. *Plast Reconstr Surg.* 2007;119(7):2346-7.
  23. Carton F, Malatesta M. Nanotechnological Research for Regenerative Medicine: The Role of Hyaluronic Acid. *Int J Mol Sci.* 2024;25(7):3975.
  24. Litwiniuk M, Krejner A, Speyrer MS, Gauto AR, Grzela T. Hyaluronic Acid in Inflammation and Tissue Regeneration. *Wounds.* 2016;28(3):78-88.
  25. Sandri G, Rossi S, Bonferoni MC, Miele D, Faccendini A, Del Favero E, et al. Chitosan/glycosaminoglycan scaffolds for skin reparation. *Carbohydr Polym.* 2019;220:219-27.
  26. Eskandarinia A, Kefayat A, Rafienia M, Agheb M, Navid S, Ebrahimpour K. Cornstarch-based wound dressing incorporated with hyaluronic acid and propolis: In vitro and in vivo studies. *Carbohydr Polym.* 2019;216:25-35.
  27. Shaharudin A, Aziz Z. Effectiveness of hyaluronic acid and its derivatives on chronic wounds: a systematic review. *J Wound Care.* 2016;25(10):585-92.
  28. Zohdi RM, Zakaria ZAB, Yusof N, Mustapha NM, Abdullah MN. Gelam (*Melaleuca spp.*) honey-based hydrogel as burn wound dressing. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:843025.
  29. Gravante G, Sorge R, Merone A, Tamisani AM, Di Lonardo A, Scalise A, et al. Hyalomatrix PA in burn care practice: results from a national retrospective survey, 2005 to 2006. *Ann Plast Surg.* 2010;64(1):69-79.

30. Shu W, Wang Y, Zhang X, Li C, Le H, Chang F. Functional hydrogel dressings for treatment of burn wounds. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021;9:788461.
31. Fayyazbakhsh F, Khayat MJ, Leu MC. 3D-Printed Gelatin-Alginate Hydrogel Dressings for Burn Wound Healing: A Comprehensive Study. *Int J Bioprint.* 2022;8(4):618.
32. Makvandi P, Caccavale C, Della Sala F, Zeppetelli S, Veneziano R, Borzacchiello A. Natural formulations provide antioxidant complement to hyaluronic acid-based topical applications used in wound healing. *Polymers (Basel).* 2020;12(8):1847.