

돼지의 화상 및 피부결손 모델에서 상처 치유과정의 비교

정성필 · 황태식¹ · 송근정² · 신명하¹ · 이성준³

연세대학교 의과대학 응급의학교실, ¹베스티안 부산병원 화상센터, ²성균관대학교 의과대학 응급의학교실, ³베스티안 중앙연구소

Comparison of Wound Healing Process between Burn and Skin Defect in a Porcine Model

Sung Phil Chung, M.D., Tae Sik Hwang, M.D.¹, Keun Jeong Song, M.D.², Myung Ha Shin, M.D.¹ and Sung-jun Lee³

Department of Emergency Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, ¹Burn Center, Bestian Busan Hospital, Busan, ²Department of Emergency Medicine, Seongkyunkwan University College of Medicine, Seoul, ³Bestian Research Center, Deajeon, Korea

Purpose: The purpose of this study was to develop porcine full thickness skin wound healing model of thermal burn and skin defect and to compare wound healing process between them.

Methods: Twelve thermal burns and 12 skin defect wounds were created on the back of 3 domestic pigs. A round shaped heated electric iron was contacted for 30 seconds to develop full thickness burn. Appropriate dressings were applied for 30 days after wounding. Full thickness skin biopsies were obtained for histologic analysis by a pathologist. The amount of wound discharge, the surface area of each wound, and wound culture results were compared between skin defect and burn wound.

Results: Of 12 burn wound sections, 7 (58%) were identified to full thickness dermal injury. Complete wound reepithelialization was seen between postburn days 21 and 28 in both wounds. The initial wound area was smaller in burn than skin defect ($P < 0.001$, $14.4 \pm 0.8 \text{ cm}^2$ vs $22.8 \pm 3.4 \text{ cm}^2$). The wound area of both burn and skin defect was slightly increased for 9 days after wounding and rapidly decreased after that time. The linear advancement length of wound edge was significantly slower in burn ($P = 0.009$, 1.06 ± 0.28 vs $1.48 \pm 0.42 \text{ cm}$). The amount of wound discharge was greater in skin defect than burn ($P = 0.002$, 35.1 ± 8.3 vs $49.5 \pm 11.2 \text{ g}$).

Conclusion: We developed a porcine model of both thermal burn and skin defect. Time for complete reepithelialization was similar but the linear advancement length of wound edge was slower in burn than skin defect wound. (**J Korean Burn**

Soc 2013;16:58-63)

Key Words: Burns, Wound healing, Wound epithelialization, Animal model

서론

화상이나 외상에 의한 피부 결손 창상을 치유하기 위해 거즈를 이용한 전통적인 드레싱 방법에서부터 hydrofiber, hydrocolloid, 폼 드레싱 등의 다양한 방법들이 사용되고 있다. 이러한 창상 치료법들은 임상에 도입되기 전에 동물 실험을 통해 효과 및 안전성을 평가받게 된다. 또한 창상 치유 과정에 대한 기전이나 이상적인 조건에 대한 연구를 위해서는 적절한 동물 모델이 필수적이다.

다양한 동물을 이용하여 화상 및 피부결손 모델을 만들 수 있으나, 돼지를 이용한 모델이 가장 좋다고 알려져 있다. 그 이유는 첫째, 돼지의 피부가 사람과 유사하고 둘째, 피부 면적이 커서 개체당 많은 창상을 만들 수 있으며 셋째, 감염에 저항력이 크다는 장점 때문이다¹⁾. 국내에서도 그 동안 돼지의 화상 모델을 이용한 연구들이 보고되었다^{2,3)}. 또한 돼지에서 전층 피부 결손에 대한 창상 치유의 기전 및 효과를 연구하기 위한 모델도 보고되었다⁴⁾. 화상과 피부결손은 대표적인 창상으로서 유사한 드레싱 방법이 적용되고 있으나 창상의 치유과정을 직접 비교한 연구는 없었다.

저자들은 돼지를 이용하여 전층 화상과 전층 피부 결손을 만들고 창상 치유과정을 비교함으로써 창상 치유기전을 연구하는 표준화된 모델을 수립하여 추가적인 연구의 기반으로 삼고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 동물(animal)

본 연구의 실험은 AAALAC International (Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International) 인증기관인 삼성생명과학연구소 동물 실험윤리위원회의 검토와 승인을 거쳤으며, 위원회의 실험

책임저자 : 황태식, 부산시 북구 화명동 2270-4
☎ 616-852, 베스티안 부산병원 화상센터
Tel: 051-332-7575, Fax: 051-341-7500
E-mail: emhwang1@hanmail.net

동물 관리와 사용에 관한 지침을 준수하며 시행하였다.

2~3개월 수령(25 kg)의 암컷 돼지(mongrel 중형, CV, 국제실험동물센터) 3마리를 실험에 사용하였다. 환경은 18°C와 60%의 습도를 유지하면서 규칙적으로 사료를 먹이고, 물은 자유롭게 섭취할 수 있도록 하였다. 12시간 주기로 점등과 소등을 반복하였다. 피부 및 상처 부위에 추가적인 손상을 주지 않도록 모서리가 둥근 스테인레스 울타리로 만든 우리에 격리해서 사육하였다.

2. 마취 및 진통(anesthesia & analgesic)

Zoletil[®] (Virbac Korea, 대한민국) 5 mg/kg와 Rompun[®] (Xylazine, 바이엘 코리아, 한국) 1 mg/kg을 섞어 귀 뒤쪽 목 근육에 근육하여 마취를 유도하였고, 돼지가 마취되면 체중을 측정하고, 수술실로 옮겨 흡입 마취제 Furane[®]을 사용해서 마취를 유지하였는데, 흡입 마취기를 통해 마취제와 함께 2~3 L/min의 산소를 함께 공급하였고, 흡입 마취기 연결관 사이에 end tidal CO₂ sensor를 부착해서 값을 측정하였다. 수술 침대에는 온열기가 장착되어 있어 실험 진행 과정에 섭씨 39~40°C를 유지했다. 심전도 유도(electrode)를 왼쪽 앞발, 오른쪽 앞발, 왼쪽 뒷발에 붙여 심전도를 모니터링 하였고, 중심 체온 측정을 위해 입을 통해 식도 위치까지 체온 측정 probe를 삽입하였고, 맥박산소 측정기를 귀에 부착해서 산소 포화도를 측정하였고, 귀에 정맥로를 확보하고, 생리식염수(0.9% normal saline[®], 중외제약, 한국)를 연결하였다. 수술 후 통증 조절을 위해서 Metacam (Boehringer Ingelheim, Germany) 0.2 mg/kg를 마취 회복 중 근육하였다.

3. 상처 및 화상(wounding)

마취된 돼지를 옆드린 자세로 눕히고, 등쪽 부위의 털을 깎은 다음 베타딘 용액(Povidone[®])과 알코올(ethyl alcohol)로 소독하였다. 등 부위를 제외한 다른 부위는 소독포로 덮어 주변 부위로부터의 오염을 차단하였다. 피부를 blade #15을 사용해서 4군데에 4×4 cm 크기로 panniculus carnosus까지 전층(두께 약 0.8 cm)으로 제거하여 전층 피부결손을 만들었다. 화상은 직경 2 cm 크기의 원형 인두로 150~180°C로 30초간 접촉하여 유발하였는데, 각각의 부위에 3번씩 원형 화상이 겹쳐지도록 하였다. 상처와 화상 배열은 위치에 따른 변수를 줄이기 위해 서로 마주보도록 하고, 머리쪽에서 엉덩이쪽을 향해 왼쪽, 오른쪽에 각각 한 부위씩 4쌍을 만들며, 드레싱 과정에 삼출액이 번지는 것을 방지하고자 같은 쪽 상처끼리도 4 cm 이상 간격을 유지하였다.

4. 드레싱(dressing)

피부결손과 화상은 멸균 생리식염수를 적신 거즈를 사용해서 삼출액이나 이물질을 닦아내고, 상처 부위에는 첫째 날부터 마지막 날까지 mupirocin (뉴젠팜, 한국)을 도포하고, 그 위에 드레싱 재료를 선택해서 사용하였고, 화상 부위에는 첫째 날은 mupirocin, 둘째 날부터 가피가 형성되어 있는 동안에는 mafede (mefenamic acetate, 한국유니팜, 한국), 가피절제술을 시행한 후에는 다시 mupirocin을 도포하고, 선택한 드레싱 재료를 사용하였다. 피부결손과 화상을 유발하고 삼출액 양은 많은 일주일 동안은 매일 드레싱을 하였고, 2주차에는 삼출액이 줄어들어 2일에 한번, 3주차부터는 일주일에 2번 시행하였다. 드레싱을 하는 과정에도 위에 설명한 마취와 진통 방법을 동일하게 시행하였다.

드레싱 재료는 nylon #3.0으로 일차 봉합을 해서 고정하고, 주변에 Op-site (Smith & Nephew, Hull, UK)를 붙여 삼출액의 누출을 방지했고, 전체적으로 다시 hypafix (BSN medical, Hamburg, Germany)를 붙였고, 마지막은 Peha-haft (Paul Hartman, Heidenheim, Germany)로 마무리하였다. 일차 드레싱(primary dressing) 재료로는 Mepitel One (Moelnlycke Healthcare, Goeteborg, Sweden), Aquacel Ag (Convatec, London, UK), Aquacel (Convatec, London, UK), Acticoat (Smith & Nephew, Hull, UK) 중에서 선택하였고, 이차 드레싱(second dressing) 재료로는 Mepilex (Moelnlycke Healthcare, Goeteborg, Sweden), Mepilex Ag (Moelnlycke Healthcare, Goeteborg, Sweden), Versivas XC (Convatec, London, UK), DuoDerm CGF (Convatec, London, UK) 중에서 선택하였는데, 상처 바닥의 상태와 삼출액 양을 근거로 선택하였다. 4개의 화상 중 두 부위는 화상 후 2일째 blade #15를 사용해서 가피절제술을 시행하였고, 나머지 두 부위는 화상 후 7일째 가피절제술을 시행하였다. 상처의 치료 및 관찰은 수상 후 30일간 시행하였다.

5. 자료 수집 및 분석

상처와 화상에 드레싱 재료를 적용하기 전에 저울로 무게를 측정하고, 다음 드레싱을 하기 위해 재료를 제거한 후 삼출액이 포함된 재료의 무게를 동일 저울로 측정하여 드레싱 재료에 포함되어 있는 삼출액 양을 측정하였다. 카메라로 상처와 화상 부위에 대한 촬영을 하는데, 6×6 cm 크기의 기준틀을 대고 촬영하였고, 기준틀 안의 전체 면적에서 상처 부위 pixel 수를 Image Pro Plus 6.0 (Media Cybernetics, Inc., Silver Spring, MD)으로 계산해서 피부 재생피화에 따른 상처 크기 감소 정도를 측정하였다. 수술 14일째 cotton swab 방법으로 균 배양 검사를 실시하는데, Trypticase soy agar (TSA), Sabouraud dextrose agar

(SDA) 배지를 사용하여 colony count를 시행하였다. 조직 검사 기구(punch biopsy 4 mm, Kai medical, Japan)를 사용해서 조직 생검을 시행하였고, Hematoxylin & Eosin (H&E) 염색을 통해 재상피화 정도를 확인하였다. 조직의 관찰 및 판독은 병리과 전문의에 의해 시행되었다.

화상과 피부결손의 삼출액 양 및 wound edge의 linear advancement 값은 t test로 비교하였다. 배양검사 결과의 비교는 chi square test를 이용하였다. P 값이 0.05 미만인

경우에 통계적 유의성이 있다고 해석하였다.

결 과

3마리의 돼지에 각각 4개씩 총 12개의 화상과 12개의 전층 피부결손을 유발하였다(Fig. 1). 화상 유발 다음날 12개의 화상 부위의 깊이를 조직학적으로 확인한 결과 7군데에서 전층 화상, 나머지 5군데는 진피층이 2/3 가량 침범된 부분

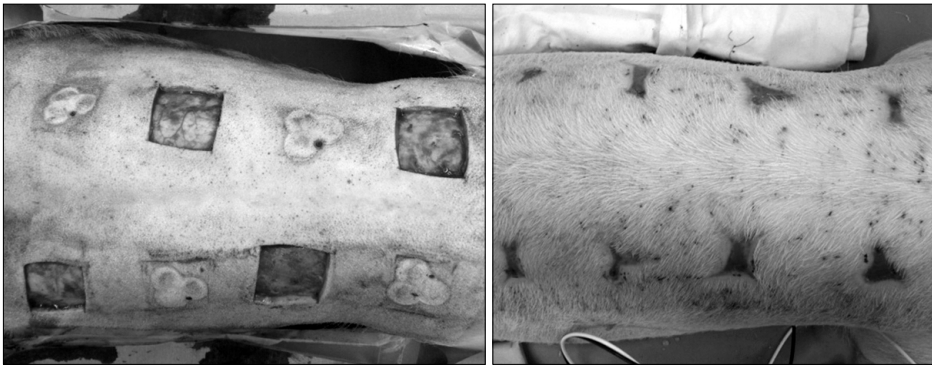


Fig. 1. Photography of burn and skin defect wound at day 0 (left) and at day 28 (right).

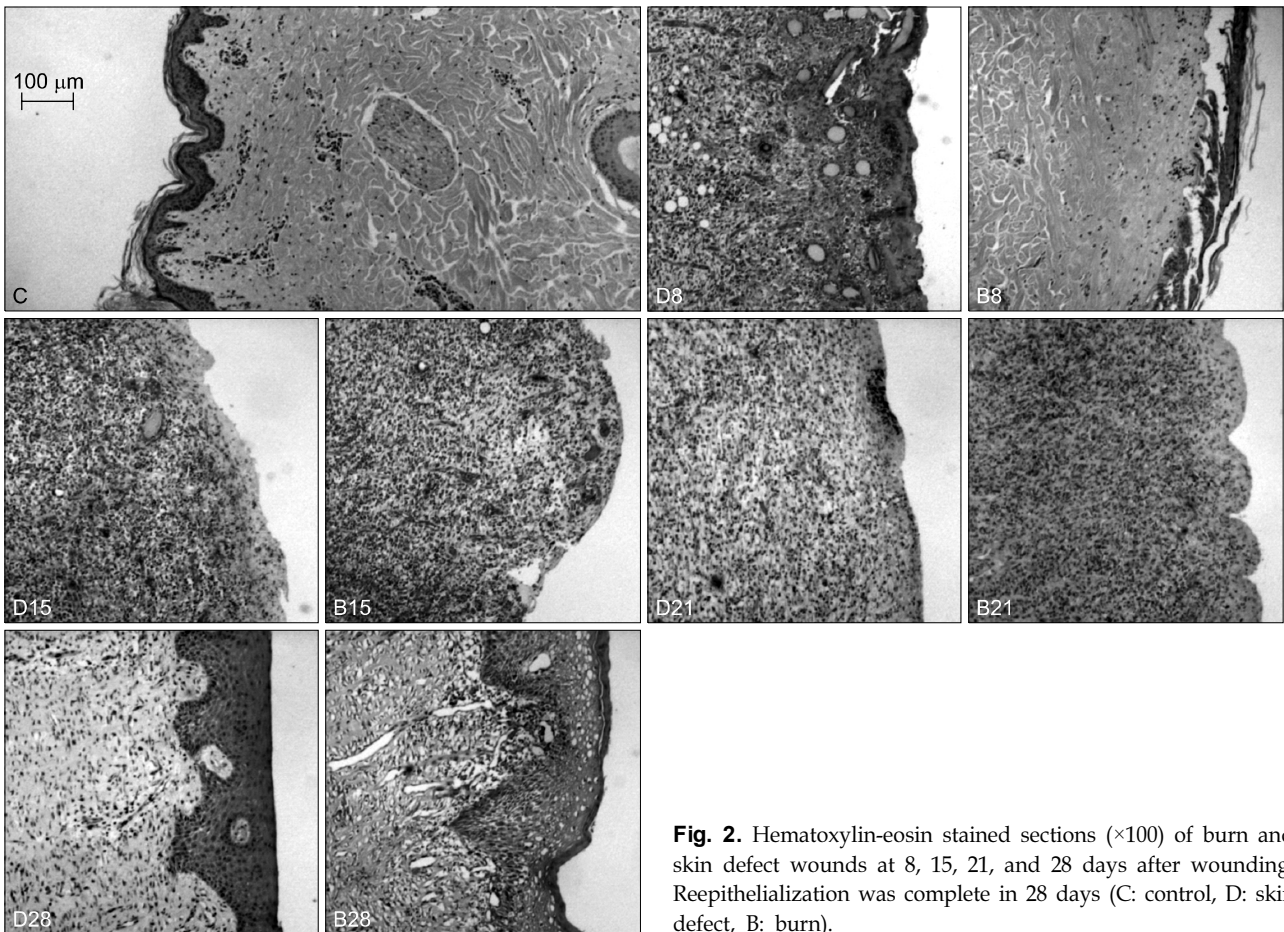


Fig. 2. Hematoxylin-eosin stained sections (×100) of burn and skin defect wounds at 8, 15, 21, and 28 days after wounding. Reepithelialization was complete in 28 days (C: control, D: skin defect, B: burn).

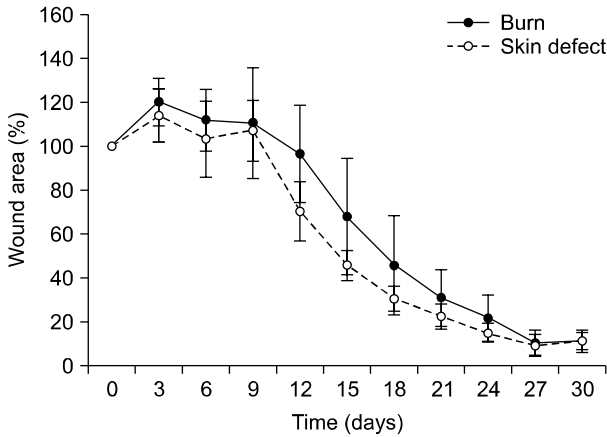


Fig. 3. Comparison of wound area between burn and skin defect (error bar means standard deviation).

층 화상이었다. 조직학적으로 완전한 재상피화는 상처 유발 후 21과 28일 사이에 이루어졌으며 연속적인 조직검사 소견은 Fig. 2와 같다.

유발된 화상의 평균 면적은 $14.4 \pm 0.8 \text{ cm}^2$, 피부 결손의 면적은 $22.8 \pm 3.4 \text{ cm}^2$ 로 피부결손이 넓었다($P < 0.001$). 상처 치유과정이 진행되면서 상처 크기가 감소하였는데, 상처의 면적은 처음 9일간은 처음 상처에 비해 면적이 넓어지는 양상을 보이다가 이후 급격히 감소되었다. 치유된 상처의 폐적(%)을 시간에 따라 비교하면 Fig. 3과 같다. Gilman의 공식을 이용하여 구한 wound edge의 linear advancement 값은 화상 $1.06 \pm 0.28 \text{ cm}$, 상처 $1.48 \pm 0.42 \text{ cm}$ 으로 화상의 치유 속도가 의미있게 느렸다($P = 0.009$).

드레싱에 묻은 삼출액의 무게의 합은 화상이 $35.1 \pm 8.3 \text{ g}$, 피부결손이 $49.5 \pm 11.2 \text{ g}$ 으로 피부결손에서 더 많았다($P = 0.002$). 상처 표면 균 배양 검사 결과는 박테리아 배지(TSA)의 경우 화상 75%, 피부결손 66.7%에서 매우 많음(TNTC)으로 나왔고, 진균 배지(SDA)의 경우 화상 8.3%, 피부결손 33.3%에서 매우 많음(TNTC)으로 나와 통계적인 차이는 없었다($P = 0.132$).

고 찰

저자들은 돼지 모델에서 접촉성 화상과 피부결손을 유발 하였으며 한달 동안 치유 과정을 관찰하였다. 재상피화에 소요되는 기간은 유사하였으나, 화상에 비해 피부결손에서 상처 둘레의 평균 이동속도가 빨랐으며, 삼출액의 양이 많았다.

상처 치유 과정을 연구하기 위한 동물 모델은 매우 다양한 형태가 알려져 있다. 먼저 상피(epidermis)의 치유 모델

로는 tape abrasion 방법, dermatome을 이용한 방법, suction을 이용한 방법 등이 있다⁵⁾. 전층 피부 상처는 panniculus carnosus 전까지 피부층을 제거하는 모델이 사용된다^{4,6)}.

화상의 경우에는 깊이를 조절하기가 어렵기 때문에, 이상적인 화상 모델은 깊이를 예측할 수 있는 균일한 화상을 쉽고 안전하게 만들어 내는 것이다. 먼저 화상을 유발하는 방법에는 저자들이 사용한 것처럼 가열된 물체를 접촉시키는 방식을 많이 사용한다. 끓는 물을 이용하면 다루기가 힘들고 연구자가 화상을 입을 위험이 있기 때문이다. Cuttle 등⁷⁾은 아래가 막으로 제작된 병에 끓는 물을 담아 피부에 접촉시켜 화상을 유발하는 방법을 고안하기도 하였다. 또한 radiant heat을 이용하여 화상을 유발하는 모델도 소개되었다⁸⁾. 저자들은 전기 인두를 사용한 접촉성 화상 모델을 사용하였는데 똑같이 30초씩 접촉을 시켰지만 접촉 과정에서 인두의 온도가 변할 수 있어서 60% (7/12개)에서만 전층 화상이 유발되었다. 본 연구의 경우 처음 유발한 화상은 모두 전층 화상이었던 것을 고려하면 화상을 유발한 후 인두가 달구어질 충분한 시간을 두고 다음 화상을 유발하는 것이 바람직할 것으로 생각된다.

접촉 화상을 유발하는 방식은 일정한 온도의 물에 담가 둔 금속물체를 일정한 시간 동안 중력에 의하여 접촉시키는 형태가 일반적이다. 하지만 이 방법도 접촉 표면의 온도를 균일하게 유지시키지는 못한다고 알려져 있다. 금속 물체를 끓는 물에 담그더라도 표면 온도가 $88 \sim 92^\circ\text{C}$ 밖에 올라가지 않기 때문이다. 또한 끓는 물에 포함된 공기방울이 금속에 달라붙어(cold spot) 부위별로 온도 차이가 발생하게 되어 접촉 부위 전체가 균일한 깊이의 화상이 유발되지 않는다. Gaines 등⁹⁾은 물 대신 polyethylene glycol과 물을 80 : 20으로 혼합한 액체를 끓이면 $99 \sim 103^\circ\text{C}$ 까지 금속 표면의 온도를 올려 균일한 깊이의 화상을 유발할 수 있다고 보고하였다.

접촉에 의한 화상을 유발할 때 접촉면의 압력도 화상의 깊이를 결정하는 중요한 인자로 작용한다¹⁰⁾. Gaines 등⁹⁾은 금속 물체의 무게만으로 압력을 가하는 것보다 스프링으로 일정한 압력을 가할 수 있는 장비를 사용하면 균일한 깊이의 화상을 유발할 수 있다고 보고하였다. 본 연구의 경우 압력을 측정하지 않았으므로 같은 압력이 가해졌다고 볼 수는 없지만 한 명의 연구자가 동일한 방법으로 화상을 유발하였다.

화상의 깊이는 시간에 따라 진행하기도 한다. 부분층(partial thickness) 화상은 많은 경우 처음 며칠 동안에 전층(full thickness) 화상으로 진행된다. Singer 등¹¹⁾은 80도로 가열된 알루미늄 바를 20~30초 접촉시키면 화상 1시간 후

에는 각각 36%와 60%의 부분층 화상이 유발되나 치료 도중 전층 화상으로 진행되었다고 보고하였다. Papp 등¹²⁾도 100°C 금속을 돼지 배쪽에 1초간 접촉하면 superficial, 3초는 partial thickness, 9초는 full thickness 화상을 유발하는데, 3초의 경우 48시간까지, 9초의 경우 24시간까지 화상의 진행이 관찰된다고 하였다. 본 연구의 경우에는 화상 유발 후 2일째에 첫 조직검사를 시행하여 초기 화상이 시간이 지나면서 진행되었는지에 대해서는 확인하지 못하였다.

상처 치유의 중요한 단계 중 하나로 재상피화(reepithelialization)가 있다. 임상적으로 상처 부위가 말라 보이고 얇은 막으로 덮혀 있으면 재상피화가 진행된 것으로 판단하지만, 재상피화가 진행되지 않은 채 fibrin 막이 상피처럼 보이는 경우도 있다고 한다. 이처럼 재상피화 여부를 육안적으로 평가하는 것은 정확하지 않다고 한다. Singer 등¹³⁾은 재상피화에 대한 육안적인 평가가 평가자간에는 일치도가 높을지라도 조직학적인 평가 결과와는 일치도가 0.25 정도로 낮다고 보고하였다. 본 연구에서 화상 후 8일째에는 염증세포들의 침윤이 관찰되기 시작하였고, 15일째에는 섬유모세포의 분화 및 angiogenesis가 활발히 관찰되었다. 상처의 들레부터 재상피화가 진행되면서 상처의 면적이 감소하였으며, 28일째에는 염증세포의 침윤은 현저히 감소되고 epidermis와 함께 basal layer의 굴곡이 관찰되어 재상피화가 완료되었음을 알 수 있었다. 그러나 조직검사 시점인 21과 28일 사이에 재상피화가 완료되었을 것으로 추정할 뿐 정확한 재상피화 완료 시점을 판단하기는 어려웠다. 참고로 상피화된 부분의 면적을 측정하는 방법으로 상처 전체를 excision 하여 desmosome 단백질을 소화시키는 dispase에 하룻밤 담가두면 상피층이 진피층과 분리되어 재상피화가 완료되지 않으면 상피가 없는 부분에 구멍이 관찰된다고 한다⁹⁾.

상처 치유의 또 다른 중요한 과정은 수축(contraction)에 의한 상처 표면적의 감소이다. 저자들은 화상과 피부결손 상처의 치유 속도를 비교하고자 상처의 면적을 측정하였다. 상처의 평균 면적은 수상 후 9일까지는 오히려 증가하는 양상을 보였으며, 이후 빠른 속도로 감소하는 양상을 보였다. 저자들은 4×4 cm의 피부 결손을 유발하였으나 상처가 벌어지는 효과로 면적은 16 cm²보다 넓게 측정되었다. 화상의 경우 가피절제술을 시행한 후에 마찬가지로 상처가 벌어지는 효과가 관찰되었다. 본 연구에서는 화상에 대해 2일째 또는 7일째 가피절제술을 시행하였기 때문에 면적으로 증가가 9일까지 관찰되는 결과를 가져왔을 것으로 생각된다. 상처 치유 속도를 측정하기 위한 여러 가지 방법이 제안되었는데, 상처 치유 과정을 그래프로 표시하여 궤도(trajecory)를 비교하거나 새로운 상처 치료방법의 예후를

예측하기도 한다¹⁴⁾. 절대 면적의 감소치를 비교하는 방법은 면적이 큰 상처가 빠르게 치유되는 것처럼 보일 수 있는 반면, 면적 감소분의 %를 비교하는 방법은 작은 상처가 빨리 치유되는 것처럼 보일 수 있다고 한다¹⁵⁾. 이를 극복하기 위하여 제시된 방법이 wound edge의 linear advancement를 나타내는 Gilman의 공식인데, 상처 면적의 차이를 평균 둘레로 나눈 값으로 정의된다¹⁶⁾. 즉, 해당 기간 동안 상처 둘레가 평균적으로 이동한 거리를 의미한다. 계산 결과 한 달 동안 화상은 1.06±0.28 cm, 피부 결손은 1.48±0.42 cm 이동하여 화상의 치유 속도가 느린 것으로 나타났다(P=0.009).

본 연구에는 몇 가지 제한점이 존재한다. 첫째, 화상과 피부결손의 치유과정을 비교하고자 하였으나 두 상처의 면적을 동일하게 하지 못하였다. 대신 면적의 비교는 처음 면적을 기준으로 감소된 비율을 비교하였다. 화상의 표면적이 작았지만 치유 속도가 느리고 삼출액의 양은 더 적었다. 둘째, 화상 유발 과정이 표준화되지 못하였다. 특히 전기인두의 표면 온도를 측정하지 않았으며 일부에서 부분층 화상이 유발된 것으로 보아 인두의 온도가 일정하게 유지되지 않았을 것으로 추정된다. 화상 모델에서는 유발 기구의 표면 온도를 표준화하는 것이 매우 중요하므로 이 과정에 대한 보완이 필요할 것으로 생각된다. 셋째, 저자들은 상처의 삼출액 정도, 감염 의심 소견 등에 따라 드레싱 재료를 선택해서 사용하였으므로 모든 상처를 동일한 드레싱을 적용하지 않았다. 그렇지만 치유 속도는 드레싱 방식에 따라 영향을 받을 수도 있다. 돼지의 전층 피부결손 모델에서 dry, moist 드레싱 보다 wet 드레싱 환경에서 치유 속도가 빨랐다고 한다⁶⁾.

결 론

저자들은 돼지를 이용하여 화상과 피부 결손 모델을 만들고 창상 치유과정을 관찰하였다. 상처의 면적은 처음에 면적이 넓어지는 양상을 보이다가 10일 이후 급격히 감소되었으며, 피부 결손의 치유 속도가 화상 보다 빠르고 삼출액의 양이 많은 것으로 나타났다. 앞으로 피부결손 및 화상 모델을 이용한 상처 치유 과정 및 치료 효과에 대한 추가 연구가 필요하다.

REFERENCES

- 1) Singer AJ, McClain SA. A porcine burn model. *Methods Mol Med.* 2003;78:107-119.
- 2) Park S, Son D, Park K, Han K. A standardized model of

- partial thickness burn in domestic pig. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg.* 2004;31:707-713.
- 3) Son DG, Choi TH, Kwon SY. The change of burn depth within 24 hours after burn in the standardized burn model. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg.* 2008;35:373-378.
 - 4) Kim H, Son D, Choi TH, Jung S, Kwon S, Kim J, et al. Evaluation of an amniotic membrane-collagen dermal substitute in the management of full-thickness skin defects in a pig. *Arch Plast Surg.* 2013;40:11-18.
 - 5) Paddock HN, Schultz GS, Mast BA. Methods in reepithelialization. A porcine model of partial-thickness wounds. *Methods Mol Med.* 2003;78:17-36.
 - 6) Svensjö T, Pomahac B, Yao F, Slama J, Eriksson E. Accelerated healing of full-thickness skin wounds in a wet environment. *Plast Reconstr Surg.* 2000;106:602-612.
 - 7) Cuttle L, Kempf M, Phillips GE, Mill J, Hayes MT, Fraser JF, et al. A porcine deep dermal partial thickness burn model with hypertrophic scarring. *Burns.* 2006;32:806-820.
 - 8) Gurfinkel R, Singer AJ, Cagnano E, Rosenberg L. Development of a novel animal burn model using radiant heat in rats and swine. *Acad Emerg Med.* 2010;17:514-520.
 - 9) Gaines C, Poranki D, Du W, Clark RA, Van Dyke M. Development of a porcine deep partial thickness burn model. *Burns.* 2013;39:311-319.
 - 10) Singer AJ, Taira BR, Anderson R, McClain SA, Rosenberg L. Does pressure matter in creating burns in a porcine model? *J Burn Care Res.* 2010;31:646-651.
 - 11) Singer AJ, Hirth D, McClain SA, Crawford L, Lin F, Clark RA. Validation of a vertical progression porcine burn model. *J Burn Care Res.* 2011;32:638-646.
 - 12) Papp A, Kiraly K, Härmä M, Lahtinen T, Uusaro A, Alhava E. The progression of burn depth in experimental burns: a histological and methodological study. *Burns.* 2004;30:684-690.
 - 13) Singer AJ, Hirth D, McClain SA, Clark RA. Lack of agreement between gross visual and histological assessment of burn reepithelialization in a porcine burn model. *J Burn Care Res.* 2012;33:286-290.
 - 14) Robson MC, Hill DP, Woodske ME, Steed DL. Wound healing trajectories as predictors of effectiveness of therapeutic agents. *Arch Surg.* 2000;135:773-777.
 - 15) Jessup RL. What is the best method for assessing the rate of wound healing? A comparison of 3 mathematical formulas. *Adv Skin Wound Care.* 2006;19:138-147.
 - 16) Gilman TH. Parameter for measurement of wound closure. *Wounds.* 1990;3:95-101.