

TOPIKAL NİTROFURAZON UYGULAMASININ KISMİ KALINLIKTA YARA İYİLEŞMESİNE ETKİSİ

EFFECT OF TOPICAL NITROFURAZON APPLICATION ON PARTIAL THICKNESS WOUND HEALING

*Neşe Kurt Özkaya, **Nazım Gümüş, ***Sarper Yılmaz, ****Bekir Levent Mesci, *****Ziynet Çınar

* Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği, VAN

** Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği, ADANA

*** Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi AD, SİVAS

**** Cumhuriyet Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, SİVAS

***** Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İstatistik AD, SİVAS

ÖZET

Giriş: Bu deneysel çalışmada; klinikte sık kullanılan bir topikal antibakteriyel olan nitrofurazonun, kısmi kalınlıkta yara iyileşmesi üzerindeki etkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Deneyde toplam 40 adet erkek Wistar ratı, sekizerli 5 gruba ayrılarak kullanıldı. Hidrocerrahi cihazı ile ratların sırtında 4x4cm² lik kısmi kalınlıkta yara oluşturulup, topikal olarak her gün I. gruba nitrofurazon, II. gruba rifampisin, III. gruba nitrofurazon-rifampisin, IV. gruba (I. kontrol grubu) basitrasin-neomisin kombinasyonu ve V. gruba (II. kontrol grubu) serum fizyolojik kullanılarak pansuman yapıldı. Yaraların yüzey alanları 3, 6, 9, 12. günlerde ölçüldü. Ayrıca yaraların iyileşme süresi gün olarak belirlendi.

Bulgular: Ortalama iyileşme süresi, I. grupta 12,75 ± 0,88 gün, II. grupta 11,75 ± 1,03 gün, III. grupta 11,37 ± 1,18 gün, IV. grupta 11,62 ± 0,91 gün ve V. grupta ise 12,12 ± 0,83 olarak bulundu. İyileşme süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Gruplar arasında yara yüzey alanı kıyaslandığında tüm ölçüm günlerinde anlamlı fark bulundu.

Sonuç: Nitrofurazon kısmi kalınlıktaki rat yaralarında iyileşmeyi geciktirmemiştir. Ancak iyileşme sürecinde yara yüzeyi diğer ajanlara kıyasla daha büyüktür. Rifampisin ile karıştırıldığında bu etki yok olmuştur. Buna göre, günlük klinik pratikte nitrofurazon tek başına dikkatle, rifampisin ile karıştırılarak daha güvenli ve etkili olarak kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: kısmi kalınlıkta yara, topikal uygulama, nitrofurazon, yara iyileşmesi

ABSTRACT

Introduction : In this experimental study, the effect of nitrofurazon which is a clinically frequently used topical antibacterial agent, on partial thickness wound healing was investigated.

Materials and Methods: In this experiment, a total of 40 rats were divided into 5 groups, each of which contained 8 rats. After a partial thickness skin wound in 4x4cm² size was created by using hydrosurgery device on the back of the rats, daily dressing was made by using topical application of nitrofurazon in group 1, rifampicin in group 2, nitrofurazon-rifampicin combination in group 3, bacitracin-neomycin combination in group 4 (1st control group) and saline solution in group 5 (2nd control group). Surface areas of wounds were measured on the 3rd, 6th, 9th, and 12th days. Also, duration of wound healing was determined in terms of days.

Results: The mean wound healing time was found to be 12,75 ± 0,88 days in group 1, 11,75 ± 1,03 days in group 2, 11,37 ± 1,18 days in group 3, 11,62 ± 0,91 days in group 4 and 12,12 ± 0,83 days in group 5. There was no statistical difference between healing times. When compared the wound surface areas of groups, statistically significant difference were found in all measurement days.

Conclusion: Nitrofurazon didn't cause any delay in the healing of partial thickness rat wounds, but it left the wound surface area larger than the other agents during the healing period. This effect disappeared in combination with rifampicin. As a result, sole nitrofurazon can be used carefully in daily clinical practice, and can be used safer and more effective in combination with rifampicin.

Keywords: partial thickness wound; topical application; nitrofurazon; wound healing

GİRİŞ

Günümüzde topikal antibiyotik içeren pomad ve kremler basit sıyrık, postoperatif kesi yeri bakımı ve deri enfeksiyonlarından, defektif yara bakımına kadar birçok yaranın tedavisi için kullanılmaktadır. Topikal antibiyotikler yanıklar, ülserler ve granüle yaralar gibi tedavi öncesi yüksek pozitif kültür oranına sahip akut ve kronik yaraların bakteriyel yükünü azaltarak, bakteriyel kolonizasyonun yara iyileşmesi üzerindeki olumsuz

etkisini ortadan kaldırıp, iyileşmeyi ve epitelizasyonu hızlandırmaktadırlar. Ayrıca sistemik antibiyotik ihtiyacını da azaltabilmektedirler.^{1,2} Açık yaralarda topikal antimikrobiklerin kullanımı sonrası, yaradaki bakteri sayısı azalırken, ilacın yara iyileşme hızı ve epitelizasyona etkisinin bilinmesi gereklidir. Çünkü kimi ajanların yara iyileşmesi ve epitelizasyonu geciktirdiği iyi bilinmektedir.³

Ülkemizde yara bakımında sıklıkla kullanılan topikal antibakteriyel ajanlardan nitrofurazonun tek başına uygulandığında tam kat yara iyileşmesini geciktirdiği, ancak rifampisin ile birlikte kullanıldığında bu etkinin kaybolduğu bildirilmektedir.⁴ Bu çalışmada, deneysel şartlarda topikal olarak uygulanan nitrofurazonun, kısmi kalınlıkta yara iyileşmesine olan etkisi araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, ağırlıkları 280-300 gr arasında değişen, 5,5 aylık, toplam 40 adet erkek Wistar ratı sekizerli 5 gruba ayrılarak kullanıldı. Deney öncesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan onay alındı. Deney sırasında hayvanlar ayrı kafeslere koyulup, yiyecek ve suya serbest erişimleri sağlandı. Işık ritmi 12 saat gündüz ve 12 saat gece olacak şekilde temin edildi.

Deneyde genel anestezi subkutan yoldan verilen 3 mg/kg xylazin hydrochlorid (Rompun %2, Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti., İstanbul) ve 90 mg/kg dozunda ketamin hidroklorür (Ketalar, EWL Eczacıbaşı Warner Lambert İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş., İstanbul) karışımı ile sağlanırken, ameliyat sonrası analjezi için carprofen 4mg/kg 3 gün süre ile verildi.

Anestezi sağlanmasının ardından, ratların sırt tüyleri elektrikli tıraş makinesi ile kısaltıldı. Ardından ıslak şekilde tıraş bıçağı ile tıraşlanıp, tüy dökücü krem (Lapiden krem, C&B kozmetik) uygulaması sonrası temizlendi. Povidon-iyodin ile cerrahi alan antisepsisi yapıldı ve steril bir kalem ile 4x4cm² lik kare şeklindeki bir alan rat sırtına çizildi (Şekil 1). Esnek rat sırt derisi elle gerdirilerek sabitlendi, ardından işaretli alan Versajet Hydro-surgery System (Smith & Nephew, Hull, UK) cihazının 45 derece açılı, 14 mm başlığı (Versajet Hydro-surgery System Handpiece) ile ve 10 hızında, dominant elle, sabit basınç uygulayarak, 15 kez sağa sola hareket ettirilerek kısmi kalınlıkta deri yarası oluşturuldu. Yaraların her birinin alanı toplam 16 cm² idi.

Ratların sırtında yer alan yaralara pansuman için, grup I' de nitrofurazon (Furacin, Zentiva Sağlık Ürünleri İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş., Lüleburgaz), grup II' de rifampisin (Rifocin, Aventis Pharma Sanayi ve Ticaret A.Ş., İstanbul), grup III' de nitrofurazon ve rifampisin ampulün gazlı beze emdirilmesi ile oluşan karışım, grup IV' de

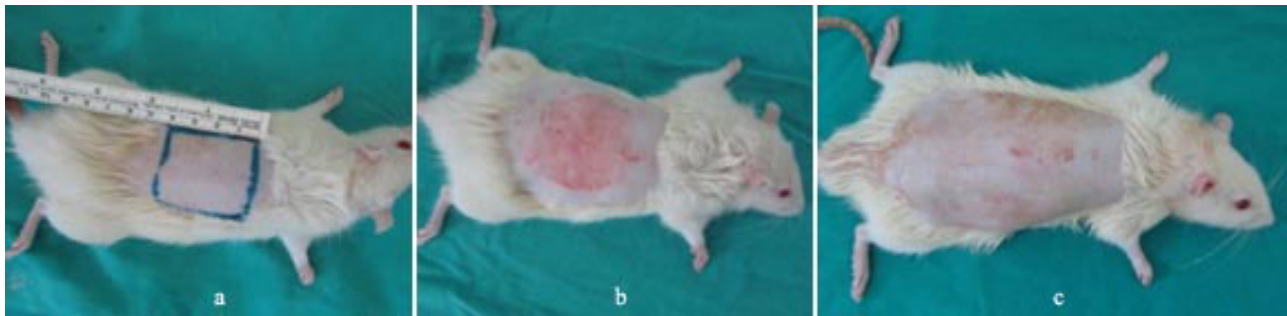
(kontrol grubu 1) basitrasin + neomisin sülfat (Thiocilline, Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş., İstanbul) ve grup V' de (kontrol grubu 2) serum fizyolojik uygulandı.

Yara bakımında steril gazlı bezlerden hazırlanan 8x4 cm ebadında 8 adet gaz tampon, I. grupta 1 tüp nitrofurazon emdirilerek (nitrofurazon pomad %2 56gr, her bir rat için yaklaşık 7gr.), II. grupta 2 ampul 250 mg rifampisin emdirilerek (her bir rat için yaklaşık 62mg), III. grupta 1 tüp nitrofurazon ve 2 ampul 250 mg rifampisin emdirilerek (her bir rat için yaklaşık 7gr nitrofurazon pomad + 62 mg rifampisin), IV. grupta 2 tüp basitrasin-neomisin emdirilerek (Thiocilline 30 gr pomad, her bir rat için yaklaşık 7,5 gr) ve V. grupta serum fizyolojik ile ıslatılarak, her bir parça bir rat yarasına serildi. Üzerlerine kuru steril gazlı bez koyulup kapatılarak pansuman yapıldı. Pansumanlar günlük olarak değiştirildi.

Oluşturulan yaraların iyileşme seyri takip edildi. Yara boyutları bir şeffaf asetat üzerine çizilerek 3, 6, 9 ve 12. günlerde hesaplandı. Ayrıca, yaraların iyileşme zamanı gün olarak belirlendi. Çizilen yara alanlarının hesaplanmasında Corel Draw X5 ve Golden Software Didger 3 programları kullanıldı. Asetat çizimleri tarayıcı arayıcılığıyla 1/1 ölçekte bilgisayar ortamına aktarıldı. Elde edilen JPG formatındaki dosyalar, vektörel bir çizim programı olan Corel Draw X5 programında, her bir yara alanı kapalı eğri şeklinde çizilerek, DXF dosya biçiminde kaydedildi. Bu dosyalar jeolojik sayısalştırma amacıyla kullanılan Didger 3 yazılımında açılarak, her bir kapalı eğrinin, yani yaranın alanı cm² cinsinden hesaplandı. Gruplarda üç günde bir bu işlem tekrarlanıp, yara boyutları ölçüldü ve ortalama alanlar hesaplandı (Şekil 2). Ardından birbiriyle kıyaslandı.

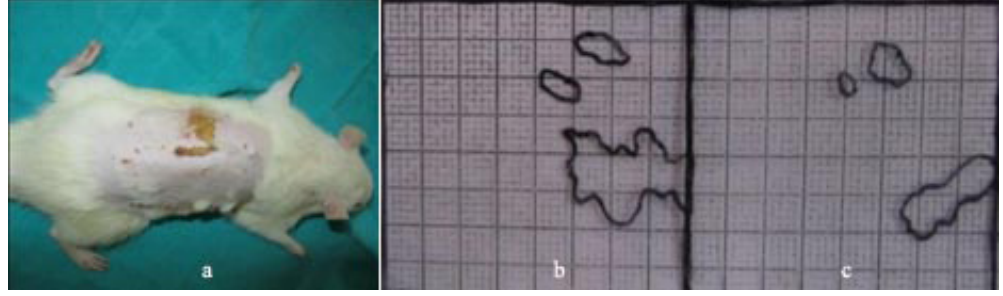
Yara iyileşmesini saptamada son nokta olan reepitelizasyon tespiti için, Gruber' in tanımladığı 'kabuk olmaksızın yüzeyin pembe görünümü' bu çalışmada kullanıldı (7). Bu görünümün elde edildiği gün, yaranın iyileştiği gün olarak kabul edildi (Şekil 2). Ardından gruplarda ortalama iyileşme süresi bulundu ve gruplar arasında kıyaslandı.

Çalışmanın verileri SPSS 14.0 programında, Kruskal-Wallis Testi ve Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.



Şekil 1. Deneyin planlanması ve uygulaması. a. Yara oluşturulacak alanın rat sırtında işaretlenmesi. b. Kısmi kalınlıkta deri yarası oluşturulması. c. Epitelizasyonun tamamlandığı yara görünümü

Şekil 2. Yara alanları ölçülürken, rat sırtındaki yara bölgeleri şeffaf asetata kapalı alanlar şeklinde aktarıldı. a. Sırt yarası görülüyor. b. 6. günde çizilen yara alanı. c. 9. günde çizilen yara alanı görüntüsü



BULGULAR

Ortalama iyileşme süresi, I. grupta $12,75 \pm 0,88$ gün, II. grupta $11,75 \pm 1,03$ gün, III. grupta $11,37 \pm 1,18$ gün, IV. grupta $11,62 \pm 0,91$ gün ve V. grupta ise $12,12 \pm 0,83$ olarak bulundu (Tablo1). Grupların iyileşme süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Fakat en uzun iyileşme süresi 1. gruba (nitrofurazon) aitti. Serum fizyolojik ile kıyaslandığında rifampisin, nitrofurazon-rifampisin kombinasyonu ve basitrasin-neomisin kombinasyonu uygulanan grupların daha kısa sürede iyileştiği görüldü (Şekil 3).

Gruplar arasında 3.gün yara yüzey alanı kıyaslandığında anlamlı fark bulundu ($p=0,001$). Grup I ile II,III, IV ve V arasında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p<0,05$). Grup V ile I, II, III, IV arasında yine anlamlı fark bulunurken, diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Gruplara ait 6. gün yara alan değerleri karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Alan değerleri ikişerli karşılaştırıldığında; grup I ile grup IV ve V arası, grup II ile IV ve V arası, grup III ile grup V arası farklılık önemli bulunurken diğer gruplar arası fark önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$). Gruplara ait 9. gün alan değerleri karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,05$). Alan değerleri ikişerli karşılaştırıldığında ise, grup I ile grup III, IV, V arası farklılık önemli bulunurken, diğer gruplar arası fark önemsiz bulunmuştur ($p>0,05$) (Tablo 2). Yaralarda epitelizasyonun tamamlanması nedeniyle, gruplarda istatistiksel olarak kıyaslanacak 3 ya da daha fazla değer bulunamadığından, 12. güne ait istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır (Şekil 4).

TARTIŞMA

Sistemik antibiyotik uygulaması ile karşılaştırıldığında topikal antibiyotik kullanımı birçok avantaja sahiptir. Kolay kullanılması, sistemik toksisitesi olmaması, yara yüzeyinde yüksek antibiyotik konsantrasyonu sağlanması, sistemik antibiyotik ihtiyacını azaltması ve antibiyotik direnci gelişimini önlemesi bunlardandır (5). Bunun yanı sıra, lokal aşırı duyarlılık, kontakt dermatit gelişimi ve doğru dozajı ayarlama zorluğu gibi dezavantajları da vardır. Topikal ajanlar kontamine yaralarda bakteri sayısını azaltmakta çok etkili iken, yara iyileşme sürecindeki olumsuz etkileri tartışılmalıdır.^{6,7}

Nitrofurazon (Furacin®, Furaderm®, Dermikolin®)

ülkemizde klinik ve polikliniklerde muhtemelen kolay ulaşılması ve ekonomik olması nedeniyle yara bakımında yaygın olarak kullanılan bir ajandır. Etkenin deneysel eksizyonel yaraların iyileşmesini geciktirdiği belirtilirken, invitro toksisite testlerinde keratinositlere karşı sitotoksik olmadığı fakat keratinositlerin migrasyon ve mitoz yeteneklerinin yok ettiği bildirilmiştir.^{4,6,8} Nitrofurazonun hücresel etkisini araştıran bir doku kültürü çalışması insan hücrelerinde doz bağımlı toksik etki gösterdiğini ifade etmiştir.⁹ Nitrofurazonun tek başına kullanımı sonrası yara iyileşmesini geciktirme ve alerjik reaksiyonlara neden olma potansiyeli bilinse de, bu durumun yalnız bu ilaca özgün olmadığı tahmin edilebilir. Yılmaz yaptığı klinik çalışmada alerjik reaksiyon oranının %2 olduğunu ve bunların çok ciddi reaksiyonlar olmadığını belirtmiş ve topikal kullanımdaki avantajlarını vurgulamıştır.¹⁰

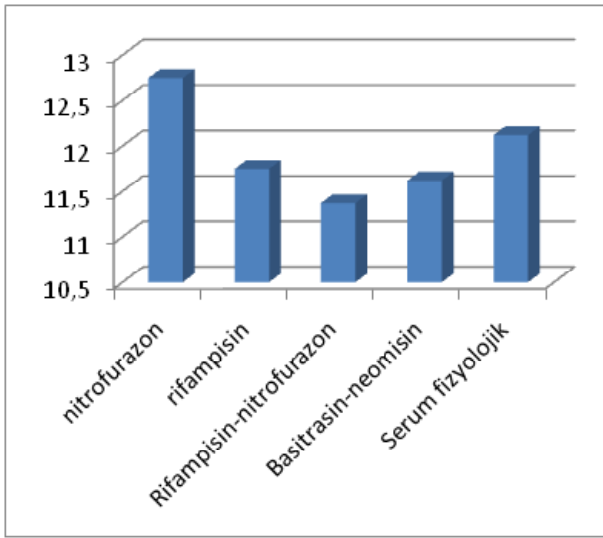
Topikal antibakteriyel ajanlara karşı bakteriyel direnç gelişimi bilinmekle birlikte, 50 yıla yakın klinik kullanımdan sonra, nitrofurazona karşı ciddi bir direnç gelişimi görülmemiştir.^{11,12} Bunun nedeni muhtemelen nitrofurazonun bakterilerin karbohidrat metabolizması enzimlerini birkaç basamakta inhibe etmesidir.¹²

Rifampisin ülkemizde yara ve yanık tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Etkende ve akıntılı yaralarda topikal olarak, hem enfeksiyonu önlemede hem de bakım amaçlı sık kullanılmasına rağmen, topikal kullanımı konusunda fazla çalışma olmaması ve nitrofurazon ile kombinasyonunda sinerjistik etki yaratması nedeniyle bu araştırmaya dahil edildi.¹³ Nitrofurazon ve rifampisin birlikteliği ile nitrofurazonun normalde etkili olmadığı pseudomonas türleri kombinasyonun antibakteriyel spektrumu içerisine dahil edilirken, rifampisine tedavi sırasında sekonder direnç gelişimi de önlenilmektedir.^{13,14} Yapılan bir invitro çalışmada, nitrofurazon- rifampisin kombinasyonunun S. aureus ve S. epidermidis'e karşı 1000 kat, MRSA ya karşı 100 kat daha etkili olduğu, dolayısıyla bu mikroorganizmalara karşı güçlü bir sinerjistik etki gösterdiği saptanmıştır.¹⁵

Sık kullanılan bir diğer kombinasyon basitrasin-neomisin, bu çalışmada kontrol grubunda kullanıldı. Alerji ve iyileşmeye etkisi nedeniyle kullanımı sorgulanan nitrofurazonun bu özellikleri, neomisin ve basitrasin kombinasyonunda da görülmektedir. Aşırı duyarlılık ve hatta nadiren anafilaksi gelişimi, kombine kullanım ile oluşan çapraz duyarlılık reaksiyonu ve uzun süre kul-

Tablo I. Gruplara göre yaraların klinik olarak saptanan ortalama iyileşme süreleri (gün). [Ort: Ortalama, SD: Standart sapma, N+R: Nitrofurazon + Rifampisin, B+N: Basitrasin + Neomisin. KW= 8,12; p=0,087]

Denek No	Grup 1 (Nitrofurazon)	Grup 2 (Rifampisin)	Grup 3 (N+R)	Grup 4 (B+N)	Grup 5 (Salin)
1	12	11	11	13	11
2	14	12	13	11	11
3	13	13	10	12	12
4	13	10	11	12	13
5	13	11	13	10	12
6	13	12	12	12	13
7	13	12	10	11	12
8	11	13	11	12	13
ORT±SD	12,75±0,88	11,75±1,03	11,37±1,18	11,62±0,91	12,12±0,83

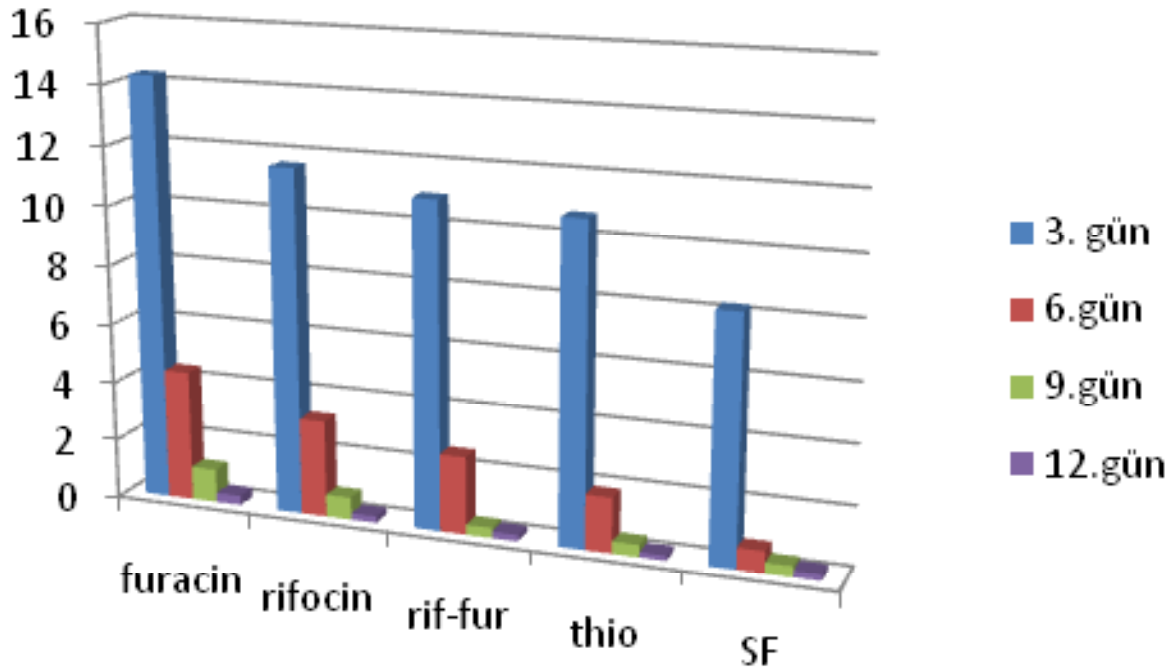


Şekil 3. Antibakteriyel etkisi altında yaraların ortalama iyileşme sürelerinin (gün olarak) görünümü

Tablo II. Gruplarda günlere göre ortalama yara alanı büyüklükleri ve istatistiksel kıyaslaması

[*: Ortalama yara alanı (cm²) ± standart sapma]

Gruplar	Yara alanı* 3.gün	Yara alanı* 6.gün	Yara alanı* 9.gün
Grup I	14,29 ± 0,49	4,42 ± 1,67	1,32 ± 0,48
Grup II	11,62 ± 1,35	3,26 ± 1,28	0,74 ± 0,56
Grup III	10,97 ± 1,15	2,61 ± 0,86	0,34 ± 0,31
Grup IV	10,74 ± 1,48	1,86 ± 1,59	0,41 ± 0,22
Grup V	8,26 ± 1,06	0,74 ± 0,56	0,35 ± 0,11
Sonuç	KW = 29,09 p=0,001	KW = 22,42 p=0,001	KW = 13,98 p=0,001



Şekil 4. Grupların ortalama yara alanlarının (cm²) günlere göre karşılaştırmalı görünümü

lanım ile oluşan ve yaşla birlikte artan alerjik reaksiyon riskleri bildirilmektedir.^{16,17}

Bu çalışmada, nitrofurazon ve rifampisin ratlarda oluşturulan kısmi kalınlıkta doku defektlerinin iyileşmesi üzerine etkisi hem ayrı ayrı, hem de birlikte kullanımlarında araştırılmıştır. Gruplarda iyileşme süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamazken, yara yüzey alanları arasında anlamlı fark görülmüştür. Nitrofurazonun kısmi kalınlıkta yara epitelizasyon süresine olumsuz etkisi saptanmamıştır. Fakat nitrofurazon ile diğer gruplar arasında yara yüzey alanı ölçümünde anlamlı fark bulunmuştur. Ancak rifampisin ile kombinasyonu bu etkiyi ortadan kaldırmıştır. Bu durum muhtemelen Geronemius ve Smoot tarafından belirtilen, nitrofurazonun keratinositlerin migrasyon ve mitoz yeteneğini bozduğu iddiasını desteklemektedir.^{6,8} Bir çalışmada, nitrofurazonun ratlarda tam kat yara iyileşmesini geciktirdiği, ancak rifampisin ile birlikte kullanıldığında bu etkinin kaybolduğu gösterilmiştir.⁴ Çalışmamızda farklı olarak, etkenin kısmi kalınlıkta yara iyileşmesini geciktirmediği bulunmuştur. Gruplar arasında yara iyileşme süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış olması, ajanların yara iyileşmesine etkilerinin benzer olduğunu düşündürmektedir.

SONUÇ

Bu deneyde, nitrofurazonun kısmi kalınlıkta rat yaralarında iyileşme süresini uzatmadığı, ancak iyileşme sürecinde yara yüzeyini daha geniş bıraktığı görülmüştür. Diğer ajanlar uygulandığında yada rifampisin ile karıştırıldığında, yara daha hızlı küçülmüştür. Buna göre, nitrofurazonun klinikte kısmi kalınlıkta yaralarda ihtiyat ile kullanılması gerektiği, ancak rifampisin ile karıştırılarak daha güvenli kullanılabileceği söylenebilir.

Dr. Nazım GÜMÜŞ

Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniği, ADANA
E-posta: gumus1970@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Mack RM, Cantrell JR. Quantitative studies of the bacterial flora of open skin wounds: the effect of topical antibiotics. *Ann Surg.* 1967;166: 886-95.
2. Marks J, Harding KG, Hughes LE. Staphylococcal infection of open granulating wounds. *Br J Surg.*1987;74: 95-7.
3. Leyden JJ, Bartelt NM. Comparison of topical antibiotic ointments, a wound protectant, and antiseptics for the treatment of human blister wounds contaminated with staphylococcus aureus. *J Fam Pract.* 1987;24: 601-4.
4. Saydam M. (Uzmanlık tezi) Topikal olarak uygulanan nitrofurazon ve rifampisin yara iyileşmesi üzerine etkileri. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, 2002.
5. Lipsky BA, Hoey C. Topical antimicrobial therapy for treating chronic wounds. *Clin Infect Dis.* 2009;49: 1541-9.
6. Geronemus RG, MD, Mertz PM, Eaglstein WH. Wound Healing: The effects of topical antimicrobial agents. *Arch Dermatol.* 1979;115:1311.
7. Gruber RP, Vistnes L, Pardol R: The effect of commonly used antiseptics on wound healing. *Plast Reconstr Surg* 1975;55:472-6.
8. Smoot EC, Kucan JO, Roth A, Mody N, Debs N. In vitro toxicity testing for antibacterials against human keratinocytes. *Plast Reconstr Surg.* 1991; 87: 917.
9. Boyce ST, Warden GD, Holder IA. Cytotoxicity testing of antimicrobial agents on human keratinocytes and fibroblasts for cultured skin grafts. *J Burn Care Rehabil.* 1995;16: 97.
10. Yılmaz S, Saydam M, Seven E. Is nitrofurazone a potent sensitizer in surgical patients? *Plast Reconstr Surg.* 2004;114(3): 823-824.
11. Ward RS, Saffle JR. Topical agents in burn and wound care. *Phys Ther.* 1995;75(6):526-38.
12. Ballmer-Weber BK, Eisner P. Contact allergy to nitrofurazone. *Contact Dermatitis.* 1994;31(4):274-5.
13. Mandell GL, Moorman DR. Treatment of experimental staphylococcal infections: effect of rifampin alone and in combination on development of rifampin resistance. *Antimicrob Agents Chemother.*1980;17:658-61.
14. Mandell GL. The antimicrobial activity of rifampin: emphasis on the relation to phagocytes. *Rev Infect Dis.* 1983;5: 463-66.
15. Yılmaz S, Sümer Z, Kaya S, Hasbek M, Erçöçen AR, McTurk P. The invitro efficacy of nitrofurazone-rifampicin combination. *Ann Microbiol.* 2002;52: 317-21.
16. McNamara D. Neomycin 'honored' as allergen of the year. *Skin and Allergy News.* 2010; 41(4):6.
17. Green C, Holden C, Gawkrödger D. Contact allergy to topical medicaments becomes more common with advancing age: An age-stratified study. *Contact Dermatitis.* 2007;56: 229-31.