

טיפול אנטי-מיקרוביאלי מקומי בפצעים כרוניים מזוהמים

ד"ר משה קוליקובסקי.

מומחה ברפואת משפחה. השתלמות עמיתים ברפואה היפרבארית וריפוי פצעים. מרכז תחום פצעים מורכבים ורגל סוכרתית ויועץ המחוז לרפואה היפרבארית, מחוז חיפה וג"מ של שירותי בריאות כללית

הקדמה

זיהומים בפצעים מהווים את אחת הסיבות השכיחות לעכוב בהחלמה ולהפיכת הפצעים לפצעים קשי ריפוי. בעידן בו עמידות חיידקים לטיפול אנטיביוטי הולכת וגדלה בצורה מסחררת קיים הצורך לחפש טיפולים אנטי-מיקרוביאליים יעילים לא פחות

מטרת המאמר היא לברר את סוגיית הזיהום בפצעים ולסרוק את הטיפולים הטופיקליים האנטי-מיקרוביאליים המקובלים כיום בשימוש לפצעים קשי ריפוי.

כיצד מוגדר פצע מזוהם?

כאמור, כל הפצעים "מיושבים" על ידי חיידקים, אך בדרך כלל אין לכך חשיבות קלינית, כיוון שאינם מראים סימני זיהום ונרפאים כמצופה (3). מצד אחד ישנם פצעים שהינם מזוהמים חד משמעית ומדגימים הפרשה מוגלתית או חלק מסימני הזיהום הקרדינליים (אודם מקומי, חום מקומי, כאב או רגישות ונפיחות) שכשלעצמם מהווים תגובה קלסית של מערכת החיסון לנזק שנגרם לרקמה על ידי חדירת חיידקים. מאידך, קיימים פצעים ה"מיושבים" על ידי חיידקים אך אינם מראים סימני זיהום ותהליך הריפוי נמשך כמצופה. בתווך קיימים פצעים שאינם מראים את סימני הזיהום הקלסיים אך יחד עם זאת תהליך הריפוי מעוכב. (ראה טבלה מס' 1). הסיכון של פצע להפוך לפצע מזוהם נמצא ביחס ישיר לכמות החיידקים ולאלימותם וביחס הפוך לתנגודת החיסונית המקומית והסיסטמית של המארח (4).

$$\text{Infection} = \frac{\text{Bacterial load} \times \text{virulence}}{\text{Host resistance}}$$

טיפול אנטי-מיקרוביאלי ותרביות פצע

טיפול אנטי-מיקרוביאלי, סיסטמי ו/או מקומי, נועד למצבים בהם העיכוב בריפוי הפצע נגרם עקב תהליך זיהומי. מקרים אלו הם פצעים מזוהמים (ראה טבלה מס' 1 – דרגה 4) או פצעים עם קולוניזציה קריטית (ראה טבלה מס' 1 – דרגה 3) בהם הגורם המעכב או המונע את החלמת הפצע הינם חיידקים או טוקסינים המופרשים על ידי החיידקים (5,6). במקרים של פצעים מזוהמים יש צורך במתן אנטיביוטיקה סיסטמית וניתן להוסיף גם טיפול אנטי-מיקרוביאלי מקומי. במקרים של פצעים עם קולוניזציה קריטית הטיפול האנטי-מיקרוביאלי הינו מקומי, אך בהתאם למצב החיסוני של המטופל רצוי לשקול מתן טיפול אנטיביוטי סיסטמי. במצבים של קונטמינציה או קולוניזציה של הפצע (ראה טבלה מס' 1 – דרגות 2+3) אין צורך ואף מומלץ שלא להשתמש בטיפול אנטיביוטי סיסטמי ולא מקומי (1) הטיפול המקומי בפצעים אלו יהיה בהתאם למקובל עם חבישות המספקות סביבה לחה לפצע (ראה מאמר של סיגל אשכנזי - להתאים את החבישה לפצע).

לקיחת תרבויות פצע אינה הכרחית. היא נועדה לעזור לרופא בקבלת ההחלטה על טיפול אנטיביוטי מתאים ולא לשם אבחנה של מצב הפצע. אבחנה של זיהום בפצע הינה קלינית. לכן, ניתן לשקול שליחת תרבויות פצע למעבדה כאשר יש כוונה לתת טיפול אנטיביוטי.

רקמה נקרוטית הינה קרקע מזון מעולה לחיידקים ולכן יש צורך בהטרייה (ראה מאמר של ד"ר קוליקובסקי - גישה כוללנית לטיפול בפצעים קשי ריפוי). יש הטוענים שאחד הטיפולים היעילים ביותר ב"לוחמה" בעומס החיידקי בפצע ובמניעת התפתחות זיהום כלל אינו טיפול אנטי-מיקרוביאלי אלא הטרייה של הפצע (7). ישנן עבודות המראות קשר ישיר בין מספר ההטריות לבין מהירות החלמת הפצע (8).

למה בכלל טיפול אנטי-מיקרוביאלי מקומי?

חומרים אנטי-מיקרוביאליים הינם חומרים ההורגים או מעכבים את התרבותם של מיקור-אורגניזמים שונים ובהם נכללים: חומרים אנטי-ספטיים (Antiseptics) ואנטיביוטיקה. חומרים אנטי-ספטיים - הינם חומרים מחטאים בעלי יכולת להרוג או לעכב התרבות של מיקוראורגניזמים שונים. בדר"כ הם פוגעים במספר אתרים בתא הנפגע, יש להם טווח אנטי-מיקרוביאלי רחב אך בחלקם הם גם רעילים לתאי הגוף (אפיתל, פיברובלסטים, קרטינוציטים ועוד). בקבוצה זאת נכללים: כלורידים, יוד, מי חמצן, יוני כסף, אוזון ודבש. אנטיביוטיקה - חומרים המיוצרים בתהליך טבעי על ידי מיקוראורגניזמים שונים או באופן סינטטי. לחומרים אלו יכולת להרוג או לעכב התרבות של מיקוראורגניזמים אחרים. בדר"כ הם פוגעים באתר אחד בתא, יש להם טווח אנטי-מיקרוביאלי הרבה יותר צר, יחסית הרבה פחות רעילים אך מאבדים מיעילותם עקב פתוח עמידות של חיידקים.

מקובל שאין כמעט הצדקה לטיפול במשחות אנטיביוטיות בפצע כרוני מזהם, גם לא במקרים של קולוניזציה קריטית למעט במקרים בודדים (1,9). לעומת זאת לטיפול המקומי עם חומרים אנטי-ספטיים בפצעים מזהמים ובפצעים עם קולוניזציה קריטית יש יתרונות רבים כמו גם חסרונות. היתרונות הם: ריכוז אנטי-מיקרוביאלי גבוה בפצע ולמשך זמן ארוך, צורך במינון כולל נמוך של חומר פעיל, ספיגה סיסטמית מוגבלת ולכן סכנה מופחתת לרעילות סיסטמית, ניתן להשתמש בחומרים חדשים שאינם נגישים לטיפול סיסטמי, לעיתים יכולים למנוע שימוש אנטיביוטי סיסטמי ובכך להוריד את הסיכון להתפתחות עמידות, טיפול פשוט על ידי המטופל במסגרת אמבולטורית ואף יכול למנוע אישפוז ובדר"כ היענות טובה יותר לטיפול בהשוואה לכדורים. חסרונות: אין מספיק EBM לחלק מהחומרים, חדירה מינמלית לעומק הרקמות ולכן מיועדים רק לזיהומים שטחיים, תיתכן ספיגה סיסטמית כאשר משתמשים בכמות גדולה, חלק מהחומרים גורמים לדרמטיטיס למגע, קושי בקביעת מינון נכון ולפעמים קיים קושי טכני ו/או אסטטי בהנחת החומר על הפצע.

בחירת הטיפול האנטי-מיקרוביאלי ושימוש הולם

בבואנו לטפל בפצע מזהם או כאשר יש צורך בהפחתת העומס החיידקי בפצע, במקביל לבחירת החומר האנטי-מיקרוביאלי, צריך לקחת בחשבון גם צרכי הפצע מבחינת סוג החבישה עצמה. ההחלטה צריכה להיות בהתאם ל: כמות ההפרשות

בפצע, צורך בהטריה של רקמה נקרוטית, ריחות לא נעימים בפצע, פני שטח ועומק הפצע, תדירות החלפת החבישה והיענות המטופל לטיפול.

חלק מהחומרים האנטי-מיקרוביאליים הקיימים בשוק מופיעים בצורת חבישה ראשונית שאינה מצריכה עוד חבישות אך רובם של חומרים אלו מצריך חבישה משנית .

כמו בכל פצע חשוב לעשות הערכה חוזרת של מצב הפצע באופן תדיר . יש לבדוק את מצב מיטת הפצע, מצב העור והרקמות שסביב לפצע ולנטר סימנים המעידים על התפשטות מקומי של תהליך זיהומי ו/או הופעת סימני זיהום סיסטמי. במידה והפצע משתפר וסימני הזיהום חלפו יש להמיר את הטיפול במקומי לחבישות ללא אפקט אנטי-מיקרוביאלי. במידה ותחת הטיפול אין שיפור במצב הפצע תוך שבוע עד 10 ימים או במידה וחלה החמרה תחת הטיפול יש לעשות הערכה מחודשת של הפצע ומצב כולל של המטופל ולחפש סיבות אחרות להחמרה כמו : איסכמיה משנית למחלת כלי דם היקפיים, מצב חיסוני ירוד וכמובן טיפול אנטי-מיקרוביאלי לא יעיל למקרה הנידון . במקרה שהגורם להחמרה במצב הפצע הינו התהליך הזיהומי יש לשקול המרת הטיפול האנטי-מיקרוביאלי המקומי ו/או הוספת טיפול אנטיביוטי סיסטמי.

חומרים אנטי-מיקרוביאליים לטיפול מקומי בפצעים כרוניים מזוהמים:

כאמור השימוש בחומרים אלו נועד ל:

1. פצעים כרוניים במצב של קולוניזציה קריטית במקום טיפול אנטיביוטי סיסטמי או במקביל לטיפול אנטיביוטי סיסטמי
 2. פצעים מזוהמים בנוסף לטיפול אנטיביוטי סיסטמי.
- התכונות של חומר אנטי-מיקרוביאלי מקומי **אידיאלי** לפצעים כרוניים הן : 1. טווח אנטי-מיקרוביאלי רחב , 2. פעילות בקטריוצידית מהירה, 3. פעילות מתמשכת ולאורך זמן המאפשרת תדירות נמוכה של החלפת חבישה, 4. פעילות אנטי-מיקרוביאליית גם בנוכחות הפרשות וחלבונים שונים בפצע, 5. סיכון נמוך לפתח עמידות חיידקית, 6. יכולת חזרות עורית ללא ספיגה סיסטמית , 7. ללא רעילות לרקמות ולתאים מתחדשים או תגובות אלרגיות, 8. מחיר נמוך (10)
- חומרים אנטי-מיקרוביאליים הנמצאים בשימוש שכיח בישראל (ראה טבלה מס' 3) הם : כלורידים למיניהם (מילטון, יוזול) , תמיסות יוד, מי חמצן , כלורהקסידין . בעשור האחרון גדל בצורה משמעותית השימוש בחבישות שונות המכילות יוני כסף ולאחרונה נכנסו לשימוש בישראל 2 טיפולים אנטי-מיקרוביאליים יעילים: דבש רפואי ו - אנזים אלגינול (FLAMINAL).

יוני כסף

כסף הינו יסוד בטבע המכיל 47 פרוטונים ו-47 אלקטרונים = $Ag(0)$. במצבו הנויטרלי אין לו אפקט אנטי-מיקרוביאלי . במצב של תרכובת הוא מאבד אלקטרון אחד מהמעטפת ואז במצב של 47 פרוטונים ו - 46 אלקטרונים = $Ag(+)$ יש לו אפקט אנטי-מיקרוביאלי. חיידקים ווירוסים סופחים לתוכם באופן אקטיבי אניון כסף $Ag(+)$. אניון כסף $Ag(+)$ פועל על 3 אתרים בתא : נקשר לדופן התא , נקשר לאנזימים חיוניים לתא , ונקשר ל DNA בגרעין התא ועל ידי "מחסל" אותם.

כסף יעיל כנגד : חיידקים גראם חיוביים וגראם שליליים , כנגד חיידקים אירוביים ואנאירוביים , כנגד וירוסים וכנגד פטריות . עמידות לכסף הינה נדירה .

דבש רפואי

השימוש בדבש לריפוי פצעים ידוע כבר למעלה מ-2000 שנים. עמידות חיידקים לאנטיביוטיקה הביאה להתעניינות מחודשת בתרופות "עתיקות". בעת החדשה מדווח על אפקט אנטי-קטריאלי של דבש כנגד לפחות 60 זנים כולל גראם חיוביים, גראם שליליים ואנאירוביים וכן חיידקים עמידים כגון VRE + MRSA (13) וגם כנגד פטריות ודרמטופיטים שונים (14).

האפקט האנטי-מיקרוביאלי של הדבש מיוחס ל-3 מנגנונים: 1. אוסמולריות גבוהה - הנגרמת עקב ריכוז סוכרים גבוה (עד 83%) ובכך מעכבת התפתחות של מיקרואורגניזמים שונים. עבודות שונות מראות שדילול הדבש על ידי הפרשות הפצע לא רק שלא פוגעת בפעילות זאת אלא אף מעלה את האפקט האנטי בקטריאלי (15). ההסבר לכך נעוץ במנגנון הפעולה השני. 2. רדיקל חמצן חופשי - תוך כדי אידוי המים, בזמן גלגול הדבש על לשון הדבורה, מוכנס לדבש אנזים Glucose Oxidase. כאשר הדבש מדולל, אנזים זה הופך בריאקציה כימית סוכר+מים למי חמצן + חומצה גלוקונית. $(\text{Glucose} + \text{Water} \Rightarrow \text{Gluconic acid} + \text{H}_2\text{O}_2)$. 3. סביבה חומצית (Ph=3.5-4) - הנגרמת מעליה איטית אך מתמשכת בחומצה הגלוקונית. לסביבה החומצית יש כנראה גם תפקיד בזרז תהליך ריפוי הפצע, מעבר לאפקט האנטי-בקטריאלי; הסביבה חומצית מעכבת פעילות של פרוטאזות הפוגעות בתהליך הריפוי ומנגד משפרת את פעילות הפיברובלסטים האחראים לייצור הקולגן (17).

דבש רפואי קיים בצורת משחה, ג'ל, פד גאזה טבול בדבש ויריעה של אלגינט עם דבש. תדירות החלפת חבישה אחת ליומיים שלושה ובהתאם לכמות ההפרשות. יש צורך בחבישה משנית.

אנזים אלגינול (FLAMINAL)

פלאמינאל הינו תכשיר חדשני וייחודי העשוי מהידרוג'ל בתוספת של מעט אלגינטים (אצות ים) ומערכת אנזימתית המורכבת מ-Lactoperoxidase + Glucose Oxidase. הרכב זה של הידרוג'ל ואנזימים מאפשר 2 פעולות חשובות בתהליך ריפוי של פצע כרוני מזוהם: 1. סביבה לחה למיטת הפצע המאפשרת הטריה אוטוליטית. 2. יצירת מי חמצן (H₂O₂) שהינם רדיקל חמצן חופשי (Hydrogen Peroxide) המאפשר הורדת עומס חיידקי בפצע וטיפול בתהליך זיהומי. אחד היתרונות הבולטים של מוצר זה הוא בשחרור **איטי אך מתמשך** של Hydrogen Peroxide שהינו חומר אנטי-מיקרוביאלי. בנוסף, הוא משמש גם משמש כקופקטור ל-Lactoperoxidase. שפעול של מערכת לקטופראוקסידאז יוצרת מולקולות כגון Hypothiocyanite ו Hypoiodide שהינן מולקולות בעלות אפקט אנטי-מיקרוביאלי חזק. היעילות האנטי-מיקרוביאלית והסיכון לרעילות תאית של ג'ל פלאמינאל נבדקו in vitro ו in vivo ויעילותו בהחלמת פצעים כרוניים נבדקה במחקרים קליניים. מנתוני המעבדה ועדות קלינית נמצא שמוצר זה שמוצר זה בטוח ויעיל (18). פלאמינאל מופיע בצורת ג'ל, אותו יש למרוח על הפצע בשכבה של 3-5 מ"מ. תדירות החלפת חבישה אחת ליום-יומיים ובהתאם לכמות ההפרשות. יש צורך בחבישה משנית.

יעילות החומרים האנטי-מיקרוביאליים השכיחים כנגד מיקרואורגניזמים שונים מסוכמת בטבלה מס' 4 .

סיכום

כל פצע "מיושב" על ידי חיידקים אך המצאות חיידקים בפצע אינה מעידה על זיהום של הפצע. העומס החיידקי בפצע יכול לתת מצבים שונים החל מקונטמינציה דרך קולוניזציה וקולוניזציה קריטית ועד זיהום. יש לזכור שזיהום הוא תוצאה של חוסר איזון בין החיידקים לבין ה"מארח" ולכן יש תמיד לקחת בחשבון את תפקוד מערכת החסון של המטופל. האבחנה של זיהום בפצע הינה קלינית ובמידת הצורך ניתן לקחת תרביות ובדיקות מעבדה נוספות כגון: ספרית דם, שקיעת דם, CRP ועוד.

העמידות ההולכת וגדלה של חיידקים לסוגי אנטיביוטיקה שונים, עקב שימוש יתר באנטיביוטיקה, כולל לאנטיביוטיקה מקומית (2), החזירה בשנים האחרונות את ההתעניינות הרפואית לטיפולים אנטי-מיקרוביאליים טופיקליים כגון: חבישות המכילות יוני כסף, דבש רפואי, טיפול ברימות ועוד.

מזב הפצע	הגדרה קלינית	הגדרה מעבדתית
1 קונטמינציה Contaminated wound	המצאות חיידקים על פני שטח הפצע ללא התרבותם, ללא כל עיכוב בריפוי הפצע	פחות מ 1000 מושבות חיידקים בגרם רקמה
2 קולוניזציה Colonized wound	התרבות חיידקים בפצע ללא תגובה של מערכת החיסון וללא הופעת סימנים ו/או סימפטומים קליניים. אין עיכוב בריפוי הפצע.	פחות מ 10,000 מושבות חיידקים בגרם רקמה
3 קולוניזציה קריטית Critically colonized wound	מצב בו מערכת החיסון אינה יכולה להתמודד עם החיידקים המתרבים בפצע ונגרם עיכוב בריפוי הפצע. עדיין אין סימנים ו/או סימפטומים קלסיים של זיהום אך קיים עיכוב בריפוי הפצע וקיימים סימנים מחשידים כגון: התגברות כאב, הפרשות מרובות, רקמת גרעון היפראמית	בין 10,000 ל 100,000 מושבות חיידקים בגרם רקמה.
4 זיהום Infected Wound	התרבות של חיידקים בפצע עם תגובת מערכת החסון הכוללת את הסימנים והסימפטומים הקלסיים ועיכוב בהחלמת הפצע	מעל 100,000 מושבות חיידקים בגרם רקמה

טבלה מס' 1: הגדרת מזב הפצע

מזב הפצע	טיפול אנטיביוטי סיסטמי	טיפול אנטי-מיקרוביאלי מקומי	לקיחת תרביות
1 קונטמינציה Contaminated wound	לא	לא	לא
2 קולוניזציה Colonized wound	לא	לא	לא
3 קולוניזציה קריטית Critically colonized wound	בהתאם למזב חיסוני של המטופל	כן	לשקול

4	זיהום	חובה	כן	לשקול
	Infected wound			

טבלה מס' 2 : טיפול אנטי-מיקרוביאלי ולקחת תרבויות

מוצר	צורה	הערות	צורך בחבישה משנית
Silver	קרם (סילברול), גאזות, חבישות מתקדמות	חבישות מתקדמות עם שחרור איטי למשך עד 5 ימים; טווח אנטי-בקטריאלי רחב כולל VRE +MRSA ; נדירה עמידות של חיידקים	חלק מהחבישות קיים בצורה של חבישה ראשונית
Honey (Medical)	משחה/ ג'ל, יריעה	אפקט אנטי-מיקרוביאלי מאד יעיל כמו גם מאפשר הטריה ומנטרל ריחות.	כן
Enzyme Alginogel (FLAMINAL)	הידרוג'ל	ג'ל ייחודי עם אפקט אנטי-מיקרוביאלי, בנוסף מאפשר הטריה אוטוליטית	כן
Iodine	תמיסה, משחה,	קיים בצורת שחרור איטי (לא בארץ) המוריד סיכון לרעילות לתאים	כן
Hydrogen Peroxide	תמיסה, קרם	נועד לשטיפה וניקוי ולא לחבישה. דווח על אירועים של גז אמבוליות	כן
Hypochlorite (EUSOL, Milton)	תמיסה	יעיל כנגד חיידקים, וירוסים, פטריות וגם נבגים. יעילות תלויה בתדירות החלפת החבישה - כל שעתיים-שלוש. רעיל לפיברובלסטים וקרטינוציטים, גורם לצריבה חזקה ונזק לעור סביב לפצע	כן
Chlorhexidine	תמיסה	פעילות נמשכת עד 6 שעות. נועד לשטיפה ולא לחבישה	כן
Maggots	רימות חיות	בנוסף ליכולת לבצע הטריה מאד יעילה יש להן גם אפקט אנטי-מיקרוביאלי יעיל ובעיקר כנגד גראם חיוביים. (11)	כן

טבלה מס' 3 : חומרים אנטי-מיקרוביאליים

רעילות	עמידות	וירוסים	נבגים	פטריות	גראם שליליים	גראם חיוביים	
+/- (תלוי מינון)	+	+	ND	+	+++	+++	Silver
+	-	++	+++	+++	+++	+++	Iodine
-	-	+	-	+++	+++	+++	Honey
+	+	+	-	+	++	+++	Chlohexidine
-	-	ND	ND	ND	++	+++	Maggots

טבלה מס' 4 : השוואת תכונות אנטי-מיקרוביאליות(1)

References:

1. Woden P, Copper RA. An integrated approach to managing wound infection. In: European Wound Management Association. Position document: *Management of wound infection*. MEP Ltd, 2006: 2-5.
2. McDonnell G, Russell AD. Antiseptics and disinfectants: activity, action and resistance. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12(1): 147-179.
3. White RJ, Cutting K, Kingsley A. Topical antimicrobials in the control of wound bioburden. *Ostomy Wound Manage* 2006; 52: 26-38
4. Heeinzelmann M, Scott M, Lam T. Factors predisposing to bacterial invasion and infection. *Am J Surg* 2002; 183:179-190.
5. Lipsky BA, Hoey Christopher. Topical antimicrobial therapy for treating Chronic wounds, *CID* 2009; 49: 1541-1549
6. Heggors JP, Haydon S, Ko F et al. Pseudomonas aeruginosa exotoxin A: its role in retardation of wound healing. *J Burn Care Rehabil* 1992; 13(5): 512-518.
7. Ovington L. General principles of Wound Care. In: *Wound Care Practice 2nd Ed.*, edited by Sheffield P, Fife C. Best Publishing Company- Flagstaff, AZ, USA- 2007. p 199
8. Attinger CE, Janis JE, Steinberg J, Schawartz J, Al-Attar A, Couch k. Clinical approach to wounds: debridement and wound bed preparation including the use of dressings and wound-healing adjuvants. *Plast Reconstr Surg*. 2006 June; 117(7 Suppl) 72s-109s
9. Harding K, Queen D. Wound infection in clinical practice. An international consensus. *Int Wound J*. 2008; 5 (Suppl 3): 7-8.
10. Patel PP, Vasquez SA, Granick MS, Rhee ST. Topical antimicrobials in pediatrics burn wound management. *J Craniofac Surg* 2008; 19:913-922.
11. Horobin AJ, Shakesheff KM, Woodrow S et al. Maggots and wound healing: an investigation of the effects of secretions from *Lucilla sericata* larve upon interactions between human dermal fibroblasts and extracellular matrix components. *Br J Dermatol* 2003; 148(5): 923-933.
12. Leaper DJ, Durani P. Topical antimicrobial therapy of chronic wounds healing by secondary intention using Iodine product. *Int Wound J* 2008; 5(2): 361-368.
13. Molan PC. The antibacterial activity of honey. The nature of the antibacterial activity. *Bee World* 1992; 73(1): 5-28.
14. Brady NF, Molan PC, Harfoot CG. The sensitivity of dermatophytes to the antimicrobial activity of manuka honey and other honey. *Pharm Sci* 1997; 2: 1-3.

15. Cooper RA, Molan PC, Harding KG. Antibacterial activity of honey against strains of *Staphylococcus aureus* from infected wounds. *J R Soc Med* 1999; **92**(6): 283-5.
16. Russell AD . Introduction of biocides into clinical practice and the impact on antibiotic-resistant bacteria. *Symp Ser Soc Appl Microbiol* **2002;31**: 121S–135S
17. Gethin GT, Cowman S, Conroy RM. The impact of Manuka honey dressing on the surface pH of Chronic wounds. *Int Wound J* 2008; 5(2): 185-194.
18. White R. Flaminal: a novel approach to wound bioburden control. *Wounds UK* 2006; 2(3): 64-70