

Prof. Dr. Kemény Lajos tízéves tanszékvezetői jubileumára

A glicerolt és xilitolt tartalmazó Xylinep® gél antibakteriális és bőrhidratáló hatásai

Antibacterial and skin hydrating effects of Xylinep® gel containing glycerol- and xylitol

ERŐS GÁBOR DR.^{1,2,*}, KORPONYAI CSILLA DR.¹, SZABÓ KORNÉLIA DR.³,
BEHÁNY ZOLTÁN¹, SZÉL EDIT DR.¹, KEMÉNY LAJOS DR.^{1,3}

SZTE ÁOK Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika¹, Szeged,
SZTE FOK Orálbiológiai és Kísérletes Fogorvostudományi Tanszék², Szeged,
MTA-SZTE Dermatológiai Kutatócsoport³, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS

A lokálisan alkalmazott glicerol számos pozitív hatást gyakorol a bőrre, a xilitol pedig gátolja a baktériumok szaporodását. Nem ismert azonban, hogy milyen eredmény várható együttes alkalmazásuktól. Célkitűzésünk az volt, hogy tanulmányozzuk a glicerolt és xilitolt együttesen tartalmazó Xylinep® gél hatásait.

Streptococcus pyogenes és *Staphylococcus aureus* tenyészeteken megvizsgáltuk a gél antibakteriális hatását. Humán vizsgálat keretében tanulmányoztuk, hogy a géllal történő kezelés hogyan befolyásolja a bőr hidratációját és a bőrön található baktériumok mennyiségét.

Eredményeink alapján a Xylinep® gél *in vivo* 24 órán át, okkluzív hatás nélkül növelte a bőr hidratációját, hozzájárult a barrier regenerációhoz, a csírázást pedig *in vitro* és *in vivo* jelentősen csökkentette.

A Xylinep® gél ily módon a bőr hidratáltságának fenntartása mellett a bakteriális kolonizáció ellen is védelmet nyújt, és a barrier regenerációt is elősegíti, így gyógyászati alkalmazásától jelentős eredmények várhatók.

Kulcsszavak:
glicerol - xilitol - bőr hidratáció -
bőr flóra

SUMMARY

Locally applied glycerol known to exert beneficial effects on the skin, while xylitol is known to inhibit bacterial proliferation. Currently, no information is available on the efficacy of their combination. Our goal was to study the effects of Xylinep® gel, containing glycerol and xylitol.

Antibacterial properties of the gel were examined *in vitro*, using *Streptococcus pyogenes* and *Staphylococcus aureus* cultures. A human trial was also designed to study the effects of the gel on skin bacterial colonization.

Xylinep® gel significantly decreased bacterial colonization both *in vitro* and *in vivo*. Moreover, *in vivo* application of the gel is moisturizing the skin for 24 hours without having any occlusive effect. It has also barrier repair property.

Xylinep® gel moisturizes the skin, provides protection against bacterial colonization and helps barrier repair, thus therapeutic applications have to be beneficial.

Key words:
glycerol - xylitol - skin hydration - skin flora,
skin barrier repair

A polioloikat széleskörűen alkalmazzák az orvosi gyakorlatban. Legtöbbször ozmotikus aktivitásukat használják ki, pl. az agyödéma csökkentésére, laxatívumok összetevőjeként illetve a mukociliáris clearance javítására (1). A bőrgyógyászatban a glicerol (korábbi néven glicerin) a legnagyobb jelentőségű poliól, mely előnyös tulajdonságai miatt számos lokális készítmény összetevője. A glicerol összetett

anyag révén növeli a stratum corneum víztartalmát (2). Egyrészt rezervoárt képez a sejtek lipid kettősrétege között, és a fehérjékkel és lipidekkel kölcsönhatásba lépve megváltoztatja azok vízmegkötő képességét. Emellett a lipid kettős réteg poláris fejcsoportjaival kölcsönhatásba lépve fenntartja a stratum corneum lipidek folyékony és szilárd fázisának optimális arányát (3, 4). Másrészt a glicerol csökkenti a víz-

Levelező szerző: Erős Gábor, SZTE ÁOK Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika
e-mail: eros.gabor@med.u-szeged.hu

pórusok denzitását illetve az átlagos vízpórus átmérőt a stratum corneumban, ezzel nem csak a vízvesztést akadályozza, de hatása van különféle amfoter tulajdonságú, micellákat képző irritánsok penetrációjára is (5). A fenti hatások eredményeképpen hidratáló, antiirritáns és barrier-javító hatással rendelkezik, valamint lokális alkalmazása a bőr mechanikai tulajdonságait is javítja (6-8). A glicerol előnyös tulajdonságai alapján felmerült, hogy más poliolok is pozitív hatást gyakorolhatnak a bőrre. A xilitol ötértékű poliol, amelyet az iparban és a háztartásokban leggyakrabban édesítőszerként alkalmaznak, mivel a legtöbb cukorénál alacsonyabb az energiatartalma, és inzulin nélkül is be tud lépni a sejtekbe. A táplálékkal bevitt xilitolnak terápiás hatása is van: állatkísérletekkel igazolták, hogy csökkenti a csontállomány reszorpcióját (9). Segédanyagként alkalmazva a xilitol elősegíti az antibiotikum felszabadulását polimer alapú hordozórendszerekből, ezáltal hatékonyabbá teszi az oszteomielitisz kezelését (10). A xilitol azonban hatóanyagként önmagában is antibakteriális hatásának bizonyult: a poliol jelenléte gátolja a szájjüregben a *Streptococcus mutans* baktérium szaporodását, így rendszeres fogyasztása hozzájárulhat a fogszuvasodás megelőzéséhez (11, 12). Mivel a xilitol jelentős nedvességszívó (humektáns) hatással rendelkezik, képes a bőrt hidratálni (moisturizing) (13, 14). *In vivo* vizsgálatok igazolták, hogy a xilitol – farnezollal együtt történő – lokális alkalmazása atópiás dermatitisben csökkenti a bőrön a *Staphylococcus aureus* kolonizációját és arányát, valamint – a glicerolhoz hasonlóan – hidratáló hatása is jelentős (15). Nem rendelkezünk azonban információkkal arról, hogy a xilitol és más poliolok együttes alkalmazása befolyásolja-e a korábban megismert hidratáló, barrier-javító és antibakteriális hatásokat. Bár a bemutatott két poliol kémiai szerkezete hasonló, *in vitro* vizsgálatok igazolták, hogy eltérő génexpressziós változásokat idéznek elő keratinocitákban: a glicerol antiirritáns hatású (a HLA-DR expresszióját csökkenti), míg a xilitol a filaggrin expressziójának fokozásával hozzájárulhat a barrier funkció regenerációjához (16). Mindezek alapján feltételeztük, hogy a két poliol kombinációjától kedvezőbb terápiás hatások várhatók, mint ha külön alkalmaznánk őket. Célkitűzésünk tehát az volt, hogy *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok során tanulmányozzuk a glicerolt és xilitolt együttesen tartalmazó Xylinep® gél antibakteriális és bőrfiziológiai paraméterekre (transzepidermális vízvesztés – TEWL, pH, hidratáció) kifejtett hatását.

Anyagok és módszerek

A vizsgálatban alkalmazott Xylinep® gél 5% glicerolt és 5% xilitolt tartalmazott. A mikrobiológiai vizsgálatokhoz használt gél tartósítószer nem tartalmazott, és a gél előállítása steril körülmények között történt. A Xylinep® géleket a PannonPharma Kft. gyártja.

In vitro antibakteriális vizsgálatok:

A vizsgálatokhoz *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*, ATCC 19615) és *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*, ATCC 6538) törzseket választottunk. A teszt törzsekből friss tenyészeteket állítottunk elő, ezekből 10-es alapú hígítási sorozatot készítettünk, és szélesztési csíraszám becsléssel meghatároztuk a szuszpenziók sejtkoncentrációját. *S. pyogenes* esetén a kiindulási sejtkoncentráció $5,9 \times 10^5$ CFU/ml volt; a két kiválasztott hígítási tag 59 CFU/100 µl és 590 CFU/100 µl volt. A *S. aureus* csíraszámának beállításánál célunk az volt, hogy körülbelül 100 000 CFU nagyságrendű tesztbaktérium

szuszpenziót hozzunk létre. A szuszpenzióból 3 mintát vettünk, ezek sejtkoncentrációja 121 000 CFU/100 µl, 125 000 CFU/100 µl és 54 000 CFU/100 µl volt. A Xylinep® gél beoltottuk a tesztbaktériumokkal. Ehhez steril körülmények között 1 g gél mértünk 5 ml térfogatú, jól záródó műanyag csövekbe, melyhez 100 µl baktérium szuszpenziót kevertünk. A baktériumokkal beoltott géleket 24 és 48 óráig 25 °C-on inkubáltuk. Ezt követően a gél 9 ml steril desztillált vízben feloldottuk, ebből hígítási sort készítettünk, és a hígítási tagokból 100 µl-t táptalajra oltottunk. *S. pyogenes* esetén a táptalaj PPLO (Bacto-Beef Heart for Infusions) agarlemez volt, melyet 37 °C-on 72 óráig inkubáltunk, míg *S. aureus* esetén a TSA (Trypticase soy agar) lemezeket 35 °C-on 24 óráig tartottuk. Az inkubáció után csíraszámot becsültünk. Kontrollként mindkét törzsnél a tesztbaktériummal beoltott gélek kezdeti csíraszámát szolgált (ennek meghatározása is az előbbieket szerint történt).

In vivo vizsgálatok:

A Xylinep® antibakteriális- és bőrfiziológiára gyakorolt hatásait 15-15 éves egészséges önkéntesen vizsgáltuk (életkor: 18-65 év). Az önkéntesek a vizsgálat előtt részletes tájékoztatást kaptak, és beleegyező nyilatkozatot írtak alá. Kizárási kritériumnak minősült bármely bőrgyógyászati, endokrin vagy immunológiai betegség fennállása, szisztémás szteroid vagy citosztatikus, illetve lokális bőrgyógyászati kezelés a vizsgálat előtti 30 napon belül, valamint a terheség és a szoptatás. Az alkalmazott eljárások a Helsinki Nyilatkozattal összhangban voltak, a vizsgálatokat az SZTE Regionális Etikai Bizottsága engedélyezte (engedélyszám: 135/2012).

In vivo antibakteriális vizsgálatok:

A vizsgált személyek karjára 3 cm átmérőjű steril üvegyűrűt helyeztünk. A kontroll mintához a gyűrűbe 500 µl 0,1%-os Triton-X tartalmú steril PBS-t mértünk, majd abból 100 µl-t szélesztettünk véres agar táptalajra. A 3 cm átmérőjű területet megjelöltük, és Xylinep® géllal kezeltük. 15 perc elteltével, a felvitt gél beszívódását követően ismét mintát vettünk. A következő 3 napban a vizsgált személyek a bejelölt területet reggel és este, tisztálkodás után összesen 6 alkalommal Xylinep® géllal kezelték. Az utolsó kezelést követően, a vizsgálat megkezdése után 74 órával ismét mintát vettünk, majd leoltásukat követően a táptalajokat 37 °C-on 24 óráig inkubáltuk, és telepszámolást végeztünk.

Bőrfiziológiai paraméterek meghatározása:

A méréseket az SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika Kozmetológiai és Bőrfiziológiai Laboratóriumában, kontrollált körülmények között végeztük (20-22 °C, 40-50% relatív páratartalom). A vizsgálandó személy a laboratóriumba érkezése és a vizsgálat között 15-20 perc szünetet tett el az akklimatizálódás céljából, majd alkarjukon egy 4x4 cm-es területet jelöltünk ki. A kiindulási értékek felvétele után a területet 0,05 ml Xylinep® géllal kezeltük. A hidratációt Corneometer® CM 825 készülékkel (Courage + Khazaka GmbH, Köln, Németország) határoztuk meg. Méréseket 2, 8, 12 és 24 óra elteltével végeztünk. Megmértük a TEWL és pH értékeket is (alkalmazott készülékek: Tewameter® TM 300 és Skin pH-Meter® PH 905, Courage + Khazaka GmbH, Köln, Németország).

Statistikai vizsgálat:

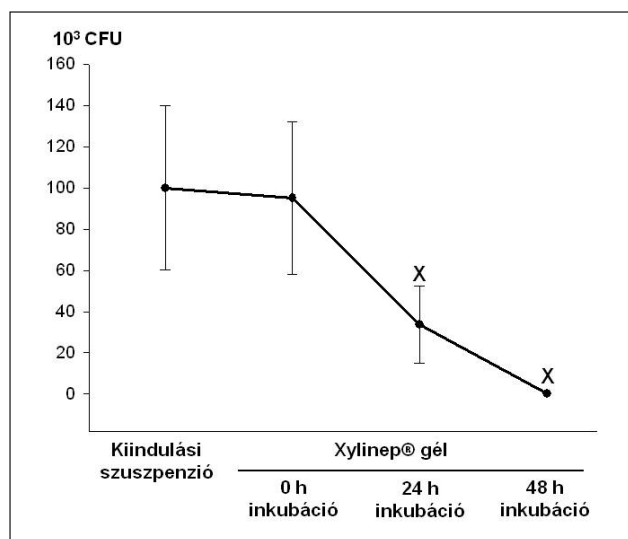
Az adatok statisztikai feldolgozásához SigmaStat for Windows (Jandel Scientific, Erkrath, Németország) szoftvert, ismételt mérések varianciaanalízist és Holm-Sidak tesztet használtunk. Az ábrákon a számtani középértéket (m), és a standard deviációt (SD) tüntettük fel, $p < 0,05$ esetén tekintettük statisztikailag szignifikánsnak a különbséget.

Eredmények

Az 59 CFU/100 µl koncentrációjú *S. pyogenes* szuszpenzióval beoltott gélből egyáltalán nem sikerült túlélő baktériumokat kimutatni; a Xylinep® gél antibakteriális hatását már a minták elkészítése során eltelt idő alatt is kifejtette. Az 590 CFU/100µl baktérium koncentráció esetén a túlélő kolóniaszám 24 és 48 h elteltével 16 és 13 volt.

A *S. aureus* különböző sejtszámú szuszpenzióira gyakorolt hatást az 1. ábra szemlélteti. A kontrollként szolgáló, *S. aureussal* inokulált, és inkubáció nélkül táptalajra oltott

gélben a csíraszámok alig mutattak csökkenést a kiindulási szuszpenziókkal összehasonlítva. 24 órás inkubáció után azonban jelentősen alacsonyabb baktériumkoncentrációt észleltünk, 48 óra elteltével pedig nem találtunk túlélő baktériumokat.

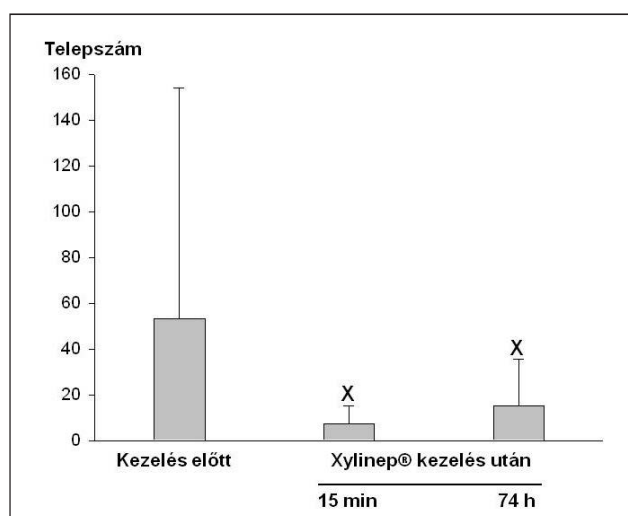


1. ábra

A Xylinep® gél hatásai a különböző sejtkoncentrációjú *Staphylococcus aureus* szuszpenziókra. 48 óra elteltével nem találtunk túlélő baktériumokat.

X: $p < 0,05$ vs kiindulási szuszpenzió. CFU: kolónia formáló egység

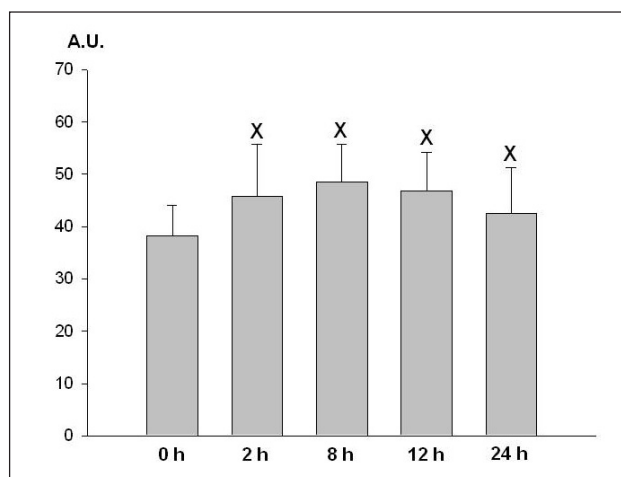
A Xylinep® gél *in vivo* antibakteriális hatását a 2. ábrán mutatjuk be. A kezelés előtt a vizsgált önkéntesek bőrével érintkező pufferből számos baktérium tenyésztett (telepszám: $m=53,27$; $SD=100,87$). A Xylinep® gél lokális alkalmazása már 15 perc elteltével szignifikánsan csökkentette a megjelenő baktériumtelepek számát ($m=7,47$, $SD=7,73$), és számottevő antibakteriális hatást tapasztaltunk 74 óra után is ($m=15,27$; $SD=20,38$).



2. ábra

A vizsgált személyek bőrével érintkező pufferből tenyésztendő baktériumtelepek száma a Xylinep®-kezelés előtt és után. X: $p < 0,05$ vs kezelés előtti értékek

A Xylinep®-kezelés a bőrfiziológiai paraméterek közül a TEWL- és a pH-értékeket nem befolyásolta statisztikailag szignifikánsan eltérő mértékben. A bőr hidratációjára gyakorolt hatásait a 3. ábra demonstrálja. A kiindulási értékekkel ($m=38,24$; $SD=5,84$) összehasonlítva már 2 óra elteltével számottevő növekedést tapasztaltunk ($m=45,83$; $SD=9,86$). A hidratáció 8 órával a kezelés után érte el a legmagasabb értékeket ($m=48,45$; $SD=7,29$). A hidratációs értékek még 12 és 24 óra elteltével is szignifikánsan magasabbak voltak (12h: $m=46,9$; $SD=7,34$; 24h: $m=42,52$; $SD=8,69$).



3. ábra

A bőr hidratációjának változása Xylinep® géllal történt kezelés után. X: $p < 0,05$ vs 0 h értékek.

A.U.: a Corneometer® CM825 önkényes egysége

Megbeszélés

Vizsgálataink igazolták, hogy a Xylinep® gél jelentős hidratáló és antibakteriális hatással rendelkezik. Fontos kérdés azonban, hogy a gélben található két poliol milyen arányban járul hozzá a mikroorganizmusok életképességének csökkentéséhez és az epidermis hidratációjához. Korábban közölt adatok alapján a glicerol önmagában is képes elpusztítani a baktériumokat, de ezt a hatást csak igen magas, 85%-os koncentráció mellett tapasztalták, és a Gram-negatív fajok a glicerolra érzékenyebbnek bizonyultak, mint a Gram-pozitívak (17). Ezzel szemben a xilitol már 5%-os koncentrációban képes csökkenteni a *S. mutans* számát még akkor is, ha a baktériumok speciális szervezetszerű, külső hatásokra fokozott ellenállást mutató úgynevezett biofilm formában voltak (18). A xilitol többféle mechanizmus révén gátolhatja a baktériumok szaporodását. *S. mutans* esetén ismert, hogy a sejtekbe belépve a xilitolból xilitol-5-foszfát képződik, amely ezután defoszforilálódik; ez az energiaigényes körforgás akadályozza a baktérium proliferációját (19). A xilitol emellett a *S. aureus* baktériumokban gátolja azok poliszacharid burkának, az úgynevezett glikokalixnak a felépülését (20). Mindezek alapján feltételezzük, hogy a Xylinep® gél antibakteriális hatásáért a xilitol komponens felelős. A bőr hidratációjához azonban mindkét poliol hozzájárulhat. Irritatív kontakt dermatitisz állatkísérletes modelljében külön vizsgáltuk a glicerol és a xilitol hatásait, és ered-

ményeink alapján mindkét poliol képes kivédeni az irritáns hatására bekövetkező TEWL-növekedést és hidratáció-csökkenést (21). Emellett humán klinikai vizsgálatban is igazoltuk mindkét poliol antiirritáns hatását (22). A glicerol hidratáló hatása régóta ismert, hatásmechanizmusát is feltérképezték (2). Bár a nedvességszívó (humektáns) tulajdonsága alapján feltételezhető volt a xilitol hidratáló hatása (14), a kémiai szerkezetből nem mindig lehet teljes biztonsággal megjósolni egy anyag *in vivo* viselkedését, különösen abban az esetben, ha a készítmény olajat is tartalmaz (23). A Xyliprep® gél nem tartalmaz olajat. A xilitol azonban nem csak a hidratációhoz járul hozzá, hanem a barrier funkció sérülések után regenerációjához is. Egy közelmúltban elvégzett humán vizsgálat eredményei alapján a xilitol 5%-os vizes oldata (napi háromszori kezelés esetén) 15%-kal gyorsítja az epidermisz regenerációját – a TEWL-mérések alapján – hússzoros „stripping” után (Dikstein S. nem publikált adatai). A hidratáló- és barrier-regeneráló hatás egyik magyarázata az lehet, hogy a xilitol – *in vitro* tenyésztett normál humán keratinocitákban – fokozza a filaggrin expresszióját. Ezzel szemben a glicerol nem befolyásolja azt (16). Ezen eredmények alapján arra lehet tehát következtetni, hogy a két poliol kémiai szerkezeti hasonlóságai ellenére eltérő mechanizmus révén járul hozzá a száraz bőr kezeléséhez. A hidratáló készítmények rendszeres alkalmazása segíthet megelőzni az irritatív kontakt dermatitist. Ez a gyulladás igen gyakran alakul ki szakmai ártalmak következtében; magas a kockázat az egészségügyi- és élelmiszeripari dolgozók, fodrászok, kozmetikusok és fém munkások körében (24). Az irritált bőrön lényegesen nagyobb számú mikroorganizmus is található, mint egészséges bőrön (25). A két poliol kombinációjának alkalmazása eredményeink alapján tehát azért előnyös lehet, mert a hidratáló hatás mellett a fokozott bakteriális kolonizáció ellen is védelmet nyújthat.

Bár a xilitol hatásmechanizmusának feltérképezése és a két poliol együttes alkalmazásakor tapasztalható előnyös tulajdonságok alaposabb megismerése céljából még további vizsgálatok szükségesek, a glicerolt és xilitolt tartalmazó lokális készítmény kedvező bőrfiziológiai és mikrobiológiai hatásai miatt a Xyliprep® gél gyógyászati alkalmazásától jelentős eredmények várhatók.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki Prof. Dr. Dikstein Shabtay-nak (School of Pharmacy, The Hebrew University, Jerusalem) a kísérletek tervezésében nyújtott segítségéért. A vizsgálatot a Pannon Pharma Kft. a vizsgált készítmény rendelkezésre bocsátásával támogatta.

IRODALOM

1. Thelin W. R., Boucher R. C.: The epithelium as a target for therapy in cystic fibrosis. *Curr Opin Pharmacol* (2007) 7, 290-295.
2. Fluhr J. W., Darlenski R., Surber C.: Glycerol and the skin: holistic approach to its origin and functions. *Br J Dermatol* (2008) 159, 23-34.
3. Froebe C. L.: Prevention of stratum corneum lipid phase transition *in vitro* by glycerol – an alternative mechanism for skin moisturization. *J Soc Cosmet Chem* (1990) 41(1), 51-65.
4. Appa Y., Orth D. S., Widjaja J. és mtsai: Effect of glycerin on energy requirements and liquid crystallinity of model intracellular lipids. *J Invest Dermatol* (1993) 100(4), 587.

5. Ghosh S., Blankschtein D.: The role of sodium dodecyl sulfate (SDS) micelles in inducing skin barrier perturbation in the presence of glycerol. *J Cosmet Sci* (2007) 58(2), 109-133.
6. Andersen F., Hedegaard K., Petersen T. K. és mtsai: Comparison of the effect of glycerol and triamcinolone acetonide on cumulative skin irritation in a randomized trial. *J Am Acad Dermatol* (2007) 56(2), 228-35.
7. Fluhr J. W., Gloor M., Lehmann L. és mtsai: Glycerol accelerates recovery of barrier function *in vivo*. *Acta Derm Venereol* (1999) 79(6), 418-421.
8. Bettinger J., Gloor M., Vollert A. és mtsai: Comparison of different non-invasive test methods with respect to the effect of different moisturizers on skin. *Skin Res Technol* (1999) 5, 21-27.
9. Mattila P., Svanberg M., Knuuttila M.: Diminished bone resorption in rats after oral xylitol administration: a dose-response study. *Calcif Tissue Int* (1995) 56, 232-235.
10. Beenken K. E., Bradney L., Bellamy W. és mtsai: Use of xylitol to enhance the therapeutic efficacy of polymethylmethacrylate-based antibiotic therapy in treatment of chronic osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother* (2012) 56(11), 5839-5844.
11. Loesche W. J., Grossman N. S., Earnest R. és mtsai: The effects of chewing xylitol gum on the plaque and saliva levels of *Streptococcus mutans*. *J Am Dent Assoc* (1984) 108, 587-592.
12. Ly K. A., Milgrom P., Rothen M.: Xylitol, sweeteners, and dental caries. *Pediatr Dent* (2006) 28, 154-163.
13. Leite e Silva R. V., Schulman M. A., Ferelli C. és mtsai: Hydrating effects of moisturizer active compound incorporated into hydrogels: *in vivo* assessment and comparison between devices. *J Cosmet Dermatol* (2009) 8(1), 32-39.
14. Cohen S., Marcus Y., Migron Y. és mtsai: Water sorption, binding and solubility of polyols. *J Chem Soc Faraday Trans* (1993) 89, 3271-3275.
15. Katsuyama M., Kobayashi Y., Ichikawa H. és mtsai: A novel method to control the balance of skin microflora Part 2. A study to assess the effect of a cream containing farnesol and xylitol on atopic dry skin. *J Dermatol Sci* (2005) 38(3), 207-213.
16. Szabó-Papp J., Sós K., Oláh A. és mtsai: Differential effects of common moisturizer polyols on normal human epidermal keratinocytes. *J Invest Dermatol* (2012) 132 Suppl 1, S58.
17. Saegman V. S., De Vos R., Tebaldi N. D. és mtsai: Flow cytometric viability assessment and transmission electron microscopic morphological study of bacteria in glycerol. *Microsc Microanal* (2007) 13(1), 18-29.
18. Martinen A. M., Ruas-Madiedo P., Hidalgo-Cantabrana C. és mtsai: Effect of xylitol on xylitol-sensitive versus xylitol-resistant *Streptococcus mutans* strains in a three-species *in vitro* biofilm. *Curr Microbiol* (2012) 65, 237-243.
19. Trahan L.: Xylitol: a review of its action on *mutans streptococci* and dental plaque – its clinical significance. *Int Dent J* (1995) 45(1 Suppl 1), 77-92.
20. Katsuyama M., Ichikawa H., Ogawa S. és mtsai: A novel method to control the balance of skin microflora. Part 1. Attack on biofilm of *Staphylococcus aureus* without antibiotics. *J Dermatol Sci* (2005) 38(3), 197-205.
21. Szél E., Erős G., Hartmann P. és mtsai: Anti-irritant and anti-inflammatory effects of polyols in irritant contact dermatitis. *Clin Hemorheol Microcirc* (2013) 54(2), 205.
22. Korponyai C., Kovács R. K., Erős G. és mtsai: Antiirritant properties of polyols and amino acids. *Dermatitis* (2011) 22(3), 141-146.
23. Sagiv A. E., Marcus Y.: The connection between *in vitro* water uptake and *in vivo* skin moisturization. *Skin Res Technol* (2003) 9(4), 306-311.
24. Schwensen J. F., Friis U. F., Menné T. és mtsai: One thousand cases of severe occupational contact dermatitis. *Contact Dermatitis* (2013) 68(5), 259-268.
25. de Almeida e Borges L. F., Silva B. L., Gontijo Filho P. P.: Hand washing: changes in the skin flora. *Am J Infect Control* (2007) 35(6), 417-420.

Érkezett: 2014. 04. 28.

Közlésre elfogadva: 2014. 07. 23.