

Álpozítív eredményt adó gyógyszerek a limfocita transzformációs teszt (LTT) alkalmazása során

Drugs giving false positive result in the lymphocyte transformation test (LTT)

JAKOBICZ ESZTER DR.¹, PALOTÁS ZSUZSANNA¹, KOHAJDA MÓNIKA¹,
ÓNODI-NAGY KATINKA DR.¹, KEMÉNY LAJOS DR.^{1,2},
BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR.^{1,2}

SZTE ÁOK Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika,
Szeged¹, Magyar Tudományos Akadémia, Dermatológiai Kutatócsoport, Szeged²

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők célja volt kideríteni, hogy azon gyógyszer-csoportokban [aszorbinsavat tartalmazó készítmények (AA), nem frakcionált heparin (UFH) és alacsony molekulatömegű heparin (LMWH) készítmények, ízületi kopásra használt szerek, vas- és folsavpótló szerek], ahol a rutin limfocita transzformációs teszt (LTT) kimagaslóan sokszor volt pozitív, álpozítív reakció áll-e a pozitív LTT eredmény hátterében. Egészséges kontroll személyeken és random személyeken LTT-t végeztek ezekkel a szerekkel. Ezen módszerekkel igazolni tudták az álpozítív LTT eredményt az AA és AA tartalmú gyógyszerek, és magasabb koncentráció mellett az UFH és LMWH-k esetén. AA és AA tartalmú gyógyszerek esetén nem javasolják az LTT végzését, UFH és LMWH esetén javasolt a koncentráció csökkentése.

Kulcsszavak:
**limfocita transzformációs teszt –
gyógyszerallergia – álpozitivitás
– aszorbinsav
– LMWH**

SUMMARY

The authors' aim was to investigate whether in certain drugs [ascorbic acid containing (AA drugs, unfractionated heparin (UFH) and low molecular weight heparins (LMWH), drugs used for arthrosis, iron and folic acid supplements], in which LTT has been proven to be positive in high numbers, false positivity might be responsible for the positive LTT results. The authors performed LTTs with the above mentioned drugs on healthy controls and random persons. Using these methods they could prove the false positive LTT results with AA and drugs containing AA, and with UFH and LMWH at higher concentrations. We recommend to avoid performing LTT with AA and AA containing drugs, and to perform LTT with decreased concentration with UFH and LMWH.

Key words:
**lymphocyte transformation test –
drug hypersensitivity – false positivity
– ascorbic acid
– low molecular weight heparin**

Az immunológiai mechanizmussal létrejövő gyógyszerallergiák kihívást jelentenek a betegellátás számára, mivel ezek a reakciók nem jelezhetőek előre a gyógyszer farmakológiáját ismerve, és a reakció mértéke nem arányos az alkalmazott gyógyszerdózissal (1, 2). Bár a gyógyszerallergiás reakciók viszonylag ritkák; súlyos, akár életveszélyes megnyilvánulási formái is előfordulhatnak, ezért megfelelő diagnózisuk rendkívül fontos. A rendelkezésre álló in vivo diagnosztikai módszerek (Prick-teszt, epicutan/patch teszt, intradermalis teszt, provokációs teszt) önmagukban is provo-

kálhatnak gyógyszerallergiás reakciót (1). A biztonságos in vitro tesztek nagy része (specifikus IgE RAST: radioallergosorbent test, monocita triptáz meghatározás, bazofil aktivációs teszt) kizárólag I-es típusú hiperszenzitivitási reakciók esetén használható, egyedül a limfocita transzformációs teszt (LTT) alkalmazható mind a négy hiperszenzitivitási típusú reakció esetén, változó szenzitivitással (3, 4). Az eddigi legnagyobb elemszámú kutatási vizsgálat az LTT szenzitivitását 78%-nak, míg a specificitását 85%-nak állapította meg (5). Más vizsgálatok által megállapított szenzi-

Levelező szerző: Jakobicz Eszter dr.

e-mail: eszter.jakobicz@gmail.com, jakobicz.eszter@med.u-szeged.hu

tivitas értéke széles skálán mozog, egy-egy gyógyszer (pl. carbamazepin, penicillin, cotrimoxazol, lamotrigin) vizsgálatkor magasabb szenzitivitást állapítottak meg (62-100%), míg több gyógyszer együttes vizsgálata esetén alacsonyabbat (33-78%) (4). A módszer specificitása (85-100%) magasabb, mint a szenzitivitása, ennek vizsgálatával azonban kevesebb közlemény foglalkozott (1, 4).

Az LTT alkalmazása során *Pichler* munkacsoportja megfigyelte, hogy bizonyos gyógyszer-csoportok (vancomycin, paracetamol, bizonyos kontrasztanyagok, béta-laktám antibiotikumok) enyhén fokozott perifériás vér mononukleáris sejt (PBMC) proliferációt válthatnak ki gyógyszerrel nem exponált, vagy exponált de nem szenzitivált egyéneknél, azonban ez a jelenség nem figyelhető meg konzisztensen minden személynél (1). Az irodalomban egyedül 17, a kínai gyógyászatban használt gyógynövénynél (pl. orvosi angyalgöyökér) írtak le álpozitív LTT eredményt (6, 7). Klinikánkon rutinszerűen végzett LTT vizsgálatok során bizonyos gyógyszer-csoportok kimagaslóan nagy számban adtak pozitív eredményt, ezért felmerült, hogy az irodalomban leírtakon kívül további gyógyszer-csoportok is álpozitív LTT eredményt okozhatnak. Jelen vizsgálatunk célja volt, hogy meggyőződjünk arról, hogy a gyanúba hozott gyógyszer-csoportok [aszcorbinsavat tartalmazó készítmények (ascorbic acid; AA), nem frakcionált heparin (unfractionated heparin; UFH) és alacsony molekulásúlyú heparin készítmények (low molecular weight heparin; LMWH), ízületi kopásra használt szerek, Neo-ferro-folgamma® és további vas- és folsavpótló szerek] valóban álpozitív LTT teszt-eredményt okoznak-e.

Vizsgált személyek, anyagok és módszerek

A limfocita transzformációs teszt (LTT)

A limfocita transzformációs teszt során nátrium-citráttal antikoagulált perifériás vér Ficoll denzitás gradiens szeparálása útján nyert perifériás vér mononukleáris sejteket (PBMC) 72 óráig inkubáljuk a gyógyszer két, vérplazma-koncentrációjához igazított hígításával, gyógyszermentes tápfolyadékkal (negatív kontroll), és phytohaemagglutinin (PHA; pozitív kontroll) jelenlétében. A limfocita proliferáció mértékét MTT esszé segítségével határozzuk meg: az élő, metabolikusan aktív sejtek NADH-oxidoreduktáza a sárga 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromidot oldhatatlan, lila formázán kristálylává alakítja, melyet kolorimetriás módszerrel detektálunk. A gyógyszer hatására lezajló limfocita proliferáció mértékét a stimulációs index (SI) segítségével számszerűsítjük, az SI>1,3 értéket tekintettük a határérték pozitívitás küszöbértékének.

$$SI = \frac{\text{Abszorbancia (gyógyszer)}}{\text{Abszorbancia (negatív kontroll)}}$$

Az LTT módszerének részletes leírását Klinikánk korábbi cikke ismerteti (8).

Pozitív tesztek aránya a rutin LTT vizsgálatok során

Első lépésben arról győződöttünk meg, hogy Klinikánkon 10 év során (2004-2014) végzett limfocita transzformációs teszt vizsgálatok mekkora arányban voltak pozitívak (SI>1,3) a vizsgált gyógyszer-típusokba tartozó gyógyszerek esetén (C-vitamint is tartalmazó készítmények; UFH és LMWH készítmények, ízületi kopásra használt szerek és vas- és folsavpótló szerek), illetve a stimulációs indexek átlaga meghaladja-e a pozitívitás határértékét az egyes szerek esetében. Pozitívnak tekintjük a tesztet, ha a vizsgált koncentrációk közül bármelyik SI érté-

ke a pozitívitás határértékét meghaladja. A C-vitamint is tartalmazó készítmények közül kizárólag azokat vettünk figyelembe, amelyekből minimum 500 mg-os dózisú is van forgalomban. Erre azért volt szükség, mert a táplálékkiegészítők LTT vizsgálata során a szereket egységesen 1:10 és 1:100 hígításban alkalmazzuk, a tableta kiindulási C-vitamin tartalma így sok esetben nem derül ki. A pozitívitás arányát és a SI átlagát egy olyan személynél meghatároztuk (Tabl. analgetica FoNo VII; metamizol-Na), amelynél nem merült fel az álpozitív LTT reakció. Nem merült fel bennünk, hogy az aszkorbinsav vegyület maga allergizálhat, de a tablettákban található egyéb anyagok és segédanyagok (színezékek) allergizáló hatása nem volt kizárható.

LTT vizsgálat egészséges kontroll személyeken és LTT vizsgálatra érkező random személyeken

Az álpozitív reakció igazolására LTT vizsgálatokat végeztünk a vizsgált gyógyszer-típusokba tartozó gyógyszerekkel egészséges kontroll személyeken és rutin LTT vizsgálatra érkező, az adott gyógyszerekre nem vizsgált (és vélhetően nem érzékeny) random személyeken. Vizsgáltuk a pozitív tesztek (SI>1,3) arányát az összes teszt vizsgálatához viszonyítva, és azt, hogy a stimulációs indexek átlaga meghaladja-e a pozitívitás határértékét az egyes szerek esetében. A stimulációt okozó koncentráció meghatározásához az aszkorbinsav esetén hígítási sort alkalmaztunk (10, 100, 1000, 10 000, és 100 000 µg/ml) mind por állagú, nem pH-pufferelt aszkorbinsavval, mind pH pufferelt, intravénás alkalmazásra szánt aszkorbinsav oldattal. A heparin és LMWH-k esetében a rutin LTT-hez használt koncentrációkat alkalmaztuk.

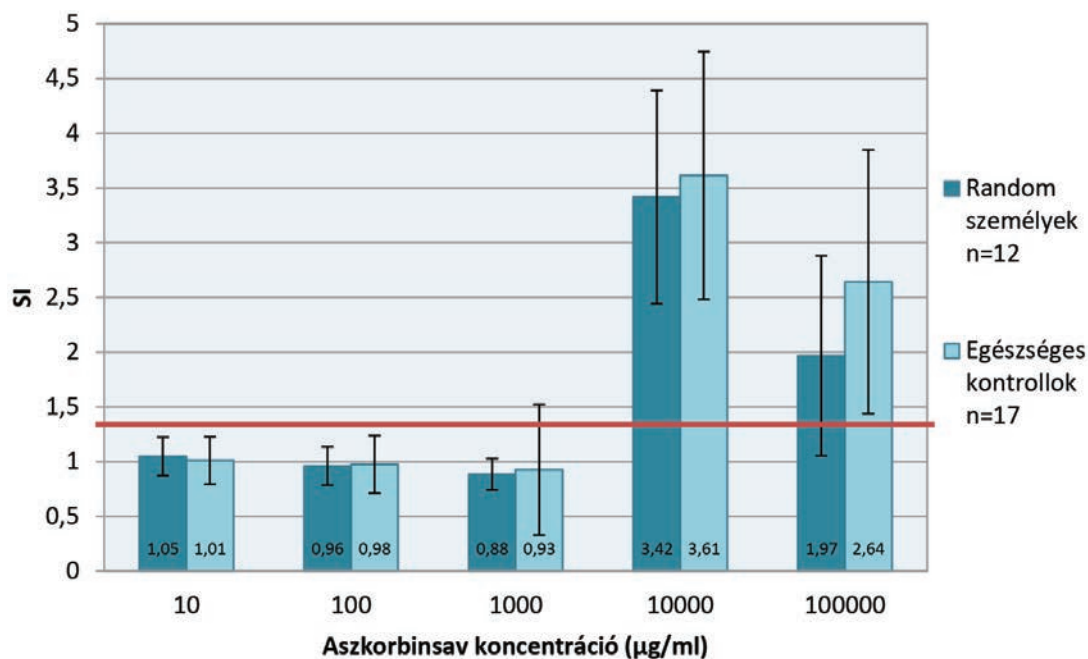
Eredmények

Aszkorbinsav

Az aszkorbinsavat tartalmazó szerek, táplálékkiegészítők esetén a kért vizsgálatok nagy száma miatt elegendő volt a 2014-2015 időszakot vizsgálnunk. Az ekkor vizsgált 22-féle C-vitamin tartalmú szerből 16 szernek volt 500 mg, vagy azt meghaladó dózisú változata forgalomban, ezekből összesen 35 LTT vizsgálat készült. A stimulációs indexek átlaga 2,67 volt. Egészséges kontroll személyeken (n=17) és LTT vizsgálatra érkező random személyeken (n=12) 10.000 és 100.000 µg/ml aszkorbinsav koncentráció esetén nagyon magas SI-t és csaknem minden esetben pozitív tesztek tapasztaltunk (1. ábra). Eredményeink alapján megállapíthatjuk, hogy a 10.000-100.000 µg/ml koncentrációjú aszkorbinsav oldatok PBMC proliferációt okoznak egészséges személyeknél, így az aszkorbinsav „mitogén szerű” hatása álpozitív LTT eredményt ad.

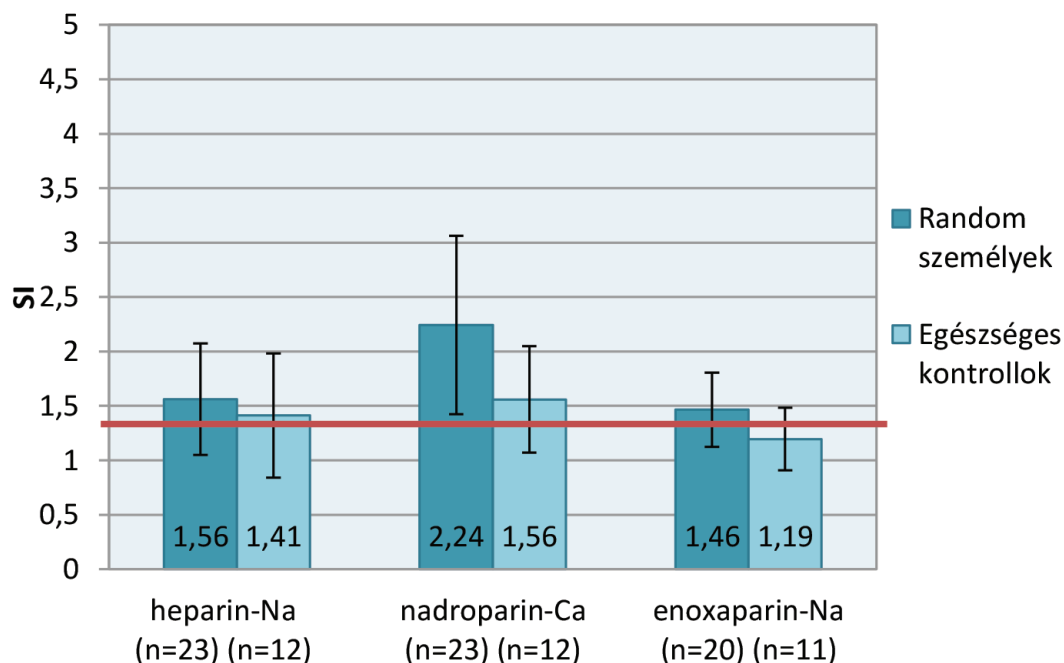
Heparin és LMWH készítmények

A 2004-2014 időszakban 8-féle heparin és LMWH készítmény összesen 143 rutin LTT vizsgálata történt Klinikánkon, a stimulációs indexek átlaga 1 szer kivételével 1,3 feletti, a pozitív tesztek aránya pedig 2 szer kivételével 50%, vagy afeletti volt, ami alapján felmerült az álpozitív LTT eredmény lehetősége. Kísérletesen az egészséges kontroll személyeken és LTT vizsgálatra érkező random személyeken végzett LTT-k SI átlaga csaknem minden esetben 1,3 feletti volt (2. ábra), és a pozitív tesztek aránya egy kivétellel 40% feletti volt (nem ábrázoltuk). A legalacsonyabb fokú stimulációt enoxaparin-Na esetén tapasztaltuk, de a kísérletek alapján az álpozitív reakció még ebben az esetben is igazoltnak tekinthető. Egészséges kontroll személyeknél felbontottuk, hogy melyik koncentrációban pozitívak a tesztek: a heparin-Na és a nadroparin-Ca esetén a töményebb hígítás nagyobb



1. ábra

A stimulációs indexek (SI) átlaga különböző koncentrációjú aszkorbinsavval végzett LTT-k során egészséges kontroll és random személyeken



2. ábra

A stimulációs indexek (SI) átlaga különböző UFH és LMWH készítményekkel végzett LTT-k során egészséges kontroll és random személyeken

arányban stimulált, míg enoxaparin-Na esetében a híg stimulált nagyobb arányban, azonban a másik két szerhez viszonyítva jóval alacsonyabb mértékben. Ennek oka lehet, hogy a rutin LTT során használt gyógyszerhígítások a két előbbi személ lényegesen több NE/ml-nek felelnek meg, mint a enoxaparin-Na esetén. Megállapítható, hogy a heparin és

LMWH-k által okozott stimuláció nem olyan konzisztens, mint az aszkorbinsav esetén.

Ízületi kopásra használt szerek

A 2004-2014 időszakban vizsgált számos ízületi kopásra használt szerből mindössze 2 esetén esett a SI átlaga 1,3

föle. Kísérletesen nem sikerült igazolnunk az álpozitív LTT reakciót, a három vizsgált szer egyikénél sem volt a SI átlaga 1,3 feletti (n=13 random személy), bár néhány egészséges személynél előfordult pozitív LTT eredmény. Az ízületi kopásra használt szerek egyik gyakori hatóanyaga, a kondroitin szulfát, a heparinnal együtt a glükózaminoglikánok (GAG) közé tartozik. Valószínűbb azonban, hogy a ritka, sporadikus, gyenge proliferációt a némely ízületi kopásra használt szer segédanyagaként használt aszkorbinsav okozza. Megállapíthatjuk, hogy az ízületi kopásra használt szerek hatóanyagai önmagukban nem okoznak álpozitív LTT eredményt, a segédanyagként alkalmazott aszkorbinsav viszont igen.

Vas- és folsavpótló szerek

A rutin LTT vizsgálatok során megfigyeltük, hogy a Neo-ferro-folgamával® végzett LTT-k 2014 közepétől kezdve minden esetben pozitívak lettek. A 2004-2014 időszak rutin LTT vizsgálatai során Neo-ferro-folgamma® kivételével egyik vas- és folsavpótló szernél sem volt a SI átlaga 1,3-nál magasabb. A Neo-ferro-folgamma® is tartalmaz segédanyagként aszkorbinsavat, ellentétben a korábban forgalomban lévő Ferro-folgamma®-val. Ez magyarázatul szolgálhat az álpozitív LTT eredmények időszakhoz köthető megjelenésére. Ebben az esetben is megállapíthatjuk, hogy az vas- és folsavpótló szerek hatóanyagai önmagukban nem okoznak álpozitív LTT eredményt, a segédanyagként alkalmazott aszkorbinsav viszont igen.

Megbeszélés

Munkánk során kísérletesen is igazoltuk, hogy az aszkorbinsav és az UFH és LMWH-k az általunk alkalmazott koncentráció mellett egészséges, nem szenzitizált személyeknél is limfocita proliferációt okoznak, így ezekben az esetekben az LTT eredmény álpozitívnek tekinthető. Az aszkorbinsav esetén ennek hátterében valószínűleg a limfociták DNS-szintézisének redox-szabályozása áll. Az aktivált fagocitasejtek által termelt reaktív oxigéngyökök (reactive oxygen species; ROS), pl. hidrogén peroxid (H₂O₂), gátolják a limfociták DNS-szintézisét a T-sejt receptor (TCR) jelátviteli útvonálának befolyásolásán keresztül, illetve a glutation oxidációján keresztül, amely redukált állapotban

szintén szükséges a T-sejtek DNS-szintéziséhez (9). Ismert, hogy az aszkorbinsav képes megőrizni a glutationt redukált állapotban (GSH) és oxidált állapotában (GSSG) redukálni azt (10). Így lehetséges, hogy az aszkorbinsav a ROS eliminációján és a redukált glutation mennyiségének növelésén keresztül fokozza a limfociták DNS-szintézisét, ezáltal proliferációját. Hogy a fagocitasejteken kívül a limfocitáknak is szükségük van aszkorbinsavra, megerősíti az a tény is, hogy a limfocitákban az AA-koncentráció a plazmakoncentráció 4-szerese (11), és aktivált állapotban a megnövekedett mennyiségű GLUT-1 és GLUT-3 transzportereikkel dehidroaszkorbinsavat akkumulálnak (12). Az UFH és LMWH-k esetében az irodalmi adatok nem szolgálnak magyarázattal megfigyeléseinkre, mivel döntően antiinflammatorikus hatást írnak le mind in vitro, mind in vivo (13). Ezek a szerek irodalmi adatok szerint in vitro csökkentik monocytákban a LPS-indukált gyulladási citokintermelést (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) és NF κ B transzlokációt (13), illetve gátolják a CCL21-mediált T-sejt adhéziót és kemotaxist (14). A limfociták mitogén- és antigénindukált blasztos transformációjára ill. DNS-szintézisére kifejtett hatásáról ellentmondó adatokat írt le az irodalom: egyes közlemények gátló (15, 16), míg mások serkentő (17, 18) hatásról számolnak be. Állatkísérletes közlemények a késői típusú hiperszenzitivitási reakció (19), illetve leukocitaakkumuláció gátlását írják le különböző szervekben (agy, bőr, tüdő) (13). Korábban megfigyelték, hogy az antikoaguláns colitis ulcerosa (CU) betegek béltünetei az antikoaguláns terápia során javultak. A CU mellett más gyulladásos betegségekben (asthma, rhinitis, arthritis) folytatott klinikai vizsgálatok antiinflammatorikus hatást írtak le (13), azonban Chande összefoglalójában CU-ban végzett, randomizált klinikai vizsgálatok eredményeit összegezve megállapította, hogy az UFH és LMWH terápia sem a klinikai remisszió és javulás, sem endoszkópos és szövettani javulás tekintetében sem bizonyult hatásosnak sem önmagában, sem a standard terápiával együtt alkalmazva (20). A terápiás alkalmazás (közepes rizikójú betegek antikoagulálása) során elérhető plazmakoncentráció (0,02-1 NE/ml) elmarad az általunk in vitro alkalmazott dózisoktól (különösen heparin-Na és nadroparin-Ca esetén), ezért javasoljuk, hogy UFH és LMWH-k esetén az LTT során vizsgált gyógyszerkoncentrációt a terápiás plazmakoncentrációhoz igazodva csökkentjük 0,1 és 1 NE/ml-re, így valószí-

Gyógyszercsoport	Álpozitív reakció	LTT javasolt?
I. Aszkorbinsav	álpozitív reakció	nem javasolt
II. Heparin és LMWH-k	álpozitív reakció	alacsony koncentrációval (0,1-1 NE/ml) javasolt
III. Egyéb szerek		
a) Vas- és folsavpótló szerek		
• Neo-ferro-folgamma®	álpozitív reakció	aszkorbinsavat tartalmaz → nem javasolt
• Egyéb vas- és folsavpótlók	-	javasolt
b) Ízületi kopásra használt szerek	álpozitív r. lehetséges	aszkorbinsavat tartalmazhat → nem javasolt

1. táblázat

Eredményeink összefoglalása és javaslataink az LTT végzésére

núleg elkerülhetjük az álpozitív teszteredményt, azonban több LMWH szerre való pozitivitás esetén érdemes az eredmény óvatos interpretációját szem előtt tartani. Aszkorbinsavra és más aszkorbinsav-tartalmú szerekre (Neo-ferro-folgamma®[®], egyes ízületi kopásra használt szerek) és bizonytalan összetételű táplálékkiegészítőkre nem javasoljuk az LTT végzését az álpozitív teszteredmény miatt.

Vizsgálatunk során olyan gyógyszereket azonosítottunk, amelyek álpozitív LTT eredményt adnak (aszkorbinsav és aszkorbinsav tartalmú gyógyszerek, táplálékkiegészítők), és javaslatot tettünk ezen szerek vizsgálatának kerülésére, illetve a heparin és LMWH készítmények LTT végzése során használt koncentrációjának csökkentésére az álpozitív teszteredmény elkerülése érdekében (1. táblázat). Az álpozitív teszteredmények számának csökkentésével tovább növelhetjük az LTT specificitását.

IRODALOM

1. Pichler W. J.: Immune mechanism of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am.* (2004) 24(3), 373–397.
2. Naisbitt D. J., Gordon S. F., Pirmohamed M. és mtsai.: Immunological principles of adverse drug reactions. *Drug Saf.* (2000) 23(6), 483–507.
3. Choquet-Kastylevsky G., Vial T., Descotes J.: Drug allergy diagnosis in humans: possibilities and pitfalls. *Toxicology.* (2001) 158(1–2), 1–10.
4. Makó S., Lepesi-Benkő R., Marschalkó M. és mtsai.: Diagnostic methods for confirming drug-allergy – the lymphocyte transformation test in dermatology. *Orv Hetil.* (2008) 149(24), 1107–1114.
5. Nyfeler B., Pichler W. J.: The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. *Clin Htm- lent Glyphamp Asciiamp Exp Allergy.* (1997) 27(2), 175–181.
6. Mantani N., Kogure T., Tamura J. és mtsai.: Lymphocyte Transformation Test for Medicinal Herbs Yields False-Positive Results for First-Visit Patients. *Clin Diagn Lab Immunol.* (2003) 10(3), 479–480.
7. Mantani N., Sakai S., Kogure T. és mtsai.: Herbal Medicine and False-Positive Results on Lymphocyte Transformation Test. *Yakugaku Zasshi.* (2002) 122(6), 399–402.
8. Bata-Csörgő Z., Altmayer A., Garaczi E. és mtsai.: A lymphocytá transzformációs teszt a gyógyszerterülérzékenységi reakciók diagnosztikájában. *Bőrgyógy Vener Szle.* (2009) 85(2), 34–36.
9. Belikov A. V., Schraven B., Simeoni L.: T cells and reactive oxygen species. *J Biomed Sci.* (2015) 22 No.85, 11 p
10. Caballero B., Finglas P. M., Toldrá F. (Szerkesztők) : *Encyclopedia of food and health.* Amsterdam ; Boston: Academic Press (imprint Elsevier) (2016)
11. Du J., Cullen J. J., Buettner G. R.: Ascorbic acid: Chemistry, biology and the treatment of cancer. *Biochim Biophys Acta BBA - Rev Cancer.* (2012) 1826(2), 443–457.
12. Pohanka M., Pejchal J., Snopkova S. és mtsai.: Ascorbic acid: an old player with a broad impact on body physiology including oxidative stress suppression and immunomodulation: a review. *Mini Rev Med Chem.* (2012) 12(1), 35–43.
13. Hochart H., Vincent Jenkins P., Smith O. P. és mtsai.: Low-molecular weight and unfractionated heparins induce a downregulation of inflammation: decreased levels of proinflammatory cytokines and nuclear factor-kappaB in LPS-stimulated human monocytes. *Br J Haematol.* (2006) 133(1), 62–67.
14. Christopherson K. W.: Low-Molecular-Weight Heparins Inhibit CCL21-Induced T Cell Adhesion and Migration. *J Pharmacol Exp Ther.* (2002) 302(1), 290–295.
15. Currie G. A.: Effect of Heparin on Mixed Lymphocyte Cultures. *Nature.* (1967) 215(5097), 164–165.
16. Frieri M., Metcalfe D. D.: Analysis of the effect of mast cell granules on lymphocyte blastogenesis in the absence and presence of mitogens: identification of heparin as a granule-associated suppressor factor. *J Immunol.* (1983) 131(4), 1942–1948.
17. Eskinazi D. P., Perna J. J., Ershow A. G. és mtsai.: Effects of heparin on in vitro immune parameters. *J Biol Response Mod.* (1988) 7(2), 173–184.
18. Dziarski R.: Enhancement of mixed leukocyte reaction and cytotoxic antitumor responses by heparin. *J Immunol.* (1989) 143(1), 356–365.
19. Sy M. S., Schneeberger E., McCluskey R. és mtsai.: Inhibition of delayed-type hypersensitivity by heparin depleted of anticoagulant activity. *Cell Immunol.* (1983) 82(1), 23–32.
20. Chande N., McDonald J. W., MacDonald J. K.: Unfractionated or low-molecular weight heparin for induction of remission in ulcerative colitis. In: *The Cochrane Collaboration, (Szerk. Cochrane Database of Systematic Reviews.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; [Internet] (2008) <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006774.pub2/full>

Érkezett: 2018. 12. 13.

Közlésre elfogadva: 2019. 01. 12.

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle Szerkesztősége fenntartja magának a jogot a hirdetések és szponzorált közlemények elfogadására, de ezek tartalmáért semmilyen körülmények között nem vállal felelősséget.