

<https://doi.org/10.59459/1859-1655/JMM.385>

NỒNG ĐỘ KẼM, ĐỒNG, MAGIE HUYẾT THANH CỦA BỆNH NHÂN TRỨNG CÁ THÔNG THƯỜNG VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI LÂM SÀNG

Vũ Thu Trang^{1*}, Đặng Văn Em¹
Lê Thị Lại Tâm¹, Đặng Thị Dịu Hiền¹
Nguyễn Thị Hồng Hạnh¹, Trương Thị Mộng Vân¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá nồng độ kẽm, đồng, magie huyết thanh ở bệnh nhân trứng cá thông thường và mối liên quan với lâm sàng.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang có so sánh trên nhóm nghiên cứu 60 bệnh nhân chẩn đoán trứng cá thông thường và nhóm đối chứng 30 người khỏe mạnh, từ tháng 8/2022 tới tháng 4/2023.

Kết quả: Nồng độ kẽm, magie huyết thanh trung bình ở nhóm nghiên cứu thấp hơn so với nhóm đối chứng, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Nồng độ kẽm huyết thanh trung bình giảm dần tương ứng với các mức độ bệnh nặng hơn ($p < 0,05$). Nồng độ đồng ở nhóm nghiên cứu không có sự khác biệt so với nhóm đối chứng ($p > 0,05$). Không có sự khác biệt giữa nồng độ đồng, magie huyết thanh với các yếu tố tuổi đời, tuổi bệnh, giới tính và mức độ bệnh ($p > 0,05$).

Kết luận: Nồng độ kẽm, magie huyết thanh của bệnh nhân trứng cá thông thường giảm so với nhóm người khỏe mạnh. Mức độ giảm của nồng độ kẽm huyết thanh có liên quan đến mức độ nặng của bệnh trứng cá thông thường.

Từ khóa: Bệnh trứng cá; nồng độ kẽm, đồng, magie huyết thanh.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate serum's zinc, copper, magnesium concentrations of acne vulgaris patients and its clinical correlation.

Subjects and methods: Prospective, cross-sectional, controlled study on 60 patients diagnosed with acne vulgaris at the National Hospital of Dermatology (study group) and 30 healthy people (control group) from August 2022 to April 2023.

Results: The mean serum concentration of zinc, magnesium in the study group was lower than that in the control group, the difference was statistically significant with $p < 0.001$. The average serum concentration of zinc gradually decreased in more severe disease stage with a statistically significant difference of $p < 0.05$. The mean serum concentration of copper in the study group was not statistically significant from the control group ($p > 0.05$). There was no statistically significant relationship between the serum's copper and magnesium concentration and age groups, sex, disease duration and severity ($p > 0.05$).

Conclusions: The mean serum concentration of zinc and magnesium of acne vulgaris patients is reduced compared with that of healthy subjects, and the degree of reduction in serum's zinc concentration is related to disease severity.

Keywords: Acne vulgaris, serum zinc, copper, magnesium concentration.

Chịu trách nhiệm nội dung: Vũ Thu Trang, Email: bsvtrang0807@gmail.com

Ngày nhận bài: 26/9/2023; mời phản biện khoa học: 10/2023; chấp nhận đăng: 06/12/2023.

¹Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh trứng cá là bệnh của nang lông tuyến bã, thường gặp lứa tuổi thanh - thiếu niên. Bệnh tiến triển từng đợt, dai dẳng, giảm dần sau 20 tuổi, nhưng có trường hợp bệnh kéo dài đến 30, 40, thậm chí 50 tuổi [2]. Dựa theo hình thái tổn thương

và đặc điểm tiến triển, bệnh trứng cá được chia thành các thể lâm sàng khác nhau, trong đó, trứng cá thông thường (TCTT) là thể bệnh hay gặp nhất [1]. Sinh bệnh học bệnh trứng cá có liên quan đến nhiều yếu tố, như tăng sản xuất chất bã, dày sừng cổ nang lông, vai trò của vi khuẩn và đáp ứng viêm tại chỗ... [1].

Một số nghiên cứu cho rằng, kẽm (Zn) có tác dụng chống viêm và giảm tiết bã nhờn thông qua nhiều cơ chế, như ức chế integrin và sự biểu lộ Toll - like receptor của các tế bào sừng dẫn tới ức chế sự tăng sinh vi khuẩn *Cutibacterium acnes*; điều hòa phản ứng viêm thông qua ức chế sản xuất TNF- α (Tumor necrosis factor-alpha) và IL-6 (Interleukin-6); ức chế tuyến bã nhờn qua tác dụng ức chế hoạt động của 5 α -reductase... Qua đó, ngăn chuyển testosterone thành DHT (Dihydro-testosterone) [3]. Tại da, đồng (Cu) đóng vai trò quan trọng trong việc kích thích tăng sinh nguyên bào sợi ở da; điều chỉnh sản xuất collagen; vai trò là cofactor của một số loại enzyme chống oxy hóa có trong da. Mặt khác, Cu cũng có đặc tính diệt khuẩn mạnh [4]. Magie (Mg) có vai trò trong hàng rào bảo vệ da và phục hồi biểu bì sau khi bị tổn thương, tạo điều kiện tăng sinh và biệt hóa biểu bì, nên có tác dụng giảm viêm [5].

Trên thế giới đã có một số nghiên cứu đánh giá sự thay đổi nồng độ Zn, Cu, Mg huyết thanh trong bệnh TCTT, như nghiên cứu của Basil O Saleh xác định sự thay đổi nồng độ Zn, Cu, Mg trên bệnh nhân (BN) TCTT so với nhóm chứng (không bệnh), cho thấy nồng độ Zn, Mg giảm hơn so với nhóm đối chứng và có sự liên quan giữa mức độ nặng của bệnh với sự giảm nồng độ Zn, Mg huyết thanh [6]. Đến nay, tại Việt Nam chưa có đề tài nào đánh giá nồng độ Zn, Cu, Mg huyết thanh trong bệnh TCTT được công bố.

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm xác định nồng độ Zn, Cu, Mg huyết thanh trên BN TCTT và mối liên quan với lâm sàng.

2. ĐỐI TƯỢNG PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Nhóm nghiên cứu: gồm 60 BN chẩn đoán xác định TCTT; BN ở mọi độ tuổi, điều trị tại Bệnh viện Da liễu Trung ương.

- Nhóm đối chứng: gồm 30 người khỏe mạnh, tương đồng về tuổi và giới tính với nhóm 1, tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

Loại trừ khỏi nghiên cứu những người mắc các thể trứng cá khác (không phải TCTT), phụ nữ có thai; người mắc các bệnh kèm theo gây giảm Zn, Cu, Mg (như viêm da đầu chi - ruột, rụng tóc, hội chứng kém hấp thụ, tiêu chảy kéo dài, bỏng, khuyết tật bẩm sinh tuyến ức, bệnh Wilson, suy tuyến cận giáp, suy gan...); người có sử dụng thuốc lợi niệu, EDTA (etylenediaminetetraacetic acid) hoặc bổ sung vitamin và khoáng chất có chứa Zn, Cu, Mg trong vòng 1 tháng trước; người không hợp tác nghiên cứu. Thời gian nghiên cứu từ tháng 8/2022 tới tháng 4/2023.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang có so sánh nhóm nghiên cứu với nhóm chứng.

- Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh TCTT: lâm sàng có tổn thương cơ bản (nhân trứng cá đầu trắng, nhân trứng cá đầu đen, sần, mụn mủ, cục, nang...) xuất hiện vị trí mặt, ngực, lưng, vai...

- Cơ mẫu nghiên cứu: chọn mẫu thuận tiện.

- Chỉ tiêu nghiên cứu: đặc điểm chung (tuổi, giới tính, mức độ bệnh, thời gian mắc bệnh); so sánh nồng độ Zn, Cu, Mg huyết thanh nhóm 1 và nhóm 2; mối liên quan giữa nồng độ Zn, Cu, Mg huyết thanh với một số đặc điểm ở BN nhóm 1.

- Chẩn đoán mức độ bệnh TCTT theo Karen McCoy-2008 [2]:

+ Nhẹ: có dưới 20 tổn thương không viêm hoặc dưới 15 tổn thương viêm hoặc tổng số tổn thương dưới 30.

+ Vừa: có dưới 5 mụn mủ, nang/cục hoặc 20-100 tổn thương không viêm hoặc 15-50 tổn thương viêm hoặc tổng số tổn thương từ 30-125.

+ Nặng: có từ 5 mụn mủ, nang/cục hoặc trên 50 tổn thương viêm hoặc tổng số tổn thương trên 125).

- Quy trình tiến hành nghiên cứu: mỗi đối tượng nghiên cứu được lấy 3 ml máu trước ăn sáng, li tâm lấy 1 ml huyết thanh, bảo quản ở nhiệt độ -30°C (tại Khoa Hóa sinh - huyết học và miễn dịch, Bệnh viện Da liễu Trung ương). Xét nghiệm định lượng nồng độ Zn, Cu, Mg huyết thanh theo phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử, dùng ngọn lửa có nhiệt độ cao để nguyên tử hóa mẫu, đo độ hấp thụ nguyên tử và căn cứ vào đồ thị chuẩn để tính toán lượng kẽm có trong mẫu (tại Khoa Sinh hóa, Viện 69, Bộ Tư lệnh Bảo vệ Lăng Chủ tịch Hồ Chí Minh).

- Đạo đức: nghiên cứu được Hội đồng khoa học Bệnh viện Da liễu Trung ương thông qua. Các đối tượng nghiên cứu được giải thích rõ mục đích và đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Xử lý số liệu: bằng phần mềm SPSS 20.0. Các biến số được thể hiện dưới dạng trung bình, độ lệch, giá trị nhỏ nhất, giá trị lớn nhất, tỉ lệ phần trăm, tần số. So sánh các tỉ lệ bằng test Chi bình phương (biến định tính), kiểm định tương quan giữa các biến định tính bằng hệ số Cramer's Phi, so sánh các trung bình bằng test T-student (2 biến định lượng phân phối chuẩn) hoặc Mann-Whitney (biến định lượng - không chuẩn) hoặc ANOVA test (so sánh từ 3 biến định lượng trở lên. Khác biệt giữa từng cặp biến định lượng bằng kiểm định post-hoc ANOVA test, sự khác biệt có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Nhóm nghiên cứu (n = 60)		Nhóm đối chứng (n = 30)		p
		Số BN	Tỉ lệ %	Số BN	Tỉ lệ %	
Tuổi	≤ 15 tuổi	11	18,3	8	26,7	0,206
	Từ 16-24 tuổi	46	76,7	18	60,0	
	> 24 tuổi	3	5,0	4	13,3	
	Trung bình ($\bar{X} \pm SD$)	18,83 ± 4,2		18,77 ± 4,5		0,945
Giới tính	Nam	36	60,0	12	40,0	1,00
	Nữ	24	40,0	18	60,0	
Mức độ bệnh	Nhẹ	20	33,33	Non-applicable		
	Vừa	19	31,67			
	Nặng	21	35,0			
Thời gian bị bệnh	< 1 năm	16	26,67	Non-applicable		
	1-2 năm	13	21,67			
	> 2 năm	31	51,66			

Giữa NNC và NĐC có sự tương đồng về tuổi ($18,83 \pm 4,2$ tuổi và $18,77 \pm 4,5$ tuổi), giới tính (đều có tỉ lệ nam: 60,0% và nữ: 40,0%), khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$. Trong số 60 BN TCTT có 33,33% BN mắc bệnh mức độ nhẹ, 31,67% BN mắc bệnh mức độ vừa và 35,0% BN mắc bệnh mức độ nặng; đa số BN có thời gian mắc bệnh trên 2 năm (51,66%).

3.2. So sánh nồng độ Zn, Cu, Mg huyết thanh ở NNC và NĐC

Bảng 2. So sánh nồng độ Zn, Cu, Mg huyết thanh ở NNC và NĐC

Chỉ số	Nhóm nghiên cứu (n = 60)	Nhóm đối chứng (n = 30)	p
Nồng độ Zn ($\bar{X} \pm SD$) (mg/l)	$0,71 \pm 0,14$	$0,88 \pm 0,15$	< 0,001
Nồng độ Cu ($\bar{X} \pm SD$) (mg/l)	$0,89 \pm 0,14$	$0,92 \pm 0,19$	0,640
Nồng độ Mg ($\bar{X} \pm SD$) (mg/l)	$0,89 \pm 0,12$	$1,05 \pm 0,17$	< 0,001

Nồng độ Zn, Mg huyết thanh trung bình ở NNC ($0,71 \pm 0,14$ mg/l và $0,89 \pm 0,12$ mg/l) thấp hơn so với NĐC ($0,88 \pm 0,15$ mg/l và $1,05 \pm 0,17$ mg/l), khác biệt với $p < 0,001$. nồng độ Cu NNC ($0,89 \pm 0,14$ mg/l) thấp hơn so với NĐC ($0,92 \pm 0,19$ mg/l), nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.3. Mối liên quan giữa nồng độ Zn, Cu, Mg huyết thanh với một số đặc điểm ở BN TCTT

Bảng 3. Mối liên quan giữa nồng độ Zn, Cu, Mg huyết thanh với một số đặc điểm lâm sàng ở BN TCTT (n = 60)

Đặc điểm	Số BN	Nồng độ ($\bar{X} \pm SD$)						
		Zn (mg/l)	p	Cu (mg/l)	p	Mg (mg/l)	p	
Nhóm tuổi	≤ 15	11	$0,67 \pm 0,09$	0,745	$0,98 \pm 0,15$	0,143	$0,90 \pm 0,12$	0,431
	Từ 16-24	46	$0,71 \pm 0,15$		$0,88 \pm 0,14$		$0,89 \pm 0,12$	
	từ 25-29	2	$0,77 \pm 0,14$		$0,81 \pm 0,06$		$0,76 \pm 0,19$	
	≥ 30	1	0,71		1,01		0,84	
Giới tính	Nam	24	$0,74 \pm 0,19$	0,296	$0,88 \pm 0,10$	0,455	$0,88 \pm 0,14$	0,561
	Nữ	36	$0,69 \pm 0,10$		$0,91 \pm 0,16$		$0,90 \pm 0,11$	
Thời gian mắc bệnh (năm)	≤ 1	16	$0,74 \pm 0,16$	0,494	$0,95 \pm 0,16$	0,291	$0,92 \pm 0,09$	0,535
	> 1-2	13	$0,70 \pm 0,18$		$0,89 \pm 0,14$		$0,87 \pm 0,14$	
	> 2	31	$0,69 \pm 0,11$		$0,88 \pm 0,13$		$0,89 \pm 0,13$	

Đặc điểm		Số BN	Nồng độ ($\bar{X} \pm SD$)					
			Zn (mg/l)	p	Cu (mg/l)	p	Mg (mg/l)	p
Mức độ bệnh	Nhẹ	20	0,77 ± 0,14	0,01	0,91 ± 0,16	0,887	0,89 ± 0,11	0,968
	Vừa	19	0,73 ± 0,16		0,89 ± 0,14		0,87 ± 0,11	
	Nặng	21	0,63 ± 0,08		0,88 ± 0,14		0,90 ± 0,14	

Không có sự khác biệt giữa nồng độ Zn, Cu, Mg huyết thanh với tuổi đời, giới tính và thời gian bị bệnh, khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Có sự khác biệt giữa nồng độ Zn huyết thanh với mức độ bệnh, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nồng độ Zn huyết thanh càng giảm thì mức độ bệnh càng nặng. Nồng độ Cu, Mg giữa các mức độ bệnh không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

4. BÀN LUẬN

Tầm quan trọng của các yếu tố vi lượng đối với sức khỏe con người, đặc biệt là tính toàn vẹn của da đã được nghiên cứu nhiều trong những năm gần đây [5]. Vai trò của Zn trong điều trị bệnh trứng cá được phát hiện lần đầu từ năm 1970, khi Michaelsson bổ sung kẽm đường uống để điều trị bệnh viêm da đầu chi - ruột, kết quả thấy tình trạng bệnh trứng cá kèm theo được cải thiện rõ rệt [7]. Từ đó, đã có một số nghiên cứu về vai trò, mối liên quan của yếu tố vi lượng trong cơ chế bệnh sinh bệnh TCTT cũng như vai trò của bổ sung các yếu tố vi lượng, đặc biệt là Zn trong điều trị bệnh [6].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy, nồng độ Zn, Mg huyết thanh ở nhóm nghiên cứu thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm đối chứng ($p < 0,001$). Khi xét mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng, kết quả cho thấy có mối liên quan nghịch biến giữa nồng độ Zn huyết thanh và mức độ nặng của bệnh ($p < 0,05$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Basil O Saleh (2013) thực hiện trên 45 BN nam TCTT so với nhóm nam giới khỏe mạnh nhằm xác định sự khác biệt nồng độ các yếu tố vi lượng Zn, Cu, Mg. Kết quả thấy nồng độ Zn ở cả 3 mức độ bệnh (nhẹ, vừa, nặng) ở nhóm BN TCTT đều giảm hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm đối chứng ($p = 0,001$). Đặc biệt, ở nhóm BN TCTT mức độ nặng có nồng độ Zn giảm nhiều hơn so với BN TCTT mức độ vừa và nhẹ ($p < 0,05$). Nồng độ Mg huyết thanh BN TCTT cũng giảm hơn có ý nghĩa so với nhóm đối chứng ($p < 0,05$), nhưng không có sự khác biệt nồng độ Cu giữa nhóm nghiên cứu với nhóm đối chứng [6].

Tuy nhiên, có những nghiên cứu chỉ ra, nồng độ Zn huyết thanh trên BN TCTT thay đổi không có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu của Azadeh Goodarzi (2020), Amer Mohamed (1982) cho thấy, sự khác

biệt không có ý nghĩa giữa nồng độ Zn huyết thanh nhóm BN TCTT và nhóm chứng, với $p > 0,05$ [8, 9]. Để đánh giá sự nhất quán trong kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả, Brittany E Yee (2020) đã phân tích gộp 12 nghiên cứu trước đó về nồng độ Zn ở 690 BN TCTT và 594 người khỏe mạnh, kết quả cho thấy, nồng độ Zn huyết thanh thấp hơn đáng kể ở nhóm BN TCTT ($p < 0,05$) [10]. Sự giảm nồng độ Zn ở BN TCTT được cho là do thiếu hụt dinh dưỡng, thói quen ăn uống, giảm hấp thụ, tăng mất qua mồ hôi hoặc nước tiểu [4]. Ngoài ra, giảm nồng độ Zn huyết thanh trong bệnh TCTT còn có thể liên quan đến sự giảm RBP (retinol binding protein, một protein mang retinol giúp vận chuyển vitamin A) do Zn là một thành phần quan trọng trong tổng hợp RBP tại gan.

Mối liên quan về vai trò của Mg đối với bệnh TCTT còn nhiều tranh cãi. Mg có vai trò như một cofactor của nhiều enzym trong cơ thể, có tác dụng trong việc hồi phục các thương tổn da của bệnh trứng cá gây nên cũng như hạn chế phản ứng viêm diễn ra trong cơ chế bệnh sinh hình thành [5]. Nghiên cứu của A Tamara (2021) đánh giá mối liên quan giữa nồng độ Mg và mức độ nặng của bệnh TCTT cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ Mg ở các mức độ nặng của bệnh với $p < 0,05$. Theo đó, nồng độ Mg ở BN TCTT mức độ nặng cao hơn so với BN TCTT mức độ vừa và nhẹ [11].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ Cu huyết thanh ở nhóm nghiên cứu thấp hơn so với nhóm đối chứng, nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$. Nghiên cứu của Butool (2017) trên 50 BN nữ TCTT từ 13-19 tuổi cho thấy, nồng độ Cu ở nhóm nghiên cứu thấp hơn so với nhóm đối chứng, với $p < 0,001$ [12]. Kết quả nghiên cứu của Basil O Saleh (2013) lại khẳng định nồng độ Cu huyết thanh nhóm nghiên cứu cao hơn nhóm đối chứng với $p < 0,05$ [6]. Điều này được giải thích là bởi trong cơ thể, sự thiếu hụt Cu ít gặp do có sự hấp thụ cạnh tranh với yếu tố Zn trên đường tiêu hóa.

Qua nghiên cứu này, chúng tôi còn nhận thấy sự khác biệt về nồng độ Zn huyết thanh của BN TCTT ở các mức độ nhẹ, vừa, nặng (khác biệt với $p < 0,05$). Điều đó, khẳng định mối liên quan giữa mức độ nặng của bệnh và nồng độ Zn huyết

thanh, nồng độ Zn huyết thanh giảm theo mức độ nặng của bệnh. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Amer Mohamed (1982), nồng độ Zn huyết thanh ở BN TCTT tỉ lệ nghịch với mức độ bệnh, với $p < 0,05$ [9]. Nghiên cứu của Pina Ozuguz (2014) cũng khẳng định có mối liên quan giữa nồng độ Zn huyết thanh với mức độ tăng nặng của bệnh với $p < 0,05$ [13]. Phản ứng viêm trong bệnh trứng cá có thể là một trong những yếu tố gây giảm nồng độ Zn theo mức độ bệnh. Zn chống viêm thông qua ổn định chức năng của đại thực bào và bạch cầu trung tính, kích hoạt tế bào diệt kháng nguyên tự nhiên và các hoạt động của bề mặt [3, 4].

Sự khác biệt giữa kết quả nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu khác có thể do sự khác biệt trong cỡ mẫu nghiên cứu, các yếu tố dịch tễ, dinh dưỡng, cách phân loại mức độ tổn thương và phương pháp định lượng có thể ảnh hưởng đến nồng độ Zn, Cu, Mg huyết thanh.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu 60 BN chẩn đoán xác định TCTT, điều trị tại Bệnh viện Da liễu Trung ương và so sánh với 30 người khỏe mạnh tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, từ tháng 8/2022 tới tháng 4/2023, kết luận:

- Nồng độ Zn, Mg huyết thanh nhóm BN TCTT thấp hơn nhóm người khỏe mạnh. Ở nhóm BN TCTT, nồng độ Zn huyết thanh càng giảm thì mức độ bệnh trứng cá càng nặng.

- Nồng độ Zn, Cu, Mg huyết thanh trên BN TCTT không có sự khác biệt giữa các nhóm tuổi đời, giới tính và thời gian mắc bệnh.

Kết quả nghiên cứu ban đầu cho thấy có thể có mối liên quan giữa nồng độ Zn với mức độ bệnh. Để có thể khẳng định vai trò nồng độ Zn, Cu, Mg huyết thanh trong cơ chế bệnh sinh bệnh trứng cá, chúng tôi cho rằng cần có các nghiên cứu trong tương lai với cỡ mẫu lớn và thiết kế nghiên cứu phù hợp hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Văn Thường (2017), *Bệnh học da liễu*, Nhà xuất bản Y học, 2017, tập 1: 209-313.
2. Burton J.L C.W, Stafford I, Shuster S (1971), "The Prevalence of Acne Vulgaris in Adolescence", *Br J Dermatol*, 1971; 85 (2): 26-119. doi:10.1111/j.1365-2133.1971.tb07195.x.
3. Bae Y.S, Hill N.D, Bibi Y, Dreier J, Cohen A.D (2010), "Innovative uses for zinc in dermatology", *Dermatologic clinics*, 28 (3): 587-597. doi:10.1016/j.det.2010.03.006.
4. Borkow G (2014), "Using Copper to Improve the Well-Being of the Skin", *Curr Chem Biol*, 8 (2): 89-102. doi:10.2174/2212796809666150227223857.
5. Chandrasekaran N.C, Weir C, Alfraji S, Grice J, Roberts M.S, Barnard R.T (2014), "Effects of magnesium deficiency-more than skin deep", *Exp Biol Med Maywood NJ*, 2014, 239 (10): 1280-1291.
6. Basil O.M Saleh, Zainab N.H Anbar (2023), "Serum Trace Elements (Zinc, Copper and Magnesium) Status in Iraqi Patients with Acne Vulgaris", Vol. 32 No. 1 (2023): *Iraqi J Pharm Sci*. doi.org/10.31351/vol20iss2pp44-49.
7. Michaelsson G, Vahlquist A, Juhlin L (1977), "Serum zinc and retinol-binding protein in acne", *British Journal of Dermatology*, 1977; 96 (3): 283-286. doi:10.1111/j.1365-2133.1977.tb06138.x.
8. Goodarzi A, Roohaninasab M, Atefi NS, et al (2020), "Determination of serum levels of zinc in acne vulgaris patients: a case control study", *Iranian Journal of Dermatology*, 2020; 23 (1): 28-31. doi:10.22034/ijd.2020.108066.
9. Amer M, Bahgat M.R, Tosson Z, Mowla M.Y.A, Amer K (1982), "Serum zinc in acne vulgaris", *International journal of dermatology*, 1982; 21 (8): 481-484. doi:10.1111/j.13654362.1982.tb03188.x.
10. Yee B.E, Richards P, Sui J.Y, Marsch A.F (2020), "Serum zinc levels and efficacy of zinc treatment in acne vulgaris: A systematic review and meta-analysis", *Dermatologic therapy*, 2020; 33 (6): e14252. doi:10.1111/dth.14252.
11. Adelia Tamara, Jose L Anggowarsito, Venny Tandyono (2021), "Association between magnesium levels and the severity of acne vulgaris", *Journal of widya medica junior*, 2021; Vol 3, No 4.
12. Bremner I (1980), "Absorption, transport and distribution of copper", *Ciba Found Symp*, 1980; 79:23-48. doi:10.1002/9780470720622.ch3.
13. Ozuguz P, Dogruk Kacar S, Ekiz O, Takci Z, Balta I, Kalkan G (2014), "Evaluation of serum vitamins A and E and zinc levels according to the severity of acne vulgaris", *Cutaneous and ocular toxicology*, 2014; 33 (2): 99-102. doi:10.3109/1569527.2013.808656. □