

Nghiên cứu nồng độ kẽm huyết thanh trước và sau điều trị ở bệnh nhân trứng cá thông thường mức độ vừa và nặng bằng isotretinoin kết hợp kẽm

Study of serum zinc level before after treatment of patients with moderate and severe acne vulgaris by isotretinoin combined with zinc

Nguyễn Ngọc Oanh*,
Phạm Thị Minh Phương**,
Bùi Thị Vân***

**Bệnh viện Bạch Mai,*
***Bệnh viện Da liễu Trung ương,*
****Viện NCKH Y Dược lâm sàng 108*

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định nồng độ kẽm huyết thanh và mối liên quan với đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân trứng cá thông thường (TCTT) mức độ vừa và nặng trước và sau khi điều trị bằng isotretinoin kết hợp kẽm. *Đối tượng và phương pháp:* Thử nghiệm lâm sàng có đối chứng. 90 bệnh nhân TCTT mức độ vừa và nặng được điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Bạch Mai và 45 người khỏe mạnh. *Kết quả:* Nồng độ kẽm huyết thanh ở bệnh nhân TCTT mức độ vừa và nặng thấp hơn những người khỏe mạnh ($p < 0,001$) và có liên quan đến mức độ bệnh nhưng không liên quan đến độ tuổi và chỉ số khối cơ thể. Sau điều trị, nồng độ kẽm huyết thanh ở nhóm điều trị ISO kết hợp kẽm cao hơn có ý nghĩa thống kê với nhóm điều trị ISO đơn thuần và nhóm người khỏe, đều với $p < 0,001$. Không có sự khác biệt về nồng độ kẽm huyết thanh sau điều trị giữa nhóm điều trị ISO đơn thuần và nhóm người khỏe, với $p > 0,05$. *Kết luận:* Nồng độ kẽm huyết thanh ở bệnh nhân TCTT mức độ vừa và nặng thấp hơn so với nhóm người khỏe mạnh. Nồng độ kẽm huyết thanh sau khi điều trị bằng isotretinoin đơn thuần và kết hợp kẽm đều cải thiện tốt hơn so với trước điều trị, tuy nhiên, hiệu quả điều trị tốt hơn ghi nhận ở nhóm isotretinoin kết hợp kẽm.

Từ khóa: Bệnh trứng cá thông thường, kẽm huyết thanh, isotretinoin kết hợp kẽm.

Summary

Objective: To determine the serum zinc level and its relationship with clinical characteristics in patients with moderate and severe acne vulgaris (AV) before and after treatment with isotretinoin (ISO) combined with zinc. *Subject and method:* Controlled clinical trial. Ninety patients with moderate and severe AV were treated as outpatients at Bach Mai Hospital, along with 45 healthy subjects. *Result:* The serum zinc level in patients with moderate and severe AV was significantly lower compared to healthy individuals ($p < 0.001$) and was related to the severity of the disease but did not related to age and body mass index (BMI). After treatment, the serum zinc level in the ISO combined with zinc treatment group was significantly higher compared to the ISO monotherapy group and the healthy control group (all $p < 0.001$). There was no significant difference in serum zinc level after treatment between the ISO-only and healthy control groups ($p > 0.05$). *Conclusion:* The serum zinc level in patients with moderate and severe AV differs significantly from that of healthy individuals. Serum zinc levels after treatment with

Ngày nhận bài: 11/11/2023, ngày chấp nhận đăng: 19/11/2023

Người phản hồi: Nguyễn Ngọc Oanh, Email: nguyen.ngoc.oanh.2011@gmail.com - Bệnh viện Bạch Mai

isotretinoin monotherapy and combined zinc improved better than before, however, a better treatment effect was shown in the isotretinoin combined zinc.

Keywords: Acne vulgaris, serum zinc, isotretinoin combined with zinc.

1. Đặt vấn đề

Bệnh trứng cá thông thường (TCTT) là một trong những rối loạn về da phổ biến nhất với cơ chế bệnh sinh phức tạp bao gồm: Sự rối loạn bài tiết chất bã, tăng sừng hóa cổ nang lông, vi khuẩn *C. acnes* và phản ứng viêm. Isotretinoin (ISO) tác động đến cả 4 cơ chế quan trọng trong sinh bệnh học trứng cá, đáp ứng điều trị cả trong các trường hợp trứng cá nặng-dai dẳng. Tuy nhiên, sự tuân thủ điều trị của người bệnh khi sử dụng ISO còn nhiều khó khăn do gặp các tác dụng phụ: Khô da, khô môi, bong tróc da... Điều này đòi hỏi cần phải kết hợp thêm các biện pháp điều trị tác động trực tiếp từ các yếu tố liên quan đến sự khởi phát và mức độ nghiêm trọng của bệnh. Thiếu kẽm là một trong những nguyên nhân chính gây ra mụn trứng cá và việc bổ sung kẽm có vai trò rõ rệt trong việc cải thiện hiệu quả điều trị TCTT [2], [3], [8]. Nghiên cứu này được chúng tôi thực hiện nhằm mục tiêu: *Xác định nồng độ kẽm huyết thanh và mối liên quan với đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân TCTT mức độ vừa và nặng trước và sau khi điều trị bằng ISO kết hợp kẽm.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Nhóm bệnh: 90 bệnh nhân TCTT mức độ vừa và nặng, điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 08/2022 đến tháng 05/2023 được chia 2 nhóm: 45 bệnh nhân thuộc nhóm nghiên cứu (NNC) điều trị bằng isotretinoin 20mg/ngày kết hợp uống kẽm 40mg/ngày trong 4 tháng, 45 bệnh nhân thuộc nhóm đối chứng (NĐC) điều trị isotretinoin 20mg/ngày đơn thuần trong 4 tháng.

Nhóm người khỏe (NNK) gồm 45 người khỏe mạnh tương đồng về tuổi và giới với 2 nhóm trên (NNC và NĐC).

Tiêu chuẩn chọn: Nhóm bệnh (nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng): Bệnh nhân TCTT mức độ vừa, nặng theo phân loại của Lehmann (2002), ≥ 18 tuổi,

đồng ý tham gia nghiên cứu và nhóm người khỏe: Tương đồng về tuổi, giới của nhóm bệnh.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân đang hoặc đã sử dụng kẽm và các sản phẩm chứa kẽm trong vòng 3 tháng trước khi khám. Bệnh nhân bị nhiễm khuẩn, dị ứng, đang mắc các bệnh da liễu khác ảnh hưởng đến nồng độ kẽm (vảy nến, rụng tóc...) hoặc thuộc nhóm các đối tượng có nguy cơ cao thiếu kẽm (viêm ruột mạn tính, ăn chay trường, nghiện rượu...). Bệnh nhân đang hoặc đã sử dụng những loại thuốc có ảnh hưởng nồng độ kẽm huyết thanh trong 3 tháng trước khi khám: Thuốc lợi tiểu, thuốc điều trị ung thư...

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Thử nghiệm lâm sàng có đối chứng.

Cỡ mẫu nghiên cứu: Mẫu thuận tiện.

Các bước tiến hành:

Nhóm bệnh:

Tuyển chọn bệnh nhân trứng cá thông thường mức độ vừa, nặng.

Lấy máu lần 1 trước điều trị cho các nhóm bệnh.

Tiến hành điều trị cho nhóm bệnh: NNC điều trị bằng isotretinoin 20mg/ngày kết hợp uống kẽm 40mg/ngày trong 4 tháng, NĐC điều trị isotretinoin 20mg/ngày đơn thuần trong 4 tháng.

Kết thúc 4 tháng điều trị và lấy máu xét nghiệm lần 2.

Nhóm người khỏe: Tuyển chọn người đủ tiêu chuẩn. Lấy máu xét nghiệm.

Mẫu bệnh phẩm máu của nhóm bệnh và nhóm người khỏe được lấy vào buổi sáng, ly tâm tách huyết thanh sau đó được bảo quản, lưu ở nhiệt độ âm 80°C. Khi đủ số mẫu được vận chuyển đến Viện 69 - Bộ Tư lệnh Bảo vệ Lăng Chủ tịch Hồ Chí Minh để xác định nồng độ kẽm huyết thanh bằng máy đo phổ hấp thụ nguyên tử 240FS AA -Agilent technologies (Mỹ).

Xử lý số liệu: Theo phương pháp thống kê y học phù hợp.

Đạo đức trong nghiên cứu: Nghiên cứu được sự chấp thuận của Bệnh viện Bạch Mai. Các đối tượng đồng ý tham gia nghiên cứu theo mẫu phiếu chấp

thuận. Các số liệu được trình bày ở dạng báo cáo tổng hợp nên đảm bảo bí mật thông tin cá nhân của đối tượng.

3. Kết quả

Bảng 1. So sánh đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		NNC (n = 45)	NĐC (n = 45)	NNK (n = 45)	p
		Số lượng (Tỷ lệ %)	Số lượng (Tỷ lệ %)	Số lượng (Tỷ lệ %)	
Giới tính	Nam	19 (42,2)	17 (37,8)	18 (40,0)	0,912
	Nữ	26 (57,8)	28 (62,2)	27 (60,0)	
Tuổi trung bình		25,51 ± 6,61	25,04 ± 6,25	25,09 ± 6,46	0,931
BMI trung bình		21,23 ± 2,03	21,36 ± 2,02	21,28 ± 2,11	0,953

Nhận xét: Các nhóm bệnh và nhóm người khỏe không có sự khác biệt về giới tính, độ tuổi trung bình và BMI trung bình.

Bảng 2. So sánh nồng độ kẽm huyết thanh trước điều trị của các nhóm bệnh với nhóm người khỏe

	n	Nồng độ kẽm huyết thanh (mg/l) (GTTB ± ĐLC)	p
NNC (1)	45	0,69 ± 0,12	p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₁₋₂ =0,910
NĐC (2)	45	0,70 ± 0,11	
NNK (3)	45	0,80 ± 0,16	

Nhận xét: Nồng độ kẽm huyết thanh ở bệnh nhân trứng cá thông thường mức độ vừa, nặng thấp hơn nhóm người khỏe có ý nghĩa thống kê, với p<0,001. Không có sự khác biệt về nồng độ kẽm huyết thanh giữa 2 nhóm bệnh (NNC, NĐC) với p=0,910.

Bảng 3. Mối liên quan giữa tuổi, giới, mức độ bệnh và chỉ số khối cơ thể với nồng độ kẽm huyết thanh (n = 90)

	Beta không chuẩn	Sai số chuẩn	Beta chuẩn	p	95% Khoảng tin cậy
(Hằng số)	0,627	0,157			
Tuổi	-0,001	0,001	-0,071	0,408	-0,005 - 0,001
Giới	0,055	0,023	0,243	0,023	-0,027 - 0,064
Mức độ bệnh	-0,131	0,021	-0,555	<0,001	-0,213 - -0,112
Chỉ số khối cơ thể	0,009	0,006	0,157	0,135	-0,008 - 0,014

Nhận xét: Nồng độ kẽm huyết thanh có liên quan ngược với mức độ bệnh, mức độ nặng có nồng độ kẽm giảm hơn so với mức độ vừa và ngược lại với p<0,001 và nồng độ kẽm huyết thanh có liên quan với giới (nữ có nồng độ kẽm cao hơn nam) với p=0,023.

Bảng 4. Nồng độ kẽm huyết thanh trước và sau điều trị của 2 nhóm bệnh

	Trước điều trị	Sau điều trị	p
	(GTTB ± ĐLC)	(GTTB ± ĐLC)	
Nhóm nghiên cứu	0,69 ± 0,12	1,01 ± 0,19	<0,001
Nhóm đối chứng	0,70 ± 0,11	0,81 ± 0,25	0,009

Nhận xét: Sau điều trị, nồng độ kẽm huyết thanh ở cả NNC và NĐC đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị.

Bảng 5. Nồng độ kẽm huyết thanh sau điều trị của nhóm bệnh với nhóm người khỏe

	n	Nồng độ kẽm huyết thanh (mg/l) (GTTB ± ĐLC)	p
NNC (1)	45	1,01 ± 0,19	p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ = 0,859
NĐC (2)	45	0,81 ± 0,25	
NNK (3)	45	0,80 ± 0,16	p ₁₋₂ <0,001

Nhận xét: Sau điều trị, nồng độ kẽm huyết thanh ở NNC cao hơn có ý nghĩa thống kê với NĐC và NNK, đều với p<0,001. Không có sự khác biệt về nồng độ kẽm huyết thanh giữa NĐC sau điều trị và NNK, với p=0,859.

4. Bàn luận

Kết quả tại Bảng 1, bệnh nhân TCTT mức độ vừa, nặng và người khỏe mạnh trong nghiên cứu của chúng tôi không khác biệt về giới tính và độ tuổi trung bình.

Nồng độ kẽm huyết thanh ở 2 nhóm bệnh nhân TCTT mức độ vừa, nặng (NNC và NĐC) không khác biệt lẫn lượt là 0,69 ± 0,12 và 0,70 ± 0,11 (mg/l) và đều thấp hơn nhóm khoẻ mạnh là 0,80 ± 0,16 (mg/l), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p<0,001). Kết quả của chúng tôi tương đồng với tác giả Minhaj Usmani và cộng sự năm 2022, nồng độ kẽm huyết thanh trung bình ở 50 bệnh nhân trứng cá là 61,74 ± 26,8µg/dL (tương đương 0,62 ± 0,27mg/l) thấp hơn đáng kể so với nhóm 50 người khỏe mạnh là 75,086 ± 23,6µg/dL (tương đương 0,75 ± 0,24mg/l), với p<0,05 [6]. Báo cáo của Butool [2] và Yeşim [9] cũng cho kết quả phù hợp với chúng tôi.

Theo Bảng 3, nồng độ kẽm huyết thanh trong nghiên cứu của chúng tôi có liên quan với giới tính, các đối tượng nữ có nồng độ kẽm cao hơn nam và không liên quan với độ tuổi và chỉ số khối cơ thể, tương tự với kết quả của các tác giả khác [1], [9]. Nghiên cứu của chúng tôi trên các đối tượng TCTT mức độ vừa và nặng, kết quả nồng độ kẽm huyết thanh có liên quan nghịch với mức độ bệnh, bệnh càng nặng thì nồng độ kẽm càng giảm và ngược lại (p<0,001), điều này cho thấy có sự tiêu thụ kẽm

trong quá trình viêm, phù hợp với kết quả của các tác giả Mogaddam và Ozuguz [5], [7].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ kẽm huyết thanh sau điều trị tăng lên có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị, điều này được ghi nhận ở cả 2 nhóm điều trị bằng ISO phối hợp kẽm lẫn nhóm điều trị bằng ISO đơn thuần (Bảng 4). Tuy nhiên, nhóm điều trị phối hợp ISO - kẽm ghi nhận nồng độ kẽm huyết thanh cao hơn nhóm điều trị đơn độc ISO và cả NNK có ý nghĩa thống kê (Bảng 5). Kết quả cải thiện nồng độ kẽm trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu đã được thực hiện, khi kết hợp với kẽm thì nồng độ kẽm huyết thanh tăng và tình trạng mụn trứng cá cũng cải thiện rõ rệt [3], [8].

Tầm quan trọng của kẽm đối với sức khỏe con người và đặc biệt là sức khỏe và tính toàn vẹn của làn da đã được bộc lộ trong những năm gần đây. Kẽm có tác dụng chống viêm trong bệnh trứng cá thông qua việc ức chế sự phát triển của tế bào đa nhân trung tính, kích hoạt các tế bào tiêu diệt tự nhiên (Natural Killer) [5]. Cả kẽm và vitamin A đều quan trọng cho sự phát triển bình thường của da. Sự thiếu hụt kẽm có thể dẫn đến tăng sản xuất androgen, ảnh hưởng đến hoạt động của tuyến bã nhờn [7]. Bổ sung kẽm gây ra sự gia tăng đáng kể biểu hiện của tất cả các dấu hiệu có trong khả năng miễn dịch bẩm sinh. Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng thụ thể giống Toll-(TLR-) 2, một thụ thể của hệ thống miễn dịch bẩm sinh, đã tăng lên trong các tổn thương do trứng cá và có thể đóng một vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của bệnh trứng cá. Một trong những cơ chế chống viêm của muối kẽm trong mụn trứng cá là ức chế biểu hiện bề mặt TLR2 của tế bào sừng [4].

Nghiên cứu hiện tại cung cấp thêm các bằng chứng về mối quan hệ giữa nồng độ kẽm trong

huyết thanh và bệnh trứng cá thông thường, mối liên quan của nó với mức độ bệnh, và có thêm bằng chứng cho đề xuất kết hợp kẽm trong việc cải thiện hiệu quả điều trị ở các bệnh nhân TCTT mức độ vừa và nặng.

5. Kết luận

Nồng độ kẽm huyết thanh ở nhóm bệnh (nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng) đều thấp hơn nhóm người khỏe tại thời điểm trước điều trị. Nồng độ kẽm huyết thanh liên quan với giới tính và mức độ bệnh TCTT.

Nồng độ kẽm huyết thanh sau khi điều trị bằng isotretinoin đơn thuần và isotretinoin kết hợp kẽm đều cải thiện tốt hơn so với trước điều trị, tuy nhiên, hiệu quả điều trị tốt hơn ghi nhận ở nhóm isotretinoin kết hợp kẽm.

Tài liệu tham khảo

1. Phạm Thị Bích Na (2014) *Nồng độ kẽm huyết thanh trên bệnh nhân mụn trứng cá đến khám và điều trị tại Bệnh viện Da liễu TP. HCM từ tháng 11/2012 đến tháng 03/2013*. Y Học TP Hồ Chí Minh 2014, Tập 18 - Phụ bản của số 1, tr. 103-109.
2. Butool F AM, Parween AS, Rasheed AM (2019) *Role of serum Zinc and Copper levels in patients with acne vulgaris*. J Orofac Res 8(4): 71-75.
3. Dreno B, Moyses D, Alirezai M, Amblard P, Auffret N, Beylot C, Bodokh I, Chivot M, Daniel F, Humbert P, Meynadier J, Poli F; Acne Research and Study Group (2001) *Multicenter randomized comparative double blind controlled clinical trial of the safety and efficacy of zinc gluconate versus minocycline hydrochloride in the treatment of inflammatory acne vulgaris*. Dermatology 203: 135-140.
4. Jarrousse V, Castex-Rizzi N, Khammari A, Charveron M, Dréno B (2007) *Zinc salts inhibit in vitro Toll-like receptor 2 surface expression by keratinocytes*. Eur J Dermatol 17(6): 492-496.
5. Mogaddam RM, Safavi Ardabili N, Maleki N, Soflaee M (2014) *Correlation between the severity and type of acne lesions with serum zinc levels in patients with acne vulgaris*. Biomed Res Int 2014: 474108.
6. Usmani TM, Alam SM, Ghafoor R, Latif AQ, Saeed F (2022) *Association of serum zinc levels with acne vulgaris: A case-control study*. Pakistan Journal of Health Sciences 2022: 195-198.
7. Ozuguz P, Dogruk Kacar S, Ekiz O, Takci Z, Balta I, Kalkan G (2013) *Evaluation of serum vitamins A and E and zinc levels according to the severity of acne vulgaris*. Cutan Ocul Toxicol 33(2): 99-102.
8. Salah E (2022) *Oral zinc as a novel adjuvant and sparing therapy for systemic isotretinoin in acne vulgaris: A preliminary comparative study*. J Clin Aesthet Dermatol 15(10): 58-61.
9. Yeşim Kaymak EA, Murat Erhan, Bülent Çelik, Mehmet Ali Gurer (2007) *Zinc levels in patients with acne vulgaris*. J Turk Acad Dermatol 21(3):71302.