

Nghiên cứu hiệu quả điều trị bệnh trứng cá thông thường mức độ vừa và nặng bằng isotretinoin kết hợp kẽm đường uống

Study of the results of moderate and severe acne vulgaris treatment with oral isotretinoin combined zinc

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

*Bệnh viện Bạch Mai,
**Bệnh viện Da liễu Trung ương,
***Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh trứng cá thông thường (TCTT) mức độ vừa và nặng bằng isotretinoin (ISO) kết hợp kẽm đường uống. **Đối tượng và phương pháp:** Thử nghiệm lâm sàng có đối chứng. 90 bệnh nhân TCTT mức độ vừa và nặng được lựa chọn ngẫu nhiên vào hai nhóm (45 bệnh nhân/nhóm), nhóm nghiên cứu (NNC) dùng ISO 20mg/ngày và kẽm 40mg/ngày, nhóm đối chứng (NĐC) chỉ dùng ISO 20mg/ngày, thời gian điều trị 4 tháng. Thay đổi về mức độ bệnh, điểm GAGS và mức đáp ứng điều trị được đánh giá trước, trong và sau điều trị để so sánh hiệu quả điều trị ở hai nhóm. **Kết quả:** Hiệu quả cải thiện về mức độ bệnh và mức đáp ứng điều trị, điểm GAGS đều ghi nhận ở cả 2 nhóm đối tượng sau điều trị. Tuy nhiên, NNC cải thiện mức độ bệnh và đáp ứng điều trị, điểm GAGS ở hơn 90% bệnh nhân, có sự khác biệt với NĐC sau thời gian điều trị 3 và 4 tháng. Tác dụng phụ trên lâm sàng gặp ở NĐC nhiều hơn NNC là bùng phát mụn ở tháng thứ 1 và 2 sau điều trị. **Kết luận:** Trong điều trị TCTT mức độ vừa và nặng, uống isotretinoin phối hợp kẽm cho hiệu quả điều trị tốt hơn so với dùng isotretinoin đơn trị liệu.

Từ khóa: Bệnh trứng cá thông thường, isotretinoin, kẽm.

Summary

Objective: To evaluate the effectiveness of treatment of moderate and severe acne vulgaris with oral isotretinoin combined zinc (ISO-Z). **Subject and method:** A controlled clinical trial. 90 patients with moderate and severe acne vulgaris were randomly selected into two groups (45 patients/group), the study group (ISO-Z) used ISO 20mg/day and zinc 40mg/day, and the control group (ISO) only used ISO 20mg/day, the treatment period was 4 months. Changes in disease severity, GAGS scores and treatment response level were evaluated before, during, and after treatment to compare treatment effects in the two groups. **Result:** Effective improvement in disease severity and treatment response level, GAGS scores were shown in both groups after treatment. However, ISO-Z improved disease severity and disease improvement, GAGS scores in more than 90% of patients, with a difference from ISO after the 3rd and 4th month of treatment. The clinical side effects encountered more frequently in the control group compared to the study group include acne breakouts in the first and second months following the

Ngày nhận bài: 01/12/2023, ngày chấp nhận đăng: 10/12/2023

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

treatment. *Conclusion:* In treating moderate and severe acne vulgaris, isotretinoin combined with zinc has better treatment effects than using isotretinoin alone.

Keywords: Acne vulgaris, isotretinoin, zinc.

1. Đặt vấn đề

Trứng cá thông thường (TCTT) là một bệnh của nang lông tuyến bã, hay tái phát, nếu không được kiểm soát và điều trị kịp thời có thể để lại những di chứng sau mụn như tăng sắc tố, sẹo lõm, sẹo lồi... Hiện nay, isotretinoin (ISO) là phương pháp điều trị hiệu quả nhất đối với bệnh trứng cá nặng và cho hiệu quả điều trị kéo dài sau khi ngưng thuốc, nhưng thường gây ra một số tác dụng phụ trên lâm sàng như khô môi, khô da, bong vảy da... [3], [7]. Đã có nhiều trường hợp gặp tác dụng phụ do ISO phải ngưng điều trị, do đó, cần tìm một phương pháp điều trị kết hợp khác nhằm giảm thiểu tác dụng phụ của ISO cũng như tăng hiệu quả điều trị mụn trứng cá ở các mức độ.

Kẽm là một vi chất dinh dưỡng cần thiết cho cơ thể, nồng độ kẽm huyết thanh liên quan mật thiết đến sự khởi phát và mức độ nặng của bệnh trứng cá. Điều thú vị là đa số các biểu hiện do tác dụng phụ của ISO cũng trùng lặp với triệu chứng lâm sàng khi thiếu kẽm [6], [8]. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh trứng cá thông thường mức độ vừa và nặng bằng isotretinoin kết hợp kẽm đường uống.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

90 bệnh nhân TCTT mức độ vừa và nặng đến khám và điều trị tại Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 8/2022 đến tháng 5/2023.

Tiêu chuẩn chọn

Bệnh nhân TCTT mức độ vừa, nặng theo phân loại của Lehmann-2002, ≥ 18 tuổi, đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân đang hoặc đã sử dụng ISO, kẽm và các sản phẩm chứa kẽm trong vòng 3 tháng trước khi khám. Bệnh nhân có tình trạng không thích hợp để điều trị ISO đường uống như: mang thai, tăng men gan, tăng mỡ máu, tiền sử trầm cảm...

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Thử nghiệm lâm sàng có đối chứng so sánh.

Cỡ mẫu

Mẫu thuận tiện ngẫu nhiên cho 2 nhóm, tương đồng về tuổi, giới, mức độ bệnh.

Vật liệu nghiên cứu

Viên uống isotretinoin (biệt dược Acnotin 20mg, Công ty Mega Lifesciences sản xuất và phân phối), viên uống kẽm (biệt dược Emzinc 20mg, thành phần kẽm acetate, Công ty Emcure Pharmaceuticals sản xuất và phân phối).

Các bước tiến hành

Khám tuyển chọn bệnh nhân TCTT mức độ vừa, nặng đủ tiêu chuẩn, chia ngẫu nhiên 2 nhóm và thu thập thông tin cần thiết vào phiếu nghiên cứu.

Tiến hành điều trị

Nhóm nghiên cứu (NNC): 45 bệnh nhân, được điều trị ISO đường uống liều 20mg/ngày phối hợp kẽm đường uống liều 40mg/ngày, cả 2 thuốc sử dụng liên tục trong 4 tháng [4], [9].

Nhóm đối chứng (NĐC): 45 bệnh nhân, được điều trị ISO đường uống liều 20mg/ngày liên tục trong 4 tháng [9].

Cả hai nhóm đều sử dụng Cetaphil cream (do hãng Galderma - Pháp sản xuất) bôi sáng tối.

Đánh giá kết quả điều trị

Đánh giá kết quả điều trị sau 1, 2, 3, 4 tháng điều trị: Ghi nhận số lượng tổn thương trứng cá trên lâm sàng, tính điểm GAGS và đáp ứng điều trị theo mức độ (Rất tốt: Sạch 100% thương tổn; Tốt: Cải thiện 75-99% thương tổn; Trung bình: Cải thiện 50-74% thương tổn; Kém: Cải thiện dưới 50% thương tổn).

Đánh giá tác dụng phụ trên lâm sàng do ISO và kẽm: Khô môi, khô da, bùng phát mụn...

Xử lý số liệu

Theo phương pháp thống kê y học, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. Kết quả

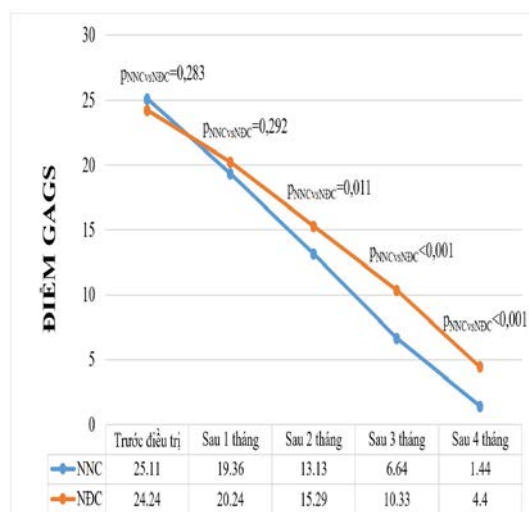
3.1. Đặc điểm đối tượng của 2 nhóm

Bảng 1. So sánh các đặc điểm chung của 2 nhóm

Đặc điểm		NNC (n = 45)	NĐC (n = 45)	p
		n (%)	n (%)	
Giới tính	Nam	19 (42,2)	17 (37,8)	0,667
	Nữ	26 (57,8)	28 (62,2)	
Tuổi trung bình ($\bar{X} \pm SD$)		25,51 $\pm$ 6,61	25,04 $\pm$ 6,25	0,732
GAGS trung bình ($\bar{X} \pm SD$)		25,11 $\pm$ 3,98	24,24 $\pm$ 3,63	0,283
DLQI trung bình ($\bar{X} \pm SD$)		18,96 $\pm$ 4,71	17,78 $\pm$ 4,55	0,231
Mức độ bệnh	Vừa	28 (62,2)	33 (73,3)	0,259
	Nặng	17 (37,8)	12 (26,7)	

Nhận xét: NNC và NĐC không khác biệt về giới tính, tuổi trung bình, điểm GAGS trung bình, DLQI trung bình và mức độ bệnh trước điều trị.

3.2. Kết quả điều trị



Biểu đồ 1. So sánh điểm GAGS của 2 nhóm theo thời gian điều trị

Nhận xét: Sau 2, 3, 4 tháng điều trị cả 2 nhóm có điểm GAGS đều giảm có ý nghĩa so với trước điều trị, nhưng GAGS của NNC giảm nhiều hơn NĐC có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, $p < 0,001$, $p < 0,001$ theo thứ tự.

Bảng 2. So sánh kết quả điều trị của 2 nhóm theo mức độ bệnh với thời gian điều trị

Thời gian điều trị		Mức độ bệnh				p
		Không bệnh	Nhẹ	Vừa	Nặng	
Sau 1 tháng	NNC (n = 45)	0	0	44 (97,8)	1 (2,2)	0,616
	NĐC (n = 45)	0	0	42 (93,3)	3 (6,7)	
Sau 2 tháng	NNC (n = 45)	0	15 (33,3)	30 (66,7)	0	0,824
	NĐC (n = 45)	0	16 (35,6)	29 (64,4)	0	

Sau 3 tháng	NNC (n = 45)	1 (2,2)	44 (97,8)	0	0	0,008
	NĐC (n = 45)	0	37 (82,2)	8 (17,8)	0	
Sau 4 tháng	NNC (n = 45)	20 (44,4)	25 (55,6)	0	0	0,013
	NĐC (n = 45)	9 (20,0)	36 (80,0)	0	0	
p		$p_{\text{NNC}} < 0,001$; $p_{\text{NĐC}} < 0,001$				

Nhận xét: Thời gian điều trị càng dài thì mức độ bệnh càng nhẹ dần ở cả 2 nhóm, đều với $p < 0,001$. Mức độ bệnh của NNC và NĐC khác biệt có ý nghĩa thống kê ở tháng thứ 3 và thứ 4 sau điều trị, đều với $p < 0,05$.

Bảng 3. So sánh đáp ứng điều trị 2 nhóm theo thời gian

Thời gian điều trị		Đáp ứng điều trị				p
		Rất tốt	Tốt	Trung bình	Kém	
Sau 1 tháng	NNC (n = 45)	0	0	10 (22,2)	35 (77,8)	0,270
	NĐC (n = 45)	0	0	6 (13,3)	39 (86,7)	
Sau 2 tháng	NNC (n = 45)	0	8 (17,8)	33 (73,3)	4 (8,9)	0,061
	NĐC (n = 45)	0	3 (6,7)	31 (68,9)	11 (24,4)	
Sau 3 tháng	NNC (n = 45)	1 (2,2)	43 (95,6)	1 (2,2)	0	0,002
	NĐC (n = 45)	0	32 (71,1)	13 (28,9)	0	
Sau 4 tháng	NNC (n = 45)	20 (44,4)	25 (55,6)	0	0	0,013
	NĐC (n = 45)	9 (20,0)	36 (80,0)	0	0	
p		$p_{\text{NNC}} < 0,001$; $p_{\text{NĐC}} < 0,001$				

Nhận xét: Đáp ứng điều trị tốt dần theo thời gian ở cả 2 nhóm, đều với $p < 0,001$. Mức độ đáp ứng điều trị của NNC và NĐC khác biệt có ý nghĩa thống kê ở tháng thứ 3 và 4 sau điều trị, với $p < 0,05$.

Bảng 4. So sánh tác dụng phụ của 2 nhóm theo thời gian điều trị

Triệu chứng	Sau 1 tháng			Sau 2 tháng			Sau 3 tháng			Sau 4 tháng		
	NNC n (%)	NĐC n (%)	p	NNC n (%)	NĐC n (%)	p	NNC n (%)	NĐC n (%)	p	NNC n (%)	NĐC n (%)	p
Khô da	26 (57,8)	31 (68,9)	0,274	17 (37,8)	19 (42,2)	0,667	8 (17,8)	14 (31,1)	0,141	2 (4,4)	5 (11,1)	0,217
Bong vảy da	3 (6,7)	4 (8,9)	0,694	2 (4,4)	5 (11,1)	0,217	0	0		0	0	
Khô môi	29 (64,4)	32 (71,1)	0,499	31 (68,9)	35 (77,8)	0,340	21 (46,7)	26 (57,8)	0,291	14 (31,1)	21 (46,7)	0,130
Khô mắt	2 (4,4)	5 (11,1)	0,217	0	2 (4,4)	0,247	0	0		0	0	
Khô miệng	6 (13,3)	9 (20,0)	0,396	4 (8,9)	8 (17,8)	0,215	0	3 (6,7)	0,121	0	1 (2,2)	0,500
Bùng phát mụn	5 (11,1)	13 (28,9)	0,035	1 (2,2)	7 (15,6)	0,029	0	0		0	0	
Táo bón	1 (2,2)	5 (11,1)	0,101	1 (2,2)	4 (8,9)	0,180	0	2 (4,4)	0,247	0	0	
Tiêu chảy	2	4	0,338	0	4	0,058	0	3	0,121	0	2	0,247

Triệu chứng	Sau 1 tháng			Sau 2 tháng			Sau 3 tháng			Sau 4 tháng		
	NNC n (%)	NĐC n (%)	p	NNC n (%)	NĐC n (%)	p	NNC n (%)	NĐC n (%)	p	NNC n (%)	NĐC n (%)	p
	(4,4)	(8,9)			(8,9)			(6,7)			(4,4)	
Rụng tóc	0	1 (2,2)	0,500	0	1 (2,2)	0,500	0	2 (4,4)	0,247	0	2 (4,4)	0,247
Kinh nguyệt không đều	0	1 (2,2)	0,500	2 (4,4)	3 (6,7)	0,500	2 (4,4)	2 (4,4)	0,692	1 (2,2)	2 (4,4)	0,500

Nhận xét: Khô da, khô môi, khô miệng... của 2 nhóm tương đương nhau, đều với $p > 0,05$. Riêng bùng phát mụn NĐC nhiều hơn NNC ở cả sau 1 tháng và sau 2 tháng điều trị, với $p < 0,05$.

4. Bàn luận

Chúng tôi thực hiện thử nghiệm lâm sàng có đối chứng so sánh trên 2 nhóm bệnh nhân TCTT mức độ vừa và nặng, cả NNC và NĐC đều được sử dụng isotretinoin 20mg/ngày liên tục trong 4 tháng. Điểm GAGS trung bình trước điều trị ở NNC là 25,11 và NĐC là 24,24; sau điều trị giảm còn 1,44 ở NNC và 4,4 ở NĐC cho thấy cả 2 nhóm đều giảm điểm GAGS, nhưng NNC giảm nhiều hơn NĐC có ý nghĩa thống kê từ tháng thứ 2, 3, 4 sau điều trị (Biểu đồ 1). Về kết quả cải thiện độ nặng (Bảng 2), chúng tôi thấy có sự thay đổi rõ rệt về mức độ bệnh sau điều trị 3 và 4 tháng so với trước điều trị ở NNC và NĐC, tương tự mức cải thiện về đáp ứng điều trị cũng tăng dần có ý nghĩa thống kê theo thời gian ở cả 2 nhóm (Bảng 3). Cho đến nay isotretinoin vẫn là thuốc duy nhất có tác dụng trên cả 4 cơ chế bệnh sinh trứng cá, tác dụng giảm tiết bã nhờn, giảm sừng hóa cổ nang lông tuyến bã, ức chế sự phát triển của vi khuẩn *C. acnes* và giảm phản ứng viêm, đem lại hiệu quả sạch nhân mụn hoàn toàn sau khoảng 4-6 tháng. Các kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với các báo cáo về hiệu quả của ISO trong điều trị TCTT tại Việt Nam và thế giới [1], [3].

Hiệu quả điều trị TCTT mức độ vừa và nặng được chúng tôi so sánh trên 2 nhóm: NNC dùng kết hợp uống ISO 20mg/ngày và kẽm 40mg/ngày, NĐC chỉ dùng đơn thuần ISO 20mg/ngày. Mức giảm điểm GAGS ở NNC nhiều hơn NĐC và sự khác biệt giữa 2

nhóm rõ rệt từ tháng thứ 2 trở đi với $p < 0,05$ (Biểu đồ 1). Độ nặng và mức đáp ứng điều trị giữa NNC và NĐC khác biệt có ý nghĩa thống kê ở tháng thứ 3 và thứ 4, với $p < 0,05$. Sau 3 tháng điều trị, đáp ứng điều trị trên lâm sàng ở NNC chủ yếu là tốt và rất tốt (97,8%), chỉ 2,2% mức trung bình, khác biệt với NĐC đạt tốt 71,1%, trung bình 28,9%. Sau 4 tháng điều trị, tỷ lệ này ở NNC là 44,4% rất tốt, 55,6% tốt, trong khi ở NĐC là 20% rất tốt, 80% tốt, cả 2 nhóm không ghi nhận trường hợp nào đáp ứng kém và trung bình (Bảng 3).

Sự khác biệt trong đáp ứng điều trị ở 2 nhóm được chúng tôi ghi nhận có liên quan đến việc sử dụng kết hợp kẽm đường uống trong điều trị trứng cá. Các nghiên cứu gần đây cho thấy kẽm ảnh hưởng đến một số yếu tố sinh bệnh học hình thành nhân mụn. Cụ thể, kẽm ức chế hoạt động của các yếu tố hóa hướng động, enzym 5 α -reductase và TNF- β polymorphonuclear, do đó có hiệu quả trực tiếp kháng khuẩn, làm giảm lượng *C. acnes* và mức acid béo tự do [2]. Nồng độ kẽm trong huyết thanh giảm có thể làm gia tăng hormone DHT, ảnh hưởng đến hoạt động của tuyến bã nhờn, từ đó gây ra những thay đổi trong tế bào sừng, dẫn đến tăng sừng hóa và tăng các tế bào viêm. Thiếu kẽm cũng có thể gây ra sự gia tăng TLR-2, kích thích biểu hiện cytokine và việc giải phóng các cytokine tiền viêm sau đó, như IL-1, IL-8, IL-12 và TNF- α , dẫn đến tình trạng viêm mụn trứng cá [5]. Kẽm còn có thể làm dịu da và làm giảm các vi khuẩn tác động trên da [8].

Tác giả Kabir Sardana đánh giá trên 48 bệnh nhân TCTT mức độ nhẹ và trung bình, điều trị bằng phức hợp APC chứa kẽm methionine 75mg (tương đương 15mg kẽm nguyên tố) 3 lần/ngày, sau 12 tuần có 79% bệnh nhân đạt cải thiện 80-100%

thương tổn [4]. Tác giả Salah Eman đã đánh giá sơ bộ về tính an toàn và hiệu quả của việc kết hợp kẽm đường uống liều 1mg/kg/ngày với ISO liều thấp 0,25mg/kg/ngày trên 30 bệnh nhân trứng cá, so sánh với nhóm 30 bệnh nhân dùng ISO liều 0,5mg/kg/ngày khi điều trị liên tục trong 5 tháng và theo dõi 2 năm sau điều trị [6]. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt đáng kể trong việc giảm số lượng thương tổn, điểm GAGS, tỷ lệ hài lòng và tỷ lệ tái phát giữa 2 nhóm, phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi, củng cố thêm chứng minh lâm sàng về hiệu quả cải thiện điều trị ở nhóm kết hợp ISO với kẽm tốt hơn nhóm điều trị ISO đơn thuần.

Về tác dụng phụ gặp phải trong quá trình điều trị, khô da, khô môi, bùng phát mụn và khô miệng là thường gặp nhất ở cả 2 nhóm. Trong đó, tỷ lệ bùng phát mụn ở nhóm ISO đơn thuần nhiều hơn nhóm sử dụng kết hợp ISO-kẽm có ý nghĩa thống kê ở tháng thứ 1 và 2 sau điều trị, ghi nhận vai trò hỗ trợ của kẽm trong việc giảm bùng phát mụn trong thời gian đầu điều trị bởi một trong những cơ chế chống viêm của kẽm trong bệnh trứng cá là ức chế biểu hiện bề mặt TLR2 của tế bào sừng [5], [8]. Tác giả Eman cũng báo cáo tần suất tác dụng phụ liên quan đến điều trị là 20% ở nhóm dùng kết hợp ISO liều thấp và kẽm, giảm có ý nghĩa thống kê so với 76,7% ở nhóm dùng ISO liều chuẩn [6]. Kẽm là nguyên tố tương đối không độc hại, các báo cáo về tình trạng thừa kẽm xảy ra khi lượng kẽm cung cấp vượt quá 100-300mg/ngày [10]. Chúng tôi không quan sát thấy các tác dụng phụ do thừa kẽm trên lâm sàng trong nghiên cứu này (buồn nôn, rối loạn tiêu hóa, đắng miệng). Nghiên cứu của chúng tôi và 1 số tác giả khác cho thấy việc kết hợp kẽm đường uống cùng với ISO liều thấp mang lại sự cải thiện hiệu quả điều trị cho bệnh nhân TCTT mức độ vừa và nặng với tần suất tác dụng phụ ít hơn.

5. Kết luận

Điều trị bệnh TCTT mức độ vừa và nặng bằng uống ISO 20mg/ngày kết hợp uống kẽm 40mg/ngày cho hiệu quả tốt hơn chỉ uống ISO 20mg/ngày đơn thuần.

Tác dụng phụ trên lâm sàng của 2 nhóm tương đương nhau, riêng tình trạng bùng phát mụn sau 1 tháng và 2 tháng điều trị của nhóm dùng ISO đơn thuần nhiều hơn nhóm sử dụng ISO kết hợp kẽm.

Tài liệu tham khảo

1. Phạm Thị Bích Na, Đặng Văn Em (2022) *Nghiên cứu hiệu quả điều trị bệnh trứng cá thông thường mức độ trung bình và nặng bằng isotretinoin và vitamin D đường uống*. Tạp chí Y dược lâm sàng 108, 17(5), tr. 56-61.
2. Giuseppe M (2013) *Systemic treatment. Acne, Macmilan Medical Communications*. Indian 2013:111-119.
3. Fenton C, Kang C (2021) *Isotretinoin is key in treating acne vulgaris*. *Drugs & Therapy Perspectives* 37(4): 150-156.
4. Sardana K, Garg VK (2010) *An observational study of methionine-bound zinc with antioxidants for mild to moderate acne vulgaris*. *Dermatologic Therapy* 23: 411-418.
5. 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.
6. 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.
7. Vallerand IA, Lewinson RT, Farris MS, Sibley CD, Ramien ML, Bulloch AGM, Patten SB (2018) *Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: A systematic review*. *Br J Dermatol* 178(1): 76-85.
8. Kaymak Y, Erhan M, Çelik B, Gurer MA (2007) *Zinc Levels in Patients with Acne Vulgaris*. *J Turk Acad Dermatol* 1(3): 71302a.
9. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS et al (2016) *Guidelines of care for the management of acne vulgaris*. *J Am Acad Dermatol* 74 (5): 945-973
10. Fosmire GJ (1990) *Zinc toxicity*. *Am J Clin Nutr* 51(2): 225-227