

Evaluation of Serum Copper Level in Acne Vulgaris Patients

Dr. Muhammed Imad Khayyat*
Dr. Jamal Khaddam**
Reem Habib Alshaer***

(Received 5 / 8 / 2023. Accepted 6 / 9 / 2023)

□ ABSTRACT □

Background: Detection of low serum copper in patients with acne vulgaris leads to considering it as a good treatment option due to its low price, effectiveness, and lack of side effects, and it may reduce the use of other treatments with multiple side effects.

Objectives: the main objective: Evaluation of the level of serum copper in patients with acne vulgaris and its comparison with the level of healthy people.

Secondary objective: Studying the relationship between the level of copper in the serum, the severity, duration of acne and the sex of the patient.

Materials and methods: Statistical study (case - control) The research sample included 62 patients with acne vulgaris who attended the Dermatology and Sexually Transmitted Diseases Clinic at Tishreen University Hospital in Lattakia during the time period 2021-2022 and met the inclusion criteria in the research. As for the control sample, it included 37 patients who visited the dermatological clinic for reasons other than acne vulgaris. The diagnosis of acne vulgaris was made clinically. The severity of acne was determined for each patient using the Global Acne Grading System (GAGS). Serum copper was also measured in the central laboratory at Tishreen University Hospital using a semi-automatic HUMAN device, using the colorimetric test method.

Results: The value of serum copper decreases in patients with acne vulgaris compared to healthy persons, and it also decreases with increasing duration of infection with acne and with increasing severity. While there is no relationship between the value of serum copper and the sex of the patient.

Conclusion: Serum copper analysis should be performed routinely for patients with acne vulgaris and based on its result oral copper supplementation should be given to patients to improve treatment outcomes.

Key words: serum copper, acne vulgaris, treatment of acne vulgaris.

Copyright



:Tishreen University journal-Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

*Professor, Faculty of Medicine, Tishreen University, Latakia, Syria.

**Professor, Faculty of Medicine, Tishreen University, Latakia, Syria.

***Master's student, Faculty of Medicine, Tishreen University, Latakia, Syria.

تقييم مستوى نحاس المصل لدى مرضى العدّ الشائع

د. محمد عماد خياط*

د. جمال خدام**

ريم حبيب الشاعر***

(تاريخ الإيداع 5 / 8 / 2023. قبل للنشر في 6 / 9 / 2023)

□ ملخص □

خلفية الدراسة: كشف انخفاض نحاس المصل عند مرضى العدّ الشائع يؤدي إلى اعتباره خياراً علاجياً جيداً وذلك بسبب سعره المنخفض، فعاليته، وقلة أثاره الجانبية ومن الممكن أن يخفف من استخدام العلاجات الأخرى ذات التأثيرات الجانبية المتعددة.

الأهداف: الهدف الرئيسي: تقييم مستوى النحاس المصلي لدى مرضى العدّ الشائع ومقارنته مع مستواه لدى الأشخاص السليمين.

الهدف الثانوي: دراسة العلاقة بين مستوى النحاس في المصل وشدة العدّ ومدته وجنس المريض.

المواد والطرق: دراسة إحصائية (حالة - شاهد) شملت عينة البحث 62 مريضاً من مرضى العدّ الشائع مراجعي عيادة الأمراض الجلدية والأمراض المنقولة بالجنس في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الزمنية 2021-2022 والمحققين لمعايير الاشتغال في البحث. أما عينة الشاهد فشملت 37 مريضاً من مراجعي العيادة الجلدية لأسباب أخرى غير العدّ الشائع.


تمّ وضع تشخيص العدّ الشائع سريريّاً. وتمّ تحديد شدة العدّ لدى كلّ مريض باعتماد نظام تصنيف العدّ العالميّ Global Acne Grading System (GAGS). كما تمّ معايرة نحاس المصل في المخبر المركزي في مستشفى تشرين الجامعي باستخدام جهاز HUMAN نصف الآلي، بطريقة الاختبار اللوني.

النتائج: تنخفض قيمة نحاس المصل لدى مرضى العدّ الشائع مقارنة بالأشخاص السليمين، كما تنخفض كلما ازدادت مدة الإصابة بالعدّ وكلما ازدادت شدته.

بينما لا توجد علاقة بين قيمة نحاس المصل وجنس المريض.

الخلاصة: يجب إجراء تحليل نحاس المصل بشكل روتيني لمرضى العدّ الشائع وبناء على نتيجته يجب إعطاء مكملات النحاس الفموية للمرضى لتحسين نتائج العلاج.

الكلمات المفتاحية: نحاس المصل، العدّ الشائع، علاج العدّ الشائع.

حقوق النشر : مجلة جامعة تشرين- سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص  CC BY-NC-SA 04

* أستاذ ، كلية الطب، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.

**أستاذ ، كلية الطب، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.

*** طالبة ماجستير ، كلية الطب، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.

مقدمة:

يُعتبر العَدّ الشائعُ الاضطرابَ الجلديَّ الأشيع الذي يصيب المراهقين، وتبلغ نسبة حدوثه لدى الشباب 85% وذلك بعمر (12-24) سنة. يبلغ عدد المصابين به حوالي (40-50) مليون شخصاً سنوياً في الولايات المتحدة لوحدها. (1) يلعب النحاس دوراً مهماً كمضاد أكسدة، عن طريق التخلص من الجذور الحرة، وبالتالي يمنع ويقلل من الأضرار التي تسببها. (2)

كما يؤثر النحاس على الخلايا الالتهابية والحبيبية والإنزيمات المضادة والمحفزة للالتهابات [Cu/Zn superoxide (SOD1) و Cytochrome c oxidase] ويسبب تثبيط إنتاج عامل النخر الورمي ألفا (TNF-a). (3) يقوم النحاس بتثبيط أنزيم 5 ألفا ريدوكتاز المسؤول عن تحويل التستوستيرون إلى ديهيدروتستوستيرون المسؤول بدوره عن إنتاج الزهم، وهذا التحول هو المرحلة الأخيرة من التعبير الأندروجيني. (4,5) كما ترتبط زيادة نشاط 5 ألفا ريدوكتاز بالفطرط غير الطبيعي في نكاث الخلايا الكيراتينية وهو سبب مهم لآفات العَدّ الشائع. (4,5)

أهمية البحث وأهدافه**أهمية البحث:**

يعتبر العَدّ الشائع أحد أشيع الاضطرابات الجلدية في العالم، وتأتي أهميته لما يسببه من اضطرابات نفسية وقلق واكتئاب تؤثر سلباً على نوعية الحياة، خاصةً أنه يصيب الأشخاص بعمر المراهقة وهو عمر حساس (8). استخدم النحاس لعلاج العَدّ الشائع لأول مرة عام 1931 من قبل العالم H. PARSONS وذلك بعد أن لاحظ تحسُّن آفات العَدّ متوسط الشدة والشديد لدى مرضى مُعالجين بالنحاس في سياق شكوى أخرى. ومن هنا تأتي أهمية البحث؛ حيث أنه في حال إثبات وجود انخفاض في مستوى النحاس لدى مرضى العَدّ الشائع، فإنَّ النحاس يعتبر خياراً علاجياً جيداً بسبب سعره المنخفض وفعاليته وقلة إحدائه للآثار الجانبية، حيث من الممكن أن يخفف من استخدام العلاجات الأخرى ذات التأثيرات الجانبية المتعددة.

أهداف البحث:**أ- الهدف الأساسي:**

تقييم مستوى النحاس المصلي لدى مرضى العَدّ الشائع ومقارنته مع مستواه لدى الأشخاص السليمين.

ب- الأهداف الثانوية:

دراسة العلاقة بين مستوى النحاس في المصل وشدة العَدّ ومدته وجنس المريض.

المرضى وطرائق الدراسة**1- مكان وزمان الدراسة:**

- المكان: عيادة الأمراض الجلدية والأمراض المنقولة بالجنس، وقسم المخبر المركزي في مستشفى تشرين الجامعي - اللاذقية - سورية

- الزمان: آب 2021 م - آب 2022 م

2- معايير الإدخال:

مرضى العدّ الشائع.

3- معايير الاستبعاد:

- المرضى الذين يتناولون مكملات غذائية حاوية على النحاس
- المرضى الذين لديهم هيماغلوبين أقلّ من 10 غ/دل
- المريضات اللاتي لديهن دورة طمثية غير منتظمة والمريضات خلال أوقات الدورة الطمثية
- الأشخاص الذين يعانون من أمراض كبدية
- المرضى الذين يعانون من ارتفاع شحوم المصل أو البيليروبين.

تنظيم ومتابعة المرضى:

تمّ وضع تشخيص العدّ الشائع سريريّاً. وتمّ تحديد شدة العدّ لدى كلّ مريض باعتماد نظام تصنيف العدّ العالميّ Global Acne Grading System (GAGS) (الجدول 1)؛ حيث تمّ اختيار هذا النظام لأنّه يزوّدنا بمعلومات دقيقة وشاملة عن شدة العدّ لدى المريض، كما أنّه يتضمّن تقييم لنمط الآفات العديّة (زؤانات، حطاطات، بثرات، عقيدات) ومكان توضعها (المنطقة التشريحية). ويُحسب مجموع (GAGS) عن طريق ترميز 6 مواقع مختلفة (الجبهة، الخدّ الأيمن، الخدّ الأيسر، الأنف، الذقن، الصدر، أعلى الظهر) موضحةً في (الجدول 1)

(الجدول 1): الدرجة التي يحصل عليها كلّ اندفاع جلدي ضمن كلّ موقع تشريحي

الدرجة	نوع الاندفاع
1	زؤانة أو أكثر
2	حطاطة أو أكثر
3	بثرة أو أكثر
4	عقيدة أو أكثر

يتمّ اختيار الاندفاع الجلديّ الذي يأخذ الدرجة الأعلى في كلّ منطقة تشريحية، ثمّ يُضرب كلّ رقم بعامل خاصّ بتلك المنطقة التشريحية موضّح في (الجدول 2)؛ حيث حدّدت العوامل مسبقاً بنظام (GAGS) بناءً على مساحة المنطقة، وتوزّع وكثافة الوحدات الشعريّة الزهمية فيها.

(الجدول 2): رقم العامل الخاصّ بكلّ منطقة تشريحية

العامل	المنطقة
2	الجبهة
2	الخدّ الأيمن
2	الخدّ الأيسر
1	الأنف
1	الذقن
3	الصدر وأعلى الظهر

المجموع المحلي لكل منطقة = العامل × الدرجة (0-4)

المجموع الكلي هو حاصل جمع نقاط المواقع التشريحية الستة، وتُصنّف شدة العَدّ بناء على المجموع الكلي الناتج، و

(الجدول 3) يوضح تصنيف شدة العَدّ بحسب المجموع

شدة العَدّ	المجموع النهائي
خفيف	1-18
متوسط	19-30
شديد	31-38
شديد جدا	39 <

(الجدول 3): تصنيف شدة العَدّ بناء على مجموع (GAGS)

معايرة مستوى النحاس:

تم جمع عينات دم وريدي على أنابيب جافة لا تحوي مضاد تخثر، ثم تم تثقيفها بسرعة 3000 دورة/دقيقة لمدة عشر دقائق. وبعدها تم حفظ المصل في المجمدة بدرجة حرارة -20 درجة مئوية.

الجهاز المستخدم هو جهاز HUMAN نصف الآلي، بطريقة الاختبار اللوني.

المجال الطبيعي للنحاس لدى البالغين: عند الرجال (70-140) مكغ/دل، عند النساء (76-152) مكغ/دل.

الدراسة الإحصائية:

تصميم الدراسة: Case- Control Study

تم اعتماد البرنامج IBM SPSS statistics (version20) لحساب المعاملات الإحصائية وتحليل النتائج.

النتائج

شملت عينة البحث 62 مريضاً من مرضى العَدّ الشائع مراجعي عيادة الأمراض الجلدية والأمراض المنقولة بالجنس في

مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة الزمنية 2021-2022 والمحققين لمعايير الاشتغال في البحث. أما

عينة الشاهد فشملت 37 مريضاً من مراجعي العيادة الجلدية لأسباب أخرى غير العَدّ الشائع

تراوحت أعمار المرضى المشمولين بالدراسة بين 14 إلى 40 سنة وبلغ متوسط العمر 23.97 ± 4.5 سنة.

وقد كان 81.8% من عينة البحث المدروسة من الإناث مع Sex Ratio (F:M) = 4.5:1 ، كما هو موضح في

(جدول 4)

الجدول (4)

النسبة	العدد	الجنس
18.2%	18	الذكور
81.8%	81	الإناث

لم نلاحظ وجود فروقات ذات دلالة إحصائية بين مجموعتي البحث فيما يتعلق بالمتغيرات الديموغرافية مثل الجنس والعمر كما هو موضح في (الجدول 5)

الجدول (5)

المتغيرات الديموغرافية	الحالات	الشاهد	P-value
الجنس			0.4
الذكور	10(16.1%)	8(21.6%)	
الإناث	52(83.9%)	29(78.4%)	
العمر	23.59±4.9	24.62±3.8	0.2

نلاحظ أن غالبية عينة البحث المدروسة كانت درجة العدّ الشائع لديها ما بين خفيف 43.5% إلى متوسط الشدة 46.8% بينما نسبة قليلة جدا كانت درجة العد الشائع لديها شديدة 9.7% كما هو موضح في (الجدول 6)

الجدول(6): توزع عينة مرضى العدّ الشائع حسب شدة العدّ

شدة العدّ	العدد	النسبة
خفيف	27	43.5%
متوسط	29	46.8%
شديد	6	9.7%

القيم المتوسطة للنحاس لدى مجموعتي الدراسة:

بلغ مستوى النحاس لدى مرضى العدّ الشائع 118.32 ± 31.8 مغ/دل. أما عند مجموعة الشاهد فقد بلغت القيمة المتوسطة للنحاس 185.36 ± 47.02 مغ/دل. وبالمقارنة مع القيم المرجعية للنحاس وجدنا أن مستوى النحاس المصلي لدى مرضى العد كان ضمن المجال الطبيعي ولكنه كان أخفض من مستوى النحاس لدى الأصحاء بفارق ذي دلالة إحصائية هامة مع قيمة $P\text{-value} = 0.0001$ كما هو موضح في (الجدول 7)

الجدول(7): القيم المتوسطة لنحاس المصل في مجموعتي الحالات والشواهد

عينة البحث	Mean ± SD (متوسط)	Min – Max	P-value
حالات	118.32±31.8	70 – 236	0.0001
شاهد	185.36±47.02	123 – 282	

العلاقة بين مستوى النحاس المصلي والجنس:

قمنا بدراسة العلاقة بين قيمة نحاس المصل وجنس المريض ولاحظنا عدم وجود فروقات ذات دلالة إحصائية هامة بين المجموعتين إلا أنها كانت أخفض لدى مجموعة الإناث كما هو موضح في (الجدول 8)

(الجدول 8) القيم المتوسطة لنحاس المصل تبعاً للجنس لدى المشمولين في عيّنة البحث

مرضى العدّ الشائع	Mean ± SD	Min – Max	P-value
الذكور	129.20±15.7	106 – 152	0.2
الإناث	116.23±33.7	70 – 236	

العلاقة بين مستوى النحاس المصلي وشدة العدّ:

بلغ متوسط النحاس لدى مرضى العد الخفيف (125.07) mg/dl مع انحراف معياري قدره (33.06)mg/dl، أما عند مرضى العد المتوسط فبلغ (116.75) mg/dl مع انحراف معياري قدره (30.5)mg/dl، وعند مرضى العد الشديد فكان متوسط النحاس (95.50)mg/dl مع انحراف معياري قدره (23.9) mg/dl وفق (الجدول 9)

(الجدول 9): القيم المتوسطة لنحاس المصل تبعاً لشدة العدّ لدى مرضى العدّ الشائع

درجة العدّ الشائع	Mean ± SD	Min – Max	P-value
خفيف	125.07±33.06	82 – 236	0.04
متوسط	116.75±30.5	82 – 211	
شديد	95.50±23.9	70 – 125	

نلاحظ من الجدول السابق وجود فروقات ذات دلالة إحصائية فيما يتعلق بالقيم المتوسطة لنحاس المصل تبعاً لدرجة العدّ الشائع والتي كانت بانخفاض مع تزايد درجة العدّ الشائع
العلاقة بين مستوى النحاس المصلي ومدة العدّ:

تمت دراسة العلاقة ما بين نحاس المصل ومدة الإصابة لدى مرضى العدّ الشائع باستخدام معامل الارتباط Pearson Correlation حيث وجدنا علاقة ارتباط سلبية مع مدة الإصابة أي مع تزايد مدة الإصابة بالعدّ الشائع تنخفض قيمة نحاس المصل، كما هو موضّح في (الجدول 10)

(الجدول 10): العلاقة بين نحاس المصل ومدة الإصابة لدى مرضى العدّ الشائع

المتغير	Pearson Correlation	p-value
مدة الإصابة	- 0.29	0.03

المناقشة:

1. وجدت دراستنا التي جرت في قسم الأمراض الجلدية والأمراض المنقولة بالجنس في مستشفى تشرين الجامعي والتي شملت 62 مريضاً و37 شاهداً أن قيمة النحاس لدى مرضى العد الشائع أخفض منها لدى مجموعة الشاهد بفارق إحصائي هام $P=0.0001$:

○ تتشابه هذه النتيجة مع نتيجة دراسة Butool F1 and Amanullah في الهند عام 2018 (50 مريضاً – 25 شاهداً)، والتي وجدت أن قيمة النحاس لدى مرضى العد أخفض منها عند مجموعة الشاهد بفارق إحصائي $p<0.001$ في هذه الدراسة تمت معايرة النحاس بطريقة الامتصاص الذري Atomic absorption وهي طريقة أدق من الطريقة اللونية المستخدمة في دراستنا.

- كما تتفق مع دراسة Parween Ali وزملاؤه في المملكة العربية السعودية - جامعة الملك خالد عام 2019 (50 مريضاً - 50 شاهداً) والتي وجدت أن القيمة المتوسطة للنحاس أخفض عند مرضى العد الشائع مقارنة مع الشواهد بفارق إحصائي هام $p < 0.001$ بالإضافة لدراسة Birendra وزملاؤه في الهند عام 2022 (140 مريضاً-140 شاهداً) التي وصلت لنفس النتيجة.
- يمكن أن نفسر هذا الانخفاض في قيمة النحاس لدى مرضى العد الشائع أنه يحدث بسبب تثبيط النحاس ل أنزيم 5 ألفا ريدوكتاز المسؤول عن تحويل التستوستيرون إلى ديهيدروتستوستيرون المسؤول بدوره عن إنتاج الزهم وتأثيره على الخلايا الالتهابية والحبيبية وعلى الأنزيمات المضادة والمحفزة للالتهابات.
- كما أن للنحاس فعالية مضادة للأندروجين وفعالية مضادة للميكروبات حيث يثبط تكاثر الجراثيم البروبيونية المساهمة بشكل رئيسي في آفات العد الشائع.
- بينما تختلف دراستنا مع دراسة *Basil OM Saleh وزملاؤه التي أجريت في العراق عام 2011 (45 مريضاً و45 سليماً)، التي وجدت أنه لا يوجد فارق هام احصائياً بمستوى النحاس بين المجموعتين مع الإشارة أنه تم استخدام مقياس طيف الامتصاص الذري باللهب flame atomic absorption spectrophotometer. كما تختلف مع دراسة C.I. Ikaraocha وزملاؤه في نيجيريا(7) التي أجريت عام 2016 (90 مريضاً - 60 شاهداً) حيث وجدت أنه لا يوجد فارق إحصائي هام بين المجموعتين فيما يخص مستوى النحاس حيث تمت معايرة النحاس بطريقة الامتصاص الذري Atomic absorbtion. ويمكن أن نعزو سبب الاختلاف بين نتائج دراستنا والدرستين المذكورتين إلى اختلاف عدد المرضى، واختلاف الفئة العمرية للمرضى؛ حيث شملت دراستنا 99 مريضاً من مختلف الفئات العمرية، في حين شملت الدراسة العراقية 45 مريضاً ممن هم دون العشرين عاماً، وشملت الدراسة النيجيرية 90 مريضاً أعمارهم دون العشرين. ومن أسباب الاختلاف المحتملة أيضاً اختلاف طريقة معايرة النحاس المتبعة في دراستنا عن تلك المستخدمة في الدراستين المذكورتين حيث أنّ طريقتهم أكثر دقة. ويمكن أن يكون لاختلاف طبيعة غذاء الأشخاص المشمولين في الدراسات المذكورة دوره في اختلاف النتائج كذلك.
- وبالعودة لسجلات الأدب الطبي كانت من أولى الدراسات التي أجريت لتقييم مستوى النحاس لدى مرضى العد الشائع هي التي أجراها Eisaaiee وزملاؤه عام 1983 (30 مريضاً) (6) لتقييم النحاس والحديد لدى هؤلاء المرضى ووجدوا نقصاً في مستواهم عند مرضى العد ولكن بدون فارق هام احصائياً.
2. وجدت دراستنا أن قيمة النحاس تنخفض كلما ازدادت مدة الإصابة بالعد الشائع أي أن هنالك علاقة ارتباط سلبية بين قيمة النحاس ومدة الإصابة حيث كانت قيمة معامل الارتباط $r = - 0.29$ بينما لم تتم دراسة هذه العلاقة في أي من الدراسات المشابهة الأخرى.
3. وجدت دراستنا التي جرت في مستشفى تشرين الجامعي أن قيمة النحاس لدى الإناث أخفض من قيمته لدى الذكور دون وجود فارق إحصائي هام. يمكن تفسير هذه النتيجة بأن المستوى الزائد للأستروجين بالجسم يمكن أن يزيد من احتباس النحاس في الكلى. ثم يتراكم النحاس الزائد في الكبد، ويمنع الكبد من إزالة السموم من الدم بشكل صحيح. هذا يمكن أن يؤدي إلى سوء امتصاص المعادن والسموم في مجرى الدم مما يؤدي إلى حب الشباب المزمن. وبالمقارنة مع الدراسات الأخرى فقد اختلف مع دراسة Birendra وزملاؤه حيث كان النحاس أخفض لدى الذكور، أما دراسة Butool F1 and Amanullah في الهند ودراسة Parween Ali في المملكة العربية السعودية فقد شملت الإناث فقط(9). ويمكن نسب اختلاف النتائج هذا إلى ذات الأسباب المذكورة آنفاً في النقطة (1) أعلاه.

4. وجدت دراستنا أن قيمة نحاس المصل تنخفض كلما ازدادت درجة العدّ الشائع مع فارق إحصائي هام $p=0.04$ وهذا ما يتوافق مع دراسة Birendra وزملاؤه (10) في الهند ودراسة Basil OM Saleh في العراق عام 2011 وتختلف مع دراسة C.I. Ikaraoha (7) التي وجدت أنه لا يوجد علاقة بين قيمة النحاس وشدة العدّ الشائع. وبالإمكان نسب هذا الاختلاف بالنتائج إلى ذات الأسباب المذكورة آنفاً في النقطة (1) أعلاه.

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات

- تنخفض قيمة نحاس المصل لدى مرضى العدّ الشائع مقارنة بالأشخاص السليمين
- تنخفض كلما ازدادت مدة الإصابة بالعدّ وكلما ازدادت شدته
- لا توجد علاقة بين قيمة نحاس المصل وجنس المريض

التوصيات

- يجب إجراء تحليل نحاس المصل بشكل روتيني لمرضى العدّ الشائع.
- إعطاء مكملات النحاس الفموية لمرضى العدّ الشائع لتحسين نتائج العلاج.
- إجراء دراسات تداخلية باستخدام مكملات النحاس الفموية لدى مرضى العدّ الذين يعانون من نقص في مستوى النحاس المصلي لمراقبة تأثيرها على شدة الاندفاعات العدّية وإمكان استخدامها كجزء من الخطط العلاجية.

Reference

1. Perkins AC, Cheng CE, Hillebrand GG, et al. Comparison of the epidemiology of acne vulgaris among Caucasian, Asian, Continental Indian and African American women. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011;25:1054–60.
2. JBUMDC Copper And Human Health- A Review 2011.
3. Butool, et al . Role of serum Copper level in patients with acne vulgaris , king khaled university 2019.
4. J Bangladesh Soc June. Serum zinc and copper levels in Alopecia Physiol. 2019,
5. Megha Kataria Arora , Amita Yadav, Vandana Saini .Role of hormones in acne vulgaris Department of Biochemistry, Lady Hardinge Medical College, New Delhi, India 2011
6. El-Saaiee et al. Serum Trace Elements (Zinc, Copper and Magnesium) Status in Iraqi Patients with Acne Vulgaris :(Case- Controlled Study) 2011.
7. C.I. Ikaraoha .The Role of Blood Lead, Cadmium, Zinc and Copper in Development and Severity of Acne Vulgaris in a Nigerian Population
8. Zaen Al, Pathy AL, Acne Vulgaris; In Bolognia 2018 p588-613.
9. Parween ali .Role of serum Zinc and Copper levels in patients with acne vulgaris. King Khaled University 2019.
10. Birendra Singh Mahor . Copper and zinc microminerlas levels in patients of acne vulgaris: A case control study .International Journal of Scientific Research2022.

