

XÁC ĐỊNH NỒNG ĐỘ KẼM, ĐỒNG HUYẾT THANH VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI MỨC ĐỘ HOẠT ĐỘNG CỦA BỆNH LUPUS BAN ĐỎ HỆ THỐNG

Trần Thị Phương Anh¹, Đặng Văn Em², Đặng Thị Dịu Hiền²

TÓM TẮT

Mục tiêu: xác định nồng độ kẽm, đồng huyết thanh của bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống và mối liên quan với lâm sàng của bệnh. **Đối tượng và phương pháp:** tiến cứu, nghiên cứu mô tả cắt ngang có đối chứng so sánh gồm 2 nhóm. Nhóm nghiên cứu 70 bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống, nhóm đối chứng 30 người khỏe mạnh tại bệnh viện da liễu Trung Ương. **Kết quả:** Nồng độ kẽm huyết thanh ở bệnh nhân nhóm nghiên cứu ($0,56 \pm 0,11$) có giảm hơn so với nhóm đối chứng ($0,71 \pm 0,11$), $p < 0,05$. Có mối liên quan giữa nồng độ kẽm huyết thanh với mức độ hoạt động của bệnh với $p < 0,05$ còn nồng độ đồng huyết thanh nhóm nghiên cứu sự thay đổi so với nhóm đối chứng không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. **Kết luận:** Có sự giảm nồng độ kẽm huyết thanh ở bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống và liên quan với mức độ bệnh, nồng độ đồng huyết thanh ở nhóm bệnh lớn hơn nhóm đối chứng không có ý nghĩa thống kê.

Từ khóa: nồng độ kẽm, đồng, bệnh lupus ban đỏ hệ thống.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lupus ban đỏ hệ thống là một bệnh tự miễn dịch không đặc hiệu cơ quan. Bệnh gây tổn thương nhiều cơ quan nội tạng và tổn thương da, gây ảnh hưởng lớn đến chất lượng cuộc sống và là bệnh có tỉ lệ tử vong cao nhất trong bệnh da liễu- dị ứng. Bệnh phổ biến trên toàn thế giới, chủ yếu gặp ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ [1]. Nguyên nhân và cơ chế của lupus ban đỏ hệ thống vẫn chưa thực sự rõ ràng. Nhiều tác giả cho rằng mất cân bằng oxy hoá là một trong những yếu tố làm bệnh trầm trọng hơn [2], quá trình này có thể bị ảnh hưởng bởi sự thay đổi nồng độ các nguyên tố vi lượng trong huyết thanh. Đồng, kẽm là các yếu tố vi lượng đóng vai trò rất quan trọng trong quá trình sinh trưởng và phát triển của cơ thể con người, có nhiều nghiên cứu về đồng, kẽm và mối

liên quan với các bệnh dị ứng miễn dịch, một số bệnh có yếu tố tự miễn, tuy nhiên hiện tại ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về mối liên quan giữa đồng, kẽm và bệnh lupus ban đỏ hệ thống. Vì vậy chúng tôi chọn đề tài này nhằm đạt mục tiêu: “Xác định nồng độ kẽm, đồng huyết thanh và mối liên quan với lâm sàng của bệnh lupus ban đỏ hệ thống”

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu gồm 70 bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống (nhóm nghiên cứu) và 30 người nhóm đối chứng.

Nhóm nghiên cứu: Bệnh nhân đến khám và điều trị tại Bệnh viện Da liễu Trung Ương từ tháng 7/2021 đến tháng 5/2022, đồng ý tham gia nghiên cứu, được chẩn đoán lupus ban đỏ hệ thống theo bảng tiêu chuẩn chẩn đoán SLE của Hội Thấp khớp học Hoa Kỳ (ACR) chỉnh sửa năm 1997 bao gồm 11 tiêu chuẩn, chẩn đoán xác định khi có ít nhất 4/11 tiêu chuẩn.

Nhóm chứng: Người khỏe mạnh tương đồng về tuổi, giới với nhóm nghiên cứu và đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: tiến cứu, mô tả cắt ngang so sánh có đối chứng.

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Trung Ương Quân Đội 108

Tác giả chịu trách nhiệm khoa học:

Đặng Văn Em

Tác giả liên hệ chính:

Trần Thị Phương Anh

Email: phuonganhtran040592@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 03/9/2022

Ngày phản biện: 21/10/2022

Ngày chấp nhận đăng: 30/3/2023

- Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện

2.3. Vật liệu nghiên cứu

- Máy xét nghiệm các yếu tố đồng, kẽm:
 - + Máy quang phổ hấp thụ nguyên tử ngọn lửa 240FS-AA của hãng Agilent – Mỹ
 - + Các thông số: Khe đo: 0,2 mm; cường độ dòng điện ca tốt rỗng: 8-10 mA (đối với Zn), độ nhạy 0,05 microgam/ml; bước sóng 245,3nm.
 - + Ngọn lửa: không khí/ acetylene
 - + Thời gian đo: 10 giây
 - + Nơi thực hiện: Khoa sinh hóa, Viện 69 Bộ Tư Lệnh Lãng Hồ Chí Minh.

- Các hóa chất cần thiết khác

- Bộ câu hỏi thu thập số liệu

2.4. Kỹ thuật định lượng kẽm, đồng trong huyết thanh

- Phương pháp: phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử là phương pháp hiện đại, có độ nhạy và độ chính xác cao, thường được sử dụng để định lượng các kim loại có hàm lượng rất bé trong mẫu kiểm tra.

- Nguyên lý: Nồng độ kẽm, đồng được xác định theo phương pháp hấp thụ nguyên tử. Mẫu sau khi được phá hủy bằng hỗn hợp HCL VÀ HNO₃ theo tỉ lệ 3:1 và loại bỏ hết HNO₃, HCl, cặn còn lại được hòa tan bởi dung dịch HCl 1N. Sau đó dung dịch thu

được sẽ được phun vào ngọn lửa Acetylen không khí và do các giá trị hấp thụ các bức xạ cộng hưởng bởi các nguyên tử trung tính của các nguyên tố cần xác định đã được sinh ra trong quá trình nguyên tử hóa mẫu, người ta dùng đèn catot tương ứng với từng nguyên tố.

- Các bước tiến hành: lấy 2ml huyết thanh và 1ml HCl lắc đều xong đó để yên trong vòng 10 phút. Tiếp theo thêm TCA 10% lắc đều rồi để tiếp tục trong 30 phút. Đem li tâm rồi hút khoảng 8ml dịch nổi. Cho thêm 1.5ml potassium acetat 30% và 2ml bathophenan throlin lắc đều để trong vòng 5 phút. Thêm 1ml methylisobutylketone lắc mạnh đều 10 giây, để lắng và sử dụng phần dịch hữu cơ cho xét nghiệm.

Hút 2 ml dịch chuẩn với methylisobutylketone, thêm các chất thử như chuẩn bị mẫu. Xác định đường chuẩn các nồng độ :0, 0.3, 0.5, 1.0

- Đọc kết quả: So sánh đường chuẩn với đường mẫu thử và tương ứng với lượng kẽm, đồng cần định lượng.

2.5. Phương pháp xử lý số liệu

Các số liệu được phân tích và xử lý bằng phần mềm IBM SPSS 20.0.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của 2 nhóm đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm đối tượng của hai nhóm

Đặc điểm	Nhóm nghiên cứu	Nhóm đối chứng	p
Nam/nữ	6/94	6/24	>0,05
Độ tuổi trung bình	38,77 ± 15,31	40,20 ± 16,05	>0,05

Nhận xét: Tuổi trung bình và giới tính hai nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê ở khoảng tin cậy 95%, p > 0,05.

Bảng 3.2. Nồng độ kẽm, đồng huyết thanh của nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng

Nồng độ	Nhóm	n	$\bar{x} \pm SD$	p
Nồng độ kẽm huyết thanh (mg/l)	Nhóm nghiên cứu	70	0,56 ± 0,11	< 0,05
	Nhóm đối chứng	30	0,71 ± 0,11	
Nồng độ đồng huyết thanh (mg/l)	Nhóm nghiên cứu	70	0,72 ± 0,13	> 0,05
	Nhóm đối chứng	30	0,70 ± 0,16	
Tỉ số nồng độ kẽm/đồng	Nhóm nghiên cứu	70	0,80 ± 0,20	< 0,05
	Nhóm đối chứng	30	1,06 ± 0,29	

3.2 Nồng độ kẽm, đồng huyết thanh của nhóm bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống so sánh với nhóm đối chứng.

Nhận xét: Nồng độ kẽm huyết thanh của nhóm nghiên cứu thấp hơn so với nhóm đối chứng, điều này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nồng độ đồng huyết thanh của nhóm nghiên cứu tăng nhẹ so với nhóm đối chứng nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Tỷ số nồng độ kẽm/đồng huyết thanh

ở nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ở khoảng tin cậy 95% với $p < 0,05$.

3.3 Mối liên quan giữa nồng độ kẽm, đồng huyết thanh với mức độ hoạt động của bệnh lupus ban đỏ hệ thống theo chỉ số SLEDAI

Bảng 3.3. Mối liên quan nồng độ kẽm huyết thanh và mức độ hoạt động bệnh lupus ban đỏ hệ thống theo chỉ số SLEDAI (n=70)

Mức độ hoạt động	n	Nồng độ kẽm huyết thanh ($\bar{x} \pm SD$, mg/l)	p
Hoạt động nhẹ	45	$0,64 \pm 0,12$	<0,05
Hoạt động trung bình	21	$0,60 \pm 0,10$	
Hoạt động nặng	4	$0,64 \pm 0,04$	

Nhận xét: Có mối liên quan giữa nồng độ kẽm huyết thanh với mức độ hoạt

động của bệnh lupus ban đỏ hệ thống ở khoảng tin cậy 95% với $p < 0,05$.

Bảng 3.4. Mối liên quan nồng độ đồng huyết thanh và mức độ hoạt động của bệnh lupus ban đỏ hệ thống theo chỉ số SLEDAI (n=70)

Mức độ hoạt động	n	Nồng độ đồng huyết thanh ($\bar{x} \pm SD$, mg/l)	p
Hoạt động nhẹ	45	$0,73 \pm 0,12$	>0,05
Hoạt động trung bình	21	$0,71 \pm 0,15$	
Hoạt động nặng	4	$0,70 \pm 0,06$	

Nhận xét: Chưa phát hiện mối liên quan giữa nồng độ đồng huyết thanh và mức độ hoạt động của bệnh SLE ở khoảng tin cậy 95% với $p > 0,05$.

4. BÀN LUẬN

4.1 Nồng độ kẽm, đồng huyết thanh bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống so sánh với nhóm đối chứng

Qua bảng 3.2 cho thấy nồng độ kẽm huyết thanh trung vị ở nhóm bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống là $(0,56 \pm 0,11 \text{ mg/l})$, thấp hơn so với nhóm đối chứng $(0,71 \pm 0,11 \text{ mg/l})$, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Điều này có thể gợi ý những bệnh nhân mắc lupus ban đỏ hệ thống có sự giảm hấp thu hoặc tăng đào thải kẽm so với người bình thường và có biểu hiện suy giảm miễn dịch. Nồng độ đồng huyết thanh của 2 nhóm sự khác biệt

không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả nồng độ kẽm, đồng trong nghiên cứu này phù hợp với một số tài liệu mà chúng tôi tham khảo được trên thế giới. Theo nghiên cứu của tác giả Eliel Marcio Pedro và cộng sự 2019, kết quả thu được nồng độ kẽm trong huyết thanh bệnh nhân SLE giảm so với nhóm chứng khỏe mạnh ($p < 0,05$), nồng độ đồng huyết thanh hai nhóm sự khác biệt không ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) [3]. Kẽm là một yếu tố cần thiết cho hoạt động của nhiều enzyme, nó là một thành phần thiết yếu của hơn 300 metalloenzyme và hơn 2000 nhân tố phiên mã cần thiết cho qui định của lipid, protein, chuyển hóa acid nucleic và phiên mã gen. Do đó kẽm cũng có tác động tới sự tăng sinh tế bào lympho, từ đó kẽm cũng đóng một vai trò quan trọng trong việc điều

chính hệ thống miễn dịch, cả miễn dịch tự nhiên và miễn dịch thu được [4]. Vì vậy, khi thiếu kẽm sẽ ảnh hưởng đến sự trưởng thành của các tế bào B và T, ảnh hưởng đến chức năng miễn dịch của các tế bào này đồng thời tạo ra một tỷ lệ không cân bằng giữa Th1 và Th2, các tế bào T điều hòa và tiền viêm, suy yếu chức năng tế bào NK [4].

Đồng đóng một vai trò quan trọng trong quá trình chuyển hóa chất của cơ thể. Đồng góp phần sản xuất collagen và elastin, làm tăng cường độ đàn hồi của da. Đồng làm tăng cường độ đàn hồi của mạch máu, các biểu mô và mô liên kết khắp cơ thể. Cu có vai trò trong việc sản xuất hemoglobin, myelin, melanin và nó cũng giúp tuyến giáp hoạt động bình thường. Cu hoạt động như một chất chống oxy hóa, trung hòa các gốc tự do là tác nhân gây hại đến nhiều tế bào. Cu cũng tham gia vào hệ thống miễn dịch của cơ thể [5]. Ngoài ra đồng còn có tính kháng khuẩn và chống viêm [6]. Nghiên cứu của tác giả Adnan Yilmaz năm 2004 với nhóm bệnh nhân SLE là 27 người so với nhóm chứng khỏe mạnh là 20 người tương xứng về độ tuổi và giới tính, nồng độ Cu cao hơn đáng kể ở nhóm bệnh ($p < 0.001$) và nồng độ của Zn nhóm bệnh thấp hơn so với nhóm chứng ($p < 0.05$) [7]. Theo Sahebari M và cộng sự năm 2014 có kết quả thu được nồng độ Zn và tỉ lệ Zn/Cu trong huyết thanh của bệnh nhân SLE giảm đáng kể so với người cùng độ tuổi khỏe mạnh ($p < 0.001$), nồng độ đồng huyết thanh của 2 nhóm sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,4$).

4.2. Mối liên quan giữa nồng độ kẽm, đồng huyết thanh với mức độ hoạt động của bệnh lupus ban đỏ hệ thống theo chỉ số SLEDAI

Kết quả tại bảng 3.3 cho thấy nồng độ kẽm huyết thanh có mối liên quan với mức độ hoạt động của bệnh lupus ban đỏ hệ thống. Kết quả tại bảng 3.4 cho thấy nồng độ đồng huyết thanh không có mối liên quan với mức độ hoạt động của bệnh

lupus ban đỏ hệ thống. Như vậy, nồng độ kẽm huyết thanh của bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống giảm so với nhóm người khỏe, sự giảm này có liên quan đến mức độ hoạt động nặng nhẹ của bệnh. Các nguyên tố như kẽm (Zn), đồng (Cu) đóng một vai trò quan trọng trong việc duy trì bảo vệ oxy hóa của tế bào [2]. Zn tham gia vào quá trình tổng hợp DNA và protein, tăng sinh tế bào, vận chuyển điện tử và bảo vệ tế bào chống lại các gốc tự do gây hại [8]. Cu là thành phần trung tâm của enzyme chống oxy hóa superoxide dismutase [9]. Nó cũng là một thành phần thiết yếu của ceruloplasmin bảo vệ tế bào khỏi tổn thương do các gốc tự do [9]. Do vậy mức độ hoạt động bệnh SLE có liên quan tới sự thay đổi nồng độ kẽm, đồng trong huyết thanh theo cơ chế nồng độ đồng tăng do tăng tổng hợp ceruloplasmin của gan, kẽm giảm do đáp ứng chống stress oxy hóa trong viêm, mà kẽm là cofactor của enzyme tham gia chống stress oxy hóa nên khi bị sử dụng mất thì trong nồng độ trong huyết thanh giảm. Sự mất nhiều hay ít có liên quan đến mức độ hoạt động của bệnh SLE.

5. KẾT LUẬN

Nồng độ kẽm huyết thanh của bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống ($0,56 \pm 0,11$ mg/l) giảm so với nhóm đối chứng ($0,71 \pm 0,11$ mg/l). Có mối liên quan giữa nồng độ kẽm huyết thanh với mức độ hoạt động của bệnh.

Nồng độ đồng huyết thanh bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống cao hơn nhóm đối chứng không có ý nghĩa thống kê.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn tập thể cán bộ bác sĩ, điều dưỡng, kỹ thuật viên Khoa khám bệnh Bệnh viện Da liễu Trung Ương đã tạo điều kiện hỗ trợ chúng tôi thu thập bộ số liệu phục vụ nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Askanase A, Shum K, Mitnick H (2012). Systemic lupus erythematosus: an overview. *Soc Work Health Care*.

- 51(7):576-586.
doi:10.1080/00981389.2012.683369
2. **Ho E, Courtemanche C, Ames BN (2003).** Zinc deficiency induces oxidative DNA damage and increases p53 expression in human lung fibroblasts. *J Nutr.* 133(8):2543-2548. doi:10.1093/jn/133.8.2543
 3. **Pedro EM, da Rosa Franchi Santos LF, Scavuzzi BM, et al (2019).** Trace Elements Associated with Systemic Lupus Erythematosus and Insulin Resistance. *Biol Trace Elem Res.* 191(1):34-44. doi:10.1007/s12011-018-1592-7
 4. **Sanna A, Firinu D, Zavattari P, Valera P (2018).** Zinc Status and Autoimmunity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 10(1). doi:10.3390/nu10010068
 5. **Osredkar J, Sustar N (2011).** Copper and zinc, biological role and significance of copper/zinc imbalance. *J Clinic Toxicol S.* 3(2161):0495.
 6. **Abd-El Ghany AA (2010).** Evaluation of serum zinc and copper in psoriasis. *AAMJ.* 8(1).
 7. **Yilmaz A, Sari RA, Gundogdu M, Ket al (2005).** Trace elements and some extracellular antioxidant proteins levels in serum of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 24(4):331-335. doi:10.1007/s10067-004-1028-y
 8. **Ho E, Courtemanche C, Ames BN (2005).** Zinc deficiency induces oxidative DNA damage and increases p53 expression in human lung fibroblasts. *J Nutr.* 133(8):2543-2548. doi:10.1093/jn/133.8.2543
 9. **Sahebari M, Abrishami MM, Moezzi A, et al (2014).** Association between serum trace element concentrations and the disease activity of systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 23(8):793-801. doi:10.1177/0961203314530792

SUMMARY**THE SERUM CONCENTRATION OF ZINC, COPPER IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND RELATION WITH ACTIVITY DISEASE****Tran Thi Phuong Anh¹, Dang Van Em², Dang Thi Diu Hien²**¹Hanoi Medical University²108 Military Central Hospital

Objectives: Determination of zinc, serum copper and clinical association of systemic lupus erythematosus. **Subjects and methods:** A cross sectional study uses observation to compare and contrast, including 2 groups: study group 70 patients with lupus erythematosus, 30 healthy people in the control group at National hospital of dermatology and verneology. **Results:** Concentration of serum zinc is lower for lupus erythematosus patients than for healthy people, $p < 0,05$. In each age group, serum zinc concentration in the study group was lower than in the control group. Serum zinc concentrations at 3 disease activity levels were lower than the control group with $p < 0.05$ and the change in serum copper concentration in the study group compared to the control group was not statistically significant with $p > 0.05$. **Conclusion:** There was a decrease in serum zinc levels in patients with systemic lupus erythematosus and was related to disease severity, while serum copper concentrations were unchanged compared with controls.

Keywords: copper concentration, zinc concentration, lupus erythematosus.