

The Relationship between Serum Zinc Level and Acne Vulgaris and its Severity

Dr. Abd Alla Alkhair*
Dr. Muhammed Imad Khayat**
Ola Rajab***

(Received 29 / 7 / 2019. Accepted 29 / 8 / 2019)

□ ABSTRACT □

Background: Acne vulgaris is a chronic inflammatory disease of pilosebaceous unit occurring in adolescent age group. Zinc inhibits the growth of propionibacterium acnes and activates natural killer cells and phagocytic capacity of granulocytes. It also inhibits enzyme (5 α - reductase) and suppresses sebaceous gland activity. Some investigators have reported an association between low serum zinc levels and acne vulgaris, while others have not found the same.

Aim: this study aimed to compare serum levels of zinc in patients with acne vulgaris with its levels in control subjects without this disease, and to analyze the presence of a relationship between zinc status and the severity of acne.

Materials and methods: This analytic observational case- control study included (93) patients with acne vulgaris and (85) control subjects without acne. Levels of serum zinc were determined using Atomic Absorption Spectrophotometry and each patient had a complete dermatological examination including global acne grading system (GAGS).

Results: Mean serum level of zinc in acne patients and control was (100.8 \pm 18.5) mg/dl, (106.4 \pm 25.8) mg/dl, respectively. Although the mean serum zinc level was lower in acne group, it was not statistically significant (p- value=0.1). On the other hand, there was a significant inverse correlation between serum zinc levels and the severity of acne lesions. We observed that the serum zinc level in female patients was lower than its level in male patients and the difference was statistically significant. We also found that there was no correlation between serum zinc levels and each of duration of disease and the age of patients.

Conclusion: The results of our study suggest that zinc levels may be related to the severity and the type of acne lesions in patients with acne vulgaris. Relative decrease of serum zinc level in acne patients suggests a role for zinc in the pathogenesis of acne vulgaris.

Keywords : Acne vulgaris, severity of acne, serum zinc level, zinc deficiency.

* Assistant Professor / Faculty of Medicine/Tishreen university/Lattakia/Syria.

** Assistant Professor/ Faculty of Medicine/Tishreen university/ Lattakia /Syria.

*** Postgraduate student / Department of Venerology and Dermatology Diseases/ Faculty of Medicine/ Tishreen University/ Lattakia /Syria.

علاقة مستوى زنك المصل مع العد الشائع وشدته

الدكتور عبد الله الخير *

الدكتور عماد خياط **

علا رجب ***

(تاريخ الإيداع 29 / 7 / 2019. قَبْلُ للنشر في 29 / 8 / 2019)

□ ملخص □

مقدمة: العد الشائع هو مرض التهابي مزمن يصيب الوحدة الشعرية الزهمية ويحدث في سن المراهقة. يثبط الزنك نمو الجراثيم البروبيونية العدية وينشط الخلايا القاتلة الطبيعية وقدرة المحبيبات على البلعمة. كذلك يثبط أنزيم 5-ألfa ريدوكتاز ونشاط الغدد الزهمية. سجل بعض الباحثين وجود علاقة بين انخفاض مستوى الزنك المصلي والعد الشائع، بينما لم يجد باحثون آخرون النتيجة ذاتها.

الهدف: هدفت دراستنا إلى مقارنة مستوى الزنك لدى مرضى العد الشائع مع قيمته لدى الأصحاء وإلى دراسة وجود علاقة بين شدة العد ومستويات الزنك المصلية.

المواد والطرائق: دراسة تحليلية من نمط حالة - شاهد تضمنت (93) مريض عد شائع و (85) شاهد. تم قياس مستويات الزنك المصلية باستخدام طريقة المقايسة اللونية كما تم إجراء فحص كامل من الناحية الجلدية لكل مريض باستخدام نظام تصنيف العد العالمي (GAGS).

النتائج: سجلت دراستنا أن متوسط مستوى الزنك لدى المرضى (100.8 ± 18.5) ملغ/دل أما لدى مجموعة الشاهد فسجلت قيمة مقدارها (106.4 ± 25.8) ملغ/دل وبالرغم أن مستوى الزنك الوسطي أخفض لدى المرضى مقارنة مع الشواهد إلا أن هذا الفرق لم يكن هاماً إحصائياً مع قيمة ($P\text{-value}=0.1$). بالمقابل لاحظنا وجود علاقة عكسية هامة بين مستوى زنك المصل وشدة الاندفاعات العدية. لاحظنا أيضاً أن مستوى الزنك أخفض لدى الإناث المصابات بالعد مقارنة مع الذكور وكان الفارق هاماً إحصائياً. بينما لم نجد علاقة بين كل من مدة المرض والعمر ومستوى زنك المصل.

الخلاصة: تقترح نتائج دراستنا أن مستويات الزنك يمكن أن تكون ذات علاقة مع شدة الاندفاعات العدية لدى مرضى العد الشائع وأن النقص النسبي للزنك لدى مرضى العد الشائع يمكن أن يقترح وجود دور للزنك في الآلية الإراضية للعد.

الكلمات المفتاحية: العد الشائع، شدة العد، مستوى زنك المصل، عوز الزنك.

* مدرس في كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية

** مدرس في كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية

*** طالبة دراسات عليا (ماجستير) - قسم الأمراض الجلدية والزهرية - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية

مقدمة:

العد الشائع هو مرض التهابي مزمن يصيب الوحدة الشعرية الزهمية وينتورعادةً في مناطق الإفراز الزهمي الزائد (الوجه-العنق-القسم العلوي من الجذع) [1]. يتظاهر باندفاعات غير التهابية (زؤانات مفتوحة ومغلقة) واندفاعات التهابية (حطاطات، بثرات، عقيدات) وبدرجات مختلفة من التندب [2]. على الرغم من إمكانية إصابته لكافة الفئات العمرية، فإن معدل حدوثه الأعظمي هو خلال فترة المراهقة [1] وهو الاضطراب الجلدي الأشيع الذي يصيب المراهقين وصغار البالغين [3] ويترافق مع إمراضية هامة واضطرابات نفسية كالإكتئاب والقلق تؤثر سلباً على نوعية الحياة [2].

الزنك هو عنصر غذائي زهيد يحتاجه الجسم بكمية قليلة إلا أنه يعتبر أساسياً لتطور جسم الانسان ووظائفه وتكمن أهميته في كونه مكوناً أساسياً لأكثر من (300) تميم أنزيمي و(2000) عامل نسخ يحتاج إليها الجسم لتنظيم عملية استقلاب الدسم- البروتينات - والحموض النووية. اكتشف عوز الزنك لأول مرة في إيران عام (1961) ومنذ ذلك الوقت يعتبر عوز الزنك مشكلة غذائية هامة في جميع أنحاء العالم [4].

إن ظهور الاندفاعات الحطاطية البثرية لدى مرضى عوز الزنك، والتحسن السريع لهذه الآفات بعد إعطاء مركبات الزنك الفموية دفع بعض الباحثين إلى دراسة العلاقة بين الزنك والعد والتي يمكن أن تعزى إلى الخصائص المضادة للالتهاب التي يتمتع بها الزنك إضافة إلى تأثيره على استقلاب كل من فيتامين أ والأندروجينات [5].

سجلت بعض الدراسات انخفاض مستوى الزنك لدى مرضى العد الشائع إلا أن النتائج لم تكن حاسمة حيث أظهرت دراسات أخرى عدم وجود علاقة بين مستوى الزنك المصلي والعد [3]. ومن أجل تعميق فهم دور الزنك في العد قمنا بإجراء هذه الدراسة لبيان الفروق في مستويات الزنك بين مرضى العد والأشخاص السليمين.

أهمية البحث وأهدافه :

يعتبر العد الشائع أحد أشيع الأمراض الجلدية في العالم ويترافق مع إمراضية هامة واضطرابات نفسية كالإكتئاب والقلق تؤثر سلباً على نوعية الحياة. يتوفر حالياً العديد من الخيارات العلاجية للعد إلا أنها تسبب العديد من الآثار الجانبية غير المرغوبة. سجلت بعض الدراسات انخفاض مستوى زنك المصل لدى مرضى العد، ومن هنا تأتي أهمية البحث حيث أنه في حال إثبات وجود هذا الانخفاض، فإن الزنك يعتبر خياراً علاجياً إضافياً جيداً بسبب سعره المنخفض، فعاليته، وقلة إحدائه لآثار جانبية. ومنه فإن هذا البحث يهدف إلى:

- تقييم مستوى الزنك المصلي لدى مرضى العد الشائع ومقارنته مع مستواه لدى الأشخاص السليمين.
- دراسة العلاقة بين مستوى الزنك في المصل وشدته ومدته.

طرائق البحث ومواده:**1-نوع الدراسة :**

دراسة تحليلية من نمط حالة - شاهد (case- control study)

2-عينة الدراسة :

شملت عينة البحث (93) مريضاً من مرضى العد الشائع مراجعي عيادة الأمراض الجلدية والزهرية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية وذلك خلال الفترة الممتدة من 1/4/2018 ولغاية 30/3/2019.

وقد استبعد من مجموعة الدراسة كل من الحالات التالية:

- الحوامل والمرضعات.
- استخدام أدوية لعلاج العد خلال الشهر السابق.
- تناول أدوية مؤهبة لظهور العد (ستيروئيدات موضعية أو جهازية، فيتامينات B وغيرها).
- تناول الزنك أو الفيتامينات الحاوية على الزنك خلال الأشهر الثلاثة السابق

مجموعة الشاهد:

- تضمنت (85) شخصا من مراجعي العيادة الجلدية في مشفى تشرين الجامعي بنفس شروط عينة المرضى ما عدا غياب العد.
- ✓ تم وضع تشخيص العد الشائع سريريا (لم يتم استخدام التشريح المرضي للتشخيص لأن عينة الدراسة تضمنت فقط الأشكال السريرية النموذجية للمرض).
- ✓ تم أخذ قصة مرضية مفصلة عن استخدام علاجات سابقة للعد وعن وجود أمراض جهازية أو استخدام أدوية يمكن أن تؤهب لظهور العد أو تناول مكملات غذائية حاوية على الزنك خلال الفترة السابقة.
- ✓ تم تحديد شدة العد لكل مريض كمجموع يحسب عن طريق نظام تصنيف العد العالمي Global Acne Grading System (GAGS) وتم اختيار هذا النظام لأنه يزودنا بمعلومات دقيقة وشاملة عن شدة العد لدى المريض، كما أنه يتضمن تقييم لنمط الآفات العدية (زؤانات، حطاطات، بثرات، عقيدات) ومكان توضعها (المنطقة التشريحية).

3- المواد والأجهزة المستخدمة في البحث

- ✓ تم جمع عينات الدم بمقدار 5 مل من الدم الوريدي على أنابيب جافة لاتحوي مضاد تخثر وثقلت باستخدام المثقلة الموجودة في مخبر مشفى تشرين الجامعي بسرعة 3000rpm ولمدة عشر دقائق للحصول على المصل serum ، وتم حفظ العينات في المجمدة بدرجة حرارة 20°- إلى حين إجراء المقايسة للزنك في المصل . تمت معايرة الزنك باستخدام تقنية المقايسة اللونية بواسطة مقياس الطيف الضوئي (spectrophotometry) باستخدام عتاند (kit) مصنعة من قبل شركة (MEDICHEM).

4- التحليل الإحصائي

- ❖ كان لدينا في هذه الدراسة نوعين من البيانات بحسب المتغيرات المدروسة، واستخدم لكل نوع من البيانات الإختبارات الإحصائية المناسبة لها:
- ✓ البيانات الكمية (مثل العمر ومدة المرض والتحليل المخبرية...)
- استخدم عند توصيفها مقاييس النزعة المركزية والتشتت (المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والقيمة الدنيا والقيمة العليا)
- ✓ البيانات النوعية أو الوصفية (مثل الجنس والتدخين والنمط اللوني...)
- استخدم عند توصيفها النسب المئوية والأشكال البيانية.
- ❖ عند دراسة العلاقة بين متغيرين نميز بين الحالات التالية:
- لدراسة الفرق بين متوسطي مجموعتين مستقلتين استخدم اختبار (Independent T Student)
- لدراسة العلاقة بين المتغيرات الكمية استخدم معامل الارتباط (Pearson Correlation)
- لدراسة العلاقة بين المتغيرات الكيفية استخدم اختبار (Chi- Square)

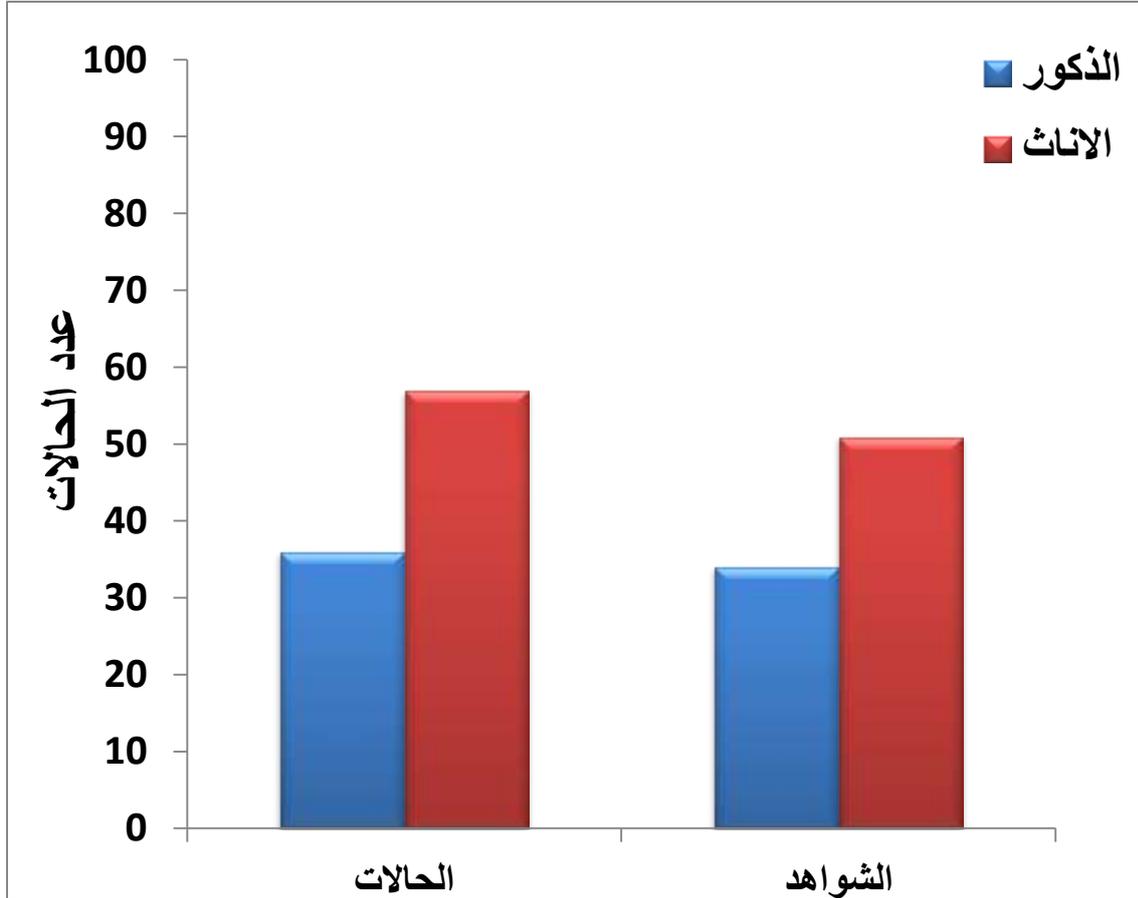
- ❖ تم اعتماد البرنامج الإحصائي IBM SPSS statistics لحساب المعاملات الإحصائية وتحليل النتائج .
- ❖ واعتبرت (p- value) ذات قيمة هامة إحصائياً عندما تكون أقل من (0,05).

النتائج والمناقشة:

1. خصائص المرضى المشاركين في الدراسة

شملت عينة البحث 93 مريضاً لديه عد شائع (57 أنثى ، 36 ذكراً) ممن حققوا معايير الدخول في الدراسة. تراوحت أعمار المرضى بين 10 و 28 سنة مع متوسط مقداره (19.8) سنة تقريباً وانحراف معياري قدره (3.5) سنة. بلغ عدد مرضى العد الخفيف (52) مريضاً مقابل (41) مريض عد متوسط. أما مجموعة الشاهد فتضمنت (34) ذكراً، و (51) أنثى وكان متوسط العمر (19.3) سنة مع انحراف معياري قدره (4.2) سنة.

شكل الذكور نسبة (38.70%) من مرضى العد، أما الإناث فشكلوا نسبة (61.30%)، بينما لدى الشواهد شكل الذكور نسبة (40%) والإناث (60%) كما هو موضح في الشكل (1):



الشكل رقم (1): التوزيع حسب الجنس في مجموعتي الشواهد والحالات مراجعي عيادة

الأمراض الجلدية والزهرية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة 2018 - 2019.

لم نلاحظ وجود فارق إحصائي هام بين المجموعتين من حيث العمر والجنس حيث بلغت قيمة (p- value) (0,5),(0,8) على التوالي كما هو موضح في الجدول (1):

الجدول رقم (1) يبين توزع المرضى والشواهد حسب الجنس والعمر لمراجعي عيادة الأمراض الجلدية والزهرية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة (2018-2019)

	الشواهد	الحالات	p- value
الجنس			0.8
الإناث	57(61.3%)	51(60%)	
الذكور	36(38.7%)	34(40%)	
العمر	19.8± 3.5	19.3± 4.2	0.5

سجلت دراستنا أن متوسط مستوى الزنك لدى مرضى العد الشائع (100.8) mg/dl مع انحراف معياري قدره (18.5)mg/dl أما عند مجموعة الشاهد فبلغت القيمة المتوسطة للزنك (106.4) mg/dl مع انحراف معياري قدره (25.8) mg/dl أي أن مستوى الزنك كان أخفض لدى مرضى العد مقارنة مع الأصحاء لكن الفرق لم يكن ذو دلالة إحصائية هامة مع قيمة (P- value= 0.1) ويفصل الجدول (2) هذه النتيجة:

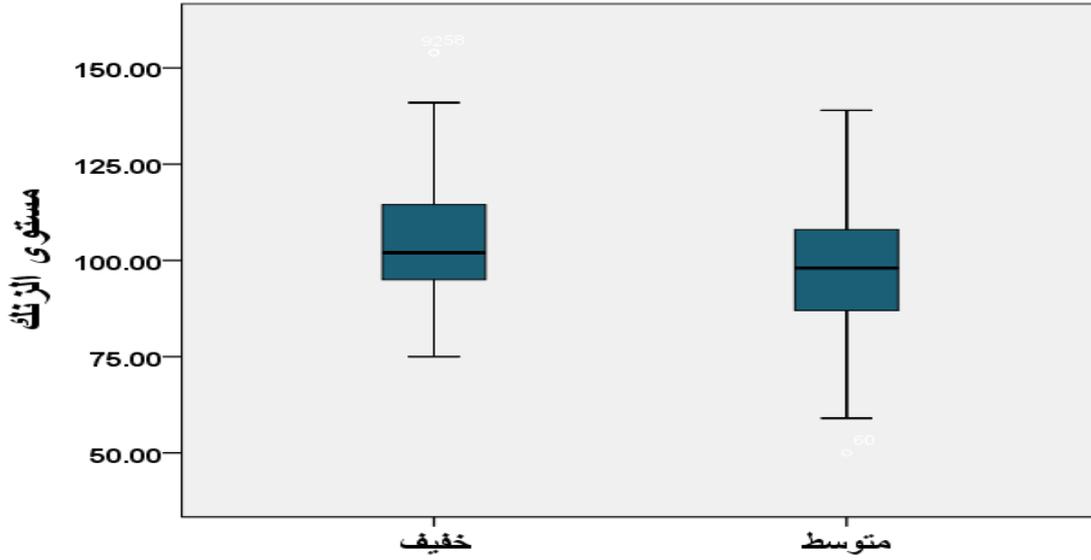
الجدول رقم (2): القيم المتوسطة للزنك عند مرضى العد الشائع مقارنة بمجموعة الشاهد:

	N	Mean ± SD	P- value
الحالات	93	100.8±18.5	0.1
الشواهد	50	106.4±25.8	

أوجدت دراستنا كذلك أن متوسط مستوى الزنك لدى مرضى العد الخفيف (105.3) mg/dl مع انحراف معياري قدره (17.7) mg/dl أما عند مرضى العد المتوسط فبلغ (95.09) mg/dl مع انحراف معياري قدره (18.2) أي أن مستوى الزنك كان أخفض لدى مرضى العد المتوسط مقارنة مع الخفيف مع وجود فرق هام إحصائياً مع قيمة (P- value=0.008) ويوضح الجدول (3) والشكل (2) هذه النتيجة:

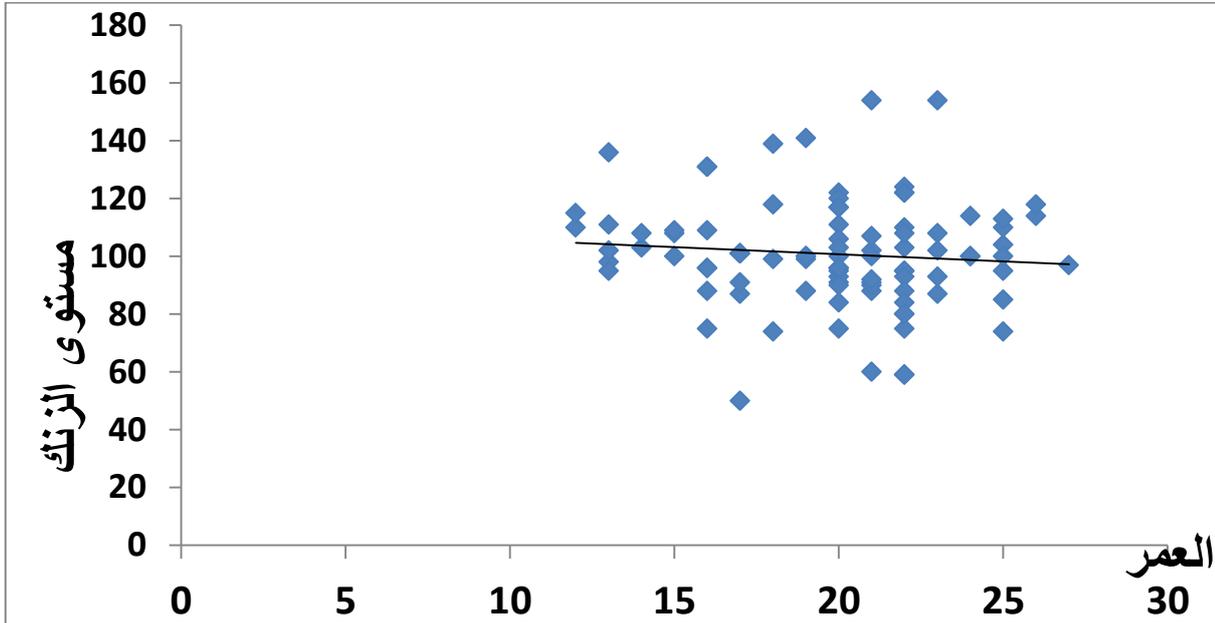
الجدول رقم (3): القيم المتوسطة للزنك عند مرضى العد الشائع بدرجاته الخفيفة والمتوسطة

	N	Mean ± SD	p-value
خفيف	52	105.3 ± 17.7	0.008
متوسط	41	95.09 ± 18.2	



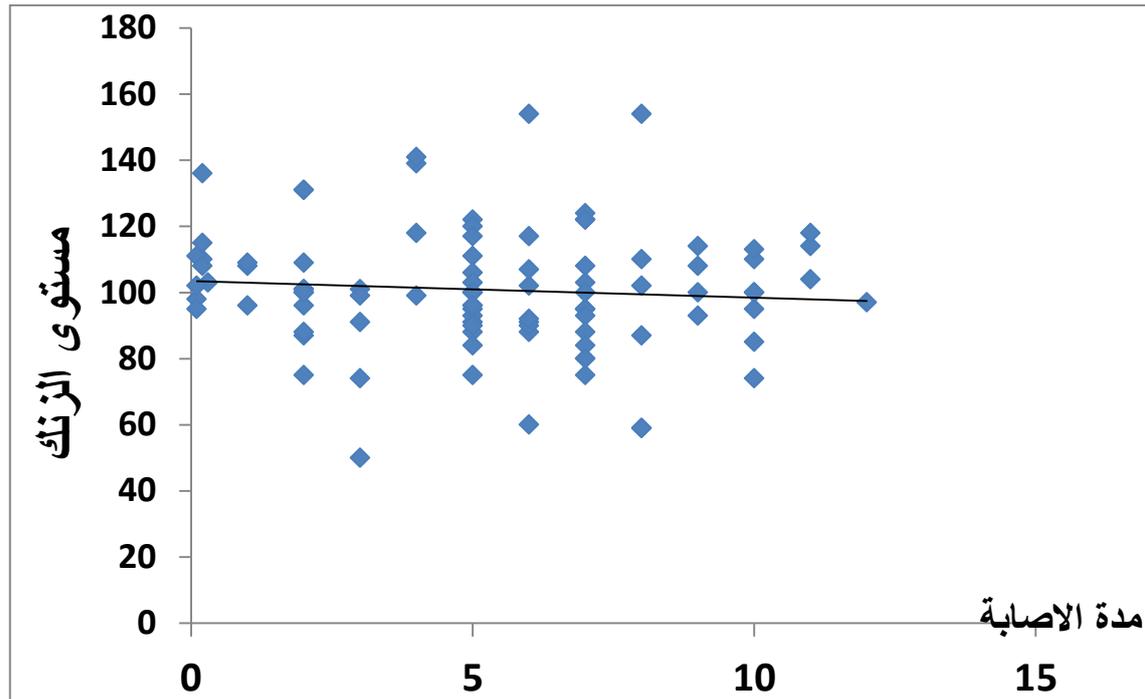
الشكل رقم (2): متوسطات مستوى الزنك عند مرضى العد الشائع بدرجاته الخفيفة والمتوسطة من مراجعي عيادة الأمراض الجلدية والزهرية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة 2019 - 2018.

تمت دراسة العلاقة ما بين مستوى الزنك والعمر باستخدام معامل الارتباط (Pearson correlation) وبلغت قيمة معامل الارتباط $r = -0.09$ وبالتالي لم نلاحظ وجود علاقة ارتباط بين المتغيرين المدروسين مع $p\text{-value}=0.2$ كما هو موضح في الشكل (3):



الشكل رقم (3): العلاقة بين مستوى الزنك المصلي والعمر

تمت دراسة العلاقة ما بين مدة الإصابة بالعد الشائع ومستوى الزنك باستخدام معامل الارتباط Pearson (Correlation) وبلغت قيمة معامل الارتباط $r = -0.08$ وبالتالي لم نلاحظ وجود علاقة ارتباط بين المتغيرين المدروسين مع $p\text{-value}=0.4$ كما يوضح الشكل (4):



الشكل رقم (4) العلاقة بين مستوى الزنك ومدة الإصابة بالعد

قمنا أيضا بدراسة العلاقة بين مستوى الزنك والجنس عند مرضى العد ولاحظنا أن مستوى الزنك "أخفض عند الإناث منه عند الذكور مع وجود فروقات ذات دلالة إحصائية هامة كما يوضح الجدول (4):
الجدول رقم (4): القيم المتوسطة للزنك عند مرضى العد الشائع حسب الجنس مراجعي عيادة الأمراض الجلدية والزهرية في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية خلال الفترة 2018 - 2019

	N	Mean ± SD	p-value
الذكور	36	107.8 ± 20.3	0.03
الاناث	57	96.3 ± 15.9	

وبالعودة إلى سجلات الأدب الطبي نجد العديد من الدراسات التي تتوافق مع نتائجنا حيث وجدنا أن مستوى الزنك المصلي أخفض لدى مرضى العد الشائع مقارنة مع الأصحاء لكن وجود قيمة هامة إحصائيا وهذا يتفق مع الدراسة التي قام بها (Mogaddam) وزملاؤه في العراق عام (2014) [3] والتي سجلت أن المستوى الوسطي للزنك هو 81.31 ± 17.63 mg/dL لدى المرضى و 82.63 ± 17.49 mg/dL لدى الشواهد أي أن مستوى الزنك أخفض لدى المرضى مقارنة مع الشواهد لكن دون وجود قيمة هامة إحصائيا. كما توافقت دراستنا أيضا مع الدراسة التي قام بها (Thomas) وزملاؤه في الهند عام (2018) [6] التي سجلت انخفاض مستوى الزنك لدى المرضى مقارنة مع الشواهد

لكن دون وجود علاقة هامة إحصائية. بالمقابل، تختلف نتائج دراستنا مع الدراسة التي قامت بها (EL-Dibany) في ليبيا عام (2019) [7] والدراسة التي قام بها (Ozuguz) [8] في تركيا عام (2014) حيث سجلت الدراستان السابقتان انخفاض مستوى الزنك لدى مرضى العد بقيمة هامة إحصائية مقارنة مع الشواهد.

في هذا البحث وجدنا علاقة هامة إحصائية بين مستوى الزنك المصلي وشدّة العد حيث بلغ مستوى الزنك الوسطي لدى مرضى العد الخفيف (105.3)mg/dl مع انحراف معياري (17.7) mg/dl بينما بلغت قيمته لدى مرضى العد المتوسط (95.09) mg/dl مع انحراف معياري قدره (18.2) mg/dl مع قيمة (P-value=0.008) أي أن هناك علاقة هامة إحصائية بين مستوى الزنك وشدّة العد. تتفق النتيجة السابقة مع دراسة (Mogaddam) في إيران [3] والتي كان متوسط الزنك فيها لدى مرضى العد الخفيف، المتوسط، والشديد (83.97) mg/dL، (78.68) mg/dL، (74.66) mg/dL على التوالي مع قيمة (P-value=0.047).

وتتفق كذلك مع الدراسة التي أجراها (Ozuguz) وزملاؤه في تركيا عام (2014) [8] والتي قارنت مستوى فيتامين (A,E) والزنك المصلي لدى (94) مريض عد شائع وسجلت وجود علاقة عكسية بين شدة العد ومستوى الزنك في المصل وبناء على ذلك تناول الأطعمة الغنية بالزنك للوقاية وعلاج العد الشديد.

بينما تختلف مع دراسة (Ikaraoaha) وزملاؤه في نيجيريا عام (2017) [9] والتي لم تسجل وجود فرق هام في مستوى الزنك بين مرضى العد الخفيف والمتوسط والشديد.

أما بالنسبة لمدة العد فلم نلاحظ وجود علاقة بينه وبين مستوى الزنك المصلي وهذا يتفق مع دراسة (Mogaddam) وزملاؤه في إيران [3] ودراسة (KAYMAK) وزملاؤه في تركيا [5].

بالمقارنة بين الإناث والذكور، وجدنا أن مستوى الزنك كان أخفض عند مجموعة مرضى العد الشائع الإناث مقارنة مع الذكور مع وجود فروقات دالة إحصائية. ويختلف ذلك مع دراسة (KAYMAK) وزملاؤه التركية [5] التي لم تجد فرقاً هاماً في مستوى الزنك المصلي بين الإناث والذكور.

الاستنتاجات والتوصيات:

الاستنتاجات:

- سجلت دراستنا أن المستويات المصلية للزنك لدى مرضى العد الشائع أقل منها لدى الأصحاء لكن دون وجود فرق هام إحصائياً.
- وتبين أيضاً أن هناك ارتباط سلبي هام إحصائياً بين مستويات الزنك وشدّة العد المقدرّة بال GAGS.
- ولاحظنا أن مستوى الزنك عند الإناث أخفض منه لدى الذكور مع فرق هام إحصائياً.
- بينما لم نلاحظ وجود علاقة بين مدة العد ومستوى زنك المصل.

التوصيات:

- التوسع في دراسة العلاقة ما بين مستوى الزنك المصلي والعد الشائع مع حجم عينة أكبر.
- إجراء دراسات تداخلية باستخدام مركبات الزنك الفموية لدى مرضى العد المشخص لديهم نقص في مستوى الزنك المصلي لمراقبة تأثيرها على شدة الاندفاعات العدية وإمكانية استخدامها كجزء من الخطط العلاجية الريفية للعلاجات التقليدية وبشكل خاص لدى مرضى العد الالتهابي الشديد.
- إجراء بحوث حول الآلية الدقيقة لتفسير الارتباط بين مستويات الزنك المصلية والعد الشائع.

- المراجع:

1. Bologna 2018.
2. TAN, A.U.; SCHLOSSER, B.J.; PALLER, A.S. *A review of diagnosis and treatment of acne in adult female patients*. Int J Womens Dermatol. Vol. 4(2), Jun 2018, 56-71.
3. MOGADDAM, M.R.; ARDABILI, N.S. ; SOFLAEE, M. *Correlation between the Severity and Type of Acne Lesions with Serum Zinc Levels in Patients with Acne Vulgaris*. Biomed Res Int.474108.2014.
4. Roohani, N.; Hurrell,R; Schulin,R. *Zinc and its importance for human health: An integrative review*. J Res Med Sci. Vol. 18(2), 2013,144-57.
5. KAYMAK, Y.; ADISEN, E.; ERHAN, M.; CELIK, B.; GURER, M.A. *Zinc Levels in Patients with Acne Vulgaris*. J Turk Acad Dermatol. Vol.1(3):71302a,2007.
6. THOMAS, J. *Role of zinc in acne: a study of 77 patients*. Int J Res Dermatol. Vol.4(3),2018.
7. El-DIBANY, S.A.; Elhassi, R. *Evaluation Serum Zinc Level in Acne and Correlation with Severity Acne Benghazi- Libya*. Int J Clin Dermatol. Vol.7(1),2019, 197-200.
8. OZUGUZ, P.; DOGRUK KACAR, S.; EKIZ, O.; TAKCI, Z.; BALTA, I.; KALKAN, G. *Evaluation of serum vitamins A and E and zinc levels according to the severity of acne vulgaris*. Cutan Ocul Toxicol. Vol.33(2), 2014, 99-102.
9. IKARAOHA, C.I.; MBADIWE, N.C.; ANYANWU, C.J.; ODEKHIAN, J.; NWADIKE, C.N.; AMAH, H.C. *The Role of Blood Lead, Cadmium, Zinc and Copper in Development and Severity of Acne Vulgaris in Nigerian Population*. Biol Trace Elem Res. Vol.176(2), 2016, 251-257.