

## اندازه‌گیری سطح سرمی روی در بیماران مبتلا به زگیل پوستی و مقایسه آن با گروه شاهد سالم

## چکیده

دریافت: ۱۳۹۷/۰۸/۱۷ ویرایش: ۱۳۹۷/۰۸/۲۴ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۲/۲۴ آنلاین: ۱۳۹۹/۰۲/۳۱

**زمینه و هدف:** ویروس پاپیلوماوی انسانی عامل ایجاد زگیل پوستی هستند. روی (Zinc) در درمان بیماری‌های پوستی و سیستمیک مختلفی به‌کار برده شده است و به‌تازگی نقش موثر روی در درمان زگیل‌های پوستی مطرح شده است. مطالعه حاضر با هدف بررسی سطوح سرمی روی در بیماران مبتلا به زگیل پوستی در مقایسه با افراد سالم انجام شد.

**روش بررسی:** مطالعه حاضر به صورت مورد-شاهدی بر روی بیماران مراجعه‌کننده برای درمان زگیل‌های پوستی به درمانگاه پوست بیمارستان آموزشی و درمانی بوعلی‌سینا شهرستان ساری و بیمارستان رازی شهرستان قائم‌شهر از اردیبهشت تا اسفند ۱۳۹۶ انجام شد. سطح سرمی روی با استفاده از دستگاه طیف‌سنج جذب اتمی اندازه‌گیری و شدت بیماری در هر دو گروه بررسی شد.

**یافته‌ها:** در این مطالعه میانگین سنی بیماران در گروه مورد  $26/40 \pm 9/33$  سال و در گروه شاهد  $28/32 \pm 7/35$  سال بود. میانگین میزان روی بیماران مبتلا به زگیل پوستی ۸۲ و گروه شاهد  $85/65 \text{ mg/dl}$  گزارش شد. میانگین تعداد زگیل بیماران  $5/09 \pm 6/33$  بود. بیشترین فراوانی محل ضایعات مربوط به دست‌ها و کمترین فراوانی مربوط به صورت بود. بین سن، جنس و شدت بیماری با سطح سرمی روی ارتباط معناداری مشاهده نشد. سطح سرمی روی با مدت زمان ابتلا به زگیل ارتباط معناداری داشت ( $P=0/043$ ).

**نتیجه‌گیری:** سطح سرمی روی در بیماران مبتلا به زگیل پوستی نسبت به افراد سالم کمتر بود، اما این اختلاف معنادار نبود. سطح سرمی روی و مدت زمان ابتلا به زگیل ارتباط داشتند. در بیماران با دوره بیماری طولانی‌تر، سطح سرمی روی پایین‌تر بود.

**کلمات کلیدی:** پژوهش‌های مورد-شاهدی، عفونت‌های ویروس پاپیلوما، سرم خون، زگیل پوستی، روی.

ارمغان کاظمی نژاد<sup>۱</sup>، حامد جعفرپور<sup>۲</sup>، لاله میرمحمدی<sup>۳</sup>، ایتار خلیل نژاد<sup>۴</sup>، لطف‌الله داودی<sup>۵\*</sup>

۱- گروه پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه

علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

۲- دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات

دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم

پزشکی مازندران، ساری، ایران.

۳- مرکز تحقیقات مقاومت‌های میکروبی،

دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.

۴- گروه بیماری‌های عفونی، مرکز تحقیقات

مقاومت‌های میکروبی، دانشگاه علوم پزشکی

مازندران، ساری، ایران.

\* نویسنده مسئول: ساری، دانشگاه علوم پزشکی

مازندران، مرکز تحقیقات مقاومت‌های میکروبی، گروه

بیماری‌های عفونی.

تلفن: ۰۱۱-۴۳۱۶۳۱۹

E-mail: lotfadvoodi@yahoo.com

## مقدمه

کودکی است. بسیاری از این ضایعات ممکن است با توجه به پاسخ ایمنی به کمک سلول‌های T کمک‌کننده نوع یک خودبه‌خود و با گذر زمان بهبود یابند.<sup>۱</sup> زگیل در واقع پرولیفراسیون خوش‌خیم پوست و مخاط است که در اثر آلودگی کراتینوسیت‌ها به‌وسیله ویروس پاپیلوماوی انسانی ایجاد می‌شود. شیوع زگیل‌های پوستی در بچه‌ها بیشتر است و پیک آن در نوجوانی است و پس از آن با افزایش سن کاهش می‌یابد.<sup>۲</sup> برخی از گونه‌های ویروس پاپیلوماوی انسانی منجر به

ویروس پاپیلوماوی انسانی یک گروه بزرگ از DNA ویروس‌ها هستند که عامل ایجاد زگیل پوستی و مخاطی می‌باشند.<sup>۱</sup> تاکنون ۱۲۰ نوع مختلف از ویروس پاپیلوماوی انسانی شناسایی شده است که می‌تواند به بروز زگیل در انسان منجر شود. تخمین زده می‌شود که حدود ۲۰٪ جمعیت مبتلا، علامت‌دار شوند که اغلب در دوران

انتخاب شدند. بیماران مبتلا به زگیل پوستی که توسط درماتولوژیست به صورت بالینی تشخیص داده شده بودند و به مطالعه وارد شدند. تمام بیماران پیش از ورود به مطالعه فرم رضایت‌نامه کتبی آگاهانه را امضا نمودند و موافقت کتبی و شفاهی خود را اعلام نمودند. به بیماران اطمینان داده شد که داده‌های ثبت شده محرمانه باقی خواهد ماند و نتایج پژوهش به صورت کلی منتشر می‌شود. این مطالعه پس از دریافت کد اخلاق از کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی معاونت تحقیقات فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران آغاز گردید. زنان باردار و شیرده، افراد مبتلا به بیماری مزمن کبدی، کلیوی، روده‌ای و بیماری‌های مزمن التهابی، افراد مبتلا به نقص سیستم ایمنی، افراد تحت درمان با داروهای ایمنوساپرسیو و افرادی که مکمل‌های حاوی روی مصرف می‌کردند، از مطالعه خارج شدند.

در این پژوهش، افراد گروه شاهد با توجه به معیارهای ورود و خروج، از همراهان بیماران انتخاب شدند. گروه شاهد سالم از لحاظ سن و جنسیت با بیماران همسان‌سازی شدند. جهت انتخاب افراد گروه شاهد از نمونه‌گیری سیستماتیک استفاده شد. نمونه‌گیری با اضافه کردن پی‌درپی افراد انتخابی به هر طبقه تا تکمیل آن طبقه انجام شد. سطح سرمی روی و شدت بیماری براساس تعداد زگیل در هر دو گروه اندازه‌گیری شد. از بیماران ۲ ml خون محیطی در لوله‌های نمونه‌گیری عاری از ماده ضدانعقاد دریافت شد.

پلاسما پس از سانتریفیوژ به مدت ۱۵ دقیقه در سرعت ۲۵۰۰ دور در دقیقه جداسازی شد و نمونه هر بیمار در دو میکروتیوب تقسیم شده و تا زمان آزمایش در فریزر  $80^{\circ}\text{C}$  - نگهداری گردید. برای انجام آزمایش ناشتایی نیاز نبود ولی چنانچه بیمار هایپرکلستمیک یا هایپرلیپدمیک بود ترجیحا نمونه در حالت ناشتا گرفته می‌شد.

برای اندازه‌گیری سطح روی از دستگاه طیف سنج جذب اتمی (Flame-atomic absorption spectrometer (FAAS), model 240AA, Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) دانشگاه داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مازندران مستقر است استفاده شد. داده‌ها به وسیله SPSS software, version 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. بررسی شرایط برخورداری از توزیع نرمال با استفاده از Kolmogorov-Smirnov test انجام شد. مقایسه میانگین سطح سرمی

ایجاد بدخیمی پوستی و مخاطی می‌گردند. نقص ایمنی در افراد آلوده به ویروس نقص ایمنی انسانی و پیوند عضو منجر به شیوع بالاتر، مقاوم‌تر و پیشرفت بیشتر به سمت بدخیمی می‌شود.<sup>۴</sup> هنگامی که عفونت ایجاد می‌شود، ویروس پاپیلوما‌ی انسانی دارای مکانیزم‌های متعددی برای فرار از فعالیت سیستم ایمنی بدن است که منجر به عفونت پایدار یا عود ضایعات می‌گردد. ویروس پاپیلوما‌ی انسانی گیرنده‌های سیستم ایمنی کراتینوسیت‌ها را تضعیف می‌کند و پاسخ ایترفرون تیپ یک که برای کنترل ویروس حیاتی است را ساپرس می‌کند، با این وجود بسیاری از این ضایعات ممکن است با توجه به پاسخ ایمنی بدن خودبه‌خود و با گذر زمان بهبود یابند.<sup>۵</sup> اگرچه سیستم ایمنی هومورال و سلولی هر دو در برابر زگیل‌های ویروسی واکنش نشان می‌دهند، ولی بیمارانی که اختلال در عملکرد سیستم هومورال دارند به نظر نمی‌رسد که استعداد بیشتری برای عفونت با ویروس پاپیلوما‌ی انسانی داشته باشند و این امر بیشتر مطرح کننده دخالت ایمنی سلولی در پاکسازی ویروس است. بنابراین شناسایی عواملی که به سیستم ایمنی برای شناسایی و محدود کردن تکثیر ویروس کمک کند می‌تواند به درمان این بیماری شایع کمک کند. روی (Zinc) عنصری در بدن است که در تنظیم ایمنی موثر است و نقش مهمی در ایمنی هومورال و سلولی ایفا می‌کند. دریافت روی کافی برای کارکرد درست سیستم ایمنی ضروری است و کمبود دریافت روی منجر به کاهش تعداد و عملکرد سلول‌های T، کاهش عملکرد سلول‌های کشنده طبیعی و کاهش تعداد و مهاجرت نوتروفیل‌ها می‌شود.<sup>۶،۷</sup> روی در درمان بیماری‌های پوستی و سیستمیک مختلف به کار برده شده است و به‌تازگی در مطالعه‌ای نقش موثر روی در درمان زگیل‌های پوستی مطرح شده است.<sup>۸</sup> مطالعه حاضر با هدف بررسی سطوح سرمی روی در بیماران مبتلا به زگیل پوستی در مقایسه با افراد سالم انجام شد.

## روش بررسی

مطالعه حاضر یک پژوهش مورد-شاهدی بود. بیماران از بین افراد ۱۸ تا ۶۰ ساله که برای درمان زگیل پوستی به درمانگاه پوست بیمارستان آموزشی و درمانی بوعلی‌سینا شهرستان ساری و رازی شهرستان قائم‌شهر از اردیبهشت تا اسفند ۱۳۹۶ مراجعه کردند،

سطح سرمی روی و مدت زمان ابتلا به زگیل ارتباط معناداری مشاهده شد، به طوری که در بیماران با دوره بیماری طولانی تر سطح سرمی روی به طور معناداری پایین تر بود ( $P=0/043$ ) (جدول ۱).

## بحث

در مطالعه حاضر متوسط سن  $26/40 \pm 9/33$  سال گزارش شد که نسبت به مطالعات دیگر بالاتر بود.<sup>۹</sup> شیوع زگیل در زنان بیشتر بود و بیشترین محل درگیری در دست بود که با سایر مطالعات همخوانی داشت.<sup>۱۰</sup> در مطالعه حاضر میانگین سطح روی در بیماران گروه مورد کمتر از گروه سالم بود و این اختلاف معنادار نبود و در مطالعه Naseri و همکارانش نیز اختلاف معناداری گزارش نگردید.<sup>۹</sup> در مطالعه حاضر میانگین سطح سرمی روی در مورد  $82 \mu\text{g/dl}$  بود که محدوده نرمال ( $70$  تا  $120 \mu\text{g/dl}$ ) بود، اما در مطالعه‌ی Al-Gurairi و همکاران، سطح سرمی روی در بیماران مبتلا به زگیل پوستی پایین تر از سطح نرمال بود.<sup>۱۰</sup> همچنین در مطالعه‌ی Gaby و همکاران سطح سرمی روی در  $5/8\%$  بیماران مبتلا به زگیل‌های پوستی پایین تر از سطح نرمال بود. در این مطالعه سطح سرمی روی با گروه سالم مقایسه نشده بود و تخمینی از سطح سرمی روی در جمعیت سالم که مطالعه در آنجا انجام گرفته است وجود نداشت.<sup>۱۱</sup> Ghanem و همکاران در مطالعه‌ای به بررسی سطوح سرمی اینترلوکین ۱۷ و روی در دو گروه بیماران دارای زگیل پوستی و گروه سالم پرداختند که در این مطالعه سطح سرمی روی در گروه مورد نسبت به شاهد سالم پایین تر گزارش شد و از نظر آماری معنادار بود.<sup>۱۲</sup> در مطالعه Raza و همکاران،  $32\%$  از شاهدان سالم و  $56\%$  بیماران مبتلا به زگیل‌های ویروسی سطح سرمی پایین تر از حد نرمال داشتند که از نظر آماری معنادار بود.<sup>۱۳</sup> اگرچه سطح سرمی روی در این مطالعه مبتلایان پایین تر بود، اما این تفاوت ممکن است به دلیل استانداردهای یا تکنیک‌های مورد استفاده یا به دلیل سایر کمبودهای تغذیه‌ای هم باشد. همچنین تخمین میزان روی سرم با استفاده از روش فوتومتریک دقت کمتری دارد. همچنین در مطالعه حاضر ارتباط معناداری بین سطح سرمی روی و مدت زمان ابتلا به زگیل مشاهده شد، به طوری که در بیماران با دوره طولانی تر بیماری سطح سرمی روی به طور معناداری پایین تر بود که با مطالعه Naseri و همکاران مغایرت داشت

روی بین دو گروه با استفاده از Independent samples t-test و با Mann-Whitney U test انجام شد. مقایسه فراوانی نمونه‌های با سطح سرمی پایین روی بین دو گروه مورد و شاهد با استفاده از Chi-square test انجام شد همبستگی بین متغیرها به وسیله ضریب همبستگی پیرسون (Pearson correlation coefficient) و اسپیرمن Spearman's correlation test انجام شد.  $P < 0/05$  معنادار در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

در این مطالعه ۴۷ نفر در هر گروه تحت ارزیابی قرار گرفتند. در این مطالعه میانگین سنی بیماران در گروه مورد  $26/40 \pm 9/33$  سال و در گروه شاهد  $28/32 \pm 7/35$  بود. تعداد ۴۲ نفر ( $44/7\%$ ) مرد و ۵۲ نفر ( $56/3\%$ ) زن بودند.  $63/8\%$  مجرد و  $36/2\%$  متاهل بودند. دست و پا به ترتیب با  $48/93\%$  و  $40/42\%$  بیشترین شیوع را از نظر محل درگیری داشتند و کمترین فراوانی مربوط به صورت  $3/2\%$  بود. میانگین تعداد زگیل بیماران  $5/09 \pm 6/33$  بود و بیشتر افراد بیش از ۱۳ زگیل داشتند. کمابیش نیمی از بیماران ۱۲ تا ۱۸ ماه درگیر بیماری بودند. شدت بیماری به صورت خفیف، متوسط و شدید به ترتیب در  $31/9$ ،  $2/1$  و  $66$  از بیماران مشاهده شد. میانگین سطح سرمی روی در بیماران مبتلا به زگیل پوستی  $82 \mu\text{g/dl}$  در برابر  $85/65 \mu\text{g/dl}$  در گروه شاهد گزارش شد. در این مطالعه نتایج نشان داد که میزان روی در گروه مورد نسبت به گروه شاهد کمتر بوده است اما این اختلاف معنادار نبود ( $P=0/081$ ). بین سن، جنس و شدت بیماری با سطح سرمی روی ارتباط معناداری مشاهده نشد. بین

جدول ۱: همبستگی بین متغیرها و سطح سرمی روی

متغیر	مقدار ضریب همبستگی	P
سن	۰/۱۴۹	۰/۳۱۷*
جنس	۰/۱۲۹	۰/۹۹۶**
شدت بیماری	۰/۲۶۴	۰/۰۷۳**
مدت زمان ابتلا	۰/۵۶۷	۰/۰۴۳*

\* ضریب همبستگی پیرسون،  $P < 0/05$  معنادار در نظر گرفته شد. \*\* ضریب همبستگی اسپیرمن،  $P < 0/05$  معنادار در نظر گرفته شد.

کمبود روی در مواجهه با سایر کمبودهای تغذیه‌ای ممکن است در شکست ایمنی بدن علیه پاکسازی زگیل‌های ویروسی عمل کنند.<sup>۱۴</sup> همچنین به دلیل اینکه در مطالعات پیشین بیماران سن پایین‌تری داشتند ممکن است نیاز بدن به روی در سنین رشد بر نتایج مطالعات تاثیر گذاشته باشد. سطح سرمی روی در بیماران مبتلا به زگیل پوستی نسبت به افراد سالم کمتر بود اما این اختلاف معنادار نبود. سطح سرمی روی و مدت زمان ابتلا به زگیل ارتباط داشتند. در بیماران با دوره بیماری طولانی‌تر سطح سرمی روی پایین‌تر بود.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل پایان‌نامه تحت عنوان "اندازه‌گیری سطح سرمی روی در بیماران مبتلا به زگیل پوستی و مقایسه آن با گروه شاهد سالم" در مقطع دکترای حرفه‌ای در سال ۱۳۹۷ و کد ۲۳۳۳ می‌باشد که با حمایت کمیته تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی مازندران اجرا شده است.

و هیچ ارتباط معناداری بین سطح سرمی روی و طول مدت بیماری وجود نداشت.<sup>۹</sup> این مورد شاید به دلیل ناتوانی سیستم ایمنی در پاک کردن ویروس و در نتیجه طولانی‌تر شدن دوره بیماری باشد که خود مطرح‌کننده نقش روی در سیستم ایمنی می‌باشد.

در مطالعه حاضر همچنین ضریب همبستگی بین شدت بیماری (تعداد زگیل) با سطح سرمی روی بررسی شد و نتایج نشان داد که با سطح سرمی روی رابطه معنادار وجود ندارد که نتایجی متفاوت با سایر مطالعات داشت. در مطالعه Naseri و همکاران ارتباط معناداری بین سطح سرمی روی و تعداد زگیل‌ها گزارش شد، ممکن است این تفاوت در نتایج مربوط به گروه‌های سنی متفاوت در دو مطالعه باشد.<sup>۹</sup>

در مطالعه حاضر تعداد زیادی از بیماران دارای میزان روی در حد نرمال بودند. این یافته کمابیش نشان می‌دهد که عوامل غیر از

## References

- zur Hausen H. Papillomavirus infections: a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta* 1996;1288(2):F55-78.
- Brustin R, Toledano M, Geffen T, Goona R, Hochberg M2, Kreisberg B, et al. Immune modulation and treatment of human papilloma virus-related warts with energetics of living systems acupuncture. *Med Acupunct* 2017;29(3):145-154.
- Mackie RM, Calonje E. Tumours of the skin appendages. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's Textbook of Dermatology*. 5<sup>th</sup> ed. Oxford: Blackwell Science; 2004. P. 1851-84.
- Chin-Hong PV, Palefsky JM. Human papillomavirus anogenital disease in HIV-infected individuals. *Dermatol Ther* 2005;18(1):67-76.
- Stanley MA. Immune responses to human papilloma viruses. *Indian J Med Res* 2009;130(3):266-76.
- Frazer IH. Interaction of human papillomaviruses with the host immune system: a well evolved relationship. *Virology* 2009;384(2):410-4.
- Rink L, Haase H. Zinc homeostasis and immunity. *Trends Immunol* 2007;28(1):1-4.
- Prasad AS. Zinc: mechanisms of host defense. *J Nutr* 2007;137(5):1345-9.
- Naseri M, Shahbaz S, Handjani F, Ghariheh A. Serum zinc levels in patients with multiple warts. *J Pak Assoc Dermatol* 2016;19(1):4-8.
- Al-Gurairi FT, Al-Waiz M, Sharquie KE. Oral zinc sulphate in the treatment of recalcitrant viral warts: randomized placebo-controlled clinical trial. *Br J Dermatol* 2002;146(3):423-31.
- Gaby AR. Oral zinc for warts. *Townsend Lett Doctors Patients* 2003;(241-2):44-6.
- Ghanem AH, Esawy AM, Khalifa NA, Kamal HM. Evaluation of serum interleukin 17 and zinc levels in recalcitrant viral wart. *J Cosmet Dermatol* 2019 Aug 14.
- Raza N, Khan DA. Zinc deficiency in patients with persistent viral warts. *J Coll Physicians Surg Pak* 2010;20(2):83-6.
- Prasad AS. Zinc in human health: effect of zinc on immune cells. *Mol Med* 2008;14(5-6):353-7.

## Measurement of serum zinc level in adult patients with cutaneous warts and comparison with the healthy control group

Armaghan Kazeminejad M.D.<sup>1</sup>  
Hamed Jafarpour M.D.<sup>2</sup>  
Laleh Mirmohammadi M.D.<sup>3</sup>  
Isar Khalil Nejad M.D.<sup>3</sup>  
Lotfollah Davoodi M.D.<sup>4\*</sup>

1- Department of Dermatology,  
Faculty of Medicine, Mazandaran  
University of Medical Sciences,  
Sari, Iran.

2- Medical Student, Student  
Research Committee, Faculty of  
Medicine, Mazandaran University  
of Medical Sciences, Sari, Iran.

3- Microbial Resistance Research  
Center, Mazandaran University of  
Medical Sciences, Sari, Iran.

4- Department of Infectious  
Diseases, Microbial Resistance  
Research Center, Mazandaran  
University of Medical Sciences,  
Sari, Iran.

\* Corresponding author: Department of  
Infectious Diseases, Microbial  
Resistance Research Center, Mazandaran  
University of Medical Sciences, Sari,  
Iran.  
Tel: +98-11-42316319  
E-mail: lotfdavoodi@yahoo.com

### Abstract

Received: 08 Nov. 2019 Revised: 15 Nov. 2019 Accepted: 13 May 2020 Available online: 20 May 2020

**Background:** Human papillomavirus (HPV) is a large group of DNA viruses that cause skin and mucosal warts. Zinc is used in the treatment of skin diseases. Zinc has been used in the treatment of various skin and systemic diseases. Warts are benign proliferation of the skin and mucosa. The prevalence of skin warts is higher in children and its peak is in adolescence and then decreases with age. Some species of HPV can cause malignancies. The effective role of zinc in the treatment of warts has recently been discussed. This study aimed to evaluate the serum zinc levels in patients with cutaneous warts compared to healthy controls.

**Methods:** This case-control study was performed on patients, aged 18 to 60 years old, referred to the Dermatology Clinic of Bo'Ali Sina and Razi Hospitals, Mazandaran Province in, Iran, from April to March 2016. Serum zinc level and severity of disease were assessed in case and control groups. Data were analyzed by SPSS software, version 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

**Results:** A total of 94 subjects (47 in the case and control group) entered the study. The mean age of the case group was  $26.40 \pm 9.33$  years and in the control group  $28.32 \pm 7.35$  years. The gender status was 42 (44.7%) male and 52 (56.3%) female. Single and married were 63.8% and 36.2%, respectively. The mean zinc level in patients with cutaneous wart was 82 and the control group was 85.65. The mean number of warts was  $5.09 \pm 6.33$ . The most frequent site of lesions were on the hands and foot with 48.93% and 40.42%, respectively, and the face (3.2%) had the lowest rate. Almost half of the patients were affected by the disease for 12 to 18 months. There was no significant relationship between age, sex, and severity of disease with serum zinc level ( $P > 0.05$ ). Serum zinc level was significantly associated with the duration of warts involvement ( $P = 0.043$ ).

**Conclusion:** Serum zinc levels were lower in patients with cutaneous warts than in healthy controls, but this difference was not statistically significant. Serum zinc level and duration of warts involvement were related. The duration of warts and serum levels were inversely correlated.

**Keywords:** case-control studies, papillomavirus infections, serum, warts, zinc.