

Liên quan giữa nồng độ kẽm huyết tương với bệnh cảnh lâm sàng ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết

Association between plasma zinc concentration and outcomes of patients with sepsis

Nguyễn Văn Tuấn, Quách Xuân Hình, Lê Hữu Song

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả biến đổi nồng độ kẽm (Zn) huyết tương và tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ Zn huyết tương với bệnh cảnh lâm sàng ở bệnh nhân (BN) nhiễm khuẩn huyết (NKH). **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiến cứu mô tả được tiến hành trên 125 BN NKH điều trị tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 11/2019 đến tháng 02/2021. Đo nồng độ Zn huyết tương tại thời điểm chẩn đoán NKH (Zn1) và tại thời điểm ngày 3 (Zn3) sau khi được chẩn đoán NKH, ghi nhận sống sót và tử vong (TV) 30 ngày. **Kết quả:** Tỷ lệ thiếu Zn1 là 72,8%. Nồng độ Zn1 là 54,0 (37,15-74,4) µg/dL, nồng độ Zn3 là 68,7 (55,3-89,2) µg/dL, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$. Nhóm có điểm SOFA < 7 điểm có nồng độ Zn1 cao hơn nhóm có điểm SOFA ≥ 7 điểm, $p < 0,01$. Nồng độ Zn1 huyết tương ở nhóm suy gan thấp hơn nhóm không suy gan ($p < 0,05$). Nồng độ Zn1 huyết tương giữa nhóm sốc và nhóm không sốc, giữa nhóm thở máy và nhóm không thở máy, giữa nhóm suy thận và không suy thận, giữa nhóm sống và nhóm TV 30 ngày không có sự khác biệt. **Kết luận:** Thiếu Zn1 thường gặp ở BN NKH. Nồng độ Zn1 thấp hơn Zn3. Nhóm có điểm SOFA cao hơn có nồng độ Zn1 thấp hơn. Nồng độ Zn1 giữa nhóm sống và nhóm TV 30 ngày không có sự khác biệt.

Từ khóa: Nhiễm khuẩn huyết, kẽm.

Summary

Objective: To describe plasma zinc (Zn) concentration and assess the association between plasma Zn concentration and outcomes of patients with sepsis. **Subject and method:** Prospective descriptive study was conducted on 125 patients with sepsis treated at 108 Military Central Hospital from November 2019 to February 2021. Plasma Zn concentrations were measured at the time of definitive diagnosis with sepsis (Zn1) and at day 3 after definitive diagnosis with sepsis was made (Zn3), 30-day follow-up of survival and mortality. **Result:** The rate of Zn1 deficiency was 48.8%. The plasma Zn1 and Zn3 concentrations were 54.0 (37.15-74.4) vs 68.7 (55.3-89.2) µg/dL respectively, $p < 0.001$. The group with SOFA score < 7 points had higher Zn1 concentration than the group with SOFA score ≥ 7 points, $p < 0.01$. Zn1 level in the liver failure group was lower than in the non-liver failure group. There was no statistically significant difference in plasma Zn1 concentrations between the shock group and the non-shock group, between the mechanical ventilation group and non-ventilation group, between the renal group and non-renal failure group, between the 30-day mortality group and survival group. **Conclusion:** Zn1 deficiency was common in patients with sepsis. Plasma Zn1 concentration was lower than plasma Zn3

Ngày nhận bài: 25/12/2022, ngày chấp nhận đăng: 27/02/2023

Người phản hồi: Nguyễn Văn Tuấn, Email: drtuana4108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

concentration. The group with a higher SOFA score had a lower concentration of Zn1, $p < 0.01$. The 30-day mortality and survival groups had no difference in Zn1 concentrations.

Keywords: Sepsis, zinc.

1. Đặt vấn đề

NKH là tình trạng NK nặng do đáp ứng của vật chủ với tác nhân gây bệnh làm rối loạn chức năng các cơ quan dẫn đến tử vong (TV). Ước tính hàng năm, trên thế giới có trên 19 triệu trường hợp NKH và 5 triệu trường hợp TV do NKH, tỷ lệ TV là 17% đối với NKH và 26% đối với NKH nặng ở những nước thu nhập cao [1].

NKH dẫn đến tiêu tốn nhiều năng lượng do nhu cầu trao đổi chất tăng cao cũng như sự kém hiệu quả trong các quá trình sinh hóa bình thường. Trạng thái tăng trao đổi chất gây ra bởi phản ứng của vật chủ đối với nhiễm khuẩn cũng như nhu cầu bổ sung cho các tế bào bị tổn thương góp phần làm thiếu hụt vi chất dinh dưỡng. Sự thiếu hụt các vi chất dẫn đến sự thay đổi cân bằng nội môi bình thường và sự kém hiệu quả trong sản xuất năng lượng [2]. Việc tìm ra các phương pháp điều trị để cải thiện các rối loạn chuyển hóa, làm giảm phản ứng viêm, giảm tác hại của các gốc tự do là rất quan trọng trong điều trị NKH.

Zn đóng vai trò không thể thiếu cho sự sống, tăng sinh, biệt hóa tế bào, Zn hoạt động như một đồng yếu tố cho số lượng lớn các enzym, tham gia cấu trúc cho nhiều loại protein, Zn còn có tác dụng chống ô xy hóa và chống viêm [3].

Tuy nhiên, các nghiên cứu về biến đổi nồng độ Zn ở BN NKH còn ít, các nghiên cứu can thiệp bổ sung Zn ở BN NKH còn chưa thấy hiệu quả, thậm chí còn gây trầm trọng thêm phản ứng viêm. Do đó, nghiên cứu sự thay đổi nồng độ Zn huyết tương và mối liên quan giữa nồng độ Zn huyết tương với bệnh cảnh lâm sàng ở BN NKH là rất cần thiết. Trên cơ sở đó có thể tiến hành nghiên cứu can thiệp trong lâm sàng nhằm nâng cao hiệu quả điều trị, giảm tỷ lệ TV. Ở Việt Nam chưa có nghiên cứu về vấn đề này. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài với mục tiêu: *Mô tả nồng độ kẽm huyết tương ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết. Tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ kẽm huyết tương với bệnh cảnh lâm sàng ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Nghiên cứu gồm 125 BN NKH điều trị tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 11/2019 đến tháng 02/2021.

Tiêu chuẩn chẩn đoán NKH theo đồng thuận Quốc tế lần thứ 3 về NKH: Biểu hiện nhiễm khuẩn và điểm SOFA tăng từ 2 điểm trở lên [4].

Tiêu chuẩn loại trừ: BN dưới 18 tuổi; được truyền máu, các chế phẩm của máu, bổ sung Zn trong vòng 3 tháng trước, phụ nữ đang mang thai, cho con bú, xơ gan mất bù, suy thận mạn lọc máu chu kỳ, nhiễm HIV, dùng thuốc ức chế miễn dịch, bệnh tự miễn.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả tiến cứu.

Phương pháp chọn mẫu: BN được chọn theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện. Tất cả bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn trong khoảng thời gian nghiên cứu đều được chọn vào nghiên cứu.

Nội dung nghiên cứu và các chỉ tiêu đánh giá

Định lượng Zn1: Nồng độ Zn huyết tương tại thời điểm chẩn đoán NKH vào viện (T1); định lượng Zn3: nồng độ Zn huyết tương tại thời điểm ngày 3 sau khi được chẩn đoán NKH (T3). Thiếu Zn khi nồng độ Zn huyết tương $< 70 \mu\text{g/dL}$ [5].

Bệnh phẩm xét nghiệm Zn: Lấy 2ml máu tĩnh mạch cho vào ống chống đông bằng Li heparin, sau đó ly tâm 4000 vòng trong 5 phút rồi tách lấy huyết tương, huyết tương được bảo quản ở -80°C cho đến khi tiến hành xét nghiệm.

Phương pháp định lượng Zn huyết tương: Phương pháp đo quang trên máy AU5800.

Thu thập số liệu: tuổi, giới, bệnh lý nền, thời gian nằm viện, vị trí ổ NK tiên phát; tình trạng suy tạng: điểm SOFA, sốc NK, thở máy, suy thận (creatinine máu $\geq 110 \mu\text{mol/L}$), suy gan (bilirubin TP máu $> 34,2 \mu\text{mol/L}$, INR $> 1,5$); kết quả điều trị: sống, TV 30 ngày.

2.3. Xử lý và phân tích số liệu

Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 22.0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

So sánh 2 tỷ lệ bằng kiểm định χ^2 . So sánh 2 giá trị trung bình bằng kiểm định T-test. So sánh 2 biến liên tục không phân phối chuẩn được kiểm định bằng test Mann Whitney, test Wilcoxon.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm chung

Bảng 1. Đặc điểm tuổi, giới, bệnh lý nền

Đặc điểm		Thiếu Zn1 (n = 91)	Không thiếu Zn1 (n = 34)	p
Giới	Nam	60 (65,9%)	24 (70,6%)	>0,05
	Nữ	31 (34,1%)	10 (29,4%)	
Bệnh lý nền	Đái tháo đường	38 (41,8%)	14 (41,2%)	>0,05
	Bệnh tim mạch mạn tính	45 (49,5%)	12 (35,3%)	>0,05
	Bệnh hô hấp mạn tính	7 (7,7%)	4 (11,8%)	>0,05
	Bệnh thận mạn tính	3 (3,3%)	1 (2,9%)	>0,05
	Bệnh gan mạn tính	18 (19,8%)	5 (14,7%)	>0,05
	Đột quy não	10 (11%)	2 (5,9%)	>0,05
	Ung thư	2 (2,2%)	0 (0%)	>0,05
Tuổi (năm)		65,1 ± 13,8	61,2 ± 12,9	>0,05

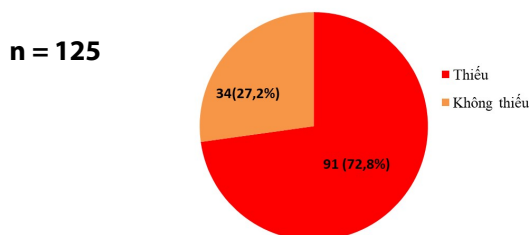
Nhận xét: Không có sự khác biệt về tuổi, giới, bệnh lý nền giữa nhóm thiếu và nhóm không thiếu Zn1, $p > 0,05$.

Bảng 2. Một số đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị

Đặc điểm		Thiếu Zn1 (n = 91)	Không thiếu Zn1 (n = 34)	p
Ổ nhiễm khuẩn tiên phát	Nhiễm khuẩn tiêu hóa	26 (28,6%)	10 (29,4%)	>0,05
	Nhiễm khuẩn tiết niệu	23 (25,3%)	4 (11,8%)	>0,05
	Viêm phổi	19 (20,9%)	6 (17,6%)	>0,05
	Thần kinh trung ương	6 (6,6%)	5 (14,7%)	>0,05
	Da cơ, xương khớp, xoang	12 (13,2%)	9 (26,5%)	>0,05
	Không rõ	5 (5,5%)	0 (0%)	>0,05
Sốc nhiễm khuẩn		51 (56%)	22 (64,7%)	>0,05
Thở máy		31 (34,1%)	17 (50%)	>0,05
Tử vong 30 ngày		23 (25,3%)	11 (32,4%)	>0,05
Thời gian nằm viện (ngày)		14,8 ± 9,54	14,59 ± 9,34	>0,05

Nhận xét: Không có sự khác biệt về trí ổ NK tiên phát, tỷ lệ sốc nhiễm khuẩn, tỷ lệ thở máy, tỷ lệ TV 30 ngày, thời gian nằm viện giữa nhóm thiếu và không thiếu Zn1, $p > 0,05$.

3.2. Nồng độ Zn huyết tương ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết



Biểu đồ 1. Tỷ lệ thiếu Zn1

Nhận xét: Tỷ lệ thiếu Zn1 là 72,8%, không thiếu là 27,2%.

Bảng 3. Nồng độ Zn huyết tương tại thời điểm T1 và T3

Thông số	Thời điểm	Trung vị (Khoảng tứ vị)	p
Zn (µg/dL)	T1 (n = 125)	54,0 (37,15-74,4)	<0,001
	T3 (n = 107)	68,7 (55,3-89,2)	

Nhận xét: Nồng độ Zn1 và Zn3 huyết tương tương ứng là 54,0 (37,15-74,4) và 68,7 (55,3-89,2) µg/dL, sự khác biệt có ý nghĩa với p<0,001.

3.3. Nồng độ Zn huyết tương với bệnh cảnh lâm sàng ở BN NKH

Bảng 4. Nồng độ Zn1 ở BN suy tạng và không suy tạng

Thông số	n	Nồng độ Zn (µg/dL) Trung vị (Tứ phân vị)	p
Điểm SOFA	< 7 điểm	64,0 (48,50-93,20)	<0,01
	≥ 7 điểm	47,60 (32,95-67,50)	
Sốc NK	Không	54,0 (37,83-69,15)	>0,05
	Có	54,0 (34,9-77,85)	
Thở máy	Không	54,0 (37,30-68,75)	>0,05
	Có	53,45 (35,13-84,1)	
Suy gan	Không	57,70 (39,30-76,20)	<0,05
	Có	46,05 (32,95-66,88)	
Suy thận	Không	57,15 (36,85-78,5)	>0,05
	Có	50,60 (37,0-72,8)	

Nhận xét: Nhóm có điểm SOFA < 7 điểm có nồng độ Zn1 cao hơn nhóm có điểm SOFA ≥ 7 điểm (64,0 (48,50-93,20) µg/dL và 47,60 (32,95-67,50) µg/dL), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,01. Không có sự khác biệt nồng độ Zn1 giữa nhóm sốc và nhóm không sốc, giữa nhóm thở máy và nhóm không thở máy, giữa nhóm suy thận và nhóm không có suy thận, p>0,05.

Bảng 5. Nồng độ Zn1 ở nhóm sống và nhóm tử vong 30 ngày

Thông số	n	Nồng độ Zn (µg/dL), Trung vị (Tứ phân vị)	p
Sống	91	54,0 (37,30-70,40)	>0,05
Tử vong	34	51,90 (34,03-77,03)	

Nhận xét: Nồng độ Zn1 ở nhóm sống và nhóm tử vong tương ứng là 54,0 (37,30-70,40) và 51,90 (34,03-77,03) µg/dL, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, p>0,05.

4. Bàn luận

Phản ứng của vật chủ đối với nhiễm khuẩn được gọi là phản ứng giai đoạn cấp tính. Một trong những biểu hiện của phản ứng giai đoạn cấp tính là hạ Zn huyết. Trên mô hình thực nghiệm, các nghiên cứu đã chứng minh hạ Zn huyết trong giai đoạn cấp tính

của NKH. Gaetke (1997), nồng độ Zn giảm nhanh từ 101,4 ± 5,0µg/dL đến mức thấp nhất là 54,6 ± 5,0µg/dL tại thời điểm 6 giờ sau tiêm lipopolysaccharide (LPS) và trở về gần mức bình thường ban đầu sau 24 giờ [6]. Sự giảm Zn huyết này chỉ là sự tái phân bố lại Zn, tức là giảm Zn huyết tương và tăng nồng độ Zn trong tế bào gan do tăng các protein vận chuyển Zn từ ngoài tế bào vào trong tế bào. ZIP14 mRNA được điều hòa tăng nhiều nhất và đặc hiệu cho gan, tăng metallothionein (MT) -1 mRNA ở gan [7], [8]. Zn là một yếu tố cấu trúc quan

trọng của nhiều protein và cần cho các enzym tham gia vào quá trình phiên mã và dịch mã. Nồng độ Zn trong gan cao hơn có thể có lợi cho vật chủ trong quá trình NK, sản xuất các protein giai đoạn cấp tính và giải phóng các cytokine [9]. Zn còn có tác dụng bảo vệ gan, giảm tích tụ superoxide và chết tế bào hoại tử trong gan sau khi tiêm LPS [10]. Giảm Zn huyết thanh cũng có thể là cơ chế bảo vệ vật chủ ở khía cạnh miễn dịch dinh dưỡng. Các mầm bệnh cũng giống như tất cả các sinh vật sống, cần các kim loại để tồn tại. Chiến lược của vật chủ là hạn chế sự tiếp cận của mầm bệnh với các kim loại thiết yếu bằng cách giảm nồng độ của chúng trong huyết thanh hoặc tạo các protein liên kết ion kim loại. Nghiên cứu của Beseker (2011), nồng độ Zn huyết thanh ở BN NKH giảm thấp hơn BN không bị NKH và người khỏe mạnh tương ứng là $45,4 \pm 18,1\mu\text{g/dL}$, $57,2 \pm 18,2\mu\text{g/dL}$ và $89,6 \pm 27,4\mu\text{g/dL}$ [11]. Các nghiên cứu khác cũng cho thấy có sự giảm nồng độ Zn huyết thanh ở BN NKH so với nhóm chứng và so với giới hạn bình thường [12]. Ở quần thể người Việt Nam, nồng độ kẽm huyết thanh là $114,65 \pm 41,93\mu\text{g/dL}$, không có sự khác biệt giữa nam và nữ (Nguyễn Văn Nhiên và cộng sự, 2006) [13], tỷ lệ thiếu kẽm ở phụ nữ Việt Nam là 67,2% (Laillo, 2012) [14]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng thấy có hạ Zn huyết tương ở BN NKH, nồng độ Zn huyết tương ở thời điểm T1 thấp hơn so với tại thời điểm T3 ($54 \mu\text{g/dL}$ và $68,7\mu\text{g/dL}$), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Không có sự khác biệt về giới và tuổi trung bình giữa nhóm thiếu và không thiếu Zn1 tỷ lệ thiếu Zn tại thời điểm chẩn đoán NKH lên tới 72,8%. Nghiên cứu của Yildiz (2019) cũng thấy không có sự khác biệt về tuổi, giới giữa nhóm thiếu và nhóm không thiếu Zn tại thời điểm vào viện [15].

Zn đóng vai trò không thể thiếu cho sự sống, tăng sinh, biệt hóa tế bào, Zn hoạt động như một đồng yếu tố cho số lượng lớn các enzym, Zn tham gia cấu trúc cho nhiều loại protein, Zn còn có tác dụng chống oxy hóa và chống viêm [3]. Thiếu Zn gây ra teo tuyến ức, giảm bạch cầu lympho, suy giảm cả đáp ứng miễn dịch tự nhiên và miễn dịch thu được, giảm thực bào, hoạt động tiêu diệt nội bào và sản xuất cytokine bởi đại thực bào; giảm chức năng của bạch cầu trung tính và tế bào diệt tự

nhiên và sự tăng sinh, biệt hóa, sản xuất cytokine và kháng thể của bạch cầu lympho T và B [16]. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh, nồng độ Zn huyết có liên quan đến mức độ nặng và tỷ lệ TV ở BN NKH. Besecker (2011), nồng độ cytokin và mức độ nặng tương quan nghịch với nồng độ Zn huyết thanh ở BN NKH [11], nồng độ Zn tương quan nghịch với điểm SOFA [11], [17], nhóm có nồng độ kẽm thấp tại thời điểm vào viện có điểm SOFA cao hơn [18], [15]. Saleh (2018), nồng độ Zn ở nhóm thở máy thấp hơn nhóm không thở máy, nhóm sốc thấp hơn nhóm không sốc [19]. Nồng độ Zn ở nhóm TV thấp hơn nhóm sống (Saleh, 2018) [19], (Hoeger, 2017) [12], (Visalakshy, 2017) [18]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu lại cho thấy không có mối tương quan giữa nồng độ Zn huyết và mức độ nặng của NKH [20], không có sự khác biệt nồng độ Zn huyết giữa nhóm suy thận và không suy thận, nhóm sốc và nhóm không sốc [5]. Không có sự khác biệt về thời gian nằm viện giữa nhóm thiếu Zn và không thiếu Zn tại thời điểm vào viện [15], [19]. Không có sự khác biệt nồng độ Zn giữa nhóm sống và nhóm TV (Ayoglu, 2016) [5], (Avinash, 2018) [20]. Nghiên cứu can thiệp bổ sung kẽm ở BN có nồng độ Zn thấp tại thời điểm vào viện không ảnh hưởng đến TV 28 và 90 ngày [15]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng thấy nhóm có điểm SOFA cao hơn có nồng độ Zn thấp hơn, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Tuy nhiên thời gian nằm viện không có sự khác biệt giữa nhóm thiếu và nhóm không thiếu Zn. Nồng độ Zn huyết không có sự khác biệt giữa nhóm sốc và nhóm không sốc, nhóm thở máy và nhóm không thở máy, giữa ở nhóm sống và nhóm TV 30 ngày không có sự khác biệt. Có thể do cơ chế giảm Zn huyết ở BN NKH nên nồng độ Zn huyết tương đo được chưa phản ánh đúng tình trạng Zn thực tế của BN.

5. Kết luận

Thiếu Zn1 thường gặp ở BN NKH. Nồng độ Zn1 thấp hơn Zn3. Nhóm có điểm SOFA cao hơn có nồng độ Zn1 thấp hơn. Nồng độ Zn1 giữa nhóm sống và nhóm tử vong 30 ngày không có sự khác biệt.

Tài liệu tham khảo

1. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK et al (2016) *Assessment of global incidence and mortality of*

- hospital-treated sepsis. current estimates and limitations.* Am J Respir Crit Care Med 193(3): 259-272.
2. Belsky JB, Wira CR, Jacob V et al (2018) *A review of micronutrients in sepsis: the role of thiamine, l-carnitine, vitamin C, selenium and vitamin D.* Nutrition Research Reviews 31(2): 281-290.
 3. Alker W, Haase H (2018) *Zinc and sepsis.* Nutrients 10(8).
 4. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC (2016) *The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3).* JAMA 315(8): 801-810.
 5. Ayoglu H, Sezer U, Akin M et al (2016) *Selenium, copper, zinc, iron levels and mortality in patients with sepsis and systemic inflammatory response syndrome in Western Black Sea Region, Turkey.* J Pak Med Assoc 66(4): 447-452.
 6. Gaetke LM, McClain CJ, Talwalkar RT et al (1997) *Effects of endotoxin on zinc metabolism in human volunteers.* Am J Physiol 272(6-1): 952-956.
 7. Liuzzi JP, Lichten LA, Rivera S et al (2005) *Interleukin-6 regulates the zinc transporter Zip14 in liver and contributes to the hypozincemia of the acute-phase response.* Proc Natl Acad Sci U S A 102 (19): 6843-6848.
 8. Lichten LA, Liuzzi JP, Cousins RJ (2009) *Interleukin-1beta contributes via nitric oxide to the upregulation and functional activity of the zinc transporter Zip14 (Slc39a14) in murine hepatocytes.* Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 296(4): 860-867.
 9. Moshage H (1997) *Cytokines and the hepatic acute phase response.* J Pathol 181(3): 257-266.
 10. Zhou Z, Wang L, Song Z et al (2004) *Abrogation of nuclear factor-kappaB activation is involved in zinc inhibition of lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha production and liver injury.* Am J Pathol 164(5): 1547-1556.
 11. Besecker BY, Exline MC, Hollyfield J et al (2011) *A comparison of zinc metabolism, inflammation, and disease severity in critically ill infected and noninfected adults early after intensive care unit admission.* Am J Clin Nutr 93(6): 1356-1364.
 12. Hoeger J, Simon TP, Beeker T et al (2017) *Persistent low serum zinc is associated with recurrent sepsis in critically ill patients - A pilot study.* PLoS One 12(5): 0176069.
 13. Van Nhien N, Khan NC, Yabutani T et al (2006) *Serum levels of trace elements and iron-deficiency anemia in adult Vietnamese.* Biol Trace Elem Res 111(1-3): 1-9.
 14. Laillou A, Pham TV, Tran NT et al (2012) *Micronutrient deficits are still public health issues among women and young children in Vietnam.* PLoS One 7(4): 34906.
 15. Yildiz H (2019) *Is it given over importance to serum zinc level in patients with sepsis? Zinc and sepsis.* Progress in Nutrition 21(3): 605-610.
 16. Shankar AH, Prasad AS (1998) *Zinc and immune function: The biological basis of altered resistance to infection.* Am J Clin Nutr 68(2): 447-463.
 17. Cander B, Dundar ZD, Gul M et al (2011) *Prognostic value of serum zinc levels in critically ill patients.* J Crit Care 26(1): 42-46.
 18. Visalakshy J, Visalakshy J, Surendran S et al (2017) *Could plasma zinc be a predictor for mortality and severity in sepsis syndrome?* International Journal of Research in Medical Sciences 5(9): 3929-3934.
 19. Saleh NY, Abo El Fotoh WMM (2018) *Low serum zinc level: The relationship with severe pneumonia and survival in critically ill children.* Int J Clin Pract 72(6): 13211.
 20. Avinash A, Kumar A, Manish G et al (2018) *Trace Elements and Sepsis: Is there a Correlation?* International Journal of Medicine and Public Health 8: 133-139.