

KËMBA DIABETIKE

Shkurte Dauti¹, Afërdita Kurtaj¹, Adem Rama¹, Agnesa Salihi¹, Albina Sadiku¹¹ Klinika e Endokrinologjisë- Qendra Klinike Universitare e Kosovës

Këmba diabetike mund të përkufizohet si një gjendje që përfshin infeksionin, ulçerimin dhe shkatërrimin e indeve të thella të shoqëruara me anomali neurologjike dhe sëmundje vaskulare periferike në gjymtyrët e poshtme. Në botën perëndimore lezionet e këmbëve diabetike janë arsyeja më e zakonshme për shtrimin në spital të pacientët me diabet. Trajtimi i lezionit të këmbës diabetike shoqërohet me kosto të lartë, veçanërisht në rastet e amputimit për shkak të shtrimit në spital, rehabilitimit dhe rritjes së nevojës për kujdes në shtëpi dhe shërbime sociale. 40-60 % e të gjitha amputimeve të ekstremiteteve të poshtme janë të lidhura me diabetin mellitus, ndërsa më shumë se 70% e të gjitha amputimeve të lidhura me diabetin paraprihen nga një ulçerë në këmbë.

Sindroma e këmbës diabetike (DFS) është një ndërlikim kryesor i diabetit mellitus. Ndodhja e tij nuk është jo e zakonshme në fazën e diagnozës fillestare të diabet mellitit tipi 2. Menaxhimi i diabetit të ulçera e shputës kërkon bashkëpunim ndërdisiplinor të fushave të ndryshme mjekësore dhe shkëmbim aktiv ndërmjet profesioneve të mjekësisë dhe të kujdesit infermieror. Për pacientët me polineuropati diabetike ose angiopati kombinimi i rritjes së presionit plantar dhe një faktori sistematik siç është dëmtimi qelizor, mos shërimi i plagës çon në leziona kronike të këmbës dhe prevalenca varion midis 4% dhe 15% të pacientëve që kanë qenë të regjistruar. Ndër të gjitha ndërlikimet e mundshme të diabetit mellitit tipi 2, shputa diabetike është arsyeja kryesore e shtrimit në spital. Në mesin e të gjithë diabetikëve, rreziku gjatë gjithë jetës për zhvillimin e ulçerës së këmbës diabetike është 25%, shumica e të cilave do të kenë nevojë për amputim brenda katër viteve nga diagnoza fillestare. Krahasuar me jo-diabetikët nevoja për amputim është rreth 30 deri në 40 herë më e lartë te pacientët me diabet mellitus tipi 2. Shkalla e vdekshmërisë 5 vjeçare pas amputimit vlerësohet në 39%-68%.

Arsyeja më e zakonshme e amputimit është një ulçerë në këmbë që përkeqësohet për shkak të infeksionit të thellë ose iskemisë. Incidenca e ulçerës në këmbë tek personat diabetikë mbi 60 vjeç është raportuar të variojë 2.4-5.7%.

Faktorët e njohur të rrezikut për ulçerimin e këmbës diabetike janë: moshja e pacientit, ulçeracionet e mëparshme, polineuropatia

diabetike sensoromote, sëmundjet vaskulare periferike dhe ndryshimet në lëkurë.

Sipas të dhënave epidemiologjike, vetëm neuropatia është përgjegjëse për rreth 50% të rasteve të sindromës së këmbës diabetike. Okluzioni arterial periferik është përgjegjës për vetëm 15% të rasteve, ndërsa në 35% të ulçerave në këmbë zhvillohet si një kombinim i neuropatisë dhe angiopatisë ishemi dhe neuropatike. Faktorët nxitës janë shpesh lëndimet e lëkurës nga dëmtimi i këpucëve ose tronditja, ecja zbatuar ose prerja jo e përshtatshme e thonjve tek pacientët e moshuar me shikim të zvogëluar/ose retinopati.

Shumica e studimeve kanë zbuluar se ulçerat kronike më së shpeshti paraprihen nga trauma të vogla. Neuropatia distale simetrike sensoromote mund të gjendet në afërsisht 30% të pacientëve të shtruar në spital me diabet mellitus (diabeti si diagnozë parësore ose dytësore) krahasuar me 20% në popullatën e përgjithshme diabetike. Midis 13% dhe 26% e diabetikëve raportojnë polineuropati kronike të dhimbshme. Rreth 50% e pacientëve me diabet mellitus zhvillojnë neuropati periferike simptomatike brenda 25 viteve nga fillimi i sëmundjes. Moshja e pacientit, kohëzgjatja e sëmundjes dhe cilësia e kontrollit të diabetit janë parashikues të fortë, ndërsa etiologjia nuk ka ndikim. Mund të gjenden shenja të neuropatisë autonome në 20% të rasteve, sërish në korrelacion të fortë me moshën dhe kohëzgjatjen e sëmundjes si dhe mikroangiopatinë. Neuropatia periferike shoqërohet me neuropati autonome në 30% deri në 50% të rasteve.

Procesi patofiziologjik është një kombinim i disa faktorëve shkaktarë:

Faktorët e rrezikut të shkallës së parë: polineuropatia diabetike sensoromote, moshja e pacientit, ulçera e mëparshme.

Faktorët e rrezikut të shkallës së dytë: sëmundje okluzive arteriale periferike, deformime strukturore në skeletin e këmbës, hallux valgus, gishti i kthetrave / gishti i çekiçit, hiperkeratoza.

Faktorët e rrezikut të shkallës së tretë: kohëzgjatja e diabetit, gjinia mashkullore, komplikimet e vonshme të diabetit tipi 2, retinopatia, nefropatia.

Në procesin patofiziologjik kemi çrregullime

të metabolizmit, reduktim të Na/K-ATP-azës, deficite mikrovaskulare endoneurale me iskemi të njëpasnjëshme, formim të radikaleve të oksigjenit, çrregullim neurotrofik (IGF-I, NGF), transport aksonal të dobësuar dhe glikozilim jo enzimatik të proteinave strukturore dhe transportuese të neuroneve.

Kur kemi neuropati sensore pacienti ka rritje të presionit dhe dëmtim në rajone specifike të shputës gjatë ecjes dhe shkakton dëmtim fillestar të indeve si fluska, hemorragji, dëmtim të vogël të lëkurës dhe më vonë formim të kallusit. Nëse kjo gjendje vazhdon pa mbrojtjen e duhur zhvillohet një ulçerë intrinsike, me një probabilitet të lartë për zhvillimin e infeksionit të këmbës dhe kemi dëmtim të vaskularizimit, lëkurë e thatë, dëmtimi i shuntit arterio-venoz dhe edemë.

Prania e sëmundjeve shoqëruese si: insuficienca kongjестive e zemrës, sëmundjet ishemi të zemrës dhe sëmundjet cerebrovaskulare janë të lidhura me zhvillimin e ulçerave në këmbë.

Faktorët kryesor të rrezikut që lidhen me zhvillimin e aterosklerozës në pacientët jo-diabetik janë: pirja e duhanit, dislipidemia dhe presioni i lartë i gjakut. Të gjithë këta faktorë janë supozuar të jenë në mënyrë të ngjashme aterogjene në pacientët diabetik dhe duhet të trajtohen në mënyrë agresive: të gjithë pacientët duhet të lënë duhanin. Nefropatia diabetike, e përcaktuar me albuminuri, është identifikuar si një faktorë rreziku për zhvillimin e ulçerës në këmbë dhe për amputimin e ekstremiteteve të poshtme. Proteinuria konsiderohet të jetë një shënues i sëmundjes vaskulare tek pacientët me diabet.

Klasifikimi dhe paraqitja klinike

Shumica e ulçerave mund të klasifikohen si neuropatike, iskemike ose neuroiskemike. Shumica e ulçerave shkaktohen nga një kombinim i neuropatisë të shkallëve të ndryshme të sëmundjeve vaskulare periferike. Një ulçerë mund të shkaktohet edhe nga traumat e jashtme si këpucët e papërshtatshme ose trauma akute mekanike që zakonisht lokalizohen në pjesën dorsale të shputës. Ulçera e brendshme zakonisht lokalizohet në kokat metatarsale dhe në thembër, ulçerat iskemike janë më të zakonshme në majat e gishtërinjve ose në kufirin anësor të këmbës. Ulçerat e këmbëve të vendosura në thembër dhe ulçerat e shumta janë të lidhura fort me amputimin ose vdekjen për sh-

kanë të sëmundjeve vaskulare periferike më të rënda dhe sëmundjeve kardiovaskulare.

Ulçerat në kokat metatarsale kanë një probabilitet të lartë për shërim parësor, por gjithashtu kanë një shkallë të lartë të recidivave. Shkalla e shërimit të lezionit varet gjithashtu nga ekspozimi i indeve si muskujt, kockat ose nekroza e vazhdueshme e lëkurës deri në gangrenë.

Një vlerësim sistematik i këmbës dhe ulcërës përkatëse është i detyrueshëm për menaxhimin e pacientit. Mund të konkludohet se lloji, vendi dhe shkaku i ulcërës janë të lidhur me rezultatin dhe duhet të merren parasysh kur zgjidhen strategjitë e trajtimit.

Sëmundja vaskulare periferike është sëmundja më rëndësishme që lidhet me rezultatin e ulcërës në këmbë dhe probabilitetin e amputimit. Është e rëndësishme të përcaktohet shtrirja e sëmundjes vaskulare periferike dhe të merren parasysh përfitimet angioplastike dhe të kirurgjisë vaskulare rikonstruktive dhe nuk duhet të bëhet amputimi pa vlerësim vaskular adekuat.

Mikroangiopatia karakterizohet nga trashja e membranave bazale të enëve të vogla dhe kapilarëve e cila është demonstruar te pacientët me leziona në këmbë por nuk është e konfirmuar me studime të mirëfillta.

Sëmundja vaskulare periferike te pacientët me diabet zakonisht prek arteriet femorale dhe iliake në shkallë të ngjashme si jodiabetikët, por ka më shumë gjasë të përfshijë në mënyrë distale enët poshtë gjurit dhe zakonisht kursen këmbën. Simptomat më të zakonshme të sëmundjes vaskulare periferike janë: klaudikacioni dhe dhimbjet gjatë qetësisë, mirëpo prevalenca e amputimit te pacientët diabetikë ka treguar që amputimi mund të bëhet edhe në mungesë të simptomave tek këta pacientë. Vetëm 50% e pacientëve me diabet dhe gangrenë kanë dhimbje në qetësi. Mungesa e pulseve është shenjë e sëmundjeve vaskulare periferike dhe ky testim bëhet rutinë tek pacientët që dyshohet për këmbë diabetike.

Neuropatia e ekstremiteteve të poshtme distale ndahet në sensore, motorike, autonome dhe neuropatia periferike.

Përkufizimi i neuropatisë sensore është një reduktim ose humbje e përçimeve ndijore dhe ndjeshmëri sipërfaqësore (presion, prekje) si dhe parestezi subjektive. Veçanërisht stresues është i ashtuquajtur "sindromi i djegies së këmbëve" dhe zakonisht lind natën dhe është i shoqëruar me ndjesi të lartë dhimbjeje.

Për shkak të mungesës së simptomave të dhimbjes, ulçerat serioze nënvlerësohen si nga pacienti ashtu edhe nga mjeku kështu lëndimet shpesh nuk vërehen për javë të tëra. Në shumicën e rasteve, neuropatia

sensore shoqërohet me perceptim të reduktuar të temperaturës dhe humbje të ndjeshmërisë dhe kjo është zakonisht me natyrë periferike simetrike. Refleksi i Akilit zakonisht është i reduktuar dhe shpeshherë edhe refleksi i patelës.

Këto ndërlikime lindin nga mungesa e ndjeshmërisë: presioni i vazhdueshëm për disa orë çon në nekrozë iskemike lokale (p.sh. në mungesë të dhimbjes kur vishen këpucë të ngushta), ndërsa presioni i lartë për një periudhë të shkurtër kohore çon në lëndime të menjëhershme. Presioni i moderuar, i përsëritur shkakton ndryshime inflamatore të indeve dhe ky presion mbi indet hiperemike nxitë zhvillimin e ulcëracioneve. Gangrenat zhvillohen nga djegiet me ujë të nxehtë, batanije ngrohëse, ekspozimi i tepuar në diell, djegie me acid, si dhe përdorimi i papërshtatshëm i produkteve të dezinfektimit.

Neuropatia motorike paraqitet me atrofi të muskujve të vegjël të këmbës që rezultojn me keq pozicionim të gishtave të këmbëve (gishti kthetër). Gjithashtu, vërehet pareza motorike dhe një humbje e vetë-reflekseve të muskujve, mbi të gjitha humbja e refleksit të tendinit të Akilit e cila është një shenjë e hershme e neuropatisë motorike. Kombimi i neuropatisë periferike sensore dhe motorike çon në një ngarkesë të pabarabartë të këmbës shoqëruar me ecje të pasigurt. Me kalimin e kohës, hiperkeratoza zhvillohet për shkak të neuropatisë dhe rritet ngarkesa e presionit plantar dhe lokalizimi më i zakonshëm është metatarsi dhe zona e thembrës.

Neuropatia autonome periferike çon në parezë vazomotorë që rezultojn me shunt arteriovenoz te rrjeti vaskular nënlëkuror. Për më tepër, sekretimi i djersës bëhet jofunksional nga gjëndrat e djersës dhe pareza për shkak të neuropatisë autonome.

Perfuzioni i gjakut i shtresave më të thella të lëkurës rritet duke çuar në hiperemi të lëkurës. Përveç kësaj, djersitja jofunksionale shkakton mungesë të lagështisë dhe lëkura e këmbëve thahet, dhe si pasojë e kësaj zvogëlohet aftësia mbrojtëse e lëkurës dhe rritet rreziku i lëndimit. Si rezultat i neuropatisë autonome ndodh skleroza arteriale mediale, këmba e Charcot (osteotropatia diabetike), edemat neuropatike si dhe shfaqen ndryshime në trashësinë e lëkurës.

Skleroza arteriale mediale shoqërohet me një dyfishim të rrezikut për ulçera dhe trifishim të rrezikut për amputim. Për shkak të neuropatisë glikozilimi joenzimativ dhe formimi i ndërlidhjes së matricës jashtë qelizore dëmton funksionimin viskoelastik të këmbës e cila më pas rezultojn në ngurtësim të kycit të dorës dhe këmbës në rreth 40% të pacientëve.



Figura 1. Ulçera në fazën fillestare



Figura 2. Ulçera pas dekortikimit dhe mjekimit 10 ditor

Ulçerat gjenden në vende tipike të predispozuar në zona me presion të lartë, p.sh.: metatarsale I, dhe janë në formë rrethore të rrethuara nga kufijtë hiperkeratotikë që janë zhvilluar nga ngarkesa me presion. Në palpacion shpesh ulçera është e butë në pamje të jashtme mirëpo shtrirja e madhe në thellësinë e ulcërës tregon një ko-infeksion subklinik të indit përreth.

Diagnoza

Ekzaminimi klinik përfshin inspektimin e pacientit, ecjen, këmbët (pamjen e lëkurës, gjendjen muskulore dhe strukturën e kockave, deformimet e këmbëve të tilla si gishti kthetër, hallux valgus, pamjen e këmbëve (atrofike, të shtrembëruara dhe të sheshta).

Tiparet specifike janë lëkura e thatë dhe e çarë me hiperkeratozë si shenjë e polineu-

ropatisë. Një tjetër diagnozë vizuale është këmba e Charcot (neuro-osteartropati diabetike) e cila karakterizohet nga hiperemia reaktive me edemë dhe shkatërrim të strukturës kockore e cila për pasojë shkakton dëmtim të regjionit metatarsal.

Diabeti shoqërohet edhe me kufizime në lëvizjen e kyçeve dhe tendinëve, gjë që bën që ligamentet të jenë të ngurtësuara, duke krijuar atë që shpesh quhet "sindroma e këmbës së ngurtë" dhe mekanizmi i saj është i lidhur me metabolizimin e dëmtuar të kolagjenit dhe glikolizimin joenzimatik.

Sindroma e këmbës së ngurtë është një nga ndërlikimet më shkatërruese të diabetit. Simptomat fillestare zakonisht përfshi-

jnë: edemë e nxehtë, eritematoze, me ose pa dhimbje, dhe fillimisht pa ndryshime radiografike. Shpesh ka një progresion të shpejtë në rrezet X me destruktivitet të kockave dhe kyçeve deri në frakturë.

Prolapsi i harkut gjatësor medial të këmbës çon në deformime nën të cilat zakonisht formohen ulçera të mëdha. Në rastet e deformimeve të rënda mund të bëhet rikonstrukcion ortopedik i këmbës osteoartropatike joaktive. Etiologjia e këtij procesi është e panjohur, por është e lidhur qartë me neuropatinë dhe besohet se shkaktohet nga një kombinim i disfunksionit sensomotorik dhe shuntit arteriovenoz, duke shkaktuar hipoperfuzion, demineralizim të kockave dhe rritjen e stresit mekanik.

Testet e pragut të vibrimit për dridhje dhe prekje të lehta ofrojnë mjetet më të mira në ambiente klinike për identifikimin e personave me humbjen e ndjeshmërisë mbrojtëse.

Diagnoza diferenciale përfshinë edhe shkaqe të tjera të neuropatisë të paraqitura në tabelën nr. 2 që prekin aksonet dhe bëjnë demielinizimin e tyre.

Mjekimi

Parimi bazë për menaxhimin e ulçerës në këmbë është të pranohet se lezioni është një shenjë e një sëmundje shumë organike. Përmirësimi i të ushqyerit është i lidhur me rrjedhën e trajtimit të ulçerës së këmbës, veçanërisht në raste të infeksionit të

Tabela 1. Ekzaminimi fizik

Neuropatia	Atrofi muskulore Pragu ndijor vibrues Monofilamentet Biotensiometri
Vaskulare	Palpim i pulseve Skuqja Koha e mbushjes së kapilarëve
Lëkura	Temperatura e lëkurës Edema Pamja e thonjve Kalluset
Kocka	Deformime të këmbëve Deformime të kyçeve Prominenca kockore Osteoatroza e kyçeve Amputimi i mëparshëm

Tabela 2. Faktorët e rrezikut

Diabet	Diabet melit tipi 1 dhe tipi 2
Alkoholi	Konsumim i tepruar
Intoksikim	Merkur, arsen
Gjëndra tiroide	Miksedema (hipotiroidizmi)
Sëmundje të indit lidhor	LES, Sindroma Sjogren, Skleroza sistemike, vaskuliti
Infeksione	HIV, borrelia, leptospira
Sëmundje sistemike	Cirroza hepatike, insuficienca renale, akromegalia, amiloidoza, sarkoidoza
Deficiencë e vitaminave	Vitamina B12, ritja e vlerave të piroxidinit, tiaminës, sindroma malabsorbitive
Paraneoplazitë	Limfomat
Palca kurriore	Trauma, tumore, infeksione
Medikamentet	Kimioterapia (bortezomib, cisplatin, vinkristin) Antibiotikë (etambutol, metronidazole, nitrofurantoin) Antikonvulsant (fenitoina) Antiaritmik (amiodaroni) Antireumatikë (chloroquine) Vitaminat (vitamina B6)

shputës, iskemisë dhe amputimit. Është e rëndësishme të merren parasysh faktorët socio-ekonomikë me rastin e zgjedhjes së strategjisë në trajtimin e ulçerës së shputës.

Në mjekimin e këmbës diabetike përfshihet:

1. Trajtimi lokal

Që përfshin menaxhimin total të ulçerave dhe kryesisht është trajtim empirik. Zgjedhja e trajtimit lokal duhet të bazohet në gjendjen e përgjithshme të ulçerës dhe vlerësohet vendndodhja, madhësia, lloji i saj, përfshirja e indeve përreth, zhvillimi i nekrozës (e thatë ose e lagësht), granulimi ose eksudimi, celuliti, edema, hiperkeratoza, lëvizshmëria, prominencat kockore ose deformimi i shputës. Vlerësimi i ulçerës së këmbës dhe përdorimi i qasjeve të ndryshme janë të dobishme në fazat e ndryshme të shërimit.

Janë paraqitur studime premtuese në lidhje me strategjitë e ndryshme në lidhje me faktorët e rritjes, fibroblastet, barnat e ndryshme topikale dhe trajtimi me oksigjen hiperbarik, mirëpo nevojiten studime të mëtejshme përpara se të arrihet një konsensus.

Dekortikimi i lëkurës është përdorur me sukses në rastet me perfusion arterial adekuat dhe kontroll të infeksionit. Përmirësimi i kontrollit të hiperglikemisë ka ndikuar në reduktimin e mikroangiopatisë dhe neuropatisë tek pacientët e trajtuar me insulinoterapi.

Kontrolli i glikemisë sugjerohet të jetë i lidhur me uljen e niveleve të faktorëve të rritjes, ndryshimet në metabolizmin e kolagenit, glukolizimin joenzimativ, lëkurën e dëmtuar të pacientit dhe ndryshimet hemorragjike. Në përgjithësi besohet se përmirësimi i kontrollit metabolik është i detyrueshëm për të përmirësuar shpejtësinë e shërimit të ulçerave në këmbë.

2. Trajtimi kirurgjik

Incizioni dhe drenimi është i detyrueshëm në rastet e infeksionit të thellë, si debridementi i kallove dhe indit nekrotik. Trajtimi i plagës me operacion të këmbës, zakonisht nuk rekomandohet nëse nuk është arritur një procedurë e rikonstruksionit vaskular për përmirësimin e qarkullimit të gjakut. Korrigjimi selektiv i deformimit strukturor, në rastet si prominencat kockore, gishtat e çekanit, hallux valgus ose deformimi nga osteoartropatia, është aplikuar në raste të përzgjedhura. Duhet treguar shumë kujdes për të ndërhyrë në një kohë optimale dhe vetëm kur insuficiencia arteriale nuk është e pranishme ose është korrigjuar më parë.

Amputimi duhet të kryhet vetëm në nivel më të ulët të mundshëm sipas dëmtimit të indeve, iskemisë dhe infeksionit. Indikacioni për amputim është një gjendje toksike që nuk i përgjigjet trajtimit, gangrenës pro-

gresive dhe dhimbjes së madhe. Ulçera joshëruese nuk duhet të konsiderohet si një tregues për amputim.

Menaxhimi i shputës diabetike është kompleks dhe i kufizuar nga faktorë të shumtë

Qasja e ekipore

Diabetolog
Kirurg ortoped
Kirurg vaskular
Infermier
Podiatër
Ortotist

dhe kërkon një qasje multidisiplinare (tabela 3).

Pacientët diabetik me ulçera të mëparshme në shputë kanë një rrezik të lartë për të zhvilluar ulçera të tjera dhe një probabilitet të lartë për amputime të ardhshme dhe rritje të vdekshmërisë. Për këtë arsye, theksohet nevojja për këqyrje të përzetshme të këmbëve dhe domosdoshmëria e kujdesit parandalues të këmbës diabetike, veçanërisht në mesin e pacientëve diabetik me ulçera ose amputime të mëparshme të këmbës. Një qasje multidisiplinare që përfshin parandalimin, edukimin e pacientit dhe trajtimin multifaktorial të ulçerave në këmbë është raportuar se redukton shkallën e amputimit me 49-85%.

Parandalimi

Këmbët duhet të ekzaminohen rregullisht në çdo vizitë rutinë, pacienti duhet të inkurajohet që çorapet dhe këpucët duhet të hiqen, të edukohet në lidhje me vetëkujdesin për higjienën dhe mirëmbajtjen e këmbëve, përdorimi i shtrojave dhe këpucëve të përshtatshme dhe qasje në kujdesin podiatrik. Realizimi i të gjithë këtyre masave ka treguar që uljet ndjeshëm numri i pacientëve me lezione në shputë.

Referencat:

1. Oliver TI, Mutluoglu M. Diabetic Foot Ulcer. 2022 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
2. Sapra A, Bhandari P. Diabetes Mellitus. 2022 Jun 26. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
3. Ylli Agron, Agaçi Feçor. Endokrinologjia, diabetologjia, metabolizmi. 1999, Tiranë.
4. Mishra SC, Chhatbar KC, Kashikar A, Mehndiratta A. Diabetic foot. *BMJ*. 2017 Nov 16;359:j5064.
5. Boulton AJ, Kirsner RS, Vileikyte L. Clinical practice. Neuropathic diabetic foot ulcers. *N Engl J Med*. 2004 Jul 1;351(1):48-55.
6. Sinwar PD. The diabetic foot management - recent advance. *Int J Surg*. 2015 Mar;15:27-30.
7. Bandyk DF. The diabetic foot: Pathophysiology, evaluation, and treatment. *Semin Vasc Surg*. 2018 Jun-Dec;31(2-4):43-48.