



## BAKAR U SERUMU I URINI, DIJAGNOSTICKI MARKER WILSONOVE BOLESTI

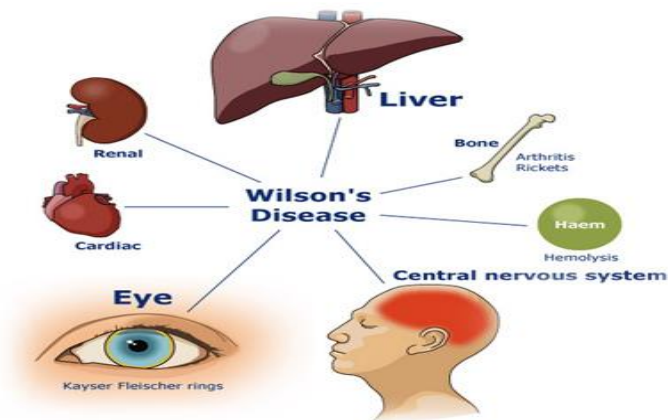
Stojanovska, N.<sup>1</sup>, Velickova, N<sup>2</sup>., Biljali S<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Djemile J.1, Mechevska-Jovchevska, J<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>PHI University Institute of Clinical Biochemistry, Skopje

<sup>2</sup>Faculty of Medical Sciences, University "Goce Delchev" – Stip

**Republic of North Macedonia**

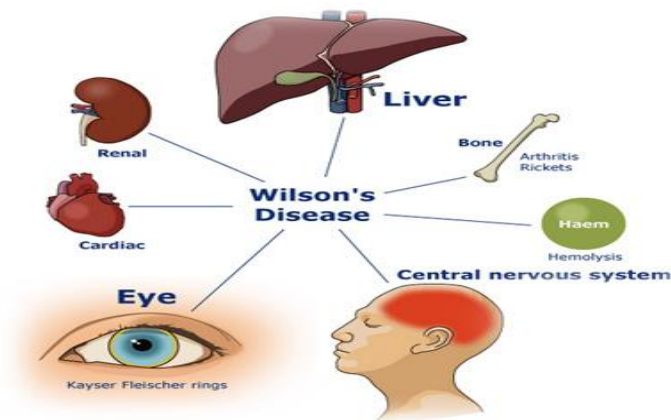


# БАКАРОТ ВО УРИНА, БИОХЕМИСКИ МАРКЕР ЗА ДИЈАГНОСТИЦИРАЊЕ НА ВИЛСОНОВА БОЛЕСТ

Стојановска, Н.<sup>1</sup>, Величкова, Н.,<sup>2</sup>, Биљали, С.,<sup>1</sup>.  
Џемиле, Ј., Мечевска-Јовчевска, Ј.<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Институт за клиничка биохемија, Скопје

<sup>2</sup>Факултет за медицински науки, Универзитет “Гоце Делчев” - Штип  
Р. Северна Македонија



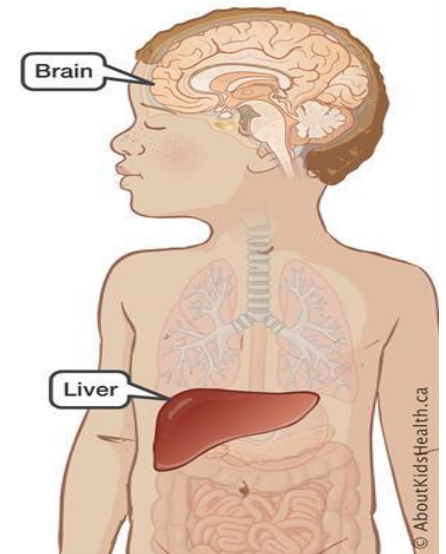
Вилсоновата болест е генетско наследно заболување кај кое е нарушен метаболизмот на бакар

Неможност на организмот за исфрлување на вишокот на бакар

Таложење на Бакар во црниот дроб, бубрезите, мозокот и други органи

Се контролира успешно при навремена дијагноза, адекватна доживотна терапија и минимални диететски рестрикции

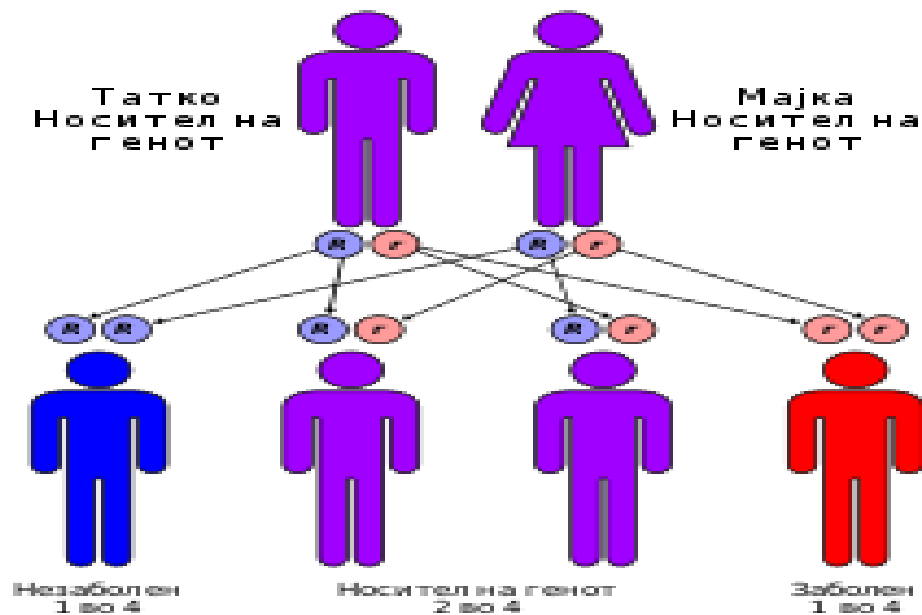
Доколку не се лекува, може да заврши фатално



Ретка болест 1/30.000

Преваленца 1 : 100 - ностиел на еден мутиран ген (хетерозигот)

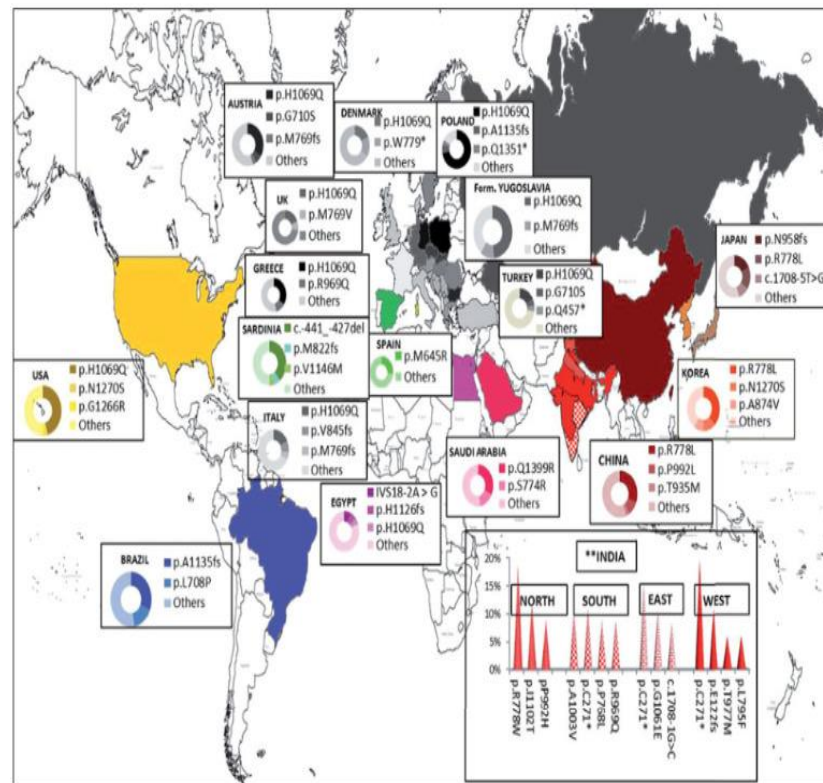
Доколку и мајката и таткото имаат дефект на ист ген (ATP7B) постои веројатност децата да се родат со болеста



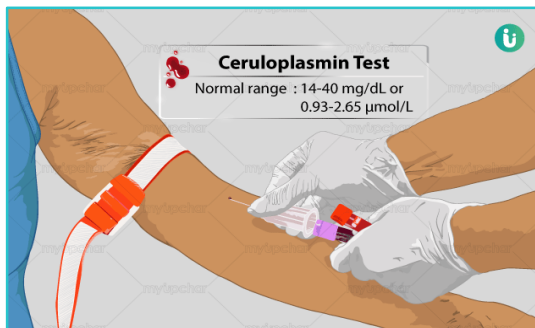
Здраво дете  
25%

Носител  
хетерозигот  
50 %

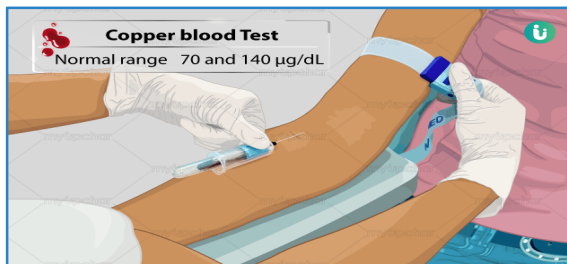
Болно дете  
(хомозигот)  
25%



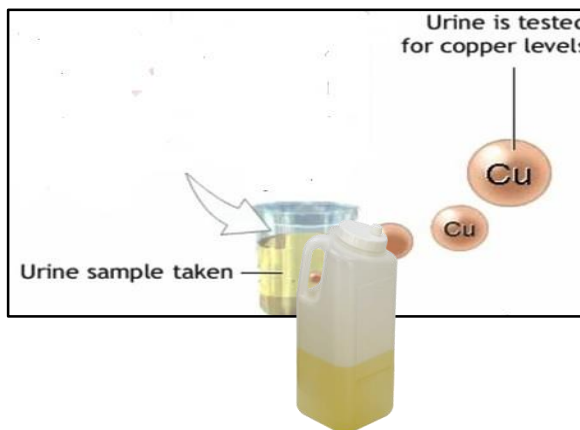
# Биохемиски карактеристики на Вилсонова болест



Церулоплазмин во серум



Бакар во серум

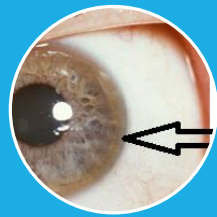
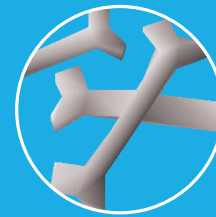
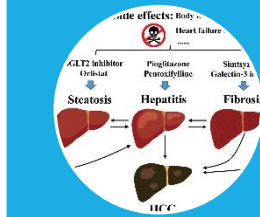
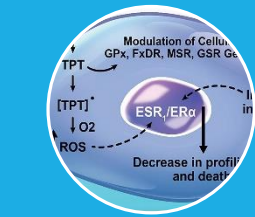
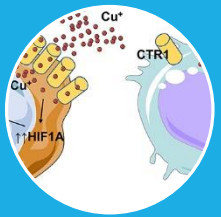
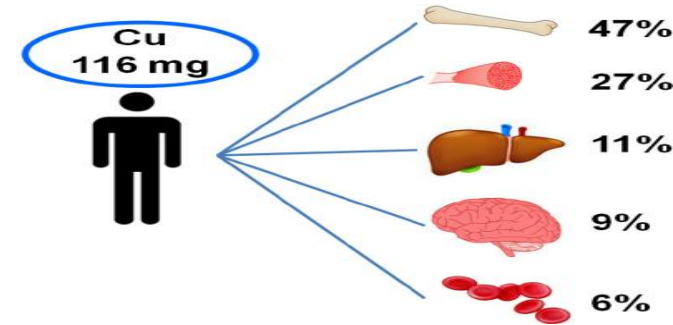


Бакар во урина

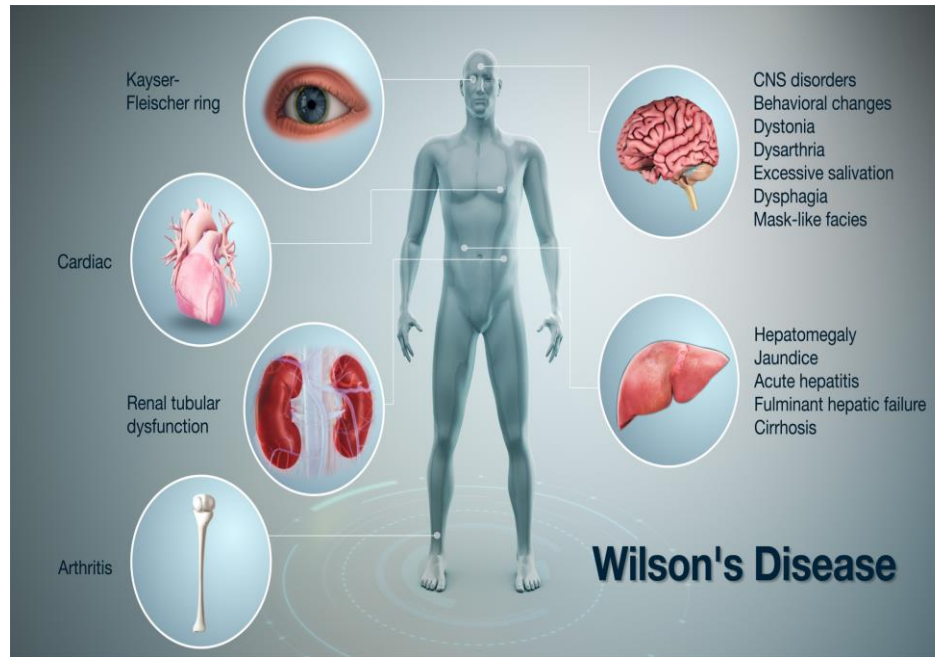


# Метаболизам на бакар кај здрави индивидуи

- Бакарот е микроелемент
- Кофактор на каталитичката активност на голем број протеини и ензими
- Црниот дроб ја одржува рамнотежата на бакар



**Токсичната количина на бакар во органите доведува до оштетување на оксидативниот процес во митохондриите и пероксидација на липидите на клеточните органели, кои доведуваат до општетување на клетките и нивна некроза**



## Значајни фактори во патогенеза на болеста

- ❖ Намалена билијарна екскреција на бакарот
- ❖ Зголемена апсорпција на Бакар од тенкото црево
- ❖ Намалена концентрација на серумски Церулоплазмин

# Внес на бакар во организмот

Храна (Food)	Содржина на бакар во оброк (mg/serving)
Говедско месо, црн дроб (Beef, liver)	12,400
Чоколадо за готвење, незасладено (Baking chocolate, unsweetened)	938
Печен компир, нелупен, средна големина (Potatoes, cooked, medium size)	675
Печени печурки (Mushrooms, cooked)	650
Суво печени јаткасти плодови (Nuts, dry roasted)	629
Печени ракчиња (Crab, cooked)	624
Црно чоколадо, 70-85% какао (Chocolate, dark, 75-80% cacao solids)	501
Паста, цел еден просечен оброк (Pasta, whole wheat, cooked)	263
Свежо авокадо, ½ лажица (Avocado, raw, ½ cup)	219
Варен и исушен спанаќ, ½ лажица (Spinach, boiled, drained, ½ cup)	157
Семе од сусам, ¼ чаша (Sesame seeds, ¼ cup)	147
Печено мисиркино месо (Turkey, cooked)	128
Грчки јогурт (Greek yogurt)	42
Обезмастено млеко, 1 чаша (Milk, nonfat, 1 cup)	27
Нелупено, свежо јаболко (Apple, raw, with skin)	17

Возрасни  
1,4- 1,7 mg  
Деца 0,1- 1,1 mg



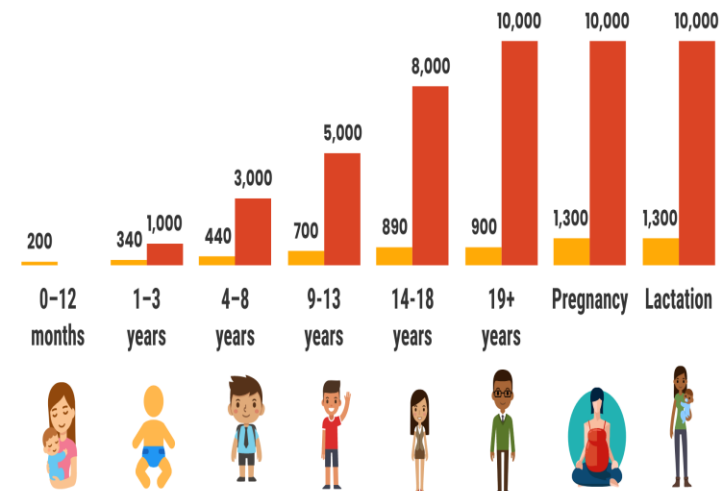
## COPPER INTAKE

ADEQUATE INTAKE LEVELS Vs. UPPER TOLERABLE LIMIT (mg)



● Adequate Daily Intake

● Upper Tolerable Limit



Source: National Institute of health (NIH) - <https://ods.od.nih.gov/>



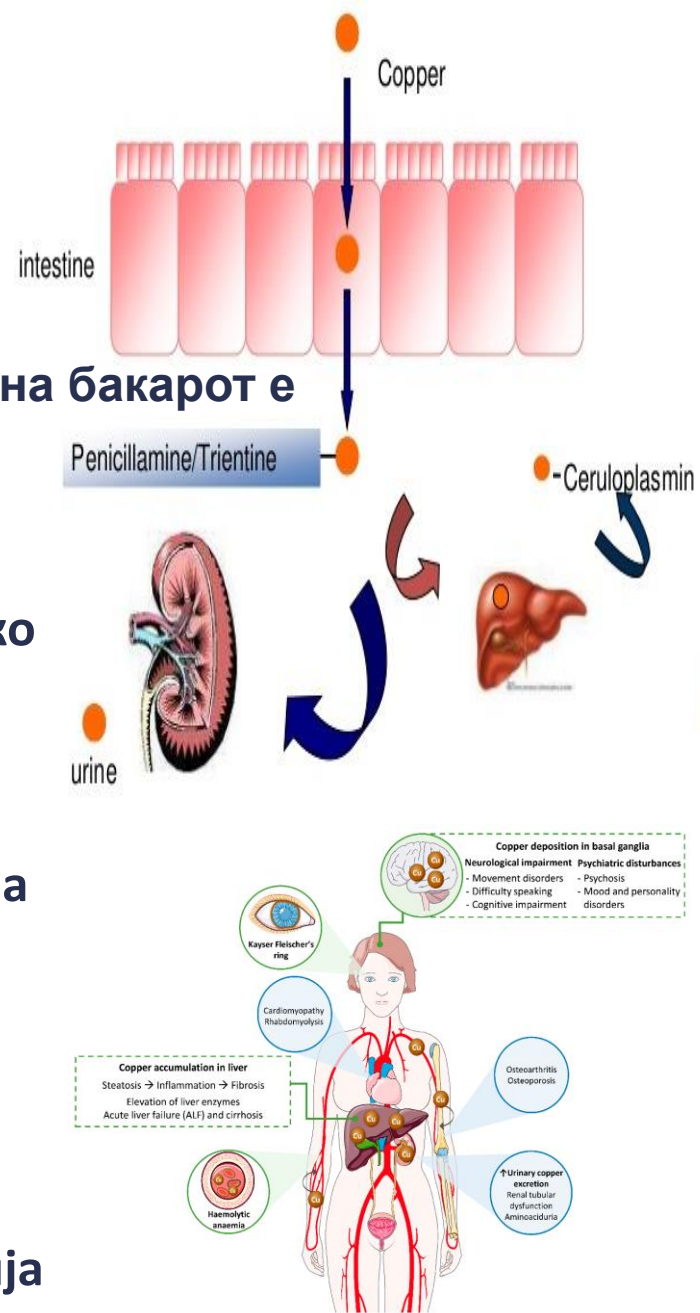
Кај пациентите со Вилсонова болест регулација на бакарот е значајно нарушена:

- Се одредува бакар и церулоплазмин во серум како и бакар во урина

- 24-часовна екскреција на бакар во урина многу важен параметар за дијагноза како и за следење на третманот на вилсонова болест

- Зголемена екскреција на бакар во урина кај холестаза, хепатитис и цирроза

- Кај Вилсонова болест пред и по хелаторска терапија



# Дијагноза

## *Клиничка евалуација, преглед на здравствената историја на пациентот и специфични тестови .*

- Биохемиски тестови на крв за работата на црниот дроб
  - билирубин , албумин, коагулациони фактори, уреа, креатинин, липиди и липопротеини; ALT, GGT, ALP, AST
- Церулоплазмин
  - под 0,2 g/L – индикација за ВБ
  - под 0,05 g/L – висока индикација за ВБ
- Бакар во 24-часовна урина (куприурија)
  - над 100  $\mu\text{g}/24\text{ч.}$  – индикација за ВБ
- Биопсија на црн дроб
  - над 250  $\mu\text{g}/\text{g}$  сува маса
- Генетско тестирање
  - над 200 мутации на АТР7В генот (околу 150 откриени мутации)
  - Најчеста мутација His1069Gln
- Појава на Кајзер-Флајшерови прстени (уникатен симптом)

# Стандардни лабораториски тестови за дијагноза на Вилсон

Параметар	Нормална вредност	Вилсон пациенти
Ceruloplasmin	> 0,2 g/L	< 0.2 g/L
Бакар во 24h урина	< 60 $\mu$ g/L	> 100 $\mu$ g/L

## Третман на пациенти со Вилсонова болест

**Хелатна терапија (задолжителен Б6 суплемент)**  
(за исфрлање/чистење на наталожениот бакар)



D-penicillamine



Trientine

**Терапија на основа на цинк**  
(за спречување на понатамошно таложење на бакар)

Цинкови соли (цинк ацетат - Wilzin, цинк сулфат - Zinkteral, Zinkamin-Falk)

- Да се увиди родовата застапеност на пациентите со Вилсонова болест
- Да се забележи дали одредени географски подрачја во Р. С. Македонија се позафатени со Вилсонова болест во однос на други
- Да се утврди на кои оддели се најчесто лекувани пациентите со Вилсонова болест
- Да се укаже на важноста на одредувањето на количеството на Бакар во урина за поставување на дијагнозата Вилсонова болест
- Да се укаже на важноста на биохемиските испитувања за следење на успешноста на третманот на Вилсоновата болест

## Материјал и методи

- ❖ Резултати од биохемиско лабораториски испитувања на содржината на бакар во 24 часовна урина.
- ❖ Податоци добиени од Вилсон Македонија, здружение на граѓани за поддршка на лица со ретка болест Вилсон.



**N =22**



**N =14**

**=**

**N =36**

- **пациенти со неспецифични симптоми (N =16)**
- **пациенти со црнодробни заболувања (N =6)**
- **пациенти со Вилсонова болест (N =14)**

- ❖ Биолошки материјал -урина собирана во соодветен контејнер (сад) за 24 часовна урина.



Референтните вредности:  $<60\mu\text{g}/24\text{ч}$

# Методи

Спектрометарот за атомска апсорпција има:

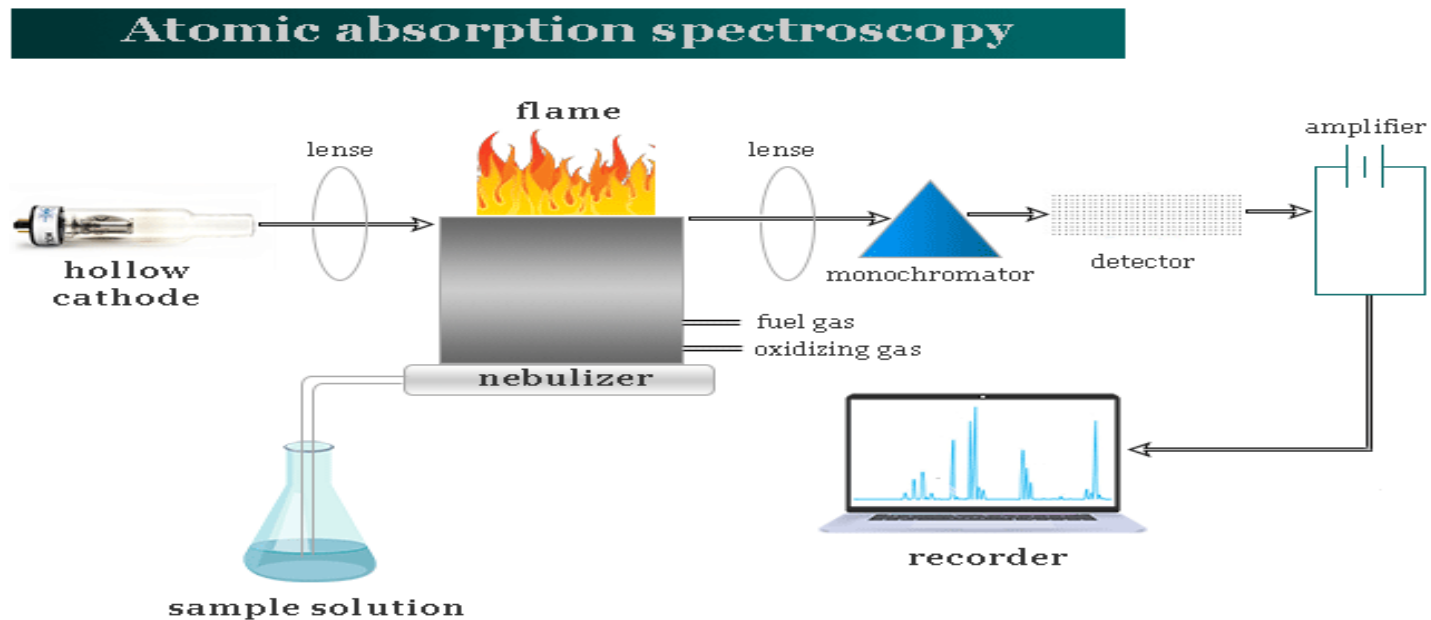
- ❖ пламен систем со двојно светло за брзо стартување и исклучителна долгорочна стабилност
- ❖ врвни оптички влакна за да се зголеми пропусната моќ на светлината со што се подобрува границата на откривање



*Спектрометар за атомска апсорпција  
PinAAcle 900F - PerkinElmer*

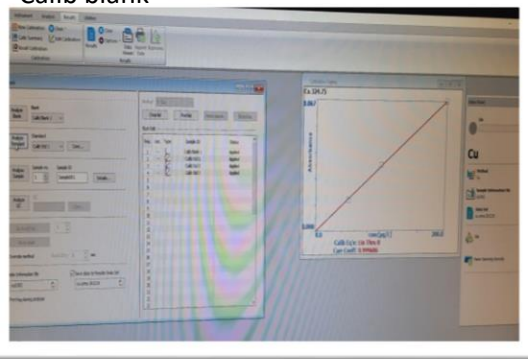
# Принцип

Атомскиот апсорпционен спектрометар го преведува примерокот во гасна агрегатна состојба при што настанува деградација на примерокот до атоми кои остануваат во неексцитирана состојба. Низ таквата атомска пара се пропушта карактеристично зрачење и се мери интензитетот на пропуштена светлина со што се одредува концентрацијата на металот во примерокот.





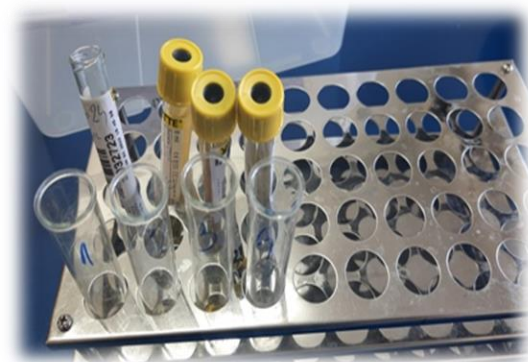
Calib blank      Calib Std. 1,2 и3



➤ Калибрирање со 3 точки

➤ Стандардни раствори за калибрација со позната концентрација

➤ Подготвени со соодветно разредување со де-јонизирана вода со стандард за бакар



➤ Примероците од пациентите се разредуваат со де-јонизирана вода



# Резултати

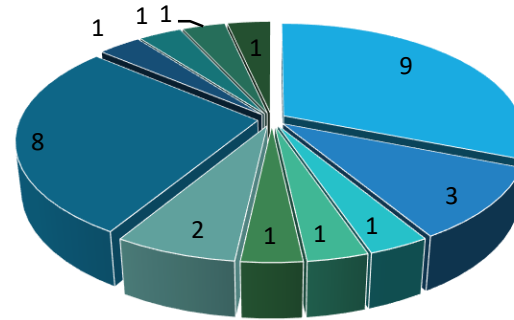
Пол	Број на дијагностицирани
Мажи	7
Жени	3
Вкупно	10

Број на дијагностицирани пациенти со Вилсонова болест во 2015 година

Пол	Број на дијагностицирани
Мажи	15
Жени	14
Вкупно	29

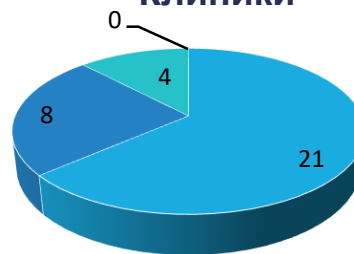
Број на дијагностицирани пациенти со Вилсон во 2020 година

### Географско подрачје



Зафатеност на Вилсонова болест според географски подрачја во 2020 година

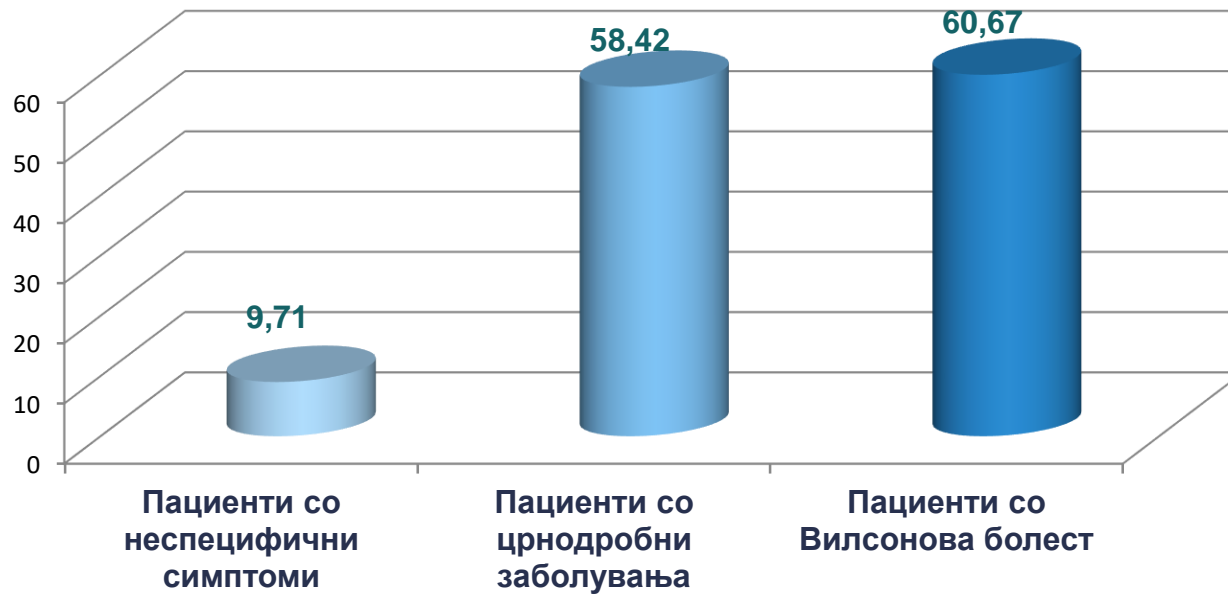
### Клиники



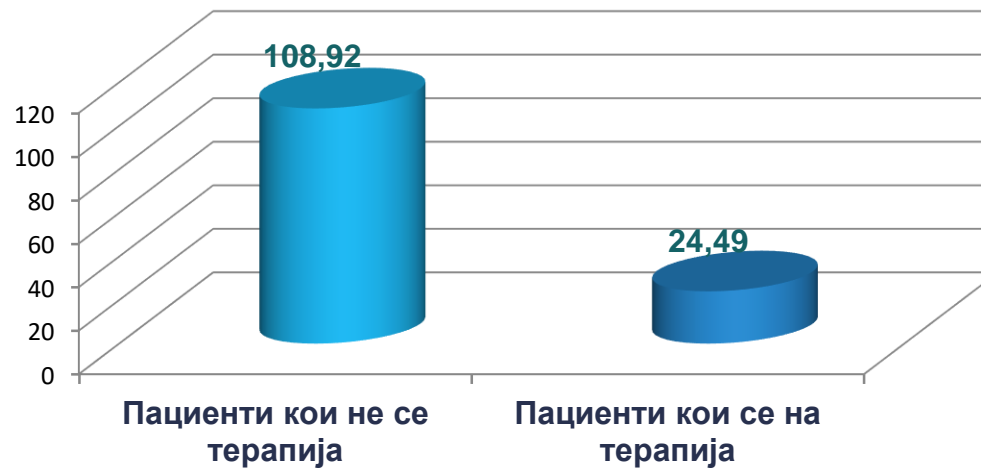
Клиники каде се третираат пациентите со Вилсон

Patients with nonspecific symptoms		Patients with liver disease		Patients with Wilson's disease	
N	Cu in urine <60µg/24h	N	Cu in urine <60µg/24h	N	Cu in urine <60µg/24h
16	mean ± SD 9,71 ± 7,37	6	mean ± SD 58.42 ± 25.81	14	mean ± SD 60.67±49.6

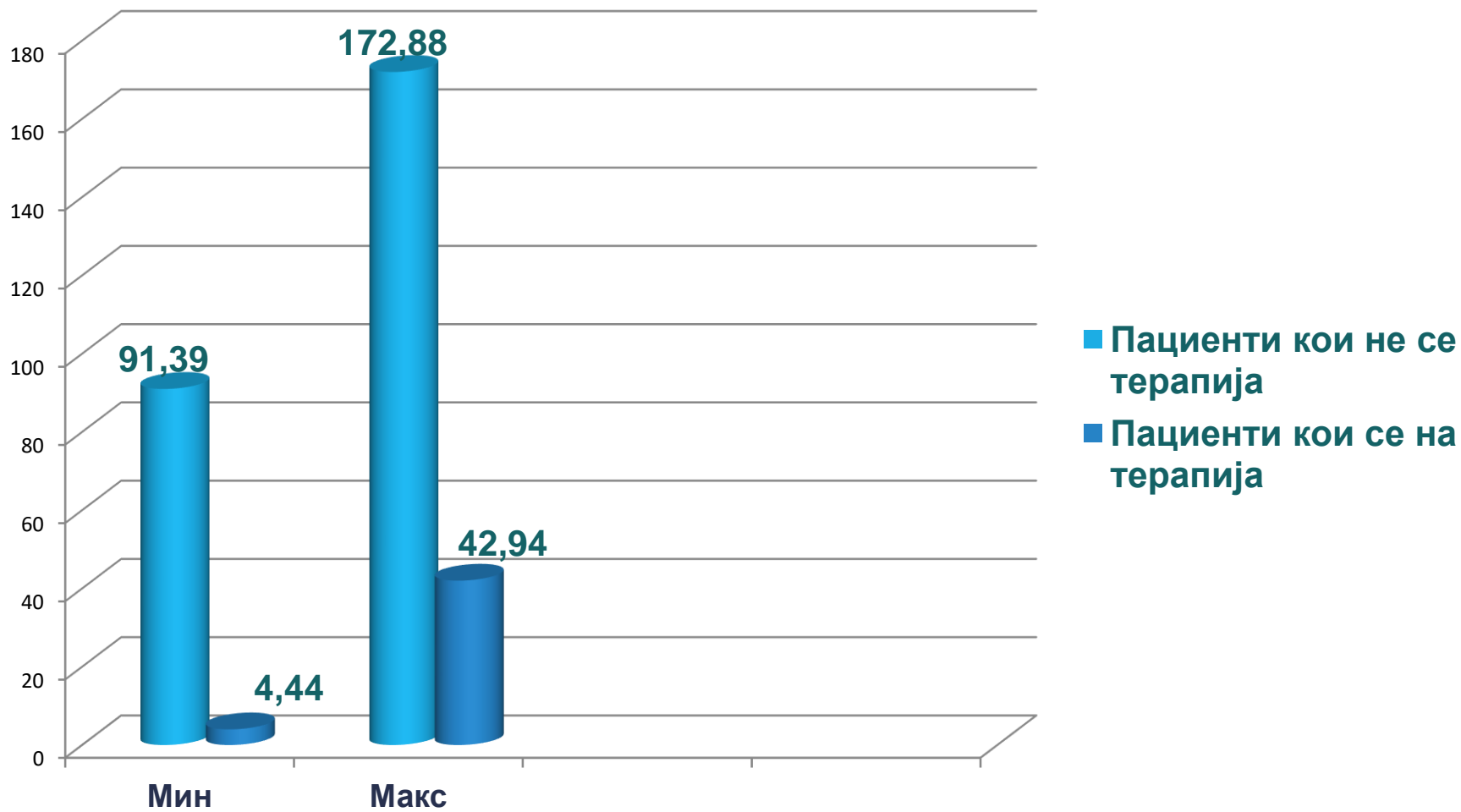
Patients without therapy	Cu in 24 urine <60µg/24h	Patients on therapy	Cu in 24 urine <60µg/24h.
1	118.33	1	39.67
2	103.28	2	8.74
3	91.39	3	4.44
4	172.88	4	33.29
5	99.72	5	28.04
6	67.96	6	42.94
		7	19.25
		8	19.55
mean ± SD	108,92±35,44		24,49±13,95



Резултатите од одредената концентрација на бакар во 24 часовна урина помеѓу испитаниците

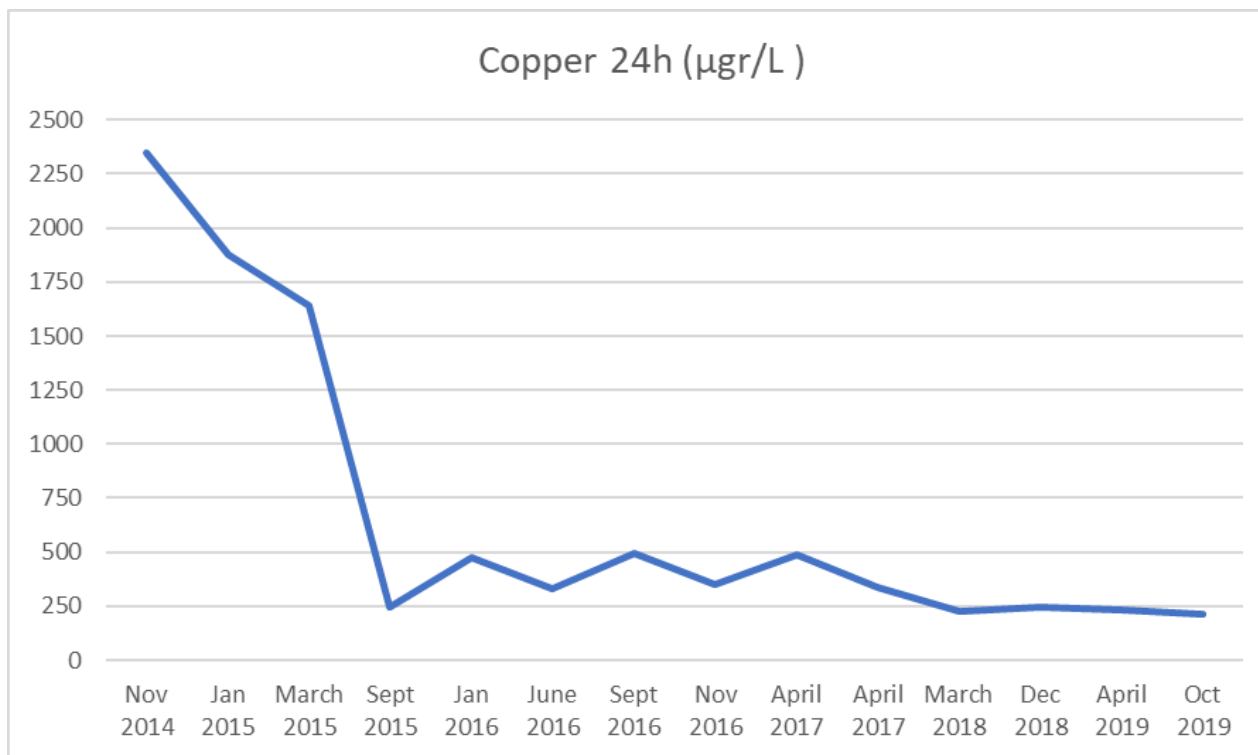


Резултатите од одредената концентрација на бакар во 24 часовна урина кај пациенти со и без терапија за Вилсонова болест

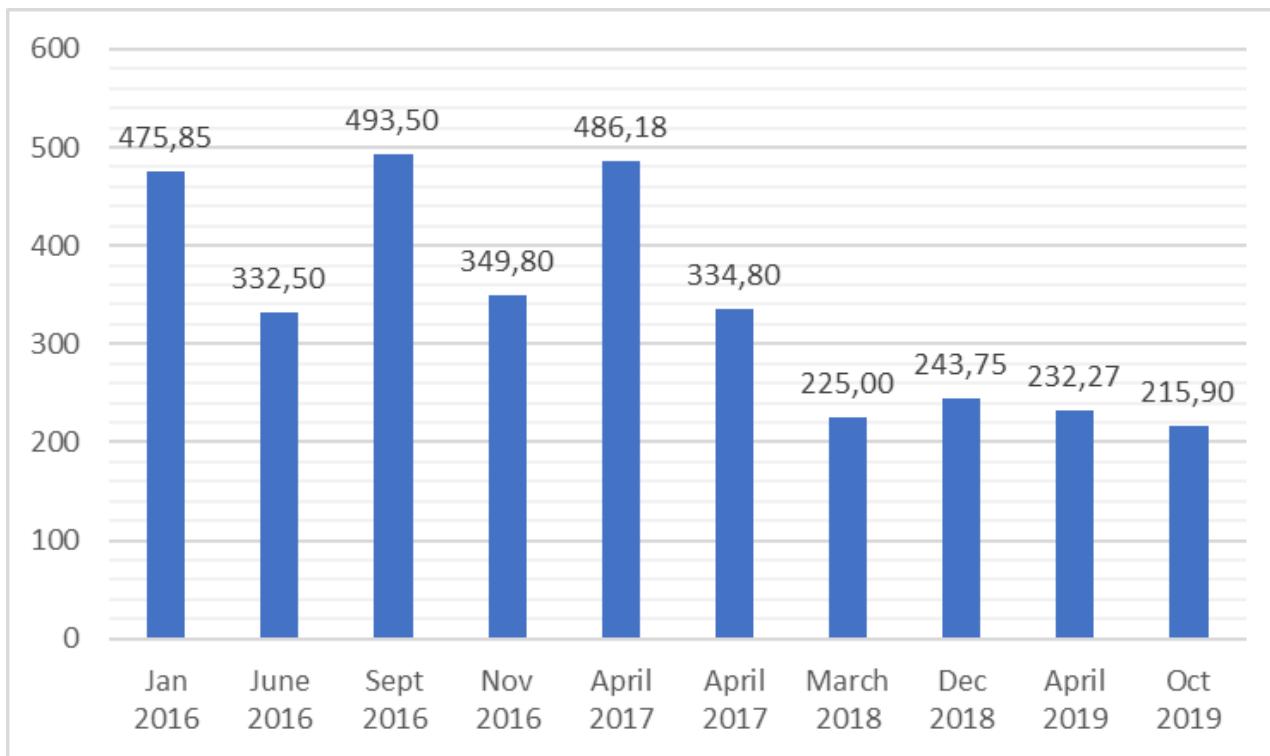


Минимални и максимални вредности на бакар во 24 часовна урина кај пациенти со и без терапија за Вилсонова болест

# Приказ на случај



- Пациент дијагностициран 2014 година
- Терапија – хелаторска
- Од 2016 година – фаза на “стабилизирање” на болеста



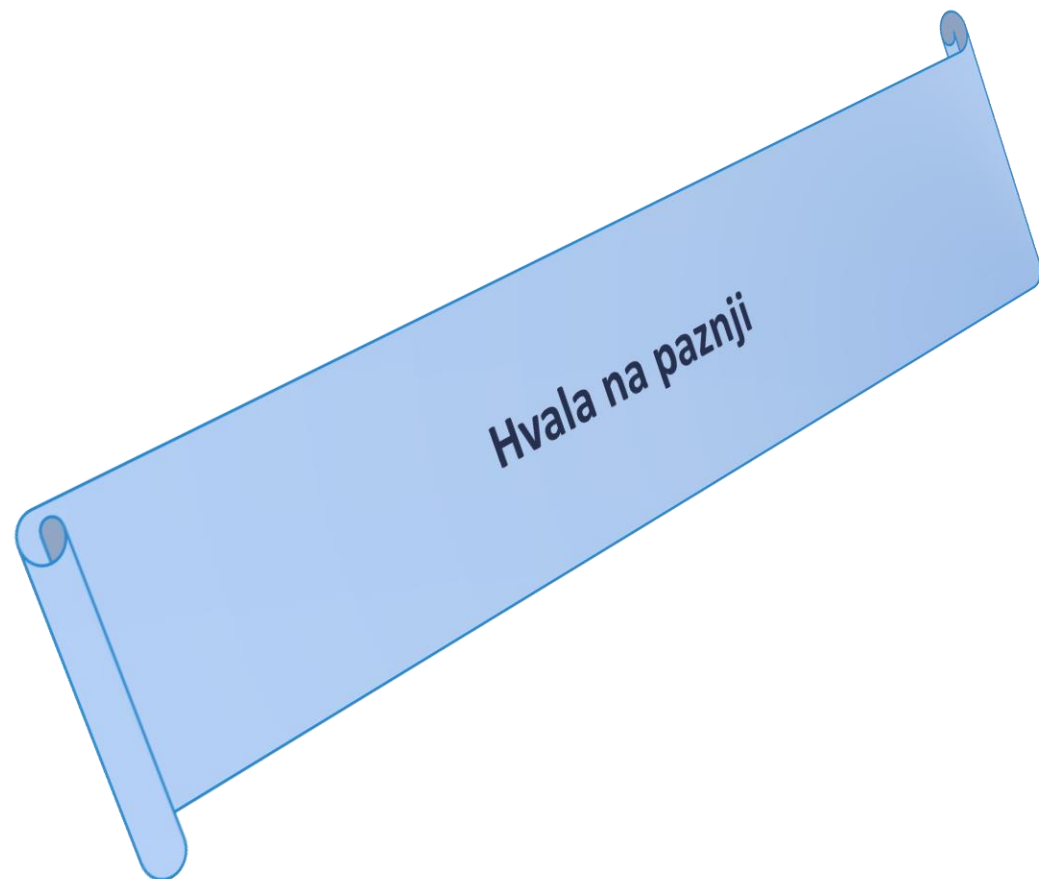
- *Терапија – хелаторска*
- *Очекувани вредности 250 – 500  $\mu\text{g/day}$*

# Заклучок

- Вилсоновата болест е ретка наследна метаболна болест, која што доведува до акумулација на бакар со клинички манифестации на хепатални или невропсихијатриски симптоми.
- Биохемиските карактеристики на Вилсоновата болест вклучуваат намалена концентрација на Церулоплазмин и Бакар во серум и зголемена екскреција на бакар во урината.
- Следењето на нивото на бакар во урина е едно од неопходните испитувања за следењето на прогресот на болеста и е директен показател на ефектите од терапијата.



- Резултатите од моето истражување укажуваат на тоа дека најчесто симптоматологијата кај пациентите со Вилсон потекнува од патолошките промени во хепарот
- Соодносот на родова зафатеност на Вилсонова болест кај пациентите, според моето истражување е речиси еднаков во периодот на истражувањето
- Според моето истражување се забележуваат разлики во однос на зафатеноста на одредено географско подрачје
- Одредувањето на бакар во урина со атомска апсорпциона спектрометрија е брз метод за утврдување вишок Бакар во организмот во процесот на дијагностика и следењето на терапијата.



ЛИЦАТА СО ВИЛСОНОВА  
БОЛЕСТ ЈА ИМААТ НАШАТА  
МАКСИМАЛНА ПОДДРШКА!



ВИ БЛАГОДАРАМ

