UNIVERSITETI I TIRANËS
FAKULTETI I SHKENCAVE TË NATYRËS
PROGRAMI I STUDIMIT "BIOLOGJI MOLEKULARE"

TEZA E DOKTORATURËS

NDRYSHIMET HEMATOLOGJIKE-BIOKIMIKE TEK TË SËMURËT ME KANCER TË MUSHKËRIVE DHE EFEKTI I KANCEROGJENËVE

Kandidati
Msc: Adem Musliu

Udhëheqësi shkencor
Prof. Dr. Mynyr Koni

Tiranë, 2014

UNIVERSITETI I TIRANËS
FAKULTETI I SHKENCAVE TË NATYRËS
PROGRAMI I STUDIMIT "BIOLOGJI MOLEKULARE"

TEZA E DOKTORATURËS

NDRYSHIMET HEMATOLOGJIKE-BIOKIMIKE TEK TË SËMURËT ME KANCER TË MUSHKËRIVE DHE EFEKTI I KANCEROGJENËVE

KOMISIONI

1. _____ **Kryetar**
2. _____ **Anëtar (Oponent)**
3. _____ **Anëtar (Oponent)**
4. _____ **Anëtar**
5. _____ **Anëtar**

Tiranë, 2014

TREGUESI I LËNDËS

Faqe

Fjalorth ***v***
Falenderime ***vii***
Parathënia ***viii***

I. PJESA TEORIKE ***1***

1.1 FIZIOLOGJIA E SISTEMIT RESPIRATOR ***1***
1.1.1 Ndertimi anatomik i mushkerive *1*
1.1.2 Kanceri-veçoritë biologjike *3*
1.1.3 Kontrolli i ndarjes në qelizat normale dhe të transformuara *4*
1.1.4 Vaskularizimi i tumorit *6*
1.1.5 Metastaza e tumorit *6*
1.1.6 Rigjenerimi i qelizave në indet normale dhe tumorale *7*
1.1.7 Karakteristikat biokimike të indeve kanceroze *8*
1.1.8 Kanceri i mushkërive *8*
1.1.9 Etiologjia *10*
1.2 KANCEROGJENËT ***11***
1.2.1 Qarkullimi i kancerogjenëve *12*
1.2.2 Analiza e kancerogjeneve kimikë në lumenjtë kosovarë *12*
1.3 DUHANI DHE PASOJAT ***13***
1.4 NDOTËSIT E AJRIT SHKAKTAR TË KANCERIT NË KOSOVË ***15***
1.5 KIMIOTERAPIA ***17***
1.6 TOKSICITETI HEMATOLOGJIK ***18***
1.6.1 Leukocitet *18*
1.6.2 Eritrocitet *18*
1.6.3 Forma e eritrociteve *19*
1.6.4 Trombocitet *20*
1.6.5 Hematokriti *21*
1.6.6 Hemoglobina *21*
1.7 ANALIZAT BIOKIMIKE DHE MARKUESIT TUMORAL ***22***
1.7.1 Ureja *22*
1.7.2 Kreatinina *22*
1.7.3 Glicemia *22*
1.7.4 Vlerësimi i rezultateve të kimioterapisë *23*
1.7.5 Citostatikët dhe dozimi i tyre *23*
1.7.6 NSE (Enolaza Neuron Specifike) *24*
1.7.7 CYFRA 21-1 *25*
1.7.8 Antigjeni karcinom-embrional(CEA) *26*

1.8 QËLLIMI DHE OBJEKTIVA E STUDIMIT ***27***

II. MATERIALET DHE METODAT ***28***

2.1 MATERIALI BIOLOGJIK DHE PËRGATITJA PËR ANALIZË 28
2.1.1 Rajonizimi i individëve 28
2.1.2 Matja e parametrave hematologjikë (eritrocitet, trombocitet, leukocitet, hematokriti, dhe hemoglobina) me aparat të tipit automatik-swelab 31
2.1.3 Principi i metodës ancianmethemoglobinike për matjen e hemoglobinës me autoanalizatorin SWELAB 31
2.2 MATJA E PARAMETRAVE BIOKIMIKË 32
2.2.1 Metoda e përcaktimit të uresë në gjak 32
2.2.2 Metoda e përcaktimit të kreatininit 33
2.2.3 Përcaktimi i glukozës në gjak 33
2.3 MARKUESIT TUMORAL 34
2.3.1 Parimi i testit CEA 35
2.3.2 Parimi i testit NSE (Enolaza Neuron Specifike) 35
2.3.3 Parimi i testit CYFRA 21-1 36
2.4 ANALIZA E TREGUESVE KANCEROGJEN TË UJIT 37
2.5 ANALIZA STATISTIKE 38

III. REZULTATET DHE DISKUTIMET 39

3.1 PËRSHKRIMI I PARAMETRAVE HEMATOLOGJIKË 39
3.1.1 Hematokriti 41
3.1.2 Krahasimi i parametrave hematologjikë 42
3.2 PËRSHKRIMI I PARAMETRAVE BIOKIMIKË 44
3.2.1 Azotemia 45
3.2.2 Kreatinina 46
3.2.3 Glicemia 46
3.2.4 Krahasimi i parametrave biokimikë 46
3.3 ANALIZAT E INDIVIDËVE NË RAPORT ME DUHANIN 47
3.4 ANALIZAT E INDIVIDËVE SIPAS RAJONEVE NË KOSOVË 49
3.5 MARKERËT TUMORAL 53
3.6 REZULTATET E KONCEROGJENËVE KIMIKË NË UJË 57
IV. KONKLUZIONE 60
V. LITERATURA 62

FJALORTH

Ciklina	Proteina, të cilat grumbullohen dhe shpërbëhen gjatë ndarjes qelizore
G1, M, G2	Faza të ndrjes qelizore
Cdc	**C**ell division cycle
Cdk	Cyclin-dependent protein kinase
MTS1	Multiple Tumor Suppresor 1
E2F (Proteine)	Janë faktorë transkriptivë, të cilët nxitin transkriptimin si rrjedhojë edhe aktivizimin e gjeneve të nevojshëm për hyrjen në fazën S
VEGF	Faktori vaskular endotelial i rritjes
BFGF	Faktori bazik i rritjes së fibroblasteve
PD-ECGF	Faktori trombocitar endotelial i rritjes
PDGF	Faktori trombocitar i rritjes
TAF	Tumor angiogen factor
MMP	Matrix metal proteaza
MEC	Matriks ekstraqelizor
MMPI	Inhibitorët e matriks metal proteazave
BOD	Shpenzim biokimik per oksigjen
COD	Shpenzim kimik per oksigjen
TOC	Karbon organik total
cAMP	Adenozin monofosfat ciklik
Byffy coat	Shtresa ndërmjet eritrociteve dhe plazmës
SCLC	Kancer i qelizave të vogla të mushkërive
NSCLC	Kancer i qelizave jo të vogla të mushkërive
CDDP	Diamminedichloridoplatinum, cisplatina
NSE	Enolaza Neuron Specifike
CYFRA 21-1	Citokeratinë, e cila monitoron ciklin e tumorit të mushkërive me qeliza jo të vogla (NSCLC
CEA	Antigjeni karcinom-embrional
SPSS	Program statistikor
ANOVA	Analiza e variancës një faktoriale

BASO	Metoda që mat numrin e leukociteve gjatë kohës së matjes së vlerave të bazofileve
LMNE	Metoda që përcakton vlerat relative dhe absolute të limfociteve, monociteve, neutofileve dhe eozinofileve
GOD	Glukoz oksidaza
POD	Peroksidi oksidaza
ELFA	Enzyme Linkt fluorescent Aesi
SPR	Pranuesi i fazës solide
AAS	Spektrometri e Absorbimit Atomik

FALENDERIME

Fillimisht dua të falenderoj udhëheqësin tim shkencor, Prof. Dr. Mynyr Koni, i cili më ka udhëzuar dhe ndihmuar gjatë gjithë punimit të doktoraturës.

Një falenderim i veçantë për realizimin praktik të këtij punimi shkon për Prof. Dr. Behxhet Osmani, profesor në Universitetin e Prishtinës, për gadishmërinë e realizimit të këtij studimi.

Po ashtu një falenderim shkon për Dr. Milazim Shabanin, i cili gjatë gjithë kohës së studimeve më ka ndihmuar ne realizimin e analizave laboratorike për mbarimin me sukses të këtij studimi.

Falenderoj përzemërsisht familjen time, për përkrahjen e parezervë.

PARATHËNIE

Kanceri përbën sot një nga shkaqet kryesore të vdekjeve te njeriu duke zënë vendin e dytë pas sëmundjeve të zemrës dhe të enëve të gjakut (Janssen-Heijnen M.L.&Coebergh J.W. 2001). Më shumë se 1 milion raste diagnostifikohen çdo vit në SHBA, ndërsa numri i të vdekurve arrin deri në 500 mijë (Blot W.J.&Fraumeni J.F.1996). Origjina e 95% të tumorëve primar të mushkërisë (karcinomat) është epiteli bronkial, 5% që mbetet janë një grup i përzier ku përfshihen karcinoidet bronkiale, tumorët malinjë mezenkimal (p.sh fibrosarkomat), limfomat dhe disa lezione beninje. Karcinoma e mushkërisë është pa dyshim shkaku numër një i vdekjeve që shkaktohet nga kanceri në vendet e industrializuara. Shoqata Amerikane e kancerit vlerëson se për vitin 2006 janë diagnostifikuar përafërsisht 172.570 individ me kancer të mushkërive dhe 163.510 do të vdesin nga ky kancer. Këto të dhëna statistikore lidhen padyshim me marrëdhënien e shkakut të duhanpirjes dhe kancerit të mushkërisë. Incidenca më e lartë e kancerit të mushkërisë shfaqet në moshën 50 dhe 60 vjeçare (Patel J.D. et al.2004). Karcinomat e mushkërive njëlloj si kanceret e rajoneve të tjera anatomike vijnë nga akumulimi i anomalive gjenetike që çojnë në transformimet të epitelit bronkial beninjë në ind neuplazik. Duket se disa ndryshime gjenetike si humbja e materialit të kromozomit 3p mund të gjendet madje edhe në epitelin bronkial beninjë të individëve me kancer të mushkërisë si dhe në epitelin respirator të duhanpirësve pa kancer të mushkërisë duke sugjeruar se zona të gjera të mukozës respiratore janë mutagjenizuar pas ekspozimit të karcinogjenëve. Në këtë mjedis të favorshëm qeliza, të cilat kanë akumuluar mutacione, së fundi zhvillohen drejt kancerit. Të dhënat statistikore, klinike dhe eksperimentale tregojnë se duhanpirja është afro 90% shkaktar kryesor i kancerit të mushkërive (International Agency for Research on Cancer 1986). Ekziston një lidhje pothuajse lineare midis shpeshtësisë së kancerit dhe viteve të duhanpirjes. Rreziku është 60 herë më i madh tek duhanpirësit që konsumojnë sasi të madhe të duhanit (2 pako në ditë për 20 vjet), krahasuar me joduhanpirësit. Për shkaqe jo krejtësisht të qarta gratë (femrat) kanë një ndjeshmëri më të madhe ndaj kancerogjenëve në duhan se sa meshkujt (Bain C. et al.2004). Megjithëse ndërprerja e duhanit e ul rrezikun për shfaqjen e kancerit të mushkërisë, me kohën ai ndoshta nuk kthehet në nivelet bazë. Në fakt ndryshimet gjenetike që paraprinjë kancerin e mushkërisë mund të persistojnë për disa vjet në epitelin bronkial të duhanpirësve të hershëm (Bain C. et al.2004). Duhanpirja pasive (afërsia me duhapirësinë) e rrit rrezikun për zhvillimin e kancerit të mushkërive afërsisht dy herë krahasuar me atë të joduhanpirësve (Barnoya J.&Glantz S. 2004). Ndikime të tjera mund të veprojnë së bashku me duhanpirjen ose mund të jenë vetë përgjegjës për disa kancere të mushkërisë. Dëshmi e incidencës së rritur të kësaj forme neuplazie tek minatorët e mineraleve radioaktive, punëtorët e azbestit dhe puntorët të ekspozuar ndaj pluhurave që përmbajnë arsenik, krom, uranium, nikel, klolur vinil etj. Ekspozimi ndaj azbestit rrit rrezikun për kancer mushkërie pesëfish me joduahnpirësin. Në kontrast me këtë, duhanpirësit me sasi të mëdha të duhanit të ekspozuar ndaj azbestit kanë një rrezik rreth 55 herë më të madh për kancer të mushkërive sesa joduhanpirësit të paekspozuar ndaj azbestit (National Academy of Sciences 1999). Qëllimi kryesor i këtij studimi ka qenë hulumtimi i ndryshimeve të parametrave hematologjik si eritrociteve, leukociteve, trombociteve, hematokritit, dhe hemoglobinës tek pacientët e hulumtuar si dhe ndryshimet që ndodhin pas kimioterapisë të këtyre parametrave dhe në stadin e dytë pas kimioterapisë

PJESA TEORIKE

1.1 FIZIOLOGJIA E SISTEMIT RESPIRATOR

1.1.1 Ndërtimi anatomik i mushkërive

Funksioni kryesor i mushkërive është të ekskretojë dioksidin e karbonit nga gjaku dhe ta furnizojë atë me oksigjen. Sistemi respirator zhvillohet nga muri i përparmë i zorrës embrionale. Nga trakeja zhvillohen dy dalje laterale në trajtë xhepash që janë sythat e mushkërive. Sythi i mushkërisë së djathtë përfundimisht ndahet në tri bronke kryesore dhe i majti në dy bronke kryesore, duke i dhënë fillesë kështu tri lobe në të djathtë dhe dy lobe në të majtë. Bronket kryesore të djathta dhe ato të majta degëzohen më tej duke i dhënë fillesë rrugëve më të vogla të ajrit të quajtura bronkiola, të cilat dallohen nga bronket nga mungesa e kartilazheve dhe gjëndrave submukozale në muret e tyre (**Fig. 1**).

Strukturat mikroskopike të mureve alveolare përbëhen nga elementet:

- Endoteli kapilar,
- Makrofagët alveolar (qeliza mononukleare fagocitare zakonisht qëndrojnë të lira në hapsirën alveolare). Shpesh këto makrofagë përmbajnë pjesëza karboni të fagocituara.

Mundësitë për sëmundje të këtij sistemi të rëndësishëm organesh janë të shumta. Për një studim më të mirë sëmundjet e mushkërisë ndahen në ato që prekin:

1. Rrugët e ajrit
2. Intersticiumin dhe
3. Sistemin vaskular pulmonar.

Sigurisht që kjo ndarje është shumë e thjeshtëzuar. Në të vërtetë sëmundja nga ndarjet në përgjithësi shoqërohet nga ndryshimet në morfologjinë dhe funksionin e njëra-tjetrës.

Ajri duke kaluar nëpër rrugët e sipërme të frymëmarrjes ngrohet, lagështohet dhe pastrohet (*Greg S.M. 2000*). Ngrohja e ajrit bëhet në sajë të rrjetit të dendur të kapilarëve të gjakut, të cilët gjenden në mukozën e hundës. Ajri kur futet në hundë ngrohet deri në 32 ºC, ngrohja vazhdon edhe në pjesët e poshtme, por me një shkallë më të vogël. Kështu në mushkëri ajri arrin me temperaturë 36ºC, pa marrë parasysh temperaturën e ambientit të jashtëm. Ajri ngrohet aq sa duhet. Për këtë supozohet se në mukozë të hundës ekziston termorregullator mjaft preciz.

Ajri që futet në mushkëri duhet të jetë i ngopur me lagështi. Ajri lagështohet nga sekreti i gjëndrave që ndodhen në submukozën e hundës. Sekreti përbëhet nga 95% ujë, kurse pjesën tjetër e përbëjnë mucina, yndyrat dhe kripërat (*Bigeleisen P.E.2001*).

Në sajë të epitelit shumështresor cilindrik të pasur me qeliza kalciforme me cilie, të cilat formojnë mbi mukozë një lloj qilimi, në rrugët e sipërme të frymëmarrjes bëhet edhe pastrimi i ajrit. Ciliet përbëhen nga disa fijeza shumë të holla (deri në 11 fijëza). Qeliza mund të ketë 250-270 cilie, por ka qeliza vetëm me një cilie. Janë të gjata 15µ. Bëjnë 15-16 lëvizje/sec. Në sipërfaqen e tyre gjendet një shtresë sekreti i hollë, i

ngjitshëm, rrëshqitës, shumë i rëndësishëm për pastrimin e ajrit, pasi në të ngjiten për thërrmijat e pluhurit dhe bakteret të cilat pastaj me lëvizjet e cilieve eliminohen jashtë. Në kushte normale sekreti ka pH acid, pH i mukozës së hundës është 5,5-6,5. Gjatë infeksioneve ka tendencë të kthehet në drejtim reaksioni bazik. Për këtë supozohet se shkaku kryesor që pengon lëvizjet e cilieve nuk qëndron në toksicitetin e baktereve, por në ndryshimin e përqendrimit të joneve të H^+, për ndryshe ciliet kanë aftësi të rigjenerohen shumë shpejt.

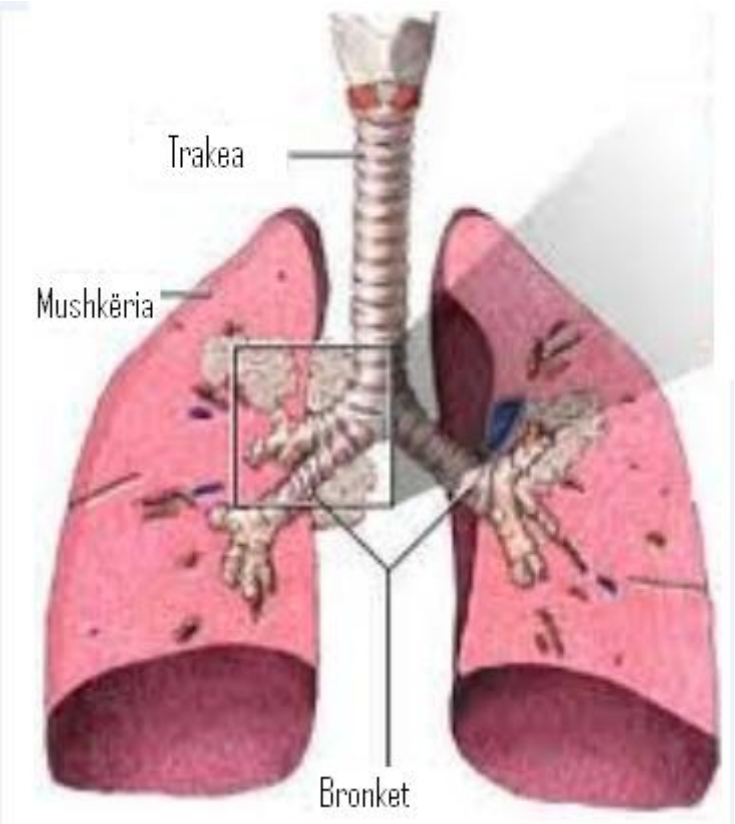


Fig.1.Mushkëritë

Ndërtimi i posaçëm dhe përmbajtja e caktuar kanë bërë që në mushkëri të bëhet këmbimi i gazrave O_2 dhe CO_2. Fiziologjia respiratore konsiston në arritjen e O_2 nga atmosfera në mushkëri dhe në eliminimin e CO_2 nga mushkëritë. Me eliminimin e CO_2 mushkëritë kryejnë edhe një funksion tejet të rëndësishëm: marrin pjesë në rregullimin e ekuilibrit acido-bazik, që realizohet përmes këtyre funksioneve (*Ware L.B.2006)*:

1 Ventilacioni (siguron transportin e gazeve nga ambienti i jashtëm në alveola dhe nga alveolat në ambientin e jashtëm).

2 Difuzioni (transportimi i gazeve nga alveolat në kapilar dhe nga kapilarët në alveola).

3 Perfuzionit (transportimi i gazeve me gjak deri në inde dhe e kundërta nga indet në kapilar pulmonar). (*L'Her E*. 2003).

1.1.2 Kanceri-veçoritë biologjike

Kanceri paraqet një nga problemet më të mëdha të njerëzimit (*Parkin D.M. et al., 2002*). Në thelb është pasojë i çrregullimit të shprehjes së gjeneve, i cili manifestohet si rezultat i çrregullimit të funksionit të qelizës. Specifikë e kësaj sëmundje është proliferacioni ku rritja e pa kontrolluar e qelizave, nën veprimin e faktorëve (fizikë, kimik dhe biologjik) të ndryshëm që çojnë deri në çrregullimet e pakthyeshme në mekanizmin e rregullimit të funksionit të gjeneve (*Parkin D.M. et al., 2001*). Sjellja abnormale e këtyre qelizave ku kanë ndodhur çrregullime në funksionim e tyre, mbi të gjitha shumimi i shpejtë i tyre, çon deri te procesi i progresit të malinjitetit d.m.th transformimi i qelizës normale në qelizë kanceri. Proliferimi i shpejtë dhe rritja e qelizave të transformuara çojnë deri te formimi i kancerit (*Centers for Disease Control and Prevention malignant mesothelioma mortality—United States, Report. April 2009*).

Qelizat e kancerit mund të jenë në formë të masës kompakte dhe mund të qarkullojnë në gjak, kur flitet për leuçeminë, ose mund të përfshijnë në mënyrë difuze shumë inde dhe organe. Qelizat kanceroze nga një vatër primare, duke i shkatërruar enët e organit ku është lokalizuar, kalojnë pastaj në gjak dhe limfë dhe përmes tyre në organe tjera e me këtë krijojnë vatra sekondare (dytësore) të kancerit. Kjo formë e shpërndarjes së qelizave të kancerit quhet metastazë (*Alberg A.J.&Samet J.M.2003*).

Shfaqja e kancerit është proces i cili zakonisht ndahet në dy faza:

a. *Faza inicuese dhe*
b. *Faza e promovimit (paraqitjes)(Bray F. et al., 2004).*

Inicimi është fazë e parë e cila paraqitet me ndryshimet e caktuara strukturale dhe funksionale të gjeneve. Kjo periudhë e paraqitjes së këtyre ndryshimeve është e fshehur. Këto ndryshime lajmërohen nën veprimin e komponimeve kimike, rrezatimit, veprimit të viruseve onkogjen etj.

Faza e dytë është **Promovimi**. Qelizat e kancerit dallohen me një varg veçorish:

- Janë qeliza të diferencuara nga pikëpamja morfologjike dhe biokimike, pra janë më të mëdha në krahasim me qelizat e indit përgjegjës normal.
- Kanë bërthamën dhe aparatin e tij mitotik mjaft të zmadhuar, ku vërehet polinuklearitetі i qelizave kanceroze, gjithashtu edhe numri i bërthamëzave është i zmadhuar dhe u është ndryshuar pozita në qelizë në krahasim me ato normale.
- Membrana e bërthamës është e invaginuar thellë,
- Mitokondritë mund të jenë të fryra dhe nganjëherë zvogëlohen shumë,
- Renditja e ribozomeve ka karakter difuz dhe humb lidhjen me rrjetin endoplazmatik,
- Aparati i Golxhit në disa raste zhduket e në disa raste hipertrofohet.

Ndryshimet në sjelljen e membranave qelizore të qelizave kanceroze manifestohen edhe me zvogëlimin e efekteve të njohura të fenomenit të inhibimit kontaktues (në kulturën e qelizave normale, ndarja e tyre ngadalësohet sapo qelizat normale vijnë në kontakt njëra me tjetrën përmes kontakteve të membranave).

Në planin citogjenetik, qelizat kanceroze janë gati çdo herë të ndryshuara me ato normale mbi të gjitha në aspektin e kariotipit të tyre.

1.1.3 Kontrolli i ndarjes në qelizat normale dhe të transformuara

Ndarja qelizore është një ndër proceset më të rëndësishëm që ndodh në qelizë. Në organizmat e lartë ndarja qelizore ruan homeostazën e indeve, duke iu përgjigjur kërkesave të organizmit në tërësi. Për këtë arsye ky proces është i rregulluar në mënyrë të detajuar dhe të shumëfishtë (*Hanah D. & Weinberg R.A. 2000*). Mungesa e rregullimit të ndarjes qelizore është shkak i shumimit të pakontrolluar të qelizave, pra shndërimit të tyre në qeliza kancerogjenike (*Hartwell L.H. & Kastan I. 1994*). Ciklin qelizor tek njeriu e rregullojnë sinjalet nga mjedisi jashtëqelizor p.sh. faktorët e rritjes, po ashtu dhe sinjalet brenda qelizës, të cilët ndjekin dhe koordinojnë proceset në faza të ndryshme të ciklit qelizor (*Cooper J.A. 2008*).

Hulumtimet në tre sisteme të ndryshme, mundësuan të kuptohen proceset molekulare të përfshirë në rregullimin e ciklit qelizor. Studimet e para janë kryer në ovocitet e bretkosave. Në qoftë se në ovocitet e bretkosës që gjenden në fazën G2, mikroinjektohet citoplazma e qelizave mitotike, ovocitet rifillojnë mitozën. Duke pasur parasysh se kalimi i ovociteve në mejozë zakonisht quhet maturim, (faktori nga citoplazma që nxit hyrjen në mitozë, quhet **MPF**, faktor i cili nxit pjekurinë (*maturation promoting factor, MPF*).

Më vonë u provua që MPF mer pjesë në kalimin nga G2/M, jo vetëm gjatë mitozës në qelizat seksuale por edhe në ato somatike. Sistemi i dytë në të cilin është studiuar cikli qelizor, janë tharmet (Saccharomyces cervisiae). Janë gjetur mutantë të cilët janë të ndjeshëm ndaj ndryshimit të temperaturës, të cilët nuk mund të kalonin nëpër fazat G1/S dhe G2/M. Ato u quajtën mutantët **cdc** (cell division cycle). Më vonë u provua se gjeni cdc2, i cili në këtë rast mungon, kodon një proteinë kinazë. Këto rezultate treguan rolin kryesor të fosforilimit në rregullimin e ciklit qelizor.

Sistemi i tretë, i cili qartësoi procesin e rregullimit të ciklit qelizor, përfaqësohej nga analiza e kontrollit të ndarjes tek embrionet e iriqëve. Në këta të fundit pas fekondimit, qelizat ndahen disa herë në mënyrë të shpejtë. Këto ndarje mund të inhibohen duke shtuar inhibues të proteinave. Sipas kësaj, për ndarjen qelizore ishte e nevojshme sinteza *de novo* e proteinave. *Hunt dhe bashkëpuntorët* e tij konstatuan ekzistencën e dy proteinave të cilat grumbullohen dhe shpërbëhen periodikisht gjatë ciklit qelizor, si rrjedhojë i quajtën **ciklina** (ciklina A dhe B). Supozohej se ciklinat mund të nxitnin mitozën dhe provë për këtë nxitja e kalimit nga faza G2 në M pas mikroinjektimit të ciklinës A në ovocitet e bretkosës (*Alberts B. et al., 2008*).

Sqarimi i mekanizmave molekularë, të cilët janë përgjegjës për kalimin e pikës së kontrollit G2/M, mundësoi njohjen e proceseve të cilat janë të përfshirë në rregullimin e pikave tjera të kontrollit. Në qelizat e gjitarëve ekzistojnë familje të afërta të protein kinazave Cdc2 dhe ciklinave të cilët në kombinime të ndryshme kontrollojnë kalimin nëpër pikat e tjera të kontrollit të ciklit qelizor. Proteinë kinazat e tilla Cdc2 të

ngjashme quhen proteinë-kinaza të varura nga ciklinat, **Cdk** (*cyclin-dependent protein kinase, Cdk*).
Për ndarjen qelizore shumë të rëndësishëm janë komplekset Cdk2, Cdk4 dhe Cdk6 me disa lloj ciklinash (D, E, A dhe B) të cilët mundësojnë kalimin nëpër pikat restriktive (restricion points). Për shkak të rolit qendror që kanë kanë përbërësit e kompleksève Cdk në rregullimin e ciklit qelizor, aktiviteti i tyre kontrollohet në mënyrë të shumëfishtë: duke u lidhur me ciklina, me anën e fosforilimit dhe defosforilimit si dhe me anë të inhibitors. CdkI-të shërbejnë si bariera të kalimit të pikave të caktuara të kontrollit në ciklin qelizor (*Hunter T. et al., 1994*). Këto të fundit pasi lidhen me ciklinat, së bashku me Cdk-të krijojnë një kompleks joaktiv.
CdkI-të edhe vetë mund të rregullojnë aktivitetin e tyre me anë të shprehjes selektive dhe shpërbërjes gjatë ciklit qelizor. Së paku njëri nga CdkI-të mendohet se është gjen tumor bllokues dhe pikërisht gjeni që kodon proteinën p16 është inhibitor i kinazës Cdk4. Në shumicën e tumoreve të mushkërive, gjirit, trurit, fshikëzës së urinës, lëkurës, kockave, veshkave, vezoreve, melanomave, dhe të leuçemisë është gjetur delecioni i të dy aleleve të këtij gjeni. Si rrjedhojë gjeni që kodon proteinën p16 është quajtur gjeni i shumëfishtë bllokues tumoral, **MTS1** (*Multiple Tumor Suppresor 1*) (*Nobori T. & Miura K. 1994*).
Substrati kryesor për kompleksin Cdk4/ciklin D është proteina Rb. Gjeni i cili kodon proteinën Rb është gjen tumor supresor, çaktivizimi i pakthyeshëm i të cilit mundëson formimin e tumorit. Gjeni Rb kontrollon kalimin e qelizës nga faza G1 në G0 (*Weinberg R.A. et al., 1995*). Në gjendje aktive (jo të fosforiluar), gjeni Rb lidh proteina të familjes E2F. Proteinat E2F janë faktorë transkriptivë, të cilët nxitin transkriptimin si rrjedhojë edhe aktivizimin e gjeneve të nevojshëm për hyrjen në fazën S. Fosforilimi i proteinës Rb me ndihmën e kompleksit Cdk4/ciklin D, mundëson çlirimin e faktorit E2F nga proteina Rb. Tashmë E2F e lirë, mund të veprojë si faktor transkriptues dhe të aktivizojë gjenet e nevojshëm për futjen e qelizës në fazën S e më pas në ndarje.
Një tjetër gjen tumor bllokues shumë i rëndësishëm që përfshihet në rregullimin e ciklit qelizor është gjeni p53 (*Levine A.J.1997*). Proteina p53 luan rolin e një sensori ndaj stresit qelizor. Në përgjigje të sinjaleve hiperproliferativë, dëmtimit të ADN-së, hipoksisë dhe/ose shkurtimit të telomereve, niveli i proteinës p53 rritet, duke detyruar qelizat t'i nënshtrohen arrestit qelizor, apoptozës ose plakjes replikative qelizore (*Alberts B. et al., 2008*). Lokalizimi, përqëndrimi dhe aktiviteti i proteinës p53 varen nga faza e ciklit qelizor. Aktivitetin e saj e rregullon fosforilimi nga ana e proteinë kinazave, kinazat MAP, proteinë kinazat C etj. Fosforilimi i aminoacideve të caktuara çon në ndryshime specifike të konformacionit të proteinës (*Bishoff J.R. et al., 1996*), lidhjen në një sekuencë të caktuar të ADN-së, si dhe stabilizimin e saj.
Proteina p53 është e përfshirë jo vetëm në të gjitha proceset e nxitjes dhe inhibimit të ndarjes qelizore, por edhe në nxitjen dhe inhibimin e transkriptimit të gjeneve të tjera

apo duke u lidhur me proteina të ndryshme qelizore (*Jezersek B. & Novakovic S. 1998*). Proteina p53 aktivizon shumë gjene si: p21, GADD45, ciklina G1, MDM-2, Bax, Fas (*Harper J.W. & Adami G.R. 1993*).
Proteinat tumorale të viruseve mund të çaktivizojnë proteinën Rb dhe p53 dhe kështu të bëhet shkak për nxitjen e qelizës për ndarje të pakontrolluar. Me proteinën Rb të pafosforiluar, lidhen: antigjeni T i madh i virusit SV40, proteina e adenovirusit E1A si dhe proteina e papiloma virusit human (HPV). Në raste të tilla, faktori transkriptues E2F është në mënyrë permanente i lirë, duke nxitur në mënyrë konstitutive e të pakontrolluar futjen e qelizës në fazën S. Efekt të njejtë mund të shkaktojnë proteinat e virusit SV40, antigjeni-T, proteinat e adenovirusit E1B dhe papilloma-virusi human, duke e çaktivizuar gjenin p53.

1.1.4 Vaskularizimi i tumorit

Në fillim të rritjes së tij, tumori nuk është i paisur me kapilarë, kështu që ky ushqehet me anë të difuzionit përmes indit normal. Fillimisht paraqitet një lezion *''in situ''* jo invaziv me një madhësi përafërsisht disa milimetra. Ky tumor mund të diagnostifikohet vetëm nëse është në një vend të dukshëm. Pikërisht, si rezultat i kequshqyerjes, madhësia e tumorit është e kufizuar, pra numri i qelizave që krijohen dhe vdesin është konstant. Një fazë e tillë mund të zgjasë në periudhë kohore prej disa vitesh.
Ndryshimi ndodh në çastin kur tumori fillon të sekretojë faktorin tumoral angiogjenik, TAF (tumor angiogen factor), i cili nxit formimin e kapilarëve të gjakut në zonë. Kapilarët penetrojnë në tumor, ky i fundit merr ngjyrë rozë dhe rritet shumë shpejt. Kjo është faza fillestare e vaskularizimit, e cila ndiqet më pas me rritjen e invazionit në indet përreth, rritjen e enëzimit dhe më pas metastazimin. Me rritjen e mëtejshme të masës tumorale krijohet një stazë vaskulare dhe nekrotike (*Alberts B. et al., 2008).*
Në procesin e angiogjenezës përfshihen edhe induktorë dhe inhibitorë të ndryshëm të cilët rregullojnë shumimin e qelizave endoteliale si dhe migrimin. Midis faktorëve të rritjes për të cilët është dëshmuar se stimulojnë angiogjenezën janë: faktori vaskular endotelial i rritjes (VEGF), faktori bazik i rritjes së fibroblasteve (BFGF), faktori trombocitar endotelial i rritjes (PD-ECGF) dhe faktori trombocitar i rritjes (PDGF) (*Fong K.M. et al., 2003*).

1.1.5 Metastaza e tumorit

Aftësia e depërtimit të qelizës tumorale përmes laminës bazale, e cila është një lloj bariere për qelizat normale, paraqet një kriter të masës së malinjitetit të tumorit. Për këtë janë përgjegjës tiparet e qelizave tumorale për t'u ndarë pa pasur nevojë për ankorim dhe në mënyrë të pavarur nga ambienti që i rrethon. Gjatë këtij procesi luan rol edhe prodhimi nga ana e tyre i proteazave të fuqishme siç janë, matriks metaloproteinazat dhe urokinazat, të cilat shpërbëjnë matriksin jashtëqelizor. Kjo gjë iu mundëson qelizave tumorale depërtim përmes laminës bazale në kapilarë dhe më pas shpërndarjen nëpër organe të ndryshme të trupit. Duke patur parasysh se ky është një proces shumë i ndërlikuar, theksojmë se vetëm 1 nga 10 qelizat duhet të aderohet

me murin e brendshëm të enës së gjakut dhe sërish të penetrojë përmes membranës bazale në indin e ri që do të kolonizojnë, për t'i dhënë jetë një mase të re tumorale. Metastazat, më shpesh krijohen në kapilarët e mushkërive, por me lëvizjen e gjakut mund të shkojnë në mëlçi e për rrjedhojë edhe këtu mund të krijohen metastaza. Aderimin e qelizave tumorale në kapilarët e ndihmojnë edhe faktorët specifikë, të cilët prodhohen nga këto qeliza për të tërhequr trombocitet. Trombocitet mblidhen përreth qelizave tumorale dhe i furnizojnë ato me faktorët e rritjes (*Gilbert M. 1997*). Janë identifikuar disa gjene dhe produkte të tyre proteinike të cilët janë të përfshirë në procesin e invazionit dhe aftësinë metastazike të qelizave neoplastike.

Kadherinat (calcium-dependent cell-cell adhesion molecules), luajnë një rol të rëndësishëm në adezionin e qelizave, duke siguruar që qelizat brenda indit të jenë të lidhura së bashku. Mutacionet në gjenet për kadherinat, sjellin si pasojë humbjen e lidhjeve laterale ndërmjet qelizave. Nga ana tjetër mutacionet në gjenet që kodojnë integrinat bëhen shkak për shpërbërjen e membranës bazale. Qelizat tumorale prodhojnë vetë apo nxitin qelizat fqinjë të prodhojnë matrix metal proteaza (MMP), që shkatërojnë matriksin ekstraqelizor (MEC). Të gjitha këto procese bëhen shkak për invazionin lokal dhe metastazën hematogjene dhe limfogjene. Proteinazat metalo-matrikse (MMP) janë anëtarë të familjes së enzimave proteolitike, të cilat përmbajnë zink, dhe lehtësojnë invazionin indor, aftësitë metastazike si dhe angiogjenezën tumorale. Ka të dhëna të marra nga modelet paraklinike se inhibitorët e matriks metal proteazave (MMPI) inhibojnë rritjen tumorale (*Bonomi P. 2002*).

1.1.6 Rigjenerimi i qelizave në indet normale dhe tumorale

Qelizat në bazë të aftësisë proliferative, qelizat kategorizohen në: 1) qeliza që ruajnë aftësinë ndarëse; 2) qeliza që mbasi arrijnë një numër të caktuar, humbasin aftësinë për tu ndarë; 3) si dhe ato të cilat ndahen duke qënë të maturuara për shkak dëmtimesh.

Në kategorinë e parë për shumimin normal të indit, gjithmonë ekzistojnë qeliza burimore (stem cells), të cilat posedojnë aftësinë për ndarje, por një pjesë e pasardhësve të tyre diferencohen në mënyrë përfundimtare dhe nuk u nënshtrohen ndarjeve të mëtejshme. Kështu që numri i përgjithshëm i qelizave të posaformuara është rreptësisht i kontrolluar, ndërsa proceset e proliferimit dhe të diferencimit janë reciprokisht të ndërlidhura.

Tek qelizat tumorale proliferimi është i pakontrolluar, ndërsa diferencimi i tyre thuajse është i ndërprerë. Popullata fillestare e qelizave tumorale është vetëm pjesërisht e ndryshuar, mirëpo pas ndarjeve të njëpasnjëshme në to akumulohen mutacione, ndërkohë që vepron edhe seleksioni natyror. Klonet më invazive dhe malinjë do të mbijetojnë më mirë dhe do të jenë në përparësi në karahasim me qelizat normale (*Alberts B. et al., 2008*).

1.1.7 *Karakteristikat biokimike të indeve kanceroze*

Qelizat e kancerit nuk janë të diferencuara vetëm morfologjikisht por edhe në një masë të madhe edhe biokimikisht. Se në ç'farë shkalle është çrregullimi biokimik i qelizave kanceroze më së miri mund ta ilustrojmë me faktin se shumë organe të sëmura nga kanceri për shkak të çrregullimit të "makinerisë" qelizore fillojnë të prodhojnë sekrete të papajtueshme për to (*Percy C.L. et al.,1968*). Kështu për shembull te karcinomi primar i mushkërive fillojnë të sintetizojnë kortikotropinën ndërsa te rasti i karcinomit bronkial të mushkërive sintetizon gonadotropinën. Te kanceri i veshkave, veshka sintetizon trioksinën.

Proceset metabolike të indeve kanceroze janë shumë të çrregulluara. Dihet se te tumoret dominojnë proceset e anabolizmit në krahasim me ato të katabolizmit, përveç në rastin e metabolizmit të glucideve dhe yndyrnave. Duhet theksuar se te qelizat e kancerit, krahas frymëmarrjes aerobe, janë të shprehur edhe proceset anaerobe të zbërthimit të glukozës d.m.th se ato kanë dy mekanizma të barabartë energjetik qelizor. Indet kanceroze te kanceri i mushkërive, i tipit mikrocelular (me qeliza te vogla), shfaqin afinitet shumë të madh ndaj glukozës (*Bray F. et al., 2002*).

Sa i përket metabolizmit të proteinave indet kanceroze kanë afinitet shumë të lartë për lidhjet e azotit të proteinave të organizmit, peptideve dhe bazave të nukleotideve, gjë që shkakton zvogëlimin e përmbajtjes së azotit në indet e shëndosha të organizmit të sëmurë.

Në indet kanceroze është çrregulluar metabolizmi i disa aminoacideve themelore, konkretisht ornitinës, metabolizmi i të cilit çon deri tek dekarboksilimi d.m.th rritet aktiviteti i dekarboksilazës së ornitinës. Në indet kanceroze është rritur edhe përfshirja e shumë aminoacideve e me këtë edhe sinteza e proteinave, kurse proceset katabolike të tyre janë zvogëluar dukshëm.

Gjithashtu te indet kanceroze është rritur edhe sinteza e acideve nukleike gjë që kjo është e lidhur me rritjen e enzimeve anabolike (kinazave) përkatësisht aktivitet të zvogëluar të enzimeve katabolike (ribonukleazës, adenazës, guanazës). Vlen të theksohet se në indet kanceroze janë shumë aktive polimerazat, të cilat e katalizojnë biosintezën e ARN-ës dhe ADN-së.

1.1.8 *Kanceri i mushkërive*

Kanceri përbën sot një nga shkaqet kryesore të vdekjeve te njeriu duke zënë vendin e dytë pas sëmundjeve të zemrës dhe të enëve të gjakut (*Janssen-Heijnen M.L.&Coebergh J.W. 2001*). Më shumë se 1 milion raste diagnostikohen çdo vit në SHBA, ndërsa numri i të vdekurve arrin deri në 500 mijë (*Blot W.J.&Fraumeni J.F.1996*).

Mushkëritë shpesh janë vendndodhje e metastazave nga kanceri në organet ekstratorakale, ku kanceri primar i mushkërisë është gjithashtu një sëmundje e zakonshme. Origjina e 95% të tumoreve primar të mushkërisë (karcinomat) është epiteli bronkial, 5% që mbetet janë një grup i përzier ku përfshihen karcinoidet

bronkiale, tumoret malinjë mezenkimal (p.sh fibrosarkomat), limfomat dhe disa lezione beninje. Lezionet beninje më të zakonshme janë sferike të vogla 3-4 cm, hamartoma të veçanta që shpesh duken si lezione "monedhë" në radiografinë e kraharorit. Kryesisht ato përbëhen nga kërce, por përzihen shpesh me ind dhjamor dhe fibroz dhe enë gjaku në proporcione të ndryshme (*Travis W.D. et al., 2004*) (**Fig.2**.).

Karcinoma e mushkërisë është pa dyshim shkaku numër një i vdekjeve që shkaktohet nga kanceri në vendet e industrializuara. Këtë pozicion, kanceri i mushkërisë e ka mbajtur për një kohë të gjatë tek meshkujt në SHBA, duke shkaktuar pothuajse 1/3 e vdekjeve nga kanceri tek meshkujt dhe është bërë gjithashtu shkaku i kryesor i vdekjeve nga kanceri edhe tek femrat (*World Health Organization, Geneva, 1992*). Shoqata Amerikane e kancerit vlerëson se për vitin 2006 janë diagnostikuar përafërsisht 172.570 individ me kancer të mushkërive dhe 163.510 do të vdesin nga ky kancer. Kanceri i mushkërive është duke u ngadalësuar tek meshkujt, por ai vazhdon të përshpejtohet tek femrat dhe çdo vit shkakton më shumë vdekje se sa nga kanceri i gjirit (*Jemal A. et al., 2003*). Këto të dhëna statistikore lidhen padyshim me marrëdhënien e shkakut të duhanpirjes dhe kancerit të mushkërisë.
Incidenca më e lartë e kancerit të mushkërisë shfaqet në moshën 50 dhe 60 vjeçare (*Patel J.D. et al., 2004*).
Në bazë të diagnozës tashmë më shumë se 50% të individëve kanë metastaza në distancë, ndërkohë që ¼ kanë kancer në nyjen limfatike rajonale. Prognoza e kancerit të mushkërisë është e zymtë: përqindja e mbijetesës 5 vjeçare për të gjitha stadet e kancerit të mushkërisë të kombinuara është 15% madje edhe ata që kanë sëmundjen të lokalizuar në mushkëri kanë një mbijetesë 5 vjeçare rreth 45% (*Charloux A. et al., 1997*).

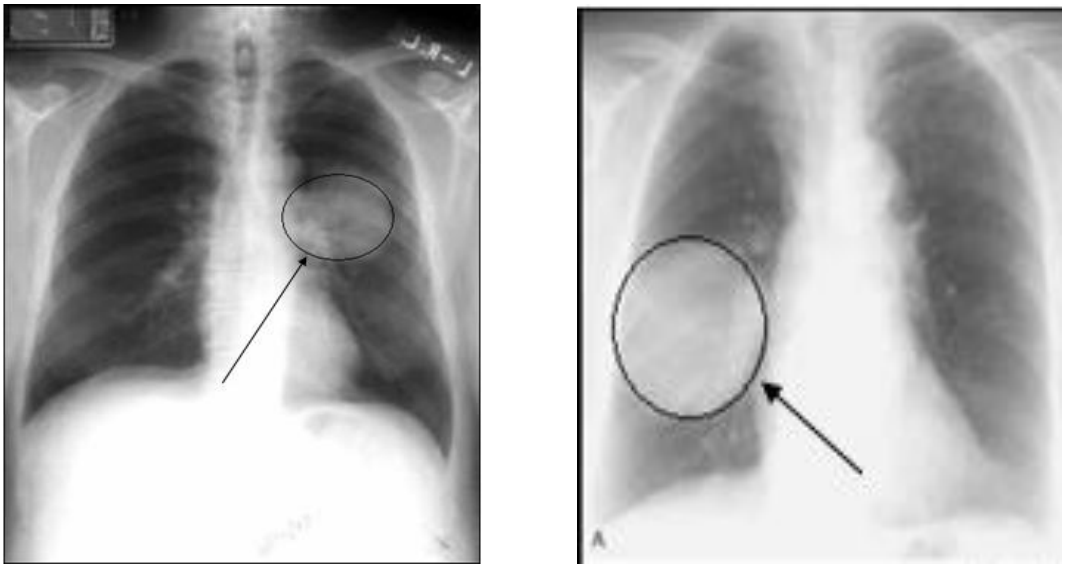


Fig.2. Kanceri i mushkërive te dy të sëmurë: i pari në mushkërinë e majtë ndërsa te i dyti kanceri në mushkërinë e djathtë.

1.1.9 Etiologjia

Karcinoma e mushkërive njëlloj si kanceri i rajoneve të tjera anatomike vjen nga akumulimi i anomalive gjenetike që çojnë në transformimet të epitelit bronkial beninjë në ind neuplazik. Sekuenca e ndryshimeve molekulare nuk është e rastësishme, por ndjek një sekuencë të parashikueshme që shkon paralel me progresionin histologjik drejt kancerit.

Kështu që inaktivizimi i gjeneve të supozuara si supresorë të tumorit të lokalizuara në kromozomin 3p është një ngjarje shumë e hershme, ndërsa mutacionet e p53 ose aktivizimi i onkogjenit KRAS shfaqet relativisht vonë (*Khuder S.A.2001*).

Duket se disa ndryshime gjenetike si humbja e materialit të kromozomit 3p mund të gjendet madje edhe në epitelin bronkial beninjë të individëve me kancer të mushkërisë si dhe në epitelin respirator të duhanpirësve pa kancer të mushkërisë duke sugjeruar se zona të gjera të mukozës respiratore janë mutagjenizuar pas ekspozimit të karcinogjenëve. Në këtë mjedis të favorshëm qelizat, të cilat kanë akumuluar mutacione, së fundi zhvillohen drejt kancerit.

Të dhënat statistikore, klinike dhe eksperimentale tregojnë se duhanpirja është afro 90% shkaktar kryesor i kancerit të mushkërive *(International Agency for Research on Cancer 1986*). Ekziston një lidhje pothuajse lineare në mes shpeshtësisë së kancerit dhe viteve të duhanpirjes. Rreziku është 60 herë më i madh tek duhanpirësit që konsumojnë sasi të madhe të duhanit (2 pako në ditë për 20 vjet), krahasuar me joduhanpirësit. Për shkaqe jo krejtësisht të qarta gratë (femrat) kanë një ndjeshmëri më të madhe ndaj kancerogjenëve në duhan se sa meshkujt (*Bain C. et al., 2004*). Megjithëse ndërprerja e duhanit e ul rrezikun për shfaqjen e kancerit të mushkërisë, me kohën ai ndoshta nuk kthehet në nivelet bazë. Në fakt ndryshimet gjenetike që paraprijnë kancerin e mushkërisë mund të vazhdojnë për disa vjet në epitelin bronkial të duhanpirësve të hershëm (*Bain C. et al., 2004*). Duhanpirja pasive (afërsia me duhanpirësin) e rrit rrezikun për zhvillimin e kancerit të mushkërive afërsisht dy herë krahasuar me atë të joduhanpirësve (*Barnoya J.&Glantz S. 2004*).

Ndikime të tjera mund të veprojnë së bashku me duhanpirjen ose mund të jenë vetë përgjegjës për disa tipa kanceri të mushkërisë. Dëshmi e incidencës së rritur të kësaj forme neuplazie tek minatorët e mineraleve radioaktive, punëtorët e azbestit dhe punëtorët të ekspozuar ndaj pluhurave që përmbajnë arsenik, krom, uranium, nikel, klolur vinil etj. Ekspozimi ndaj azbestit rrit rrezikun për kancer mushkërie pesëfish me joduahnpirësin. Në kontrast me këtë, duhanpirësit me sasi të mëdha të duhanit të ekspozuar ndaj azbestit kanë një rrezik rreth 55 herë më të madh për kancer të mushkërive sesa joduhanpirësit të paekspozuar ndaj azbestit (*National Academy of Sciences 1999*).

Karcinomat e mushkërive fillojnë si lezione të vogla mukozale që zakonisht janë të forta me ngjyrë gri në të bardhë. Ato mund të formojnë masa intralumenale që invadojnë mukozën bronkiale ose që formojnë masa të mëdha që shtyhen drejt parenkimës fqinje. Këto tumore mund të shtrihen drejt pleurës, të invadojnë hapsirën

pleurale dhe murin e kraharorit dhe të shpërndahen në strukturat fqinje intratorakale. Ato mund të shpërndahen në largësi nëpërmjet rrugëve limfatike ose hematologjike.

1.2 KANCEROGJENËT

Me kancerogjenë nënkuptojmë agjentët kimik, fizik, viral dhe biologjik të cilët shkaktojnë sëmundje të ndryshme kanceroze tek njerëzit (*Agency Toxic Substances and Disease Registry 2007*). Në kuadër të kësaj shkaktari kryesor i kancerit janë kancerogjenët kimik, sepse në krahasim me rrezatimin dhe viruset që marrin pjesë në shkaktimin e kancerit tek njeriu zënë rreth 5-7% të rasteve, pjesa tjetër pa mëdyshje barrë kryesore i bie agjentëve kimik (*Agency Toxic Substances and Disease Registry 1999*). Sipas origjinës së vet kancerogjenët mund të jenë: natyror, artificial dhe agjentët infektiv.

Në kancerogjen natyror mund të numërohen disa materie natyrore si p.sh aflatoksinët e disa lloje të kërpudhave të mykut të cilat kontaminojnë ushqimin.

Sipas prejardhjes kancerogjenët mund të jenë të jashtëm dhe të brendshëm (ekzogjenë dhe endogjenë).

Është vërtetuar se derivatet e triptofanit dhe tirozinës shfaqin veprim kancerogjen në kuptim të shkaktimit të kancerit të fshikëzës së urinës të njerëzve. Kancerogjenët kimikë ndahen në: organik dhe inorganik.

Në kancerogjenët organik bëjnë pjesë hidrokarburët policiklike aromatike, si dhe hidrokarburet të cilat përmbajnë grupin fenantren dhe benzantren si p.sh benz(a)pyreni, atroceni, trimetilholanteni etj. Si kancerogjen të grupit të aminoazokomponimeve aromatike duhet të përmendur: Benzidina, 2-naftilamina, 4-nitrobifenili, etj (*National Center for Health Statistics 2009*).

Nga agjentët inorganik të identifikuar si kancerogjen për njerëz duhet numëruar:disa komponime të nikelit, kromit, azbestit, arsenikut, hekurit (oksidet e hekurit), beriliumit, kadmiumit dhe kobaltit.

Kur është fjala për komponentët kancerogjen të hidrokarbureve policiklike aromatike atëherë duhet të përmendim se ato në të vërtet janë bartësit kryesor të vetive kancerogjene të naftës dhe derivateve të saja, të karburantëve diezel, parafinave dhe rrëshirave të ndryshme (thëngjillit të gurit dhe të drurit, duhanit, etj), (*U.S. Environmental Protection Agency 2009*).

Një prej shkaqeve të kancerit pa mëdyshje është duhanpirja, pasi është konstatuar tek 90% e individëve që konsumojnë duhan. Përqindja e shfaqjes së kancerit të mushkërive te këta individ është shumë e lartë dhe është vërtetuar se duhani përmban afro 4 mijë substanca të ndryshme toksike në formë gazrash avujsh të pa kondensuar dhe grimca të materialit të lëngët që marrin pjesë në përbërjen komplekse të tymit të duhanit.

1.2.1 Qarkullimi i kancerogjenëve

Krahas veprimit direkt tek njeriu, kancerogjenët e ndryshëm mund të veprojnë edhe nëpërmjet rrugëve indirekte në zinxhirin e të ushqyerit, siç është rasti i ndotjes me produktet e naftës, me hidrokarbure policiklike aromatike (benzenpyreni) apo djegiet në industri.

Tymërat e liruara si rezultat i djegieve rrisin përqendrimin e benzenpyrenit në ajër. Kjo djegie është e ndryshme, në varësi nga sasia e substancës së djegur, dhe substancës së liruar në ajër, por ekzistojnë mekanizma që zbërthejnë këto komponime në natyrë dhe ky zbërthim shkon përmes rrugëve kimike, rrezatimit ultravjollcë, përmes bakterieve e deri tek njeriu (**Fig.3**).

Ne kemi punuar edhe në studimin e ujërave në rajonin e Ferizajit, në kuptim të ndotjes së ujrave me faktor kancerogjenë, i cili është botuar në konferecën ndërkombëtare të tretë mbi ekosistemet të mbajtura në Tiranë 2013. (Musliu A. *et al*., 2013).

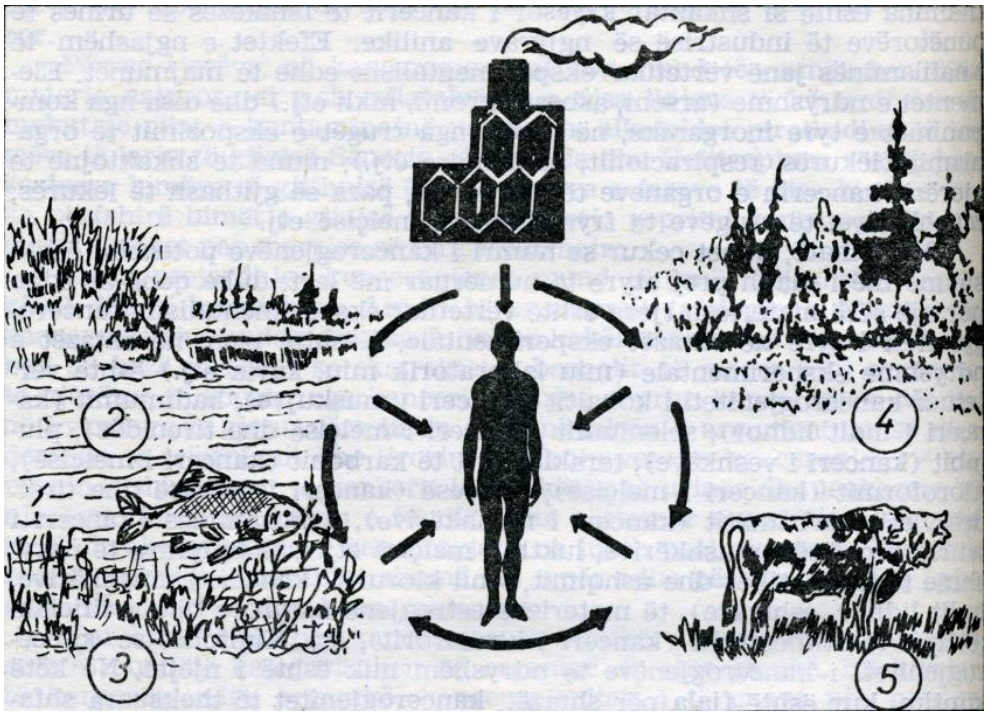


Fig 3. Skema e qarkullimit të hidrokarbureve kancerogjen në natyrë 1. Burimi i ndotjes 2. Ndotja e ujrave 3. Ndotja e bimëve dhe shtazëve 4. Ndotja e truallit 5. Ndotja e shtazëve. Qarkullimi i kancerogjenëve në të gjitha hallkat e zinxhirit që shpije drejt njeriut.

1.2.2 *Analiza e kancerogjeneve kimikë në lumenjtë kosovarë*

Lumenjtë në Kosovë kryesisht përdoren për ujë të pishëm, për zhvillim bujqësor, në industri etj. Niveli i ndotjes në lumenjë po rritet nga dita në ditë, e cila përbën një shqetësim serioz për qytetarët e Kosovës (*Aliu et al., 2008*).

Uji është një burim natyror që duhet të përdoret me kujdes dhe duhet të mbrohet nga degradimi eventual. Ai luan një rol të rëndësishëm në zhvillimin e proceseve jetësore dhe në industri.

Sasia më e madhe e ujërave vijnë nga lumenjtë e Kosovës, të cilët mbushen vazhdimisht nga rënia e shirave dhe mbushin depot e ujit në shërbim të qytetarëve (*Arbneshi et al.2004*). Ujërat e zeza komunale karakterizohen nga cilësitë e tij fizike dhe nga kontaminimet e komponimeve kimike organike dhe inorganike. Cilësitë fizike të ujit janë: ngjyra, era, turbullira, e cila shkaktohet nga tretja ose pezullitë e substancave në masën 0.1%, (*Cunningham, W.P.&Siago, B.W. 1995*).

Kimikisht ujërat e zeza përmbajnë përbërës organik dhe inorganik si dhe gaze të ndryshme. Ndotësit organike përfshijnë VOC-in e tretur ose të patretur të cilët përfshijnë fenolet, klorinbenzenin, hidrokarbure dhe komponimet inorganike të paqëndrueshme të tretura ose të patretur dhe të konsideruar si shpenzim biokimik për oksigjen (BOD), shpenzim kimik per oksigjen (COD), dhe karbonit organik total (TOC), të tilla si karbohidratet, yndyrnat, amidoni etj., (*Ternes A. et al.,2006*). Karakteristikat e shkarkimeve të ujërave të zeza ndryshojnë nga njëra pikë e kampionimit në tjetrën në varësi të popullsisë dhe sektorit industrial, përdorimit të tokës, nivelit të ujërave nëntokësore, dhe shkallës së ndarjes në mes të ujit të shiut dhe mbetjeve sanitare. Në rajonin e Ferizajt, kanalizimet e ujërave të zeza komunale nga zonat urbane dhe industriale shkarkohen drejtpërdrejtë në lumin më të afërt pa asnjë trajtim paraprak, rrjedha e të cilëve ka një ndryshim të lartë gjatë stinëve. Në këtë mënyrë sasia e ujërave të zeza që derdhen tejkalon kapacitetin e vetëpastrimit të shtratit të lumit, (*Holm T.R. 1996*).

Komponentet organik mund të përmbajnë karbohidrate, proteina, yndyrna, surfaktante, vajra, pesticide, fenole etj., (*Alcock R.E. et al. 1999*). Komponentet inorganike mund të përbëhen nga metalet e rënda, azoti, fosfor, sulfuri, kloruret etj., (*Katz J.S. et al. 1994, Holm T.R. 1996*). Biologjikisht, ujërat e zeza përmbajnë mikroorganizma të ndryshëm, por ato më shqetësuese janë bakteret, kërpudhat, protozoat dhe algat, (*Rastogi V.B. 1993*). Lumenjtë e Kosovës, ku një prej tyre është dhe lumi Nerodime, çdo ditë po bëhen më të ndotur duke rrezikuar ekzistencën e bimëve dhe kafshëve dhe në të njëjtën kohë duke ndikuar në ndotjen e tokës pjellore të mënyrë të drejtpërdrejtë apo të tërthortë. Në këtë mënyrë këto kancerogjenë kimikë janë prezentë në popullatën e Kosovës.

1.3 DUHANI DHE PASOJAT

Organizata Botërore e Shëndetësisë (OBSH) llogarit se çdo 6.5 minuta në botë vdes një njeri nga pasojat e pirjes së duhanit, (*U.S. Environmental Protection Agency 2009*). Duhani gjatë djegies liron 4 mijë lëndë që nga nikotina dhe monoksidi i karbonit e deri te katranet, substancat me përbërje të benzopirenit, kobalti radioaktiv, që janë ndër shkaktorët kryesor të kancerit të mushkërive (**Fig.4**). Nga statistikat mund të konkludojmë se në SHBA prej 118686 të vdekurve nga kanceri i mushkërive, 92829 kanë qenë konsumues të duhanit. Po ashtu nga hulumtimet e bëra në Britanin e

Madhe, mesatarja e vdekshmërisë nga kanceri i mushkërive tek personat që pijnë duhan është 514 individ në 100 mijë banorë, kurse për tek ata që nuk pijnë duhan është 10 individ në 100 mijë banorë. Duhani është përgjegjës për të ashtuquajturën "epidemi" të kancerit të mushkërive sidomos në gjysmën e dytë të shekullit XX duke e renditur këtë kancer në vendin e parë për vdekshmërinë te meshkujt. Tek femrat kanceri i mushkërive nuk ka rol parësor në vdekshmëri, por rreziku prej tij është rritur këto 10 vjet me rritje e përdorimit të duhanit edhe prej femrave (*U.S. Department of Health and Human Services 2010*).

Është vërtetuar se për çdo 20 cigare, rreziku i shfaqjes së kancerit të mushkërive rritet 15-herë. Kryesisht te pirësit e duhanit, mosha kur duhani shfaq simptomat e kancerit është rreth 50-60 vjeç.

Duhani përmban helme të shumta ndër të cilët janë: monoksidi i karbonit, avulli i katranit, nikotina të cilat ndikojnë në shumicën e organeve të trupit ku efekti më i shpeshtë është rritja e numrit të rrahjeve te zemrës. Pirja e 20 cigareve në ditë pengon trupin nga përfitimi i afro 15 % të hemoglobinës, e cila është lëndë kryesore për formimin e eritrociteve të gjakut, (*U.S. Department of Health and Human Services 2004*).

Personi i cili konsumon duhanin është i rrezikuar nga sëmundjet e kancerit të buzëve, gojës, laringut, mushkërive etj. Gjithashtu duhanpirësi i ekspozohet arteriosklerozës në trup, kryesisht në arteriet e zemrës dhe të trurit, gjë që shkakton infarktin e zemrës apo të trurit, duke çuar në paralizë apo vdekje të papritur.

Duhanpirja shkakton edhe dobësimin e oreksit për ushqim, inflamacione kronike të mukozës së stomakut dhe ndihmon në formimin e ulçerës në lukth. Gjithashtu dobëson aftësitë seksuale pasi dëmton qendrat nervore të cilat e rregullojnë procesin seksual.

Duhanpirësi i ekspozohet lodhjes së shpejtë dhe paaftësisë së koncentrimit, për shkak ndikimit të materieve helmuese që gjenden në duhan në sistem nervor dhe atë muskulor, kurse te nënat shtatzëna shkakton edhe prapambetje mendore tek fëmijët dhe çrregullime fizike të embrionit. Kërkuesit shkencor nga universiteti i Kalifonisë Jugore tërheqin vëmendjen se adoleshentët që pijnë duhan kanë 4 herë më shumë mundësi të sëmuren nga astma bronkiale (*Davies D. et al., 2003*).

Helmimi me nikotinë mund të jetë akut dhe kronik. Nikotina mund të futet në organizëm me thithjen e grimcave të vogla të pluhurit, përpos pirjes së duhanit, ndërsa eliminimi i saj nga organizmi bëhet përmes urinës, djersës dhe pështymës. Dihet se nikotina është helm i sistemit nervor, i cili në fillim shkakton efekt ngacmues, ndërsa më vonë ka efekt paralizues megjithatë është vërtetuar se ka edhe efekt të lehtë irritues në mukoza.

Rastet e rënda të helmimit me nikotinë mund të çojnë deri në humbje të vetëdijes, paralizës së zemrës apo qendrës për frymëmarrje (*Davies D. et al., 2003*).

Duhani dhe gazrat të cilat lirohen gjatë djegies janë shkaktar të rëndësishëm të kancerit. Te meshkujt rritja e kancerit është si rezultat i konsumimit të duhanit paralelisht me numirn e cigareve dhe gjatësisë kohore të pirjes së duhanit.

Në letrën e cigares është gjetur selen, po ashtu është gjetur 3-4 benzipiren, dioksidi i arsenit, etj., dhe dihet se duhani është shkaku i shfaqjes së kancerit bronkial. Kjo është konstatuar nga shumë hulumtues. Nga hulumtuesit janë nxjerr shumë hulumtime që vërtetojnë efektin kanceroz të duhanit.

1. Pirja e duhanit rrënjësisht ka të bëjë me shfaqjen e kancerit bronkial.
2. Pirja e duhanit është me e rrezikshme se faktorët e tjerë kanceroz.
3. Rreziku i paraqitjes së kancerit rritet me zgjatjen e kohës së pirjes së duhanit në proporcion me numrin e cigarëve të konsumuara.
4. Rreziku i paraqitjes së kancerit te ata individë që e ndërrojnë duhanin në proporcion me ata që konsumojnë të njëjtin duhan.
5. Tymi i duhanit nuk është kanceroz, por ai përmban substanca me efekt kancerogjen si arsen, kalium radioaktiv dhe disa substanca të panjohura, të cilat krijohen në zonën e djegies ku temperatura arrin në 500-700 °C.

A **B**

Fig 4. Dallimet mes mushkërive (A) mushkëritë që kanë kansumuar duhan dhe (B) mushkëritë e shëndosha te personat që nuk kanë konsumuar duhan.

1.4 NDOTËSIT E AJRIT SHKAKTAR TË KANCERIT NË KOSOVË

Sipas një statistike rreth 700 mijë Kosovarë inhalojnë gazra toksik që lirohen nga termoelektranat Kosova A dhe B (si p.sh. SO_2, CO, NO_X, etj.). Disa matje të kryera në vitin 2005 tregojnë se vetëm Kosova B1 emeton pluhur SO_2, NO_X, me përqendrime më të larta se limitet e standardeve Evropiane. Për pluhurin, vlera maksimale e lejuar tejkalohet për 10 herë për NO_X, kurse për SO_2 për 2 herë. Situata është shumë dramatike në Kosovën A. Vetëm njëri nga 5 blloqet e Kosovës A tejkalon me 74 herë më shumë limitet Evropiane sa i përket lirimit të pluhurit. Monitorimi i cilësisë së ajrit në Mitrovicë në disa pika monitoruese e realizuar sipas programit të OBSH-së dhe

monitoruar nga IHMNK-së tregon se vlera maksimale e lejuar e pluhurit total të depozituar është tejkaluar në 4 pika monitoruese. Cilësinë e ajrit në qytetet Prishtinë, Obiliq, Fushë Kosovë dhe fshatrat përreth e rrezikojnë edhe pluhurat që i bartin erërat nga depozitimi i hirit të termoelektranës së Kosovës në Obiliq, e cila gjendet pak kilometra larg Prishtinës. Veçanërisht janë të rrezikuar banorët e fshatit Dardhishtë që gjendet në afërsi të Deponisë së hirit të termoelektranave të Kosovës. Disa hulumtues incidencën e sëmundjeve respiratore, onkogjene etj., tek banorët që jetojnë afër termoelektranës si dhe punëtorët që punojnë në termoelekranat e lidhin me emisionin e ndotësve nga termoelektranat e Kosovës A dhe B. Sa për ilustrim po e përmendim se analizat kimike-gamaspektroskopike të hirit dhe partikulave që lirojnë nga termoelektranat e Kosovës, kanë treguar se përmbajnë më se 40 elemente në gjurmë, duke përfshirë edhe arsenin si dhe 10-12 radionukleide si urani, radiumi etj.

Si burim i ndotjes së ajrit në Kosovë është edhe trafiku. Pas luftës në Kosovë janë futur 215 mijë automjete të rregjistruara si dhe veturat e UNMIK-ut dhe KFOR-it që përfaqsohen me 15-20% të numrit të përgjithshëm të numrit të automjeteve. Çdo automjet kontribon në ndotjen e ajrit me blozë, CO, hidrokarbure, Pb, NOx etj. dhe të gjitha këto substanca të liruar ndikojnë direkt tek mushkëritë, meqenëse mushkëria është direkt e lidhur me ambientin e jashtëm.

Kryesisht monitorohet përqendrimi i SO_2, blozës dhe pluhurit nga IHMK, INKOS-si dhe IKSHP. Kohën e fundit IHMK po monitoron pluhurit total të depozituar, materiet e patretura, materiet e tretura (mg/(m^3-d), kloruret, sulfatet (mg/l) si dhe vlerën pH. Këto matje tregojnë se në gjashtëmujorin e parë të vitit 2008 parametrat e lartpërmendur, në pikën monitoruese IHMK nuk i tejkalojnë VML (vlerat mesatare të lejuara). Nuk ka të dhëna për monitorimin e H_2S, O_3, fenoleve.

Trekëndëshi Mitrovicë–Obiliq-Gllogovc ka qenë dhe mbetet burim kryesor i ndotjes së ajrit në Kosovë. Për shkaqe të justifikueshme, pas luftës 78% të investimeve janë kryer në këtë trekëndësh. Nga reparte industriale dhe termoenergjetike të instaluara në këtë zonë, shkarkohen në ajër pa ndonjë kontroll qindra-mijëra tonë dioksid të sulfurit (SO_2), okside azoti (NOx), amoniak (NH_3), ozon (O_3), pluhura, tym, plumb (Pb), kadmium (Cd), radionukleide, dioksinë etj.

Koncentrimi i SO_2 në ajër në rajoni Obiliq-Prishtinë është më i ulët se në Mitrovicë, sepse pluhuri fluturues që lirohet nga termoelektranat e Obiliqit absorbon dhe neutralizon SO_2 në këtë rajon. Mos aplikimi i masave për mbrojtjen e mjedisit gjatë aktiviteteve industriale dhe termoenergjetike në këtë trekëndsh, ka reflektuar ndikime të mëdha në mjedis dhe pasojat e tyre nuk janë rehabilituar sot e kësaj dite.

Aktualisht ndotësit më të mëdhenj të ajrit në Kosovë janë Termoelektranat e Kosovës. (*Halili F. 2005*)

1.5 KIMIOTERAPIA

Është një nga mënyrat e mjekimit të kancerit të mushkërive (*Armstrong D.K. et al. 2006*). Qëllimi kryesor i kimioterapisë është shkatërrimi i të gjitha qelizave malinje, dhe i gjithë arsenali i substancave antineoplastike është drejtuar në ndërprerjen e shumimit të qelizave malinje (pengimin e sintezës së ADN-së të qelizave kancerogjene) dhe shkatërrimin e tyre (*Freter C.E. & Perry M.C.2008*). Nëse mbetet një qelizë e vetme kanceroze pas terapisë, mund të sjellë rikthimin e sëmundjes, kështu që asgjësimi i qelizave kancerogjene duhet të jetë 100% (*Gullatte M.M. & Gaddis J. 2004*).

Karakteristikë e qelizave malinje është ndarja pa kufi dhe e pa kontrolluar e tyre. Citostatikët veprojnë në faza të ndryshme të ciklit qelizor. Zakonisht përdoret terapi citostatike e kombinuar (polikimioterapi), (*Itano J.K. & Taoka K.N. 2005*).

Zgjedhja e citostatikëve për kimioterapinë e kombinuar bëhet në bazë të disa principeve:

1. Në kombinim merren citostatikët që është vërtetuar se kanë efekte të mira antitumorale.
2. Nëse kemi në përdorim disa barna me efikasitet të njëjtë, e zgjedhim atë që ka efekte anësore me të vogla.
3. Çdo citostatik përdoret sipas rajmit optimal të dozimit dhe aplikimit.
4. Kombinimi i citostatikeve duhet aplikuar në intervale të caktuara, intervalet duhet të jenë sa me të shkurtëra, por të mjaftueshme që të rehabilitohen indet vitale si palca kockore etj., (*Kirby J.S. & Miller C.J. 2010*).

Kombinimi i dy a më shumë citostatikëve quhen protokolle. Protokollet nënkuptojnë proceset e standardizuara të aplikimit të citostatikeve në doza dhe intervale kohore të caktuara (*Kusminsky R.E. 2007*).

Protokollet aplikohen në cikle. Ciklet përsëriten çdo 3-4-6 javë. Zakonisht aplikohen 6 cikle, e në disa raste edhe më shumë (*Macklin D.C. 2005*). Në të gjitha mënyrat e aplikimit të citostatikëve, qëllimi është që veprimi i tyre të jetë sa më i madh në masën tumorale, e njëkohësisht të ruhen indet e shëndosha (*Mori T. et al. 2006*).

Citostatikët shfaqin efekte toksike në qelizat e shëndosha kryesisht në ato që ripërtërihen shpejt, si në palcën kockore, në epitelin e traktit digjestiv, mukozën e gojës, folikulën e flokëve etj., (*National Cancer Institute FactSheet, 2011*). Vuajtjet dhe e vjella, të cilat janë shumë të shpeshta, shkaktohen nga veprimi i citostatikëve. Efektet më të rënda toksike të citostatikëve janë në palcën kockore duke shkaktuar dëmtime të renda si: leukopeni, trombocitopeni dhe anemi. Veprim tjetër anësor është se kanë veprim imunosupresiv, ku për pasojë mund të lehtësojnë rrugën për infeksionet e rënda virusale dhe bakteriale që mund të jenë vdekjeprurëse (*Radiological Society of North America and American College of Radiology, 2012)*.

1.6 TOKSICITETI HEMATOLOGJIK

1.6.1 Leukocitet

Leukocitet janë njësi mobile të sistemit mbrojtës të organizmit. Janë qeliza me bërthamë edhe më të mëdha se eritrocitet. Ato kryejnë lëvizje ameboide rreth mureve të enëve të gjakut. Funksioni kryesor i tyre është mbrojtës dhe ai regjenerues i organizmit. Leukocitet (limfocitet B) prodhojnë antitrupa të cilat i shkatërrojnë dhe i eleminojnë toksinat me origjinë proteinike nga organizmi. Antitrupat kryejnë edhe një varg funksionesh të tjera, të cilat në kooperim me imunitetin qelizor ruajnë integritetin e qenieve të gjalla.
Efektet e veta leukocitet i shprehin në indet e lënduara të cilat prodhojnë substancat kimiotaktike. Këto substanca bëjnë tërheqjen e leukociteve drejt indit të lënduar ose dëbimin e tyre nga vendi i lënduar.
Në bazë të prezencës të granulave leukocitet ndahen në:

1) Granulocite
2) Agranulocite

Granulocitet në varësi nga afiniteti i tyre ndaj ngjyrave ndahen në:

a) Neutrofile, janë qeliza që pranojnë edhe ngjyra acide edhe ato bazike.
b) Eozinofile, qeliza që ngjyrosen me ngjyra acide, dhe
c) Bazofilet qeliza këto që ngjyrosen me qeliza bazike

Agranulocitet janë qeliza monomorfonukleare pasi bërthama e tyre nuk përmban segmente siç është rasti me polimorfonuklearet. Në agranulocite bëjnë pjesë:

a) Limfocitet
b) Monocitet

Limfocitet gjenden në gjak në formë të limfociteve të mëdha dhe të vogla. Limfocitet e mëdha kanë bërthamë të rrumbullakët të mbushur me kromatinë, kurse limfocitet e vogla kanë bërtham të rrumbullakët me kromatin të dendur.
Monocitet kanë bërthamë jo të rregullt në formë veshke dhe rrallë kanë formë ovale, nëse ngjyrosen citoplazma merr ngjyrë të përhirtë në të kaltërt. Rritja e numrit të leukociteve quhet **leukocitozë**, kurse zvogëlimi i numrit te tyre quhet **leukopeni**.

Toksiciteti hematologjik është faktor limitues i rëndësishëm në shumicën e protokolleve kimioterapeutike. Leukopenia është në shumicën e rasteve efekti më i pa dëshiruar i veprimit të citostatikëve. Ndodh pas 4-7 ditëve, dhe rreziku më i madh i infeksionit është kur numri i leukociteve zvogëlohet nën 2000/mm^3, si rezultat i kimioterapisë. Nëse për shkak të leukopenisë ndodh ndonjë infeksion, atëherë duhet të ndërpritet kimioterapia deri në përmirësimin e gjendjes së të sëmurit.

1.6.2 Eritrocitet

Masa e saktë e eritrociteve rrallë është e nevojshme, por nëse na duhet, bëhet me okular të mikrometruar.

Me eksperiencë mjeku ekzaminues është në gjendje të gjykojë kur eritrocitet janë normocite, mikrocite apo makrocite. Për ato që kanë pak eksperiencë, përmasat e eritrociteve mund të krahasohen me ato të limfociteve të vegjël që kanë një rrip të ngushtë citoplazme dhe një bërthamë të rrumbullakët bazofile, me përmasa 6-9 µm. Një mënyrë tjetër krahasimi është marrja e një strishoje gjaku normal të mbuluar me lamelë, mbi të cilën hedhim një pikë gjak dhe e ekzaminojmë direkt mbi ketë lamë.
Anizocitoza- është variacion i përmasave të eritrociteve në një strisho të dhënë.
Normocitet- janë eritrocitet me diametër 6-8 µm.
Makrocitet- janë eritrocite me diametër më të madh nga norma. Ato ose janë eritrocite të reja, të nxjerra nga palca në qarkullim të papjekura për shkak të shtimit të eritropoetinës, ose janë qeliza defektoze për shkak të defiçiencës së vitaminës B12 ose acidit folik, ose më rallë të sëmundjeve të mëlçisë ose të gjendjeve të hipotireozave.
Mikrocitet- janë eritrocite më të vogla nga norma. Shkak i tyre është defiçenca e hekurit. Në këtë rast eritrocitet janë hipokrome. Gjithashtu mikrocitet gjenden dhe në talasemi dhe në sindromën talasemike.

1.6.3 Forma e eritrociteve

Eritrocitet kanë forma të ndryshme dhe në bazë të kësaj ato mundë të jenë:

- *Poikilocitoza*- është variacion i formës së eritrociteve. Prania në gjak e eritrociteve me formë jonormale, është me rëndësi të madhe diagnostike.
- *Buer cells*- janë eritrocite me kufij të ç'rregullt (polimorfe). Ato mund të shihen në strishon e gjakut të pacientëve me uremi, ulçer peptike hemoragjike dhe kancer (karcinom) metastatike.
- *Eritrocite me formë pike loti*- shihen në strishon e gjakut të personave te të cilët kryhen eritropoezë ekstramedulare, ose në të cilët palca është e zëvendësuar me ind fibroz ose tumore.
- *Schistocitet*- janë fragmente apo pjesë eritrocitesh që gjenden në strishon e gjakut të pacientëve me anemi hemolitike të rëndë, veçanërisht në ato që kanë hemolizë intaravaskulare. Gjithashtu ato shihen në pacientët me karcinomë metastatike dhe anemi hemolitike mikroangiopatike.
- *Helmet cells*- kanë pamje e helmetave. Ato gjenden në gjakun e atyre pacientëve që janë me zëvendësim të valvulave dhe të atyre që janë me sindromë defibrinues. Ato janë një formë e shisociteve.
- *Akantocitet*- janë eritrocite që duken si me gjemba. Vërehen në sëmundjen kongjenitale të quajtur akantocitoza hereditare. Këto pacientë vuajnë nga defiçenca e beta lipoproteinës dhe mund të kenë anemi hemolitike. Raporti lecitinë/sphigmomyelinë në membranën eritrocitare është i invertuar.
- *Sferocitet*- janë eritrocite të vogla të rrumbullakta, të ngjyrosura dendësisht dhe pa zonën qëndrore të zbehtë. Takohen në sferocitozën hereditare dhe në aneminë hemolitike të shkaqeve të ndryshme, veçanërisht nga anemia hemolitike autoimune.

- *Eliptocitet*- janë eritrocite me formë elipsi. Takohen në eliptocitozën kongjenitale. Pacientet me këto qeliza mund të kenë ose jo anemi hemolitike.
- *Makro-ovalocitet*- janë eritrocite të mëdha ovale, në të cilat mungon zona qëndrore e zbehtë. Takohen në deficiencat e vitaminës B_{12} dhe të acidit folik.
- *Target cells*- ngjajnë me figurat e qitjes dhe në mënyrë klasike shihen në strishot e gjakut të personave me talasemi apo në sindromën me hemoglobinë C. Ato mund të shihen dhe në gjakun e pacientëve me sëmundje të mëlçisë, drepanocitozë, apo në defiçencën e hekurit dhe në strishot nga pacientët me splenektomi.
- *Drepanocitet*- kanë formë drapri. Shihen në gjakun e pacientëve me sëmundje hemozigotë me drepanocitozë, nëse gjenden në kushte anoksie (duke vënë një bandë rreth gishtit në të cilën do të merret gjaku prej nga do të merret ky gjak).
- *Stomatocitet*- janë eritrocite me zonën qëndrore të boshatisur. Ky defekt është rrjedhojë e shtimit të permeabilitetit të joneve Na dhe K dhe shtimi të nxjerrjes jashtë të kationeve. Kjo çon në përmbajtjen të lartë të joneve Na dhe të ulët të joneve K brenda qelizave. Ky defekt shihet në pacientët me anemi hemolitike.

Stomatocitet shihen në pacientët me anemi hemolitike familiare. Por këto qeliza mund të shihen dhe në një grup heterogjen të anemive hemolitike (*Çeka Xh. 2010*). Anemia si pasojë e kimioterapisë nuk vërehet në 60-90 ditët e para. Transfuzioni i gjakut jepen te rastet e gjakderdhjes dhe te anemia simptomatike (kur hemoglobina është nën 7 g%.

1.6.4 Trombocitet

Trombocitet ose pllakëzat e gjakut të granuluar, janë pa bërthamë dhe formohen nga qeliza amë megakariocite në palcën kockore. Në çdo milimetër kub gjenden 150-300 mijë tromobocite dhe janë me madhësi 2-4µm. Funksioni kryesor i tyre është i lidhur me mpiksjen (ngjizjen, kuagulimin) e gjakut.

Granula e trombocitit përmban sasi të madhe të serotoninës, adrenalinës, ADP-së, kalciumit, kaliumit, disa faktor të kuagulimit, enzima të ndryshme, dhe disa produkte aktive biologjike, struktura kimike e të cilave nuk dihet mirë.

Trombocitet ngjiten në vendin e dëmtuar të enës së gjakut, ku nga granulat e trombociteve lirohet serotonona dhe adrenalina të cilat i japin vazokonstruksionin enës së lënduar.

Agregimi i trombociteve është reaksion α-adrenenergjik në kuptim që atë e bllokojnë substancat α-adrenenergjiko-bllokator dhe AMP-ciklike (cAMP).

Prodhimi i trombociteve rregullohet nga substanca që gjendet në qarkullimin e gjakut dhe quhet trombopoetinë. Kjo substancë intensifikon prodhimin e megakariociteve në palcën e kockave.

Ulja e numrit të trombociteve quhet trombocitopeni ndërsa rritja trombocitozë.

Trombocitopenia (si pasojë e kimioterapisë) ndodh pas dy javëve. Rreziku i gjakderdhjes është më i madh kur numri i trombociteve është 50000/mm^3 e kjo gjakderdhje saktësisht ndodh kur numri i tyre arrin në 20000/mm^3

1.6.5 Hematokriti

Është vëllimi i eritrociteve në një mostër të dhënë gjaku pas centrifugimit të kësaj mostre dhe shprehet në % të vëllimit eritrocitar.
Hematokriti nuk mat tërë masën eritrocitare, por në mungesë të hemodiluimit ose hemokoncentrimit përbën një korrektim të mirë. Është padyshim një vlerësim më i përshtatshëm se sa përcaktimi i hemoglobinës dhe i numrit të eritrociteve.
Hematokriti mund të japë informacion për vëllimin e eritrociteve në një vëllim të dhënë gjaku. Ngjyra e plazmës flet për praninë e bilirubinemisë, hemoglobinës ose hiperlipemisë.
Byffy coat (shtresa ndërmjet eritrociteve dhe plazmës) mund të tregojë për praninë e leukocitozës ose trombocitozës, kur ajo zë më tepër se 1 % të tërë vëllimit të mostrës së gjakut të marrë.
Byffy coat e marrë nga hematokriti mund të përdoret për të bërë strisho gjaku për formulën leukocitare në një mostër të dhënë gjaku në rastet me leukopeni ose për të përcaktuar qeliza jonormale të pranishme në mostrën e dhënë të gjakut. Ka dy metoda për përcaktimin e hematokritit. Metoda e parë është makrometoda e rekomanduar nga Wintrobe. Metoda tjetër është mikrometoda.
Mikrometoda kur kryhet me paisjet komerciale të nevojshme ka avantazhin që të jetë e thjeshtë në realizim është shumë e shpejtë dhe mjaftë e saktë (*Çeka Xh. 2010*).

1.6.6 Hemoglobina

Hemoglobina është një proteinë e përbërë (kromoproteinë) nga një pjesë e natyrës proteinike, siç është globina (si proteinë e thjeshtë) dhe një grupi me natyrë joproteinike që quhet grup prostetik në këtë rast si grup prostetik është hekuri. Eksistojnë tri lloje apo tipa të hemoglobinës ku natyra e tyre te njeriu ndryshon në varësi nga periudha e jetës embrionale dhe fetale. Hemoglobina është një proteinë e ndërtuar prej 4 unazave të pirolit ku në qender është i vendosur hekuri. Ky i fundit i jep ngjyren e kuqe gjakut dhe është faktori kryesor i shkëmbimit të gazrave në organizmin e njeriut.
Në bazë të strukturës së brendshme të molekules së hemoglobinës është percaktuar edhe pesha molekulare e saj (4 vargje polipeptidike, 2 alfa dhe 2 beta) dhe ferroporfirina).
Veçori karakteristike e hemoglobinës është aftësia e saj për të lidhur në mënyrë të kthyeshme oksigjenin duke formuar një formacion të quajtur oksihemoglobinë.

1.7 ANALIZAT BIOKIMIKE DHE MARKUESIT TUMORALË

1.7.1 Urea

Urea ndryshe e njohur edhe si karbamid, është një komponim kimik dhe faktikisht është një mbetje që prodhohet nga trupi pas metabolizmit të proteinave. Në mënyrë natyrale komponimi prodhohet kur mëlçia zbërthen proteinat ose aminoacidet dhe veshkat e transferojnë urenë nga gjaku në urinë. Azoti i tepërt largohet nga trupi përmes uresë. Një person mesatarisht ekskreton (nxjerrë) jashtë organizmit rreth 30 gram ure gjatë ditës, kryesisht përmes urinës

Urea ka rolin e saj në organizëm si bartës i mbetjeve të azotit, gjithashtu luan rol në sistemin këmbyes të nefroneve që lejon re-absorbimin e ujit dhe joneve nga urina e ekskretuar. Mjekët mund të përdorin vlerat e uresë që të detektojnë sëmundjet dhe çrregullimet që prekin veshkat, si psh dëmtimi akut i veshkave. Jo çdo herë rritja dhe ulja e vlerave të uresë do të thotë që kemi sëmundje të veshkave. Vlerat e ulëta të uresë hasen gjatë dehidratimit, ndërsat të larta nga marrja e rritur e proteinave. Urea është përbërësi kryesor i urinës.

1.7.2 Kreatinina

Kreatinina është një produkt i mbetjes kimike në gjak, e cila kalon përmes veshkave ku filtrohet dhe eliminohet me urinë. Mbetja kimike është produkt normal i kontraksionit të muskujve. Kreatinina është e përbërë prej kreatinës që është një furnizues energjetik i muskujve. Femrat zakonisht kanë nivele më të ulta të kreatininës krahasuar me meshkujt, sepse femrat kanë më pak masë muskulore-ind muskulor.

Tek të rriturit pa sëmundje të veshkave, meshkujt kanë rreth 0.6 deri 1.2 miligram/deciliter(mg/dl) kreatininë, ndërsa femrat nga 0.5 deri 1.1 mg/dl kreatininë.

Në përgjithësi vlerat e kreatininës mbesin të pandryshuara nga dita në ditë pasi masa muskulore mbetet e njejtë.

Vlerat e kreatinines mund të jenë më të ulëta se normalisht tek njerëzit e moshuar, te ata me kequshqyerje ose te ata që janë vegjetarian.

1.7.3 Glicemia

Është koncentrimi i glukozës në gjak, zakonisht shprehet në milligram për decilitër (mg/dl). Glukoza është burimi më i rëndësishëm i energjisë metabolike për shumicën e qelizave, e posaçërisht për disa qeliza (p.sh neuronet dhe eritrocitet), të cilat në përgjithësi janë të varura nga ajo. Truri që të funksionojë normalisht kërkon furnizim të qëndrueshëm me glukozë. Koncentrimet e glukozës më pak se 2.6 mg/dl ose më të mëdha se 20 mg/dl sjellin gjendje si konfuzion, humbje të vetëdijes dhe konvulzione ose ngërçe. Disa hormone janë të përfshirë në rregullimin e metabolizmit të glukozës si insulina dhe glukagoni që sekretohen nga pankreasi.

1.7.4 Vlerësimi i rezultateve të kimioterapisë

Tek të sëmuret me kancer të mushkërive rezultatet e mjekimit vlerësohen si më poshtë:

1. Remision i plotë i sëmundjes– mungesa e simptomeve të sëmundjes të hasura më parë. Treguesi kryesor i remisionit të sëmundjes është koha e mbijetesës pa shenja të relapsit të sëmundjes, pas mbarimit të terapisë.
2. Remisioni i pjesërishëm i sëmundjes është definuar si reduktim i masës tumorale mbi 50%.
3. Sëmundja stabile– kur rezultatet e mjekimit janë në mes të regresionit të pjesërishëm dhe progresionit të sëmundjes.
4. Progresion i sëmundjes- mos sukses i plotë i terapisë.

1.7.5 *Citostatikët dhe dozimi i tyre*

Ekzistojnë shumë lloje të citostatikëve që përdoren në fushën e mjekësisë me qëllim shkatërrimin e ADN-së së qelizave kanceroze (*Ruiz M.E. et al. 2011*), por gjatë hulumtimit tonë në QKUK (Qendra Klinike Universitare e Kosovës) në Prishtinë kemi përdorur kombinimi e:

-**Carboplatin** 300-365mg/m2 (sipas AUC) cikli çdo 3-4 javë

-**Cisplatin** 20mg/m2 dite x 5 ose 100-200mg/m2 çdo 3-4 javë

Agjentët kimioterapikë të kancerit janë gjërësisht të kategorizuar në medikamente "shenjë" dhe "citotoksike". Medikamentet shenjë aktivizohen duke prishur rrugët specifike të kancerit, për shembull duke inhibuar onkogjenët që kodojnë kinaza. Medikamentet citotoksike në shumicën e rasteve janë zbuluar gjatë ekzaminimit të aktivitetit të vrasjes së qelizave kanceroze ose gjatë njohjes së rrugëve metabolike të nevojshme për replikimin e ADN-së.

Cisplatina: kimioterapia e kancerit ka filluar nga fundi i vitit 1940 dhe fillimet e vitit 1950, kur u zbulua se klormetina hidrokloride (gaz mustardi), ka veti antitumorale dhe antileukemike. Përfshirja e komponimeve inorganike bazuar në metale, ishte shumë e kufizuar derisa nga Rosenberg dhe Van Camp më 1969 u zbulua aktivitetit potencial antikancerogjenik në disa komponime të platinës.

Cisplatina është medikament kimioterapik, i cili shfrytëzohet për të trajtuar kancerin përfshirë: sarkomën, kancerin e qelizave të vogla të mushkërive (SCLC), tumorin e qelizave gjerminative, limfomave dhe kancerin e vezoreve. Cisplastina bazohet në platinë dhe është medikamenti i parë i zhvilluar në klasin e këtyre medikamenteve. Medikamente të tjera në këtë klasë përfshijnë karboplatinën dhe oksaliplatinën.

Cisplatina njihet edhe me emrin DDP dhe diamminedichloridoplatinum (II) (CDDP).

Cisplatina është molekulë e thjeshtë me vetëm 11 atome. Mënyra e saj e veprimit konsiston: në formimin e kompleksit me platinë brenda qelizës që lidhet me ADN-në; kjo bëhet shkak që qeliza t'i nënshtrohet apoptozës ose vdekjes së qelizës.

Shkencëtarët kinezë kohët e fundit kanë zbuluar së cisplatina indukton formimin e strukturës me laqe (loop structures) dhe kondensimin e ADN-së. Ky proces i atribuohet "lëkundjes termale" të ADN-së.
Hulumtimet e deritanishme kanë dëshmuar se cisplatina lidhet më shpesh me pozicionin N7 të purinave (adeninë dhe guaninë) dhe me pozicionin N3 të pirimidinëve (citozin dhe timinë).
Disa nga efektet më të rëndësishme të cisplatinës janë:

- inhibimi i replikimit të ADN-së, bllokimi i përgjithshëm i transkriptimit dhe translatimit,
- prishja e mekanizmave riparues, rrugëve të cilave ndërmjetësojnë ciklin qelizor dhe
- sinjalizimin transduksional si dhe induktimin e apoptozës.

1.7.6 NSE (Enolaza Neuron Specifike)

Matjet e NSE-së shfrytëzohen në terapinë monitoruese dhe në progresin e pacientëve me sëmundje tumorale, veçanërisht tek ata me karcinomë të qelizave të vogla (SCLC) bronkiale dhe neuroblastomë. Imunoanaliza "ECLIA" është projektuar për përdorim në analizuesit Elecsys dhe Cobas.
Enzima enolaze glikolitike (2-phospho-D-glycerate hydrolase, KE me peshë molekulare përafërsisht 80 kD), shfaqet në një shumëllojshmëri të izoformave dimerike që përbëhen nga tri nën njësi të ndryshme imunologjike të quajtura α, β, dhe γ, (*Lamerz R. 1998, Ebert W et al., 1994, Ebert W et al., 1996, Butterworth R.J et al., 1996*). Nënnjësia α e enolazës ndodhet në lloje të shumta të indeve tek gjitarët, ndërsa nënnjesia β gjendet kryesisht në zemër dhe në muskulaturën e tërthortë. Izoformat αγ dhe γγ, të cilat janë të referuara si Enolazë Neuron Specifike (NSE) ose γ-enolaza, fillimisht u zbuluan në përqendrime të larta në neurone dhe në qeliza neuro-endokrine, si dhe në tumoret që kanë origjinë prej tyre (*Lamerz R,1998*).
Karcinoma Bronkiale: NSE është përshkruar si shënues i zgjedhjes së parë në monitorimin e karcinomes bronkiale me qeliza të vogla (SCLC), (*Lamerz R. 1998*), ndërsa Cyfra 21-1 është superiore ndaj NSE te karcinoma bronkiale me qeliza jo të vogla (NSCLC), (*Ebert W. et al., 1994, Ebert W. et al., 1996, Vinolas N. et al., 1998*). Përqendrime të ngritura të NSE-së janë gjetur në 60-81 % të rasteve me karcinome bronkiale me qeliza të vogla (*Lamerz R. 1998, Ebert W. et al., 1997*). Për NSE-në ajo nuk ka asnjë lidhje me vendin e metastazës ose metastazën cerebale (*Lamerz R. 1998, Martens P. 1996*), por egziston një korrelacion i mirë me fazën klinike, si p.sh me shpërndarjen e sëmundjes (*Lamerz R. 1998*). Si përgjigjje ndaj kimioterapisë kemi një rritje të përkohshme në nivelin e NSE-së, 24-72 orë pas ciklit të parë të terapisë, si rezultat i citolizës së qelizave tumorale (*Lamerz R. 1998*). Kjo pasohet brënda një jave ose deri në fund të ciklit të parë të kimioterapisë me një rënie të shpejtë të vlerave të serumit (të cilat ishin ngritur para terapisë). Ndërsa në anën e kundërt, ata që nuk iu përgjigjën terapisë shfaqën nivele të cilat janë të ngritura vazhdimisht ose dështojnë të

bien në vlera referente (*Lamerz R. 1998, Fizazi K. et al., 1998*). Pas përdorimit të kimioterapisë, 80-96% e pacientëve kanë vlera normale. Rritje e vlerave të NSE-së

janë gjetur në rastet e rikthimit të sëmundjes. Rritja ndodh në disa raste me një periudhë latente prej 1-4 muajsh, dhe është shpesh eksponenciale (me një kohë dyfish prej 10-94 ditë) dhe lidhet me periudhën e mbijetesës (*Lamerz R. 1998*).
NSE-ja është e dobishme si një faktor i vetëm prognozues dhe si një shënjues i aktivitetit gjatë monitorimit të terapisë dhe rrjedhës së sëmundjes në karcionomën bronkiale me qeliza të vogla: ndjeshmëria diagnostike 93%, vlera parashikuese pozitive 92% (*Lamerz R. 1998, Ebert W. et al., 1997, Fizazi K. et al., 1998*).
Sëmundjet malinje jo-pulmonare tregojnë vlera mbi 25 ng / ml në 22 % të rasteve (të karcinomave në të gjitha fazat). Tumorët e trurit të tilla si glioma, meningioma, neurofibroma, dhe neurinoma herë pas herë shoqërohen nga vlera të ngritura të NSE-së në gjak. Në tumorët primare të trurit ose metastazat e trurit dhe në melanomat malinje dhe feokromocitome, vlera të ngritura të NSE-së mund të ndodhin në CSF (lëngun cerebrospinal).
Përqendrime të rritura të NSE-së janë raportuar për 14 % të karcinomave që janë të kufizuara vetëm në veshkë dhe 46% e karcinomave të veshkave që kanë metastazuar, me një korrelacion me fazën si një faktor prognozues i pavarur (*Lamerz R. 1998, Rasmussen T. et al., 1993*).
Sëmundjet beninje: Përqendrimet të rritura të NSE-së në gjak (> 12 ng / ml) janë gjetur në pacientë me sëmundje beninje të mushkërive dhe sëmundje cerebrale. Vlerat e ngritura, kryesisht në lëngun trunor, janë gjetur në meningjitin cerebrovaskular, encefalitin e shpërndarë, në infarktin cerebral, në hematomën intracerebrale, te dëmtimet në kokë, sëmundjet inflamatore të trurit, epilepsinë organike, shizofreni, dhe sëmundjen e Jakob-Creutzfeld-it (*Lamerz R. 1998, Butterworth R.J. et al., 1996, Cunningham R.T. et al., 1996*).

1.7.7 CYFRA 21-1

Citokeratinat janë proteina strukturale që formojnë nënnjësi të filamenteve epiteliale të ndërmjetme. Deri tani, janë identifikuar 20 polipeptide të ndryshme të citokeratinës. Falë vetisë specifike të shpërndarjes, ato janë shënuesit më të përshtatshem në diferencimin e markueseve në patologjitë tumorale. Polipeptidet e paprekura të citokeratines treten dobët, por në serum mund të zbulohen fragmente të tretshme (*Bodenmueller H. et al., 1994, Bodenmueller H. 1995, Stieber P. et al., 1993*).
Me ndihmën e dy antitrupave specifike monoklonal (KS 19.1 dhe BM 19,21) Cyfra 21-1 ka mundësi të analizojë një fragment të cytokeratinës 19 që ka një peshë molekulare prej përafërsisht 30.000 dalton. Pesë antitrupat anti-monoklonal të cytokeratinës 19 njohin një fragment peptid të cytokeratinës 19. Nuk është vërejtur reagim i tërthortë me cytokeratinën 8 dhe 18. Treguesi kryesor për Cyfra 21-1 është monitorimi i ciklit të tumorit të mushkërive me qeliza jo të vogla (NSCLC), (*Bodenmueller H. 1995, Stieber P. et al., 1993, Ebert W. et al.,1993*).

Cyfra 21-1 ka treguar specifitet të mirë lidhur me sëmundjet beninjë të mushkërive (si pneumonia, sarkoidoza, tuberkulozi, bronkiti kronik, astma bronkiale dhe emfizema), (*Hasholzner U. et al., 1993, Van Dalen A. 1993, Ebert W. et al., 1994*). Vlera pak më të larta (deri në 10 ng/ml) rrallë herë gjenden në sëmundjet beninjë të mëlçisë dhe veshkave.
Nuk egziston ndonjë lidhje me gjininë, moshën apo pirjen e duhanit (*Oremek G.M. et al., 1995*). Shtatzënia gjithashtu nuk ndikon në këto vlera. Diagnoza fillestare e karcinomës së mushkërive duhet të bëhet duke u bazuar në simptomat klinike, imazhit ose procedurat endoskopikė dhe nga gjetjet intraoperative. Prania e një moduli të paqartë në mushkëri së bashku me vlerat e Cyfra 21-1 mbi 30 ng/mL tregon me probabilitet të lartë për ekzistencën e një karcinome primare bronkiale.
Vlerat e rritura të Cyfra 21-1 në serum tregojnë për një fazë të avancuar me prognozë të keqe, (*Van der Gaast A. et al., 1994*). Një vlerë normale ose pak e ngritur nuk përjashton praninë e një tumori.
Një terapi e suksesshme reflektohet me rënien e shpejtë të përqendrimit të vlerave të Cyfra 21-1 në gjak që arrijnë në vlera normale. Nëse vlera e Cyfra 21-1 mbetet konstante apo ulet ngadalë ose minimalisht do të thotë se tumori nuk është larguar plotësisht, ose tregon praninë e tumoreve të shumëfishta me pasoja koresponduese terapeutike dhe prognozuese. Përparimi i sëmundjes shpesh shfaqet më herët duke rritur me shpejtësi Cyfra 21-1.

1.7.8 Antigjeni karcinom-embrional (CEA)

CEA është një markues tumoral për carcinomën kolorektale dhe disa lloje të tjera të tumoreve e ndër ta është edhe karcinoma e mushkërive.
CEA është nje glikoproteinë me një peshë molekulare rreth 200,000 dalton. Ajo, prodhohet nga qelizat gjatë jetës embrionale dhe fetale dhe prodhimi i saj ndërpritet në lindje. Një sasi e vogël e saj mund të haset tek personat e shëndetshëm.
Nivele të rritura të CEA-s mund të gjenden në raste të veçanta të tumoreve (atij të zorrëve, të gjirit dhe tumorit të mushkërive), (*Hernando J.J et al., 1994, Theriault R.L et al., 1989, Moertel C.G et al., 1993*), por gjithashtu mund të haset edhe në sëmundjet jo malinje. Testi VIDAS CEA^{-s} (*Bormer O.P. 1993*), mund të përdoret si një test komplementar (plotësues) për prognozim dhe monitorim terapeutik të pacientëve me karcinomë malinje të diagnostifikuar.

1.8 QËLLIMI DHE OBJEKTIVA E STUDIMIT

Qëllimi kryesor i këtij studimi ka konsistuar në:

1. Në hulumtimin e ndryshimeve hematologjike si eritrociteve, leukociteve, trombociteve, hematokritit, dhe hemoglobinës tek pacientët e hulumtuar.
2. Ndryshimet që ndodhin pas kimioterapisë të këtyre parametrave dhe në stadin e dytë pas kimioterapisë.
3. Ndryshimet e rezultateve të fituara para dhe pas kimioterapisë të parametrave biokimikë si urea, kreatinina, glicemia.
4. Rezultatet e fituara nga markerët tumoral si: CEA, NSE dhe CYFRA 21.1 varësisht nga lloji i kancerit
5. Analiza e një pike e kancerogjenëve organikë dhe inorganikë të tretur në ujë.

Objektiva e këtij studimi mund të përmblidhen:

1. Evidentimi i ndryshimeve të parametrave hematologjikë si pasojë e veprimit të kimioterapisë në zvogëlimin e këtyre rezultateve të fituara.
2. Evidentimi i ndryshimeve të parametrave biokimikë pas përdormimit të citostatikëve.

II MATERIALET DHE METODAT

2.1 MATERIALI BIOLOGJIK DHE PËRGATITJA PËR ANALIZË

Grumbullimi i materialit hematologjik është marrë në klinikën e pulmologjisë pranë Qendrës Klinike Universitare të Kosovës (QKUK) në Prishtinë në periudhën Mars 2011 –Dhjetor 2012. Kampionët janë marrë në epruveta ku në të është shtuar EDTA, me qëllim pengimin e kuagulimit të gjakut, deri në laboratorin klinik hematologjiko-biokimikë Pulsi në-Ferizaj ku janë bërë analizat përkatëse. Janë analizuar 177 pacientë në të tri stadet, në stadin para kimiterapisë, në stadin e parë dhe në stadin e dytë pas kimioterapisë. Në këtë punim kemi hulumtuar ndryshimet në mes të parametrave hematologjik tek individët e ndarë në bazë të rajoneve të Kosoves.
Gjithashtu ne kemi bërë hulumtimin edhe të pacientëve që kanë konsumuar duhan sipas rajoneve dhe atyre që nuk kanë përdorur duhan. Në hulumtimin tonë kemi hulumtuar të dhëna statistikore lidhur me gjininë apo seksin e individëve po ashtu në bazë të rajoneve përkatëse.
Nga 177 individë ne kemi marrë me përzgjedhje të rastit, 160 individë për të analizuar me tumor marker, të klasifikuar sipas llojit të tumorit të mushkërive, 123 me NSCLC dhe 37 me SCLC.
Në këto individë janë analizuar parametrat hematologjikë dhe biokimikë.

2.1.1 Rajonizimi i individëve

Rajonet, në të cilën janë analizuar individët, janë ndarë si më poshtë (**Fig.1**):

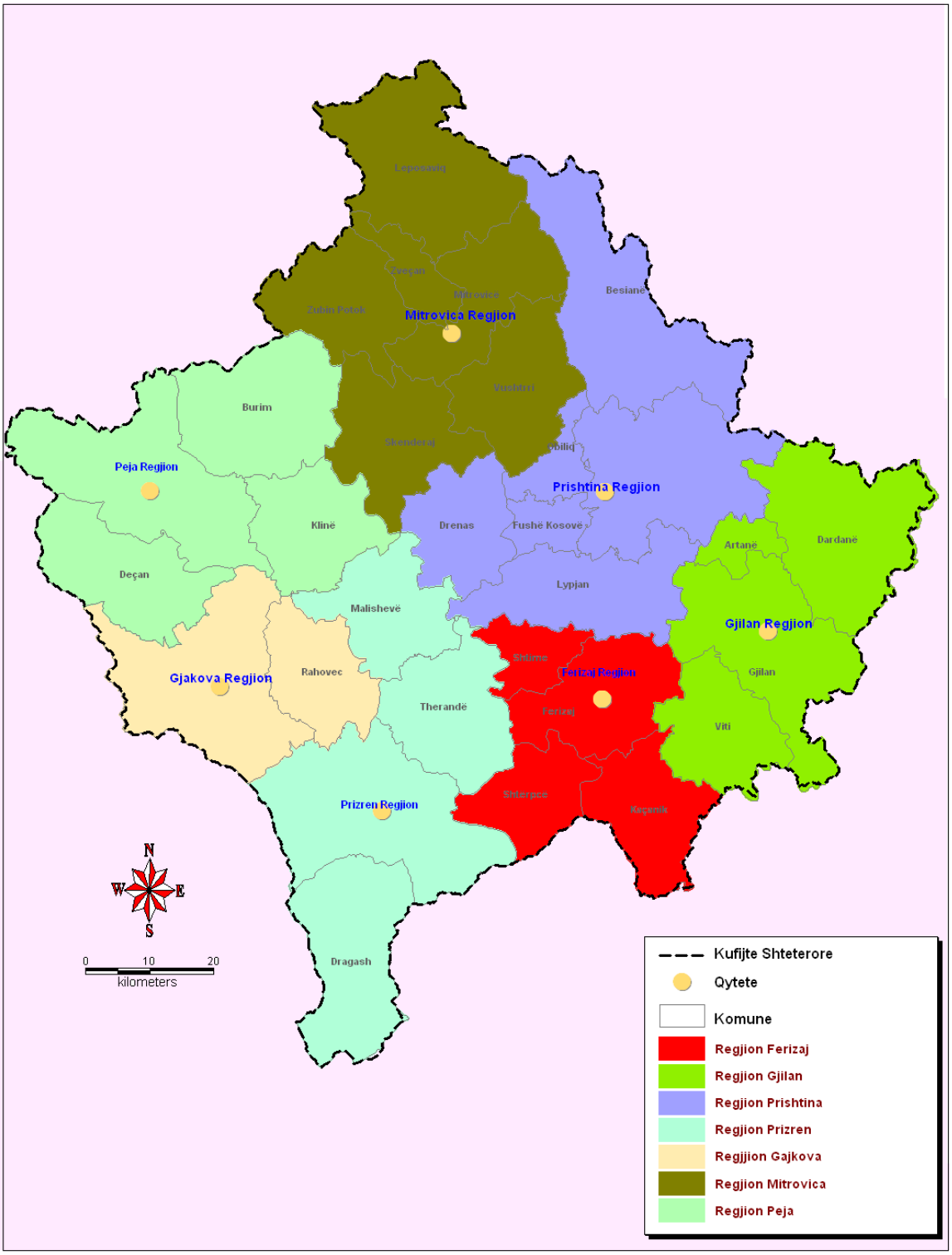
1. Rajoni i **Prishtinës,** ku janë përfshirë komunat: Obiliq, Fushë Kosovë, Lipjan, Drenas, Malishevë dhe Podujevë.
2. Rajoni i **Mitrovicës,** ku përfshihen komunat: Zveçan, Zubin Potok dhe Vushtëri.
3. Rajoni i **Pejës,** ku bëjnë pjesë komunat Burim, Deçan, Klinë.
4. Rajoni i **Gjakovës**, ku përfshihet Gjakova dhe Rahoveci.
5. Rajoni i **Prizrenit**, ku përfshin Therandën, Zhurin, Dragashin, Artanë.
6. Rajoni i **Ferizaj,** ku bëjnë pjesë komunat: Shtime, Kaçanik, Shtërpcë, Elez Han.
7. Rajoni i **Gjilanit**, ku bëjnë pjesë komunat: Viti, Dardanë, Kllokoti, Parteshi.

Duke u bazuar në të dhënat e hulumtuara kemi ardhë në përfundimin se në komunat me më shumë raste me pacientë të sëmurë me kancer të mushkërive dominon Rajoni i Prishtinës dhe kjo arsyetohet me shumë faktorë brenda këtij rajoni.
Duke patur parasysh numrin e individëve kemi bërë krahasimin mes raportit të të gjitha elementeve të gjakut, brenda 7 rajoneve kosovare duke filluar nga eritrocitet.

Analiza e elementëve hematologjike është bërë duke patur parasysh disa kushte:

- Serumi human (duke përfshirë tubat separuese të serumit) ose plazma (heparin natriumi ose heparin litiumi, duke përfshirë edhe tubat separuese) e mbledhur në epruveta qelqi ose plastike. Antikoagulantë të tjerë nuk janë validuar për përdorim.
- Gjatë përgatitjes së mostrës për analizë duhet të sigurohemi që precipitimi është kryer plotësisht. Në disa raste, sidomos ato të pacientëve nën terapi me antikoagulantë apo me trombolitike kërkojnë kohë shtesë për centrifugimin e materialit biologjik. Në këtë rast duhet siguruar që serumi është i lirë nga fibrat apo material tjetër grimcor.
- Nëse analiza e mostrave nuk realizohet në të njëjtën ditë, atëherë ato duhet të ruhen në frigorifer në epruveta primare për një kohë deri në 24 orë në temperaturën 2-8°C. Gjithashtu, ato mund të konservohen në frigorifer në temperaturën -25 ^{o}C deri në 7 ditë.
- Mostrat e përziera rishtazi mbas shkrirjes me shpejtësi të ngadaltë të përzierësit (vorteks) dhe centrifugohen para përdorimit për të larguar materialin grimcor duke siguruar riprodhueshmëri në rezultate. Mundësisht duhet të shmanget përsëritja ngrirje-shkrirja e materialit biologjik.
- Për të minimizuar efektet e avullimit, të gjitha mostrat duhen testuar (mostrat e pacientëve, mostrat e kontrollit, dhe kalibruesit) brenda 3 orësh mbasi ato janë vendosur në pajisjen automatike.
- Duhet të kujdesemi për praninë e bulëzave të ajrit në mostra. Nëse janë të pranishme, ato duhet të largohen para analizimit të mostrës.

Fig.1 Paraqitja e hartës së Kosovës dhe ndarja e saj në Rajone



2.1.2 Matja e parametrave hematologjikë (eritrocitet, trombocitet, leukocitet, hematokriti, dhe hemoglobina) me aparat të tipit automatik-swelab

Matja e hemoglobinës bëhet me metodën cianmethemoglobinike. Matja e leukociteve, eritrociteve dhe leukociteve (18 parametra) bëhet me metodën e ndryshimit të impedancës elektrike. Krahasuar me cell kaunterët e tjerë, SWELAB është aparat i prodhimit Suedez dhe ka këto karakteristika:

- ✓ Dërgimi i mostrave të holluar në kamera bëhet me metodën tangenciale që siguron përzierjen përfekte;
- ✓ Shmang problemet e viskozitetit;
- ✓ Ka sistemin (të diferencuar) DIF me 22 popullata dhe është i tipit të mbyllur.
- ✓ Më këtë sistem numrimi i leukociteve matet 2 herë dhe vlera e marrë është mesatarja e këtyre matjeve.

Ky sistem përdor dy metoda: metodën BASO (metoda që njëkohësisht mat dhe numrin e bazofileve) dhe LMNE (metoda që përcakton vlerat relative dhe absolute të limfociteve, monociteve, neutofileve dhe eozinofileve).
Matja BAS/WBC realizohet pas veprimit të reagentit BASOLITE II kundrejt numrit të përgjithëshëm të leukociteve të matura me metodën e ndryshimit të impedancës.
Metoda LMNE realizohet në kohën që maten limfocitet, monocitet, neutrofilet dhe eozinofilet, sipas 3 principeve: furnizimi hidraulik i dyfishtë; vëllimi qelizave matet me metodën e impedancës; matja e dritës së emetuar në këndin 0 që lejon matjen në përputhjen me strukturën e brendëshme të çdo qelizë dhe absorbancën e saj, ndërkohë që drita e paabsorbuar kalon nëpër hapësirat e materialit bërthamor të çdo qelizë. Kjo njihet si drita e difuzuar. Në kamerën LMNE kalon me rrjedhje tangenciale reagenti EOSINOFIX, që lizon eritrocitet; stabilizon format native të leukociteve; ngjyros bërthamat e eozinofileve për matje në matriks.
Çdo qelizë matet me ndryshimin e impedencës me metodat e absorbancës (citokimia) dhe rezistive (vëllimi). Nga matja me metodën absorbancës dhe rezitive të leukociteve në aksin X zhvillohet matriksi i vëllimit dhe në aksin Y transmisioni optik. Nga studimi i imazhit të këtij matriksi, studiohen 4 popullata qelizore (përveç bazofileve) limfocitet, monocitet, neutrofilet dhe eozinofilet (LMNE). Përveç këtyre janë dhe popullatat LIC: vëllimi i madh dhe shumë granula i shtohet neutrofileve; ALY: mund të ketë dhe disa blaste.

2.1.3 Principi i metodës ancianmethemoglobinike për matjen e hemoglobinës me autoanalizatorin SWELAB

Kjo metodë përdorë avantazhet e dy metodave të mësipërme: konversionin e shpejtë të hemoglobinës në oksihemoglobinë, nuk përdor lëndë të dëmshme, si dhe mat methemoglobinën e mundëshme në gjak.

Gjaku i marrë e holluar dërgohet në kamerën e leukociteve ku shtohet lizant WBC/HGB (për leukocitet dhe hemoglobinën) që pas lizon eritrocitet, rudh trombocitet dhe ruan të pandryshuara membranat e leukociteve. Në këtë kohë hemoglobina konvertohet në methemoglobinë me ngjyrë të kuqe dhe dërgohet në qelizën fotometrike të hemoglobinës (në absorbancë 555 nm).
Kjo absorbancë krahasohet me atë të diluentit para shtimit të mostrës.

2.2 MATJA E PARAMETRAVE BIOKIMIKË

2.2.1 Metoda e përcaktimit të uresë në gjak

Testi enzimatik kolorimetrik. Metoda (Tabacco A.et al., 1979).
Urea hidrolizon në prani të ujit dhe ureazës për të përfituar $NH_4 + CO_2$. Në reaksionin e modifikuar të Berthelot-it joni amonium (NH_4^+) reagon me hypoklorur dhe salicilatin e Na, duke formuar tretësirë me ngjyrë të gjelbërt. Absorbanca matet në λ= 578 nm dhe përqendrimi i uresë në mostër është proporcional me intensitetin e ngjyrës.
Përmbajtja: Reagjenti 1 (shishe 1); R_1- 1000 ml
1) Bufer fosfatike (pH=7.0)--------120 m mol/L
Salicilat Natriumi ----------60 m mol/L
Nitroprusid Na----------5 m mol/L
EDTA----------1 m mol/L
2) Reagjenti 2; R_2- 1000 ml
Bufer fosfatik (pH < 13) ----------120 m mol/L
Hypoklorur Na ----------10 m mol/L
(Kjo përzierje është irituese. Duhet të ruhet larg nga fëmijët. Në kontakt me lëkurë dhe sy duhet shpërlarë me ujë dhe të konsultohet te mjeku.
3) 10 ml enzimë e përqendruar
Ureazë ----------> 500 KU/L
3ml standard
Ure ---------- 80 mg/dl ose 13.3 mmol/L
Acid Na----------0.095 %

Përgatitja e reagjentëve. Reagjenti R_2 dhe standarti janë të gatshëm për përdorim. Reagjenti enzimatik punues R_1 përgatitet ashtu që përmbajtja enzimatike (shishe 3) përzihet me shishen që përmban reagjent R_1 p.sh 1 ml përqendrim enzimatik shtohet në 100 ml R_1.

Stabilizimi i reagjentëve.
Reagjentet e pahapura janë të qëndrueshëm deri në datën e skadencës së shënuar nga prodhuesi. Pas hapjes reagjentët 1, 2, dhe 3 janë të qëndrueshëm 6 javë, nëse ruhen në temperaturë 2-8 ^oC. Duhet pasur kujdes nga kontaminimi i reagjentëve gjatë punës.

Mostrat. Serumi, plazma dhe urinë, përveç plazmës nga antikuagulant heparinë amoni.
Serumi dhe plazma mund të ruhen 3 ditë në 4 ^{o}C, për perioda më të gjata duhet të ngrihen mostrat -20°C.

2.2.2 Metoda e përcaktimit të kreatininit

Reaksioni–Jaffa. Testi kinetik, kolorometrik-fotometrik. Metoda (*Allston C.A.1993, Newman D.J. & Price C.P. 2001*).
Në tretësirën alkalike kreatinina formon një kompleks të ngjyrosur ngjyrë portokalli në të kuqe pas reaksionit me acid pikrik. Absorbanca e këtij kompleksi të ngjyrosur është proporcionale në përqendrimin e kreatininit në mostër.
Principi (*Butler A.R. 1975, Vasiliades J. 1976*)
Kreatinia + acidi pikrik --------> kompleks pikrat-kreatinina
Përmbajtja e reagjentëve
1.--------1x100ml acid pikrik ----------26 mmol/l
2.--------1x100ml hidroksid natriumi ----------1.6 mol/l
3.--------1x25ml standard kreatinina ----------2mg/dl ose 176.8µ mol/L

Pregatitja e reagjentëve.
Hidroksidi i natriumit hollohet me ujë distiluar në proporcion 1+4. Shishe e acidit pikrik përzihet me hidroksidin e natriumit të holluar më parë, në proporcion 1+1. Kjo përzierje paraqet reagjentin punues. Standardi është i pregatitur për punë:

Stabiliteti i Reagjentëve.
Reagjentët janë stabil deri në afatin e skadencës të shtypur nga prodhuesi nëse ruhen në temperaturë 15 deri në 25 ^{o}C.
Mostrat (*Tietz N.W. 1995*). Serum i plazmë të heparinizuar ose urinë; duhet shmangur hemoliza.
Stabiliteti: 24 orë në temp 2 ^{o}C-8 ^{o}C
Urina duhet të holluar me ujë të destiluar në proporcion 1+49

2.2.3 Përcaktimi i glukozës në gjak

Metoda kolorimetrike enzimatike. Principi (*Sacks D.B. 2001, Dods R.F. 2003*).
Në reaksionin e Trinderit 1 dhe 2, glukoza oksidohet në D-glukanat nga glukoza oksidaza (GOD) me formimin e peroksidit të hidrogjenit. Në prezencë të peroksidit (POD), një përzierje e fenolit dhe 4-aminoantipirinës (4-AA) oksidohet nga peroksidi i hidrogjenit, që formon një ngjyrë të kuqe që është proporcionale me koncentrimin e glukozës në mostër.

$$\text{B-D-Glukoza} + H_2O + O_2 \xrightarrow{\text{GOD}} \text{D-Glukanat} + H_2O_2$$

$$4AA + Fenoli \xrightarrow[POD]{H_2O_2} Kuinoneimin + H_2O$$

Përbërja e Reagentit R_1
Monoreagenti. Buferi i Fosfatit 100ml/L pH 7.5,
glukozë oksidaza > 10 KU/L , peroksidaza > 2 KU/L, 4-aminoantipirina 0.5 mmol/L.
CAL Standardi i Glukozës. Glukoza 100 mg/dl (5.55 mmol/L).
Standardi primar i matriksit organik. Vlera e koncentrimit është e gjurmueshme sipas Materialit Standard të Referencës 917b (*Tietz N.W. 1995*).

Ruajtja dhe Stabiliteti.
Të ruhet ne temperaturë 2-8 ^{o}C. Të gjithë përbërësit e set-it të paisjeve janë stabile deri më datën e skadimit të cekur në mbishkrim. Mos përdor reagentë pas datës së skadimit.
Ruani shishet të mbyllura fortë, të ruajtura (larg) dritës dhe parandaloni kontaktimin (ndotjen) gjatë përdorimit.

Përgatitja e Reagentit.
Monoreagenti dhe standardi janë të gatshëm për përdorim. Kampionët e Gjakut me plazmë dhe heparinë pa hemolizë. Glukoza është stabile deri në 24 orë ne temperaturë 2-8 ^{o}C kur gjaku dhe plazma ndahen brenda 30 minutave nga momenti i marrjes.

Interferencat-Ndërhyrjet
-Lipemia mund të ndikojë në rezultate
-Bilirubina (>10 mg/dL) mund të ndikojë në rezultate
-Hemoglobina (>1 g/L) mund të ndikojë në rezultate
-Barna dhe substanca të tjera mund të ndërhyjnë në rezultat.

Materialet e nevojshme.
-Fotometri ose kolorimetri i aftë për të matur përthithjen në 500 ± 20 nm.
-Inkubator me temperaturë konstante në 37 ^{o}C.
-Pipeta për të matur reagentin dhe mostrat.

2.3 MARKUESIT TUMORAL

Disa markues të gjakut (tumoral) janë faktor potencial prognozues te pacientët me kancere të ndryshme. Sidoqoftë markuesit e gjakut janë të rëndësishëm sepse na japin të dhëna shtesë dhe të pavarura në prognozën e përcaktimit të diagnozës dhe fazës së zhvillimit të kancerit. Prognoza për pacientët me tumor të mushkërive është e keqe, derisa mbijetesa 5 vjecare është 70% te ata që diagnostifikohen herët (faza I), bëhet në

mënyrë progresive, me avancimin e sëmundjes, fazava II, III dhe në fazën e IV. Fatkeqësisht shumica e pacientëve me tumor të mushkërive kanë stade të avancuara kur diagnostifikohen. Markuesit tumoral kanë struktura të ndryshme kimike dhe mund të jenë me natyrë enzimatike, hormonale, proteinike, karbohidratesh, glikoprotenike etj.

Në këtë studim janë shqyrtuar nivelet hematologjike, biokimike dhe markuesit tumoral tek pacientët me tumor të mushkërive me NSCLC dhe SCLC pas ekspozimit ndaj kimioterapisë me citostatik të gjeneratës së re: cisplatinë dhe karboplatinë.

Grupi i studimit përfshin 160 pacientë të zgjedhur rastësisht. Të gjithë pacientët ishin të konfirmuar më parë me tumor të mushkërive, 123 me NSCLC dhe 37 me SCLC. Mostrat për analizë janë marrë pranë Departamentit të Pulmologjisë në Qendrën Klinike Universitare të Kosovës në Prishtinë. Pas marrjes dhe ruajtjes së mostrave sipas udhëzimëve për marrjen dhe ruajtjen e tyre, analizimi i tyre është kryer brenda ditës. Pacientët janë ndarë në 6 grupe sipas rajoneve të ndryshme të Republikës së Kosovës. Pacientët për nga mosha i kemi ndarë në dy grupe: ata më të vjetër se 70 vjeç dhe më të rinjë se 70 vjeç. Nga 160 pacient, 102 ishin të moshes <70 vjet kurse 58 ishin të moshes >70 vjet. Me NSCLC në moshën <70 vjet u zbuluan 63.7% e pacientëve kurse me SCLC 36,3% pacient. Këta pacientë iu nënshtruan kimioterapisë me cisplatinë dhe karboplatinë në doza terapeutike të rekomanduara çdo 3 javë në 6 cikle. Për të pasur një pasqyrë sa më të saktë dhe monitorimin e gjendjes shëndetësore të pacientëve ne kemi përcaktuar markuesit tumoral (CEA, NSE, Cyfra 21.1.) para dhe pas kimioterapisë.

2.3.1 Parimi i testit CEA

Parimi i testimit konsiston në një metodë sanduiç që zhvillohet në dy faza me një detektim përfundimtar fluoreshent (ELFA-Enzyme Linkt fluorescent Aesi). Pranuesi i fazes solide (SPR) shërben si një faze solide dhe gjithashtu si nje paisje pipetuese. Është i lyer me imunoglobulina monoklonale anti-CEA në moster. Të gjitha hapat e testimit kryhen në mënyrë automatike nga instrumenti. Pas hollimit mostra inkubohet me SPR, i cili tregon prezencën e antigjenit të CEA-s në mostër. Hapi i parë i larjes eliminon komponentët e panevojshëm. Hapi i dytë i inkubimit mandej kryhet me antitrupa poliklonal anti-CEA të shënjuar me fosfatazë alkaline. Përbërja e palidhur mandej eliminohet gjatë hapave të larjes. Gjate hapit përfundimtar të detektimit substrati (4 Methyl umbelliferyl fosfati) qarkullon brenda dhe jashtë SPR-së. Enzima e përbashkët katalizon hidrolizën e këtij substrati në një produkt fluoreshent (4 Methyl umbelliferon), fluoreshenca e të cilit matet në 450 nm. Intensiteti i fluoreshencës është në proporcion me përqendrimin e pranisë së antigjenit në moster. Në fund të testimit rezultatet llogariten në menyrë automatike nga instrumenti në lidhje me kurbën e kalibrimit e cila ruhet në memorje të aparatit e mandej printohet.

2.3.2 Parimi i testit NSE (Enolaza Neuron Specifike)

Parimi sanduiç. Kohëzgjatja totale e shqyrtimit: 18 minuta. Kohëzgjatja totale e përfundimit analitik: 18 minuta (*Kinzel K. et al. 1998*). Në shkallën e parë 20 ml të

mostrës reagojnë me, antitrup monoclonal specifik i NSE-së dhe një antitrup monoclonal i shënjëzuar NSE-e kompleks të rutenit formojnë një kompleks sanduiç (*Jacobi C & Reiber H. 1988*).

Në shkallën e dytë pas shtimit të mikropjesëzave të veshura të streptavidinës, kompleksi bëhet i qartë në fazën e ndërveprimit me biotinën dhe streptavidinën. Përzierja reaguese aspirohet në qelizën matëse ku mikropjesëzat fiksohen në sipërfaqen e elektrodës (*Wolter W. et al., 1996*). Substancat e palidhura mandej hiqen me shpërlarje. Duke aplikuar një ngarkesë elektrike në elektrodë ndodh emetimi i dritës, i cili matet nga një fotomultiplier. Rezultatet përcaktohen nëpërmjet një kurbe të kalibrimit 2-pikëshe dhe një kurbë master të përfshira nëpërmjet barkodit të reagensit, (*Sheppard M.N. et al. 1984*).

Reagjentët duhet të ruhen në temperaturë prej 2-8° C. Reagjentët janë stabil deri në fatin e përcaktuar në paketim, (*Wick M.R. et al. 1982*). Çdo komplet i Cobas e NSE-së përmban një bar kod që përmban të gjitha informacionet e nevojshme specifike për kalibrim (*Simpson S. et al. 1984*).

Për kontrollin e cilësisë, përdoret Cobas Preci Control Markues tumoral 1 dhe 2. Materialet tjera të përshtatshme të kontrollit mund të përdoren si shtesë. Kontrollet për përqendrime të ndryshme të vlerave duhet të kryhen si përcaktues së paku 1 herë në çdo 24 orë. Kur testi është në përdorim, një herë për çdo pajisje dhe pas çdo kalibrimi. Intervale dhe kufijtë e kontrollit duhet ti përshtaten nevojave individuale të çdo laboratori (*Passing H. et al., 1988*). Rezultatet e fituara duhet të jenë brenda kufijve të përcaktuar. Çdo laborator duhet të vendosë masa korrigjuese në rast se vlerat janë jashtë kufijve të përcaktuar.

2.3.2 Parimi i testit CYFRA 21-1

Në testin imunoanalitik *in vitro* për përcaktimin sasior të fragmenteve të cytokeratinës 19 në serumin dhe plazmën njerëzore. Immunoanaliza "ECLIA" është projektuar për përdorim në analizuesit Elecsys dhe immunoanalizuesit Cobas.

Principi i sanduiçit. Me kohëzgjatje totale prej: 18 minutash. 20 mL e mostrës së citokeratines 19 specifike monoklonale të etiketuar me kompleksin e ruteniumit formojnë një kompleks sanduiç. Pas shtimit të streptavidin mikropjesëzave të veshura, kompleksi bëhet i ngurtë si ndërveprimi mes biotinës dhe streptavidinës. Përzierja reaguese aspirohet në qelizën matëse ku mikropjesëzat në menyrë magnetike fiksohen në sipërfaqen e elektrodës. Substancat e palidhura mandej hiqen me shpërlarje. Duke aplikuar një ngarkesë elektrike në elektrodë ndodh emetimi i dritës intensiteti i së cilës matet nga një fotomultipler. Rezultatet janë përcaktuar nëpërmjet një kurbë të kalibrimit të gjeneruar nga sistemi dhe një kurbë master të përfshira nëpermjet barkodit të reagensit. Çdo komplet i Elecsys Cyfra 21-1 përmban një bar kod që përmban të gjitha informacionet e nevojshme specifike për kalibrim

Reagentët në paketim janë të gatshëm për përdorim në një njësi të pandashme. Informacioni i nevojshëm për funksionimin e duhur lexohet në barkodet respektive të reagentëve. Reagentët duhet ruajtur në 2-8°C deri në skadim të afatit.

Mostrat janë stabile 4 javë në temp 2-8°C, 6 muaj në -20°C dhe mund të ngrihen vetëm një herë (*Guder W.G. et al., 1996*). Është e rekomanduar që mostrat të përzihen me një rrotullim të kujdesshëm ose të vendosen në një mikser rrotullues (max. 5 min). Përzierja e mostrave më gjatë, na jep vlera më të ulëta. Për kontrollin e cilësisë, përdoret Elecsys PreciControl Markues tumoral 1 dhe 2. Për qëllime diagnostike rezultatet e testit gjithmonë duhet të interpretohet së bashku me historinë mjekësore të pacientit, ekzaminimin klinik dhe rezultatet e tjera (0.100-500 ng/ml përcaktuar nga kufiri i poshtëm i zbulimit dhe maksimumi i kurbës). Vlerat nën kufirin e zbulimit janë treguar si <0.100 ng / ml. Vlerat mbi vargun e matjes janë treguar si> 500 ng / ml (ose deri në 1000 ng/ml per 2 mostra të holluara (*Passing H. et al., 1988*).

2.4 ANALIZA E TREGUESVE KANCEROGJEN TË UJIT

Ashtu siç e përmendë më lart lumenjtë e Kosovës çdo ditë po bëhen më të ndotur me kancerogjenë kimikë duke rrezikuar ekzistencën e bimëve dhe kafshëve dhe në të njëjtën kohë duke ndikuar në ndotjen e tokës pjellore të mënyrë të drejtpërdrejtë apo të tërthortë. Nisur nga kjo kemi realizuar një studim cilësor dhe sasior të metaleve të rënda në gjurmë dhe vlerësim të gjendjes ekologjike e ujit në lumin Nerodime, të rajonit të Ferizaj, për muajt qershor dhe nëntor 2012.

Për këtë qëllim janë kryer disa analiza të mostrave të treguesve të cilësisë së ujit në tre pika kampionimi:

- ✓ Pika e parë e kampionimit është pika A_1 (ku lumi kalon nëpër një pjesë të qytetit, para shkarkimit ujërave të zeza);
- ✓ Pika e dytë e kampionimit është pika A_2 (e cila bën pjesë në ujërat e zeza komunale të rajonit të Ferizajt);
- ✓ Pika e tretë e kampionimit është pika A_3 (në të cilën uji i lumit përzihet me mbeturinat e ujërave të zeza nga uji urban).

Përzgjedhja e vendit për marrjen e mostrave është bërë në atë mënyrë per të vënë re ndikimin e shkarkimit të ujërave të zeza nga zonat urbane dhe industrial që ndikojnë në cilësinë e ujit. Marrja e mostrave dhe përpunimi i analizave janë bërë sipas metodave standarde për ujin sipërfaqësor dhe të ndotur.

Analiza e parametrave fiziko- kimikë është kryer në një laborator dhe janë realizuar këto parametra: shpenzimi kimik i oksigjenit, shpenzimet bio-kimik i oksigjenit, fenolet, sasia e vajrave dhe fosforit të përgjithshëm, amoniakut, nitrateve, klorureve, dhe koncentrateve të metaleve të rënda.

Metalet e rënda në të gjitha mostrat janë analizuar me Spektrometri të Absorbimit Atomike (AAS), duke përdorur një instrument Perkin Elmer 370A .

Përbërësit e azotit (NO_2-N, N-NO3, NH4-N) dhe fosforit (PO_4-P) në ujë janë matur duke përdorur fotometër Palintestin 5000 dhe HACH Spektrofotometerin 2010, pasi janë ndjekur metodat standarde të rekomanduara nga APHA (2000).

2.5 ANALIZA STATISTIKE

Analiza e përpunimit të dhënave është realizuar duke përdorur Softuerin Windows, Version 20.0 (*SPSS Inc., Chicago, USA 2012*). Diferencat sinjifikante (të besueshme) midis grupeve të analizuar janë realizuar duke përdorur Analizën e Variancës një faktoriale (ANOVA).

Janë llogaritur dhe statistika të ndryshme përshkruese si mesatraja, deviacioni standart, gabimi standart dhe gjithashtu bazuar në vlerën e $p<0.05$, kemi gjykuan nëse një rezultat i përfituar është i besueshëm apo jo. Kjo në terma statistikor nënkupton nëse është sinjifikant apo jo (*Koni M, 2012*).

III REZULTATET DHE DISKUTIMET

3.1 PËRSHKRIMI I PARAMETRAVE HEMATOLOGJIKË

Eritrocitet janë qeliza, funksioni kryesor i të cilave është transporti i oksigjenit (dhe i gazit karboni) që e sigurojnë nëpërmjet hemoglobinës.
Jetëgjatësia e eritrociteve është 120 ditë. Për shkak se u shterojnë enzimat ato pësojnë hemolizë fiziologjike në makrofaget e sistemit retikuloendotelial. Një pjesë e hekurit që lirohet kapet nga transferrina dhe dërgohet për ripërdorim në palcën e kockave, pjesa tjetër fiksohet në një proteinë (ferritina që përmbanë një pjesë të hekurit). Pjesa proteinike e hemoglobinës degradohet në aminoacide. Katabolizmi i hemit shpie në formimin e bilirubinës. Kjo bilirubinë kapet në mëlçi nga hepatocitet, konjugohet me acidin glukoronik dhe eleminohet me bilën.

Në patologjitë e eritrociteve vendin më të madh e zënë anemitë e cila kjo e fundit vjen zakonisht nga mungesa e acidit folik, vitaminës B_{12} dhe hekurit. Kjo mungesë ndodh kur ato merren me sasi të pamjaftueshme me anën e ushqimeve etj.

Gjatë analizave statistikore të eritrociteve te të sëmurët me kancer të mushkërive, duke analizuar statistikat deskriptive si mesataren, deviacionin standart etj., (tabela 3.1) para dhe pas kimioterapisë kemi fituar rezultate të rëndësishme, ku kemi vërejtur ulje të mesatares në stadin pas kimioterapisë së raundit të dytë. Arsye e kësaj ulje vjen si rezultat i veprimit direkt të citostatikëve në kuptim të shkatërrimit të qelizave kanceroze.

Përpos kësaj të gjitha parametrat e tjerë që nga studimi para kimioterapisë vijnë duke u zvogluar tek individët pas kimioterapisë. Gjithashtu këto parametra zvogëlohen dhe nga stadi i parë në stadin e dytë si rezultat i veprimit direkt të citostatikëve në kuptim të shkatërrimit të qelizave kanceroze. Citostatikët dihet edhe shkencëtarisht se nuk kanë aftësi selektuese, pasi këto të fundit shkatërrojnë edhe qeliza normale funksionale jo kanceroze, duke shkaktuar dhe zvoglimin e numrit të elementeve të gjakut, si leukocitet, trombocitet etj., çka d.m.th se bien të gjitha vlerat pas kimioterapisë si: vlerat e devijimit standard, mesatares etj. Rënia e vlerave të parametrave të gjakut korrespondojnë dhe me studimet e autorëve të tjerë psh. (*Mona E.C. et al., 2011*).

Tabela 3.1. *Statistika përshkruese të pacientëve të sëmurë me kancer të mushkërive para dhe pas kimioterapisë.*

Parametrat e gjakut	*Stadi i kimioterapisë*	*Numri individëve, N*	*Mesatarja* $\bar{Y}$	*Deviacioni standart* s	*Gabimi standart* $s_{\bar{y}}$	*Minimum* Y_{min}	*Maximum* Y_{max}
Eritocite	1	177	4.14	0.61	0.045	3.00	6.21
	2	177	3.78	0.52	0.038	2.56	5.60
	3	177	3.56	0.52	0.039	2.50	4.90
	Total	531	3.83	0.60	0.025	2.50	6.21
Leukocite	1	177	8.6	2.99	0.225	2.50	21.40
	2	177	6.97	2.37	0.178	1.20	18.70
	3	177	6.03	1.66	0.124	2.40	10.30
	Total	531	7.18	2.62	0.113	1.20	21.40
Trombocite	1	177	236.58	99.58	7.484	55.00	513.00
	2	177	200.18	72.95	5.483	80.00	380.00
	3	177	174.42	57.41	4.316	42.00	353.00
	Total	531	203.72	82.50	3.580	42.00	513.00
Hemoglobina	1	177	128.23	20.34	1.529	86.00	192.00
	2	177	115.22	15.47	1.163	79.00	169.00
	3	177	104.41	15.26	1.147	74.00	174.00
	Total	531	115.95	19.73	0.856	74.00	192.00
Hematokriti	1	177	35.99	4.27	0.321	24.10	49.00
	2	177	32.91	4.27	0.321	18.70	44.00
	3	177	30.87	4.33	0.325	17.00	42.00
	Total	531	33.26	4.77	0.207	17.00	49.00

Shënim: 1. Para kimioterapisë, 2.Pas ciklit të parë, 3.Pas ciklit të dytë

Në hulumtimin e leukociteve te të sëmurit me kancer të mushkërive nga të dhënat statistikore të fituara del se pas nënshtrimit të kimioterapisë numri i leukociteve bie dukshëm, bile ka patur raste të pacientëve që numri i leukociteve ka rënë dukshëm sa që për ciklin pasues të kimioterapisë është dashur të merret gjak për pacientët .

Nga tabela 3.1 shihet se të gjitha të dhënat tregojnë se numri i leukociteve pas kimioterapisë vjen duke u zvogluar për shkak të shkatërrimit të këtyre qelizave si pasojë e veprimit të citostatikëve të përdorur (*Aliustaoglu et al., 2010*).
Në shumicën e rasteve janë përdorur citostatikët cisplatinë dhe karbocisplatinë në korrelacion me peshën trupore të pacientit. Këto vlera korrespondojnë plotësisht me punimet shkencore të karakterit ndërkombëtar nga autorët e ndryshëm (*Fathelrahman Mahdi Hassan & Eman A. Weeda, 2010, Saumitra Biswas et al., 2010*).
Gjatë analizave shkencore dhe hulumtimit kemi të dhënat e fituar të pacienteve të hulumtuar me kancer të mushkërive para dhe pas kimioterapisë, ku po ashtu kemi dallime në rezultatet e fituara sikurse edhe të dy parametrat e hulumtuar më lartë (eritrociteve dhe leukociteve). Ulja e vlerave të trombociteve në formë graduale pas ciklit të parë ashtu edhe pas ciklit të dytë të kimioterapisë, shërben si indikator i ndikimit të citostatikëve në qelizat kancerogjene por edhe në ato të shëndosha, pasi siç kemi theksuar edhe më lartë substancat kimioterapike nuk kanë aftësi selektive.
Të dhënat e fituara kemi paraqitur në tabelen 3.1, ku mundë të shohim të gjitha rezultatet si mesatarja,devijimi standard etj., dhe vërejme rënje të të dhënave të këtyre qelizave si rezultat i ndikimit të kimioterapisë
Gjithashtu në tabelën 3.1 kemi të dhënat statistikore të hemoglobinës ku vihet re një zvogëlim i vlerave të hemoglobinës tek këto pacientë para dhe pas kimioterapisë. Pas cikli të dytë koto vlera janë shumë të ulta. Kjo i dedikohet veprimit të citostatikëve, (*Saumitra Biswas et al., 2010*).
Në bazë të të dhënave statistikore të analizuar nga 177 pacientë para dhe pas nënshtrimit të kimioterapisë del se mesatarja, devijimi standard etj., korelon ashtu si d edhe në shumë punime shkencore të autorëve ndërkombëtar (*Mona E. et al., 2011*).

3.1.1 Hematokriti

Hematokriti është matje që përshkruan përqindjen e eritrociteve në mostren e tërë të gjakut. Nëse 30% e vëllimit të përgjithshëm të qelizave të gjakut përbëhet nga qelizat e kuqe të gjakut (eritrociteve) hematokriti është 30.
Hematokriti përdoret për ta kontrolluar aneminë, nëse është i ulët dyshohet në mungesën e hekurit në gjak, si rezultat i mungesës së hekurit gjatë të të ushqyerit ose gjendjeve serioze si gjakderdhja abnormale ose si pasojë e tumorit të zorrës ose të problemeve të tjera shëndetësore. Në rastin tonë është e shprehur si rezultat i ndikimit të citostatikëve gjatë cikleve kimioterapeutike te pacientët e hulumtuar me kancer të mushkërive.

Vlerat normale të hematokritit varirojnë (ose janë të ndryshme) sipas moshës, gjinisë dhe laboratorit që kryen testet. Vlera mesatare për një mashkull të rritur është 40.7-50.3%, ndërsa për një femër të rritur është 36.1-44.3%.

Nga tabela 3.1 shihet qartë sikur se edhe te parametrat e tjerë se nuk kemi ndryshime të mëdha në kuptim të zvoglimit të vlerave të hematokritit, si para ashtu edhe pas kimioterapisë këto ndryshime janë të theksuara por jo me një signifikancë të lartë

duke ditur se nga literaturat e hulumtuesëve të tjerë (*Mona E.C. et al., 2011*), edhe nëse janë të ulta para kimioterapisë duhet të merret gjak në kuptim të plotësimit të imunitetit të pacientit, për tejkalimin të ciklit kimioterapeutik.

Pra në bazë të të dhënave qe kemi duke filluar nga mesatarja e 177 pacientëve del se hematokriti eshtë i ulët por solid për ndërhyrje kimioterapeutike.

3.1.2 Krahasimi i parametrave hematologjikë

Për të analizuar vlerat e parametrave hematologjikë para kemioterapisë, pas ciklit të parë dhe pas ciklit të dytë ne kemi realizuar një analizë variance, në të cilën kampionet janë ndarë në tre grupe (Tab.3.2):

- Grupi i parë para kemioterapisë;
- Grupi i dytë pas ciklit të parë të kimioterapisë;
- Grupi i tretë pas ciklit të dytë të kimioterapisë

Me anë të programit SPSS, version 20 realizuam analizën e variancës, në përfundim të së cilës prodhuam tabelën ANOVA, siç tregohet në tabelën 3.2.

Nga tabela vihet re se vlerat e Fisherit F_s janë shumë të larta, për pasojë vlerat e sinjifikancës, vlerat e *p* janë 0.0000. Kjo tregon se ka një ndryshim të këtyre vlerave me besueshmëri me probabilitet 100%. Kryesisht këtë ndryshim e shkakton veprimi i kimioterapisë. Efekti më i fuqishëm i këtij ndryshimi është pas ciklit të parë të kimioterapisë.

Tabela 3.2 *Analiza e variancës (**ANOVA**) e parametrave hematologjikë: 1-Para trajtimit, 2-Pas Ciklit parë, 3-Pas Ciklit te Dytë.*

Parametrat hematologjik	*Burimi i variacionit*	*Shuma kuadratike*	*Shkallët e lirisë*	*Variance*	*Vlera e Fisherit F_s*	*Vlera e p*
Eritrocite	Midis grupeve	29.866	2	14.933	49.451	.000
	Brenda grupeve	159.441	528	.302		
	Total	189.307	530			
Hematokriti	Midis grupeve	2345.710	2	1172.855	63.731	.000
	Brenda grupeve	9716.864	528	18.403		
	Total	12062.574	530			
Leukocite	Midis grupeve	579.029	2	289.515	50.094	.000
	Brenda grupeve	3051.550	528	5.779		
	Total	3630.579	530			
Trombocite	Midis grupeve	345333.066	2	172666.533	27.947	.000
	Brenda grupeve	3262186.960	528	6178.384		
	Total	3607520.026	530			
Hemoglobina	Midis grupeve	50375.740	2	25187.870	85.265	.000
	Brenda grupeve	155975.175	528	295.408		
	Total	206350.915	530			

Duke realizuar një ANOVA vetëm me dy grupet e pacientëve:

- Grupi i dytë pas ciklit të parë të kimioterapisë.
- Grupi i tretë pas ciklit të dytë të kimioterapisë.

Është konstatuar se vlerat e parametrave hematologjike nuk janë sinjifikanmtë, pra janë të barabartë statistikisht me probabilitet 100%. Kjo do të thotë se zvogëlimi këtyre parametrave ndodh pas ciklit të parë të kimioterapisë. Vlerat e F_s në këtë rast janë zero, sepse burimi i variacionit midis grupeve është zero. Këto të dhëna paraqiten në tabelën 3.3.

Tabela 3.3 *Analiza e variancës (**ANOVA**) e parametrave hematologjikë: 2-Pas Ciklit të parë, 3-Pas Ciklit të Dytë.*

Parametrat hematologjik	*Burimi i*	*Shuma*	*Shkallët e lirisë*	*Variance*	*Vlera e Fisherit F_s*	*Vlera e p*
Eritrocite	Midis grupeve	.000	1	.000	.000	1.000
	Brenda grupeve	129.035	352	.367		
	Total	129.035	353			
Hematokriti	Midis grupeve	.000	1	.000	.000	1.000
	Brenda grupeve	6417.371	352	18.231		
	Total	6417.371	353			
Leukocite	Midis grupeve	.000	1	.000	.000	1.000
	Brenda grupeve	3152.590	352	8.956		
	Total	3152.590	353			
Trombocite	Midis grupeve	.000	1	.000	.000	1.000
	Brenda grupeve	3490573.785	352	9916.403		
	Total	3490573.785	353			
Hemoglobina	Midis grupeve	.000	1	.000	.000	1.000
	Brenda grupeve	145683.006	352	413.872		
	Total	145683.006	353			

3.2 PËRSHKRIMI I PARAMETRAVE BIOKIMIKË

Parametrat biokimikë të analizuar janë ureja, kreatinina dhe glicemia. Të dhënat përshkruese për këto parametra paraqiten në tabelën 3.4.

Në bazë të të dhënave të fituara në stadin e parë pas kimioterapisë, dhe asaj pas të dytit, vërejmë se shifrat në stadin e dytë janë të rritura. Kjo arsyetohet me faktin se citostatikët që veprojnë në sistemin ekskretiv dhe mundësia e mëlçisë për detoksikim është e kufizuar dhe nuk do të ketë mundësi të detoksikimit total me këtë, si pasojë veshka i është nënshtruar kësaj ngarkese toksikuese dhe dëmtuese (*Tatjana N.A. et al., 2011*).

Tabela 3.4. *Statistika përshkruese të pacientëve të sëmurë me kancer të mushkërive pas cikleve të kimioterapisë në lidhje me parametrat biokimikë. Trajtimi është bërë me citostatikë.*

Parametrat e biokimikë	*Stadi i kimioterapisë*	*Numri individëve, N*	*Mesatarja* $\bar{Y}$	*Deviacioni standart* s	*Gabimi standart* $s_{\bar{y}}$	*Minimum* Y_{min}	*Maximum* Y_{max}
Azotemia	2	177	6.56	1.11	0.083	3.80	12.80
	3	177	7.75	1.21	0.091	5.00	15.10
	Total	354	7.16	1.30	0.069	3.80	15.10
Kreatinina	2	177	85.09	18.61	1.398	7.6.0	140.00
	3	177	107.81	19.54	1.468	51.00	163.00
	Total	354	96.45	22.19	1.179	7.60	163.00
Glicemia	2	177	6.19	3.51	0.264	2.60	48.00
	3	177	6.93	4.07	0.306	3.70	56.00
	Total	354	6.56	3.81	0.203	2.60	56.00

Shënim: 2.Pas ciklit të parë, 3.Pas ciklit të dytë

3.2.1 Azotemia

Urea ndryshe është e njohur edhe si karbamid është një komponim kimik dhe faktikisht është një mbetje që prodhohet nga trupi pas metabolizmit të proteinave. Në mënyrë natyrale komponimi prodhohet kur mëlqia zberthen proteinat ose aminoacidet, pas kësaj veshkët e transferojnë urenë nga gjaku në urinë. Azoti i tepërt largohet nga trupi përmes uresë. Një person mesatarisht ekskreton–nxjerrë jashtë organizmit rreth 30 gram ure gjatë ditës, kryesisht përmes urinës.

Urea ka rolin e saj në organizëm si bartës i mbetjeve të azotit, gjithashtu luan rol në sistemin këmbyes të nefroneve që lejon re-absorbimin e ujit dhe joneve nga urina e ekskretuar. Mjekët mund të përdorin vlerat e uresë që të detektojnë sëmundjet dhe ç'rregullimet që prekin veshkët si dëmtimi akut i veshkëve. Jo çdo herë rritja dhe ulja e vlerave të uresë do të thotë që kemi sëmundje të veshkëve. Vlerat e ulëta të uresë hasen gjatë dehidrimit, ndërsat të larta nga marrja e rritur e proteinave. Urea është përbërësi kryesor i urinës.

Në bazë të të dhënave të fituara në stadin e e parë pas kimioterapisë dhe asaj pas stadit të dytë të kimioterapisë (tabela 3.4), vërejmë se shifrat në stadin e dytë janë të rritura. Kjo arsyetohet me faktin se citostatikët që veprojnë në sistemin ekskretiv dhe

mundësia e mëlçisë për detoksikim është e kufizuar dhe nuk do të ketë mundësi të detoksikimit total. Si pasojë veshka i është nënshtruar kësaj ngarkese toksikuese dhe dëmtuese (*Tatjana N.A. et al., 2011*).

3.2.2 Kreatinina

Në përgjithësi vlerat e kreatininës mbesin të pandryshuara nga dita në ditë, pasi masa muskulore mbetet e njëjtë.
Vlerat e kreatininës mund të jenë më të ulëta se normalisht tek njerëzit e moshuar, tek ata me kequshqyerje ose tek ata që janë vegjetarian.
Nga të dhënat statistikore që nga stadi i parë pas kimioterapisë deri tek stadi i dytë ka ngritje të vlerave të rezultateve të fituara (tabela 3.4). Kjo si vlerë nefrotoksike e veshkëve, i cili ky proces është kyç në ngritjen e rezultateve. Një gjë të tillë e kanë hulumtuar edhe hulumtuesit të tjerë, në të cilën vlerat e tyre janë vlera të përafërta me vlerat tona të kreatininës (*Yesim O. et al., 2007*). Kjo rritje e sasisë së kreatininës, përpos kësaj vjen edhe si rezulatat i ndikimit të kimioterapisë në qeliza dhe efekti i saj (efekti i citostatikut, carboplatinë dhe cisplatinë është i lidhur direkt në ngritjen e vlerave të kreatininës tek pacientët të cilët kanë përdorur këtë substancë kimioterapeutike).

3.2.3 Glicemia

Nga të dhënat e paraqitur në tabelën 3.4, tregojnë se rezultatet e fituara të glicemisë në gjak pas stadit të dytë dhe të tretë janë në rritje. Këtë e dëshmojnë edhe rezultatet e përafërta të autorëve të huaj (*Mona E.C. et al., 2011*). Kjo rritje korrespondon me ndikimin e citostatikëve në pankreas. Dihet se te kanceri i mushkërive, i llojit mikrocelular (kanceri me qeliza të vogla), rrit metabolizmin qelizor dhe afinitetin për glukozen, prandaj tek ky lloj kemi rritje të glicemisë. (*Yesim O. et al., 2007*).

3.2.4 Krahasimi i parametrave biokimikë

Për të analizuar vlerat e parametrave biokimikë pas ciklit të parë dhe pas ciklit të dytë të kimioterapisë, ne kemi realizuar një analizë variance, në të cilën kampionet janë ndarë në dy grupe:

- Grupi i parë pas ciklit të parë të kimioterapisë;
- Grupi i dytë pas ciklit të dytë të kimioterapisë

Me anë të programit SPSS, version 20 realizuam analizën e variancës, në përfundim të së cilës prodhuam tabelën ANOVA, siç tregohet në tabelën 3.5.

Tabela 3.5 *Analiza e variancës (**ANOVA**) e pacientëve të sëmurë me kancer të mushkërive pas cikleve të kimioterapisë në lidhje me parametrat biokimikë. Trajtimi është bërë me citostatikë.*

Parametrat biokimikë	*Burimi i variacionit*	*Shuma kuadratike*	*Shkallët e lirisë*	*Variance*	*Vlera e Fisherit F_s*	*Vlera e p*
Azotemia	Midis grupeve	125.408	1	125.408	92.705	.000
	Brenda grupeve	476.172	352	1.353		
	Total	601.580	353			
Kreatinina	Midis grupeve	45700.827	1	45700.827	125.504	.000
	Brenda grupeve	128176.597	352	364.138		
	Total	173877.424	353			
Glicemia	Midis grupeve	48.551	1	48.551	3.358	.068
	Brenda grupeve	5089.457	352	14.459		
	Total	5138.009	353			

Nga tabela vihet re se vlerat e Fisherit F_s janë shumë të larta tek vlerat e azotemisë dhe të kreatininës, për pasojë vlerat e sinjifikancës, vlerat e *p* janë 0.0000. Kjo tregon se ka një ndryshim të këtyre vlerave me besueshmëri me probabilitet 100%. Kjo do të thotë se këtë ndryshim e shkakton veprimi i kimioterapisë, pra veprimi i citotoksikëve çon në rritjen e azotemisë dhe kreatininës. Në rastin e parametrit të glicemisë, vlera e Fisherit F_s=3.358 dhe vlera e $p=0.068$, $p \leq 0.05$, pra është jo e besueshme. Kjo do të thotë se në studimin tonë veprimi i citostatikëve nuk shkakton rritje të besueshme të glicemisë.

3.3 ANALIZAT E INDIVIDËVE NË RAPORT ME DUHANIN.

Në tabelën 3.6 paraqiten vlerat e parametrave hematologjikë të individëve të sëmurë me kancer të mushkërive. Këto individë janë ndarë në dy grupe:

- Grupi i parë janë individë duhannpirës;
- Grupi i dytë janë individë jo duhannpirës.

Mbështetur në të dhënat statistikore të paraqitur në tabelën 3.6 rezulton se ka luhatje të vogla të vlerave të parametrave hematologjikë midis individëve duhanpirës dhe atyre jo duhan pirës.

Tabela 3.6. *Statistika përshkruese e pacientëve të sëmurë me kancer të mushkërive para dhe pas kimioterapisë, në raport me konsumimin e duhanit.*

Parametrat e gjakut	*Stadi i kimioterapisë*	*Numri individëve, N*	*Mesatarja* $\bar{Y}$	*Deviacioni standart* s	*Gabimi standart* $s_{\bar{y}}$	*Minimum* Y_{min}	*Maximum* Y_{max}
Eritocite	1	154	4.1382	.60484	.04874	3.00	6.21
	2	23	4.1657	.62271	.12984	3.30	5.80
	Total	177	4.1418	.60546	.04551	3.00	6.21
Leukocite	1	154	8.5610	2.99597	.24142	2.50	21.40
	2	23	8.5261	3.03738	.63334	3.40	16.00
	Total	177	8.5565	2.99269	.22494	2.50	21.40
Trombocite	1	154	233.5584	96.42844	7.77043	55.00	499.00
	2	23	256.8696	119.03983	24.82152	68.00	513.00
	Total	177	236.5876	99.58114	7.48498	55.00	513.00
Hemoglobina	1	154	128.2403	19.57658	1.57753	86.00	188.00
	2	23	128.1739	25.41054	5.29846	92.00	192.00
	Total	177	128.2316	20.34385	1.52914	86.00	192.00
Hematokriti	1	154	36.1351	4.30175	.34664	24.10	49.00
	2	23	35.0261	4.00457	.83501	24.40	40.30
	Total	177	35.9910	4.26980	.32094	24.10	49.00

Shënim: 1. Individët që pijnë duhan, 2. Individët që nuk pijnë duhan

Nisur nga konsumimi i duhanit rezulton se në kampionin tonë të përbërë prej 177 individësh 87% janë individë që pijnë duhan dhe 13% individë që nuk pijnë duhan. Ky rezultat është i përafërt dhe me punimet e tjera të autorëve të huaj (*Mona E. et al., 2011, Yesim O. et al., 2007*).

Tabela 3.7 *Analiza e variancës (**ANOVA**) e pacientëve të sëmurë me kancer të mushkërive e parametrave hematologjikë: 1. Individët që pijnë duhan, 2. Individët që nuk pijnë duhan*

Parametrat hematologjik	*Burimi i variacionit*	*Shuma kuadratike*	*Shkallët e lirisë*	*Variance*	*Vlera e Fisherit F_s*	*Vlera e p*
Eritrocite	Midis grupeve	.015	1	.015	.041	.840
	Brenda grupeve	64.502	175	.369		
	Total	64.518	176			
Hematokriti	Midis grupeve	24.611	1	24.611	1.353	.246
	Brenda grupeve	3184.075	175	18.195		
	Total	3208.686	176			
Leukocite	Midis grupeve	.024	1	.024	.003	.959
	Brenda grupeve	1576.271	175	9.007		
	Total	1576.295	176			
Trombocite	Midis grupeve	10874.310	1	10874.310	1.097	.296
	Brenda grupeve	1734412.583	175	9910.929		
	Total	1745286.893	176			
Hemoglobina	Midis grupeve	.088	1	.088	.000	.988
	Brenda grupeve	72841.415	175	416.237		
	Total	72841.503	176			

Me anë të programit SPSS, version 20 realizuam analizën e variancës, në përfundim të së cilës prodhuam tabelën ANOVA, siç tregohet në tabelën 3.7.
Nga tabela vihet re se vlerat e Fisherit F_s janë shumë të vogla, bile në disa raste më të vogla se vlera 1. Kjo do të thotë që vlerat e vlerat e *p* janë shumë të larta afër vlerës së njëshit, pra $p \geq 0.05$, gjë që arijmë në konkluzion që vlerat e parametrave hematologjikë janë jo të besueshme midis individëve duhan pirës dhe jo duhan pirës. Kjo do të thotë që këto vlera statistikisht janë të barabarta me probabilitet 99.9%.

3.4 ANALIZAT E INDIVIDËVE SIPAS RAJONEVE NË KOSOVË.

Në tabelën 3.8 paraqiten vlerat e parametrave hematologjikë të individëve të sëmurë me kancer të mushkërive. Këto individë janë ndarë në shtatë grupe, sipas rajove në Kosovë:

1. Rajoni i **Prishtinës,** ku janë perfshirë komunat: Obiliq, Fushë Kosovë, Lipjan, Drenas, Malishevë dhe Podujevë.

2. Rajoni i **Mitrovicës,** ku përfshihen komunat: Zveçan, Zubin Potok dhe Vushtëri.
3. Rajoni i **Pejës,** ku bëjnë pjesë komunat Burim, Deçan, Klinë.
4. Rajoni i **Gjakovës**, ku përfshihet Gjakova dhe Rahoveci.
5. Rajoni i **Prizrenit**, ku përfshin Therandën, Zhurin, Dragashin, Artanë.
6. Rajoni i **Ferizaj,** ku bëjnë pjesë komunat: Shtime, Kaçanik, Shtërpcë, Elez Han.
7. Rajoni i **Gjilanit**, ku bëjnë pjesë komunat: Viti, Dardanë, Kllokoti, Parteshi.

Të dhënat statistikore të parametrave hematologjikë, të kategorizuar sipas rajoneve paraqiten në tabelën 3.8.

Tabela 3.8. *Statistika përshkruese e pacientëve të sëmurë me kancer të mushkërive para dhe pas kimioterapisë, sipas rajoneve në Kosovë.*

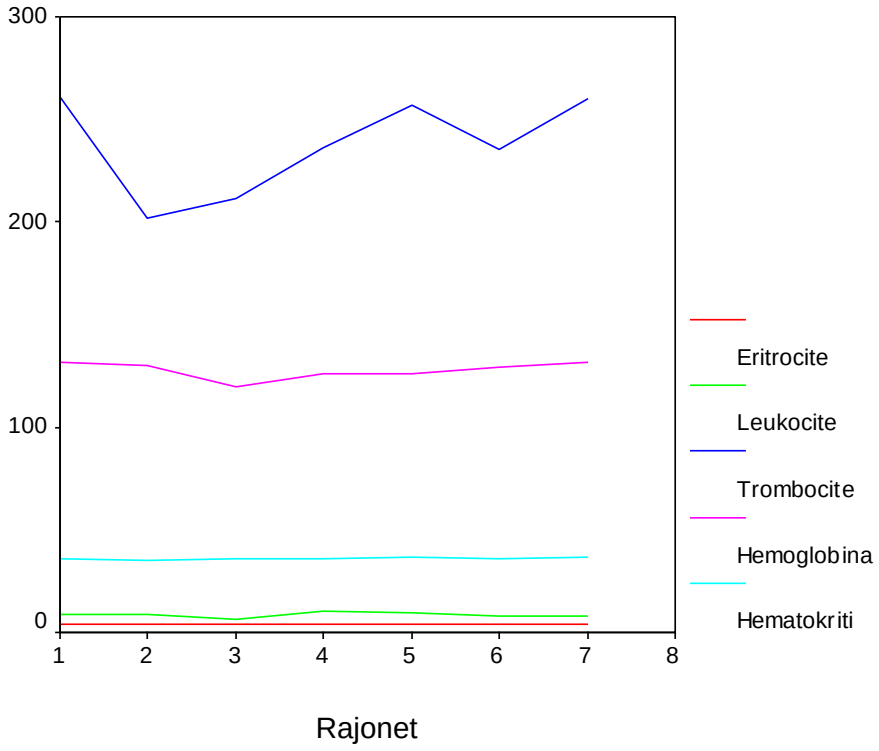
Parametrat e gjakut	*Stadi i kimioterapisë*	*Numri individëve, N*	*Mesatarja* $\bar{Y}$	*Deviacioni standart* s	*Gabimi standart* $s_{\bar{y}}$	*Minimum* Y_{min}	*Maximum* Y_{max}
Eritocite	1	14	4.2771	.70737	.18905	3.40	6.21
	2	21	4.3195	.63145	.13779	3.10	5.60
	3	13	4.0577	.59031	.16372	3.30	5.20
	4	19	4.1363	.60688	.13923	3.20	5.80
	5	24	4.1296	.65170	.13303	3.03	5.90
	6	72	4.0757	.55442	.06534	3.00	5.50
	7	14	4.1857	.69488	.18571	3.20	5.70
	Total	177	4.1418	.60546	.04551	3.00	6.21
Leukocite	1	14	9.1500	2.32536	.62148	5.70	13.70
	2	21	8.4857	2.37050	.51729	3.40	14.00
	3	13	6.5308	1.63879	.45452	2.50	9.10
	4	19	10.2421	3.96082	.90868	4.20	21.40
	5	24	9.2833	3.45966	.70620	2.80	20.40
	6	72	8.1833	2.69365	.31745	2.70	15.30
	7	14	8.3357	3.42830	.91625	3.00	17.20
	Total	177	8.5565	2.99269	.22494	2.50	21.40

Tabela 3.8. *Statistika përshkruese e pacientëve të sëmurë me kancer të mushkërive para dhe pas kimioterapisë, sipas rajoneve në Kosovë. (vazhdim)*

Parametrat e gjakut	*Stadi i kimioterapisë*	*Numri individëve, N*	*Mesatarja* $\bar{Y}$	*Deviacioni standart* s	*Gabimi standart* $s_{\bar{y}}$	*Minimum* Y_{min}	*Maximum* Y_{max}
Trombocite	1	14	260.6429	122.1988	32.65901	102.00	473.00
	2	21	202.2381	80.12547	17.48481	55.00	334.00
	3	13	211.3846	90.48622	25.09636	85.00	375.00
	4	19	235.8421	71.66610	16.44133	116.00	394.00
	5	24	256.9167	115.6768	23.61243	98.00	499.00
	6	72	235.3194	88.91218	10.47840	75.00	420.00
	7	14	260.1429	152.9363	40.87395	68.00	513.00
	Totali	177	236.5876	99.58114	7.48498	55.00	513.00
Hemoglobina	1	14	131.6429	24.53446	6.55711	99.00	190.00
	2	21	129.8095	16.47307	3.59472	93.00	170.00
	3	13	120.0769	23.51050	6.52064	93.00	188.00
	4	19	126.4211	17.40790	3.99365	101.00	183.00
	5	24	126.3333	18.56754	3.79008	86.00	169.00
	6	72	129.0833	19.21249	2.26421	89.00	184.00
	7	14	131.3571	30.31528	8.10210	98.00	192.00
	Totali	177	128.2316	20.34385	1.52914	86.00	192.00
Hematokriti	1	14	35.7286	4.31285	1.15266	30.90	42.10
	2	21	35.4238	5.42318	1.18344	24.10	45.00
	3	13	36.1462	4.51786	1.25303	30.00	46.00
	4	19	36.2368	3.95814	.90806	30.70	48.00
	5	24	36.4083	4.29994	.87772	25.80	49.00
	6	72	35.9139	4.00968	.47255	24.40	44.80
	7	14	36.3071	4.55538	1.21748	30.00	43.00
	Totali	177	35.9910	4.26980	.32094	24.10	49.00

Në pamje të parë vihet re një luhatje e vogël e këtyre vlerave midis rajoneve të analizuar. Kjo luhatje është më e ndjeshme në rastin kur analizojmë parametrin e leukociteve. Kjo duket qartë në grafikun 3.1.

Grafiku 3.1 *Variabiliteti i vlerave të parametrave hematologjikë sipas rajoneve të studimit.*



Me anë të programit SPSS, version 20 realizuam analizën e variancës, në përfundim të së cilës prodhuam tabelën ANOVA, siç tregohet në tabelën 3.9.

Nga tabela vihet re se vlerat e Fisherit F_s janë shumë të vogla, bile në disa raste më të vogla se vlera 1. Kjo do të thotë që vlerat e vlerat e *p* janë shumë ta larta afër vlerës së njëshit, pra $p \geq 0.05$, gjë që arijmë në konkluzion që vlerat e parametrave hematologjikë janë jo të besueshme midis individëve të analizuar sipas rajoneve të Kosovës. Përjashtim nga ky rast bën parametri i leukociteve, në të cilën vlera e Fisherit F_s=2.67 dhe vlera e $p = 0.017 \leq 0.05$. Kjo do të thotë që në rastin e leukociteve, vlerat sipas rajoneve janë sinjifikante, pra ndryshojnë në mënyrë të besueshme me probabilit P=99%.

Ky fakt arsyetohet në anemin e pacientëve pas kimioterapisë, por nuk përjashtohet mundësia e ndonjë çrregullimi tjetër (*Mehmet A. et al., 2010*).

Tabela 3.9 *Analiza e variancës (**ANOVA**) e pacientëve të sëmurë me kancer të mushkërive e parametrave hematologjikë: 1. Individët që pijnë duhan, 2. Individët që nuk pijnë duhan*

Parametrat hematologjik	*Burimi i variacionit*	*Shuma kuadratike*	*Shkallët e lirisë*	*Variance*	*Vlera e Fisherit F_s*	*Vlera e p*
Eritrocite	Midis grupeve	1.357	6	.226	.609	.723
	Brenda grupeve	63.160	170	.372		
	Total	64.518	176			
Hematokriti	Midis grupeve	15.189	6	2.531	.135	.992
	Brenda grupeve	3193.497	170	18.785		
	Total	3208.686	176			
Leukocite	Midis grupeve	135.755	6	22.626	2.670	.017
	Brenda grupeve	1440.540	170	8.474		
	Total	1576.295	176			
Trombocite	Midis grupeve	58949.065	6	9824.844	.990	.433
	Brenda grupeve	1686337.827	170	9919.634		
	Total	1745286.893	176			
Hemoglobina	Midis grupeve	1417.448	6	236.241	.562	.760
	Brenda grupeve	71424.055	170	420.141		
	Total	72841.503	176			

3.5 MARKERËT TUMORAL

Në tabelën 3.10 paraqiten rezultatet e fituara me përdorimin e të tre llojeve të markerëve, ku individët janë klasifikuar në tre grupe:

- Grupi i parë është kontrolli, individë normal,
- Grupi i dytë janë pacientë me kancer, me tipin e kancerit me qeliza të mëdha të mushkërive (NSCLC),
- Grupi i tretë janë pacientë me kancer, me tipin e kancerit me qeliza të vogla të mushkërive (SCLC),

Vlerat e tre markerëve NSE, CYFRA 21-1 dhe CEA janë në mënyrë sinjifikative të larta në të të dy grupet e pacientëve me kancer të tipit NSCLC dhe SCLC. Ky konkluzion është i besueshëm me probabilitet 99%, pra vlera e $p<0.01$. Kjo tregon që në këto pacientë janë prezent qelizat kanceroze.

Te të gjitha vlerat e pacientëve me NSCLC ku janë përdorur të tri llojet e markerëve të ilustruar në tabelë tregojnë vlerat e rritura d.m.th tregon se janë prezent qelizat kanceroze te këta pacient me këtë tip të kancerit.
Prandaj rritja e vlerave të këtyre markereve është një tregues i kancerit të mushkërive.

Tabela 3.10 *Rezultatet e pacientëve me kancer të mushkërive të ndarë në individë me kancer me qeliza të vogla (SCLC) dhe qeliza të mëdha (NSCLC).*

	NSE (µg/l)	**CYFRA 21-1 (ng/ml)**	**CEA (ng/ml)**
Kontroll	0.0 – 13.0	0.0 – 3.3	0.0 – 4.0
NSCLC (N=123)	41.3 +/- 15.4* N=52 (50.4%)	48.3+/-2.6* N=36 (29.6 %)	31.5+/- 8.65* N=35 (28.4 %)
SCLC (N=37)	76.8+/-26.3* N=23 (61.1%)	18.9+/-3.2* N=9 (24.4%)	47.3+/-3.9 N=5 (14.4 %)

*p< 0.001

Në tabelën 3.11 kemi paraqitur vlerat e markerëve tumoralë para dhe pas trajtimit të individëve me kimioterapi (citostatikët e lartpërmendur). Nga rezultatet e fituara vihet re një rënie e fuqishme e vlerave të markerëve tumorale, si rezultat i përdorimit të citostatikëve gjatë kimioterapisë.
Në rastin e vlerave të markerëve tumorale NSE dhe CYFRA 21-1, rënia e tyre është sinjifikante dhe e besueshme me probabil;it 99%, pra me vlerë sinjifikance *p<0.01*.
Në rastin e vlerës të markerit tumoral CEA, ndryshimi i vlerës pas kimioterapisë është jo sinjifikant, pra jo i besueshëm. Kjo shpjegohet me faktin se ky marker tumoral nuk është tipik për kancerin e mushkërive, por është për kancerin në përgjithësi apo të tipeve të tjera të kancerit.
Kur vlerat e NSE, CYFRA 21-1 dhe CEA nga pacientet e kontrollit ishin krahasuar me numrin total të pacientëve me tumor të mushkërive me NSCLC dhe SCLC, vlerat e markuesve tumoral ishin të rritura në mënyrë të ndjeshme (p<0.001). Ne vërejtëm nivele të rritura të NSE-se në gjak në rastet me NSCLC me 50.4%, për CYFRA 21-1 29.6% dhe për CEA 28.4%.
Tek pacientët me SCLC, NSE-ja shfaqë nivele dukshëm më të larta në 61.1% krahasuar me pacientët me NSCLC (p<0.001). Sidoqoftë përqendrimi i CYFRA 21-1 ka ndryshime dukshëm më të larta te pacientët me tumor të mushkërive me NSCLC. Niveli mesatar i NSE para kimiterapisë ishte 34.4 µg/L (tabela 3.11) me vlerë dukshëm të ulur pas kimioterapisë 15.6µg/L (p<0.01). Rezultate të njëjta u përfituan edhe në përqendrimet e CYFRA 21-1 48.3 ng/ml para dhe 38.2 ng/ml pas kimioterapisë, por CEA nuk shfaq ndryshime të dukshme.

Tabela 3.11. *Paraqitja e vlerave të tumor markerëve para dhe pas trajtimit të individëve me kimioterapi.*

Tipi i markerit	Para trajtimit	Pas trajtimit	Vlera p
NSE (µg/l)	34.4(6.0-586.0)	15.6(8.6-210.5)*	p<0.01
CYFRA 21-1(ng/ml)	48.3(3.6-310.0)	33.2(2.7-91.5)*	p<0.01
CEA (ng/ml)	38.0(1.1-238.0)	42.3(2.4-186.0)	n.s

Në krahasimin e rasteve të pacientëve me tumor të mushkërive me grupin e kontrollit, (tabela 3.12) një rritje domethënëse të vlerave të CYFRA 21-1dhe NSE-së janë gjetur gjithashtu në fazën II, III dhe IV (p<0.001).
Vlerat e CEA-së ishin të rritura dukshëm në fazën II (p<0.001), por vlerat e saj nuk ndryshojnë dukshëm në fazën III dhe IV të sëmundjes.
Tumori i mushkërive paraqet një shqetësim të madhë të shëndetit publik në tërë botën me rreth 12% të të gjithë tumoreve të rinjë të zbuluar tek të dy gjinitë (Franceschi S, Bidoli E, 1999). Normat e vdekshmërisë nga tumori i mushkërive janë duke u ulur në SHBA (*Socinski M.A. & Steagall A. 1997*) dhe në disa shtete të Evropës Veriperëndimore (*Myrdal G. et al., 2001, Peto R. et al., 2000*), si rezultat i uljes së numrit të personave duhanpirës, zbulimit të hershëm të kancerit, masave mbrojtëse të ndërrmarra në kohë të duhur etj. Njohja e faktorëve prognozues te tumori i mushkërive ka disa qëllime: këshillimin individual, zgjedhjen e trajtimit të përshtatshëm, përshtatja e grupeve të pacientëve në faza të ndryshme etj.

Tabela 3.12 *Nivelet e markuesve tumoral në gjak tek pacientët me tumor të mushkërive në faza të ndryshme (faza II,faza III,faza IV).*

Tumori mushkërive Totali (N=160)	NSE µg/L	CYFRA 21-1 ng/ml	CEA ng/ml
Tumori mushkërive Faza II N=102	51.8+/- 4.6*	35.5+/- 9.3*	96.8+/-18.6*
Tumori mushkërive Faza III N=33	39.2+/- 6.9*	152.8+/- 26.6*	62.5+/-13.3
Tumori i mushkërive Faza IV N=25	46.3+/- 8.3*	41.3+/- 7.8*	58.9+/-15.4

*p <0.001

Kjo paraqet një përpjekje të drejtë pasi dështimi i trajtimit me kimioterapi në faza të avancuara të tumorit të mushkërive mund të jetë si pasojë e mosefikasitetit të kimioterapisë së ciklit të parë ose si pasojë e rikthimit të sëmundjës pas përgjigjes pozitive fillestare (Cullen MH, *et al*., 1999). Kimioterapia themelore e përdorur për

tumor të mushkërive me metastaza, ishte cisplatin/karboplatin, me një mbijetesë statistikore të vogël, por domethënëse. Sipas literaturës botërore (Bormer O.P. 1993), krahasuar me gjeneratat e vjetra kimioterapeutike p.sh. mitomycin/fosfamidë, që pacientët kanë rezultuar me norma mbijetese nga 10-15%, aplikimi i gjeneratës së re rezultoi që norma mbijetesës të jetë 20- 25% në vitin e parë të sëmundjes (Bormer P. 2002). Testet klinike dhe laboratorike, të cilat janë esenciale për menaxhimin terapeutik, janë në dispozicion për çdo pacientë, kudo që hasen dhe trajtohen (*Herrero C.C. et al., 2000*). Studimi ynë ka treguar se pas aplikimit të gjeneratës së tretë të kimioterapisë shkalla e mbijetesës ishte 30% në vitin e parë dhe 11% në vitin e dytë.

Kur vlerat e NSE,CYFRA 21-1 dhe CEA nga pacientet e kontrollit ishin krahasuar me rastet me tumor të mushkërive me NSCLC dhe SCLC, vlerat e të gjithë markuesëve tumoral ishin të rritur në mënyrë domethënëse ($p<0.001$). Ne hasëm nivele të rritura të NSE-së në gjak në 50.4% të të gjitha rasteve me NSCLC dhe 61.1% me SCLC, Cyfra 21-1 me 29.6% në NSCLC dhe 24.4% në SCLC.

CEA rezultoi e rritur me 28.4% në NSCLC dhe 14.4% në SCLC. Sidoqoftë përqendrimi i Cyfra 21-1 ka vler më të lartë te pacientët me NSCLC dhe ne konfirmuam se Cyfra 21-1 është markues i ndjeshëm dhe mjaft specifik për NSCLC e posaqërisht për karcinomë të qelizave skuamoze. Krahasimi në mes të fazave të zhvillimit të kancerit të mushkrive, rezultoi me një rritje të theksuar të CYFRA 21-1 dhe NSE në fazat II,III,IV ($p<0.0001$). Vlerat e CEA rezultuan të rritura në fazën e II ($p< 0.001$) por nuk dallonin në mënyrë të dukshme me fazën III dhe IV të sëmundjes. Rezultatet tona tregojnë se CEA nuk është markues specifik për këtë sëmundje. Barlesi *et al* (*Bucceri G. et al., 1987*) ka raportuar se kombinimi i tre markueseve të lartëpërmendur është një determinante mjaft prognozuese për llojin dhe fazën e zhvillimit të kancerit të mushkërive.

Si përfundim rezultatet tona sugjerojnë se Cyfra 21-1 është markues më i ndjeshëm dhe mjaft specifik për diagnostifikimin e tumorit të mushkërive me NSCLC. NSE-ja rezultoi të jetë markuesi më i besueshëm te pacientët me SCLC të cilët ishin trajtuar me cisplatinë dhe karboplatinë. Faktorët prognozues (markuesit tumoral dhe hematologjik) mund të përdoren në hulumtime klinike për përcaktimin e stadit të sëmundjes dhe mund të ndihmojnë klinicistët në marrjen e vendimeve të duhura për trajtim.

3.6 REZULTATET E KANCEROGJENËVE KIMIKË NË UJË

Në tabelën 3.14 (A dhe B) paraqiten parametrat e vlerave fiziko-kimike, ndërsa në Tabelën 3.15 paraqiten vlerat e përqendrimeve të metaleve të rënda të mostrave të ujit në lumin Nerodime (pellgut të lumit Lepenci) për muajt qershor dhe nëntor 2012 në të tjera pikat e kampionimit (A_1, A_2 dhe A_3).

Tabela 3.14 *Parametrat kimike të cilësisë së mbeturinave komunale dhe ujit të lumit Nerodime (pellgut të lumit Lepenci).*

A-25 qershor 2012

Parametrat	**A_1**	**A_2**	***A_3***
OD, mg/L oksigjeni i tretur	3.4	7.2	2.23
COD, mg/L shpenzimi kimik i oksigjeni	60.3	11.9	30.9
BOD5,mg/L shpenzimi biokimik i oksigjenit	27.5	12.9	21
Kloruret mg/L	78.1	16.8	56.8
Nitritet, mg/L	0.83	0.06	0.94
Nitratet, mg/L	66	4.56	10.6
Amoniaku, mg/L	32.6	10.6	13.8
Fenoli, mg/L	0.27	0.06	0.14
Vaji dhe yndyra,, mg/L	28.8	1.04	102.4

B-6 nëntor 2012

Parametrat	**A_1**	**A_2**	***A_3***
OD, mg/L oksigjeni i tretur	3.3	8.25	1.3
COD, mg/L shpenzimi kimik i oksigjeni	110.6	19.48	34.76
BOD5,mg/L shpenzimi biokimik i oksigjenit	78.05	15.5	27.2
Kloruret mg/L	98	35.5	77
Nitritet, mg/L	0.72	0.09	0.97
Nitratet, mg/L	36.1	9.24	22.4
Amoniaku, mg/L	43.5	4.8	19.8
Fenoli, mg/L	0.52	0.36	0.47
Vaji dhe yndyra,, mg/L	37.8	9.02	128.5

Tabela 3.15 *Ndryshimi i koncentrimit të metaleve të rënda në mbeturinat komunale dhe ujit të lumit Nerodime (pellgut të lumit Lepenci). 6 Nëntor 2012.*

Metali	**A_1**	**A_2**	**A_3**
Bakri	0.0	0.01	0.0
Zinku	0.03	0.3	0.05
Hekuri	0.04	0.04	0.03
Nikeli	0.0	0.3	0.01
Plumbi	0.02	0.03	0.01

Në vendet e Bashkimit Evropian, vlerësimi i rezultateve për cilësinë e ujit sipërfaqësor është raportuar në bazë të sistemit të kualifikimit, ku cilësia e ujit

konsiderohet të jetë e kënaqshme në kategorinë e parë deri në të tretën. Ujërat e kategorisë së katërt janë konsideruar ujërat e ndotur, ndërsa të kategorisë së pestë janë konsideruar ujërat tejet të ndotur. Në tabelën 3.16 paraqiten klasifikimi i cilësisë së ujrave të vendeve të Bashkimit evropian.

Tabela 3.16 *Kualifikimin i cilësisë së ujrave, vendosur nga komisioni ekonomik i Kombeve të Bashkuara për Evropën, UNECE. (përmbajtja mg/l)*

Kategoria	**OD**	**COD**	**BOD5**	**NO_3**	**NH_4**
Cilesia I	>7	<3	<3	<5	<0.1
Cilesia ll	7-6	3-10	3-5	5-25	0.1-0.5
Cilesia III	6-4	10-20	5-9	25-50	05-2
Cilesia IV	4-3	20-30	9-15	50-80	2-8
Cilesia V	<3	>30	>15	>80	>8

Sipas matjeve eksperimentale në vende të ndryshme të mostrave të ujit nga Lumi Nerodime, është e qartë se ka ndryshime të cilësisë së ujit nga pikat e kampionimit A_1, A_2 dhe A_3.

Në pikën e kampionimit A_1, rezultatet tregojnë se ujërat e zeza nga komuna e qytetit të Ferizajt janë të ndotura shumë me materie organike dhe inorganike. Rezultatet eksperimentale tregojnë se ujërat e zeza nuk përmbajnë përqendrime të larta të metaleve.

Në pikën e kampionimit A_2 (para ujërave të zeza) parametrat kimike tregojnë që uji i lumit është i pastër dhe mund të përdoret për qëllime të ndryshme si bujqësi, ujitja e tokave, rritja e peshkut etj.

Pas përzierjes se ujit të këtij lumi me ujërat e zeza urbane, cilësia e këtij uji ka ndryshime të rëndësishme në kushtet e parametrave fizike, kimike dhe biologjike. Ndryshim të rëndësishëm (pika e kampionimit A_3) rreth 0.6 km nga vendi i mostrës A_2, tregon ndotje të lartë organike. Ajo tregon vlerat të ulëta të kërkesës për oksigjen, sasi të lartë të kërkesave kimike të oksigjenit, kërkesat biokimike të oksigjenit, të vajit, yndyrnave dhe parametrave të tjerë.

Duke realizuar analizën e variancës një faktoriale midis tre pikave të kampionimit A_1, A_2 dhe A_3, midis dy periudhave të kampionimit (qershor dhe nëntor 2012) si dhe analizën e metaleve të rënda të këtyre pikave rezulton një vlerë e sinjifikancës $p>0.05$. Ky fakt vërteton që në tërësi midis pikave nuk ka ndryshim, ndërsa duke e analizuar për përbërës të veçantë vihet re ndryshim në ndotje të ujrave sipas pikave të analizuara.

Ndotja e ujit ndikon në tokat e fshatrave Nikadin, Varosh dhe Gerlice dhe ky vend nuk mund të përdoret për qëllime bujqësore. Më parë tokat e këtyre fshatrave ishin të njohur për prodhimtari bujqësore.

Uji i ndotur i këtij lumi tani ndikon në cilësinë e lumit Lepenc, që rrjedh në qytetin e Kaçanikut. Me ndihmën e ndonjë faktori relevantë ndërkombëtar, komuna e Ferizajit

duhet të japë prioritet në zgjidhjen e kësaj çështje, para se të bëhet shkarkimi i ujërave të zeza në lumin Nerodime (pellgun e lumit Lepenc).

Në këto kushtë përmbajtja e lartë e kancerogjenëve tek uji është një faktor i rëndësishëm në shkaktimin e sëmundjeve të kancerit. Nga analiza e situatës në rajonin e Ferizajt, lind e nevojshme studimi i këtyre kancerogjenëcve në gjithë Kosovën, me qëllim për të parandaluar veprimin e tyre në sëmundjen e kancerit apo sëmundje të tjera.

IV KONKLUZIONE

Në këtë punim disertacioni janë hulumtuar 177 individë, të diagnostifikuar pato-histologjikisht më parë me kancer të mushkërive të tipeve të ndryshme. Individët janë klasifikuar në bazë të rajoneve të ndryshme të Republikës së Kosovës: Rajoni i Prishtinës, Prizrenit, Ferizajt, Mitrovicës, Pejës, Gjakovës dhe Gjilanit, në periudhë kohore ndërmjet viteve 2011-2012. Hulumtimi është realizuar edhe duke u bazuar në klasifikimin e individëve në bazë të cikleve të kimioterapisë. Janë hulumtuar ndyshimet e parametrave hematologjike, biokimik dhe tumor markerët pas ciklit të parë, ciklit të dytë dhe ciklit të tretë. Pas analizimit të të dhënave statistikore nga rezultatet eksperimentale mund të nxjerrim këto konkluzione:

- Në bazë të të dhënave statistikore të analizuara në 177 pacientë rezulotn se pas çdo cikli të kimioterapisë, vlerat e parametrave hematologjike siç janë: eritocitet, leukocitet, trombocitet, hemoglobina, hematokriti, pësojnë ulje të përqendrimit të tyre për shkak të veprimit të citostatikeve. Rënia e madhe e numrit të leukociteve shkakton ndërprerje të vazhdimit të aplikimit të kimioterapise deri në rritje të numrit të leukociteve pas marrjes së dozave të gjakut.
- Në bazë të të dhënave të fituara në stadin e parë pas kimioterapisë dhe asaj pas të dytës, vërejmë se shifrat në stadin e dytë janë të rritura. Kjo arsyetohet me faktin se citostatikët që veprojnë në sistemin ekskretiv dhe mundësia e mëlçisë për detoksikim është e kufizuar dhe nuk do të ketë mundësi të detoksikimit total. Veshka në këtë rast i është nënshtruar kësaj ngarkese toksikuese dhe dëmtuese.
- Nga të dhënat statistikore që nga stadi i parë pas kimioterapisë edhe stadi i dytë ka ngritje të vlerave të kreatininës per shkak të efekteve nefrotoksike të kombinimit të caboplatinës dhe cisplatinës.
- Vlerat e fituara të glicemisë pas stadit të dytë dhe të tretë tregojnë rritje për shkak të rritjes së metabolizmit të organizmit te individet me tumore dhe kancere të ndryshme. Sipas hulumtimeve është vërtetuar se te kanceri mikrocelular për shkak të metabolizmit të sheqernave të rritur të qelizave të kancerit glicemia është dukshëm e rritur.
- Vlerat e parametrave hematologjike (eritrocitet, hemoglobina dhe hematokriti) tregojnë rritje tek individët duhanpirës, të cilët përbëjnë 87% të rasteve të marra në studim, në krahasim me individët që nuk kanë pirë duhan, të cilët përbëjnë 13% të rasteve të marra në studim .
- Tek pacientët të cilët kanë konsumuar duhan vërehet se leukocitet kanë pësuar një rritje më të lartë se tek pacientët që nuk kanë konsumuar duhan.
- Gjatë hulumtimit të kancerit të mushkërive në rajonet e Kosovës kemi ardhë në përfundim se numri më i madh i individëve me kancer të mushkërive është në rajonin e Prishtinës. Kjo arsyetohet me faktin se kemi dendësi të lartë të

individëve në këtë rajon po ashtu arsyetohet me faktin se aty shumë afërt është termoelektrana Kosova A dhe B, ku liron një sasi e lartë e ndotësve të ambientit. Gjithashtu sasi shumë e lartë e ndotjes për shkak të dendësisë së veturave.

- Në individët e rajonin të Pejës në stadin e parë është vërejtur niveli shumë i lartë i leukociteve krahasuar me të gjitha rajonet e tjera të Kosovës. Pas kimioterapisë ky numër ulet në mënyrë të shpejtë, ku si shkak është ndikimi i citostatikëve të përdorur gjatë kimioterapisë
- Numër më i lartë i trombociteve është vërejtur në rajonin e Pejës dhe të Ferizajt ku që të dy këto rajone shtrihen rrëzë maleve dhe karakterizohen nga lartësia e lartë mbi nivelin e detit.
- Hematokriti në asnjë rajon nuk ndryshon dhe nuk është parameter që tregon mbi simptomet e kancerit gjë që e vërtetojnë edhe të dhënat tona.
- Nivelet e CEA-s në gjak mund të ulen pas trajtimit me kimioterapi dhe rriten në rastet kur kemi rikthim të sëmundjes dhe metastazave.
- Te kanceri i mushkërive te disa raste NSE-ja është shumë e rritur dhe në bazë të hulumtimeve shkencore dhe literaturës së përdorur kjo ndodh për shkak të karakterit neuroendokrin. Në të shumtën e rasteve kemi metastaza në mushkëri, mirpo NSE është tregus real i kancerit të mushkërive me qeliza të vogla gjë që jep pastaj vlera të rritura.
- Treguesi kryesor për Cyfra 21-1 është monitorimi i ciklit të tumorit të mushkërive me qeliza jo të vogla (NSCLC). Cyfra 21-1 është markues tumoral për sëmundjet beninje të mushkërive, siç vërehet edhe në rastet tona të hulumtuara.
- Në bazë të hulumtimeve tona pas përdorimit të kimioterapisë vlera e tumor markerëve në gjak është zvogluar si rezultat i veprimit të citostatikëve në qelizat e njeriut.
- Te individët e hulumtuar 45.5% kanë pësuar anemi prej 123 pacientëve të hulumtuar e gjithashtu 27.6% të pacientëve kanë pësuar leukocitoz te kanceri me qeliza të mëdha.
- Te individët me qeliza të vogla të kancerit vërehen prej 90 pacienteve te hulumtuar 32% kanë pësuar leukocitoz dhe 40 % anemi gjë që rezulton me ndikimin e kimioterapisë
- Vlerat e CEA-së janë kompaktibile tek pacientët varësisht nga koha e zbulimit të qelizave të kancerit d.m.th varësisht nga stadi i sëmundjes vlera e CEA-së është e rritur, ku këto vlera nuk identifikojne vetëm kancerin e mushkërive por në disa raste kemi patur normë të rritur pasi ka patur edhe vatra kancerogjene në organet e tjera.

V LITERATURA

1. Agency Toxic Substances and Disease Registry. Public Health Statement for Benzene, August 2007.
2. Alberg A.J. & Samet. Jm. Epidemiology of Lung Cancer. Chest. 2003;123:21-49 12 USA. National Institutes of Health . National Cancer Institute: SEER Cancer Statistics Review, 1973-2006.
3. Alberts B. et al. Molecular biology of the cell. 3th Edition. New York: Garland Publishing, Inc., 2008.
4. Alcock R.E. et al. Assessment of Organic Contaminant Fate in Waste Water Treatment; Selected Compounds and Physicochemical Properties. Chemosphere, 38(10), 1999:2247-2262.
5. Aliu L. et al. GIS, Hammer, OSCE,2008.
6. Allston, C.A. Non protein nitrogenous compounds and renal function. Clinical Chemistry; Concepts and Application, Anderson, S,C., Cockayne, S. (W.B. Saunders eds. Philadel-phia USA), (1993), 369.
7. Arbneshi T. et al. Water quality vulnerability of the Lepenci river Basin. Proceeding of Conference on Water observation and information system for decision support. Edited by M.Morrell (IRD). O.Todorevik (HMS, METEO MAK) and al. Published by Ministry of Education and Science of Republic Macedonia, Skopje. P 1-9. 2004
8. Armstrong D.K. et al. Gynecologic Oncology Group. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. N Engl J Med. 2006 Jan 5;354(1):34-43.
9. Bain C. et al. Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking. J Natl Cancer Inst 2004; 96:826–34.
10. Barnoya J & Glantz S. Association of the California tobacco control program with declines in lung cancer incidence. Cancer Causes Control 2004;15:689–95.
11. Bigeleisen P.E. Models od venous admixture. Adv Physiol Educ 2001; 25:159-66
12. Bishoff J.R. et al. Human p53 is phosphorilated by p60-cdc2 and cyclin B cdc2. Proc Natl Acad Sci 1996; 87: 4766-4771.
13. Blot W.J & Fraumeni J.F. Cancers of the lung and pleura. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, editors. Cancer epidemiology and prevention:2nd ed. New York: Oxford University Press, 1996.637–65.
14. Bodenmueller H. et al. Lung Cancer associated Keratin 19 Fragments: Development and Biochemical Characterization of the new Serum Assay Enzymun-Test CYFRA 21-1. Int J Biol Markers 1994;9:75-81.
15. Bodenmueller H. The biochemistry of CYFRA 21-1 and other cytokeratin-tests. Scand J Clin Lab Invest 1995;55 Suppl 221:60-66.
16. Bonomi P. Matrix metalloproteinase and matrix metalloproteinase inhibitors in lung cancer. Semin Oncol. 2002; (1 suppl 4); 78-86.

17. Bormer O.P. Immunoassays for carcinoembryonic antigen: specificity and interferences. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1993, 53, 1-9
18. Bray F. et al. Practical implications of imposing a new world standard population. Cancer Causes Control 2002;13:175–82.
19. Bray F. et al. Going up or coming down? The changing phases of the lung cancer epidemic from 1967 to 1999 in the 15 European Union countries. Eur J Cancer 2004;40:96–125.
20. Butler A.R. The Jaffe reaction. Identification of the colured species. Clin. Chim, Acta., (1975), 59, 227.
21. Butterworth R.J. et al. Serum Neuron-Specific Enolase, Carnosinase and Their Ratio in Acute Stroke. Stroke 1996;27:2064-2068.
22. Çeka Xheladin. Manual i Laboratorit klinik,Tiranë, 2010
23. Centers for Disease Control and Prevention. Malignant mesothelioma mortality—United States, 1999-2005. Morbidity and Mortality Weekly Report. April 2009; 58(15):393-6 .
24. Charloux A. et al. The increasing incidence of lung adenocarcinoma: reality or artefact? A review of the epidemiology of lung adenocarcinoma. Int J Epidemiol 1997;26:14–23.
25. Cooper J.A. The when and hoe of Src regulation. Cell 2008; 73: 1051-1054
26. Cunningham, W.P. & Saigo B.W. Environmental Science. W.M.C. Brown Publishers, New York, USA. 1995
27. Cunningham R.T. et al. Serum neurone-specific enolase as an indicator of stroke volume. Eur J Clin Invest 1996;26(4):298-303.
28. Davies D. et al. Airway remodeling in asthma: new insights. J Allergy Clin Immunol 111:215, 2003.
29. Dods R.F. Diabetes Mellitus. Clinical Chemistry: Theory, Analysis, Correlation, 4th Ed, Kaplan, L.A, Pesce, A.J, Kazmierczak, S.C, (Mosby Inc. eds St Louis USA), (2003), 580.
30. Ebert W. et al. Cytokeratin 19 Fragment CYFRA 21-1 Compared with Carcinoembryonic Antigen, Squamous Cell Carcinoma Antigen and Neuron-Specific Enolase in Lung Cancer. Results of an International Multicentre Study. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1994;32(3):189-199.
31. Ebert W. et al. Monitoring of Therapy in Inoperable Lung Cancer Patients by Measurement of CYFRA 21-1, TPA-TP, CEA and NSE. Anticancer Res 1997(4B);17:2875-2878.
32. Ebert W. et al. Does the Assessment of Serum Makers in Patients with Lung Cancer Aid in the Clinical Decision Making Process? Anticancer Res 1996;16(4B):2161-2168.
33. Fathelrahman Mahdi Hassan & Eman A. Weeda. The open Lung Cancer Journal,

2010, 3, 34-37

34. Fizazi K. et al. Normal Serum Neuron Specific Enolase (NSE) Value after the First Cycle of Chemotherapy. Cancer 1998;82(6): 1049-1055.
35. Fong K.M. et al. Lung cancer – 9. molecular biology of lung cancer: clinical implication. Thorax. 2003; 58 892-900
36. Freter C.E. & Perry M.C. Systemic Therapy. In: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, eds. Abeloff's Clinical Oncology. 4th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Churchill Livingstone; 2008:449-483.
37. Gilbert M. Molecular cell biology; Nature Reviews. 1997
38. Greg S.M. Fluid balance and colloid osmotic pressure in acute respiratory failure: Emerging clinical evidence. Crit Care 2000; 4: S21-5
39. Guder W.G. et al. List of Analytes; Preanalytical Variables.Brochure in: Samples: From the Patient to the Laboratory. GIT-Verlag, Darmstadt 1996:12. ISBN 3-928865-22-6.
40. Gullatte M.M. & Gaddis J. Chemotherapy. In: Varrichio CG, ed. A Cancer Source Book for Nurses. 8th ed. Sudbury, Mass: Jones and Bartlett; 2004:103-130.
41. Halili F. Ekotoksikologjia. 2005
42. Hasholzner U. et al. Clinical Relevance of the New Tumor Marker CYFRA 21-1 in Urinary Bladder Cancer Compared with TPA and TPS. Laborat6oriumsmedizin 1993;17:324-327.
43. Hanah D. & Weinberg R.A. The hallmarks of cancer. Cell. 2000; 100: 57-70.
44. Harper J.W. & Adami G.R. The p21 cdk-interacting protein cip1 is potent inhibitor of G1 cyclin dependent kinase. Cell 1993; 75: 805-816.
45. Hartwell L.H. & Kastan I. Cell cycle and cancer. Science; 266: 1821-1828. Cyclin D and CDK inhibitors come of age Cell 1994; 79: 573-582
46. Hernando J.J. et al. A repertoire of monoclonal antibodies reveals extensive epitope heterogeneity in CEA purified from neoplasms originating from different organs. Int. J. Cancer, 1994, 56, 655-661.
47. Holm T.R. Treatment of spent Chemical Oxygen Demand Solutions for Safe Disposal. Illinois State Water Survey. Champaign, 1996.
48. Hunter T. & Pines J. Cyclins and cancer II. CyclinD and CDK inhibitors some of age Cell 1994; 79: 573-582.
49. International Agency for Research on Cancer. Tobacco smoking. Eval Carcinogen Risks Hum 1986; 38:1–421.
50. Itano J.K. & Taoka K.N. Eds. Core Curriculum for Oncology Nursing. 4th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier Saunders; 2005.
51. Jacobi C. & Reiber H. Clinical relevance of increased neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid. Clin Chim Acta 1988;177(1):49-54.
52. Janssen-Heijnen M.L. & Coebergh J.W. Trends in incidence and prognosis of the

histological subtypes of lung cancer in North America, Australia,New Zealand and Europe. Lung Cancer 2001;31:123–37.

53. Jemal A. et al. Lung cancer rates convergence in young men and women in the United States:Analysis by birth cohort and histologic type. Int J Cancer 2003;105.
54. Jezersek B. & Novakovic S. p53-the paradigm of tumor supresor genes? Radiol oncol 1998; 32: 373-383.
55. Katz J.S. et al. Analytical procedure. Improved method for composition of organic compounds in aqueous solution. Anal. Chem.. 26.1503, 1994.
56. Khuder S.A. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. Lung Cancer 2001;31:139–48.
57. Kintzel K. et al. Neuron-Specific Enolase: Reference Values in Cord Blood. Clin Chem Lab Med 1998;36(4): 245-247.
58. Kirby J.S & Miller C.J. Intralesional chemotherapy for nonmelanoma skin cancer: Apractical review. J Am Acad Dermatol. 2010 May 31. [Epub ahead of print].
59. Koni M. Biostatistika. Tirane SHBLU 2012**.**
60. Kusminsky R.E. Complications of Central Venous Catheter Insertion. J Am Coll Surg. 2007; 204(4): 681-696.
61. L'Her E. Noninvasive mechanical ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. Curr Opion Crit Care 2003; 9 :67-71
62. Lamerz R. NSE (Neuronen-spezifische Enolase), γ-Enolase. In: Thomas L (ed.). Clinical Laboratory Diagnosis, TH-Books, Frankfurt, 1st English Edition 1998: 979-981, 5. deutsche Auflage 1998: 1000-1003.
63. Levine A.J. p53 the cellular gatekeeper for growth and division. 1997 Cell. 88: 323-331.
64. Macklin D.C. Developing a Patient-Centered Approach to Vascular Access Device Selection. Medscape Nurses, 08/17/2005.
65. Martens P. Serum neuron-specific Enolase as a Prognostic Marker for Irreversible Brain Damage in Comatose Cardiac Arrest Survivors. Acad Emerg Med 1996;3(2):126-131.
66. Maton A. et al. Human Biology and Health. Englewood Cliffs: Prentice Hall. Jill (2010), pp.108–118.
67. Mehmet A. et al. The association of pre-treatment peripheral blood markers with survival in patients with pancreatic cancer. Acta OncologicaTurcica 2010;43:13-18
68. Moertel C.G. et al. An evalution of the Carcinoembryonic Antigen (CEA) Test for monitoring patients with resected colon cancer. JAMA. 1993, 270, 943-947.
69. Mona E. et al. Effect of polycyclic aromatic hydrocarbons on some clinical parameters in case of patients with lung cancer and associated diagnostics.Revista Romana de Medicina de Laborator Vol.19, Nr. ¼, Martie 2011
70. Mori T. et al. Excretion of cytosine arabinoside in saliva after its administration at high doses. Anticancer Drugs. 2006;17(5):597-578.

71. MUSLIU A. et al.2013. Environmental risk assessment of Ferizaj Region. 3rd International Conference of Ecosystems ICE. Tirana, Albania, May 31-June 5. Abstract Book.
72. National Academy of Sciences. Biological Effects of Ionizing Radiation (BEIR) VI Report: The Health Effects of Exposure to Indoor Radon . National Academy Press, 1999.
73. National Cancer Institute FactSheet: Cancer Vaccines. Updated 6.21.2011.
74. National Center for Health Statistics 2009. www.cdc.gov/nchs/
75. Newman D.J. & Price C.P. Non protein nitrogen metabolite. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, 5th Ed., Burtis, C.A. & Ashwood, E.R. (W.B. Saunders eds. Philadelphia USA), (2001), 414.
76. Nobori T. & Miura K. Deletion of the cyclin-dependent kinase gene in Multiple Human Cancers. Nature. 1994; 368; 753-756.
77. Oremek G.M. et al. CYFRA 21-1–ein neuer Tumormarker aus der Zytokeratinreihe in der Differentialdiagnostik von Lungenerkrankungen. Med Klin 1995;90:23-26.
78. Passing H. et al. A General Regression Procedure for Method Transformation. J Clin Chem Clin Biochem 1988;26:783-790.
79. Patel J.D. et al. Lung cancer in US women: a contemporary epidemic. JAMA 2004; 291: 1763–8.
80. Percy C.L. et al. Manual of tumor nomenclature and coding. New York: American Cancer Society, 1968.
81. Radiological Society of North America and American College of Radiology. Vascular Access Procedures November 7, 2012
82. Rasmussen T. et al. Serum gamma-enolase and prognosis of patients with renal cell carcinoma. Cancer 1993;72:1324-1328.
83. Rastogi, V.B. Environmental Biology and Biochemistry, Kedar Nath Ram Nath, 1993.
84. Sacks D.B. Carbohydrates. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, 5th Ed, Burtis, C.A. & Ashwood, E.R. (W.B.Saunders eds. Philadelphia (USA), (2001), 427.
85. Saumitra B. et al. Occult micrometastasis to bone marrow in early lung cancer: a clinicopathologic study from West Bengal, India. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Vol 11, 2010
86. Sheppard M.N. et al. Immunochemical localization of neuron specific enolase in small cell carcinomas and carcinoid tumours of the lung. Histopathol 1984;8:171-181.
87. Simpson S. et al. Immunohistochemical Localization of Neuron-Specific Enolase in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. Cancer 1984; 54: 1364-1369.
88. SPSS Inc., Chicago, USA 2012

89. Stieber P. et al. Comparison of Cytokeratin Fragment 19 (CYFRA 21-1) Tissue Polypeptide Antigen (TPA) and Tissue Polypeptide Specific Antigen (TPS) as Tumor Markers in Lung Cancer. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1993; 31: 689-694.
90. Stieber P. et al. CYFRA 21-1: A new marker in lung cancer. Cancer 1993;72:707-713.
91. Tatjana N.A. et al. The impact of anemia, leukocytosis and thrombocytosis on survival in patients with lung cancer resection. Domosthenes Bouros. Pneumon 2011,24(1):35-39
92. Theriault R.L. et al. The role of serum CEA as a prognostic indicator in stage II and III Breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy. Cancer, 1989, 63, 825-835
93. Tietz N.W. Clinical guide to laboratory tests, 3rd Ed, (W.B. Saunders eds. Philadelphia USA), (1995), 186, 268.
94. Travis W.D. et al. World Health Organization classification of tumours, pathology and genetics: tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: IARC, 2004.
95. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Involuntary 2010.
96. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking. A Report of the U.S. Surgeon General. 2004 .
97. U.S. Environmental Protection Agency. Health Assessment Document for Diesel Engine Exhaust. EPA/600/8- November 30, 2009 .
98. Van Dalen A. Quality control and standardization of tumormarker-tests. Tumor Biol 1993;14:131-135.
99. Van der Gaast A. et al. Evaluation of a new tumor marker in patients with non-small-cell lung cancer: CYFRA 21-1. Br J Cancer 1994; 69: 525-528.
100. Vasiliades J. Reaction of alkaline picrate with creatinine. 1. Kinetics and mechanism of formation of the mono-creatinine picric acid complex. Clin. Chem., (1976), 22, 1664.
101. Vassault A. et al. Ann, Biol, Clin .Validation protocol of analytical hemostasis systems : measurement of anti-Xa activiti of low-molecular-weight heparins (1986), 44, 686
102. Vinolas N. et al. Tumor Markers in Response Monitoring and Prognosis of Non-Small Cell Lung Cancer: Preliminary Report. Anticancer Res 1998;18:631-634.
103. Yesim O. et al. Usefulness of homocysteine as cancer marker. Total thiol compoundsand folate levels in untreated lung cancer patients. Anticancer Research 27:1185-1190 (2007).
104. Weinberg R.A. et al. Genetic studies reveal that myristoylCoA:protein N-myristoyltransferase is an essential enzyme in Candida albicans. Mol Microbiol 16(2):241-50, 1995.

105. Wick M.R. et al. Neuron-specific Enolase in Neuroendocrine Tumors of the Thymus, Bronchia, and Skin. Am J Clin Pathol 1982;79:703-707.

106. Wolter W. et al. Humorale Tumormarker: Praxis-orientierte Vorschläge für ihren effizienten Einsatz. Dtsch Ärztebl 1996;93 (50): C2333-C2339.

107. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th ed. Geneva: World Health Organization, 1992.

PËRMBLEDHJE

Në mënyrë të përmbledhur mund të themi se në bazë të të dhënave statistikore të analizuara në 177 pacientë me cancer të mushkërive rezulon se pas çdo cikli të kimioterapisë, vlerat e parametrave hematologjike pësojnë ulje të përqendrimit të tyre për shkak të veprimit të citostatikëve. Vlerat e parametrave hematologjike tregojnë rritje tek individët duhanpirës, të cilët përbëjnë 87% të rasteve të marra në studim, në krahasim me individët që nuk kanë pirë duhan, të cilët përbëjnë 13% të rasteve të marra në studim. Në studimin tonë në rajonet e Kosovës ka rezultuar se numri më i madh i individëve me kancer të mushkërive është në rajonin e Prishtinës.

Rezultatet tona sugjerojnë se Cyfra 21-1 është markues tumoral më i ndjeshëm dhe mjaft specifik për diagnostifikimin e tumorit të mushkërive me qeliza jo të vogla (NSCLC). NSE-ja rezultoi të jetë markuesi më i besueshëm te pacientët me tumori të mushkërive me qeliza të vogla (SCLC), të cilët ishin trajtuar me cisplatinë dhe karboplatinë.

Për shkak të shqetësimit që paraqet tumori i mushkërive në shëndetin publik si në Kosovë ashtu dhe në botë, duhen marrë masa mbrojtëse në kohën e duhur në mënyrë që të reduktohet sa më shumë numri i personave të prekur nga kjo sëmundje.

Fjalët Kyçe: kancer i i mushkërive, marker tumoral, parametra hematologjik, Kosovë.

ABSTRACT

In a summarized way we can say that depend on statistical data analysed in 177 patients with lungs kancer ensue that after each cycle of chemotherapy, the value of concentration of hematological parameters decrease due to the cytostatics actions. Values of hematological parameters show increased value in smoking persons, who make 87% of the cases included in the study, compared with nonsmoking persons, who make 13% of the cases included in the study. In our study made in Kosova regions ensue that the Prishtina rajon has the largest number of persons with lung cancer.

Our results sugests that the tumor marker Cyfra 21-1 is more sensitive and specific for the diagnostication of non-small cells lung cancer (NSCLC). NSE results to be more credible marker in patients with small cells lung cancer (SCLC), which was treated with cisplatin and carboplatin.

Due to the trouble that present lung cancer in public health in Kosovo and world, preventive measurement must be taken just in time in order to reduce the number of persons affected by this disease.

Key words:lung cancer, tumor marker, hematological parameters, Kosovo.