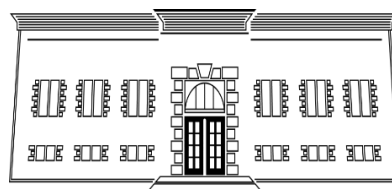




FAKULTETI I MJEKËSISË  
Njësia e Projektëve dhe Marrëdhënieve Ndërkombëtare



UNIVERSITETI I MJEKËSISË, TIRANË

Universiteti i Mjekësisë  
Fakulteti i Mjekësisë  
Departamenti i sëmundjeve të mbrendshme

APLIKIMI I ERITROPOETINËS ALFA DHE BETA, PËRPARESITË E TYRE  
NE PËRQENDRIMIN E HEMOGLOBINËS TE TË SËMURËT ME  
PAMJAFTUESHMËRI KRONIKE TË VESHKAVE

Disertacion per marrjen e grades shkencore

DOKTOR

Kandidati: Mimoza Berbatovci-Ukimeraj  
Udhëheqës shkencor: Prof. Dr. Nestor Thereska

2021

## **FALËNDERIM**

Falënderoj përzemërsisht mentorin tim Prof. Dr. Nestor Thereska, i cili më ndihmën e pakursyer më mundësoi që këtë punim ta përfundoj më sukses .

Dhe, patjetërsisht e përjetësisht falënderimet e mëdha i takojnë familjes sime bashkëshortit Ilirit, fëmijëve tanë Rronit dhe Andrres, që vazhdimisht më inspirojnë gjatë rrugëtimit tim jetësor.

*Nëse të gjithë mendojnë njëllë, atëherë dikush këtu nuk është duke menduar  
(George Gordon Patton)*

## PËRMBAJTJE

<b>FALNËDERIM</b> .....	II
<b>PERMBAJTJE</b> .....	IV
<b>PARATHËNIE</b> .....	V
<b>LISTA E AKRONIMEVE</b> .....	VII
<b>1.HYRJJE</b> .....	VIII
1.1.Anatomia e veshkës.....	VIII
1.1.1. Biologjia qelizore dhe molekulare e veshkave .....	IX
1.2.Fiziologjia e veshkës.....	X
1.2.3. Patofiziologjia e veshkës.....	XII
1.3.Insuficiencia renale(IR).....	XV
1.3.1,Definimi dhe klasifikimi i Insuficiences renale.....	XV
1.3.2. Insuficiencia renale akute (IRA).....	XVI
1.3.3.Insuficiencia renale kronike(IRK).....	XVIII
1.3.4.Epidemiologjia e Insuficiences renale kronike .....	XX
1.4. Historiku i hemodializës .....	XXI
1.5. Parimet e hemodializës .....	XXII
1.6. Eritropoietina.....	XXIV
<b>2. QËLLIMI DHE OBJEKTIVAT E STUDIMIT</b> .....	XXVII
2.1. Qëllimi i këtij studimi është i trefishtë.....	XXVII
2.2. Objektivat Specifike të Studimit.....	XXVII
<b>3. METODOLOGJIA</b> .....	XXIX
3.1. Popullata në studim.....	XXIX
3.1.1.Kritere te përfshirjes.....	XXX
3.1.2.Kritere te mospërfshirjes.....	XXX
3.2.Përcaktimi i objektivave te studimit.....	XXX
3.2.1.Komponenti i parë i studimit.....	XXX
3.2.2.Komponenti i dyte i studimit.....	XXX
3.3. Mbledhja e të dhënave .....	XXXI
3.4. Analiza statistikore.....	XXXII
<b>4.REZULTATET</b> .....	1
<b>5.DISKUTIMI</b> .....	62
<b>6.PERFUNDIMET</b> .....	70
<b>7.REKOMANDIMET KLINIKE</b> .....	72
<b>8.BIBLIOGRAFIA</b> .....	73

## PARATHËNIE

Që nga komuniteti i parë primitiv, kur nga magjistarët filloi të zhvillohej mjekësia, e gjerë te themelimi i Fakulteteve të Mjekësisë në Evropën e Mesjetës, kanë kaluar me dhjetëra mijëra vjet dhe kjo veprimtari ka pasur thyerje të mëdha profesionale, etike dhe filozofike.

Fillet e Mjekësisë ishin të bazuara në traditë dhe trashëgimi shoqërore e kulturore që ende sot e kësaj dite është aktuale dhe e njohur si Mjekësi Empirike.

Në mjekësinë përshkruese (deskriptive), bazat e së cilës i vuri Hipokrati, u mundësuan që të vihen themelet shkencore të kësaj veprimtarie.

Në shekullin e XVIII me zbulimin e stetoskopit dhe vënies së bazave teorike të ekzaminimit fizikal praktikisht mjekësia fillon të zhvillohet edhe si shkencë ekzakte e cila vazhdimisht i përsosë mundësitë diagnostike e terapeutike.

Kështu, mëpastaj në shekullin XIX zbulohet mikroskopi, identifikohen mikrobet e para, eksperimentohet me sukses me vaksinat e para, aplikohen për qëllime diagnostike rrezet “x” në njeriun e gjallë dhe krijohen disiplina të veçanta në kuadër të mjekësisë (si radiologjia, mikrobiologjia etj), të cilat më vonë evoluojnë në shkenca më vete. Aplikimi i kimisë në matjen e parametrave biohumoral të njeriut, vërteton faktin se edhe në mjekësi është e mundshme ekzaktësia dhe kjo pastaj bëri kthesë rrënjësore në definimin e mjekësisë si shkencë të mirëfilltë. Natyrisht se nuk ishin vetëm mundësitë teknike ato që mjekësinë e çonin përpara por edhe idetë filozofike që rrjedhin nga vrojtimi e konkludimi shkencor, që i dhanë vulën zhvillimit të gjithëmbarshtëm të mjekësisë.

Shekulli XX, si për shkencat tjera ekzakte ashtu edhe për mjekësinë, paraqet kthesë të madhe posaçërisht me aplikimin e mundësive tekniko-teknologjike. Prej zbulimit të antibiotikëve të parë e gjer te transplantimet e organeve, mjekësinë e përcjellin sfida të mëdha si në aspektin shkencor ashtu edhe atë psikologjik, shoqëror e juridiko-legjislativ.

Paraqitet koncepti i eutanazisë dhe klonimit si provokime të mëdha për tërë njerëzimin. Në aspektin ekonomik-financiar, politikës shëndetësore të një vendi i paraqiten kërkesa të mëdha për rregullimin e raportit në mes të mundësive dhe nevojave të qytetareve. Në kuptimin e veprimtarisë shoqërore edhe mjekësia i nënshtrohet ligjit të ekonomisë së tregut dhe kështu

vetëm e përparon dhe forcon pozicionin e saj ne raport me veprimtaritë tjera. Në këtë kontekst duhet analizuar edhe menaxhimin e insuficiencës renale e cila edhe gjatë trajtimit medikamentoz, ai dialitik e posaçërisht ai transplativ ka kosto të lartë, angazhim të madh kohor dhe të resurseve humane. Pas trajtimit përkatës të këtyre pacientëve, mbetet të zgjidhet çështja e përmirësimit të kualitetit të jetës, duke filluar nga rehabilitimi psiko-social, përshtatja e vendit të punës dhe mbështetja e familjarëve.

Kështu, do të plotësohet parimi themelor i të drejtave të njeriut: Se njerëzit nuk lindin të barabartë, por duhet të kenë qasje të barabarta në vlerat dhe të arriturat e civilizimit njerëzor.

## LISTA E AKRONIMEVE

**IR:** Insuficienca renale (Dështimi veshkor)

**IRA:** Insuficienca renale akute (në angl.: AKI= Acute kidney injury)

**IRK:** Insuficienca renale kronike(në angl.: CKD=Chronic Kidney Disease )

**AIRK:** Akutizim i Insuficienës Renale Kronike (në angl.: AoCRF = Acute-on-chronic kidney failure)

**AIV:**Alfa i/v

**ASC:**Alfa s/c

**BIV:**Beta i/v

**BSC:**Beta s/c

**EPO:** Eritropoetina

**RR:** Riva Rocci-Matja e tensionit arterial

**STO2:** Saturimi me oksigjen(oksimetria digitale)

**SE:** Sedimentimi i eritrociteve

**HD:** Terapi zëvendësuese renale- hemodializë

**NFG:** Niveli filtrues glomerular (ang.:GFR=glomerular filtration rate)

**TR:** Transplanti renal

**HTA:** Hipertensioni arterial

**IKK:** Insuficiencë kardiake kongjeste

**HVM:** Hipertrofi e ventrikulit të majtë

**VAM:** Volumi i atriumit të majtë

**TRM:** Trashësia relative murale

**PP:** Presioni i pulsit

**PSAP:** Presioni sistolik në arterien pulmonare

**IAVM:** Insuficiencë akute e ventrikulit të majtë

**FRR:** Funkcioni renal rezidual

**BMI:** Indeksi i masës trupore

**PCR:** Proteina C reaktive

# 1. HYRJE

## 1.1. Anatomia e veshkës

Veshka është organ çift ashtu që patofiziologjikisht dhe varësisht nga sëmundja edhe klinikisht entitetet definoohen në shumës të këtij emri, pra bëhet fjalë për veshkat. Por, anatomikisht dhe varësisht nga patologjia që prek njëren veshkë, të djathtën apo të majtën edhe klinikisht flitet për veshkën përkatëse. Kjo nuk ka rëndësi vetëm teorike por edhe praktike - diagnostike dhe terapeutike, sepse disa sëmundje prekin vetëm njëren veshkë kurse disa të tjera që të dy veshkat. Sëmundjet që përhapen më diseminim hematogjen zakonisht prekin që të dy veshkat.

Njësia anatomike, histologjike dhe patofiziologjike e veshkës është nefroni (Figura nr.1) ashtu që edhe termi Nefrologjia (shkenca mbi nefronin gjegjësisht veshkën) bazohet në këtë premisë. Kjo terminologji rrjedhë që nga lashtësia ashtu që edhe në gjuhën greke termi nefron nënkupton vet veshkën dhe kjo është kuptueshme kur merret parasysh definicioni i nefronit që për funksion ka pastrimin e gjakut nga mbetjet metabolike. Veshka përbëhet nga 800.000 deri në 1.5 milion nefrone.

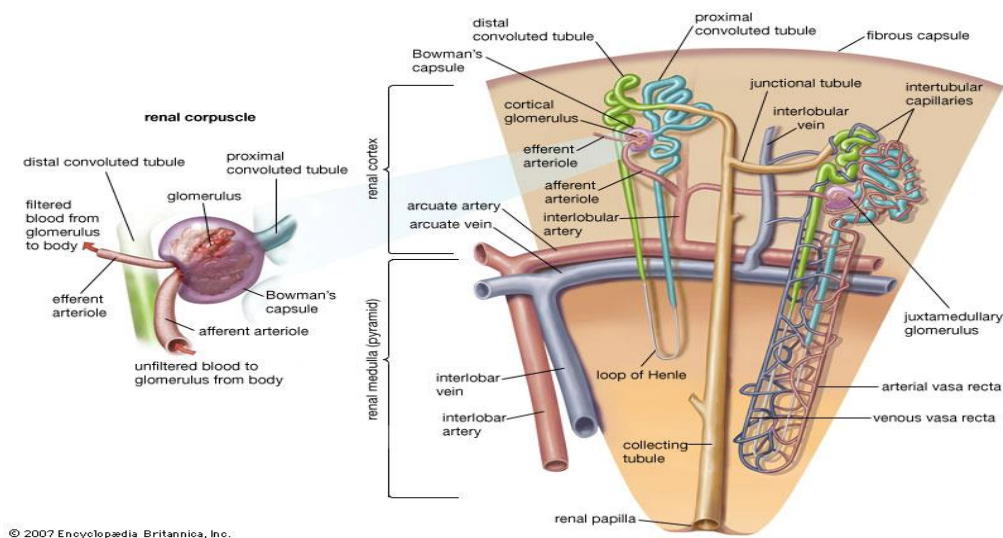


Figura nr. 1: Prezantimi skematik i strukturës së nefronit



Nefroni përbëhet nga korpuskula renale(ose korpuskula e Malpighian-it) që është komponentë fillestare e filtrimit dhe nga tubulet që bëjnë reabsorbimin dhe sekretimin. Korpuskulët renale filtojnë solucionet nga gjaku dhe drejtojnë ujin dhe solucionet e vogla kah tubulet renale për modifikim. Korpuskuli renal përbëhet nga glomeruli dhe kapsula e Bowmanit që nënkupton fillin e nefronit dhe fillesën e filtrimit. Glomeruli është një tufë kapilarësh që furnizohen me gjak nga arteriolet aferente të qarkullimit renal të gjakut.

Shtypja e gjakut në glomerul mundëson forcën shtytëse për ujin dhe solucionet që të filtrohen nga gjaku drejt hapësirës që formojnë kapsulat e Bowmanit. Diametri i arterioleve efferente është më i vogël se e atyre aferente duke mundësuar rritje të shtypjes hidrostatike në glomerule. Filtrimi glomerular vazhdon në tubule renale ku pason procedura që të krijohet urina. Faza të ndryshme të këtij fluidi (lëngu), që i paraprijnë urinës njihen edhe me emërtimin fluidi tubular.

Konsiderohet se Nefrologjia fillon të ndahet si disiplinë në vete që nga viti 1820 kur për herë të parë u detektua albuminuria si pasojë e dëmtimit veshkor e përcjellur edhe me simptomatologji përkatëse. Homer Smith (1895-1962), që njihet si babai i Nefrologjisë, thotë se: “në mënyrë sipërfaqësore mund të pranohet që veshkat kanë për funksion prodhimin e urinës, por nëse e shohim pak më mirë problemin, atëherë mund të thuhet që veshkat janë thelbi i një filozofie më vete”(1).

### **1.1.1. Biologjia qelizore dhe molekulare e veshkave**

Veshka zhvillohet brenda mezoderms nën monitorimin e vazhdueshëm të gjeneve që janë në rritje e sipër, pra gjeneve që kontrollojnë nefrogjenezën renale. Këto gjene komandohen përmes sinjaleve morfogjenike duke përshkruar blastomën nefritike dhe duke nxitë qelizat mezenkimale primare për të formuar të ashtuquajturat nefronet e hershme.

Kjo realizohet përmes një kompleks sinjalesh me ndërmjetësim të faktorit të rritjes së fibroblasteve c-Met, faktorit  $\beta$  të rritjes, transformimit të faktorit rritës të hepatociteve, faktorit rritës të faktorit epitelial neurotrofik me origjinë nga qelizat gliale, dhe proteinave Wnt. Mezenkima vazhdimisht formon trupa në pjesën proksimale duke formuar nefrone nën veprimin e faktorëve përkatës. Degëzimet e formuara në çdo degë përcaktojnë numrin e nefroneve, dhe

finalizimi i këtyre degëzimeve në veshka jep edhe numrin final të nefroneve që janë njësi bazë strukturore dhe funksionale e veshkave(2).

Nefroni gjatë zhvillimit embrional ndahet në tubulin proksimal, pjesën ngjithëse dhe zbritëse të Ansës Henle, tubulin e përdredhur distal dhe duktusin kolektor. Tubuli proksimal funksionon përmes dy mekanizmave të transportit: atij qelizor dhe paraqelizor. Tubuli proksimal poashtu përthithë mbi 60 % të ujit të filtruar, të NaCl-it si dhe 90% të bikarbonateve dhe lëndës ushqyese siç janë glukozja dhe aminoacidet(2).

Ansa Henle, në bazë të lokalizimit anatomik dhe morfologjisë qelizore ndahet në tre segmente: segmenti i I-rë dobët zbritës, segmentin e II-të dobët ngjitës, dhe krahu i trashë ngjitës. Ansa Henle luan rol në aftësinë e përqendrimit të urinës(2).

Tubuli i përdredhur distal, është një segment që përbëhet nga një epitel i cili është i padepërtueshëm nga uji. Ky segment rithith afërsisht 50% të NaCl-it të filtruar. Duktusi kolektor karakterizohet për aftësinë e krijimit të përbërjes përfundimtare të urinës. Të dy duktuset si kolektori kortikal, poashtu edhe ai medular i brendshëm bëjnë rithithjen e përafërsisht të 5% të Na<sup>+</sup> të filtruar si dhe rregullojnë ekuilibrin e kripës dhe ujit.

## **1.2. Fiziologjia e veshkës**

Veshkat janë organe retroperitoneale të vendosura në regjionin lumbar të sipërm dhe marrin pjesë në ekskretim gjegjësisht në pastrimin e lëngjeve trupore nga mbetjet metabolike të dëmshme për organizmin e njeriut. Po ashtu veshkat rregullojnë vëllimin e gjakut dhe përbërjen e tij kimike duke ruajtur balancën ndërmjet ujit, kripërave, acideve dhe bazave. Në aparatit juxtaglomerular(fig.2) të nefronit (veshkës) prodhohet dhe ekskretohet renina, enzimë që merr pjesë në rregullimin e shtypjes së gjakut nëpërmjet sistemit renin-angiotenzinë.

Janë 3 hormone që rregullojnë në mënyrë direkte apo indirekte mbarëvajtjen e rolit të veshkës:

- Aldosteroni, që është hormoni kryesor mineralokortikoid (steroid) që sintetizohet në zonën glomerulare të korteksit të gjëndrës adrenale (3,4). Ky hormon definon ruajtjen e natriumit në veshkë, gjëndrat e pështymes, gjëndrat e djersitjes dhe zorrën e trashë (5). Aldosteroni poashtu ka rolin kyç në rregullimin e natriumit në plazmë, kaliumit ekstraqelizor, dhe mbajtjen e shtypjes arteriale të gjakut në nivele normale, dhe këtë e arrin kryesisht duke vepruar në receptorët e mineralokortikoideve në tubule distale dhe

duktuset kolektore të nefronit (5). Poashtu, ndikon në reabsorbimin e natriumit dhe ekskretimin e kaliumit (nga dhe në fluidet tubulare) të veshkës, duke ndikuar në mënyrë indirekte në retensionin (mbajtjen) ose lëshimin e ujit, shtypjen dhe vëllimin e gjakut. Por, nëse veprimi i aldosteronit çrregullohet atëherë ai bëhet patogjenik dhe kontribuon në zhvillimin, progresionin dhe komplikimin e sëmundjes kardiovaskulare. Kështu edhe definohet roli antagonist i këtij hormoni përballë hormonit atrial natriuretik që sekretohet nga vet zemra (5,6).

- Hormoni Antidiuretik (Vazopresina) është hormon i neurohipofizës dhe ka dy role kryesore, atë që të bëjë retencionin e ujit në trup (duke rritur reabsorbimin e ujit në duktuset kolektuese) dhe të bëjë konstriktionin e enëve të gjakut (7).
- Hormoni Parthyreoid (PTH), që njihet edhe me emrin Parathormon ose Parathyrin, është hormone që sekretohet nga gjëndrat paratiroide dhe rolin kryesor e ka në rimodelimin e ashtit (proces që nënkupton resorbimin dhe rindërtimin e vazhdueshëm të indit ashtëror). Ky hormone sekretohet si përgjigje ndaj nivelit të ulët të kalciumit në serum (8). Kurse, roli i tij në veshkë, është që të zvogëlojë reabsorbimin e fosfateve në tubule proksimale të veshkës që rezulton me rritje të ekskretimit të fosfateve nëpërmjet urinës (9). Roli tjetër është në konvertimin e formës joaktive të vitaminës D në formën aktive duke e rritur aktivitetin e enzimës 1-alfa-hidroksilazës dhe kjo ndodh në veshkë (10).

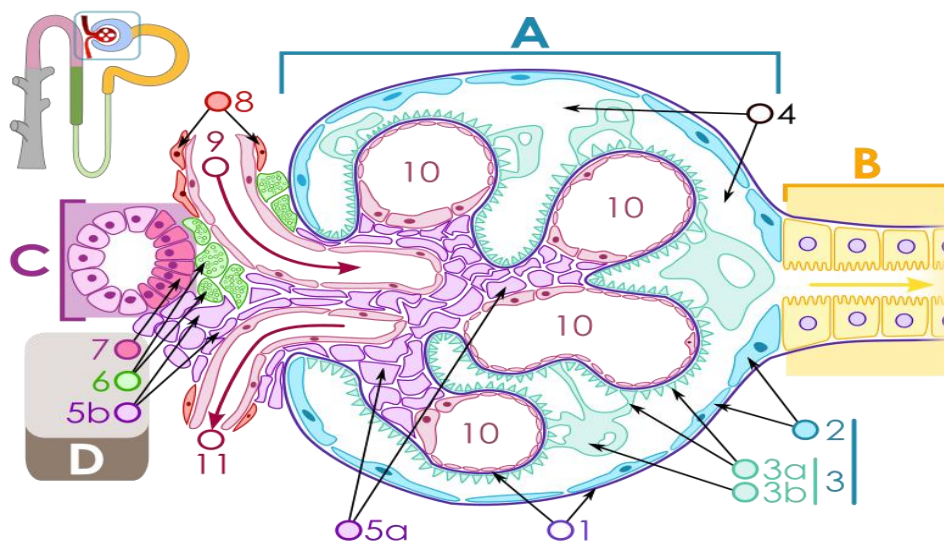


Figura nr. 2: Aparati Juxtaglomerular

Veshkat eliminojnë mbetjet metabolike të azotuara, rregullojnë vëllimin e gjakut, tensionin arterial, balancën acido-bazike (PH e gjakut), rregullojnë nivelin e natriumit, kaliumit e elektroliteve tjera në gjak, bëjnë klirensin e toksineve, absorbojnë glukozën, aminoacidet dhe molekulat tjera të vogla, si dhe prodhojnë hormonin e eritropoetinës dhe aktivizojnë vitaminën D. Formimi i urinës dhe rregullimi i përbërjes së gjakut realizohet përmes këtyre funksioneve: filtrimit glomerular, ripërthithjes tubulare dhe sekretimit tubular, ku ripërthithja dhe sekretimi i lëndëve monitorohet nga hormonet dhe mekanizmat e vet veshkës, kurse me përqendrimin dhe t'hollimin e urinës merren duktuset përmbledhëse.

### **1.2.3. Patofiziologjia e veshkës**

Çrregullimet patofiziologjike të funksionimit të veshkave janë: çrregullimet pararenale, çrregullimet renale, dhe çrregullimet postrenale të funksionimit të veshkave të cilat çrregullime mund të vijnë si pasojë e prekjes së enëve të gjakut, glomeruleve, tubuleve dhe indit intersticial.

#### **a) Çrregullimet pararenale të funksionit të veshkave**

Shkaku më i shpeshtë i të ashtuquajturës insuficiencë pararenale e veshkave është zvogëlimi i qarkullimit të gjakut i cili përcjellët njëkohësisht edhe me çrregullime sistemike të qarkullimit të gjakut. Insuficiencës pararenale, që vije si rezultat i qarkullimit sistematik që i paraprin e ashtuquajtura faza kompensatore e veshkave me funksionet themelore të veshkave si: filtrimi, ekskretimi i substancave, koncentrimi i urinës dhe kjo fazë realizohet përmes mekanizmave adaptues pararenal të insuficiencës së veshkave.

Shkaktarët e sëmundjeve në fazën pararenale mund të jenë: hipotensioni arterial, hipovolemia si humbjet e fluideve nga trakti gastrointestinal, djersitja, humbjet përmes veshkave, pamjaftueshmëria kongjестive e zemrës, sëmundjet e mëlçisë të shoqëruara më ascit, sindroma hepato-renale, zhvendosja e lëngut në pjesët jofunksionale të trupit, si dhe stenoza e arterieve renale bilaterale.

Karakteristikë të pamjaftueshmëria para-pararenale është se shfrytëzohen maksimalisht rezervat filtrativë, kurse të pamjaftueshmëria pararenale përmes mekanizmave veshkor zvogëlohen rezervat filtrativë. Mekanizmat rregullator në fazën para-pararenale të insuficiencës së veshkave mundësojnë ruajtjen e lëngjeve në qarkullimin e gjakut duke pasqyruar ruajtjen e funksionit

ekskretues të veshkave nëse tejkalohet shfrytëzimi i kësaj rezerve filtruese insuficienca pararenale kalon në insuficiencë pararenale. Këtu fillon zvogëlimi i filtrimit glomerular.

Këto ndryshime në insuficiencën pararenale janë reverzibile dhe normlizohen pas rregullimit minutor të zemrës gjegjësisht të tensionit arterial. Te personat e ndryshëm edhe kohëzgjatja e iskemisë është e ndryshme. Te disa pacientë nekroza tubulare akute dhe dëmtimi i veshkave mund të ndodhë për disa minuta e te disa mund të zgjasë me orë të tera.

b) Çrregullimet renale të veshkave:

Varësisht nga lloji i veprimit të faktorëve të ndryshëm dhe strukturës që atakohet, zënë fill edhe sëmundjet e veshkave. Kryesisht përfshihen glomerulet dhe atëherë kemi të bëjmë me sëmundjet nefritike dhe nefrotike, kurse sëmundjet joglomerulare nënkuptojnë entitetet patologjike vaskulare, tubulare ose intersticiale.

Sëmundjet glomerulare:

Në çrregullimet glomerulare disfunksioni kryesor konsiston në filtrimin e plazmës. Rolin kyç e luan membrana filtruese ku dallohet kalimi i grimcave filtruese në bazë të madhësisë dhe ngarkesës elektrike. Zakonisht dëmtimet e glomeruleve të shkaktuara me mekanizma imunopatogjenik janë dëmtimet e shkaktuara me deponimin e imunokomplekseve qarkulluese ose me reaksionin e At (antitropave) ndaj Ag (antigjenit) në membranën glomerulare. Veprimi i reaksionit inflamator në inde shkakton sëmundjen inflamatore të veshkës – nefritin. Sa i përket sëmundjeve glomerulare në bazë të përqindjes diku afërsisht 70% shkaktohen nga deponimet e imunokomplekseve kurse afërsisht 5% nga veprimi i At qarkullues në membranën glomerulare(11). Nefritet e shkaktuara nga imunokomplekset janë dëmtime që shkaktohen nga deponimi i komplekseve qarkulluese Ag-At në glomerule. Kurse, nefritet e shkaktuara nga veprimi i At mbi membranën bazale glomerulare ndodhin si pasoje e lidhjes së At të glomerulit me Ag në membranën bazale.

Nefritet e shkaktuara nga lidhja e At me Ag in situ:

Mund të shkaktohen nga reaksionet imunologjike në Ag e që s'janë pjesë përbërëse e glomeruleve por mbahen në mezangium ose në hapsirën subepiteliale. Në sëmundjet glomerulare prishet integriteti funksional i kapilarëve glomerular, duke shkaktuar kështu ndryshime në përbërjen e urinës, ndryshime të filtrimit glomerular, shfaqjen e edemave dhe hipertensionin arterial.

Sëmundjet vaskulare të veshkave vijnë si rezultat i mbylljes së enëve të gjakut në veshka nga trombet, embolitë, veprimi i faktorëve imunologjik, rrezatimi ose nga hiperetensioni arterial.

Sëmundjet tromboembolike të veshkave mund të vijnë si rezultat i trombeve apo embolive në qarkullimin arterial dhe venoz. Dëmtimet varen nga shkalla e mbylljes dhe shpejtësisë së formimit të tyre. Stenoza e arteries renale është më e shpeshta dhe vije si rezultat i aterosklerozës ose displazionit fibromuskulor.

Vaskulitet sistemike mund të vijnë si rezultat i sëmundjeve të ndryshme (purpura Henoch - Shonlein, sëmundja e serumit, krioglobulinemia, granulomatoza Wegener). Sklerodermia vërejtet si pasojë e ndryshimeve progresive sklerotike në lëkure dhe organe të ndryshme.

Koagulopatitë poashtu shkaktojnë sëmundje vaskulare të veshkave kur aktivizimi i këtij sistemi shpie në deponimin e trombociteve dhe fibrinës në arteriet e vogla, arteriola dhe glomerule (purpura trombocitopenike, sindroma hemolitike-uremike).

Sëmundjet e veshkave nga hipertensioni arterial, çdo hipertension arterial (HTA) jo mirë i menaxhuar ose edhe i pamjekuar çon në dëmtime progresive të veshkave (nefroskleroza beninje, nefroskleroza malinje).

Sëmundjet tubulointersticiale të veshkave

Sëmundjet intersticiale njihen si një ndër shkaktarët më të shpeshtë të insuficiencës së veshkave.

Në këtë entitet patologjik primarisht mund të çojnë:

- Iskemia
- Helmet e ndryshme (më së shpeshti antibiotikët: cefalosporinat, aminoglukozidet, kontrastet radiologjike, anestetikët, metalet e rënda - plumbi, ari, arseni, platina, pastaj tretësirat organike-tetraklorokarboni, etilenglikoli)
- Infeksionet (pielonefriti akut, kronik)
- Faktorët metabolik (nefropatia: uremike, hiperkalcemike, hipokalemike, veshka mielomike)
- Obstruksionet e tubuleve dhe
- Anomalitë e lindura

Edhe shkaktarët dytësor nuk duhet anashkaluar, e ata mund të jenë glomerulonefritet, sëmundjet vaskulare ose ato obstructive (mbyllja e uretereve), (12).

c) Çrregullimet post-renale të funksionit të veshkave

Këto crregullime vijnë si rezultat i mbylljes së rrugëve urinare. Shkaktarët më të shpeshtë të uropatisë obstruktive janë: gurët, tumoret retroperitoneale, nekroza papilare, hipertrofia e prostatës, karcinoma e prostatës, karcinoma e vezikës urinare, karcinoma e cerviksit, striktura e valvulës uretrale.

### **1.3. Insuficienca renale (IR)**

#### **1.3.1. Definimi dhe klasifikimi i Insuficiencës renale**

Insuficienca renale (Dështimi veshkor) është gjendje kur veshkat nuk mund të filtrojnë në mënyrë përkatëse (sasiore dhe cilësore) produktet e mbetjes(metabolike) nga gjaku(1). Ky definim patofiziologjik duhet plotësuar me definimin biokimik që e determinon Insuficiencën renale me rënie të Nivelit Filtrues Glomerular(NFG) të gjakut që për pasojë ka zvogëlimin e sasisë së urinës (gjer në mungesë të tërësishme të saj) dhe prishje të cilësisë së gjakut (rritje të kreatinines dhe uresë).

Ekzistojnë dy forma të Insuficiencës renale: forma akute e cila pas tretmanit përkatës, në të shumtën e rasteve shërohet në tërësi-reverzibile, dhe forma kronike, që zakonisht është e parikthyeshme-ireverzibile. Varësisht nga reverzibiliteti insuficienca renale akute(IRA) definohet si dëmtim veshkor kurse insuficienca renale kronike(IRK) si sëmundje, dhe diferencimi i tyre bëhet në bazë të trendit(persistimit) të kreatininës në gjak, paraqitjes së anemisë dhe konstatimit eksonografik të zvogëlimit të madhësisë së veshkëve ( IRK).

Ekziston edhe bashkë-dyzimi i këtyre dy formave që quhet Akutizim i Insuficienës Renale Kronike(AiIRK) që nënkupton dështimin akut gjatë dështimit kronik të veshkëve. Kjo ndodh kur gjatë mjekimit të Insuficiencës renale kronike vije gjer te përkeqësimi i gjendjes, i cili konstatohet me mbërritje të nivelit të kreatinines dhe tretmani konsiston në kthimin e nivelit të kreatinines në gjendjen e mëparshme patologjike.

Gjatë dështimit veshkor lajmërohen:

- Edemat si pasojë e retencionit(ndaljes) së lëngjeve në organizëm
- Ngritje të aciditetit në serum
- Rritje të kaliumit dhe fosfateve në serum
- Zvogëlim të nivelit të kalciumit në serum

- Hematuria që më vonë, për pasojë ka aneminë dhe
- Proteinuria që më vonë shkakton hipoproteinemi e cila i zmadhon edhe më tej edemat.

Më vonë fillon dëmtimi edhe i eshtrave si dhe rritet rreziku nga sëmundjet kardiovaskulare.

### **1.3.2. Insuficiencia renale akute (IRA)**

Insuficiencia renale akute është humbje rapide dhe progresive e funksionit renal që manifestohet me oliguri: zvogëlim sasior i urinës në më pak se 400ml/ditë për të rriturit, nën 0.5 ml/kg/h për fëmijët dhe nën 1 ml/kg/h për infantët(2).

Kjo gjendje karakterizohet me prishje të balansit të elektrolitëve dhe lëngjeve (fluideve gjegjësisht ujit) dhe karakterizohet me zvogëlim gjer në ndërprerje të përnjëhershme të funksionit ekskretor të veshkave. Shkaqet e paraqitjes së insuficiencës renale akute mund të jenë të shumta dhe ato klasifikohen në prerrenale, intrinsike dhe postrenale, gjegjësisht në patogjenezë evidentohet çrregullimi i qarkullimit të gjakut dhe dëmtimit të parenkimës së veshkës apo pengesës në rrjedhje të urinës. Forma prerrenale lidhet me dëmtimin që vije si rezultat i iskemisë së tubuleve dhe është rezultat i hipoperfuzionit të veshkave, ku mekanizmat rregullues nuk mund të monitorojnë filtrimin glomerular.

Ndërprerja akute e funksionimit të veshkës është pasojë e nekrozës tubulare si rrjedhojë patologjike e iskemisë së zgjatur të veshkave ose dëmtimeve toksike të tyre.

Faktorët etiologjik të Insuficiencës renale akute janë: lëndimet aksidentale “crush syndroma”, mbingarkimi i veshkëve me toksina, intervenimet kirurgjikale gjatë së cilave veshkat nuk kanë rrjedhje normale të gjakut për një kohë më të gjatë, si p.sh. te operimet “bypass” të zemrës. Mbidozimi me narkotikë, mbingarkesa kimike nga mediakmentet (antibiotikët, kimiterapeutikë etj). Gjithsesi, duhet hulumtuar shkaku themelor në mënyrë që të ndalet progresioni i sëmundjes dhe në këto raste dializa e përkohshme është e nevojshme në mënyrë që të kemi mundesi veprimi në tretman dhe hulumtim të shkaktarit.

Çrregullimet e funksionimit të veshkave në insuficiencën akute

Ndër çrregullimet e IRA-së është zvogëlimi i ekskretimit të ujit, oligouria, anuria ose oligo-anuria, pastaj shpesh kemi çrregullim të elektroliteve si: Hiperkalemia që mund të vije si pasojë e eliminimit të pamjaftueshëm të kaliumit, katabolizmit të rritur, acidozës dhe hipoksisë.



Hiponatremia është pasojë e marrjes(ndaljes) së ujit në sasi të mëdha në raport me eliminimin e tij, rritjes së sasisë së prodhimit të ujit përmes metabolizmit endogjen, lirimit të sasive më të mëdha të ujit nga shkatërrimi i indeve, si dhe zëvendësimi i natriumit jashtë-qelizor me kaliumin nga shkatërrimi i qelizave. Hipokalcemia është rezultat i deponimit të kalciumit bashkë me fosfate në inde ose edhe si rezultat i mos-ndjeshmërisë ndaj përqendrimit të rritjes së parathormonit që çon në zvogëlim të lirimit të kalciumit nga eshtrat.

Hiperfosfatemia mund të ndodhë si rezultat i zvogëlimit të ekskretimit të fosfateve, por kjo mund të shfaqet edhe si rezultat i dëmtimeve në qeliza dhe daljes së fosfateve në hapësirën ekstra-qelizore. Uremia vije si rezultat i zvogëlimit të funksionit renal ku kemi rritje të përqendrimit të produkteve metabolike dhe zvogëlim të ekskretimit përmes urinës.

Ndikimi i IRA-së në sistemet tjera në organizëm

Në sistemin kardiovaskular IRA shkakton hipertension arterial, çrregullime të ritmit të zemrës që janë si rezultat i sasisë së tepërt të lëngut nga mbajtja e kripërave dhe ujit.

Çrregullimet gastrointestinale manifestohen me gjakderdhje e cila vije si rezultat i prodhimit në sasi të mëdha të gastrinës dhe stresit.

Çrregullimet neurologjike manifestohen me lëvizje të pavullnetshme, të pakontrolluara, gjendje semikomatoze dhe komatoze dhe këto janë rezultat i veprimit të toksinave uremike, disbalansit elektrolitik dhe acidozës metabolike në nivel qelizor.

Çrregullimet endokrinologjike vijnë si pasojë e rritjes së parathormonit dhe shkakton hipofosfatemi sepse ky hormon zvogëlon reabsorbimin e fosfateve.

Infeksionet nëse nuk janë shkaktar të IRA-së mund të paraqiten si komplikim gjegjësisht si pasojë e zvogëlimit të imunitetit nga disfunksioni i leukociteve, limfopenisë dhe reaksionit inflamator të ulur.

Anemia te IRA paraqitet si pasojë e sintezës së zvogëluar të eritropoetinës dhe ndryshimeve që pësojnë eritrocitet nga toksinat uremike.

Fazat e përtëritjes së IRA-së

Zakonisht IRA zgjatë 7-21 ditë, por kjo periudhë mund të prolongohet edhe gjer në 3-6 muaj. Kemi dy faza diuretike: ajo e hershmja dhe ajo e vonshme. Në fazën e hershme diuretike në mënyrë të ngadalshme përmirësohet glomeruli dhe procesi i filtrimit ben që të rritet eliminimi i urinës. Në gjak vlerat e kreatininës fillojnë të bien dhe eliminimi i saj fillon dhe e tejkalon

prodhimin e zakonshëm ditor. Faza e vonshme diuretike vije si rezultat i reabsorbimit të zvogëluar të natriumit dhe ujit në tubule.

### **1.3.3. Insuficiencia renale kronike (IRK)**

Insuficiencia renale kronike mund të zhvillohet gradualisht dhe ngadalë me simptomatologji jospecifike ashtu që maskimi i gjatë kohor sjellë gjerë të ireverzibiliteti i ndryshimeve patologjike. Është gjendje klinike që karakterizohet nga dëmtimi progresiv dhe ireverzibilë (i pakthyeshëm) i funksionit të veshkave. Kjo vije si rezultat i sëmundjeve të ndryshme sistemike dhe atyre të traktit urinar. Pra, IRK-ja karakterizohet me uremi kronike kur filtrimi glomerular ulet nën 50-60ml/min. Kjo vije si rezultat i humbjes progresive të funksionit të nefroneve. Shpesh, kjo gjendje pasohet me një fazë të adaptimit dhe mund të zbulohet rastësisht me analiza laboratorike. Në shfaqjen e sëmundjes kronike të veshkave ndikojnë edhe këta faktorë:

- Moshë (incidenca rritet në moshat më të mëdha kryesisht pas 65 vjeçare)
- Gjinia (më e shprehur te meshkujt se te femrat)
- Sëmundjet shoqëruese ose edhe vetëm predispozicioni për diabet melit (DM) dhe hipertension arterial (HTA)
- Predispozicioni gjenetik dhe
- Raca (preket më shumë raca e zezë dhe latinoamerikanët)

Etiopatogjeneza-ritmi i shkallës së progresionit të insuficiencës renale kronike varet nga nefropatia poseduese dhe është individuale në pacientë të ndryshëm. Ndryshon te të sëmurët me nefropati diabetike duke pas parasysh monitorimin e vazhdueshëm të glikemisë dhe mbajtjen nën kontrollë të saj. Dallon te të sëmurët me nefropati hipertensive, pastaj të glomerulonefritet posaçërisht te ato me etiologji tuberkulare sepse kanë rrjedhë(dekurs) patologjik të stërzgjatur dhe të mëshehur. Sëmundjet më të shpeshta që çojnë drejt insuficiencës renale kronike janë: nefropatia vaskulare (rreth 23%), nefropatia diabetike (rreth 21%), glomerulonefritet (20%), nefritet intersticiale kronike (14%), sëmundjet sistemike (6%), sëmundjet hereditare (9%), si dhe nefropatitë tjera (7%),(1,11).

Në bazë të filtrimit glomerular (FG) dallojmë 5 stade ose faza të çrregullimit të funksionit të veshkave:

Faza (Stadi)	Përshkrimi patofiziologjik	GFR ml/min /1.73m <sup>2</sup>
I	Dëmtim i lehtë renal me filtrim normal ose të rritur	≥90
II	Zvogëlim i lehtë i funksionit renal	60-89
III	Zvogëlim mesatar i funksionit renal	30-59
IV	Dëmtim i rëndë i funksionit renal	15-29
V	Uremia	<15 Fillimi i trajtimit me HD ose Tx

Vlerat e përqendrimit të kreatininës dallojnë sipas raportit meshkuj/femra si dhe në bazë të moshës, sepse në moshat më të mëdha masa muskulare është e zvogëluar. Përcaktimi i filtrimit glomerular (FG) bëhet përmes përcaktimit të klirensit të kreatininës. Që të caktohet klirensi i kreatininës duhet të grumbullohet diureza 24 orësh dhe llogaritet në bazë të formulës:  $C_{Cr} = (Ucr \times Su) / Scr$  (Clcr=klirensi i kreatininës ml/min, Ucr=koncentrimi urinar i urinës mmol/l, Su-sasia e urinës për 24 orë, Scr-kreatinina në serum mmol/l) ,(1,11,12).

Faktorët e rrezikut janë të shumtë:

- Proteinat dietetike (sasia e kalorive ditore që merren me ushqime)
- Fosfatet (si kripërat e kalcium fosfateve)
- Proteinuria
- Mikroalbuminuria
- Hipertensioni arterial (zë vend të lartë në fillimin dhe progredimin e sëmundjes)
- Faktorët metabolikë (hiperglikemia, dislipidemite, obeziteti) si dhe
- Faktorët tjerë si: duhanpirja, konsumimi i kafeinës në sasi të mëdha dhe kohë të gjatë, alkooli si dhe drogat psikotrope(11).

Simptomatologjia kushtëzohet nga ndërrimet biokimike në organizëm:

Uremia - mund të mos shkaktojë simptome ose simptomet janë të parëndësishme. Uremia - shkakton mundim(nauze), vjellje dhe/ose diare që për pasojë kanë dehidrimin e organizmit, humbje peshe, urinim të shpeshtuar e nokturnal që më vonë kalon në të kundërtën: urinim të rralluar në sasi të vogla, hematuri, dhe dizuri.

Fosfatemia - shkakton kruarje, dëmtim të eshtrave, dhembje muskulare.

Hiperkalemia - shkakton çrregullim të ritmit kardiak, paralizë muskulare.

Retencioni i fluideve - shkakton ënjtje të këmbëve, nyjeve, fytyrës dhe duarve, pastaj frymëzënie si pasojë e mbingarkesës së fluideve në mushkëri (të cilën mund ta shkaktoj edhe anemia).

Dializa konsiderohet vetëm si fazë e përkohshme e trajtimit të IRK, duke u fokusuar në zgjidhje afatgjate më transplantimin e veshkës nga donator. Në këtë mënyrë të zgjidhjes së problemit, nuk insistohet vetëm për shkak të kostos (një transplantim kushton sa tre vite dializimi), por për shkak të kualitetit të jetës.

Shkencëtari nga Universiteti i Çikagos, Simon Flexner ishte i pari që në vitin 1907 promovoi mundësinë e transplantimit të organeve (arterieve, veshkës dhe zemrës). Transplantimi i parë i veshkës në histori u realizua nga kirurgu Yuriy Voroniy në Rusi, por me pasukses, sepse pacienti kishte vdekur dy ditë pas operimit (13).

Pastaj në vitin 1950 në SHBA (Illinois) u realizua transplantimi i veshkës e cila pati sukses vetëm 10 muaj për shkak të terapisë immunosupresive jo-përkatëse për atë kohë. Kurse, nobelisti për vitin 1990, Joseph Murray me ekipin e tij, në vitin 1954 realizoi transplantimin e parë të veshkës, në Spitalin Brigham të Bostonit (SHBA), nga një binjak në tjetrin ashtu që arriti suksesin që pacienti (marrësi) të jetoj 8 vite pas operimit.

Në deceniet e fundit hulumtimet janë të drejtuara kah gjetja e mundësisë së regjenerimit të organit me ndihmën e qelizave amë (Stem-cells), dhe në këtë drejtim veshka është në prioritet të këtyre kërkimeve.

#### **1.3.4. Epidemiologjia e Insuficiencës renale kronike**

Insuficiencia renale kronike është, jo vetëm problem mjekësor në aspektin shkencorë-profesional por edhe çështje me interes kombëtar për shkak të impaktit në ngarkesën ekonomiko-financiare. Për këtë arsye të gjitha Institucionet shtetërore të Shëndetit Publik gjithandej botës i kushtojnë rëndësi këtij entiteti patologjik si në drejtimin socio-epidemiologjik ashtu edhe në atë psikologjik dhe mental. Kështu, vetëm në SHBA në vitin 1973 evidentohen 10.000 persona në stadin terminal të IRK i cili numër rritet në 661.648 në vitin 2013(8,10). Konsiderohet se 10% nga popullata e tërësishme e botës vuajnë nga IKR ashtu që mbi 1 milion brenda vitit vdesin si pasojë

e ecurisë (rrjedhës) aktuale të sëmundjes, por mbi 114 shtete edhe si pasojë e pamundësisë së qasjes në shërbim kualitativ shëndetësor. Popullata prej moshës 65-74 vjeçe është e prekur nga IRK në proporcion: çdo i 5-ti mashkull dhe çdo e 4-ta femër (19).

Kështu, kjo sëmundje në vitin 1990 numërohet në vendin e 27-të si shkaktare e vdekshmërisë ashtu që ky rangim kalon në vendin e 18-të për vitin 2010(20). Tani për tani në botë janë mbi 2 milion pacientë me IRK të cilët dializohen ose i janë nënshtruar transplantimit të veshkës dhe ky numër përfaqëson vetëm 10% e atyre që janë me IRK dhe kanë nevojë për ndonjërin prej këtyre trajtimeve(21). Ky numër prej 2 milion pacientëve nga këndvështrimi statistikor është edhe më dëshpërues kur merret parasysh fakti se shumica (rreth 80%) e këtyre të trajtuarve janë në 5 vendet e botës si: SHBA, Japoni, Gjermani, Brazil dhe Itali, të cilat vende përbëjnë vetëm 12% të popullatës së botës(21).

Kjo sëmundje ka reperkusione financiare e buxhetore edhe te shtetet e pasura siç është Anglia dhe Australia, posaqërisht kur mirret parasysh emigracioni dhe ndryshimet demografike të mëdha e të shpejta. Kështu në Australi për vitet 2015-2020 është projektuar shuma prej 12 miliardë dollarë amerikan shpenzime për trajtimin e tërësishëm të IRK. Kurse, në Angli, shpenzimet për trajtimin e IRK janë të barabarta me shpenzimet e tërësishme që bëhen për kancerin e gjirit, mushkërive te lëkurës etj. Në përgjithësi në tërë botën vërehet zëvendësimi i sëmundjeve infektive siç janë gripi, tuberkulozi, malaria e AIDS-i me ato joinfektive si sëmundjet e zemrës, diabeti dhe IRK(15,16).

Në Kosovë në 7 qendra të dializës gjithsej brenda vitit realizohen diku rreth 109.000 procedura dialitike.

#### **1.4. Historiku i hemodializës**

Kimisti britanik Thomas Graham(Fig.3.) në vitin 1861 i pari aplikoi procesin e dializës e cila nënkupton ndarjen e pjesëve koloidale të suspenduara nga jonet apo molekulat kristaloide të disolvuara (Fig.4.). Kjo ndarje mundësohet me difuzion nëpërmjet membranës semipermeabile dhe kushtëzohet nga raporti i pabarabartë sasior i këtyre përbërësve(17).Ky zbulim i vuri bazat shkencore të zhvillimit aplikativ në mjekësi të hemodializës dhe kështu, mundësoi zgjidhjen terapeutike të dështimit kronik të veshkave të stadit V (terminal).

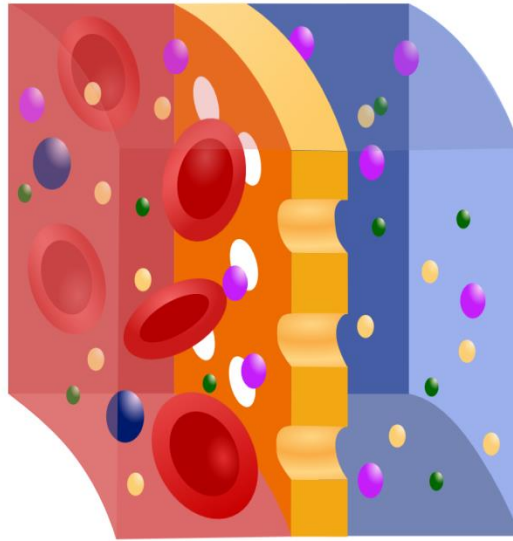
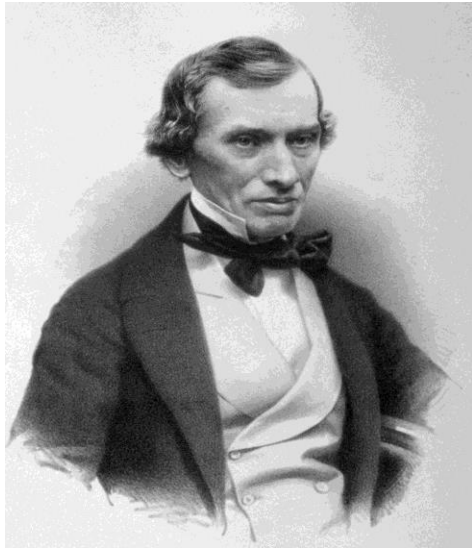


Figura nr. 3: *Thomas Graham(1805-1869)*Figura nr. 4: *Prezentimi skematik i hemodializës (membranës semipermeabile)*

Pastaj, është dashur të kalojnë plot 62 vite që ky princip kimik të aplikohet praktikisht nga mjeku holandez Willem Johan Kolff, i cili në vitin 1943 e realizoi hemodializën e parë(18).Atëherë, për dy vite me radhë (1943-1945), Kolff-i trajtoi 16 pacientë me dështim akut të veshkave, por sukcesi nuk ishte ai i prituri. Më vonë Dr Nils Alwall e përparoi konstruksionin e aparaturës për dializë duke krijuar një sistem të mbyllur me ndihmën e enëve të çelikut të emailuar. Kështu, u mundësua lëvizja e likuideve me ndihmën e presionit negativ duke i vu themelet e mundësisë së ndërtimit të aparateve të njëmendëta për dializë moderne të cilën Dr Alwall e realizoi më 03. 09.1946.

### **1.5. Parimet e hemodializës**

Hemodializa bazohet në parimet e difusionit të solucioneve(tretësirave) dhe ultrafiltrimit të likuideve (lëngjeve) nëpërmjet të membranës semipermeabile(gjysëmpërçuese). Difuzioni nënkupton aktivitetin e substancave në ujë të cilat mëtojnë(tentojnë) të lëvizin nga ana me koncentrim më të lartë kah ana me koncentrim më të ulët të substancave(16).

Kështu, edhe gjaku rrjedh në njërën anë të membranës semipermeabile, kurse dializat (fluide special dializuese) në anën tjetër të kësaj membrane(paraqitja skematike në figurën nr.4)

Membrana semipermeabile është e përbërë nga materiale të holla shtresore dhe ka vrima (pore) të madhësive të ndryshme ashtu që iu mundëson solucioneve dhe fluideve të vogla të kalojnë nëpër te, kurse bllokun kalimin e substancave më të mëdha (siç janë rruzat e kuqe të gjakut-eritrocitet, proteinet e masës molekulare të lartë). Kjo ripërsëritje e procesit të filtrimit ndodh në të njëjtën mënyrë edhe kur gjaku kalon nëpër glomerulet e veshkës në të cilat substancat e mëdha ndahen nga ato më të vogla(16,17,18).

Në praktikën mjekësore ekzistojnë dy lloje të dializës: hemodializa dhe dializa peritoneale, me qëllim të njëjtë fiziologjiko-klinik: largimi i mbetjeve dhe tepicës së ujit nga gjaku. Kurse, ndarja tjetër është në tri forma primare të dializës (hemodializa, dializa peritoneale dhe hemofiltrimi) dhe dy forma dytësore (hemodiafiltrimi dhe dializa intestinale).

Hemodializa realizohet duke qarkulluar gjaku jashtë trupit të organizmit, nëpër filtra të quajtur dializator që përmbajnë membrana semipermeabile, ashtu që gjaku qarkullon në një drejtim, kurse dializati në drejtimin e kundërt.

Ky qarkullim dydrejtimor i gjakut dhe dializatit e maksimalizon gradientin(nivelin e dallimeve) të koncentrimin të këtyre elementeve të tretura në solucione në mes të gjakut dhe dializatit, gjë që ndihmon eliminimin sa më të madh të ureës dhe kreatinines nga gjaku.

Koncentrimi i këtyre elementeve në solucione (kaliumi, fosfori dhe urea) janë të larta në gjak dhe shumë të ulëta ose mungojnë fare në solucionin e dializuar, dhe zëvendësimi kontinuel i dializatit siguron që koncentrimi i padëshiruar i këtyre elementeve në gjak të zvogëlohen në anën përkatëse të membranës. Solucioni i dializës përbën nivele normale(fiziologjike) të kaliumit dhe kalciumit sikurse në gjakun e shëndoshë.

Diçka tjetër ndodh me bikarbonate, të cilat janë në nivel lehtësisht më të lartë në solucionin e dializës se sa në gjakun normal ashtu që e mundëson difuzionin e bikarbonateve drejt gjakut me qëllim të veprimit sikurse pH bufer në neutralizimin e acidozës metabolike e cila shpesh lajmërohet te këta pacientë. E tërë kjo mundësohet me ndihmën e aparaturës së dizajnuar për këtë qëllim (fig.nr. 5)



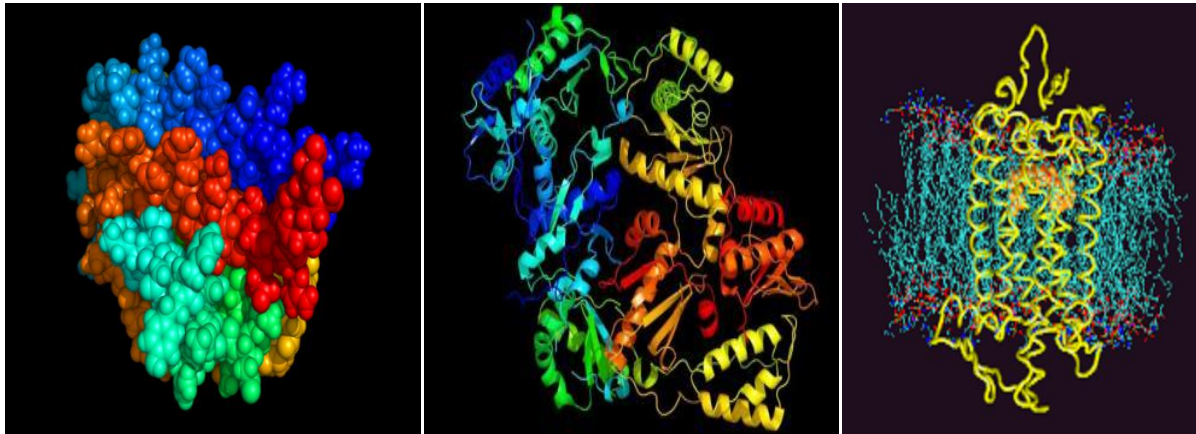
Figura nr. 5: Aparati i hemodializës

Indikimi për dializë kronike është dështimi veshkor dhe niveli i ulët filtrues glomerular (NFG). Fillimi i hershëm i dializës kur ekziston një NFG mbi 10ml/min/1.732 jo vetëm se nuk jep ndonjë benefit të evidentuar për pacientin, por madje mund të jetë i dëmshëm (16,17). Për këtë shkak protokollat (udhërrëfyesit) klinike të publikuara në Kanada që bëjnë fjalë se kur duhet filluar me dializë, sugjerojnë që mos të ngutemi me dializë përderisa pacienti të mos ketë dështim veshkor definitiv që definohet me NFG prej 5-9ml/min/1.73m<sup>2</sup>(17) Dializa indikohet edhe në rastet kur nuk mund të kontrollohet mbingarkesa e kaliumit në serum.

### **1.6. Eritropoetina**

Eritropoetina është hormon glikoproteinik që kontrollon eritropoezën gjegjësisht prodhimin e eritrociteve(fig.6).Ajo është një citokinë (proteinë sinjalizuese molekulare) për eritrocite prekursorë në palcën ashtërore. Njihet edhe me emrat hematopoetina, hemopoetina apo edhe me shkurtesën ndërkombëtare EPO.





Figuranr. 6: *Imazhet e strukturave kimike të Eritropoetinës*

Eritropoetina prodhohet nga fibroblastet e intersticiumit të veshkave që janë të bashkangjitur me kapilarët peritubular dhe tubulave proksimal të lakuar. Ajo poashtu prodhohet në qelizat perisinusoidale të mëlçisë. Te fazat e përparuara të sëmundjes pulmonare obstruktive kronike (SPOK) kur lajmërohet hipoksia si rezultat i komplikimit, paraqitet hipoksemia dhe hipoksia e cila shkakton prodhimin e shtuar të eritropoetinës që për efekt ka eritocitozë të shtuar në qarkullim të gjakut. Kjo gjendje tani shkakton komplikim të ri cili me viskozitet të ngritur e kompromen,ton rrjedhën normale të gjakut dhe kështu organizmi hyn në “circulus vitiosus”(“rrethi magjik”). Në këto raste bëhet intervenimi me venepunksion i cili i sanon vetëm pasojat e një mbingarkese (eritropoetina e shtuar=eritrocitozë enorme) dhe zgjedhja përfundimtare e këtij entiteti patologjik është vetëm oksigjenoterapia e vazhdueshme.

Eritropoetina ekzogjene prodhohet me teknologji të rikombinimit të ADN-së në kulturat qelizore. Disa produkte farmaceutike janë në dispozicion me llojllojshmërinë e tyre të modelit të glikosilatimit dhe njihen me emërtim të përbashkët si ASE që nënkupton agjentë stimulues të eritropoetinës (në ang. ESA=erythropoiesis- stimulating agents),(19,20).

Këto produkte janë përdorur edhe për trajtimin e anemisë në sëmundjet kronike të veshkave, anemitë të myelodisplazia dhe të anemitë e shkaktuar pas mjekimit me kimioterapeutikë antikancerözë. Rrezikshmëria e paralajmëruar nga përdorimi i këtyre preparateve përfshinte: infarktin miokardial, insultin cerebrovaskular, tromboembolitë venoze dhe recidivet e sëmundjeve malinje(21).

Aplikimi terapeutik i saj për sanimin e anemisë është tejet i suksesshëm te dështimi renal, gjendjet pas trajtimit me polikimioterapi te malinjitetet si dhe te pacientët me AIDS që duhet të përdorin imunosupresor. Eritropoetina përdoret edhe te pacientët anemik që duhet ti nënshtrohen intervenimeve kirurgjike me qëllim që të zvogëlohet nevoja për transfuzione të mëdha(24). Doza fillestare e eritropoetinës te insuficiencia renale është 50-100 njësi për kg/peshë tre herë në javë dhe mëpastaj vazhdohet me dozim varësisht nga përgjigja e pacientit ndaj kësaj terapie si dhe gjendja aktuale e prodhimit të eritrocieteve.

Gjatë terapisë me eritropoetinë duhet që të përcjellët numri i eritrociteve, si dhe shtypja arteriale e gjakut e cila patjetër duhet që të jetë nën kontrollë. Dhënia e eritropoetinës duhet bashkëshoqëruar me dhënien e preparateve të hekurit në mënyrë që eritrocitet e krijuara të jenë plotësisht normale. Gjatë kësaj kohe që pacientët marrin preparate të hekurit duhet të adaptohet dieta e tyre në kuptimin që të mos teprohet me ushqime dhe lëngje që përmbajnë hekur siç janë mish i kuq, vezët dhe perimet e gjelbra.

Efektet anësore që mund të shkaktojë eritropoetina janë dhembja dhe djegia në vendin e aplikimit të injeksionit dhe që ky efekt të minimizohet duhet që para dhënies preparati të qëndroj në temperaturën e dhomës si dhe gjithnjë të ndërrohet vendi i aplikimit. Efektet anësore tjera të zakonshme janë diarea, ënjtja, kurse ato më të rralla janë: ethet, nauzea, vjellje, lodhja, frymëzënia, si dhe plogështia gjegjësisht dobësimi.

Gjer tani në asnjë studim shkencor nuk është vërtetuar interakcioni i eritropoetinës me barnat tjerë. Përndryshe, përdorimi ilegal i eritropoetinës në cilësi të dopingut sportiv sanksionohet ligjërisht dhe moralisht.

## 2. QËLLIMI DHE OBJEKTIVAT E STUDIMIT

### 2.1. Qëllimi i këtij studimi është i trefishtë

- a) Qëllimi parësor i këtij studimi është që të vlerësohet se cila Eritropoetinë (alfa ose beta) është më e efektshme, dhe atë në varshmëri nga mënyra e administrimit ajo intravenoze apo subkutane te të sëmurët me insuficiencë renale kronike që trajtohen me hemodializë. Po ashtu qëllim i punimit është që të përcjellën efektet anësore të këtyre preparateve.
- b) Qëllimi tjetër i studimit është të përcjellën parametrat kliniko-laboratorik të rritjes së eritrociteve, leukociteve, trombociteve, hemoglobinës, hekurit dhe hematokritit në varshmëri nga aplikimi i alfa apo beta Eritropoetinës dhe atë në rrugë intravenoze apo subkutane.
- c) Dhe qëllimi i tretë i studimit është të përcaktohet mbijetesja e të sëmurave me Insuficiencë renale kronike në dializë në varshmëri nga aplikimi i Eritropoetinës alfa apo beta të administruara në rrugë intravenoze apo subkutane.

### 2.2. Objektivat Specifike të Studimit

Objektivat specifike të studimit janë:

- i. Komponenti prospektiv longitudinal (rast seri):
  1. Vlerësimi i veçorive te pacientet me insuficiencë renale në hemodializë duke përfshirë edhe sëmundjet shkaktare që kanë çuar gjer në IRK si karcinoma e vezikës urinare, glomerulonefriti kronik, hipertensioni arterial, kardiomiopatia kronike hipertenzive, LES (Lupusi nefritik), Morbus Fabry, sëmundja policistike renale, nefriti kronik, nefrolitiazja, nefropatia me etiologji të panjohur, sindroma nefrotike, gjendjet pas PCI
  2. Vlerësimi i aplikimit të Eritropoetinës Alfa (administrimi i/v. dhe s/c) dhe Beta (poashtu i/v dhe s/c) dhe efektet e tyre në rritjen e numrit të eritrociteve, leukociteve, trombociteve, përmirësimin e përqendrimit të hemoglobinës dhe hematokritit si dhe ngritjes së nivelit të hekurit në serum.

3. Vlerësimi i mbijetesës së pacientëve me insuficiencë renale në hemodializë në raport me aplikimin e Eritropoetinës alfa dhe beta.
4. Shpeshhtësia e efekteve anësore të eritropoetinës sipas grupeve krahasuese.

ii Analiza e raportit rast - grupet kontrolluese:

1. Vlerësimi dhe krahasimi i veçorive social-demografike dhe klinike të pacientëve në hemodializë në raport me aplikimin e eritropoetinës alfa dhe beta dhe mënyrës së aplikimit të tyre i/v ose s/c.
2. Vlerësimi i morbiditetit të pacientëve në hemodializë të në të dy modalitetet terapeutike dhe të dy submodalitetet aplikative të tyre: eritropoetina alfa apo beta e administruar në mënyrë i/v apo s/c.
3. Vlerësimi i mortalitetit të pacientëve në hemodializë në raport me statusin klinik gjegjësisht vlerave laboratorike të ekzaminuara si dhe hipertensionit arterial i analizuar si shkaktar apo komorbiditet.

### 3.METODOLOGJIA

Të gjitha rastet e ekzaminuara janë ndarë në katër grupe kontrolluese dhe janë krahasuar, analizuar duke iu nënshtruar konkludimit logjik deduktiv. Metodologjia e studimit është pa grup kontrolli dhe është studim intevenues i veprimt të eritropoetinës alfa dhe beta te të sëmurët në dializë që vuajnë nga IRK.

Tipi i studimit: Ky studim përbëhet nga dy komponentë:

- i.       Prospektiv longitudinal (rast-seri): Vlerësimi i mbijetesës së pacientëve në dializë në varshmëri kauzale me aplikimin e eritropoetinës, mbijetesës në raport me llojin (alfa apo beta) dhe mënyrën e aplikimit (intravenoze apo subkutane) , dhe të faktorëve të riskut me impakt në efikasitetin e terapisë e në mbijetesën e pacientëve në dializë te të sëmuarit me insuficiencë renale kronike.
  
- ii.       Rast-grupet kontrolluese:  
Vlerësimi i mbijetesës së pacientëve në hemodializë te të cilët është aplikuar terapia me eritropoetinë, vlerësimi i faktorëve të riskut me impakt në mbijetesë, i morbiditetit të pacientëve në këto katër modalitete terapeutike.

#### 3.1. Popullata në studim

Janë përfshirë 213 të sëmurë për studim të cilët janë ndarë në katër grupe dhe atë në:

- Grupin e I-rë: gjithsejtë 80 të sëmur (37.6%) që janë trajtuar me eritropoetinën alfa i/v
- Grupin e II-të: gjithsejtë 25 raste (11.7%), të trajtuar me eritropoetinë alfa s/c
- Grupi i III-të: gjithsejtë 28 raste (13.1%) të trajtuar me eritropoetinë beta i/v dhe
- Grupi i IV-të: gjithsejtë 80 raste (37.6%) të trajtuar me eritropoetinë beta s/c

Në grupin e të sëmurëve të trajtuar me eritropoetinën alfa e aplikuar i/v përkatësisht s/c, në strukturë më të lartë kanë qenë femrat (63.7%, përkatësisht 60%), kurse të grupi i të sëmurëve të trajtuar me eritropoetinën beta të aplikuar i/v, përkatësisht s/c në strukturën më të madhe kanë qenë meshkujt (52.6%, përkatësisht 51.2%).

### **3.1.1. Kriteria të përfshirjes**

Përfshirja e subjekteve në studim u realizua duke aplikuar kriteret e mëposhtme:

Mosha mbi 18 vjeç ashtu që të gjithë pacientët i takojnë grup moshës prej 23-47 vjeçe.

Të gjithë pacientët që ishin të rregullt në hemodializë, me terapi dhe ekzaminime kliniko-laboratorike tremujore.

Koha e trajtimit me hemodializë mbi 12 muaj.

### **3.1.2. Kriteria të mospërfshirjes**

Pacientë nën 18 vjeç, pacientë që nuk iu nënshtruan ekzaminimeve të caktuara për arsye logjistike si dhe pacientët që refuzuan të merrnin pjesë në studim.

## **3.2. Përcaktimi i objektivave të studimit**

### **3.2.1. Komponenti i parë i studimit**

Rezultati primar i studimit është që të krahasohet në aspektin kualitativ dhënia e alfa dhe beta eritropoetinës, paralelisht edhe sipas mënyrës së administrimit (intravenozë apo subkutan) të sëmurit në dializë që vuajnë nga IRK.

Janë analizuar faktorët demografik në raport me grupet krahasuese dhe kohëzgjatjen e hemodializës.

Është përshkruar dekursi i sëmundjes sipas grupeve krahasuese.

### **3.2.2. Komponenti i dytë i studimit**

Është që të përcjellën në mënyrë ciklike tremujore në kohëzgjatje prej 24 muajve në trajtim dialitik vlerat laboratorike (eritrociteve, leukociteve, trombociteve, hemoglobinës, hematokritit, si dhe nivelet e hekurit në serum), më qëllim të vlerësimit dhe përcjelljes së efektit të aplikimit të eritropoetinës sipas grupeve krahasueses (katër modaliteteve terapeutike).

### 3.3. Mbledhja e të dhënave

Mbledhja e të dhënave u krye duke u bazuar në të dhënat e kartelës klinike të të sëmurëve në hemodializë, në anamnezën e tyre, administrimin e një pyetësori, si dhe nga vlerësimi objektiv kliniko-laboratorik i pacientëve. (Të dhënat u morën sipas skedës së përpiluar paraprakisht të studimit, e cila prezantohet më poshtë).

#### *Skeda e studimit:*

<p><b>Skeda e studimit nr.:</b> _____, <b>Data</b> _____, <b>Nr. i identifikimit:</b> _____</p> <p style="text-align: center;"><b><u>Të dhënat e Përgjithshme</u></b></p> <p>QendraHD/Ndërrimi/Salla:.....</p> <p>Pacienti/ja.....</p> <p>Numri i kartelës klinike .....</p> <p>Mosha ..... Gjinia :.....</p> <p>Të dhëna antropometrike: Pësia.....[kg] Gjatësia..... [m]</p> <p>Duhanpirës.....(sasia ditore/sa vite) Alkoolist.....Vese të tjera.....</p> <p>TA(s):.....mmHg..TA(d).....mmHg.....Fc...../min</p> <p>Kohëzgjatja e trajtimit në HD muaj/vite .....</p> <p>Sëmundjet primare.....</p>
<p style="text-align: center;"><b>Të dhënat laboratorike:</b></p> <p>1.Hgb .....mm/L Hct:.....Er:.....Le:.....Tr.....Fe<sup>++</sup>:.....</p> <p>2.Hgb .....mm/L Hct:.....Er:.....Le:.....Tr.....Fe<sup>++</sup> .....</p> <p>3.Hgb .....mm/L Hct:.....Er:.....Le:.....Tr.....Fe<sup>++</sup> .....</p> <p>4.Hgb .....mm/L Hct:.....Er:.....Le:.....Tr.....Fe<sup>++</sup>:.....</p> <p>5.Hgb .....mm/L Hct:.....Er:.....Le:.....Tr.....Fe<sup>++</sup> .....</p> <p>6.Hgb .....mm/L Hct:.....Er:.....Le:.....Tr.....Fe<sup>++</sup>.....</p> <p>7.Hgb .....mm/L Hct:.....Er:.....Le:.....Tr.....Fe<sup>++</sup>:.....</p> <p>8.Hgb .....mm/L Hct:.....Er:.....Le:.....Tr.....Fe<sup>++</sup> .....</p>

### **Trajtimi:**

Eritropoetinë mbrenda muajit/lloji/forma :

Modalitetet terapeutike :

1.- Alfa Eritropoetina Intra Venoze:.....

2.-Alfa Eriropoetina Subkutane:.....

3.-Beta Eritropoetina Intra venoze :.....

4.-Beta Eritropoetina Subkutane :.....

Transfuzione mbrenda muajit/sasia.....

Preparate të hekurit mbrenda muajit/lloji/sasia.....

Gjendja pas trajtimit.....

Transplanti.....

Përfundimet letale:.....

Vërejtjet:.....

### **3.4. Analiza statistikore**

Të gjitha të dhënat paraprakisht u koduan, u sistematizuan sipas programit kompjuterikë të Excel-it, ashtu që u përgatitën për analizën statistikore.

Nga studimi janë eliminuar të gjitha rastet që kishin ndonjë mungesë informacioni sepse vlerat e panjohura nuk kanë mund të inkorporohen në analizë statistikore valide.

Procedurat statistikore të përdorura në analizën e të dhënave raportohen me sa vijon:

- Variablat kategorike (nominale dhe/ose ordinale), u raportuan frekuencat (numrat absolutë) dhe përqindjet përkatëse.
- Variablat numerike, u raportuan sipas mesatareve aritmetike  $\pm$  deviacionet standarde përkatëse (për të dhënat që i nënshtroheshin shpërndarjes normale), si dhe mediana dhe largësia interkuartile (në rastet kur shpërndarja e të dhënave nuk ishte normale).



- Për vlerësimin e lidhjeve (shoqërimeve) lineare mes variableve u përdorën koeficientët e korrelacionit Pearson (për të dhëna numerike) dhe Spearman (për të dhëna jo parametrike-ordinale).
- Analiza Multiple Logjike e Regresionit u përdorë për përcaktimin e parashikuesit për ERI të larta dhe për përcaktimin e parashikimit për mortalitet.
- Testi hi-katror dhe testi ekzakt i Fisherit u përdorën për krahasimin e proporcioneve /përqindjeve të variableve kategorike.
- Është analizuar vlera mesatare e EPO-indeksit sipas grupeve krahasuese.
- Testi i Studentit u përdor për krahasimin e vlerave mesatare të variabëlve numerike.
- Përcaktimi i dozave mesatare të aplikuara të eritropoetinës sipas grupeve krahasuese është bërë me testin ANOVA.
- Poashtu u përdorë edhe Post Hoc Tests: Tukey HSD, për vlerësim të dallimit në vlerën mesatare të hekurit (FE) ndërmjet tremujorit të parë dhe tremujorit të tetë sipas grupeve krahasuese.
- Kurbat e mbijetesës Kaplan-Meier u përdorën për paraqitjen e shkallës/nivelit të mbijetesës në grupet krahasuese sipas modaliteteve terapeutike të pacientëve në dializë që vuajnë nga IRK.
- Testi log-rank u përdor për krahasimin e nivelit të mbijetesës në mes të 4 grupeve krahasuese.

Në të gjitha rastet, u konsideruan si statistikisht sinjifikante (të përfillshme) vlerat e  $P \leq 0.05$ .

E gjithë analiza statistikore u krye nëpërmjet Paketës Statistikore për Shkencat Sociale, versioni 19.0 (SPSS – Statistical Package for Social Sciences Inc., Chicago, IL, USA).

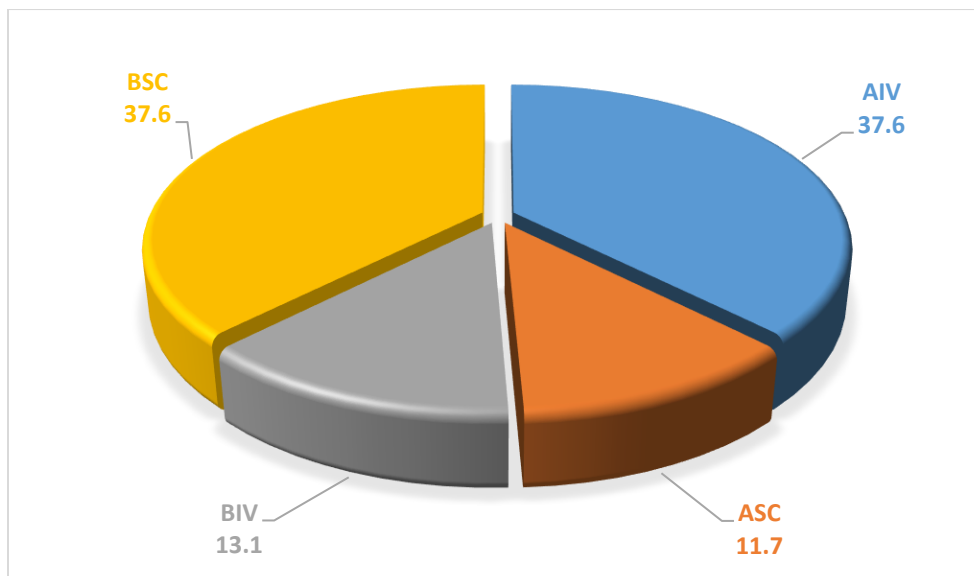


## 4.REZULTATET

Nga gjithsej 213 të sëmurët e përfshirë në studim, 80 të sëmurë (37.6%) kanë qenë në grupin e trajtuar me eritropoetinën alfa i/v, kurse 25 raste (11.7%) janë trajtuar me eritropoetinë alfa me aplikim s/c, kurse me eritropoetinë beta janë trajtuar 28 raste (13,1%) me rruge intravenoze dhe 80 raste(37,6%) me rrugë subkutane. (Tabela. 1 dhe Diagrami.1)

Tabela nr. 1: *Numri i rasteve të përfshira në studim sipas grupeve krahasuese*

Grupi	Frekuenca	Përqindja	Përq.kumulative
<b>AIV</b>	80	37.6	37.6
<b>ASC</b>	25	11.7	49.3
<b>BIV</b>	28	13.1	62.4
<b>BSC</b>	80	37.6	
<b>Total</b>	213	100.0	100.0

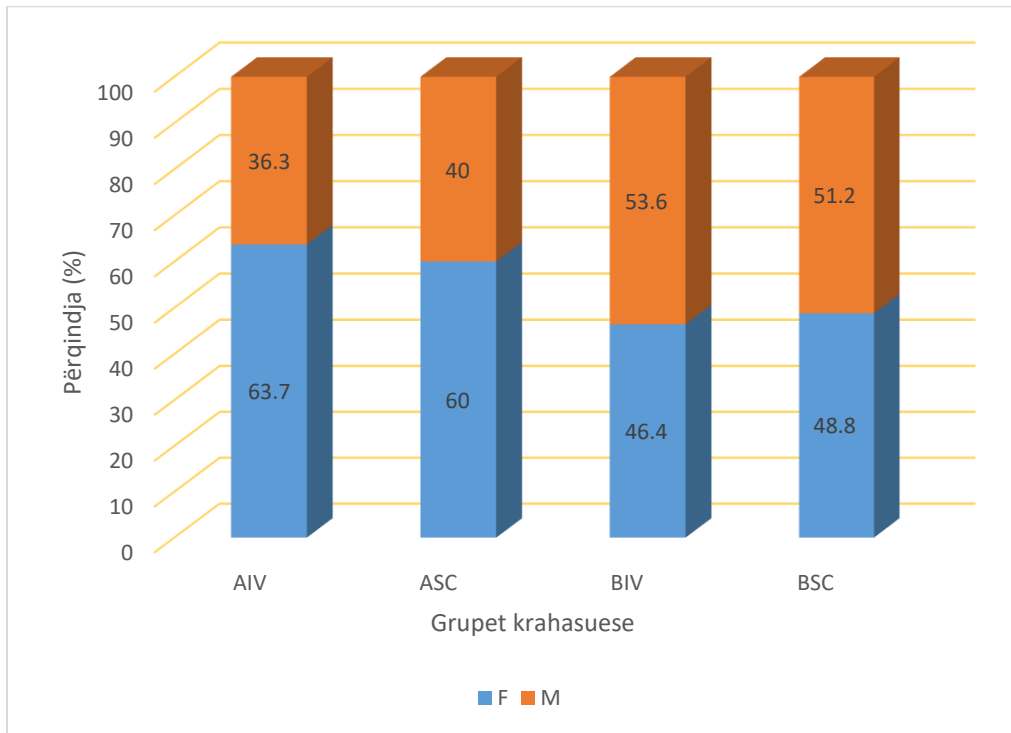


Diagraminr. 1: *Numri i rasteve të përfshira në studim sipas grupeve krahasuese*

Tabelanr. 2: *Distribrimi i të sëmurëve sipas grupeve krahasuese dhe seksit*

GRUPI		Frekuenca	Perqindja
AIV	F	51	63.7
	M	29	36.3
	Total	80	100.0
ASC	F	15	60.0
	M	10	40.0
	Total	25	100.0
BIV	F	13	46.4
	M	15	53.6
	Total	28	100.0
BSC	F	39	48.8
	M	41	51.2
	Total	80	100.0

Chi-testi= 4.815, df=3, p=0.186

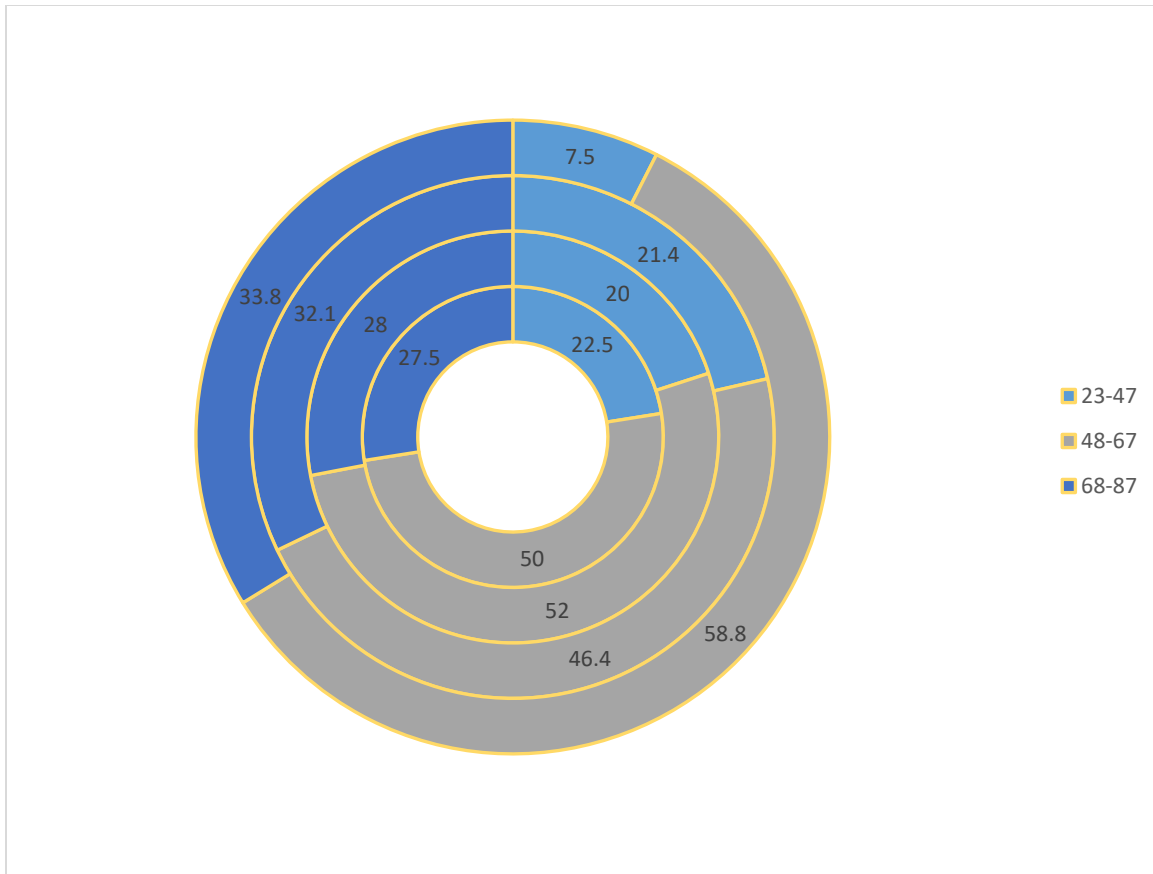


Në grupin e të sëmurëve të trajtuar me eritropoetinën alfa e aplikuar i/v, përkatësisht s/c, në strukturë më të lartë kanë qenë femrat (63.7% përkatësisht 60%), kurse të grupi i të sëmurëve të trajtuar me eritropoetinën beta, të aplikuar i/v , përkatësisht s/c , në strukturë më të madhe kanë qenë meshkujt (53.6%, përkatësisht 51.2%). Distribuimi i rasteve sipas seksit dhe grupeve krahasuese nuk ka treguar dallim me sinjifikancë të konsiderueshme statistikore (X<sup>2</sup>-testi=4.815, df=3, p=0.186). (Tabela. 2 dhe Diagrami. 2)

Tabela nr. 3: *Distribuimi i të sëmurëve sipas grupeve krahasuese dhe grup-moshës*

<b>GRUPI krahasues</b>	<b>Grupmosha</b>	<b>Frekuenca</b>	<b>Perqindja</b>	<b>Perqindja kumulative</b>
<b>AIV</b>	23-47	18	22.5	22.5
	48-67	40	50.0	72.5
	68-87	22	27.5	100.0
	Total	80	100.0	
<b>ASC</b>	23-47	5	20.0	20.0
	48-67	13	52.0	72.0
	68-87	7	28.0	100.0
	Total	25	100.0	
<b>BIV</b>	23-47	6	21.4	21.4
	48-67	13	46.4	67.9
	68-87	9	32.1	100.0
	Total	28	100.0	
<b>BSC</b>	23-47	6	7.5	7.5
	48-67	47	58.8	66.3
	68-87	27	33.8	100.0
	Total	80	100.0	

Chi-testi= 7.75, df=6, p=0.257



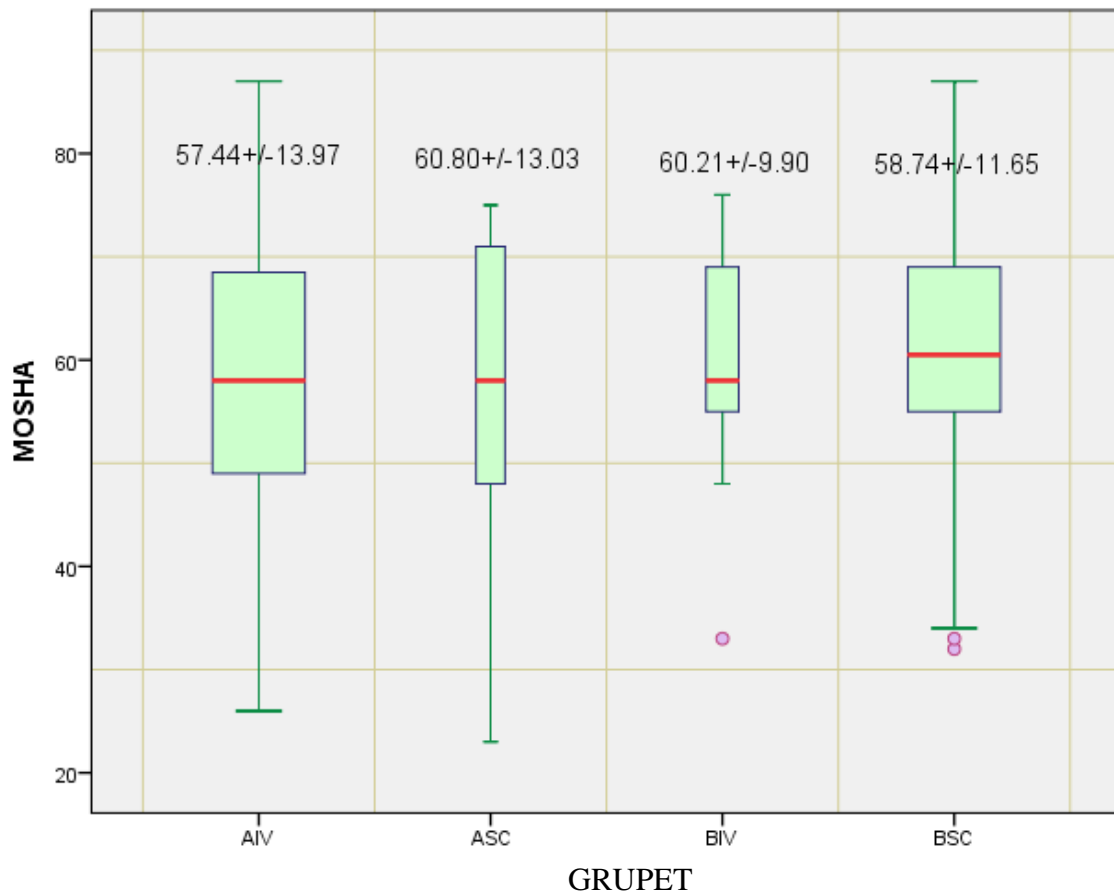
Diagraminr. 3: *Distribuimi i të sëmurëve sipas grupeve krahasuese dhe grup-moshës Nga mesi drejt periferisë: AIV; ASC; BIV dhe BSC*

Në të gjitha grupet krahasuese, në strukturën më të madhe të sëmurët kanë qenë të moshës 48-67 vjeç, për dallim kjo strukturë ka qenë më e larta të grupi i trajtuar me eritropoetinën beta s/c, pastaj te eritropoetina alfa s/c, te eritropoetina alfa i/v dhe në fund të eritropoetina beta i/v (58.8%, 52%, 50%, përkatësisht 46.4%). Distribiuimi i rasteve sipas grup-moshës dhe grupeve krahasuese nuk ka treguar dallim me sinjifikancë të konsiderueshme statistikore ( $X^2$ -testi=7.75,  $df=6$ ,  $p=0.257$ ). (Tabela. 3 dhe Diagrami. 3)

Tabela nr. 4: Moshë mesatare e të sëmurëve sipas grupeve krahasuese

GRUPI krahasues	N	Minimum	Maximum	Mesatarja	Devijacioni standard
<b>AIV</b>	80	26	87	57.44	13.97
<b>ASC</b>	25	34	87	60.80	13.03
<b>BIV</b>	28	33	76	60.21	9.90
<b>BSC</b>	80	23	77	58.74	11.65
<b>Total</b>	213	23	87	58.69	12.51

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
<b>Between Groups(Në mes grupeve)</b>	427.496	3	142.499	0.909	0.437
<b>Within Groups(Me të gjitha grupet)</b>	32746.429	209	156.681		
<b>Totali</b>	33173.925	212			



Diagraminr. 4: *Mosha mesatare e të sëmurëve sipas grupeve krahasuese*

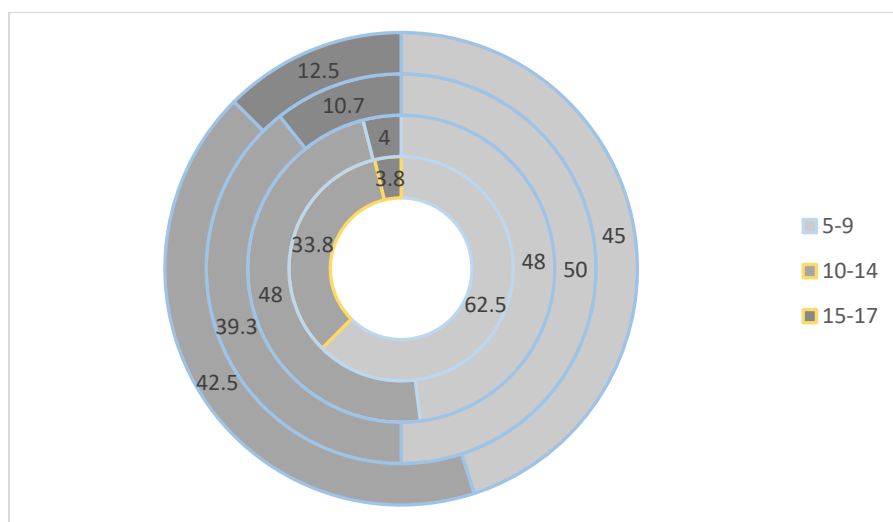
Mosha mesatare më e lartë e të sëmurëve ka qenë 58.69+/-12.51. Nuk kemi konstatuar dallim sinjifikant në moshën mesatare të të sëmurëve sipas grupeve krahasuese (ANOVA  $F= 0.909$ ,  $p=0.437$ ). Mosha mesatare më e lartë ka qenë te grupi i trajtuar me alfa s/c (60.80+/-13.03) dhe te beta i/v (60.21+/-9.90), kurse mosha mesatare më e ulëta ka qenë për grupin e trajtuar me alfa i/v (57.44+/-44). (Tabela. 4 dhe Diagrami. 4)



Tabela nr. 5: *Distribuími i të sëmurëve sipas grupeve krahasuese dhe kohëzgjatjes në hemodializë*

GRUPI krahasues	Vite në HD	Frekuenca	Përqindja a	Përqindja kumulative
<b>AIV</b>	5-9	50	62.5	62.5
	10-14	27	33.8	96.3
	15-17	3	3.8	100.0
	Total	80	100.0	
<b>ASC</b>	5-9	12	48.0	48.0
	10-14	12	48.0	96.0
	15-17	1	4.0	100.0
	Total	25	100.0	
<b>BIV</b>	5-9	14	50.0	50.0
	10-14	11	39.3	89.3
	15-17	3	10.7	100.0
	Total	28	100.0	
<b>BSC</b>	5-9	36	45.0	45.0
	10-14	34	42.5	87.5
	15-17	10	12.5	100.0
	Total	80	100.0	

Chi-testi= 8.418, df=6, p=0.209



Diagraminr. 5: *Distribuími i të sëmurëve sipas grupeve krahasuese dhe kohëzgjatjes në hemodializë*

Nga mesi drejt periferisë: alfa i/v, alfa s/c, beta i/v dhe beta s/c.

Në të gjitha grupet krahasuese, në strukturën më të madhe të sëmurët kanë qenë në hemodializë në kohëzgjatje 10-14 vjet, me dallim se kjo strukturë ka qenë më e larta te grupi i trajtuar me eritropoetinën alfa i/v dhe te grupi i trajtuar me alfa s/c, pastaj te beta i/v, përkatësisht beta s/c, (AIV 96.3%, ASC 96.0%, BIV 89.3%, përkatësisht BSC 87.5%). Distribrimi i rasteve sipas kohëzgjatjes së trajtimit me hemodializë dhe grupeve krahasuese nuk ka treguar dallim sinjifikant (X<sup>2</sup>-testi=8.418, df=6, p=0.209). (Tabela. 5 dhe Diagrami. 5)

Tabela nr. 6: Kohëzgjatja mesatare e trajtimit me hemodializë sipas grupeve krahasuese

GRUPI krahasues	N	Minimum	Maximum	Mesatarja	Devijacioni standard
<b>AIV</b>	80	5	17	8.71	2.87
<b>ASC</b>	25	5	17	9.60	3.24
<b>BIV</b>	28	6	17	10.79	3.20
<b>BSC</b>	80	5	17	9.74	2.78
<b>Total</b>	213	5	17	9.47	2.99

ANOVA					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
<b>Between Groups (Në mes grupeve)</b>	100.519	3	33.506	3.915	0.01
<b>Within Groups (Me të gjitha grupet)</b>	1788.589	209	8.558		
<b>Totali</b>	1889.108	212			

Post Hoc Tests

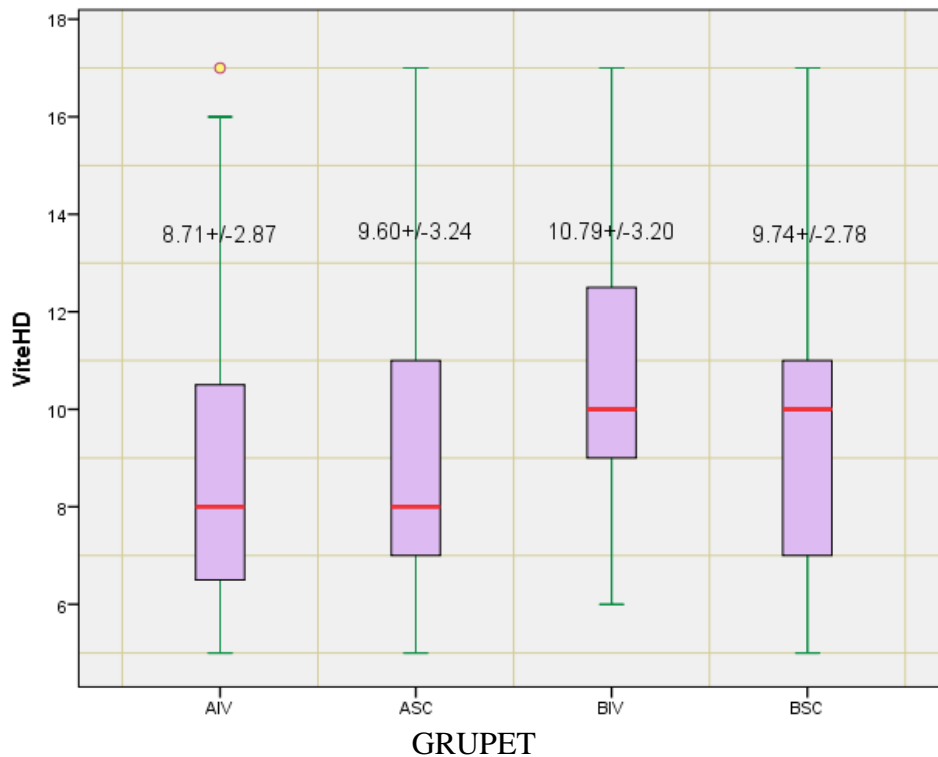
Krahasimi multipël

Variabla e varur: ViteHD

Tukey HSD

(I) GRUPI	(J) GRUPI	Dif.në mesatare (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
AIV	ASC	-0.887	0.670	0.549	-2.62	0.85
	BIV	-2.073*	0.642	<b>0.008</b>	-3.74	-0.41
	BSC	-1.025	0.463	0.122	-2.22	0.17
ASC	AIV	0.887	0.670	0.549	-0.85	2.62
	BIV	-1.186	0.805	0.456	-3.27	0.90
	BSC	-0.138	0.670	0.997	-1.87	1.60
BIV	AIV	2.073*	0.642	<b>0.008</b>	0.41	3.74
	ASC	1.186	0.805	0.456	-0.90	3.27
	BSC	1.048	0.642	0.363	-0.62	2.71
BSC	AIV	1.025	0.463	0.122	-0.17	2.22
	ASC	0.138	0.670	0.997	-1.60	1.87
	BIV	-1.048	0.642	0.363	-2.71	0.62

\*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

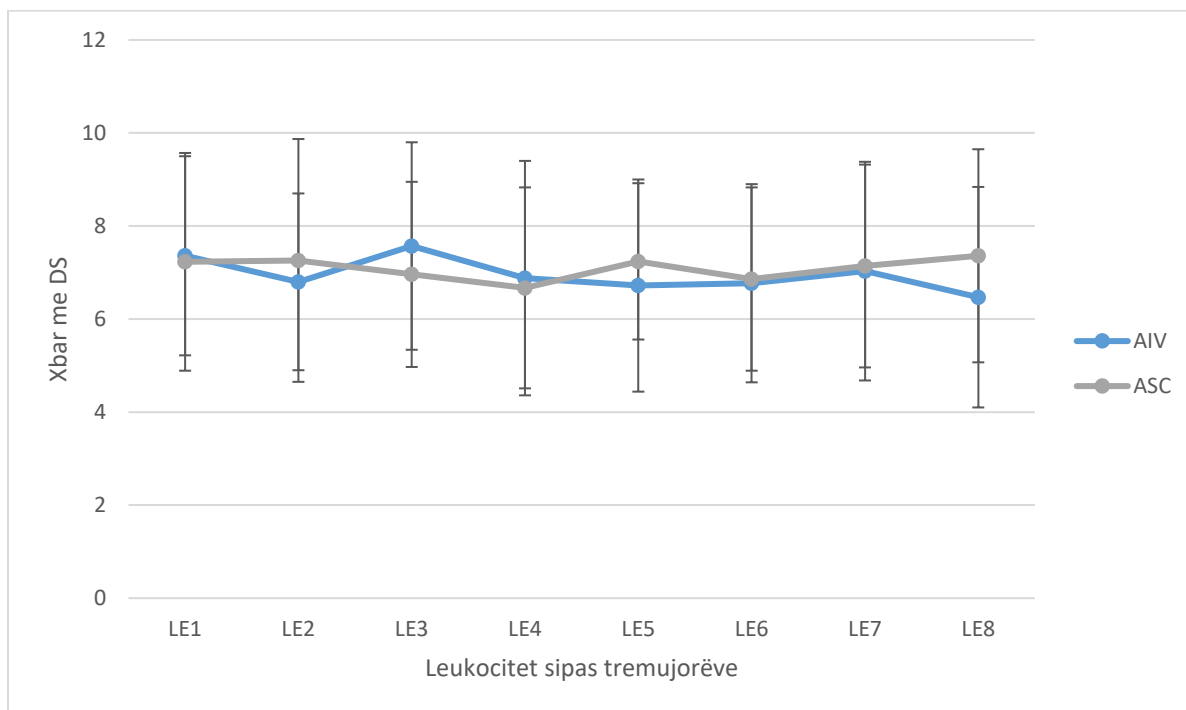


Diagraminr. 6: Kohëzgjatja mesatare e trajtimit me hemodializë sipas grupeve krahasuese

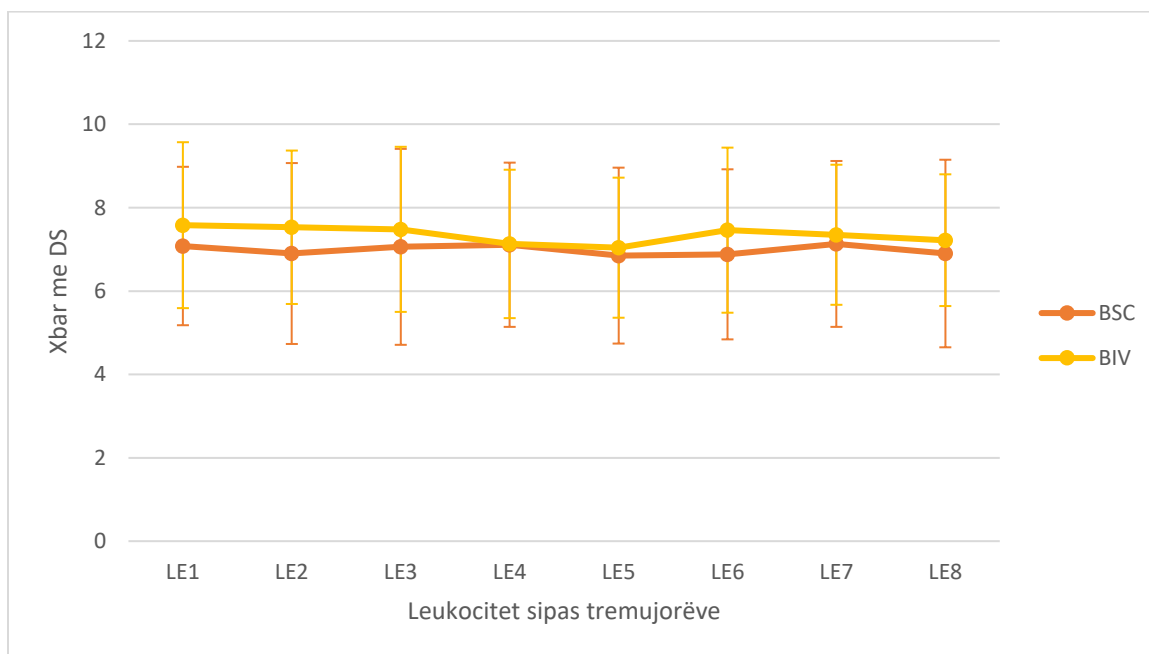
Mesatarisht të sëmurët janë trajtuar me hemodializë në kohëzgjatje 9.5 vjet (9.47+/-2.99). Kohëzgjatja mesatare më e madhe e trajtimit me hemodializë ka qenë te grupi i trajtuar me beta i/v (10.79+/-3.20), kurse më së shkurtri te grupi i trajtuar me alfa i/v (8.71+/-2.87). Kohëzgjatja mesatare e trajtimit me hemodializë ka treguar dallim sinjifikant sipas grupeve krahasuese (ANOVA F= 3.915, p=0.01). Dallim sinjifikant kemi konstatuar ndërmjet grupit alfa i/v vs. Beta i/v (Dif.mesatare=-2.073, p=0.008). (Tabela. 6 dhe Diagrami. 6)

Tabelanr. 7: Vlera mesatare e Leukociteve (LE) sipas tremujorëve dhe grupeve krahasuese

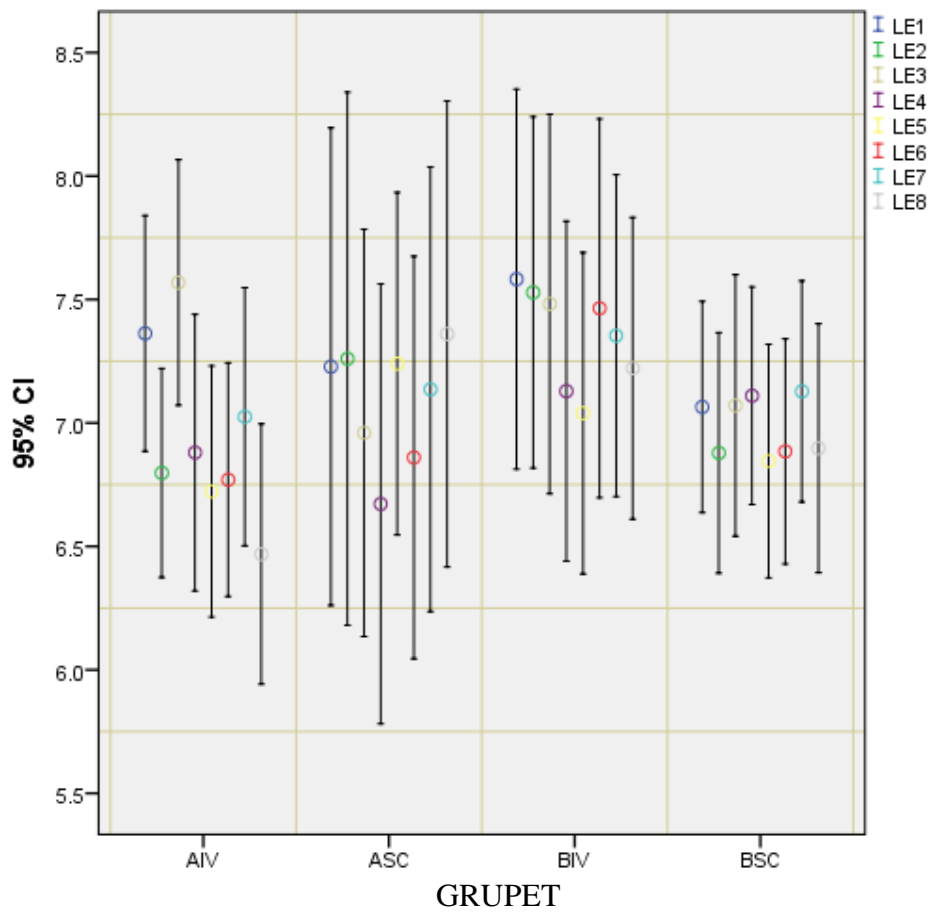
GRUPI		N	Minimum	Maximum	Mesatrya	Dev. Stan.
<b>AIV</b>	LE1	80	4	15	7.36	2.14
	LE2	80	3	11	6.80	1.90
	LE3	80	3	14	7.57	2.23
	LE4	80	2	21	6.88	2.52
	LE5	80	3	14	6.72	2.28
	LE6	80	2	12	6.77	2.13
	LE7	80	3	17	7.03	2.35
	LE8	80	3	17	6.47	2.37
<b>ASC</b>	LE1	25	3	12	7.23	2.34
	LE2	25	3	15	7.26	2.61
	LE3	25	4	12	6.96	1.99
	LE4	25	3	12	6.67	2.16
	LE5	25	4	10	7.24	1.68
	LE6	25	4	12	6.86	1.97
	LE7	25	4	13	7.14	2.18
	LE8	25	3	12	7.36	2.29
<b>BIV</b>	LE1	28	4	12	7.58	1.99
	LE2	28	4	11	7.53	1.84
	LE3	28	5	12	7.48	1.98
	LE4	28	4	11	7.13	1.78
	LE5	28	5	10	7.04	1.68
	LE6	28	5	12	7.46	1.98
	LE7	28	4	10	7.35	1.68
	LE8	28	4	11	7.22	1.58
<b>BSC</b>	LE1	80	4	12	7.08	1.90
	LE2	80	4	13	6.90	2.17
	LE3	80	3	14	7.06	2.35
	LE4	79	4	14	7.11	1.97
	LE5	79	3	12	6.85	2.11
	LE6	79	3	13	6.88	2.04
	LE7	79	4	14	7.13	1.99
	LE8	79	3	14	6.90	2.25



Diagrami nr. 7: *Vlera mesatare e Leukociteve (LE) pas administrimit të eritropoetinës alfa sipas tremujorëve dhe mënyrës së administrimit*



Diagraminr. 8: *Vlera mesatare e Leukociteve (LE) pas administrimit të eritropoetinës beta sipas tremujorëve dhe mënyrës së administrimit*

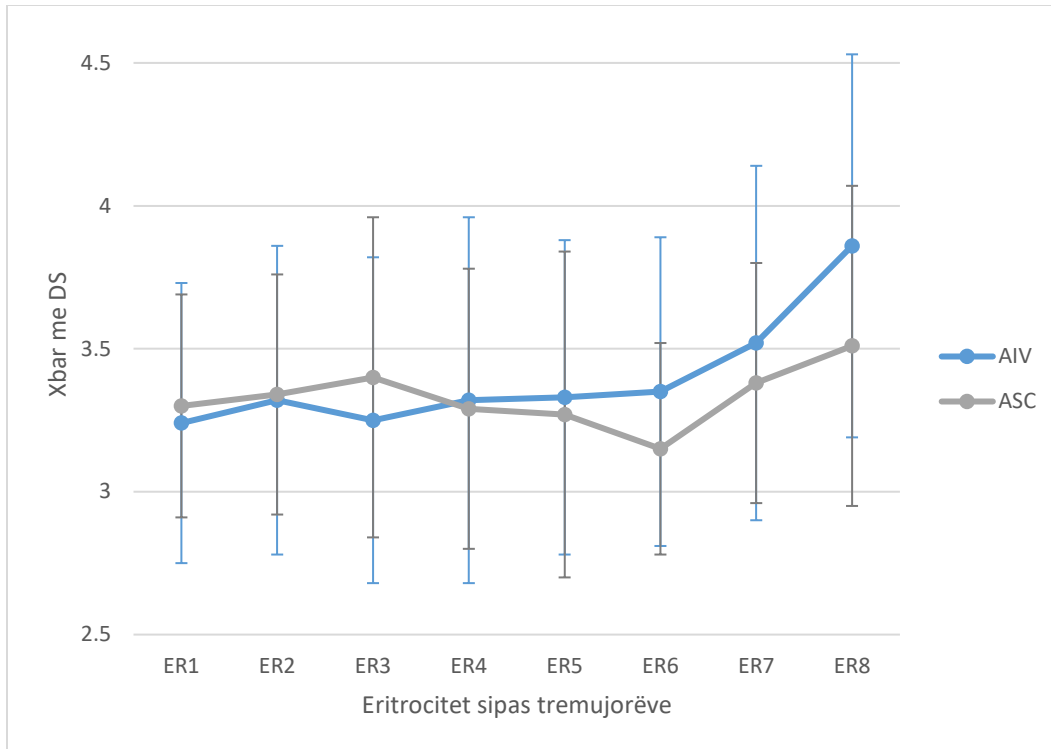


Diagraminr. 9: *Vlera mesatare e Leukociteve (LE) sipas tremujorëve dhe grupeve krahasuese*

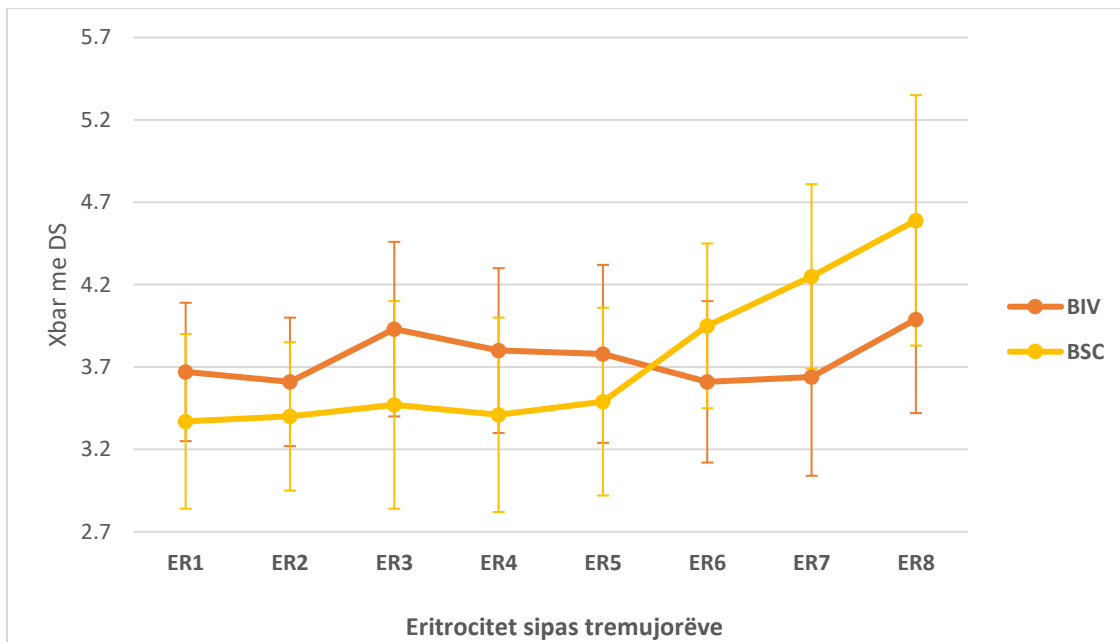
Numri mesatar i leukociteve (LE) sipas tremujorëve ka treguar vlera variabile. Numri mesatar i LE ka treguar zbritje në tremujorin e tetë, krahasuar me tremujorin e parë, te grupi i trajtuar me alfa i/v, beta i/v dhe beta s/c (7.36+/-2.14 vs. 6.47+/-2.37; 7.58+/-1.99 vs. 7.22+/-1.58, përkatësisht 7.08+/-1.90 vs. 6.90+/-2.25). Te grupi i trajtuar me alfa s/c kemi konstatuar rritje të numrit mesatar te LE në tremujorin e tetë (7.23+/-2.34 vs. 7.36+/-2.29). (Tabela. 9 dhe Diagrami. 7, 8, 9)

Tabela nr. 8: *Vlera mesatare e eritrociteve (ER) sipas tremujorëve dhe grupeve krahasuese*

<b>GRUPI</b>		<b>N</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mesat.</b>	<b>DS</b>
<b>AIV</b>	ER1	80	2.1	4.4	3.24	0.49
	ER2	80	2.1	4.8	3.32	0.54
	ER3	80	1.9	4.7	3.25	0.57
	ER4	80	2.0	4.6	3.32	0.64
	ER5	80	2.2	4.5	3.33	0.55
	ER6	80	2.3	4.5	3.35	0.54
	ER7	80	2.4	5.2	3.52	0.62
	ER8	80	2.4	5.2	3.86	0.67
<b>ASC</b>	ER1	25	2.4	4.1	3.30	0.39
	ER2	25	2.7	4.4	3.34	0.42
	ER3	25	2.4	5.2	3.40	0.56
	ER4	25	2.5	4.4	3.29	0.49
	ER5	25	2.5	5.0	3.27	0.57
	ER6	25	2.4	3.9	3.15	0.37
	ER7	25	2.3	3.9	3.38	0.42
	ER8	25	2.1	4.1	3.51	0.56
<b>BIV</b>	ER1	28	2.5	4.4	3.67	0.42
	ER2	28	3.1	4.7	3.61	0.39
	ER3	28	3.3	5.3	3.93	0.53
	ER4	28	2.9	4.8	3.80	0.50
	ER5	28	2.5	5.0	3.78	0.54
	ER6	28	2.5	4.6	3.61	0.49
	ER7	28	2.5	4.9	3.64	0.60
	ER8	28	2.4	4.9	3.99	0.57
<b>BSC</b>	ER1	80	2.1	4.7	3.37	0.53
	ER2	80	2.2	4.7	3.40	0.45
	ER3	80	2.3	5.3	3.47	0.63
	ER4	79	2.2	4.8	3.41	0.59
	ER5	79	2.3	5.0	3.49	0.57
	ER6	79	2.4	5.0	3.95	0.50
	ER7	79	2.4	5.1	4.25	0.56
	ER8	79	2.3	5.4	4.59	0.76

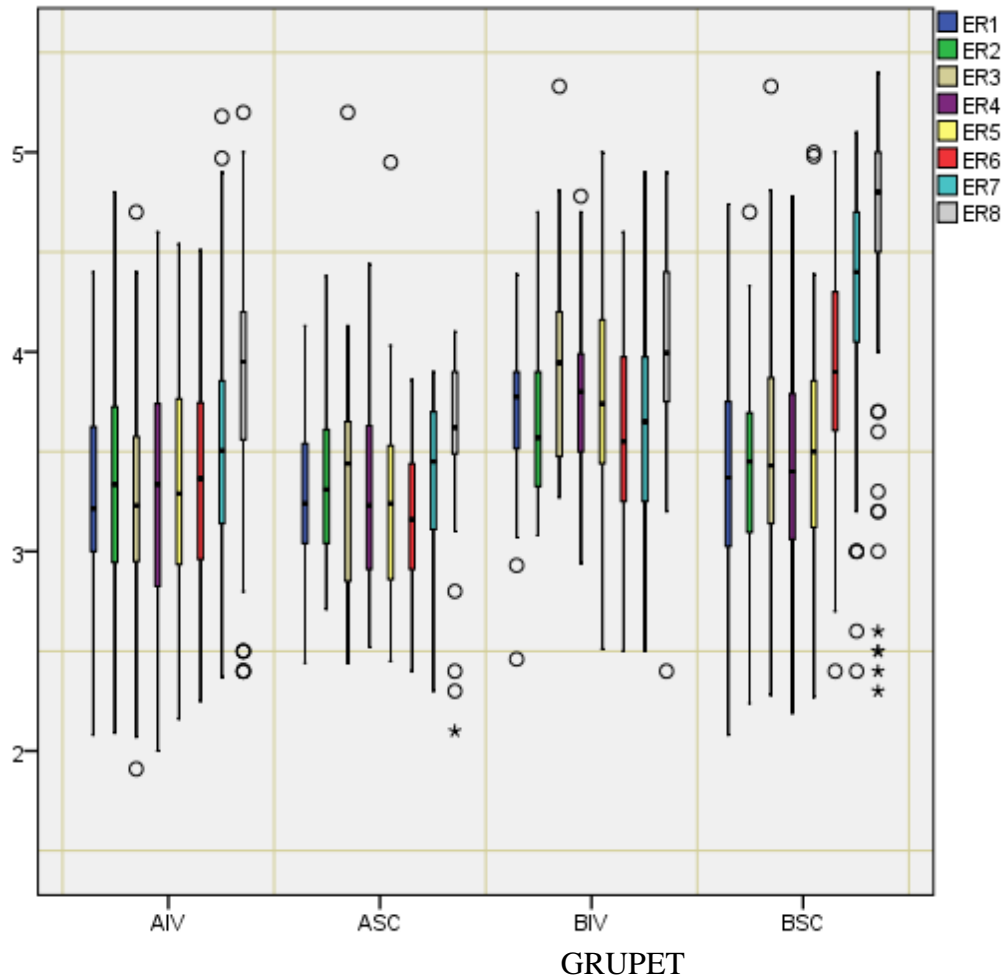


Diagraminr. 10: *Vlera mesatare e eritrociteve (ER) pas administrimit të eritropoetinës alfa sipas tremujorëve dhe mënyrës së administrimit*





Diagraminr. 11: *Vlera mesatare e eritrociteve (ER) pas administrimit të eritropoetinës beta sipas tremujorëve dhe mënyrës së administrimit*



Diagrami nr.12: *Vlera mesatare e eritrociteve (ER) sipas tremujorëve dhe grupeve krahasuese*

Numri mesatar i eritrociteve (ER) sipas tremujorëve ka treguar vlera variabile. Numri mesatar i eritrociteve ka treguar rritje në tremujorin e tetë, krahasuar me tremujorin e parë, te të gjitha grupet krahasuese. (Tabela. 8 dhe Diagrami. 10, 11, 12)

Tabela nr.9:Dallimi në vlerën mesatare të eritrociteve (ER) ndërmjet tremujorit të parë dhe tremujorit të tetë sipas grupeve krahasuese

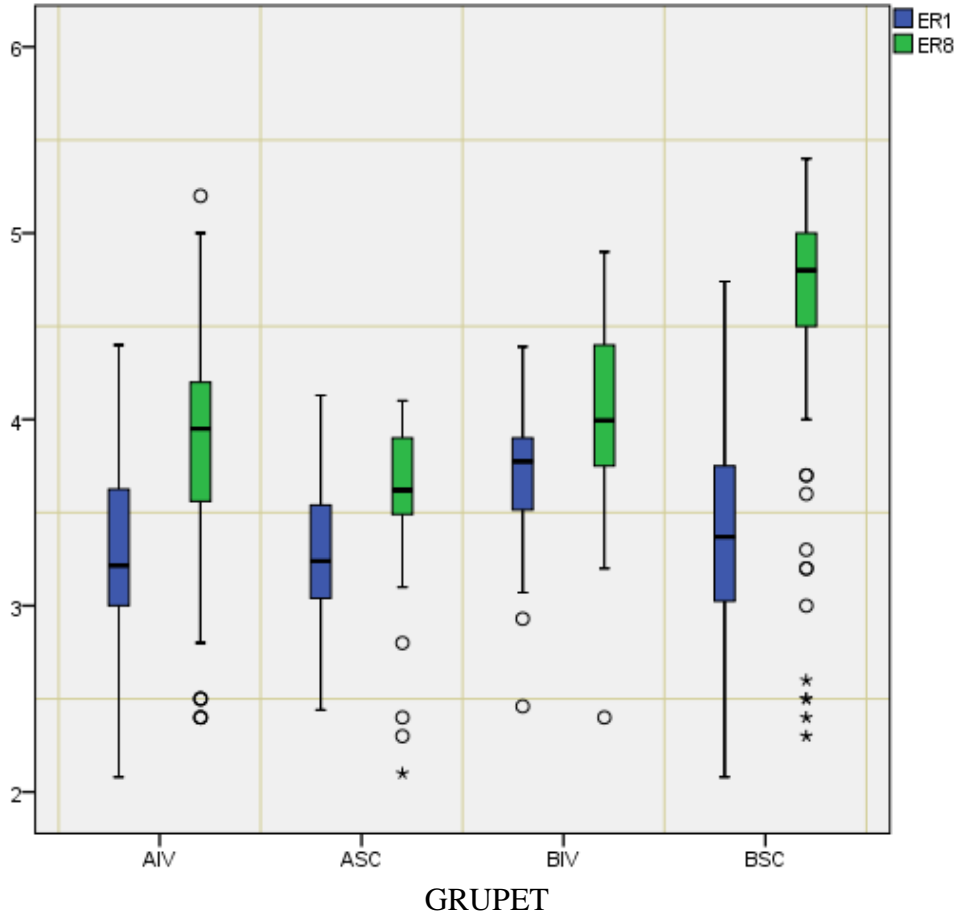
GRUPI		N	Min	Max	Mesat.	DS	Diff.ne mes.	t-test, df, (p)
AIV	ER1	80	2.1	4.4	3.24	0.49	0.62	-6.68, 158, (<0.001)*
	ER8	80	2.4	5.2	3.86	0.67		
ASC	ER1	25	2.4	4.1	3.30	0.39	0.21	-1.54, 48, (0.13)
	ER8	25	2.1	4.1	3.51	0.56		
BIV	ER1	28	2.5	4.4	3.67	0.42	0.31	-2.39, 54, (0.02)*
	ER8	28	2.4	4.9	3.99	0.57		
BSC	ER1	80	2.1	4.7	3.37	0.53	1.22	-11.75, 157, (<0.001)*
	ER8	79	2.3	5.4	4.59	0.76		

\* dallimi sinjifikant

Burimi i variacionit	DF	SS	MS	F	P
Midis grupeve	7	97.182	13.883	39.548	<0.001
Mbetur	417	146.387	0.351		
Totali	424	243.569			

Post Hoc Tests: Tukey HSD

Krahasimi	Diferenca	p	q	P	P<0.05
BSC-E8 vs. AIV-E1	1.35	8	20.315	<0.001	po
BSC-E8 vs. ASC-E1	1.29	8	13.418	<0.001	po
BSC-E8 vs. BSC-E1	1.22	8	18.359	<0.001	po
BSC-E8 vs. ASC-E8	1.08	8	11.234	<0.001	po
BSC-E8 vs. BIV-E1	0.92	8	9.984	<0.001	po
BSC-E8 vs. AIV-E8	0.73	8	10.985	<0.001	po
BSC-E8 vs. BIV-E8	0.6	8	6.512	<0.001	po
BIV-E8 vs. AIV-E1	0.75	8	8.153	<0.001	po
BIV-E8 vs. ASC-E1	0.69	8	5.985	<0.001	po
BIV-E8 vs. BSC-E1	0.62	8	6.74	<0.001	po
BIV-E8 vs. ASC-E8	0.48	8	4.164	0.064	jo
BIV-E8 vs. BIV-E1	0.32	8	2.858	0.468	nuk ka test
BIV-E8 vs. AIV-E8	0.13	8	1.413	0.975	nuk ka test
AIV-E8 vs. AIV-E1	0.62	8	9.36	<0.001	po
AIV-E8 vs. ASC-E1	0.56	8	5.834	<0.001	po
AIV-E8 vs. BSC-E1	0.49	8	7.397	<0.001	po
AIV-E8 vs. ASC-E8	0.35	8	3.646	0.164	nuk ka test
AIV-E8 vs. BIV-E1	0.19	8	2.065	0.828	nuk ka test
BIV-E1 vs. AIV-E1	0.43	8	4.674	0.021	po
BIV-E1 vs. ASC-E1	0.37	8	3.21	0.311	jo
BIV-E1 vs. BSC-E1	0.3	8	3.261	0.29	nuk ka test
BIV-E1 vs. ASC-E8	0.16	8	1.388	0.977	nuk ka test
ASC-E8 vs. AIV-E1	0.27	8	2.813	0.489	jo
ASC-E8 vs. ASC-E1	0.21	8	1.772	0.916	nuk ka test
ASC-E8 vs. BSC-E1	0.14	8	1.458	0.97	nuk ka test
BSC-E1 vs. AIV-E1	0.13	8	1.962	0.863	nuk ka test
BSC-E1 vs. ASC-E1	0.07	8	0.729	1	nuk ka test
ASC-E1 vs. AIV-E1	0.06	8	0.625	1	nuk ka test



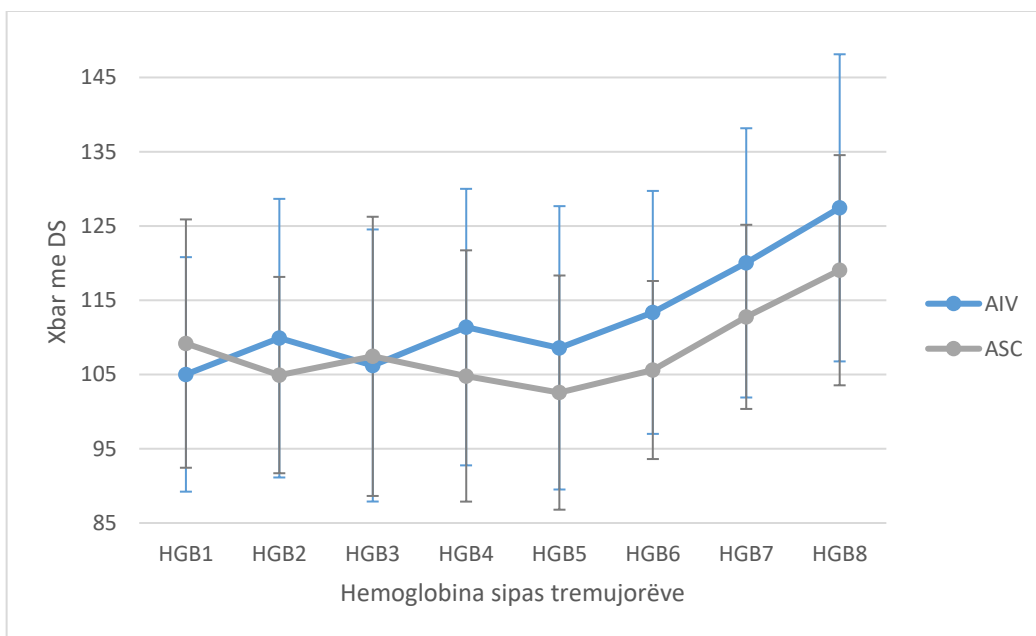
Diagraminr. 13: *Dallimi në vlerën mesatare të eritrociteve (ER) ndërmjet tremujorit të parë dhe tremujorit të tetë sipas grupeve krahasuese*

Sipas grupeve krahasuese, numri mesatar i eritrociteve në tremujorin e tetë, krahasuar me tremujorin e parë, që është marrë si linjë bazike, ka qenë sinjifikant (ANOVA  $F=39.55$ ,  $p<0.001$ ).

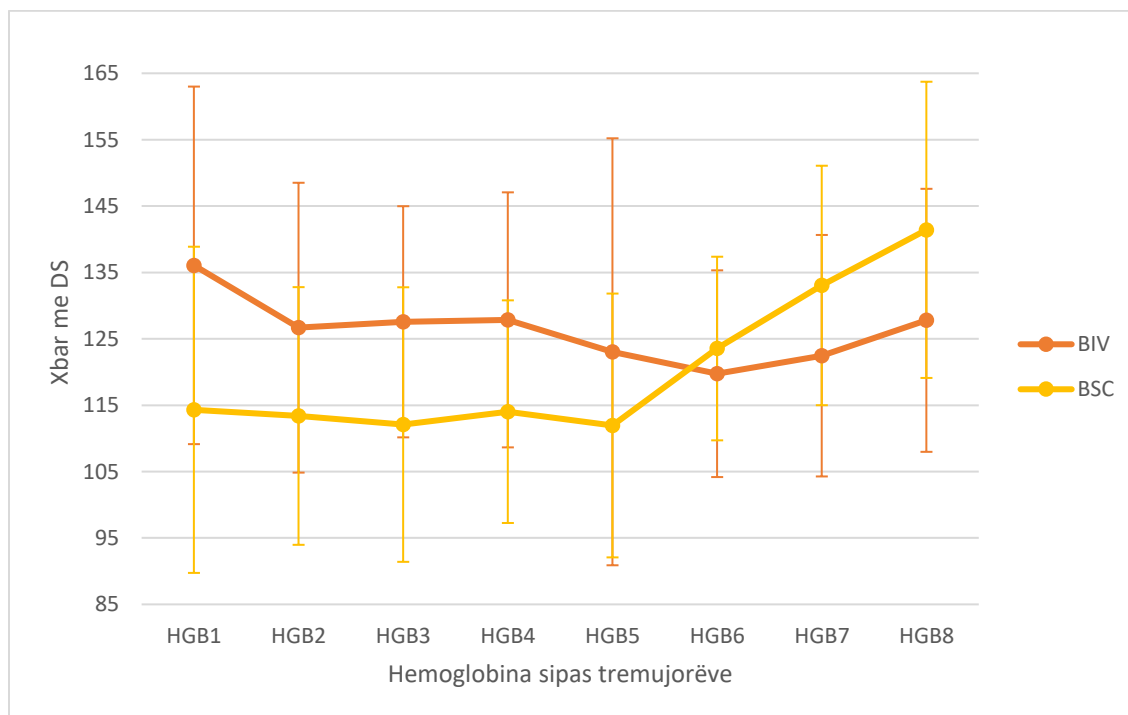
Rritja më e madhe në numrin mesatar të eritrociteve në tremujorin e tetë, krahasuar me tremujorin e parë, ka qenë te beta s/c, pastaj te alfa i/v, beta i/v dhe në fund te alfa s/c. Rritje sinjifikante të numrit mesatar të eritrociteve kemi konstatuar te grupi beta s/c ( $3.37\pm 0.53$  vs.  $4.59\pm 0.76$ , dif. of mean=1.22, t-testi=-11.75, df=157,  $p<0.001$ ), pastaj të grupi alfa i/v ( $3.24\pm 0.49$  vs.  $3.86\pm 0.67$ , diff.of mean=0.62, t-testi=-6.67, df=158,  $p<0.001$ , (të grupi dhe te grupi beta i/v ( $3.67\pm 0.42$  vs.  $3.99\pm 0.57$ , diff.ofmean=0.31, t-testi=-2.39, df=54,  $p=0.02$ ). Rritja ka qenë jo sinjifikante të grupi i trajtuar me alfa s/c ( $3.3\pm 0.39$  vs.  $3.51\pm 0.56$ , diff.of mean=0.21, t-testi=-1.54, df=48,  $p=0.13$ ). (Tabela. 9 dhe Diagrami. 13)

Tabelanr. 10: *Vlera mesatare e Hemoglobinës (HGB) sipas tremujorëve dhe grupeve krahasuese*

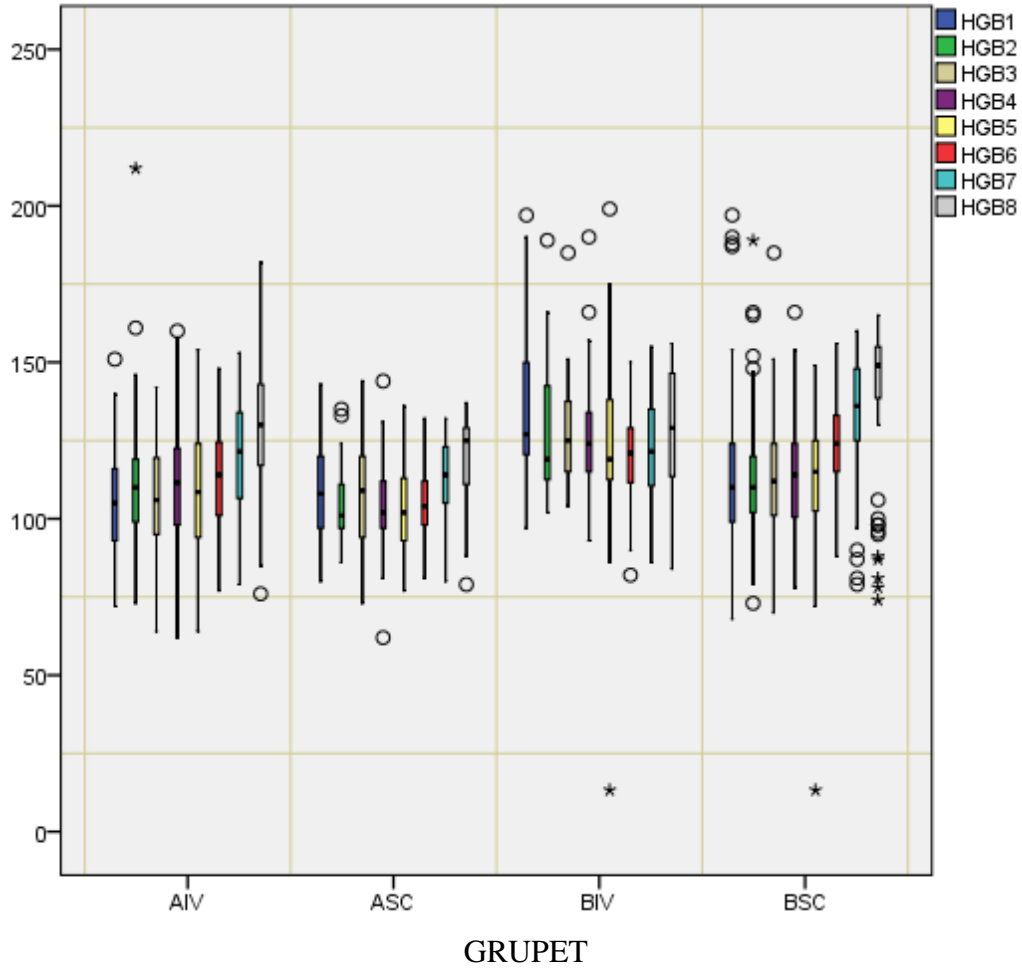
<b>GRUPI</b>		<b>N</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mesat.</b>	<b>DS</b>
<b>AIV</b>	HGB1	80	72.0	151.0	105.01	15.79
	HGB2	80	73.0	212.0	109.89	18.76
	HGB3	80	64.0	142.0	106.21	18.32
	HGB4	80	62.0	160.0	111.38	18.62
	HGB5	80	64.0	154.0	108.59	19.08
	HGB6	80	77.0	148.0	113.36	16.36
	HGB7	80	79.0	153.0	120.03	18.13
	HGB8	80	76.0	182.0	127.44	20.68
<b>ASC</b>	HGB1	25	80.0	143.0	109.16	16.72
	HGB2	25	86.0	135.0	104.92	13.22
	HGB3	25	73.0	144.0	107.44	18.80
	HGB4	25	62.0	144.0	104.80	16.92
	HGB5	25	77.0	136.0	102.56	15.77
	HGB6	25	81.0	132.0	105.60	11.99
	HGB7	25	80.0	132.0	112.76	12.40
	HGB8	25	79.0	137.0	119.04	15.50
<b>BIV</b>	HGB1	28	97.0	197.0	136.07	26.93
	HGB2	28	102.0	189.0	126.68	21.83
	HGB3	28	104.0	185.0	127.57	17.41
	HGB4	28	93.0	190.0	127.86	19.21
	HGB5	28	13.3	199.0	123.05	32.16
	HGB6	28	82.0	150.0	119.75	15.57
	HGB7	28	86.0	155.0	122.46	18.19
	HGB8	28	84.0	156.0	127.79	19.81
<b>BSC</b>	HGB1	80	68.0	197.0	114.31	24.57
	HGB2	80	73.0	189.0	113.38	19.41
	HGB3	80	70.0	185.0	112.09	20.68
	HGB4	79	78.0	166.0	114.03	16.77
	HGB5	79	13.3	149.0	111.95	19.87
	HGB6	79	88.0	156.0	123.54	13.83
	HGB7	79	79.0	160.0	133.04	18.04
	HGB8	79	74.0	165.0	141.42	22.31



Diagraminr. 14: *Vlera mesatare e Hemoglobinës (HGB) pas administrimit të eritropoetinës alfa sipas tremujorëve dhe mënyrës së administrimit*



Diagrami. nr. 15: *Vlera mesatare e Hemoglobinës (HGB) pas administrimit të eritropoetinës beta sipas tremujorëve dhe mënyrës së administrimit*



Diagrami nr. 16: *Vlera mesatare e Hemoglobinës (HGB) sipas tremujorëve dhe grupeve krahasuese*

Vlera mesatare e hemoglobinës sipas tremujorëve ka treguar lëvizje variabile. Vlera mesatare e hemoglobines ka treguar rritje në tremujorin e tetë, krahasuar me tremujorin e parë, te grupet e trajtuara me alfa i/v, alfa s/c dhe beta s/c. (Tabela. 10 dhe Diagrami. 14, 15, 16)

Tabela nr. 11: Dallimi në vlerën mesatare të hemoglobinës (HGB) ndërmjet tremujorit të parë dhe tremujorit të tetë sipas grupeve krahasuese

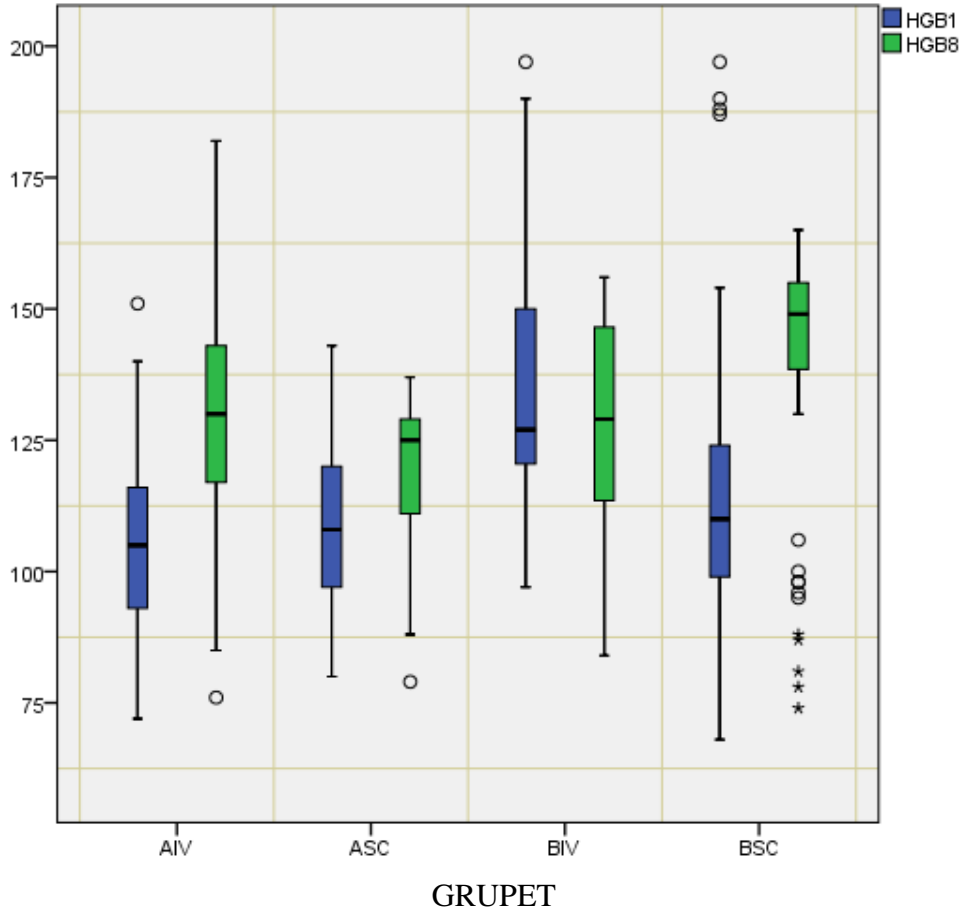
GRUPI		N	Minimum	Maximum	Mesat.	DS	t-test, df, (p)
AIV	HGB1	80	72.0	151.0	105.01	15.79	-7.68, 158, (<0.001)*
	HGB8	80	76.0	182.0	127.44	20.68	
ASC	HGB1	25	80.0	143.0	109.16	16.72	-2.17, 48, (0.035)*
	HGB8	25	79.0	137.0	119.04	15.50	
BIV	HGB1	28	97.0	197.0	136.07	26.93	1.31, 54, (0.196)
	HGB8	28	84.0	156.0	127.79	19.81	
BSC	HGB1	80	68.0	197.0	114.31	24.57	-7.28, 157, (<0.001)*
	HGB8	79	74.0	165.0	141.42	22.31	

Burimi i variacionit	DF	SS	MS	F	P
Midis grupeve	7	70750.03	10107.15	23.075	<0.001
Mbetur	417	182648.7	438.006		
Totali	424	253398.7			

Post Hoc Tests: Tukey HSD



Krahasimi	Diferenca	p	q	P	P<0.050
BSC-HGB8 vs. AIV-HGB1	36.41	8	15.512	<0.001	po
BSC-HGB8 vs. ASC-HGB1	32.26	8	9.5	<0.001	po
BSC-HGB8 vs. BSC-HGB1	27.11	8	11.55	<0.001	po
BSC-HGB8 vs. ASC-HGB8	22.38	8	6.59	<0.001	po
BSC-HGB8 vs. AIV-HGB8	13.98	8	5.956	<0.001	po
BSC-HGB8 vs. BIV-HGB8	13.63	8	4.188	0.061	jo
BSC-HGB8 vs. BIV-HGB1	5.35	8	1.644	0.942	nuk ka test
BIV-HGB1 vs. AIV-HGB1	31.06	8	9.558	<0.001	po
BIV-HGB1 vs. ASC-HGB1	26.91	8	6.608	<0.001	po
BIV-HGB1 vs. BSC-HGB1	21.76	8	6.696	<0.001	po
BIV-HGB1 vs. ASC-HGB8	17.03	8	4.182	0.062	jo
BIV-HGB1 vs. AIV-HGB8	8.63	8	2.656	0.566	nuk ka test
BIV-HGB1 vs. BIV-HGB8	8.28	8	2.093	0.818	nuk ka test
BIV-HGB8 vs. AIV-HGB1	22.78	8	7.01	<0.001	po
BIV-HGB8 vs. ASC-HGB1	18.63	8	4.575	0.027	po
BIV-HGB8 vs. BSC-HGB1	13.48	8	4.148	0.066	jo
BIV-HGB8 vs. ASC-HGB8	8.75	8	2.149	0.797	nuk ka test
BIV-HGB8 vs. AIV-HGB8	0.35	8	0.108	1	nuk ka test
AIV-HGB8 vs. AIV-HGB1	22.43	8	9.586	<0.001	po
AIV-HGB8 vs. ASC-HGB1	18.28	8	5.391	0.003	po
AIV-HGB8 vs. BSC-HGB1	13.13	8	5.611	0.002	nuk ka test
AIV-HGB8 vs. ASC-HGB8	8.4	8	2.477	0.653	nuk ka test
ASC-HGB8 vs. AIV-HGB1	14.03	8	4.138	0.068	jo
ASC-HGB8 vs. ASC-HGB1	9.88	8	2.36	0.707	nuk ka test
ASC-HGB8 vs. BSC-HGB1	4.73	8	1.395	0.976	nuk ka test
BSC-HGB1 vs. AIV-HGB1	9.3	8	3.975	0.092	nuk ka test
BSC-HGB1 vs. ASC-HGB1	5.15	8	1.519	0.962	nuk ka test
ASC-HGB1 vs. AIV-HGB1	4.15	8	1.224	0.989	nuk ka test



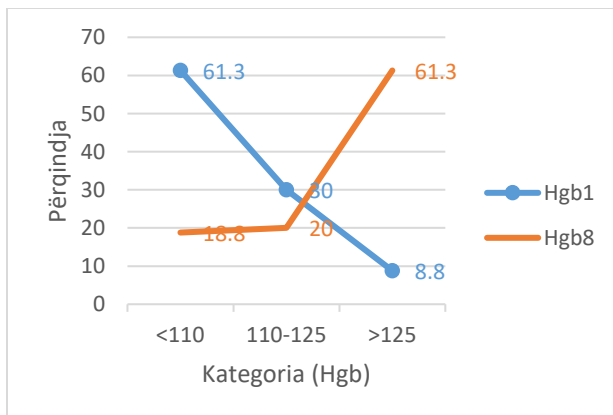
Diagrami nr. 17: Dallimi në vlerën mesatare të hemoglobinës (HGB) ndërmjet tremujorit të parë dhe tremujorit të tetë sipas grupeve krahasuese

Sipas grupeve krahasuese, rritja e vlerës mesatare të hemoglobines në tremujorin e tetë, krahasuar me tremujorin e parë, që është marrë si linjë bazike, ka qenë sinjifikante (ANOVA:  $F=23.075$ ,  $p<0.001$ ).

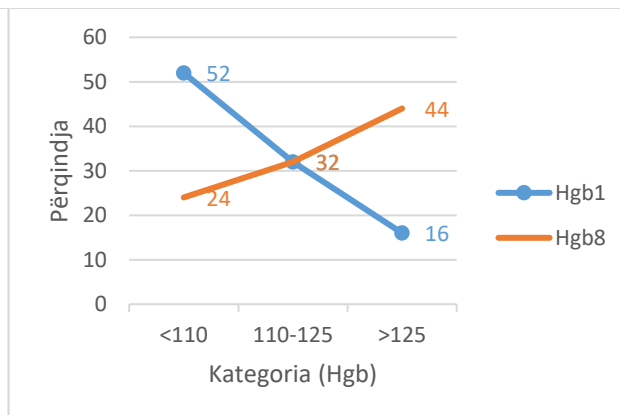
Rritja sinjifikante e vlerës mesatare të hemoglobines në tremujorin e tetë, krahasuar me tremujorin e parë, ka qenë te grupi i trajtuar me beta s/c, pastaj të alfa i/v dhe në fund të alfa s/c ( $114.31 \pm 24.58$  vs.  $141.42 \pm 22.31$ , dif. of mean=27.11, t-testi=-7.28, df=157,  $p<0.001$ ;  $105.01 \pm 15.79$  vs.  $127.03 \pm 18.13$ , dif. of mean=22.02, t-testi=-7.68, df=158,  $p<0.001$ ; përkatësisht  $109.16 \pm 16.72$  vs.  $119.04 \pm 15.5$ , dif. of mean=9.88, t-testi=-2.17, df=48,  $p=0.035$ ). Ulje jo sinjifikante kemi konstatuar vetëm te grupi i trajtuar me beta i/v ( $136.07 \pm 26.93$  vs.  $127.79 \pm 19.81$ , dif. of mean=-8.28, t-testi=1.31, df=54,  $p=0.196$ ). (Tabela. 11 dhe Diagrami. 17)

Tabela nr. 12: *Distribucioni i frekuencave sipas kategorive të nivelit të hemoglobinës (HGB) ndërmjet tremujorit të parë dhe tremujorit të tetë sipas grupeve krahasuese*

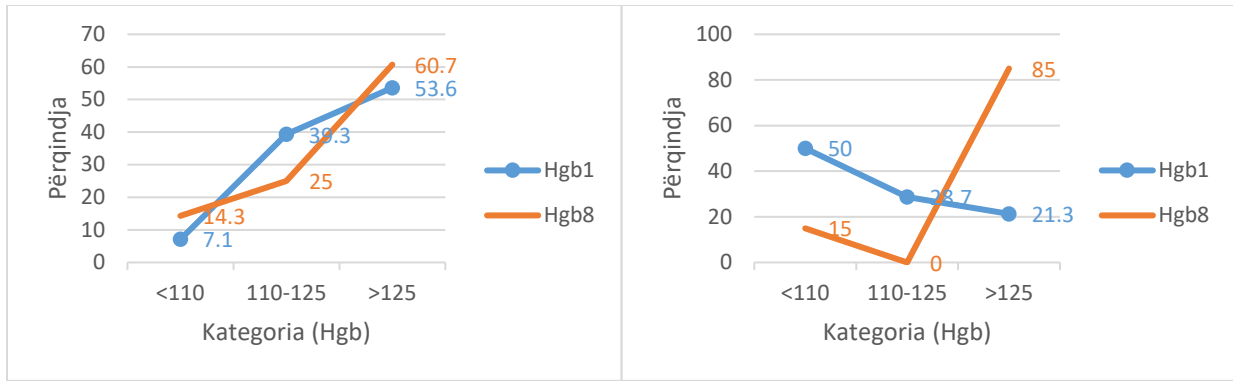
GRUPI		Hgb1		Hgb8		X2-testi, df, (p)
		Frekuenca	Perqindja	Frekuenca	Perqindja	
<b>AIV</b>	<110	49	61.3	15	18.8	51.16, 2, (<0.001)*
	110-125	24	30.0	16	20.0	
	>125	7	8.8	49	61.3	
	Total	80	100.0	80	100.0	
<b>ASC</b>	<110	13	52.0	6	24.0	5.85, 2, (0.054)
	110-125	8	32.0	8	32.0	
	>125	4	16.0	11	44.0	
	Total	25	100.0	25	100.0	
<b>BIV</b>	<110	2	7.1	4	14.3	1.68, 1, (0.79)
	110-125	11	39.3	7	25.0	
	>125	15	53.6	17	60.7	
	Total	28	100.0	28	100.0	
<b>BSC</b>	<110	40	50.0	12	15.0	33.13, 1, (<0.001)*
	110-125	23	28.7	-	-	
	>125	17	21.3	68	85.0	
	Total	80	100.0	80	100.0	



AIV



ASC



BIV

BSC

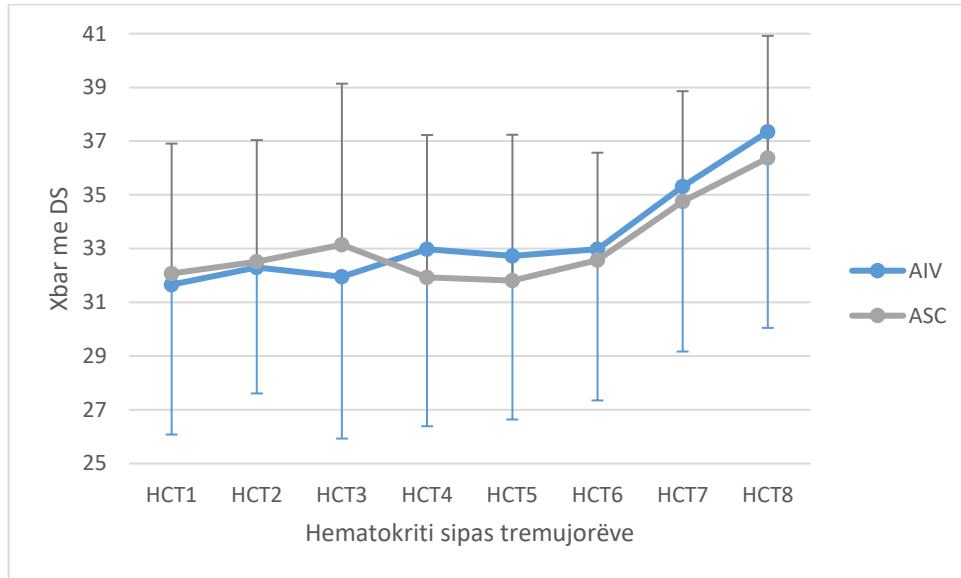
Diagrami nr. 18: *Distribuími i frekuencave sipas kategorive të nivelit të hemoglobinës (HGB) ndërmjet tremujorit të parë dhe tremujorit të tetë sipas grupeve krahasuese*

Struktura e rasteve me vlera mesatare të hemoglobines mbi 125g/100ml ka treguar rritje sinjifikante të grupi i trajtuar me beta s/c (21.3% vs. 85%, dif.=63.7, X2-testi=33.13, df=1,  $p<0.001$ ), pastaj të grupi alfa i/v (8.8% vs. 61.3%, diff.=52.5, X2-testi=51.16, df=2,  $p<0.001$ ). Përmirësimi nuk ka qenë sinjifikant të grupi i trajtuar me alfa s/c (16% vs. 44%, diff.=28, X2-testi=5.85, df=2,  $p=0.054$ ), përkatësisht të beta i/v (53.6% vs. 60.7%, diff.=7.1, X2-testi=1.68, df=1,  $p=0.79$ ). (Tabela.12 dhe Diagrami.18)

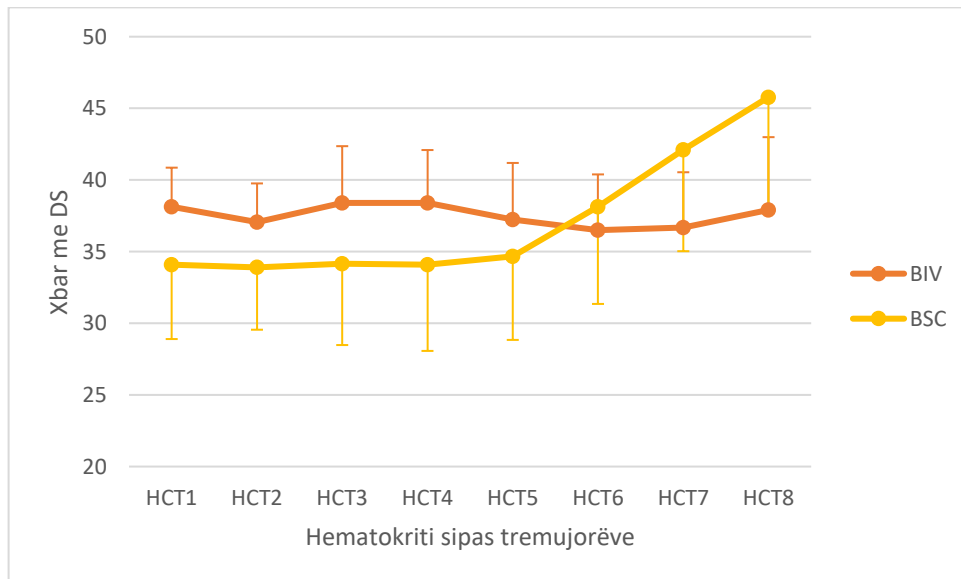
Tabela nr. 13: *Vlera mesatare e hematokritit (HCT), sipas tremujorëve dhe grupeve krahasuese*

<b>GRUPI</b>		<b>N</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Mesat.</b>	<b>DS</b>
<b>AIV</b>	HCT1	80	9.6	43.0	31.66	5.58
	HCT2	80	23.0	46.2	32.30	4.69
	HCT3	80	18.1	45.0	31.95	6.02
	HCT4	80	20.1	55.0	32.98	6.59
	HCT5	80	18.9	46.0	32.73	6.09
	HCT6	80	14.5	44.6	32.98	5.63
	HCT7	80	21.5	48.8	35.31	6.14
	HCT8	80	20.5	51.1	37.35	7.30
<b>ASC</b>	HCT1	25	22.6	42.2	32.08	4.83
	HCT2	25	26.3	43.1	32.52	4.52
	HCT3	25	24.3	47.8	33.15	5.99
	HCT4	25	20.2	45.6	31.93	5.30
	HCT5	25	25.2	42.1	31.81	5.43
	HCT6	25	23.1	39.7	32.58	3.99
	HCT7	25	26.1	42.7	34.76	4.10
	HCT8	25	25.9	44.3	36.37	4.55
<b>BIV</b>	HCT1	28	33.6	45.9	38.13	2.73
	HCT2	28	29.6	42.6	37.06	2.70
	HCT3	28	33.0	47.1	38.40	3.96
	HCT4	28	29.9	45.6	38.40	3.69
	HCT5	28	26.0	45.3	37.24	3.95
	HCT6	28	25.0	44.5	36.50	3.89
	HCT7	28	26.8	44.8	36.68	3.86
	HCT8	28	26.2	47.1	37.90	5.09
<b>BSC</b>	HCT1	80	21.0	46.9	34.09	5.19
	HCT2	80	24.1	43.4	33.90	4.35
	HCT3	80	21.8	47.1	34.16	5.68
	HCT4	79	20.4	48.9	34.09	6.02
	HCT5	79	22.4	48.7	34.66	5.82

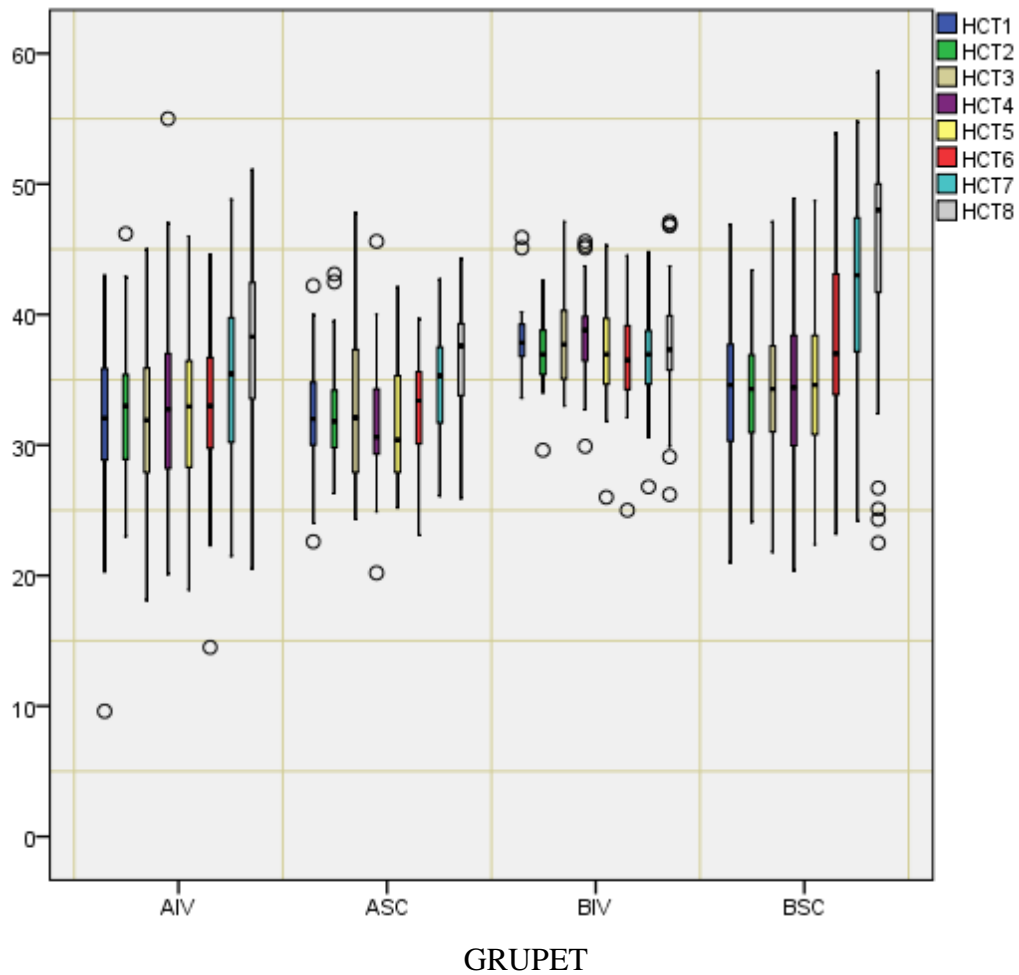
HCT6	79	23.2	53.9	38.13	6.78
HCT7	79	24.2	54.8	42.11	7.08
HCT8	79	22.5	58.6	45.78	8.06



Diagrami nr. 19: *Vlera mesatare e hematokritit (HCT) pas administrimit të eritropoetinës alfa sipas tremujorëve dhe mënyrës së administrimit*



Diagrami nr. 20: *Vlera mesatare e hematokritit (HCT) pas administrimit të eritropoetinës beta sipas tremujorëve dhe mënyrës së administrimit*



Diagrami nr. 21: Vlera mesatare e hematokritit (HCT) sipas tremujorëve dhe grupeve krahasuese

Vlera mesatare e hematokritit (HCT) sipas tremujorëve ka treguar lëvizje variabile. Vlera mesatare e hematokritit ka treguar rritje në tremujorin e tetë, krahasuar me tremujorin e parë, të grupet e trajtuara me alfa i/v, alfa s/c dhe beta s/c. (Tabela. 13 dhe Diagrami. 19, 20, 21)

Tabela nr. 14: *Dallimi në vlerën mesatare të hematokritit (HCT) ndërmjet tremujorit të parë dhe tremujorit të tetë sipas grupeve krahasuese*

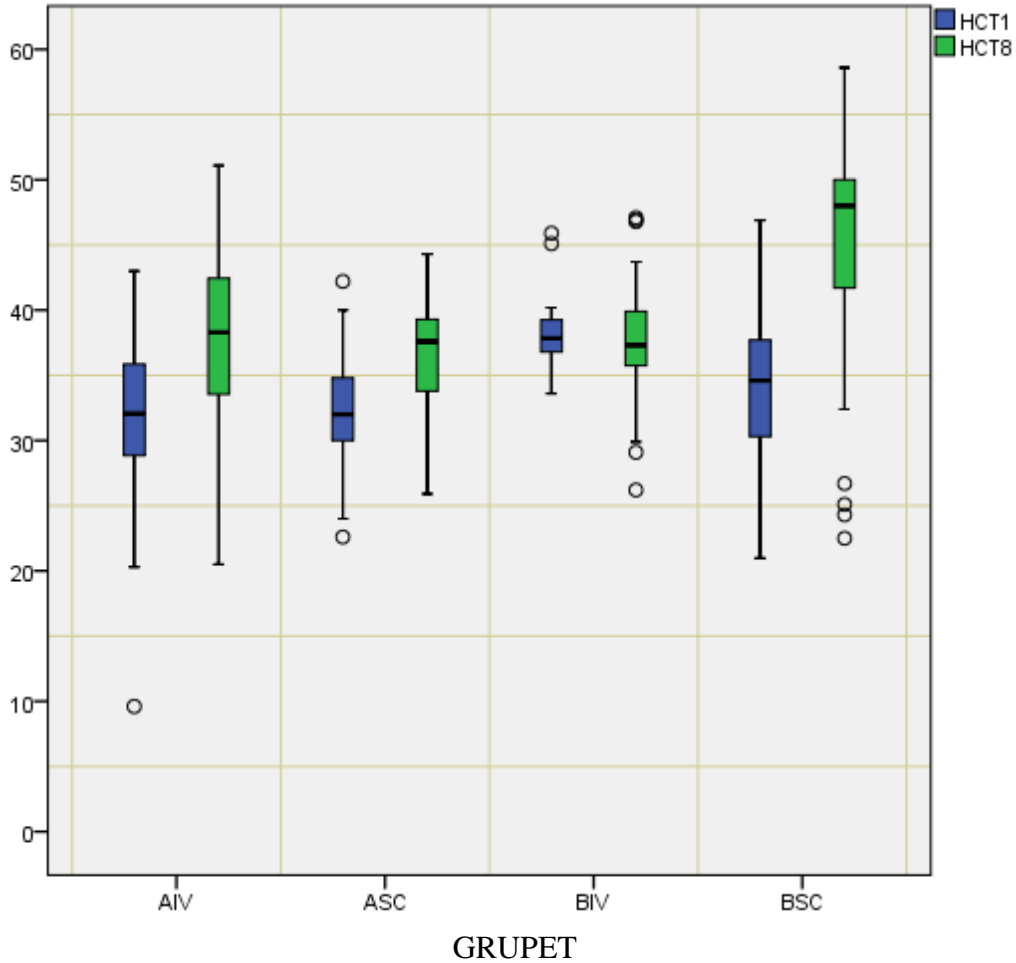
GRUPI		N	Minimum	Maximum	Mesat.	DS	t-test, df, (p)
<b>AIV</b>	HCT1	80	9.6	43.0	31.66	5.58	-5.54, 158, (<0.001)*
	HCT8	80	20.5	51.1	37.35	7.30	
<b>ASC</b>	HCT1	25	22.6	42.2	32.08	4.83	-3.23, 48, (0.002)*
	HCT8	25	25.9	44.3	36.37	4.55	
<b>BIV</b>	HCT1	28	33.6	45.9	38.13	2.73	0.21, 54, (0.834)
	HCT8	28	26.2	47.1	37.90	5.09	
<b>BSC</b>	HCT1	80	21.0	46.9	34.09	5.19	-10.89, 157, (<0.001)*
	HCT8	79	22.5	58.6	45.78	8.06	

Burimi i variacionit	DF	SS	MS	F	P
Midis grupeve	7	9731.027	1390.147	36.64	<0.001
Mbetur	417	15822.3	37.943		
Totali	424	25553.33			

Post Hoc Tests: Tukey HSD



Krahasimi	Diferenca	p	q	P	P<0.05
BSC-HCT8 vs. AIV-HCT1	14.12	8	20.438	<0.001	po
BSC-HCT8 vs. ASC-HCT1	13.7	8	13.707	<0.001	po
BSC-HCT8 vs. BSC-HCT1	11.69	8	16.921	<0.001	po
BSC-HCT8 vs. ASC-HCT8	9.41	8	9.415	<0.001	po
BSC-HCT8 vs. AIV-HCT8	8.43	8	12.202	<0.001	po
BSC-HCT8 vs. BIV-HCT8	7.88	8	8.226	<0.001	po
BSC-HCT8 vs. BIV-HCT1	7.65	8	7.986	<0.001	po
BIV-HCT1 vs. AIV-HCT1	6.47	8	6.765	<0.001	po
BIV-HCT1 vs. ASC-HCT1	6.05	8	5.048	0.009	po
BIV-HCT1 vs. BSC-HCT1	4.04	8	4.224	0.057	jo
BIV-HCT1 vs. ASC-HCT8	1.76	8	1.468	0.969	nuk ka test
BIV-HCT1 vs. AIV-HCT8	0.78	8	0.816	0.999	nuk ka test
BIV-HCT1 vs. BIV-HCT8	0.23	8	0.198	1	nuk ka test
BIV-HCT8 vs. AIV-HCT1	6.24	8	6.524	<0.001	po
BIV-HCT8 vs. ASC-HCT1	5.82	8	4.856	0.014	po
BIV-HCT8 vs. BSC-HCT1	3.81	8	3.984	0.091	nuk ka test
BIV-HCT8 vs. ASC-HCT8	1.53	8	1.277	0.986	nuk ka test
BIV-HCT8 vs. AIV-HCT8	0.55	8	0.575	1	nuk ka test
AIV-HCT8 vs. AIV-HCT1	5.69	8	8.262	<0.001	po
AIV-HCT8 vs. ASC-HCT1	5.27	8	5.281	0.005	po
AIV-HCT8 vs. BSC-HCT1	3.26	8	4.734	0.019	nuk ka test
AIV-HCT8 vs. ASC-HCT8	0.98	8	0.982	0.997	nuk ka test
ASC-HCT8 vs. AIV-HCT1	4.71	8	4.719	0.019	po
ASC-HCT8 vs. ASC-HCT1	4.29	8	3.482	0.212	jo
ASC-HCT8 vs. BSC-HCT1	2.28	8	2.285	0.741	nuk ka test
BSC-HCT1 vs. AIV-HCT1	2.43	8	3.528	0.197	jo
BSC-HCT1 vs. ASC-HCT1	2.01	8	2.014	0.846	nuk ka test
ASC-HCT1 vs. AIV-HCT1	0.42	8	0.421	1	nuk ka test



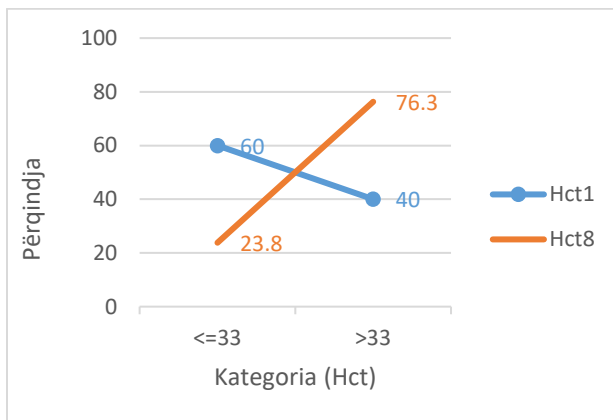
Diagrami nr. 22: Dallimi në vlerën mesatare të hematokritit (HCT) ndërmjet tremujorit të parë dhe tremujorit të tetë sipas grupeve krahasuese

Sipas grupeve krahasuese, rritja e vlerës mesatare të hematokritit në tremujorin e tetë, krahasuar me tremujorin e parë, që është marrë si linjë bazike, ka qenë sinjifikante (ANOVA:  $F=36.64$ ,  $p<0.001$ ).

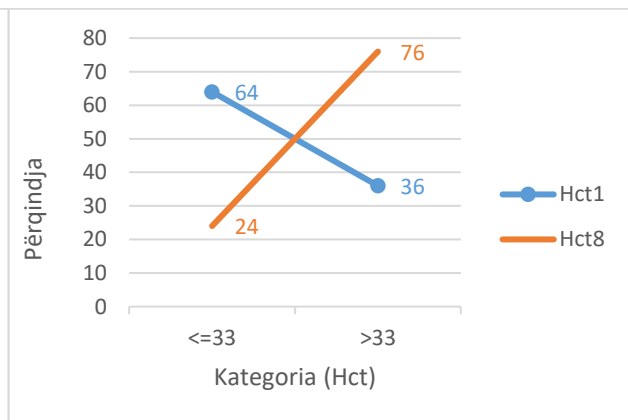
Rritja sinjifikante e vlerës mesatare të hematokritit në tremujorin e tetë, krahasuar me tremujorin e parë, ka qenë të grupi i trajtuar me beta s/c, pastaj të alfa i/v dhe në fund të alfa s/c ( $34.09 \pm 5.19$  vs.  $45.78 \pm 8.06$ , dif. of mean=11.69, t-testi=-10.89, df=157,  $p<0.001$ ;  $31.66 \pm 5.58$  vs.  $37.35 \pm 7.30$ , diff.of mean=5.69, t-testi=-5.54, df=158,  $p<0.001$ ; përkatësisht  $32.08 \pm 4.83$  vs.  $36.37 \pm 4.55$ , diff.of mean=4.29, t-testi=-3.23, df=48,  $p=0.002$ ). Ulje jo sinjifikante kemi konstatuar vetëm të grupi i trajtuar me beta i/v ( $38.13 \pm 2.73$  vs.  $37.90 \pm 5.09$ , diff. of mean=-0.23, t-testi=0.21, df=54,  $p=0.834$ ). (Tabela. 14 dhe Diagrami. 22)

Tabela nr. 15: *Distribrimi i frekuencave sipas kategorive të nivelit të hematokritit (HCT) ndërmjet tremujorit të parë dhe tremujorit të tetë sipas grupeve krahasuese*

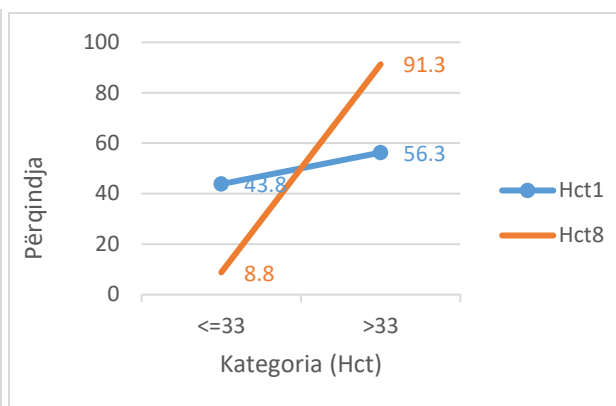
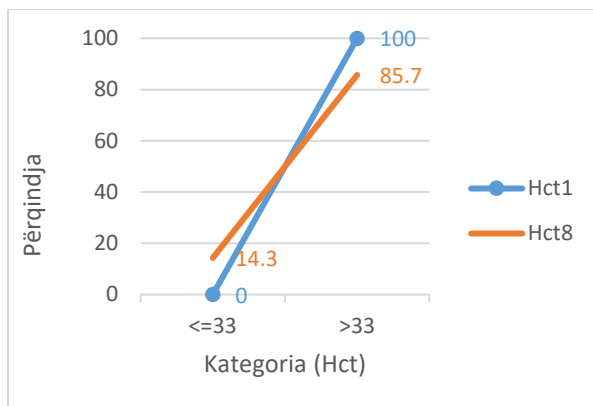
GRUPI		Hct1		Hct8		X2-testi, df, (p)
		Frekuenca	Perqindja	Frekuenca	Perqindja	
<b>AIV</b>	<=33	48	60.0	19	23.8	20.13, 1, (<0.001)*
	>33	32	40.0	61	76.3	
	Total	80	100.0	80	100.0	
<b>ASC</b>	<=33	16	64.0	6	24.0	6.58, 1, (0.01)*
	>33	9	36.0	19	76.0	
	Total	25	100.0	25	100.0	
<b>BIV</b>	<=33	-	0.0	4	14.3	Fisher Exact test (p=0.056)
	>33	28	100.0	24	85.7	
	Total	28	100.0	28	100.0	
<b>BSC</b>	<=33	35	43.8	7	8.8	23.54, 1, (<0.001)*
	>33	45	56.3	73	91.3	
	Total	80	100.0	80	100.0	



AIV



ASC



BIV

BSC

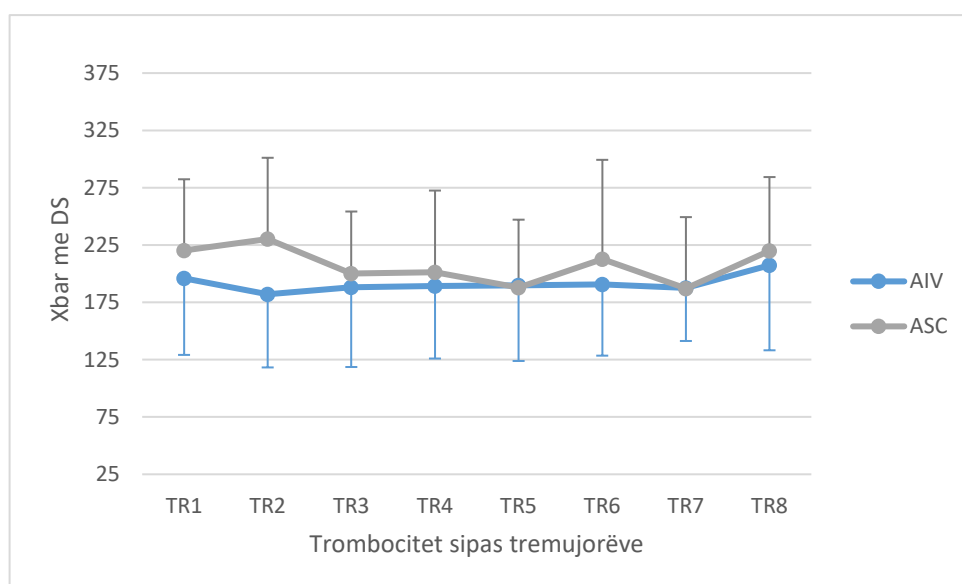
Diagrami nr. 23: *Distribucioni i frekuencave sipas kategorive të nivelit të hematokritit (Hct) ndërmjet tremujorit të parë dhe tremujorit të tetë sipas grupeve krahasuese*

Struktura e rasteve me vlera mesatare të hematokritit mbi 33 ka treguar rritje sinjifikante të grupi i trajtuar me beta s/c (56.3% vs. 91.3%, dif.=35, X2-testi=23.54, df=1, p<0.001), pastaj të grupi alfa i/v (40% vs. 76.3%, dif.=36.3, X2-testi=20.13, df=1, p<0.001), përkatësisht të grupi i trajtuar me alfa s/c (36% vs. 76%, dif.=40, X2-testi=6.58, df=1, p=0.01). (Tabela. 15 dhe Diagrami. 23)

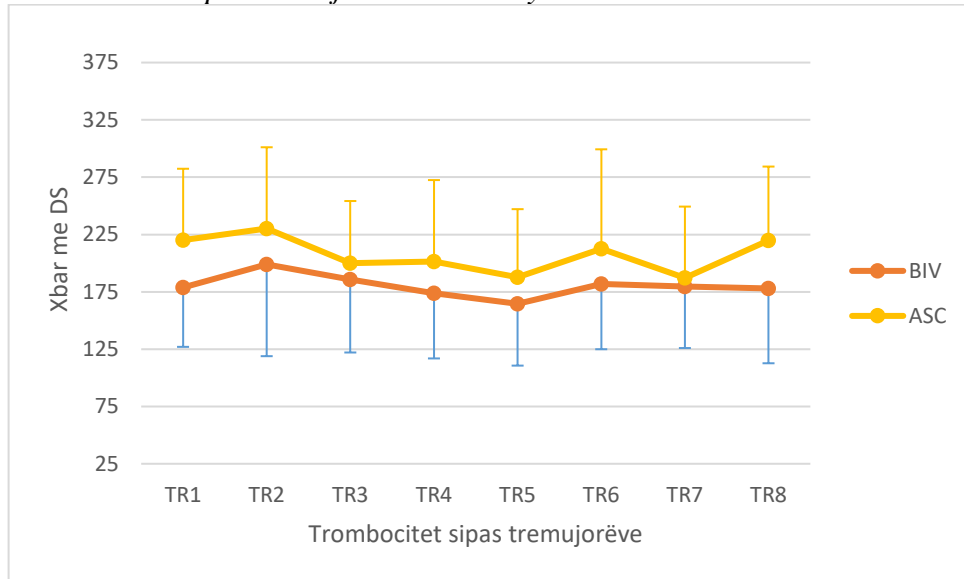
Tabela nr. 16: *Vlera mesatare e trombociteve (TR), sipas tremujorëve dhe grupeve krahasuese*

GRUPI		N	Minimum	Maximum	Mesatarja	DS
<b>AIV</b>	TR1	80	81	502	195.91	66.75
	TR2	80	26	399	182.05	63.83
	TR3	80	83	400	188.27	69.67
	TR4	80	34	390	189.40	63.42
	TR5	80	95	403	189.70	65.84
	TR6	80	82	406	190.71	62.21
	TR7	80	31	301	187.67	46.38
	TR8	80	85	406	207.33	74.16
<b>ASC</b>	TR1	25	106	345	220.20	62.17
	TR2	25	124	384	230.24	70.88
	TR3	25	107	295	200.04	54.19

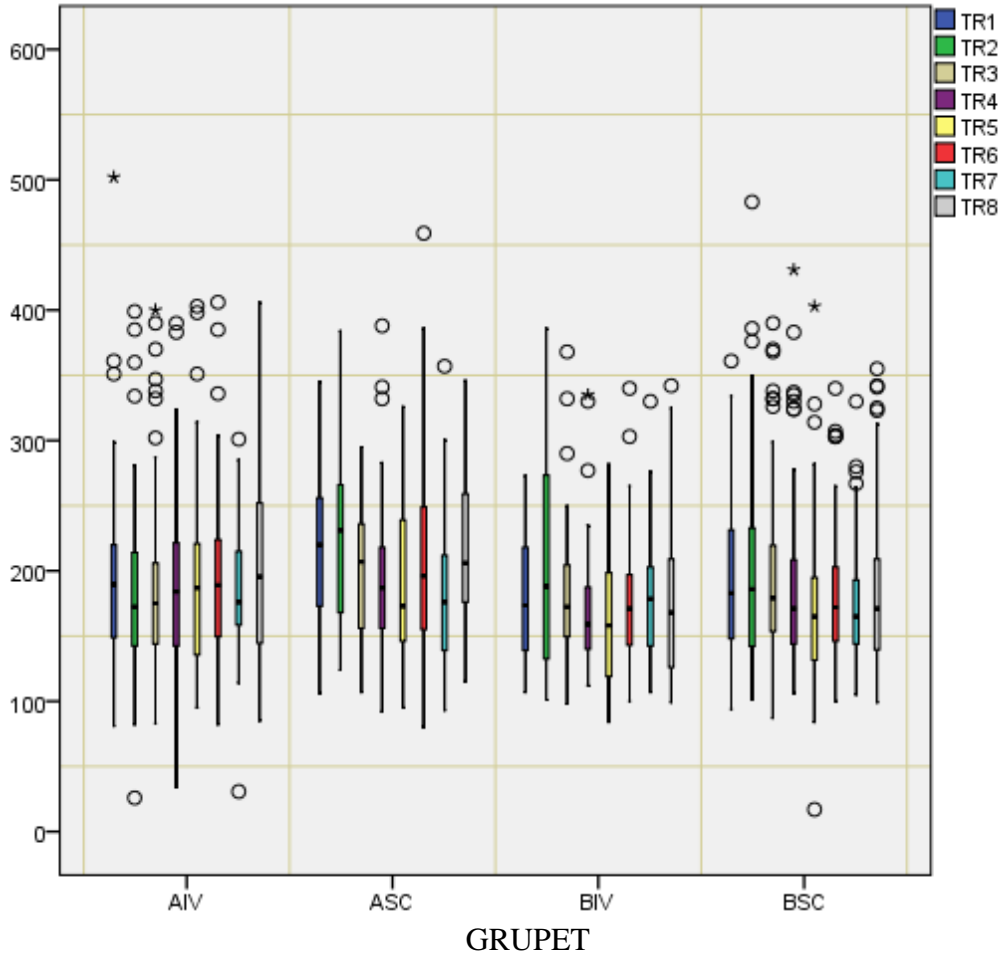
<b>BIV</b>	TR4	25	92	388	201.40	71.12
	TR5	25	95	326	187.80	59.33
	TR6	25	80	459	212.72	86.61
	TR7	25	93	357	187.16	62.20
	TR8	25	115	346	219.84	64.45
	TR1	28	107	273	178.68	51.68
	TR2	28	101	386	198.96	80.09
	TR3	28	98	368	185.86	63.78
<b>BSC</b>	TR4	28	112	335	173.89	56.99
	TR5	28	84	282	164.57	53.92
	TR6	28	100	340	182.00	57.08
	TR7	28	107	330	179.71	53.74
	TR8	28	99	342	178.00	65.31
	TR1	80	94	361	193.49	59.60
	TR2	80	101	483	195.84	70.52
	TR3	80	87	390	194.85	67.02
TR4	79	106	431	187.91	65.91	
TR5	79	17	403	170.78	59.29	
TR6	79	100	340	182.81	52.98	
TR7	79	105	330	171.11	45.21	
TR8	79	99	355	184.66	61.35	



Diagrami nr. 24: *Vlera mesatare e trombociteve (TR) pas administrimit të eritropoetinës alfa sipas tremujorëve dhe mënyrës së administrimit*



Diagrami nr. 25: *Vlera mesatare e trombociteve (TR) pas administrimit të eritropoetinës beta sipas tremujorëve dhe mënyrës së administrimit*



Diagrami nr. 26: *Vlera mesatare e trombociteve (TR) sipas tremujorëve dhe grupeve krahasuese*

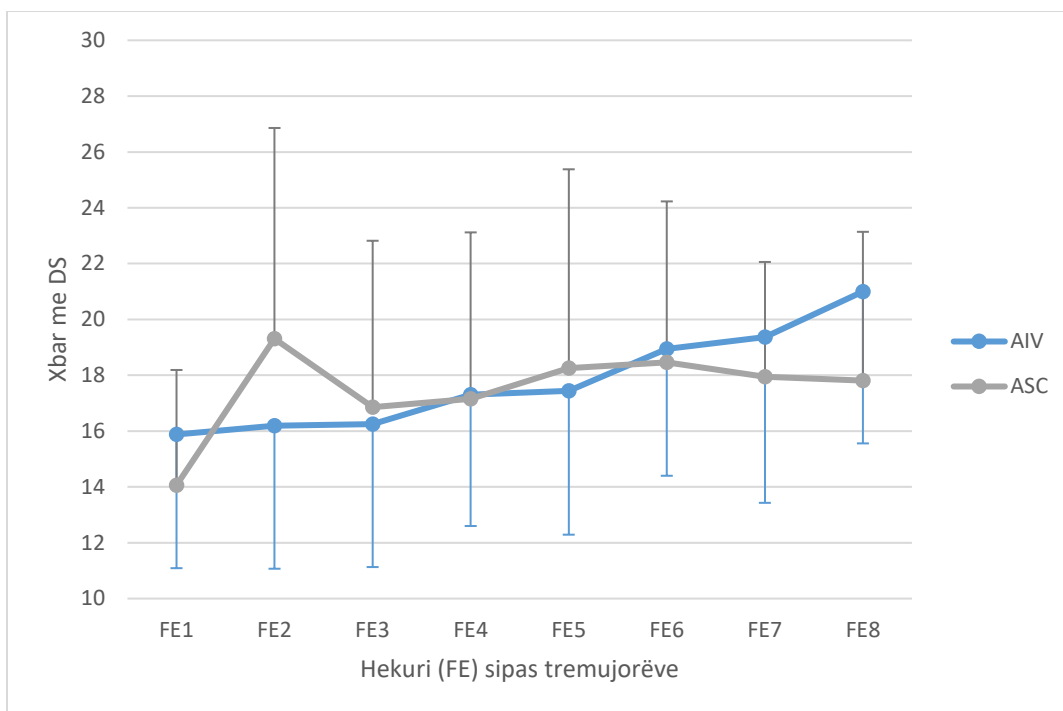
Numri mesatar i trombociteve (TR) sipas tremujorëve ka treguar vlera variabile. Numri mesatar i trombociteve ka treguar rritje në tremujorin e tetë, krahasuar me tremujorin e parë, të grupi i trajtuar me alfa i/v, kurse ka treguar zbritje të grupet tjera krahasuese. (Tabela. 16 dhe Diagrami. 24, 25, 26)

Tabela nr. 17: *Vlera mesatare e hekurit (FE) sipas tremujorëve dhe grupeve krahasuese*

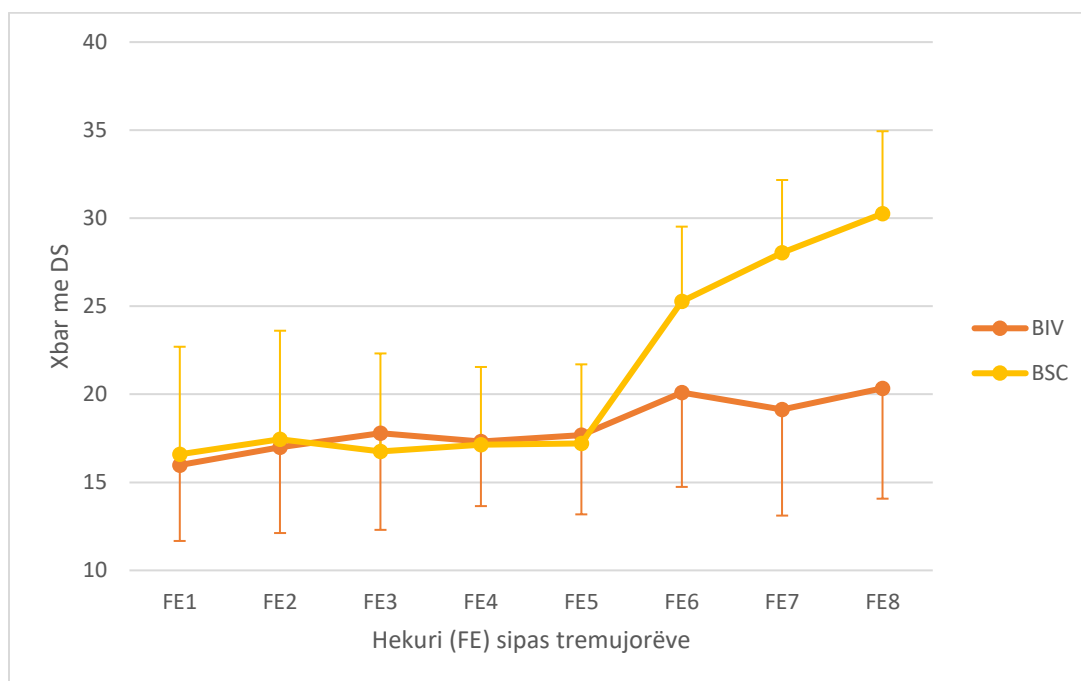
GRUPI	N	Minimum	Maximum	Mesatarja	DS	
AIV	FE1	80	6.2	30.3	15.88	4.79
	FE2	80	7.2	35.7	16.19	5.12
	FE3	80	7.5	32.1	16.25	5.12
	FE4	80	8.2	37.6	17.31	4.71

<b>ASC</b>	FE5	80	8.3	35.7	17.44	5.15
	FE6	80	11.0	30.8	18.95	4.55
	FE7	80	9.0	37.1	19.37	5.94
	FE8	80	10.6	36.6	21.00	5.44
	FE1	25	6.7	23.2	14.06	4.13
	FE2	25	5.1	35.0	19.31	7.55
	FE3	25	7.7	29.1	16.86	5.96
	FE4	25	5.5	26.9	17.16	5.96
<b>BIV</b>	FE5	25	7.1	34.7	18.26	7.12
	FE6	25	6.9	28.5	18.46	5.77
	FE7	25	9.9	29.1	17.95	4.11
	FE8	25	9.6	30.1	17.81	5.33
	FE1	28	4.5	26.9	15.98	4.31
	FE2	28	10.4	31.1	16.99	4.87
	FE3	28	10.1	28.9	17.79	5.49
	FE4	28	10.7	29.7	17.32	3.67
<b>BSC</b>	FE5	28	10.3	29.7	17.69	4.51
	FE6	28	12.4	32.1	20.09	5.35
	FE7	28	7.1	34.3	19.13	6.02
	FE8	28	2.7	31.4	20.34	6.27
	FE1	80	4.5	43.5	16.59	6.11
	FE2	80	7.0	35.8	17.45	6.16
	FE3	80	6.6	30.7	16.75	5.57
	FE4	79	9.2	30.3	17.14	4.41
FE5	79	5.2	29.7	17.21	4.49	
FE6	79	11.2	36.6	25.27	4.25	
FE7	79	14.6	35.2	28.04	4.13	
FE8	79	11.0	39.0	30.26	4.68	

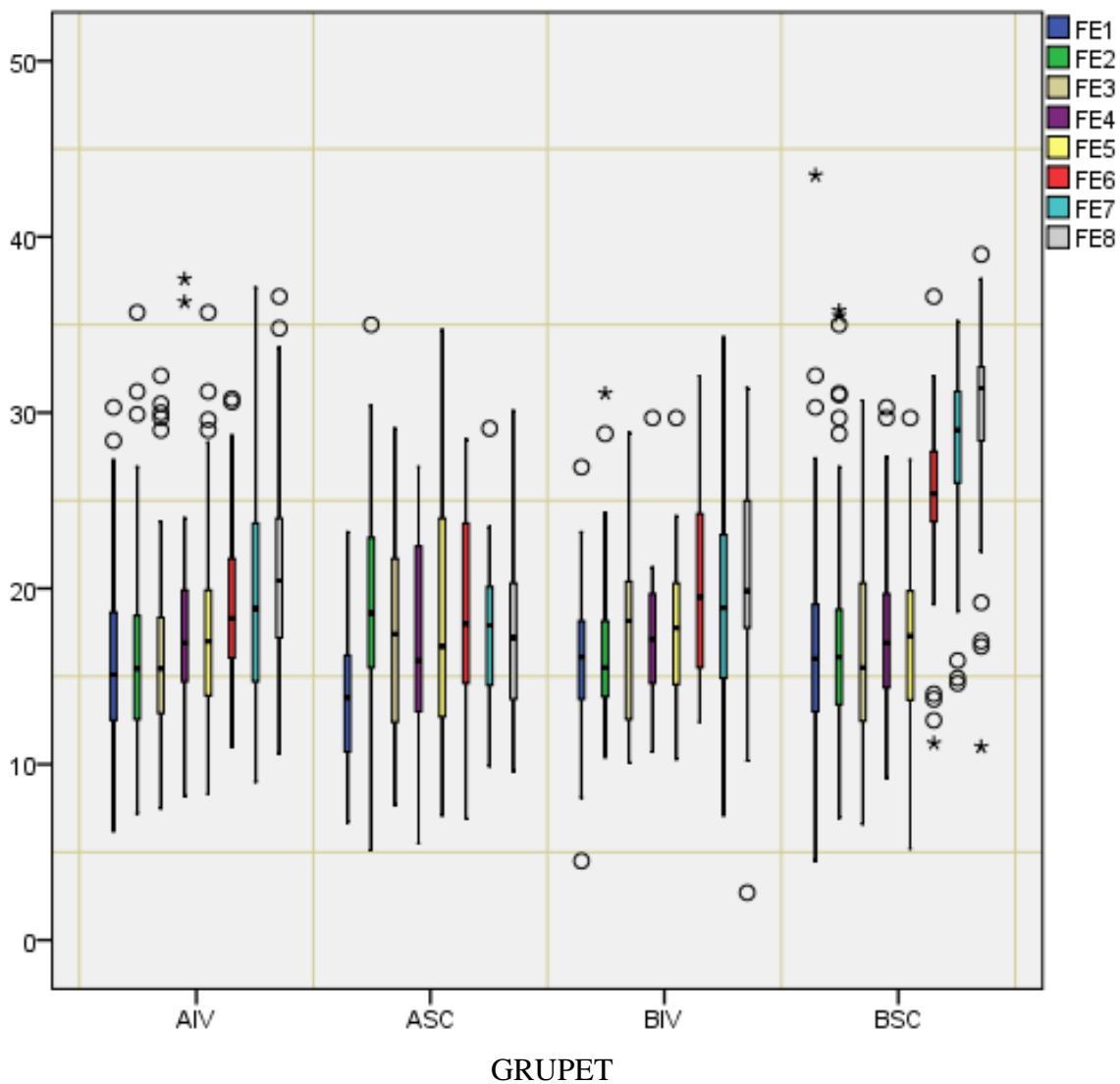




Diagrami nr. 27: *Vlera mesatare e hekurit (FE) pas administrimit të eritropoetinës alfa sipas tremujorëve dhe mënyrës së administrimit*



Diagrami nr. 28: *Vlera mesatare e hekurit (FE) pas administrimit të eritropoetinës beta sipas tremujorëve dhe mënyrës së administrimit*



Diagrami nr. 29: Vlera mesatare e hekurit (FE) sipas tremujorëve dhe grupeve krahasuese

Vlera mesatare e hekurit (FE) sipas tremujorëve ka treguar lëvizje variabile. Vlera mesatare e hekurit ka treguar rritje në tremujorin e tetë, krahasuar me tremujorin e parë të të gjitha grupet krahasuese. (Tabela. 17 dhe Diagrami. 27, 28, 29)

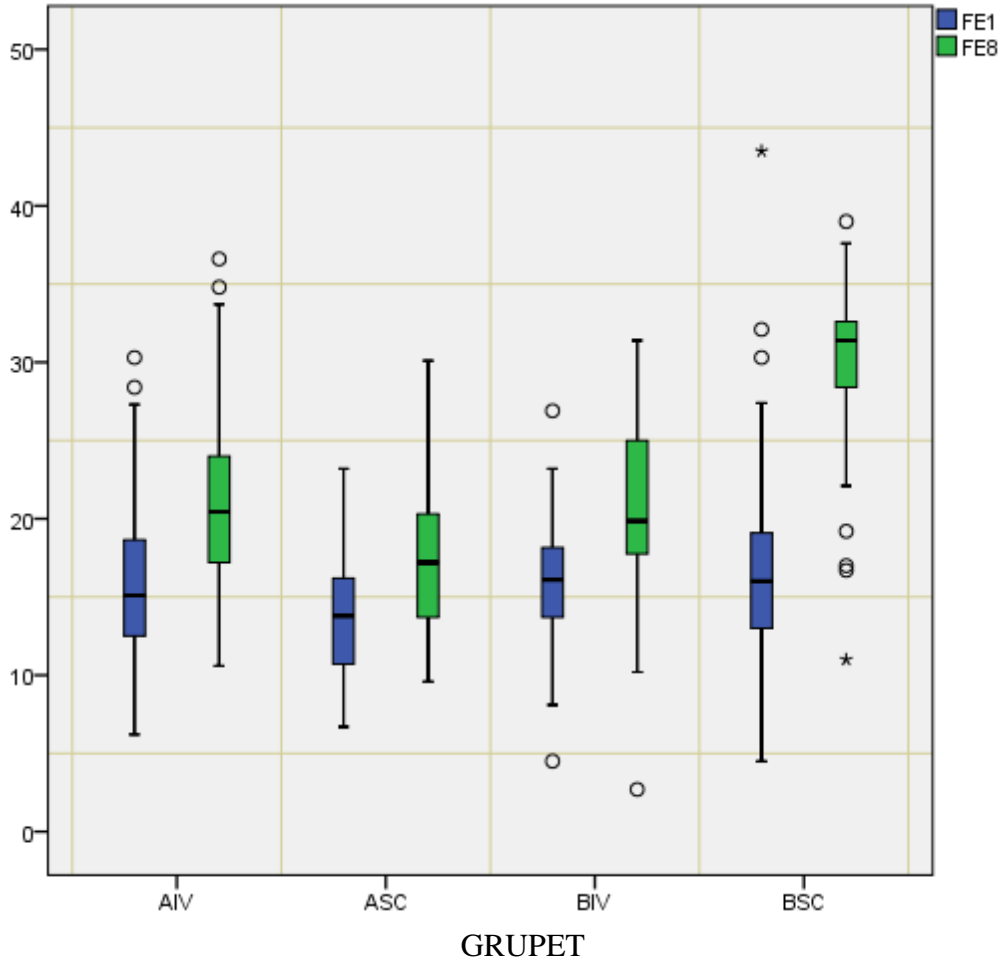
Tabela nr. 18: Dallimi në vlerën mesatare të hekurit (FE) ndërmjet tremujorit të parë dhe tremujorit të tetë sipas grupeve krahasuese

GRUPI		N	Minimum	Maximum	Mesatarja	DS	t-test, df, (p)
<b>AIV</b>	FE1	80	6.2	30.3	15.88	4.79	-6.32, 158, (<0.001)*
	FE8	80	10.6	36.6	21.00	5.44	
<b>ASC</b>	FE1	25	6.7	23.2	14.06	4.14	-2.78, 48, (0.008)*
	FE8	25	9.6	30.1	17.81	5.33	
<b>BIV</b>	FE1	28	4.5	26.9	15.98	4.31	-3.03, 54, (0.004)*
	FE8	28	2.7	31.4	20.34	6.27	
<b>BSC</b>	FE1	80	4.5	43.5	16.59	6.11	-15.82, 157, (<0.001)*
	FE8	79	11.0	39.0	30.26	4.68	

Burimi i variacionit	DF	SS	MS	F	P
Midis grupeve	7	12141.29	1734.469	63.09	<0.001
Mbetur	417	11464.27	27.492		
Totali	424	23605.55			

Post Hoc Tests: Tukey HSD

Krahasimi	Diferenca	p	q	P	P<0.050
BSC-FE8 vs. ASC-FE1	16.2	8	19.041	<0.001	po
BSC-FE8 vs. AIV-FE1	14.38	8	24.453	<0.001	po
BSC-FE8 vs. BIV-FE1	14.28	8	17.512	<0.001	po
BSC-FE8 vs. BSC-FE1	13.67	8	23.245	<0.001	po
BSC-FE8 vs. ASC-FE8	12.45	8	14.633	<0.001	po
BSC-FE8 vs. BIV-FE8	9.92	8	12.165	<0.001	po
BSC-FE8 vs. AIV-FE8	9.26	8	15.746	<0.001	po
AIV-FE8 vs. ASC-FE1	6.94	8	8.169	<0.001	po
AIV-FE8 vs. AIV-FE1	5.12	8	8.734	<0.001	po
AIV-FE8 vs. BIV-FE1	5.02	8	6.166	<0.001	po
AIV-FE8 vs. BSC-FE1	4.41	8	7.523	<0.001	po
AIV-FE8 vs. ASC-FE8	3.19	8	3.755	0.137	po
AIV-FE8 vs. BIV-FE8	0.66	8	0.811	0.999	nuk ka test
BIV-FE8 vs. ASC-FE1	6.28	8	6.156	<0.001	po
BIV-FE8 vs. AIV-FE1	4.46	8	5.478	0.003	po
BIV-FE8 vs. BIV-FE1	4.36	8	4.4	0.039	po
BIV-FE8 vs. BSC-FE1	3.75	8	4.606	0.025	po
BIV-FE8 vs. ASC-FE8	2.53	8	2.48	0.652	nuk ka test
ASC-FE8 vs. ASC-FE1	3.75	8	3.576	0.183	jo
ASC-FE8 vs. AIV-FE1	1.93	8	2.272	0.747	nuk ka test
ASC-FE8 vs. BIV-FE1	1.83	8	1.794	0.911	nuk ka test
ASC-FE8 vs. BSC-FE1	1.22	8	1.436	0.972	nuk ka test
BSC-FE1 vs. ASC-FE1	2.53	8	2.978	0.411	nuk ka test
BSC-FE1 vs. AIV-FE1	0.71	8	1.211	0.99	nuk ka test
BSC-FE1 vs. BIV-FE1	0.61	8	0.749	1	nuk ka test
BIV-FE1 vs. ASC-FE1	1.92	8	1.882	0.887	nuk ka test
BIV-FE1 vs. AIV-FE1	0.1	8	0.123	1	nuk ka test
AIV-FE1 vs. ASC-FE1	1.82	8	2.142	0.8	nuk ka test



Diagrami nr. 30: Dallimi në vlerën mesatare të hekurit (FE) ndërmjet tremujorit të parë dhe tremujorit të tetë sipas grupeve krahasuese

Sipas grupeve krahasuese, rritja e vlerës mesatare të hekurit në tremujorin e tetë, krahasuar me tremujorin e parë, që është marrë si linjë bazike, ka qenë sinjifikante (ANOVA:  $F=63.09$ ,  $p<0.001$ ).

Rritja sinjifikante më e madhe e vlerës mesatare të hekurit në tremujorin e tetë, krahasuar me tremujorin e parë, ka qenë të grupi i trajtuar me beta s/c ( $16.59\pm 6.11$  vs.  $30.26\pm 4.68$ , dif. of mean= $13.67$ , t-testi= $-15.82$ ,  $df=157$ ,  $p<0.001$ ), pastaj të grupi i trajtuar me alfa i/v ( $15.88\pm 4.79$  vs.  $21.0\pm 5.44$ , dif. of mean= $5.12$ , t-testi= $-6.32$ ,  $df=158$ ,  $p<0.001$ ), pastaj të grupi i trajtuar me beta i/v ( $15.98\pm 4.31$  vs.  $20.34\pm 6.27$ , dif. of mean= $4.36$ , t-testi= $-3.03$ ,  $df=54$ ,  $p=0.0042$ ), përkatësisht të grupi i trajtuar me alfa s/c ( $14.06\pm 4.13$  vs.  $17.81\pm 5.33$ , dif. of mean= $3.75$ , t-testi= $-2.78$ ,  $df=48$ ,  $p=0.008$ ). (Tabela. 18 dhe Diagrami. 30)

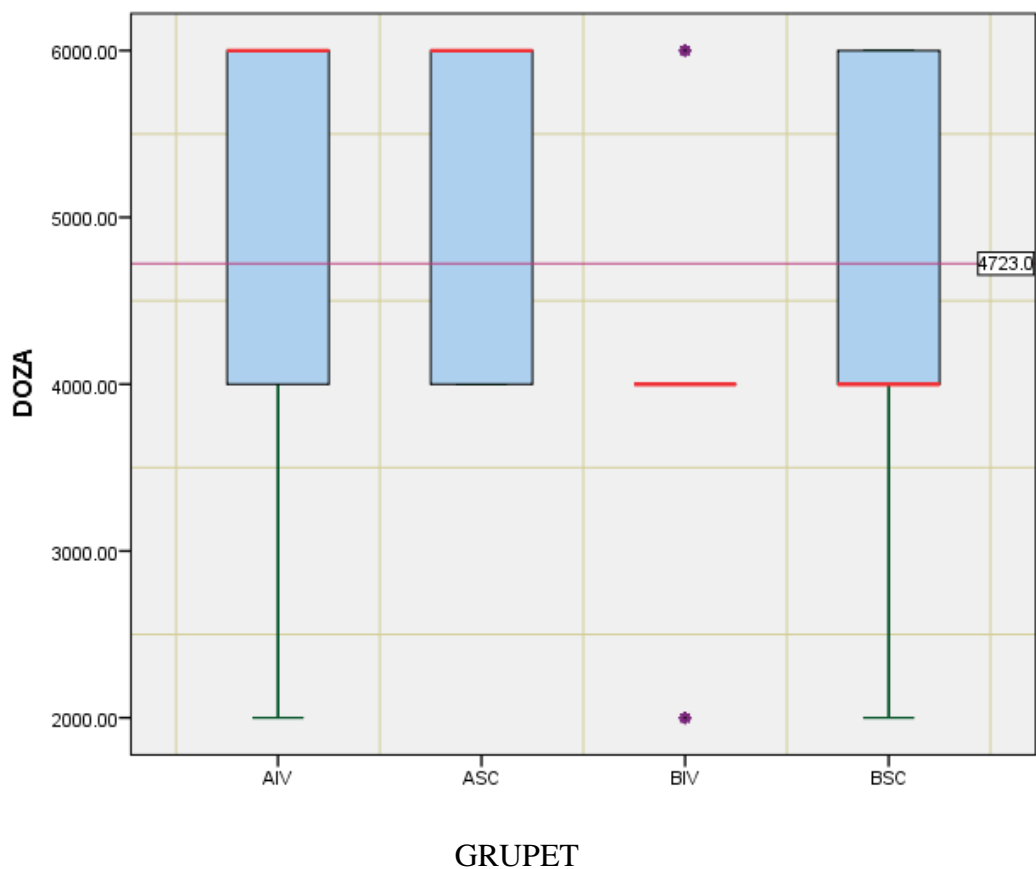
Tabela nr. 19: *Doza mesatare e aplikuar e eritropoetinës sipas grupeve krahasuese*

GRUPI	N	Minimum	Maximum	Mesatarja	DS
<b>AIV</b>	80	2000	6000	5275.0	1158.1
<b>ASC</b>	25	4000	6000	5440.0	916.5
<b>BIV</b>	28	2000	6000	3857.1	1208.4
<b>BSC</b>	80	2000	6000	4250.0	1471.2

Burimi i variacionit	DF	SS	MS	F	P
Midis grupeve	3	76120784	25373595	15.76	<0.001
Mbetur	209	3.37E+08	1610191		
Totali	212	4.13E+08			

Post Hoc Tests: Tukey HSD

Krahasimi	Diferenca	p	q	P	P<0.050
ASC vs. BIV	1582.9	4	6.411	<0.001	po
ASC vs. BSC	1190	4	5.788	<0.001	po
ASC vs. AIV	165	4	0.803	0.942	jo
AIV vs. BIV	1417.9	4	7.197	<0.001	po
AIV vs. BSC	1025	4	7.225	<0.001	po
BSC vs. BIV	392.9	4	1.994	0.493	jo



Diagrami nr. 31: Doza mesatare e aplikuar e eritropoetinës sipas grupeve krahasuese

Sipas grupeve krahasuese, doza mesatare e aplikuar e eritropoetinës ka treguar dallim sinjifikant (ANOVA:  $F=15.76$ ,  $p<0.001$ ).

Doza mesatare e eritropoetinës ka qenë më e ulëta të grupi i trajtuar me beta i/v, përkatësisht beta s/c (3857.1+/-1208.4; 4250.0+/-1471.2). Doza mesatare e eritropoetinës ka qenë më e larta të grupi i trajtuar me alfa s/c, përkatësisht alfa i/v (5440.0+/-916.5; përkatësisht 5275.0+/-1158.1).

Në mënyrë sinjifikante doza mesatare e eritropoetinës beta s/c ka qenë më e ulët krahasuar me eritropoetinën alfa s/c, përkatësisht alfa i/v (diff.of mean=1190,  $p<0.001$ ; përkatësisht diff.of mean=1025,  $P<0.001$ ).

Dozat mesatare nuk kanë qenë sinjifikante ndërmjet alfa i/v vs. alfa s/c, përkatësisht beta i/v vs. beta s/c (diff.of mean= 165,  $p=0.942$ , përkatësisht diff.of mean= 392.9,  $p=0.493$ ). (Tabela. 19, Diagrami. 31)

Tabela nr. 20: *Vlera mesatare e EPO-indeksit sipas grupeve krahasuese*

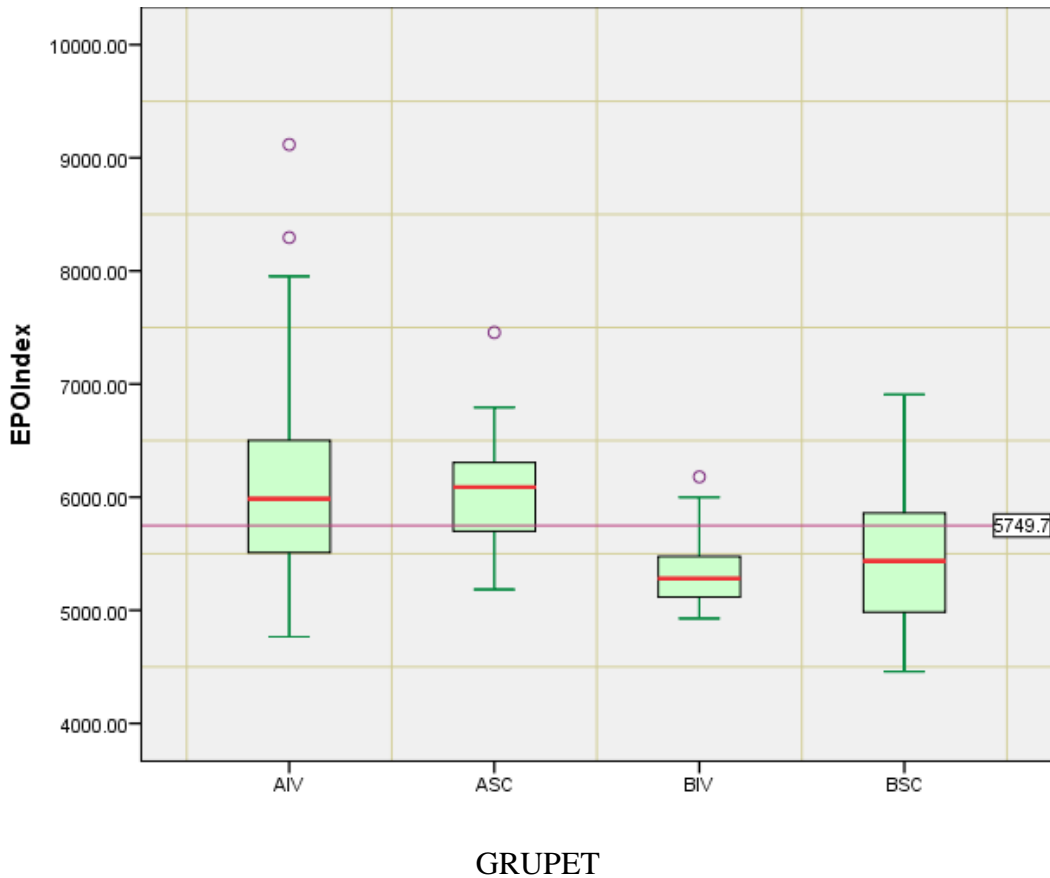
GRUPI	N	Minimum	Maximum	Mesatarja	DS
<b>AIV</b>	80	4764.74	9116.81	6081.14	796.96
<b>ASC</b>	25	5183.03	7455.73	6073.40	509.56
<b>BIV</b>	28	4927.63	6179.99	5346.27	326.56
<b>BSC</b>	80	4458.07	6908.46	5458.32	604.16



Burimi i variacionit	DF	SS	MS	F	P
Midis grupeve	3	22757086	7585695	17.99	<0.001
Mbetur	209	88123161	421641.9		
Totali	212	1.11E+08			

#### Post Hoc Tests: Tukey HSD

Krahasimi	Diferenca	p	q	P	P<0.050
AIV vs. BIV	734.87	4	7.289	<0.001	po
AIV vs. BSC	622.82	4	8.579	<0.001	po
AIV vs. ASC	7.74	4	0.0736	1	jo
ASC vs. BIV	727.13	4	5.755	<0.001	po
ASC vs. BSC	615.08	4	5.846	<0.001	po
BSC vs. BIV	112.05	4	1.111	0.861	jo



Diagrami nr. 32: *Vlera mesatare e EPO-indeksit sipas grupeve krahasuese*

Sipas grupeve krahasuese, vlera mesatare e EPO-indeksit ka treguar dallim sinjifikant (ANOVA:  $F=17.99$ ,  $p<0.001$ ).

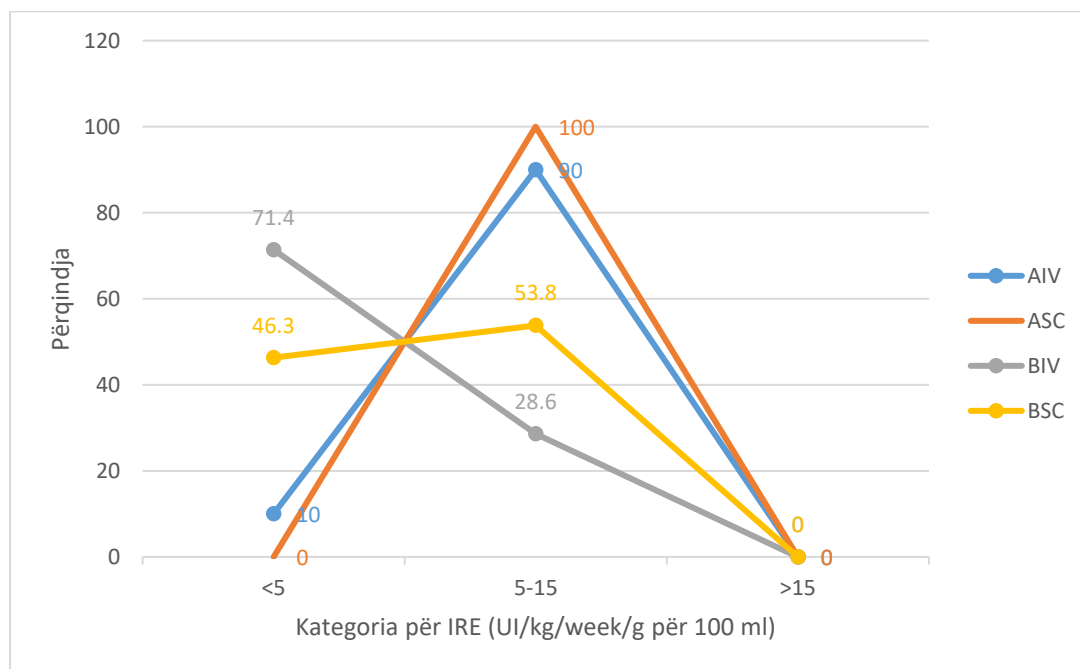
Vlera mesatare e EPO-indeksit ka qenë më e ulëta te grupi i trajtuar me beta i/v, përkatësisht beta s/c ( $5346.27 \pm 326.54$ ; përkatësisht  $5458.32 \pm 604.16$ ). Vlera mesatare e EPO-indeksit ka qenë më e larta te grupi i trajtuar me alfa i/v, përkatësisht alfa s/c ( $6081.14 \pm 796.96$ ; përkatësisht  $6073.40 \pm 509.56$ ).

Në mënyrë sinjifikante vlera mesatare e EPO-indeksit të grupi i trajtuar me beta s/c ka qenë më e ulët krahasuar me EPO-indeksin te grupi i trajtuar me alfa s/c, përkatësisht alfa i/v (diff. of mean= $615.08$ ,  $p<0.001$ ; përkatësisht diff. of mean= $622.82$ ,  $P<0.001$ ).

Vlera mesatare e EPO-indeksit nuk kanë qenë sinjifikante ndërmjet alfa i/v vs. alfa s/c, përkatësisht beta s/c vs. beta i/v (diff.of mean=  $7.74$ ,  $p=1.0$ , përkatësisht diff.of mean=  $112.05$ ,  $p=0.861$ ). (Tabela. 20, Diagrami. 32)

Tabela nr. 21: *Distribuími i rasteve sipas Indeksit të Rezistencës në Eritropoetinë (IRE) dhe grupeve krahasuese*

GRUPI		Frekuenca	Perqin.	Perqindja kumulative	X2-testi, df, (p)
<b>AIV</b>	<5	8	10.0	10.0	51.19, 1, (<0.001)*
	5-15	72	90.0	100.0	
	>15	0	0.0	100.0	
	Total	80	100.0		
<b>ASC</b>	<5	0	0.0	0.0	Nuk është testuar
	5-15	25	100.0	100.0	
	>15	0	0.0	100.0	
	Total	25	100.0		
<b>BIV</b>	<5	20	71.4	71.4	5.14, 1, (0.023)*
	5-15	8	28.6	100.0	
	>15	0	0.0	100.0	
	Total	28	100.0		
<b>BSC</b>	<5	37	46.3	46.3	0.45, 1, (0.5)
	5-15	43	53.8	100.0	
	>15	0	0.0	100.0	
	Total	80	100.0		



Diagrami nr. 33: *Distribuími i rasteve sipas IRE dhe grupeve krahasuese*

Struktura e rasteve me vlera mesatare të IRE 5-15 dhe >15 ka qenë më e lartë të grupi i pacientëve të trajtuar me alfa i/v, përkatësisht alfa s/c, krahasuar me grupin e pacientëve të trajtuar me beta i/v, përkatësisht beta s/c (90%, përkatësisht 100% vs. 28.6%, përkatësisht 53.8%). (Tabela. 21 dhe Diagrami. 33)

Tabela nr. 22: Analiza Regresionit logjistik të shumefishtë: Parashikuesit për IRE të lartë

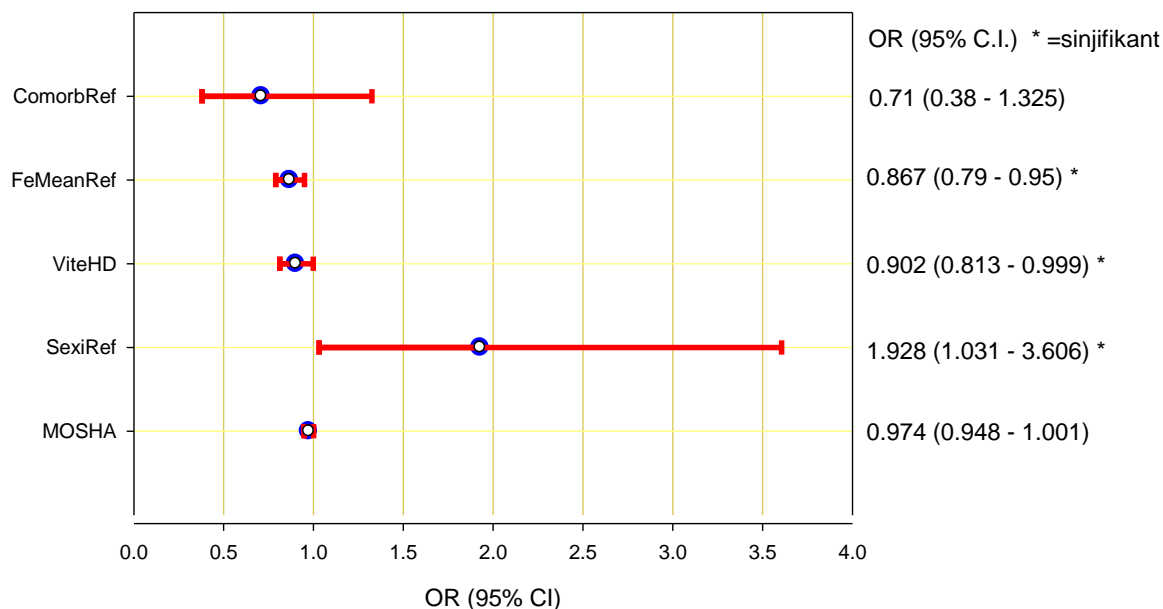
Tabela klasifikimit <sup>a</sup>					
Veprimi 1	Vezhguar		Parashikuar		Perqindja e sakte
	HighERI	Jo	HighERI	Po	
		Jo	16	49	24.6
		Po	11	137	92.6
	Perqindja e pergjithshme				71.8

a. vlera perfundimtare is 0.5

Ndryshimi ne ekuacion									
Veprimi 1 <sup>a</sup>		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
		(Coeff.)					(OR)	Lower	Upper
	MOSHA	-0.026	0.014	3.623	1	0.057	0.974	0.948	1.001
	SexiRef	0.656	0.320	4.219	1	0.040*	1.928	1.031	3.606
	ViteHD	-0.104	0.053	3.887	1	0.049*	0.902	0.813	0.999
	FeMeanRef	-0.143	0.047	9.244	1	0.002*	0.867	0.790	0.950
	ComorbRef	-0.343	0.319	1.159	1	0.282	0.710	0.380	1.325
	Constant	5.992	1.440	17.313	1	0.000	400.074		

a. Ndryshimet ne veprimin 1: MOSHA, SexiRef (male(ref=0, female=1), ViteHD, FeMean, ComorbRef (Jo(ref.)=0, Po=1).

\* = sijifikante



Diagrami nr. 34: : Analiza Regresionit logjistik të shumfishtë: Parashikuesit për IRE të lartë

Në vazhdim kemi bërë analizën e regresionit logjistik të shumfishtë për të identifikuar parashikuesit për IRE të lartë, ku si variabla kemi analizuar ndikimin e moshës, seksit (ku si vlerë referente kemi marrë meshkujt, të cilët i kemi shënuar me vlerën referenciale=0), viteve në hemodializë, vlerave mesatare të hekurit (FE) dhe komorbiditetit (ku si vlerë referente kemi marrë mungesën e komorbiditetit, me vlerë referenciale =0). Sipas këtij modeli si parashikues me ndikim sinjifikant në vlerat e larta të IRE kanë qenë mosha, seksi, vitet në hemodializë dhe vlera mesatare e hekurit në gjak.

Të seksi mashkull mundësia (odds) për paraqitje të IRE të lartë është rritur për 1.9 herë, krahasuar me seksin femër (OR=1.928, 95% CI 1.031 deri 3.606,  $p < 0.01$ ). (Tab. 22 dhe Diagr. 34).

Ekuacioni i cili më së miri përshkruan këtë model matematikor është:  $\text{Logit}(P) = 5.992 - 0.026 * (\text{Mosha}) + 0.656 * (\text{Sexi}) - 0.104 * (\text{ViteHD}) - 0.143 * (\text{FeMean}) - 0.343 * (\text{Comorb})$ . (Tabela. 22 dhe Diagrami. 34)

Tabela nr. 23: *Mbijetueshmëria dy-vjeçare (Kaplan-Meier) sipas IRE*

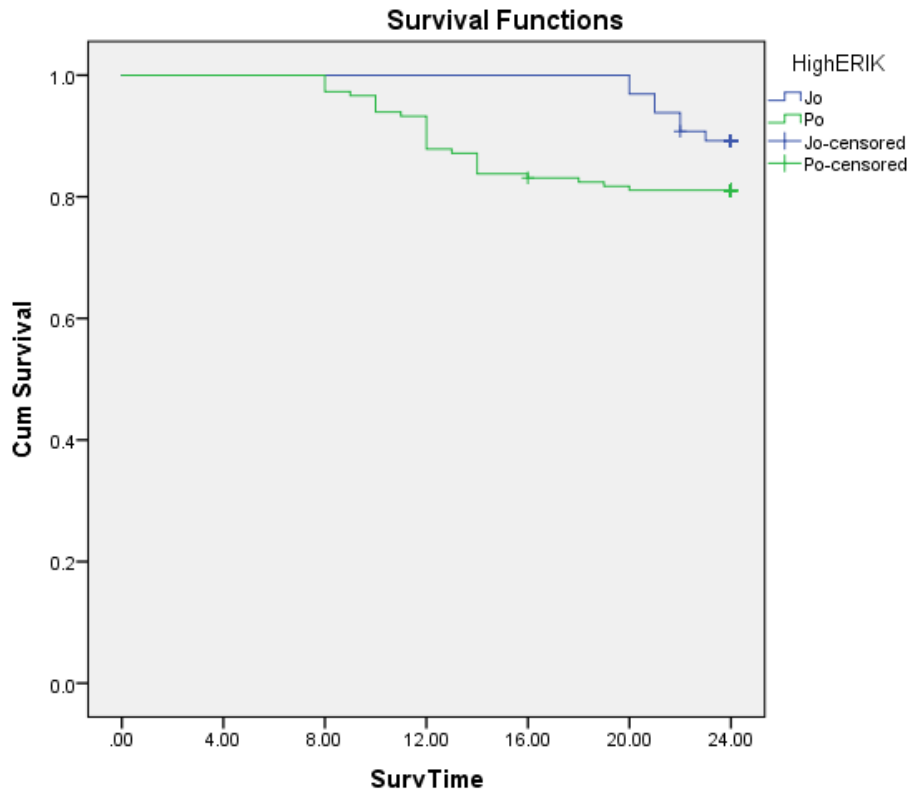
Permeledhje e punimit				
High ERI	Total N	N of rasteve	Censored	
			N	Perqindja
<b>Jo</b>	65	7	58	89.2%
<b>Po</b>	148	28	120	81.1%
<b>Permbledhje</b>	213	35	178	83.6%

Periudha kohore e mbijeteses

HighERI	Mesatarja <sup>a</sup>			
	Vlersimi	Std. Error	95% interval i besimit	
			Kufiri i poshtem	Kufiri i siperme
<b>Jo</b>	23.707	0.112	23.487	23.928
<b>Po</b>	21.783	0.393	21.012	22.554
<b>Permbledhje</b>	22.370	0.282	21.817	22.923

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored

Overall Comparisons			
	Chi-Square	df	Sig.
<b>Log Rank (Mantel-Cox)</b>	2.628	1	0.10
<b>Breslow (Generalized Wilcoxon)</b>	3.289	1	0.07
<b>Tarone-Ware</b>	2.956	1	0.09
<b>Test of equality of survival distributions for the different levels of HighERI</b>			



Diagrami nr. 35: *Mbijetueshmëria dy-vjeçare (Kaplan-Meier) sipas IRE*

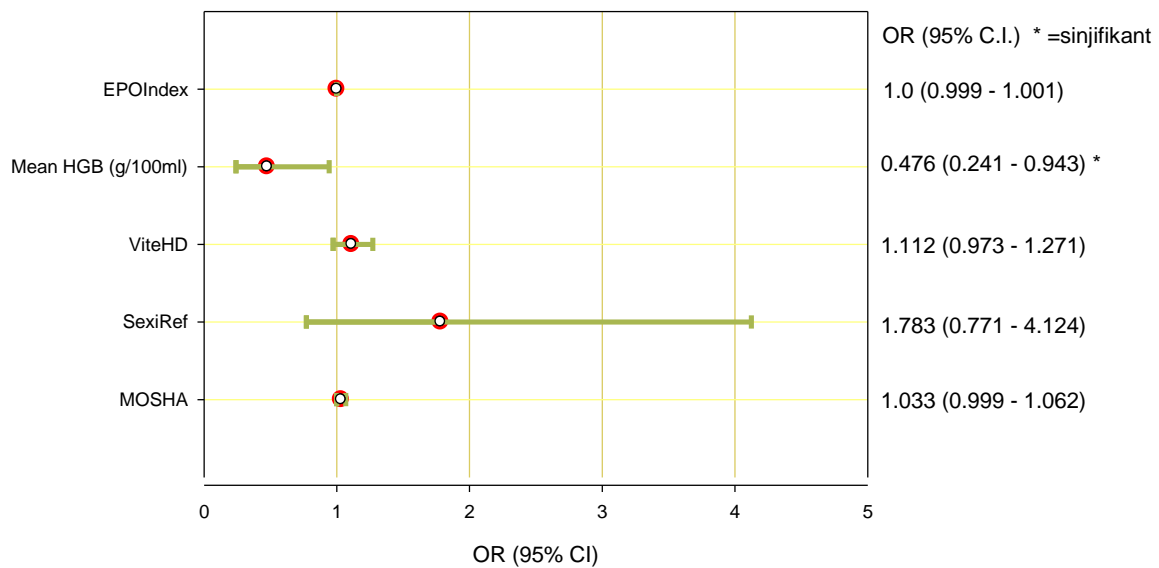
Prej 213 pacientëve të trajtuar brenda periudhës dyvjeçare kanë vdekur 35 raste dhe kanë mbijetuar 178 (83.6%). Kohëzgjatja mesatare e mbijetueshmërisë ka qenë 22.37 muaj.

Me vlera të larta të IRE kanë qenë 148 pacientë, prej të cilëve kanë vdekur 28 dhe kanë mbijetuar 120 (81.1%). Struktura e të mbijetuarve ka qenë më e lartë te grupi i pacientëve me IRE jo të lartë (89.2%). Edhe mbijetueshmëria mesatare ka qenë më e lartë te grupi i pacientëve pa vlera të larta të IRE, krahasuar me grupin e pacientëve me vlera të larta të IRE (23.707 $\pm$ 0.112 vs. 21.783 $\pm$ 0.393). Meqë të gjitha testet për vlerësimin e ekuivalencës së kohës së mbijetueshmërisë sipas grupeve krahasuese, kanë treguar vlerë të sinjifikancës më të vogël ose të barabartë me 0.10 mund të konkludojmë se diferenca ndërmjet lakoreve të mbijetueshmërisë dyvjeçare është sinjifikante. (Tabela. 23 dhe Diagrami. 35)

Tabela nr. 24: Analiza e regresionit logjistik të shumfishtë: Parashikuesit për mortalitet

Ndryshimi ne ekuacion		B (Coeff.)	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B) (OR)	95% C.I. for EXP(B)	
Variablat								Lower	Upper
<b>Veprim</b> <b>i 1<sup>a</sup></b>	MOSHA	0.032	0.017	3.611	1	0.057	1.033	0.999	1.067
	SexiRef	0.578	0.428	1.827	1	0.177	1.783	0.771	4.124
	ViteHD	0.106	0.068	2.410	1	0.121	1.112	0.973	1.271
	Mean HGB (g/100ml)	-0.742	0.349	4.530	1	0.033	0.476	0.241	0.943
	EPOIndex	0.000	0.001	0.185	1	0.667	1.000	0.999	1.001
	Constant	2.146	6.728	0.102	1	0.750	8.553		

**a. Variable(s) entered on step 1: MOSHA, Sexi (Ref male=0, female=1), ViteHD, MeanHGB (g/100ml), EPOIndex.**



Diagrami nr. 36: Analiza e regresionit logjistik të shumfishtë: Parashikuesit për mortalitet

Në vazhdim kemi bërë analizën e regresionit logjistik të shumfishtë për të identifikuar parashikuesit për mortalitet, ku si variabla kemi analizuar ndikimin e moshës, seksit (ku si vlerë referente kemi marrë meshkujt, të cilët i kemi shënuar me vlerën referenciale=0), vitet në hemodializë, vlerave mesatare të Hgb (g/100 ml) dhe EPO indeksin. Sipas këtij modeli si parashikues me ndikim sinjifikant në dekursin jo të favorshëm ka qenë vetëm vlera mesatare e



Hgb (OR=0.476, 95% CI 0.241 deri 0.943, p<0.01). Kështu, me rritjen e vlerës mesatare të Hgb për një njësi mundësia për mortalitet është zvogëluar për 0.48 herë.

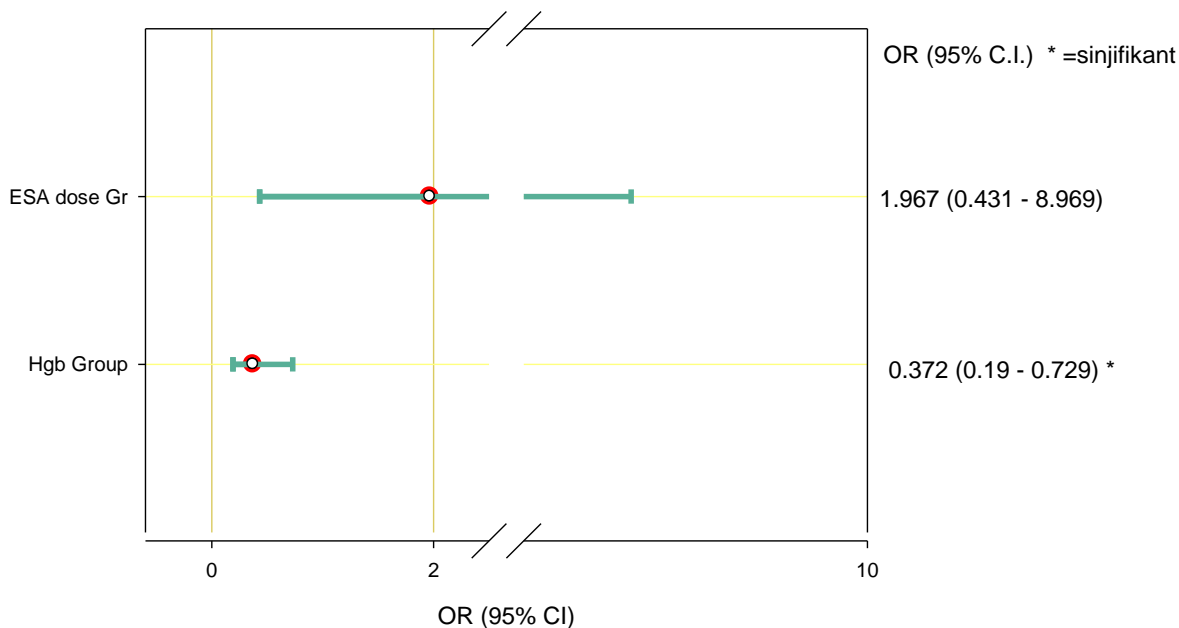
Prediktorët që kanë pasur ndikim në rritjen e mundësisë për mortalitet, por ky ndikim nuk ka qenë statistikisht sinjifikant, prej tyre ka qenë: seksi ku te seksi mashkull rreziku për mortalitet është rritur 1.8 herë (OR=1.783, 95% CI 0.771 deri 4.124), vitet në hemodializë, ku me rritjen e kohëzgjatjes së trajtimit me HD për një vit rreziku për mortalitet është rritur për 1.1 herë (OR=1.112, 95% CI 0.973 deri 1.271), pastaj moshja, sepse me rritjen e moshës për një vit rreziku është rritur për një herë (OR=1.033, 95% CI 0.999 deri 1.062) dhe EPO indeksi, sepse me rritjen e EPO indeksit për një njësi rreziku për mortalitet është rritur për një herë (OR=1, 95% CI 0.999 deri 1.001).

Ekuacioni i cili më së miri përshkruan këtë model matematikor është:  $\text{Logit}(P) = 2.146 + 0.032 * (\text{MOSHA}) + 0.578 * (\text{Seksi}) + 0.106 * (\text{VitetHD}) - 0.742 * (\text{Mean Hgb}) + 0.0001 * (\text{EPOindexi})$ . (Tabela. 24 dhe Diagrami. 36)

Tabela nr. 25: Analiza e regresionit logjistik të shumfishtë: Ndikimi i vlerave të Hgb dhe ESA në mortalitet

Tabela klasifikimit <sup>a</sup>					
Veprimi 1	Observuar		Parashikuar		Perqindja e sakte
	vdekshmeria		vdekshmeria	PO	
	JO	PO	JO	PO	
	Perqindja e pergjithshme				
	JO	PO	178	0	100.0
	PO	PO	35	0	0.0
<b>a. The cut value is 0.5</b>					83.6

Ndryshimi ne ekuacion									
Veprimi 1 <sup>a</sup>		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
		(Coeff.)					(OR)	Lower	Upper
Veprimi 1 <sup>a</sup>	HgbGroup	-0.988	0.343	8.298	1	0.004	0.372	0.190	0.729
	ESAdoseGr	0.677	0.774	0.764	1	0.382	1.967	0.431	8.969
	Constant	-0.742	1.758	0.178	1	0.673	0.476		
<b>a. Ndryshimet ne veprimin e 1: HgbGroup (&lt;10=1, 10-12=2, &gt;12=3), ESAdoseGr (1-&lt;50=1, 50-&lt;100=2).</b>									



Diagrami nr. 37: Analiza e regresionit logjistik të shumfishtë: Ndikimi i vlerave të Hgb dhe ESA në mortalitet

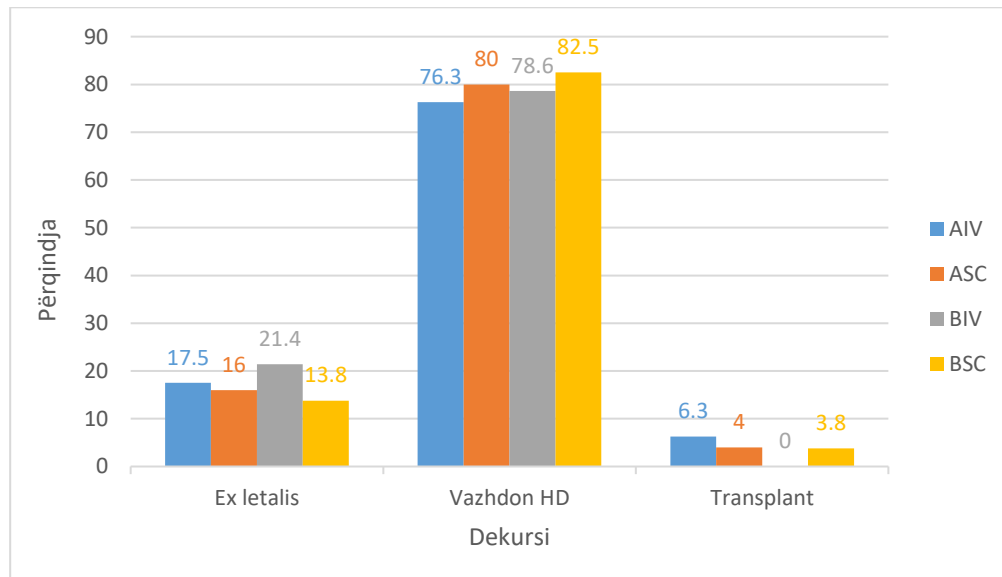
Sipas analizën e regresionit logjistik të shumfishtë për të identifikuar parashikuesit për mortalitet, ku si variabla kemi analizuar ndikimin e grupit të Hgb (me vlerat referenciale për grupin e pacientëve me Hgb mesatare <10=1; për grupin Hgb 10-12=2 dhe Hgb mbi 12=3) dhe grupin sipas ESA dozës (ku si vlera referenciale kemi marrë grupin me ESA 1-<50=1, përkatësisht 50-<100=2), parashikues me ndikim sinjifikant në dekursin jo të favorshëm ka qenë vetëm vlera mesatare e Hgb (OR=0.372, 95% CI 0.19 deri 0.729,  $p<0.01$ ).

Kështu, me rritjen e vlerës mesatare të Hgb për një kategori mundësia për mortalitet është zvogëluar për 0.372 herë (ose 37.2%). Prediktorët që kanë pasur ndikim në rritjen e mundësisë për mortalitet, por ky ndikim nuk ka qenë statistikisht sinjifikant, kanë qenë EPO indeksi, ku me rritjen e grupit sipas EPO indeksit rreziku për mortalitet është rritur 2 herë (OR=1.967, 95% CI 0.431 deri 8.969). Ekuacioni i cili më së miri përshkruan këtë model matematikor është:  $\text{Logit}(P) = -0.742 - 0.988 * (\text{HgbGrupi}) + 0.677 * (\text{EPOindeksi Gr})$ . (Tabela. 25 dhe Diagrami. 37)

Tabela nr. 26: Dekursi i sëmundjes sipas grupeve krahasuese

GRUPI		Frekuenca	Perqindj a	P
<b>AIV</b>	Ex letalis	14	17.5	17.5
	Vazhdon HD	61	76.3	93.8
	Transplant	5	6.3	100.0
	Total	80	100.0	
<b>ASC</b>	Ex letalis	4	16.0	16.0
	Vazhdon HD	20	80.0	96.0
	Transplant	1	4.0	100.0
	Total	25	100.0	
<b>BIV</b>	Ex letalis	6	21.4	21.4
	vazhdon HD	22	78.6	100.0
	Transplant	0	0.0	100.0
	Total	28	100.0	
<b>BSC</b>	Ex letalis	11	13.8	13.8
	Vazhdon HD	66	82.5	96.3
	Transplant	3	3.8	100.0
	Total	80	100.0	

Chi-testi= 55.107, df=3, p<0.001

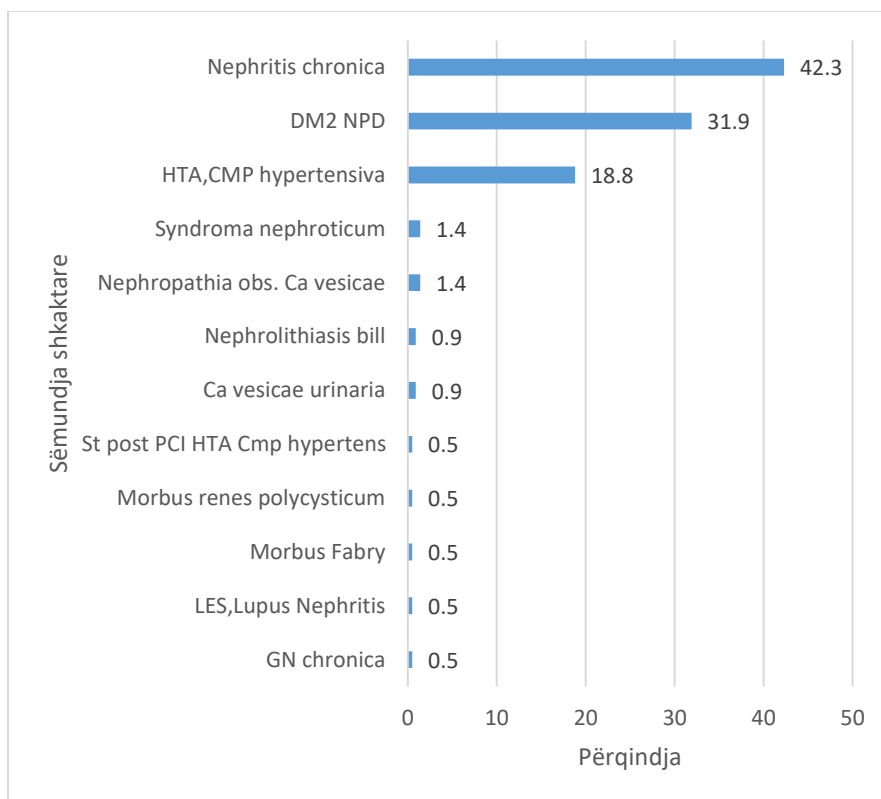


Diagrami nr. 38: Dekursi i sëmundjes sipas grupeve krahasuese

Sipas grupeve krahasuese me exitus letalis kanë përfunduar më së shumti në grupin e trajtuar me beta i/v (21.4%), kurse më së paku te grupi i trajtuar me beta s/c (13.8%). Transplanti i veshkes është kryer në 6.3% të rasteve të trajtuar me alfa i/v, kurse të grupi i trajtuar me beta s/c transplantimi është bërë në 3.8% të rasteve. Ky distribuim ka treguar dallim sinjifikant ( $X^2$ -testi=55.107, df=3, p<0.001). (Tabela. 26 dhe Diagrami. 38)

Tabela nr. 27: *Distribuimi i rasteve sipas sëmundjes shkaktare*

Sëm. Shkaktare	Frekuenca	Perqindja	Perqindja kumulative
Ca vesicae urinaria	2	0.9	0.9
DM2 NPD	68	31.9	32.9
GN chronica	1	0.5	33.3
HTA,CMP hipertensiva	40	18.8	52.1
LES,Lupus Nephritis	1	0.5	52.6
Morbus Fabry	1	0.5	53.1
Morbus renes polycysticum	1	0.5	53.5
Nephritis chronica	90	42.3	95.8
Nephrolithiasis bill	2	0.9	96.7
Nephropathia obs. Ca vesicae	3	1.4	98.1
St post PCI	1	0.5	98.6
Syndroma nephroticum	3	1.4	100.0
Total	213	100.0	

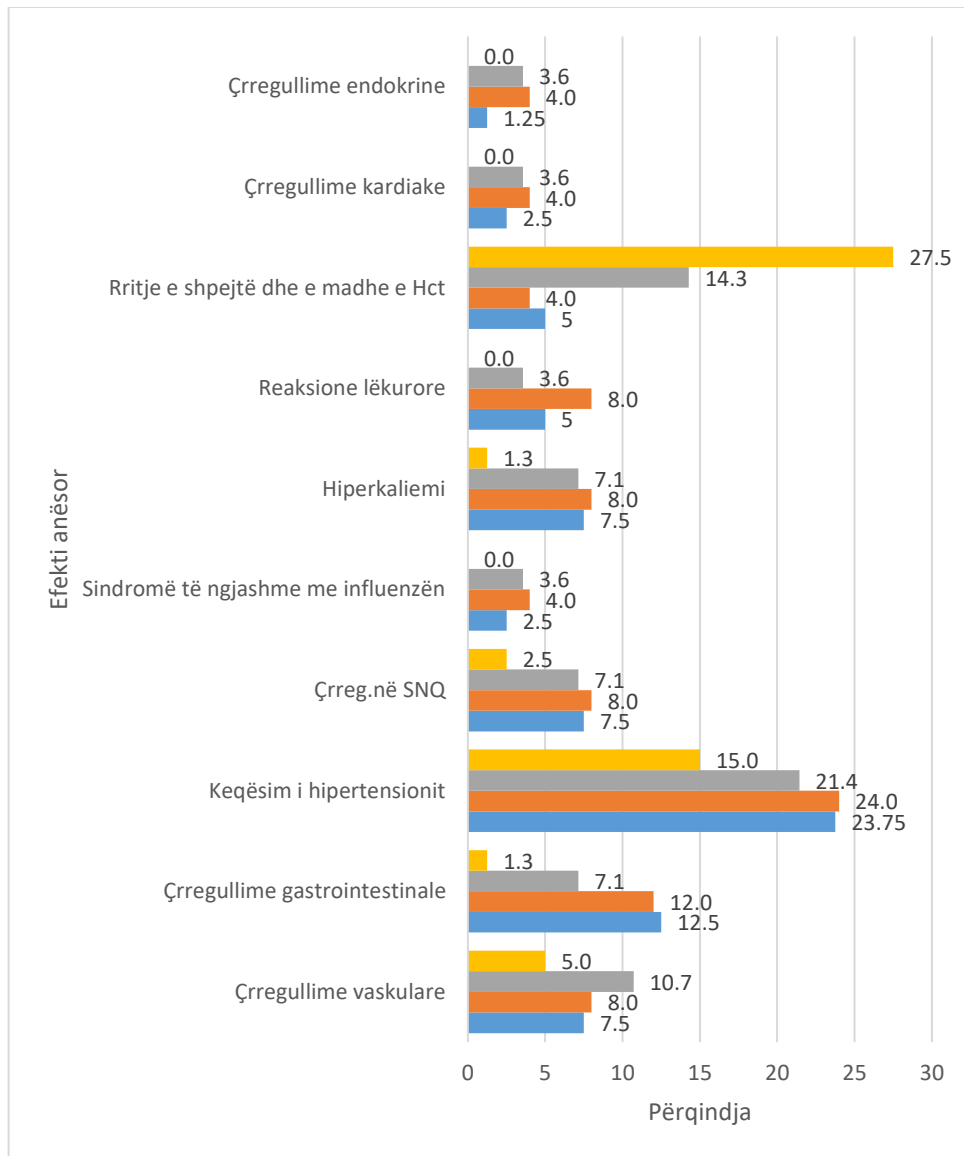


Diagrami nr. 39: *Distribuimi i rasteve sipas sëmundjes shkaktare*

Të grupi i pacientëve të trajtuar me alfa i/v, alfa s/c, përkatësisht beta i/v, keqësimi hipertensionit ka qenë efekti anësor më i shpeshtë (23.75%, 24%, përkatësisht 21.4%). Të grupi i pacientëve të trajtuar me beta s/c efekti anësor më i shpeshtë ka qenë rritja e shpejtë e vlerave të hematokritit (27.5%), kurse keqësim i hipertensionit arterial është paraqitur në 15% të rasteve. Në të gjitha grupet krahasuese çrregullimet endokrine janë paraqitur më së paku (nga një rast në grupet e trajtuara me alfa i/v, alfa s/c dhe beta i/v). (Tabela. 28 dhe Diagrami. 40)

Tabela nr. 28: *Shpeshësia e efekteve anësore sipas grupeve krahasuese*

EA	AIV (n=80)		ASC (n=25)		BIV (n=28)		BSC (n=80)	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
Çrregullime vaskulare	6	7.5	2	8.0	3	10.7	4	5.0
Çrregullime gastrointestinale	10	12.5	3	12.0	2	7.1	1	1.3
Keqësim i hipertensionit	19	23.75	6	24.0	6	21.4	12	15.0
Çrreg.në SNQ	6	7.5	2	8.0	2	7.1	2	2.5
Sindromë të ngjashme me influenzën	2	2.5	1	4.0	1	3.6	0	0.0
Hiperkalemi	6	7.5	2	8.0	2	7.1	1	1.3
Reaksione lëkurore	4	5	2	8.0	1	3.6	0	0.0
Rritje e shpejtë dhe e madhe e Hct	4	5	1	4.0	4	14.3	22	27.5
Çrregullime kardiake	2	2.5	1	4.0	1	3.6	0	0.0
Çrregullime endokrine	1	1.25	1	4.0	1	3.6	0	0.0



Diagrami nr. 40: Shpeshtësia e efekteve anësore sipas grupeve krahasuese

## 5. DISKUTIMI

Insuficienca renale është gjendje kur veshkat nuk mund të filtrojnë në mënyrë përkatëse (sasiore dhe cilësore) produktet e mbetjes (metabolike) nga gjaku(1). Ky definim patofiziologjik duhet plotësuar me definimin biokimik që e determinon Insuficiencës renale me rënie të Nivelit Filtrues Glomerular (NFG) të gjakut që për pasojë ka zvogëlim të sasisë së urinës (gjer në mungesë të tërësishme të saj) dhe prishje të cilësisë së gjakut (rritje të kreatinines dhe uresë). Insuficienca renale akute është humbje rapide dhe progresive e funksionit renal që manifestohet me oliguri (prodhimi i urinës më pak se 400ml/ditë për të rriturit, nën 0.5 ml/kg/h për fëmijët dhe nën 1 ml/kg/h për infantët (2,3).

Kjo gjendje karakterizohet me prishje të bilancit të elektroliteve dhe lëngjeve. Shkaqet e paraqitjes së insuficiencës renale akute mund të jenë të shumta dhe ato klasifikohen në prerenale, intrinsike dhe postrenale. Gjithsesi, duhet hulumtuar shkaku themelor në mënyrë që të ndalet progresioni i sëmundjes dhe në këto raste dializa e përkohshme është e nevojshme në mënyrë që të kemi fushëveprim në tretman dhe hulumtim të shkaktarit.

Insuficienca renale kronike mund të zhvillohet gradualisht dhe ngadalë me simptomatologji jospecifike ashtu që maskimi i gjatë kohor sjellë gjerë të ireverzibiliteti i ndryshimeve patologjike.

Anemia renale vjen si pasojë e çrregullimit të funksionit endokrin të veshkës, nga mungesa e prodhimit të eritropoetines që është shkaku kryesor i anemisë. Anemia paraqitet si komplikim i insuficiencës renale të stadi të fundit, e cila mund të menaxhohet me administrimin e agjentëve që stimulojnë eritropoezën (erythropoietin-stimulating agents = ESA) dhe produkteve të hekurit, për të arritur vlerën e synuar të hemoglobinës mbi 11 g/dl. Shkaku kryesor i anemisë të IRK(CKD) është sinteza e pamjaftueshme e eritropoetinës nga veshkat e dëmtuara.

Definimi i anemisë te pacientët me IRK(CKD) është ndryshuar sipas viteve në udhërrëfyesit e ndryshëm. Kështu, në vitin 2004 Revised European Best Practice Guideline on Anaemia, aneminë te pacientët me IRK(CKD), që jetojnë në lartësinë mbidetare nën 1500m, e definon si vlerë të Hgb nën 11.5g/dl te femrat dhe <13.5g/dl te meshkujt, përkatësisht <12g/dl për meshkujt mbi 70 vjeç (89). Në vitin 2006 KDOQI udhërrëfyesi propozon që diagnoza e anemisë duhet të



vendoset kur niveli i Hgb është <13.5g/dl të meshkujt e rritur dhe <12 g/dl të femrat e rritura (65).

Ky definicion është bazuar në vlerat mesatare të Hgb të ulëta të percentilit të pestë sipas karakteristikave seks-specifike për popullatën e përgjithshme, me korrigjimet e nevojshme sipas moshës për meshkujt dhe mungesës së hekurit të femrat.

Eritropoetina është hormon glikoproteinik që kontrollon eritropoezën gjegjësisht prodhimin e eritrociteve. Si proteinë, eritropoetina përbëhet nga 165 aminoacide, prej të cilave katër janë të glikolizuara (61). Ajo është një citokinë (proteinë sinjalizuese molekulare) për eritrocite prekursorë në palcën ashtërore. Njihet edhe me emrat hematopoetina, hemopoetina apo edhe me shkurtesën ndërkombëtare EPO.

Në mungesë të eritropoetinës, në mënyrë të pashmangshme paraqitet anemia e theksuar. Eritropoeza kontrollohet nga sistemi i feedbackut shumë-reagues, në të cilin një sensor në veshka mund të detektojë mungesën e furnizimit me oksigjen, për të rritur sekretimin e eritropoetinës, i cili stimulon ekspansionin e shpejtë të progenitorëve eritroidë.

Eritropoetina prodhohet nga fibroblastet e intersticiumit të veshkave që janë të bashkangjitur me kapilarët peritubular dhe tubulave proksimal të lakuar, nën kontrollin e një gjeni të lokalizuar në kromozomin e shtatë. Në fakt, produkti i këtij gjeni fillimisht është një proteinë me 193 aminoacide, nga e cila 27 aminoacidet e para shpërdoren gjatë sekretimit (69,71). Kështu, hormon final është një peptid i glikolizuar, me masë molekulare rreth 30.000 daltona. Që poashtu prodhohet në qelizat perisinusoidale të mëlçisë.

Pas lirimit, eritropoetina udhëton në drejtim të palcës kockore, ku lidhet për receptorët në sipërfaqe të progenitorëve eritroid dhe internalizohet. Në anemi, ose në hipoksion, sinteza renale e eritropoetinës rritet për 100-herë e më shumë, niveli i eritropoetinës në serum rritet, e cila në mënyrë dramatike stimulon mbijetimin e qelizave progenitore të palcës, proliferimin dhe maturimin e tyre. Në gjendje të infeksionit, ose të inflamacionit, prodhimi i eritropoetinës, shfrytëzimi i hekurit dhe proliferimi i progenitorëve suprimohen për shkak të veprimit të citokinave inflamatore.

Eritropoetina ekzogjene prodhohet me teknologji të rikombinimit të ADN-së në kulturat qelizore, duke shfrytëzuar linjën e qelizave mamale (qelizat ovare të një brejtësi kinez). Disa produkte farmaceutike janë në dispozicion me llojllojshmërinë e tyre të modelit të glikosilatimit dhe njihen me emërtim të përbashkët si ASE që nënkupton agjentë stimulues të eritropoetinës (në

ang. ESA=erythropoiesis-stimulating agents). Këto produkte janë përdorur edhe për trajtimin e anemisë në sëmundjet kronike të veshkave, anemitë të myelodisplazia dhe të anemitë e shkaktuar pas mjekimit me kimiterapeutikë antikancerözë. Rrezikshmëria e paralajmëruar nga përdorimi i këtyre preparateve përfshinte: infarktin miokardial, insultin cerebrovaskular, tromboembolitë venoze dhe recidivet e sëmundjeve malinje (57,58). Eritropoetina efektin e vet e manifeston duke u lidhur në mënyrë ireverzibile për qelizat progenitore të eritrociteve në palcën kockore dhe në shpretkë. Kjo rezulton me rritjen e hemoglobinës në gjak dhe rritjen konsekuente të furnizimit me oksigjen të veshkave.

Trajtimi i anemisë renale me eritropoetinë e reduktion mortalitetin e pacientëve, hospitalizimin, nevojën për transfuzione të gjakut, si dhe e përmirëson kualitetin e jetës së pacientëve (77).

Në Britaninë e Madhe rreth 40.000 pacientë me insuficiencë renale kronike kanë nevojë për eritropoetinë (81).

Në Angli, sipas Institutit Nacional të Ekselencës Klinike (NICE=National Institute of Clinical Excellence), kostoja e trajtimit të një pacienti për një vit arrinë vlerën prej £2300 (89).

Më shumë se 90% e pacientëve me sëmundje renale në stadet e fundit (end-stage) kanë nevojë për eritropoetinën ekzogjene ose transfuzione për të mbajtur në vlerat target hemoglobinën, për shkak zvogëlimit të prodhimit endogjen të eritropoetines (90).

Trajtimi i anemisë të CKD me eritropoetinën ekzogjene humane rekombinate (rHuEPO) është praktikë tashmë mirë e konsoliduar, e cila çon në përmirësimin e një sërë parametrash klinike, përmirëson kualitetin e jetës dhe zvogëlon mortalitetin (92).

Sot, në treg ekzistojnë tri ESA për trajtimin e anemisë renale: eritropoetina alfa, eritropoetina beta dhe darbepoetina alfa. Eritropoetina alfa dhe beta kanë sekuenca të aminoaciedeve të njëjta sikurse të eritropoetina endogjene, kurse darbepoetina alfa biokimikisht dallon nga eritropoetina endogjene (95).

Preparatet e eritropoetines alfa janë të ambalazuara në flakon të vetëm më 2000 deri 10.000 UI/ml për administrim intravenoz (i/v) ose subcutan (s/c). Kur injektohet i/v, eritropoetina alfa eliminohet nga plazma me gjysmë-jetën e eliminimit ( $t_{1/2}$ ) prej 10 orë. Megjithatë, efekti i eritropoetines alfa në qelizat progenitore të palcës kockore mbahet në mënyrë të mjaftueshme, prandaj për të arritur një përgjigje adekuate nuk është e nevojshme të aplikohet më shpesh se tri herë brenda një jave.

Nuk është shënuar ndonjë reaksion alergjik sinjifikant pas aplikimit intravenoz ose subkutan të eritropoetinës alfa, dhe antitruapat kundër saj nuk janë detektuar, përveç te administrimi i prolonguar i saj. Administrimi i epoetinës i/v bëhet me dozë initiale prej 50UI/kg 3 herë në javë, me shpejtësi të dhënies për 1-5 minuta.

Doza korrigojohet varësisht nga përgjigja në shkallë prej 25UI/kg 3 herë në javë, në intervale së paku 4 javësh. Doza mbajtëse, kur koncentrimi i hemoglobinës arrin vlerën 9.35-11g/100ml, zakonisht është 75-300 UI/kg në javë, si dozë e vetme ose në doza të ndara. Të fëmijët doza initiale është sikurse te të rriturit, kurse doza mbajtëse të fëmijët me peshë <10 kg zakonisht është 75-150 UI/kg 3 herë në javë; te ata me peshë 10-30 kg zakonisht doza është 60-150 UI/kg 3 herë në javë; kurse te ata me peshë >30 kg doza zakonisht është 30-100 UI/kg 3 herë në javë. Darbeoetina është derivat i hiperglikolizuar i epoetinës, i cili ka një gjysmë-jetë më të gjatë të eliminimit, prandaj mund të administrohet më rrallë krahasuar me epoetinën.

Darbeoetina alfa prodhohet në shiringa të mbushura në dozë 20 mikrogramë deri në 300 mikrogramë, e cila mund të administrohet në mënyrë intravenoze ose subkutane të anemitë e shoqëruara te IRK(CKD).

Pacientët me anemi të IRK(CKD) janë kandidatë idealë për terapinë me epoetinën alfa. Përgjigja të pacientët në paradializë, në dializë peritoneale ose në hemodializë varet nga shkalla e insuficiencës renale, nga doza e eritropoetinës, nga mënyra e administrimit dhe nga disponueshmëria e hekurit në sasi të mjaftueshme (Besarab et al., 1999),(15).

Mënyra subkutane e administrimit është me e preferuar ndaj asaj intravenoze, sepse absorbimi është më i ngadalshëm dhe sasia e barit të nevojshëm e cila reduktohet për 20 deri 40%. Sigurimi i hekurit është esencial. Rezervat adekuate me hekur, që reflektohet me një saturim të transferrinës me hekur së paku 30% dhe me plazma ferritinë mbi 400 mikrog/L, duhet të sigurohet, zakonisht me injektim të përsëritur të hekurit dextran.

Pacienti duhet të monitorohet gjatë terapisë dhe doza e epoetinës alfa duhet të korrigojohet për të siguruar një rritje graduale të hematokritit. Brenda periudhës kohore prej 2 deri 4 muajsh, deri të arritja e hematokritit final në vlerë prej 33% deri 36%. Trajtimi të niveli i hematokritit mbi 36% nuk është i rekomanduar.

Sipas Besarab me bashkëpunëtorë (1999) trajtimi i pacientëve me hematokrit mbi 40% ka treguar incidencë më të lartë të infarktut të miokardit dhe vdekjes (118).

Në hulumtimin tonë, kemi krahasuar efikasitetin e eritropoetinës alfa dhe beta të administruar në mënyrë i/v dhe s/c, për të cilën arsye kemi formuar katër grupe ndërmjet vete të krahasueshme, sepse distribuimi i rasteve sipas seksit dhe grupeve krahasuese ka qenë pa dallim sinjifikant ( $p=0.186$ ).

Grupet kanë qenë krejtësisht të krahasueshme edhe përsa i përket moshës mesatare të pacientëve, sepse distribuimi i rasteve sipas grup-moshave dhe grupeve krahasuese nuk ka treguar dallim me sinjifikancë të konsiderueshme statistikore ( $p=0.257$ ). Edhe mosha mesatare e pacientëve sipas grupeve krahasuese nuk ka treguar dallim sinjifikant ( $p=0.437$ ).

Grupet krahasuese kanë qenë komparabile edhe përsa i përket kohëzgjatjes së trajtimit të tyre me hemodializë ( $p=0.209$ ). Në hulumtimin tonë, të sëmurët mesatarisht janë trajtuar me hemodializë në kohëzgjatje 9.5 vjet ( $9.47\pm 2.99$ ).

Kohëzgjatja mesatare më e madhe e trajtimit me hemodializë është te grupi i trajtuar me beta i/v ( $10.79\pm 3.20$ ), kurse më së shkurti të grupi i trajtuar me alfa i/v ( $8.71\pm 2.87$ ). Kohëzgjatja mesatare e trajtimit me hemodializë është treguar sinjifikante vetëm ndërmjet grupit alfa i/v vs. beta i/v ( $p=0.008$ ). Pavarësisht nga kjo, grupet tona janë krejtësisht komparabile, andaj edhe rezultatet e hulumtimit duhet të konsiderohen relevante dhe të pranueshme.

Sipas rezultateve të hulumtimit tonë, kemi arritur të dëshmojmë efikasitetin e të dy grupeve të eritropoetinës alfa dhe beta, pavarësisht nga mënyra e administrimit (i/v ose s/c). Si një prej parametrave të mundshëm për të vlerësuar dhe dëshmuar efikasitetin e terapisë me eritropoetinë shfrytëzuan ndryshimin e numrit mesatar të eritrociteve (ER) sipas tremujorëve, si dhe diferencën ndërmjet tremujorit të parë, që është konsideruar si vlerë e linjës bazike, krahasuar me vlerat në tremujorin e tetë, të konsideruar si end-point vlera. Kështu, numri mesatar i ER ka treguar rritje në tremujorin e tetë, krahasuar me tremujorin e parë, te të gjitha grupet krahasuese ( $F=39.55$ ,  $p<0.001$ ).

Sipas parametrave laboratorik, me efikasitetin më të madh ka qenë eritropoetina beta e administruar në mënyrë s/c, pastaj eritropoetina alfa e administruar i/v, sepse rritja më e madhe në numrin mesatar të eritrociteve në tremujorin e tetë është konstatuar te beta s/c ( $p<0.001$ ), pastaj të alfa i/v ( $p<0.001$ ), beta i/v ( $p=0.02$ ).

Meqë, sipas udhërrëfyesve të vitit 2006 KDOQI, sugjerimeve të reja të KDIGO dhe ERBP Group të WHO (65,118) për definimin e anemisë shfrytëzohen vlerat e hemoglobinës, si parametër laboratorik relevant për të vlerësuar efikasitetin e terapisë me eritropoetinën alfa dhe

beta shfrytëzuan ndryshimet e vlerave mesatare të hemoglobinës në linjën bazike krahasuar me tremujorin e tetë, si end=point vlera.

Sipas rezultateve tona vlera mesatare e hemoglobines ka treguar rritje sinjifikante në tremujorin e tetë te grupet e trajtuara me alfa i/v, alfa s/c dhe beta s/c ( $F=23.075$ ,  $p<0.001$ ). Rritja më e madhe është shënuar të grupi i trajtuar me eritropoetinën beta s/c (Dif. në mesatare = 27.11,  $p<0.001$ ), pastaj te alfa i/v (dif. në mesatare = 22.02,  $p<0.001$ ) dhe në fund të alfa s/c (dif. në mesatare = 9.88,  $p=0.035$ ).

Rezultate të ngjashme me të cilat dëshmohet efikasiteti i terapisë me eritropoetinë kanë fituar edhe autorë të tjerë. Kështu, sipas autorit Maria del Carmen Popoca-Martinez et al. 2014(42) dëshmohet efikasiteti i terapisë me eritropoetinën beta, sepse niveli mesatar i Hgb në muajin e 24 është rritur nga 8.97+/-1.08 g/100 ml, sa ishte në linjën bazike, në 12.24+/-0.99 g/100 ml në fund të terapisë.

Në studimin tonë vlerat mesatare të Hgb janë rritur në mënyrë sinjifikante krahasuar me vlerat në linjën bazike te grupi i pacientëve të trajtuar me beta s/c (dif. në mesatare=27.11,  $p<0.001$ ), të grupi i trajtuar me alfa i/v (dif. në mesatare =22.02,  $p<0.001$ ) dhe të grupi i trajtuar me alfa s/c (dif.në mesatare=9.88,  $p=0.035$ ).

Edhe vlerat mesatare të hematokritit kanë treguar rritje në tremujorin e tetë, krahasuar me tremujorin e parë, të grupet e trajtuara me alfa i/v, alfa s/c dhe beta s/c ( $F=36.64$ ,  $p<0.001$ ). Rritja mesatare më e larta e Hct është shënuar të grupi i pacientëve të trajtuar me beta s/c (dif. në mesatare=11.69,  $p<0.001$ ), pastaj të alfa i/v (dif.në mesatare=5.69,  $p<0.001$ ) dhe në fund të alfa s/c (dif. në mesatare=4.29,  $p=0.002$ ).

Për dallim nga rezultatet tona, autorja Alice L et al.(1), në studimin e tyre kanë krahasuar efikasitetin e EPO beta dhe EPO alfa te pacientët me sëmundje kronike renale në stadin e fundit, sipas së cilëve të dy produktet kanë qenë efektive për arritjen e vlerave target të hemoglobinës ndërmjet 11 dhe 12.5g/dl. Sipas Udhërrëfyesit të Asociacionit Evropian (European Association Guidelines),(36) nuk kanë konstatuar dallim sinjifikant ndërmjet eritropoetinës alfa dhe beta ( $p=0.15$ ). Sipas këtyre autorëve dallimi i vetëm sinjifikant ndërmjet grupeve të eritropoetinës ka qenë doza mesatare javore.

Kështu, doza mesatare javore e eritropoetinës beta ka qenë më e vogël krahasuar me eritropoetinën alfa (6733 UI/javë vs. 9000 UI/javë,  $p<0.001$ ).

Rezultatet tona lidhur me dozën mesatare të eritropoetinës përputhen me rezultatet e autores Alice L, et al, (2011)(1), sepse edhe në punimin tonë doza mesatare e eritropoetinës ka qenë më e ulët te grupi i trajtuar me beta s/c (4250.0+/-1471.2) krahasuar me grupin e trajtuar me alfa i/v (5275.0+/-1158.1)( $p < 0.001$ ). Dozat më të larta për preparatet e eritropoetinës alfa mbështeten edhe nga autori Halstenson me bashkëpunëtorë (37), kurse eritropoetina beta ka gjysmë-kohën e eliminimit më të gjatë për 20%. sipas së cilit eritropoetina alfa ka vëllimin e distribuimit më të madh (16.9% vs. 7.7%).

Në përputhje me këto rezultate është e pritshme që edhe vlera e EPO-indeksit të tregojë dallime sinjifikante sipas grupeve. Kështu, në mënyrë sinjifikante vlera mesatare e EPO-indeksit te grupi i trajtuar me beta s/c ka qenë më e ulët krahasuar me EPO-indeksin te grupi i trajtuar me alfa s/c, përkatësisht alfa i/v (dif. në mesatare=615.08,  $p < 0.001$ ; përkatësisht dif. në mesatare=622.82,  $P < 0.001$ ). Rezultatet lidhur me EPO-indeksin përputhen me rezultatet e autores Alice L, et al., 2011(1).

Shkaqet për përgjigje joadekuate ndaj eritropoetinës mund të jenë të ndryshme, prej të cilëve më të rëndësishmit sipas autorit Elliot me bashkëpunëtorë konsiderohen: inflamacioni, pastaj kateterët/PTFE grafiti, sëmundja periodontale, hedhja e allograftit, infeksionet diabetike të këmbës, pamjaftueshmëria kongjestive e zemrës, hypo-reagimi i palcës kockore ndaj eritropoetinës, eritropoeza e reduktuar nga mungesa e hekurit, uremia, dializa, HIV me qeliza drapërore, intoksikimi me alumin (11).

Në studimin tonë, struktura e rasteve me vlera më të larta të IRE (IRE=5-15 dhe >15) është më e lartë te grupi i pacientëve të trajtuar me alfa i/v, përkatësisht alfa s/c, krahasuar me grupin e pacientëve të trajtuar me beta i/v, përkatësisht beta s/c (90%, 100% vs. 28.6%, përkatësisht 53.8%). Kjo mund të jetë edhe një prej arsyeve për efikasitetin më të lartë të fituar për eritropoetinën beta, krahasuar me eritropoetinën alfa.

Prej variablave që mund të kenë ndikim në IRE të lartë te pacientët në hemodializë, në modelin matematikor kemi analizuar vetëm ndikimin e moshës, seksit, viteve në hemodializë, vlerën mesatare të hekurit në plazmë dhe komorbiditytin, sepse për këto variabla kemi pasur të dhëna të grumbulluara.

Sipas modelit të analizën e regresionit logjistik të shumfishtë, si variabla me ndikim sinjifikant në IRE të lartë është konstatuar vetëm seksi mashkull dhe vlera mesatare e hekurit në gjak ( $p = 0.002$ ). Seksi femër e ka rritur gjasën për IRE të lartë gati për dy herë (OR=1.928), kurse

rritja e vlerës mesatare të Fe në plazmë për një njësi e ka ulur gjasën për IRE të lartë për faktorin 0.9 (OR=0.867). Gjithashtu, struktura e të mbijetuarve ka qenë më e lartë të grupi i pacientëve me IRE jo të lartë (89.2%), sikurse edhe mbijetueshmëria mesatare ( $23.707 \pm 0.112$  vs.  $21.783 \pm 0.393$ ).

Meqë nuk kemi informacione më të detajuara shtesë për sëmundjet që mund të shkaktojnë këtë hipo-reaktivitet të eritropoetinës, konsiderojmë se kjo çështje kërkon hulumtime shtesë. Këtë mund ta konsiderojmë si kufizim të punimit tonë, të cilin mund ta studiojmë në mënyrë të veçantë.

## 6. PËRFUNDIMET

1. Sipas rezultateve të hulumtimit tonë, kemi arritur të dëshmojmë efikasitetin e të dy grupeve të eritropoetinës alfa dhe beta, pavarësisht nga mënyra e administrimit (i/v ose s/c).
2. Numri mesatar i eritrociteve ka treguar rritje në tremujorin e tetë, krahasuar me tremujorin e parë, të të gjitha grupet krahasuese ( $F=39.55$ ,  $p<0.001$ ). Efikasiteti më i larti ka qenë te eritropoetina beta e administruar në mënyrë s/c ( $p<0.001$ ), pastaj eritropoetina alfa e administruar i/v ( $p<0.001$ ) dhe eritropoetina beta e administruar i/v ( $p=0.02$ ).
3. Rritja e vlerës mesatare të hemoglobines ka qenë sinjifikante ( $F=23.075$ ,  $p<0.001$ ), me efikasitetin më të lartë te eritropoetina beta s/c ( $p<0.001$ ).
4. Efikasiteti më i madh i beta s/c ndaj alfa i/v është treguar edhe të struktura e rasteve me vlera mesatare të hemoglobines mbi 125g/100ml (dif.=63.7,  $p<0.001$ , përkatësisht dif.=52.5,  $p<0.001$ ).
5. Rritja sinjifikante e vlerës mesatare të hematokritit në tremujorin e tetë, krahasuar me tremujorin e parë, ka qenë te grupi i trajtuar me beta s/c ( $p<0.001$ ), pastaj të alfa i/v ( $p<0.001$ ) dhe në fund të alfa s/c ( $p=0.002$ ).
6. Struktura e rasteve me vlera mesatare të hematokritit mbi 33 ka treguar rritje sinjifikante te grupi i trajtuar me beta s/c (dif.=35,  $p<0.001$ ), pastaj të grupi alfa i/v (diff.=36.3,  $p<0.001$ ), përkatësisht të grupi i trajtuar me alfa s/c (diff.=40,  $p=0.01$ ).
7. Rritja sinjifikante më e madhe e vlerës mesatare të hekurit në tremujorin e tetë, krahasuar me tremujorin e parë, ka qenë te grupi i trajtuar me beta s/c ( $p<0.001$ ), të grupi i trajtuar me alfa i/v ( $p<0.001$ ), pastaj te grupi i trajtuar me beta i/v ( $p=0.0042$ ), përkatësisht te grupi i trajtuar me alfa s/c ( $p=0.008$ ).
8. Në mënyrë sinjifikante doza mesatare e eritropoetinës beta s/c ka qenë më e ulët krahasuar me eritropoetinën alfa s/c, përkatësisht alfa i/v (diff. of mean=1190,  $p<0.001$ ; përkatësisht diff. of mean=1025,  $P<0.001$ ).



9. Në mënyrë sinjifikante vlera mesatare e EPO-indeksit të grupi i trajtuar me beta s/c ka qenë më e ulët krahasuar me EPO-indeksin të grupi i trajtuar me alfa s/c, përkatësisht alfa i/v (diff. of mean=615.08,  $p<0.001$ ; përkatësisht diff. of mean=622.82,  $P<0.001$ ).
10. Struktura e rasteve me vlera mesatare të IRE të lartë ka qenë më e lartë te grupi i pacientëve të trajtuar me alfa i/v, përkatësisht alfa s/c, krahasuar me grupin e pacientëve të trajtuar me beta i/v, përkatësisht beta s/c (90%, 100% vs. 28.6%, 53.8%).
11. Seksi mashkull e ka rritur gjasën për IRE të lartë gati për dy herë (OR=1.928), kurse rritja e vlerës mesatare të hekurit në plazmë për një njësi e ka ulur gjasën për IRE të lartë për faktorin 0.9 (OR=0.867).
12. Struktura e të mbijetuarve, si edhe mbijetueshmëria mesatare, ka qenë më e lartë te grupi i pacientëve me IRE jo të lartë.
13. Si parashikues me ndikim sinjifikant në dekursin jo të favorshëm të sëmundjes ka qenë vetëm vlera mesatare e hemoglobines (OR=0.476,  $p<0.01$ ); me rritjen e vlerës mesatare të hemoglobines për një njësi mundësia për mortalitet është zvogëluar për 0.48 herë.
14. Sipas analizën e regresionit logjistik të shumfishtë me rritjen e kategorisë së vlerës mesatare të hemoglobines nga  $<10$ , në 10-12, përkatësisht  $>12\text{g}/100\text{ml}$ , mundësia për mortalitet është zvogëluar për 0.372 herë (ose 37.2%).
15. Të grupi i pacientëve me ESA dozë prej 50- $<100$ , rreziku për mortalitet është rritur 2 herë (OR=1.967), krahasuar me grupin me ESA dozë 1- $<50$ .
16. Përfundimi letal ka qenë më i shpeshtë te grupi i trajtuar me beta i/v (21.4%), krahasuar me grupin e trajtuar me beta s/c (13.8%).
17. Të grupi i pacientëve të trajtuar me alfa i/v, alfa s/c, përkatësisht beta i/v, keqësimi i hipertensionit ka qenë efekti anësor më i shpeshtë (23.75%, 24%, përkatësisht 21.4%). Të grupi i pacientëve të trajtuar me beta s/c efekti anësor më i shpeshtë ka qenë rritja e shpejtë e vlerave të hematokritit (27.5%).

## **7. REKOMANDIMET KLINIKE**

Sipas hulumtimeve të bëra në këtë punim, përvojës nga puna me keta pacientë dhe literaturës së konsultuar mund të bëhen këto rekomandime:

- Eritropoetina të aplikohet rregullisht pa marrë parasysh efektet anësore të cilat janë të rralla dhe minore.
- Aplikimi i Epo B s/c të ketë përparësi gjatë përcaktimit terapeutik sepse tregon efikasitet më të lartë në rritje të vlerave laboratorike.
- Gjatë trajtimit me Epo të sëmurët të monitorohen dhe vlerësohen nga ana kardiologjike në mënyrë që efektet e padëshiruara të zbulohen dhe mjekohen në kohë.
- Nëse pacientët kërkojnë doza më të larta të Epo, duhet menduar për shfaqje të rezistencës ndaj saj dhe të kërkohen faktorët që ndikojnë në shfaqjen e saj.

## 8. BIBLIOGRAFIA

1. Alice Loughnan, Galil Rahman Ali, Sumith C Abeygunasekara. Comparison of the Therapeutic Efficacy of Epoetin Beta and Epoetin Alfa in Maintenance Phase Hemodialysis Patients. *Renal Failure* 2011; 33 (3): 373-375;
2. A J Pinevich, J Petersen, Erythropoietin therapy in patients with chronic renal failure. *West J Med* 1999 Aug;157(2):154-7
3. Anderson DA (2012). *Dorland's Illustrated Medical Dictionary* (32nd ed.). Elsevier;
4. Aeddula NR, Bardhan M, Baradhi KM. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jun 26, 2020. Sickle Cell Nephropathy.
5. Arai, Keiko; Chrousos, George P. (2000-01-01). "Aldosterone Deficiency and Resistance". In De Groot, Leslie J.; Chrousos, George; Dungan, Kathleen; Feingold, Kenneth R.; Grossman, Ashley; Hershman, Jerome M.; Koch, Christian; Korbonits, Márta; McLachlan, Robert. *Endotext*. South Dartmouth (MA);
6. Andy Stein (2007-07-01). *Understanding Treatment Options For Renal Therapy*. Deerfield, Illinois: Baxter International Inc. p. 6.
7. Barrett, Kim E.; Barman, Susan M.; Boitano, Scott; Brooks, Heddwen (eds.). *Ganong's review of Medical Physiology* (24th ed.). McGraw Hill. p. 709;
8. Besarab A, Provenzano R, Hertel J, Zabaneh R, Klaus SJ, Lee T, Leong R, Hemmerich S, Yu KH, Mimicking hypoxia to treat anemia: HIF-stabilizer BAY 85-3934 (Molidustat) stimulates erythropoietin production without hypertensive effects. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Oct;30(10):1665-73. doi: 10.1093/ndt/gfv302. Epub 2015 Aug 3. PMID: 26238121 Free PMC article. *Clinical Trial*.
9. Blakeman T, Harding S, O'Donoghue D. Acute kidney injury in the community: why primary care has an important role. *Br J Gen Pract*. 2013;63(609):173–174
10. Barahimi H, Abolhassani F, Rajae F, Akbari Sari A. A multilevel model for services provided to patients with chronic kidney disease. *Iran J Kidney Dis*. 2015;9(3):186–192
11. Bahlmann FH, Song R, Boehm SM, Mengel M, von Wasielewski R, Lindschau C, Kirsch T, de Groot K, Laudeley R, Niemczyk E, et al. 2004. Low-dose therapy with the long-

acting erythropoietin analogue darbepoetin  $\alpha$  persistently activates endothelial Akt and attenuates progressive organ failure. *Circulation* 110: 1006–1012

12. Brugnara C, Eckardt KU. Hematologic aspects of kidney disease. In: Taal MW, ed. *Brenner and Rector's The Kidney*. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2011: 2081–2120.
13. Blakeley, Sara (2010). *Renal Failure and Replacement Therapies*. Springer Science & Business Media. p. 19. ISBN 9781846289378.
14. Blakeman T, Protheroe J, Chew-Graham C, Rogers A, Kennedy A. Understanding the management of early-stage chronic kidney disease in primary care: a qualitative study. *Br J Gen Pract*. 2012;62(597):e233–e242
15. Besarab Anatole , Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, Schwab SJ, Goodkin DA, The Effects of Normal as Compared with Low Hematocrit Values in Patients with Cardiac Disease Who Are Receiving Hemodialysis and Epoetin, *N Engl J Med* 1998; 339:584-590;
16. Brines M, Patel NS, Villa P, Brines C, Mennini T, De Paola M, Erbayraktar Z, Erbayraktar S, Sepodes B, Thiemermann C, et al. 2008. Nonerythropoietic, tissue-protective peptides derived from the tertiary structure of erythropoietin. *Proc Natl Acad Sci* 105: 10925–10930
17. Brockmoller J, Kochling J, Weber W, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. *Br J Clin Pharmac* 1992; 34: 499-508);
18. Bunn HF 2007. New agents that stimulate erythropoiesis. *Blood* 109: 868–873
19. de Brito-Ashurst I, Varaganam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2009 Sep;20(9):2075-84
20. Caro J, Brown S, Miller O, Murray T, Erslev AJ 1979. Erythropoietin levels in uremic nephric and anephric patients. *J Lab Clin Med* 93: 449–458
21. Collins AJ, Brenner RM, Ofman JJ, et al. Epoetin alfa use in patients with ESRD: an analysis of recent US prescribing patterns and hemoglobin outcomes. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 481-488;

22. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(1):1–12
23. Cotes PM 1989. Physiological studies of erythropoietin in plasma. In *Erythropoietin* (ed. Jelkmann W, Gross AJ), pp. 57–79 Springer, Berlin
24. Clark DA, Dessypris EN 1986. Effects of recombinant erythropoietin on murine megakaryocytic colony formation in vitro. *J Lab Clin Med* 108: 423–429
25. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int.* Dec 2011;80(12):1258-1270;
26. Cunningham RS. The physiology of the serous membranes. *Physiol Rev* 6:242, 1926;
27. Dame C, Sola MC, Lim KC, Leach KM, Fandrey J, Ma Y, Knopfle G, Engel JD, Bungert J 2004. Hepatic erythropoietin gene regulation by GATA-4. *J Biol Chem* 279: 2955–2961
28. . Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet.* 2013;382(9887):158–169.
29. El Nahas M. The global challenge of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005 Dec;68(6):2918-29;
30. Erslev AJ 1993. The discovery of erythropoietin. *ASAIO J* 39: 89–92
31. Elliot, et al. Hyporesponsiveness to Erythropoietin: Causes and Management. *Advances in Chronic Kidney Disease*, Vol. 16, Issue 2, 2009: 94-100);
32. Elliott S, Lorenzini T, Chang D, Barzilay J, Delorme E 1997. Mapping of the active site of recombinant human erythropoietin. *Blood* 89: 493–502
33. Evans RW, Rader B, Mannien DL. Cooperative Multicenter EPO Clinical Trial Group. The quality of life of hemodialysis recipients treated with recombinant human erythropoietin *JAMA* 1990; 263: 825-830;
34. Farman N (January 2016). "Emerging Roles of the Mineralocorticoid Receptor in Pathology". *Pharmacological Reviews.* 68: 49–75;
35. Fishbane S, Agoritsas S, Bellucci A, Halinski C, Shah HH, Sakhiya V, Balsam L. Augmented Nurse Care Management in CKD Stages 4 to 5: A Randomized Trial. *Am. J. Kidney Dis.* 2017 Oct;70(4):498-505.

36. Fisher JW, Koury S, Ducey T, Mendel S (1996). "Erythropoietin production by interstitial cells of hypoxic monkey kidneys". *British Journal of Haematology*. 95 (1): 27–32;
37. Fraser SD, Aitken G, Taal MW, et al. Exploration of chronic kidney disease prevalence estimates using new measures of kidney function in the health survey for England. *PLoS One*. 2015;10(2):e0118676
38. Flamme I, Oehme F, Ellinghaus P, Jeske M, Keldenich J, Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of erythropoiesis-stimulating agents.Thuss U.*PLoS One*. 2014 Nov 13;9(11): Free PMC article.
39. Fraser SD, Roderick PJ, Casey M, Taal MW, Yuen HM, Nutbeam D. Prevalence and associations of limited health literacy in chronic kidney disease: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(1):129–137.
40. Francesco Locatelli, Peter Barany, Adrian Covic, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Guidelines on Anaemia Management in Chronic Kidney Disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28(6): 1346-1359);
41. Gajjala, Prathibha Reddy; Sanati, Maryam; Jankowski, Joachim (2015-07-08)."Cellular and Molecular Mechanisms of Chronic Kidney Disease with Diabetes Mellitus and Cardiovascular Diseases as Its Comorbidities". *Frontiers in Immunology*;
42. Gardner D, Shoback D (2011). *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology* (9th ed.). McGraw Hill. p. 232;
43. Grassmann A, Gioberge S, Moeller S, Brown G. ESRD patients in 2004: global overview of patient numbers, treatment modalities and associated trends. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(12):2587–2593.
44. George A.L.Jr, E.G. *Biologjia qelizore e veshkave XII*. Te: Harrison: Principet e Mjekësisë Interne; 2009:1741-1792;
45. Gihad (Feb 2014). "Canadian Society of Nephrology 2014 clinical practice guideline for timing the initiation of chronic al indications for chronic dialysis". *CMAJ* 186: 112–117. doi:10.1503/cmaj.130363;
46. Go AS, Chertow GM, Fan DJ, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296–1305
47. Ghimire S, Lee K, Jose MD, Castelino RL, Zaidi STR. Adherence assessment practices in haemodialysis settings: A qualitative exploration of nurses and pharmacists' perspectives. *J Clin Nurs*. 2019 Jun;28(11-12):2197-2205.

48. Grams ME, Astor BC, Bash LD, Matsushita K, Wang Y, Coresh J. Albuminuria and estimated glomerular filtration rate independently associate with acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(10):1757–1764
49. Halstenson CE, Macres M, Katz SA, et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of epoetin-alfa and epoetin-beta. *Clin Pharmacol Ther*. 1991; 50(6): 702-712;
50. Hallan SI, Orth SR. Smoking is a risk factor in the progression to kidney failure. *Kidney Int*. 2011 Sep;80(5):516-23.
51. Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC, Comstock GW, Klag MJ, Coresh J. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(11):2934–2941
52. . Hossain MP, Palmer D, Goyder E, El Nahas AM. Social deprivation and prevalence of chronic kidney disease in the UK: workload implications for primary care. *QJM*. 2012;105(2):167–175
53. Hsu RK, Hsu C-Y. Proteinuria and reduced glomerular filtration rate as risk factors for acute kidney injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011;20(3):211–217
54. Hedayati MH, Norouzian D, Aminian M, Teimourian S, Ahangari Cohan R, Sardari S, Khorramizadeh MR.: Molecular Design, Expression and Evaluation of PASylated Human Recombinant Erythropoietin with Enhanced Functional Properties. *Protein* 2017 Feb;36(1):36-48;
55. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, Kurella Tamura M, Feldman HI. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am. J. Kidney Dis*. 2014 May;63(5):713-35.
56. Jacobson LO, Goldwasser E, Fried W, Plzak L (1957). "Role of the kidney in erythropoiesis". *Nature*. 179 (4560): 633–4;
57. Jelkmann W (2007). "Erythropoietin after a century of research: younger than ever". *European Journal of Haematology*. 78 (3): 183–205;
58. Jelkmann, W., 2011. Regulation of erythropoietin production. *The Journal of physiology*, 589(6), pp.1251-1258;
59. Johns Hopkins Medicine. ."What is renal failure?". Archived from the original on 18 June 2017. Retrieved 18 December 2017.

60. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. Jul 20 2013;382(9888):260-272;
61. Ji, P. (24 November 2016). "Pericytes: new EPO-producing cells in the brain". *Blood*. 128 (21): 2483–2485;
- 28.
62. Khan SS, Kazmi WH, Abichandani R, Tighiouart H, Pereira BJ, Kausz AT. Health care utilization among patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2002 Jul;62(1):229-36.
63. Kshirsagar AV, Bang H, Bombardieri AS, Vupputuri S, Shoham DA, Kern LM, Klemmer PJ, Mazumdar M, August PA. A simple algorithm to predict incident kidney disease. *Arch Intern Med*. 2008 Dec 08;168(22):2466-73
64. Kerr M, Bray B, Medcalf J, O'Donoghue DJ, Matthews B. Estimating the financial cost of chronic kidney disease to the NHS in England. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(suppl 3):iii73–iii80.
65. K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anaemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 26(suppl 3):1-145);
66. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 279-335;
67. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(5):337–414.
68. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease External link. *Kidney International Supplements*. 2012;2(4):279–335.
69. Klahr, Saulo; Miller, Steven B. (1998). "Acute Oliguria". *New England Journal of Medicine* 338 (10): 671–5;
70. Katzung, Bertram G. (2007). *Basic and Clinical Pharmacology*(10th ed.). New York, NY: McGraw Hill Medical. p. 733.
71. Koroshi A, Veshka dhe dëmtimi kronik i saj. Te: Sëmundjet e Veshkave, Lutfi Zylbeari. Tiranë 2015;
72. Locatelli F, Aljama PA, Barany P, et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure, *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1-47;



73. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet*. 2012 Jan 14;379(9811):165-80.
74. Madero M, García-Arroyo FE, Sánchez-Lozada LG. Pathophysiologic insight into MesoAmerican nephropathy. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 2017 Jul;26(4):296-302
75. Maria del Carmen Popoca-Martinez, Julio Flores-Garnica, Odette Diaz-Avendano, Emmanuel Canales-Vazquez, Raul Meixueiro-Montes De Oca. Comparison of the therapeutic effects of two recombinant erythropoietin beta, biosimilar and reference formulations in patients with chronic kidney disease under hemodialysis. *Clinical Medicine Research*. Vol. 3, No.5, 2014, pp.136-141;
76. Marieb, Elaine Nicpon; Hoehn, Katja (2013). "Chapter 16". *Human anatomy & physiology* (9th ed.). Boston: Pearson. pp. 629, Question 14;
77. Matevossian E, Kern H, Hüser N, Doll D, Snopok Y, Nährig J, Altomonte J, Sinicina I, Friess H, Thorban S (Dec 2009). "Surgeon Yurii Voronoy (1895–1961) – a pioneer in the history of clinical transplantation: in Memoriam at the 75th Anniversary of the First Human Kidney Transplantation". *Transplant International*. 22: 1132–1139;
78. McIntyre NJ, Fluck R, McIntyre C, Taal M. Treatment needs and diagnosis awareness in primary care patients with chronic kidney disease. *Br J Gen Pract*. 2012;62(597):e227–e232
79. Mehta RL, Cerda J, Burdmann EA, et al. International Society of Nephrology's 0by25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *Lancet*. 2015;385(9987):2616–2643.
80. Methven S, Traynor JP, Hair MD, St J O'Reilly D, Deighan CJ, MacGregor MS. Stratifying risk in chronic kidney disease: an observational study of UK guidelines for measuring total proteinuria and albuminuria. *QJM*. 2011 Aug;104(8):663-70.
81. Medline Plus (2012). "Kidney Failure". National Institutes of Health. Retrieved 1 January 2013;
82. Medical Encyclopedia (2012) A.D.A.M. "Acute kidney failure". U.S. National Library of Medicine. Retrieved 1 January 2013.
83. Meguid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet*. 2005;365(9456):331–340.

84. Muntner P. Longitudinal measurements of renal function. *Semin. Nephrol.* 2009 Nov;29(6):650-655
85. MedicineNet, Inc. (2008-07-03). "Hyperkalemia". Retrieved 2009-05-26.
86. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Retrieved 11 November 2017
87. National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse (2012). "The Kidneys and How They Work". National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Archived from the original on 2 May 2015. Retrieved 1 January 2013.
88. Nitsch D, Grams M, Sang Y, et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis. *BMJ.* 2013;346:f324
89. NICE. National Costing Report: Anemia management in people with CKD 2006 Mid City Place, London: NICE (National Institute of Clinical Excellence);
90. Pendse S, Singh A, Zawada E. Initiation of Dialysis. In: *Handbook of Dialysis.* 4th ed. New York, NY; 2008:14–21;
91. Peralta CA, Katz R, Sarnak MJ, et al. Cystatin C identifies chronic kidney disease patients at higher risk for complications. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(1):147–155
92. Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, et al. Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2004; 44(1):94-111);
93. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem.*
94. Radhakrishnan J, Remuzzi G, Saran R, et al. Taming the chronic kidney disease epidemic: a global view of surveillance efforts. *Kidney Int.* 2014;86(2):246–250.
95. Rosansky, Steven; Glasscock, Richard; Clark, William (2011). "Early Start of Dialysis: A Critical Review". *Clin J Am Soc Nephrol* 6: 1222–1228. doi:10.2215/cjn.09301010;
96. Robles Perez-Monteoliva NR. *Med Clin (Barc).* 2016 Jun 17;146(12):539-40. doi: 10.1016/j.medcli.2015.12.007. Epub 2016 Jan 29. PMID: 26832198
97. Storrington PL, Tiplady RJ, Gaintes Das RE, et al. Epoetin alfa and beta differ in their erythropoietin isoform compositions and biological properties. *Br J Haematol* 1998; 100: 79-89;

98. Stevens LA, Li S, Wang C, et al. Prevalence of CKD and comorbid illness in elderly patients in the United States: results from the kidney early evaluation program (KEEP) *Am J Kidney Dis.* 2010;55(3 suppl 2):S23–S33
99. Stevens PE, de Lusignan S, Farmer CK, Tomson CR. Engaging primary care in CKD initiatives: the UK experience. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(suppl 3):iii5–iii11
100. Stryer L (1995). *Biochemistry (Fourth ed.)*. New York: W.H. Freeman and Company. p. 707;
101. Sutters M, Gaboury CL, Bennett WM (1996). "Severe hyperphosphatemia and hypocalcemia: a dilemma in patient management". *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 7 (10): 2056–61;
102. Taal MW. Chronic kidney disease in general populations and primary care: diagnostic and therapeutic considerations. *Curr Opin Nephrol Hypertens*
103. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA.* 2011;305(15):1553–1559
104. Textor SC. Ischemic nephropathy: where are we now? *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004 Aug;15(8):1974-82.
105. Tompson C. UK renal registry 12th annual report (December 2009): Chapter 1 summary of findings in the 2009 UK registry report. *Nephron Clin Pract.* 2010; 115 (Suppl.1):1.);
106. Tonkin-Crine S, Santer M, Leydon GM, et al. GPs' views on managing advanced chronic kidney disease in primary care: a qualitative study. *Br J Gen Pract.* 2015;65(636):e469–e477.
107. The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. United States Food and Drug Administration. 2011-08-11;
108. Takeda K, Aguila HL, Parikh NS, Li X, Lamothe K, Duan LJ, Takeda H, Lee FS, Fong GH 2008. Regulation of adult erythropoiesis by prolyl hydroxylase domain proteins. *Blood* 111: 3229–3235
109. Tan CC, Eckardt K-U, Ratcliffe PJ 1991. Organ distribution of erythropoietin messenger RNA in normal and uremic rats. *Kidney Int* 40: 69–76
110. Tian H, McKnight SL, Russell DW 1997. Endothelial PAS domain protein 1 (EPAS1), a transcription factor selectively expressed in endothelial cells. *Genes Dev* 11: 72–82
111. Tsai PT, Ohab JJ, Kertesz N, Groszer M, Matter C, Gao J, Liu X, Wu H, Carmichael

- ST 2006. A critical role of erythropoietin receptor in neurogenesis and post-stroke recovery. *J Neurosci* 26: 1269–1274
112. Tan Wijk R, Sutherland S, Van Wesel AC, Huizinga EG, Percy MJ, Bierings M, Lee FS 2010. Erythrocytosis associated with a novel missense mutation in the HIF2A gene. *Haematologica* 95: 829–832
113. United States Renal Data System. *USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States*. National Institutes of Health; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD 2013;
114. Vaziri ND, Zhou XJ, Liao SY 1994. Erythropoietin enhances recovery from cisplatin-induced acute renal failure. *Am J Physiol* 266: F360–F366 Viault F 1890. Sur l'augmentation considerable du nombre des globules rouges dans le sang chez les habitants des hautes plateaux de l'Amerique du sud. *CR Acad Sci Paris* 111: 918–919
115. Volke M, Gale DP, Maegdefrau U, Schley G, Klanke B, Bosserhoff AK, Maxwell PH, Eckardt KU, Warnecke C 2009. Evidence for a lack of a direct transcriptional suppression of the iron regulatory peptide hepcidin by hypoxia-inducible factors. *PloS ONE* 4: e7875.
116. Wang GL, Semenza GL 1993a. Desferrioxamine induces erythropoietin gene expression and hypoxia-inducible factor 1 DNA-binding activity: Implications for models of hypoxia signal transduction. *Blood* 82: 3610–3615
117. Wang GL, Semenza GL 1993b. General involvement of hypoxia-inducible factor 1 in transcriptional response to hypoxia. *Proc Natl Acad Sci* 90: 4304–4308
118. World Health Organization. *Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention and Control. A guide for Programme Managers*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2001.
119. White SL, Yu R, Craig JC, Polkinghorne KR, Atkins RC, Chadban SJ. Diagnostic accuracy of urine dipsticks for detection of albuminuria in the general community. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(1):19–28
120. White SL, Chadban SJ, Jan S, Chapman JR, Cass A. How can we achieve global

Equity in provision of renal replacement therapy? Bull World Health Organ. 2008;86(3):229

121. Wang GL, Semenza GL 1995. Purification and characterization of hypoxia-inducible factor-1. J Biol Chem 270: 1230–1237
122. Wang GL, Jiang B-H, Rue EA, Semenza GL 1995a. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O<sub>2</sub> tension. Proc Natl Acad Sci 92: 5510–5514