

REPUBLIKA E SHQIPËRISË
UNIVERSITETI MJEKËSOR I TIRANËS
FAKULTETI I SHKENCAVE MJEKËSORE TEKNIKE

DISERTACION

PARAQITUR NGA KAÇE BAUSHI
PËR MARRJEN E GRADËS SHKENCORE

DOKTOR

SPECIALITETI: MJEKËSI KLINIKE

TEMA: FAKTORËT PREDISPOZUES DHE ROLI I NSAID_s NË ULCERËN
GASTRIKE.

Udhëheqës Shkencor: Prof. Dr. Skënder TOPI

MBROHET ME DAT 20 / 09 / 2016 PARA JURISË

- 1. Prof. As. Adriana Babameto**
- 2. Prof.As. Ilir Bibolli**
- 3. Prof. Ledjan Malaj**
- 4. Prof.As. Kiri Zallari**
- 5. Prof. As. Edmond Pistulli**

KRYETAR
ANËTAR (OPONENT)
ANËTAR (OPONENT)
ANËTAR
ANËTAR

PËRMBAJTJA

Hyrje	3
Shkurtime	4
Faleminderime	5
Kapitulli i I	6
1.1 - Ndërtimi anatomik i sistemit digjektiv	6
1.2 - Ndërtimi histologjik i barierës mukozale	8
1.3 - Fiziologjia e mbrojtjes mukozale gastroduodenale	13
Kapitulli II	21
2.1 - Epidemologjia e UP (ulçera duodenale, gastrike)	21
2.2 - Fisiopatologjia e ulçerës peptike	23
2.3 - NSAIDs (Medikamente-Antiinflamator-Josteroid)	30
2.4 – Klinikë	38
2.5 – Diagnozë	40
2.6 – Trajtimi	46
2.7 - Analogët e Prostaglandinës	55
2.8 - Terapia e H . Pylorit	56
2.9 - Terapia kirurgjikale	61
Kapitulli III	62
3.1 - Qëllimi i studimit	62
3.2 - Materiali dhe metoda	62
3.3 - Rezultatet	63
Kapitulli IV	68
4.1 – Diskutimi	68
4.2 – Konkluzione	81
4.3 – Rekomandime	82
Bibliografia	83

Hyrje

Ulçerat peptike janë demtime në mukozën gastrointestinale që thellohen përtej shtresës “muscularis mucosae”, e varur nga aktiviteti acido-peptik i lëngjeve të stomakut. Shkaqet kryesore të ulçerës janë infeksioni nga *Helicobacter pylori*, përdorimi i medikamenteve antiinflamator josteroid (NSAIDs), duke përfshirë edhe aspirinën (LDA). Incidenca e ulçerës e shkaktuar nga *H.pylori* ka rënë me shpejtësi në vendet e zhvilluara si rezultat i çrrënjësjes së tij me medikamente antibakteriale dhe antisekretorë, si dhe përmirsimi i kushteve të jetesës. Në vendet në zhvillim infeksioni nga *H.pylori* mbetet ende i lartë. Në zonën e Ballkanit mendohet se rreth 70% e popullatës është e prekur me *H.pylori* dhe se 80% e tyre janë asimptomatikë. [3] Uçera peptike mbetet sfida e madhe për pacientët, mjekët, dhe personelin që merret me kërkime. Ky studim është përqëndruar në studimin e faktorëve riskantë duke përfshirë moshën, gjininë, historinë familiare, përdorimi i medikamenteve aninflamator josteroid (NSAIDs) marrja në mënyrë akute apo kronike sipas llojit të sëmundshmërisë. Këto lloje medikamentesh kanë efekt pozitiv në terapinë e sëmundjeve osteoarticulare akute dhe kronike, antitrombocitare në të sëmurët kardiovaskularë në rastin e përdorimit të aspirinës, por shkaktojnë një dëmtim të konsiderueshëm në mukozën gastroduodenale. Më shumë se 30 miliardë tableta dhe mbi 100 milionë receta jepen çdo vit në Shtetet e Bashkuara të Amerikës. [2, 7] Edhe marrja e një doze prej 75 mg /ditë aspirinë mund të çojë në një problem serioz të uçeracionit gastrointestinal. [12, 13] Edhe pse numri i pacientëve me probleme të traktit gastrointestinal është relativisht i vogël krahasuar me numrin e recetave të lëshuara me këto medikamente (përkrahimi NSAIDs për llojet e sëmundjeve për të cilat duhet të përkrahohen), si dhe përhapjen e tyre, NSAIDs, shkaktojnë një incidencë gastrointestinale për të cilën nuk mund të qëndrohet indiferent duke e neglizhuar. NSAIDs, shoqërohen me reduktimin e bikarbonatit në mukozën e stomakut dhe pengojnë sintezën e prostaglandinave të cilat ndihmojnë për të mbrojtur mukozën nga efekti gastroeroziv (gërryerës i stomakut) i cili është më i vogël për paracetamol dhe inhibitorët selektivë të COX-2. [1, 9, 8, 11] Dëmtimi i shkaktuar nga NSAIDs, në mukozën gastrointestinale ndodh përmes kombinimit të efekteve ditore dhe sistematike, me veprim të veçantë në metabolizmin e prostaglandinës. Rreziku i komplikimeve të rënda si hemoragji gastrointestinale ose perforacion të lidhura me infeksionin nga *H.pylori*, si dhe përdorimin e NSAIDs, është 2 deri në 4 herë më i madh sesa në të sëmurët që nuk i përdorin ato. Vlera absolute e rrezikut, përqindja e të sëmurëve që paraqet komplikacione në mesin e atyre që konsumojnë NSAIDs është e barabartë me 1-1,5 % në vit, me një rrezik të vdekshmërisë prej 0.13% në vit. Është e rëndësishme të përcaktohen dëmet e shkaktuara nga NSAID, të cilat më pas do të jenë subjekt i profilaksisë. [1, 12, 25]

SHKURTIMET

FANS — Antinflamator Josteroid
NSAIDs — Antinflamator Josteroid
GI — Gastrointestinal
UP —Ulçera Peptike
GU —Ulçera Gastrike
PUD —Ulçer duodenale peptike
H.pylori — Bakteri Helikobakter Pylori
LDA — Aspirin
ASA — Aspirin
COX — Ciklooxygenaza
ECL — Gjendra Enterokromafn-Like
H⁺,K⁺ - ATP aze — Pompa Proteinike
TFF —family peptides and cathelicidins
EGF — Epidermal Growth Factor
FGF —Faktori Bazë i Fibroblastit
TGF- α —Faktor Transformues
VEGF – Faktor Endotelial Vaskular
NO — Oksidi Nitrik
ANP — Peptidi Natriuretik Atrial
PGE — Prostaglandinat
cag PAI — Ishulli pathogjenik
LPS — Lipopolisaharid
TNF — Faktori i Nekrozes Tumorable
INF- γ –Interferoni gama
IL— Interleucin
ZES — Sindroma Zollinger Ellison
GERD — Refluksi Gastrointestinal
PPI — Frenuesit e Pompes Proteinike
P450 — Citokromi Hepatik
CBS — Subcitratat Koloidale te Bismuth
BSS — Subsalicilate Bismuth
UBT — urea -breth test
IBS — Sindroma e Zorreve te Irrituara

Falenderime

Punë e vazhdueshme përkushtim përpjekje dhe besim ishin elementët kryesorë për mbylljen e disertacionit të doktoraturës. Unë do të doja të shpreh mirënjohjen time të sinqertë për Profesor Dr. Skënder Topi , udhëheqësi i disertacionit , për këshilla të çmuara dhe mbështetje , si dhe për përpjekjet e pafundme për të diskutuar për problemet e ndryshme të trajtuara në këtë material, duke bërë të mundur bashkëpunimin me Qendrën Spitalore për realizimin e këtij studimi. Falenderim shpreh për Repartin e Kirurgjisë vencionërisht Qendrën e Ekzaminimeve Endoskopike Degjестive, për repartin e Gastrohepatologjisë, Reumatologjisë, Kardiologjisë të Qendrës Spitalore Dr .Xhafer Kongoli Elbasan.

Një falenderim shkon për Fakultetin e Shkencave Mjekësore Teknike Tiranë, dhe pa dyshim për Dekanin e Fakultetit Prof. Dr. Petrit Bara për mundësinë e përbushjes së këtij Dizertacioni.

Falenderoj Këshillin e Profesorëve dhe antarët e tij. Gjithashtu falenderoj kolegët e mi të cilët më kanë mbështetur dhe inkurajuar.

Një falenderim i veçantë shkon për familjen time, bashkshortin Arben ,vajzën Alesja, nipin Enver për mbështetjen dhe kurajon e vazhdueshme.

Kapitulli I

1.1 Ndërtimi anatomik i sistemit digjesiv.

Sistemi digjestiv fillon me kaviteten oral, faring, ezofag, stomak, duoden, zorrën e hollë, zorren e trashë, rektum, anus. Për nga diametri Stomaku përbën pjesën më të madhe të organeve të aparatit gastrointestinal, i vendosur në epigastrium nën diafragëm (diaphragm). Në figurë (Fig 1) jepen pjesët e stomakut .

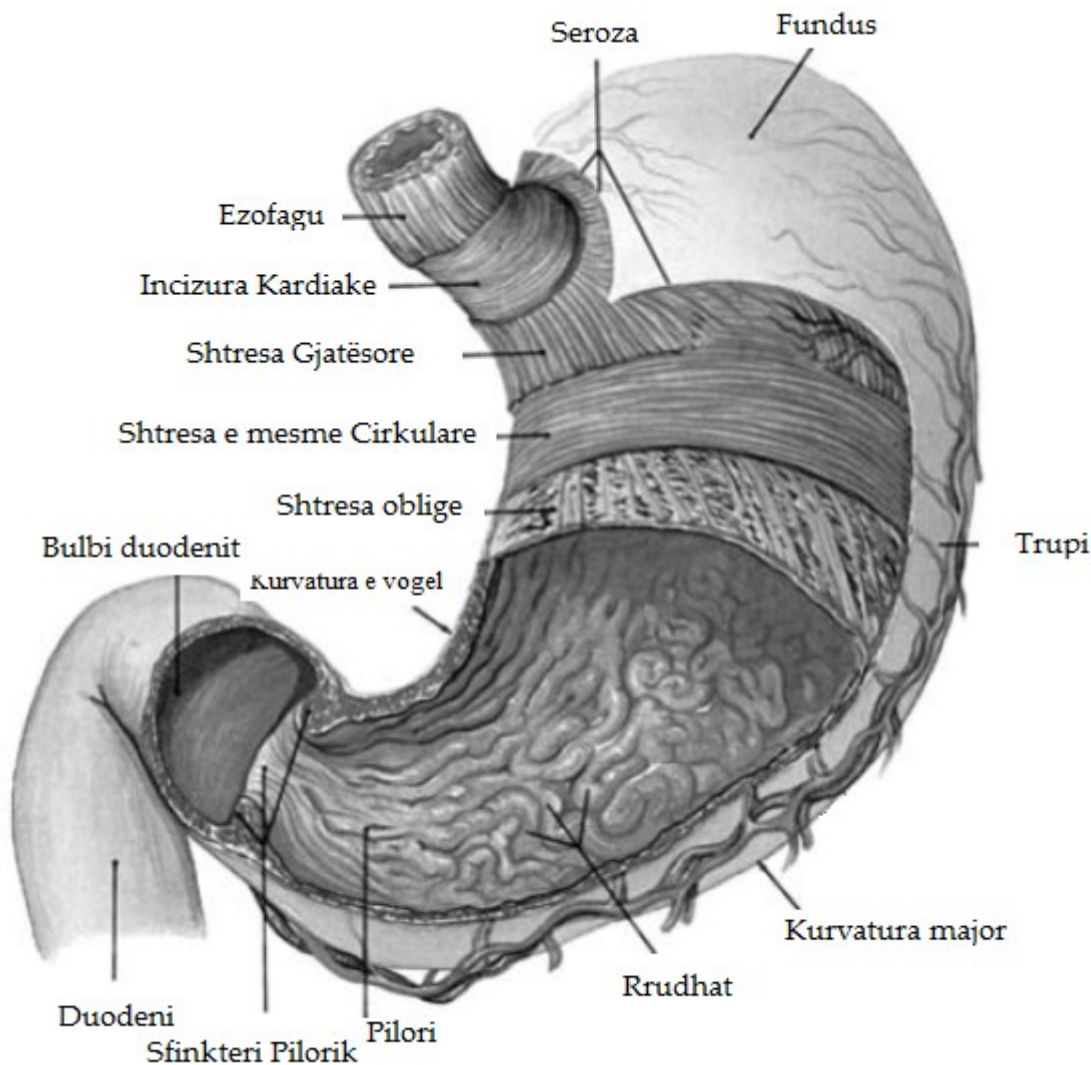


Figura 1. Stomaku dhe pjesët e tij

Madhësia dhe forma e stomakut ndryshojnë shumë nga personi në person, në varësi të moshës, madhësisë trupore mënyrës së jetesës, dhe intervalit të ushqyerjes.[2, 3, 6, 7, 8] Aftësia e stomakut për të zgjeruar, për të akomoduar ushqimin lehtësohet nga membrana e saj e lirë, elasticiteti, si dhe nga vendndodhja.

Edhe pse i fiksuar në afërsi të ezofagut në hapsirën abdominale nën diafragëm projektohet në epigastër në hipokondrin e majtë, stomaku ka aftësi të madhe të zgjerohet dhe të ndryshojë formë (zmadhohet ose të zvoglohet). Kur stomaku është gati bosh, vëllimi i stomakut përafërsisht me disa qindra ml; kur mbushet me ushqim, stomaku mund të strehojë deri në 2 L (litra). [3, 7] Si pasojë e madhësisë së tij dhe vendosjes në qendër në abdomenit (bark), stomaku ka raport me disa organe. Sipër stomaku ka diafragmen, sipërfaqja e përparme e stomakut mbështetet në paretin anterior abdominal, prapa ka pankreasin, dhjathtas ka raport me faqen viscerale të heparit, majtas ka lienin dhe poshtë kolon transvers. Stomaku është i ndarë nga organe të tjera të abdomenit nga cipa peritoneale viscerele. [2, 8, 6, 23]

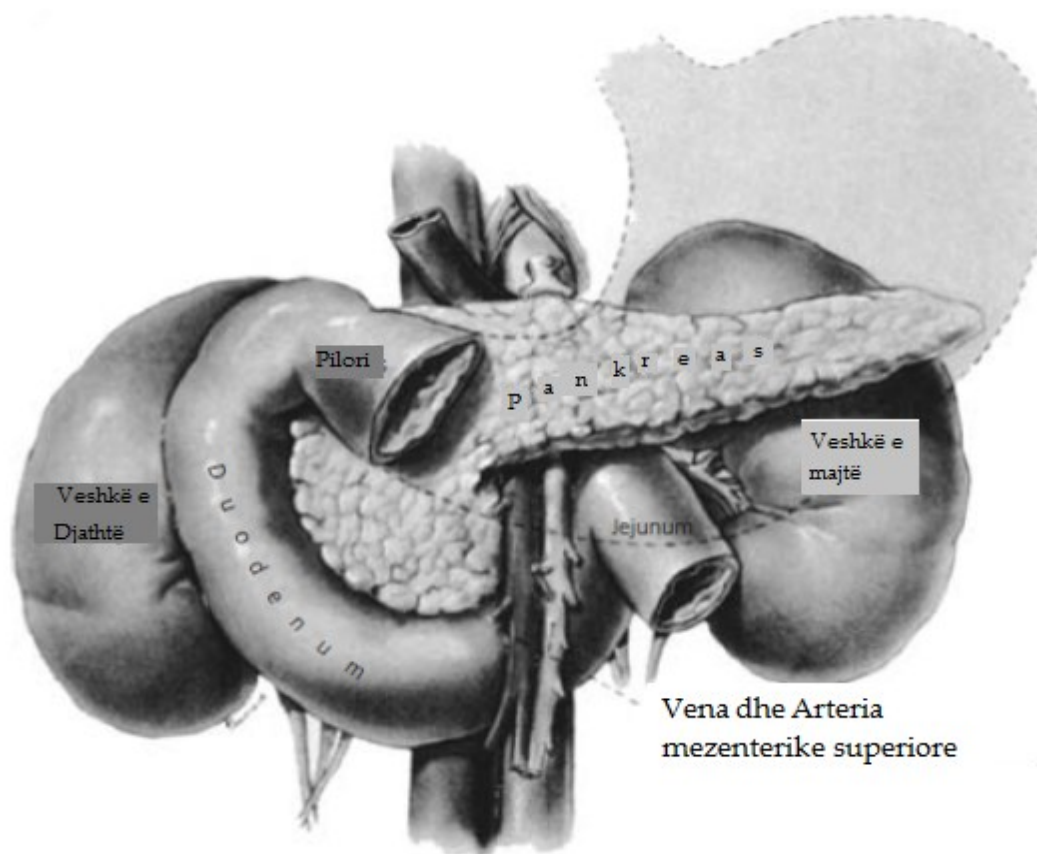


Figura 2. Stomaku dhe organet që e rrethojnë

Paraqitja na tregon raportet e stomakut dhe duodenit me organet e tjera, në sfond tregohet stomaku. Afërsia e stomakut me organe të tjera të abdomit (Fig 2) të tilla si pankreasi i cili lejon teknikat e imazherisë endoluminale të tilla si Ultrasonografia endoscopike për të vlerësuar pjesën (intraabdominal) viscerele.

Stomaku afron nga forma me shkronjën J është i ndarë në **Kardia** (cardia), nga 1cm – deri në 2-cm ngjitur me kryqëzimin e ezofagut me stomakun ; **Fundusi** (fundus), pjesa e sipërme e stomakut, është e shtrirë lart dhe më pas vazhdon me **Trupin** (corpus), pjesa voluminoze e stomakut poshtë fundusit, pjesa pilorike është pjesa skajore e stomakut dhe ndahet në antrum pilorik, dhe në fund, kanali pylorik një kanal i ngushtë (1-2 cm) që lidh stomakun me duodenum (Fig.1). Kufiri midis kanalit pylorik dhe duodenit është ostiumi pilorik. Muret e stomakut janë muri anterior dhe ai posterior ku gjenden kurvatura e vogël (curvatura minor) djathtas dhe kurvatura e madhe (curvatura major) majtas. [1, 3, 11] Midis kardias dhe fundusit të stomakut gjendet incizura kardiale, ndërsa midis trupit dhe pjesës pylorike, në kurvaturën minor gjendet incizura angulare .

1.2 Ndërtimi histologjik i barrierës mukozale

Stomaku dhe duodeni përbehen nga katër shtresa të indeve: mukoza (tunica mucosa), submukoza (tela submucosa), shtresa muskulare (tunica muscularis), dhe serosa (tunica serosa). Submukoza përfaqëson një shtresë të indit lidhor, një ind relativisht i dendur me fije kolagjeni, elastike dhe retikulare përveç fibroblasteve, makrofageve, qelizave plazmatike, dhe limfociteve gjenden dhe qeliza dhjamore mastocite, dhe ezinofile. Kjo shtresë është mjaft e vaskularizuar ,përmban enë limfatike, dhe plekse nervore . Pjesa e tunika muscularis përbëhet nga një seri prej tre shtresash muskulare ndërmjet submukozës dhe serosës (Fig. 1). Shtresa e brëndëshme me drejtim oblik , shtresa e mesme me drejtim rrethor dhe e jashtme me drejtim gjatësor. Shtresa gjatësore vjen si zgjatim i shtresave të ezofagut. Tufat rrethore mbështjellin, në pjesën pilorike trashen dhe formojnë sfinkterin unazor që ndihmon në kontrollin e zbrazjes së stomakut, i mbuluar nga një muskulaturë e jashtme gjatësore, shtresa që është në funksion të gjithë traktit gastrointestinal. [1, 4, 5] Shtresa e jashtme e stomakut shërben si peritoneum visceral , është i përbërë nga indi lidhor, i mbuluar nga një shtresë e qelizave squamouse mesotheliale. Mukoza e stomakut është e ndarë në epitel, lamina propria, dhe muscularis mukoze. Në kryqëzimin gastroezofageal, kufiri mukozal mes shtresës squamoze të ezofagut dhe epitelit kolumnar në pjesën e traktit GI mund të shihet si një linjë e parregullt (Z-line vijë e çrregullt) që është lumeni. [2, 23] Kur stomaku është bosh, mukoza dhe submukoza kontrahet duke formuar pala të holla gjatësore (rrudhat) (Fig. 1). Kur stomaku zgjerohet, palat sheshohen. Gropa e lukthit (foveolae gastricae), të cilat shërbejnë si kanale të daljes për gjëndrat e stomakut, në sipërfaqen mukozale të stomakut. Kjo sipërfaqe epiteli është e shtrirë dhe përbëhet nga një shtresë e vetme e qelizave të epitelit që zgjerohen në faveole gastrike dhe gjëndra. Dallimet në përbërjen qelizore të gjëndrave lejojnë një ndarje histologjike të mukozës gastrike në tri lloje, kardiale (cardiac), fundale (fundic), dhe antrale (pyloric), që ndryshojnë në strukturë dhe funksionin e tyre (Fig. 3). [4, 5, 6]

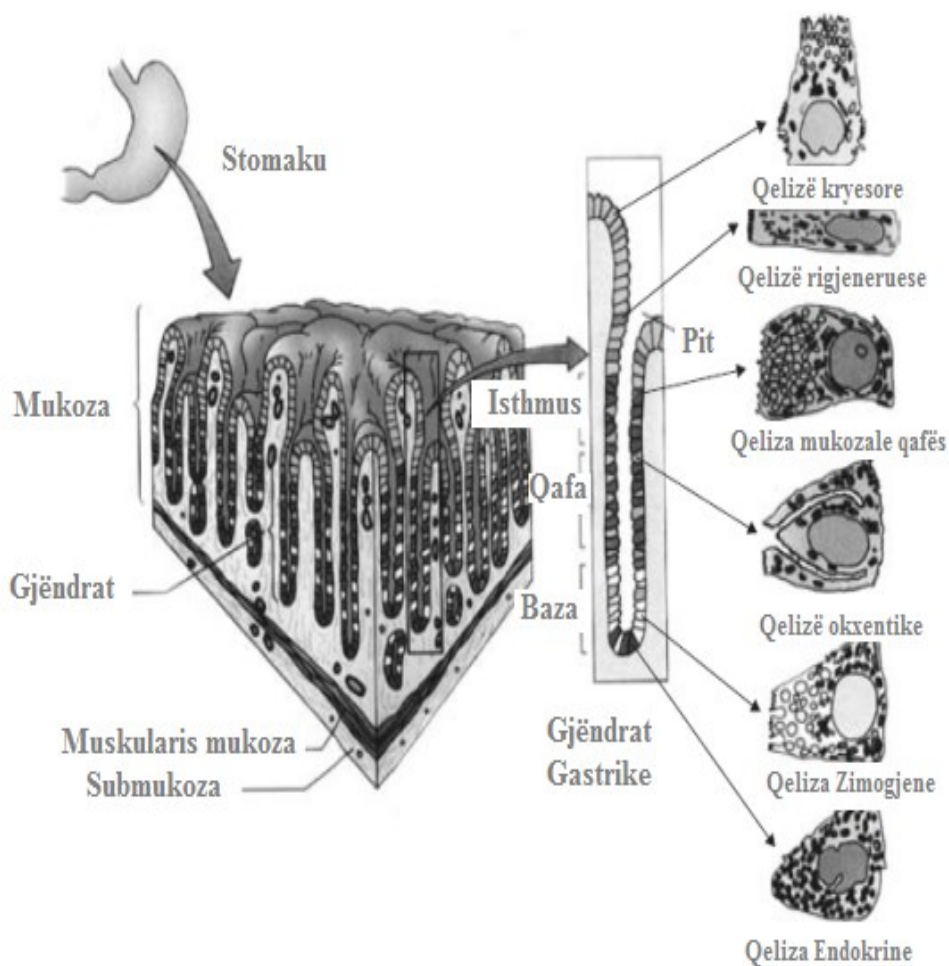


Figura. 3 Paraqitja e gjëndrave gastrike të fundusit dhe trupit të stomakut

Laminia propria është një zonë e indeve lidhëse që përmbajnë fillesat e kolagjenit dhe të muskujve të butë, enët limfatike, enët e gjakut, nerva, dhe një shumëllojshmëri të qelizave, duke përfshirë limfocitet, qelizat plazmatike, mastocitet, fibroblastet, dhe eozinofile. Muskultura e mukozës (Muscularis mucosae), një shtresë e muskujve të lëmuar, formon kufi inferiore të mukozës dhe e ndan atë nga submukoza, e cila përmban ind lidhor të dendur, arteriola, plekse venoze, enë limfatike dhe plekset nervore.

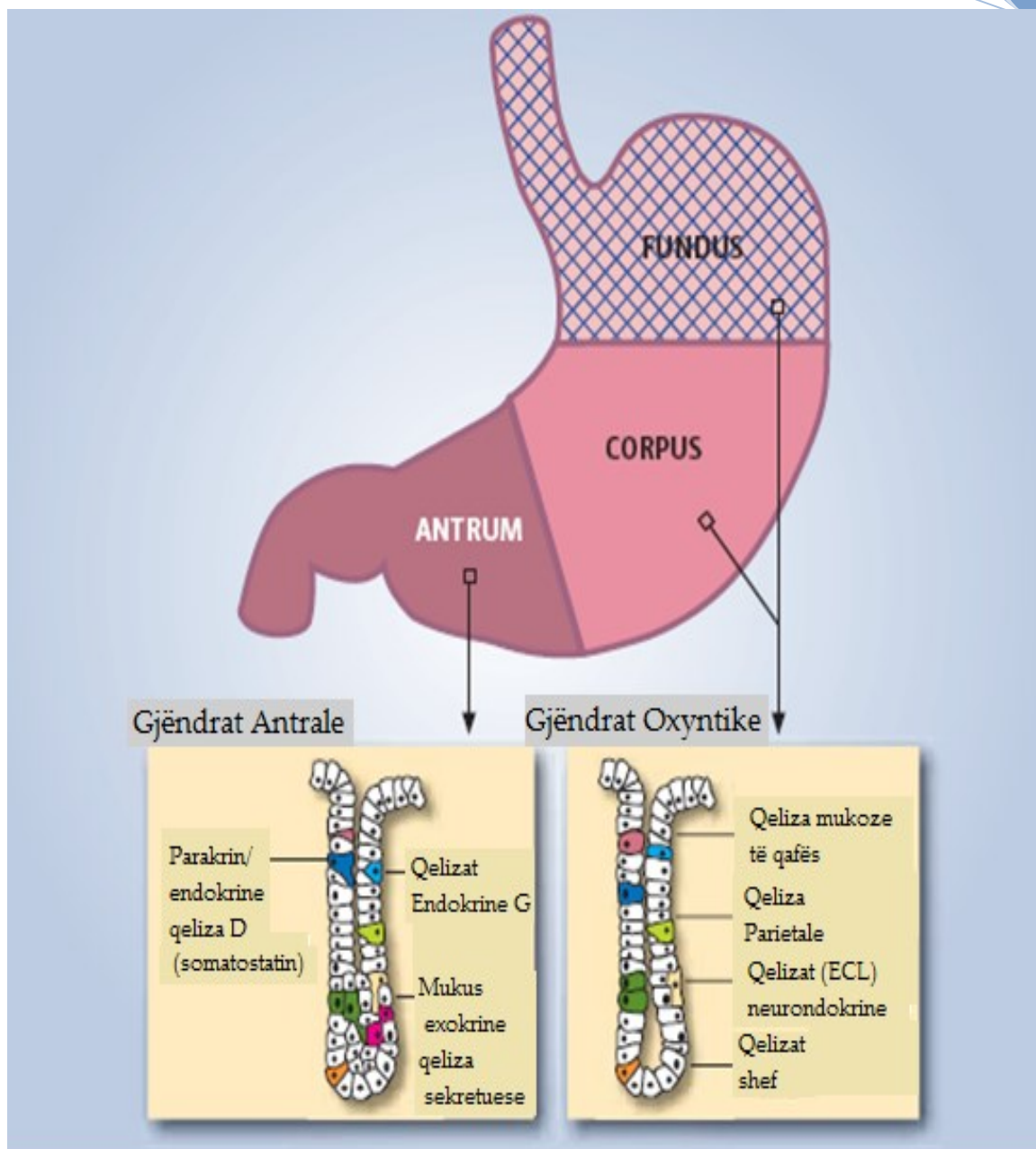


Figura 4 Gjëndrat e stomakut

75 % e gjendrave gastrike ndodhen në mukozën oksentike (Fig 4) (oxyntic) dhe përmbajnë mukus , qeliza parietale , qeliza endokrine , enterokromafine (enterochromafin) dhe enterokromafine-like si të qelizave (ECL) (Fig 5). [1, 2, 34] Gjëndrat pilorike përmbajnë mukus dhe qeliza endokrine, të cilat ndodhen në antrum.

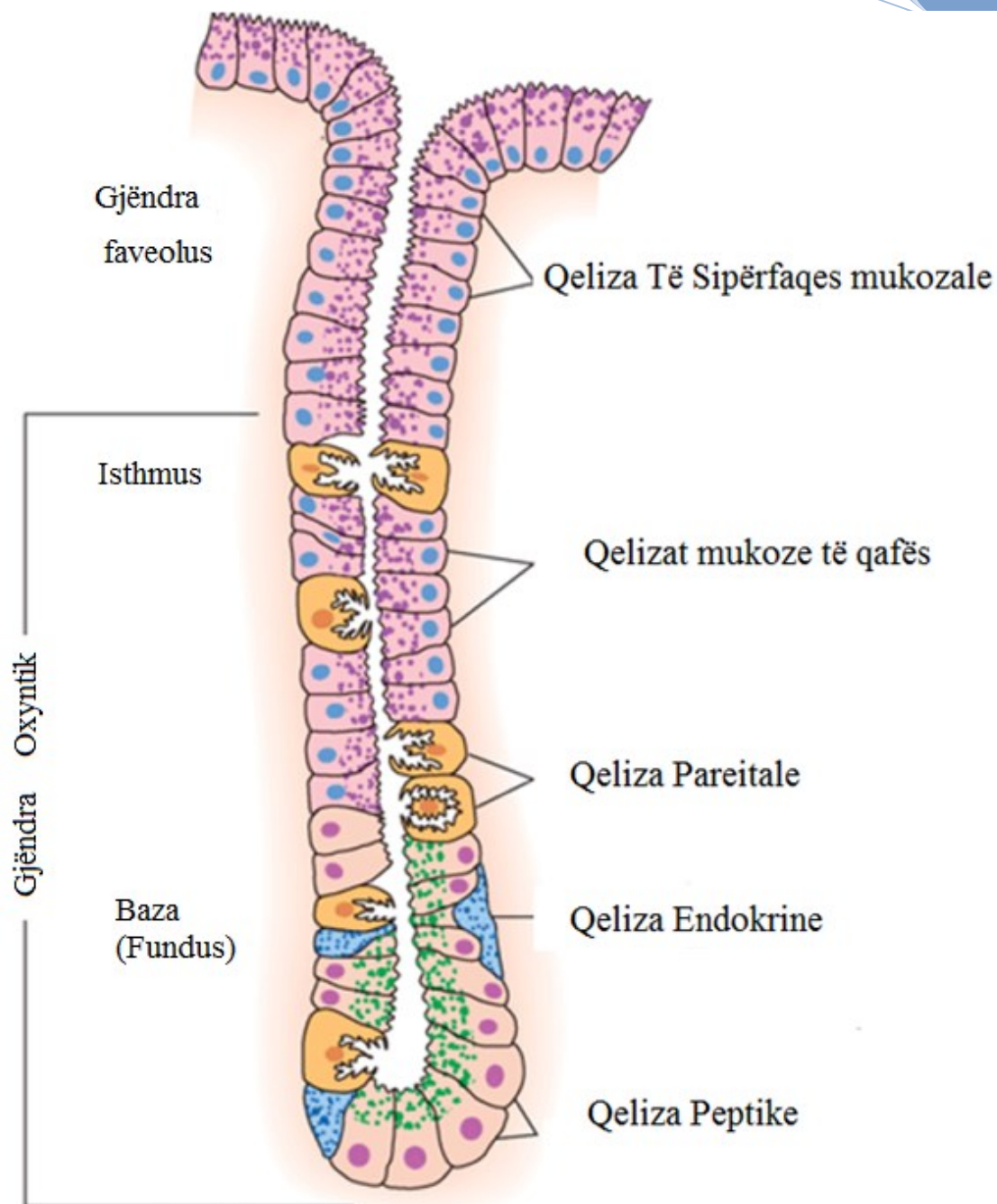


Figura 5 . Gjendra Oksentike e stomakut

Qelizat parietale të njohura edhe si qeliza oksentike (oksyntic) ndodhen zakonisht në qafë ismus (isthmus) ose në gjëndrat oksentike. Këto janë qeliza të mëdha piramidale apo vezake me një numër të madh të kanalikulave, që luajnë një rol të rëndësishëm sekretues.

Këto kanalikula formohen nga invaginimet e shumta të cipës qelizore apikale në brendësi të qelizës dhe përmbajnë një numër të madh mikrovilesh të cilat rritin sipërfaqen sekretuese. [4, 7]

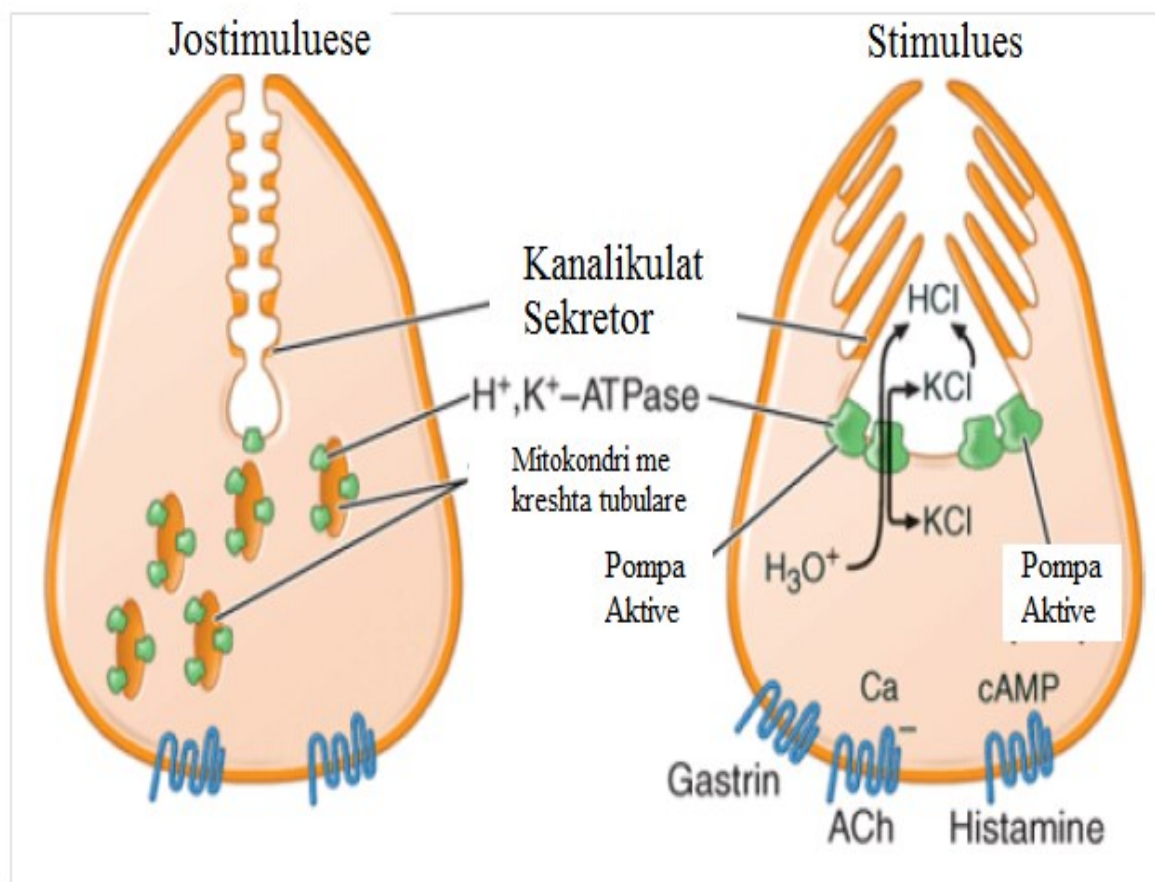


Figura 6. Qelizë parietale gastrike stimuluese , dhe jo stimuluese

Sekretimi acid është një proces që kërkon shumë energji e cila krijohet në pjesën apikale të sipërfaqes së kanalikulave. Mitokondritë e shumta (30 – 40 % të vëllimit të qelizës) gjenerojnë energjinë e nevojshme. Këto qeliza prodhojnë acid kloridrik si dhe faktorin e brendshëm të domosdoshëm për thithjen e vitaminës B_{12} . Kur këto qeliza stimulohen janë të paisura nga një numër i konsiderueshëm receptorësh që dallojnë këto stimulime dhe krijojnë një lidhje të kanalikulave me lumenin dhe gjëndrat e stomakut. Në qelizat jo stimuluese të përbëra nga mitokondri të spikatura citoplazmike dhe kanalikula intraqelizore të cilat përmbajnë mikrovile të shkurtra përgjatë sipërfaqes së tyre apikale.

H^+ , K^+ , - ATP aze , e shprehur në membranën e mitokondrive të qelizave stimuluese ndërmjetësojnë shkëmbimin citoplazmik të joneve të hidrogjenit me jonet e potasit në kanalëzat e lumenit që ndodhen në citoplazmë . [7, 4, 33]

1.3 Fiziologjia e Mbrojtjes mukozale gastroduodenale

Sipërfaqja e qelizave epiteliale siguron linjën e dytë të mbrojtjes nëpërmjet disa faktorëve, duke përfshirë prodhimin e mukusit, qelizat epiteliale transportuese të joneve që ruajnë pH ndërqelizor, dhe prodhimin e bikarbonatit, lidhësin e hollë brëndaqelizor.

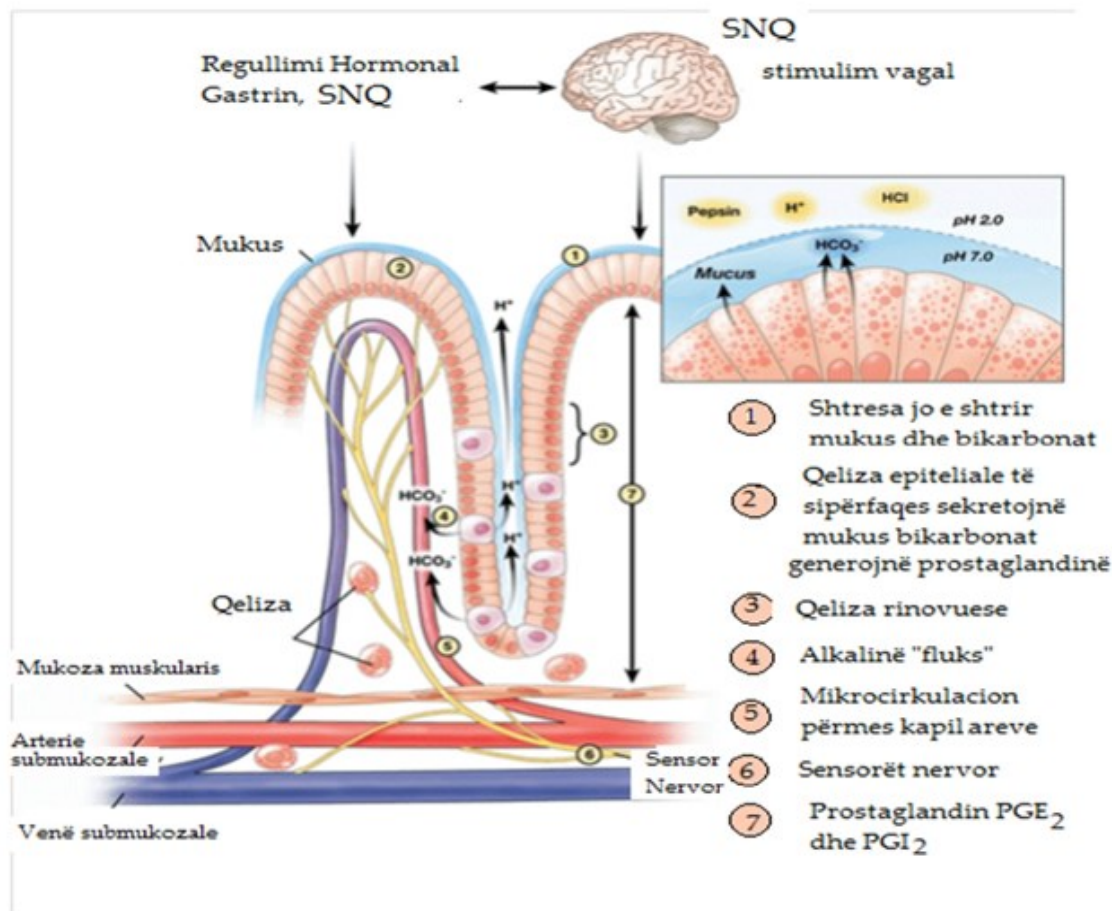
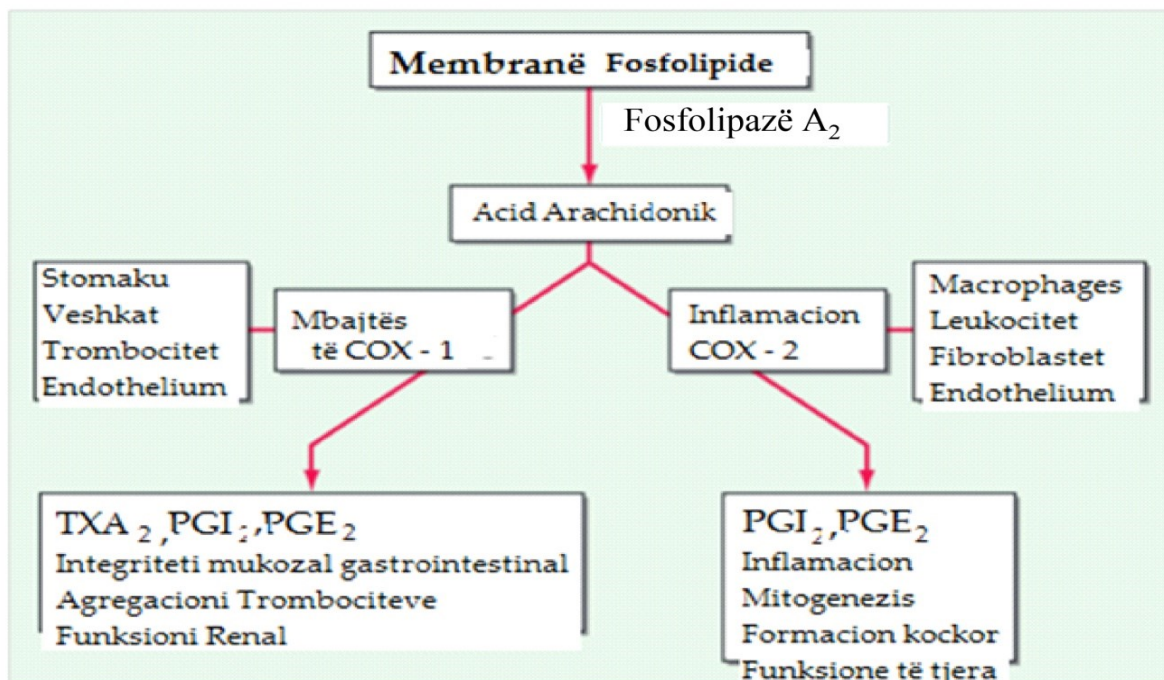


Figura 7 .Përbërësit e përfshirë në sigurimin e mbrojtjes-riparuese të mukozës

Epiteli sipërfaqësor gjeneron mbrojtësit proteinikë që parandalojnë denaturimin e proteinave dhe mbrojnë qelizat nga disa faktorë të tillë si temperatura e lartë, agjentët citotoksike, apo stresi oksidativ. [1, 14] Qelizat epiteliale gjenerojnë (trefoil factor TFF, family peptides and cathelicidins) të cilat gjithashtu luajnë një rol të rëndësishëm në mbrojtjen sipërfaqësore të qelizave dhe rigjenerimin. Nëse barriera preepiteliale është dëmtuar, qelizat epiteliale gastrike mund të migrojnë për të riparuar një rajon të dëmtuar. Ky proces ndodh i pavarur nga ndarja qelizore dhe kërkon një funizim të pandërprerë me gjak dhe një pH alkaline në mjedisin rrethues. Faktorë të ndryshëm riparues, duke përfshirë faktor epidermik (EGF), faktor transformues (TGF α), dhe faktorin bazë të fibroblastit (FGF), rregullojnë procesin e riparimit. Dëmtime më të mëdha që nuk janë riparuar në mënyrë efektive nga ky proces, predominojnë në përhapjen e qelizave proliferative. Rigjenerimi i qelizave epiteliale rregullohet nga prostaglandina dhe faktorë të tilla si EGF dhe TGF- α . Me rigjenerimin e qelizave epiteliale, ndodh formimi e enëve të reja (angiogenesis) brenda shtratis mikrovaskular të dëmtuar. Të dy faktorët FGF dhe faktori endoteliale vaskulare (VEGF) janë të rëndësishëm në rregullimin e angiogenesis në mukozën e stomakut. [1, 5] Një sistem i përpunuar mikrovaskular brenda shtresave të stomakut submukozale, është komponenti kryesor i sistemit subepitelial mbrojtës dhe riparues, duke siguruar HCO $_3^-$ e cila neutralizon acidin e gjeneruar nga qeliza parietale.

Figura 8. Paraqitja skematike e hapave që lidhen me sitenzën e prostaglandinës (PGE $_2$) dhe prostaciklinës (PGI $_2$).



Për më tepër, ky shtrat mikrocirkulator siguron një furnizim adekuat të mikronutrientëve me oksigjen, ndërsa largon elementët toksike të prodhuar nga ky proces metabolik. Prostaglandinat luajnë një rol qendror në mbrojtjen dhe riparimin e epitelit gastrik.

Prandaj janë hequr nga qarkullimi dy prej këtyre medigamenteve (valdecoxib dhe rofecoxib). [1, 24] Oksidi nitrik (NO) është i rëndësishëm në ruajtjen e papkreksshmërisë së mukozës gastrike. Oksidi nitrik ka një rol kritik në ruajtjen e integritetit të mukozës gastro-duodenale, duke patur efekte të njëjta me prostaglandinat endogjene. Është menduar që NO dhe prostaglandinat mund të veprojnë në mënyrë sinergjike në nxitjen e efekteve mbrojtëse mukozale, dhe është parë që oksidi nitrik stimulon enzimën ciklooksijenazë. Kjo shtesë në funksionin fiziologjik të ruajtur nuk është e vetme dhe ajo përbën arsyen për zhvillimin e preparateve në të cilat oksidi nitrik çlirohet dhe kompenson frenimin e sintezës së prostaglandinave mukozale. Enzima kryesore shprehet në mënyrë të vazhduar në tre izoforma në mukozë dhe ndihmon në mbrojtjen e qelizës, stimulon ndërtimin e mukozës gastrike, duke rritur qarkullimin e gjakut brenda saj dhe ruan funksionin e qelizave epiteliale. Sistemi nervor qendror (SNQ) dhe faktorët hormonalë gjithashtu luajnë një rol në rregullimin e mbrojtjes mukozale nëpërmjet krijimit të kanaleve të shumëfishta. (Fig. 7).

Acidi gastrik dhe pepsinogjeni kanë një rol fiziologjik në tretjen e proteinave, përthithjen e hekurit dhe të vitaminsës B₁₂, si dhe në eliminimin e baktereve të marra nëpërmjet ingestionit. Sekretioni acid duhet të kuptohet si i tillë që ndodh në kushte bazale dhe të stimuluar. Hyrja e kolinergjikut nëpërmjet nervit Vag si dhe nëpërmjet marrjes të histaminergjikëve janë kontribuesit kryesorë për krijimin e sekretionit të acidit në kushte normale. Sekretioni i stimuluar i acidit ndodh kryesisht në tre faza në varësi të origjinës të sinjalit të parë (cefalik, gastrik dhe intestinal). Shikimi, nuhatja, ose mendimi për ushqimin janë komponentë të fazës cefalike, e cila nxit korteksin cerebral, hipotalamusin, nukleus amigdal, medulën oblongata stimulohen gjëndrat e pështymës nëpërmjet nervit facial dhe glosfaring, nëpërmjet impulsit vagal nxitet sekretioni gastrik dhe motiliteti gjate ngrënies. Faza gastrike aktivizohet sapo ushqimi hyn në stomak. [2, 21, 60] Ky komponent i sekretionit vihet në lëvizje nga lëndët ushqyese (aminat dhe aminoacidet) Impulsi kalon nëpërmjet vagusit në medula oblongata e cila nxit në mënyrë të drejtpërdrejt qelizën parjetale stimulohet sekretimi i HCL, pepsinogjenit, bikarbonateve, ECL nxit sekretimin e histaminës, qelizën G nxit çlirimin e gastrinës, dhe qelizën D për somatostatinën nëpërmjet mekanizmave direkte dhe indirekte. Faza e fundit e sekretimit të acidit gastrik fillon me prezencën e ushqimit në duoden dhe ndërmjetësohet nga aktivizimi i zonave luminale si dhe nga asimilimi i vlerave ushqyese. Gjithashtu hyjnë në veprim një seri mekanizmash, seri kanalikula që pengojnë prodhimin e acidit gastrik. Hormoni gastrointestinal (GI) somatostatin, çlirohet nga qelizat endokrine që gjenden në mukozën gastrike (qelizat D) si reagim ndaj HCl.

Hormoni cefaliko intestinal somatostatina pengon prodhimin e acidit, si me anë të mekanizmave direkte (qelizat parietale) ashtu edhe atyre indirekte (çlirimi i ulët i histaminës nga qelizat ECL, dhe çlirimi i gastrinës nga qelizat G). Sistemi neural (sistemit periferik dhe qëndror) si dhe sistemi hormonal i lëngut me antikorpe mbrojtëse si anilina, peptidi natriuretik atrial (ANP),olecistokinina, grelina, obestatina, sekretina dhe serotonina faktorë këto, që luajnë një rol balancues kundrejt sekrecionit acid. [28, 4]

Qeliza përgjegjëse për sekrecionin acid gjëndet në gjëndrën oksintike (acidnxjerrëse), pranë komponentëve të tjerë qelizorë (sic janë qeliza ECL, dhe qeliza D) që janë të rëndësishme për procesin e sekrecionit gastrik (Figura 10). Kjo qelizë unike gjithashtu sekretion faktorin e brendshëm (IF). Qeliza parietale nxjerr receptorët përkatës për disa stimulantë të sekrecionit acid, përfshi këtu histaminën (H_2), gastrinën (olecistokininën B/receptorin gastrin) dhe acetilkolinën (muscarinic, M_3). [1, 4, 5, 29]

Lidhja e histaminës me receptorin H_2 sjell aktivizimin e adenilat ciklazës dhe rritjen e cikleve të adenosin monofosfatit proteinik (AMP). Aktivizimi i receptorëve gastrikë dhe muscarinikë nxisin aktivizimin e kinazës proteinike C/phosphoinositide, e cila në këtë rast shërben si një element tregues. Secili prej këtyre treguesve shpjegon forcimin dhe rritjen e sekrecionit acid që ndodh kur histamina dhe gastrina ose acetilkolina kombinohen mes tyre.

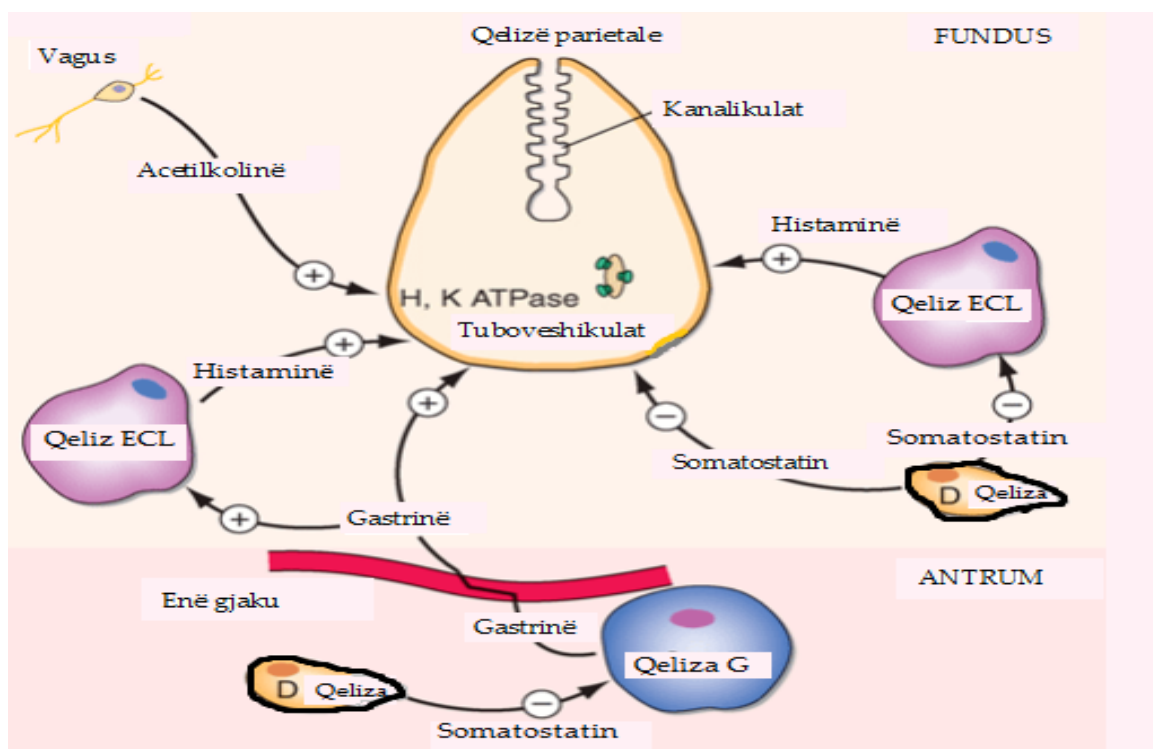
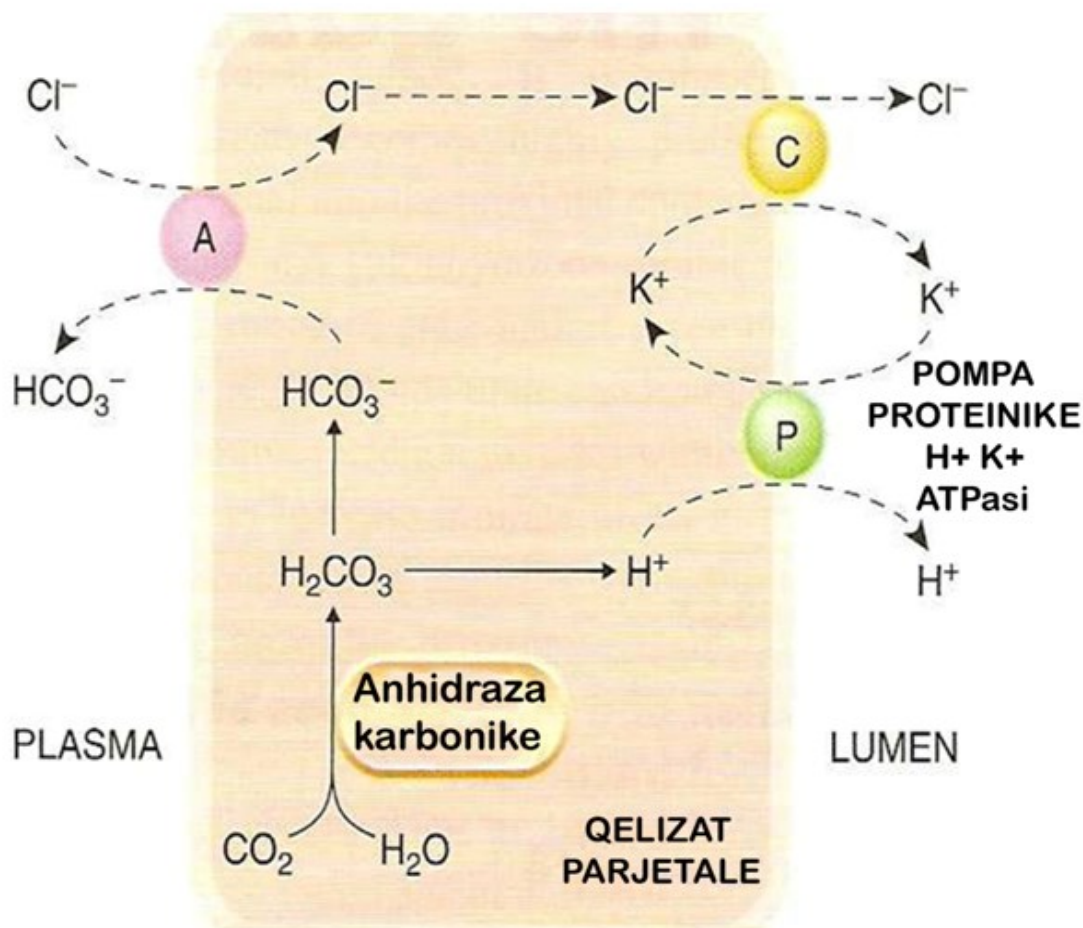


Figura 10. Rregullimi i acidit gastrik në nivel qelizor

Secila nga këto rrugë sinjalizuese nga ana e vet rregullon një sërë kaskadash të kinazës që kontrollojnë pompën acid-sekretuese, H^+ , K^+ -ATPase. Zbulimi i indikatorëve të ndryshëm dhe receptorët e tyre korrespondues çojnë në aktivizimin e rrugëve të reja sinjalizuese e cila shpjegon edhe fuqizimin e sekretimit acid që ndodh atëherë kur histamina, gastrina ose acetilkolina kombinohen mes tyre.

Ajo që është më e rëndësishme, shpjegon faktin se përse bllokimi i një receptori i tipit (H_2) e ul sekrecionin acid të stimuluar nga agjentët të cilët nga ana e tyre, kanë për tipar aktivizimin e rrugëve të reja (që janë gastrina dhe acetilkolina). [35, 44, 74] Qelizat parietale gjithashtu kanë receptorë që bllokojnë prodhimin e sekrecionit acid duke aktivizuar receptorin e histaminës H_3 mbi qelizat D, gjë e cila bllokon çlirimin e



somatostatinës.

Figura 11 . Sekretioni i acidit gastrik në qelizat parietale.

Enzima H^+ , K^+ -ATPase është gjeneruese e sasive të mëdha të H^+ . Ajo është një proteinë e membranës që ndahet në dy nënnjësi, α dhe β . Vendi aktiv katalitik gjendet në brendësi të nënnjësisë α ; ndërsa funksioni i nënnjësisë β mbetet ende i paqartë.

Kjo enzimë përdor energjinë kimike të adenozin trifosfatit (ATP) për të transferuar jonet H^+ nga citoplazma qelizore tek kanalikulat mikroskopike dhe për të marrë në këmbim K^+ . Enzima H^+ , K^+ -ATPase gjendet brenda këtyre kanalikulave tejet të holla dhe brenda tuboveshikulave citoplazmike që janë josekretuese. [53, 84] Tuboveshikulat janë të padepërtueshme nga K^+ , që e bën pompën inaktive në këtë vend. Shpërndarja e pompave midis veshikulave josekretuese dhe kanaleve sekretuese varion në varësi të aktivitetit qelizor parietal (Figura 6). Pompat e protoneve riciklohen në gjendjen e tyre inaktive në veshikulat citoplazmike sapo aktiviteti qelizor parietal ndërpritet. Qeliza kryesore, që gjendet kryesisht në fundusin gastrik, sintetizon dhe sekreton pepsinogjenin, pararendësin inaktiv të pepsinës enzimë proteolitike. Mjedisi acidik brenda stomakut shkakton ndarjen ose copëtimin e pararendësit inaktiv në pepsinë dhe jep një pH të ulët (< 2), kusht që kërkohej për aktivitetin e pepsinës. Aktiviteti i pepsinës zvogëlohet në mënyrë të konsiderueshme në një pH prej 4 dhe më tej çaktivizohet dhe denatyrohet në mënyrë të pakthyeshme në vlerën e $pH \leq 7$. Shumë prej sekretuesëve që stimulojnë sekrecionin e acidit, stimulojnë gjithashtu edhe çlirimin e pepsinogjenit. Roli i saktë i pepsinave në patogjenezën e PUD (sëmundjes së uçerës peptike) mbetet ende i paqartë dhe objekt i studimeve të mëtejshme. [1, 2, 3, 14]

Kapitulli II

2.1 Epidemiologjia e UP (uçera duodenale, ulçera gastrike)

Ulçerat duodenale vlerësohen se prekin 6-15% të popullsisë në Perëndim. Incidenca e ulçerave duodenale pësoi rënie të ndjeshme nga vitet 1960 deri në vitet 1980 dhe ka ruajtur një konstante që në atë kohë. [2, 7] Vdekshmëria, nevoja për ndërhyrje kirurgjikale, dhe vizitat tek mjeku patolog kanë rënë me > 50% gjatë 30 viteve të fundit. Arsyeja e pakësimit të numrit të ulçerave duodenale mund të ketë ardhur si pasojë e rënies së numrit të shfaqjeve të *Helicobacter pylori*, pasi shkakton 95% të tyre. Përpara zbulimit të *H. pylori*, historia e ulçerave duodenale karakterizohej nga rishfaqjet e shpeshta mbas terapisë së parë. Çrrënjësja e *H. pylori* ka reduktuar ndjeshëm numrin e tyre. [1, 2, 3, 64] Ulçerat gastrike janë më të prirura të shfaqen më vonë në jetë, në krahasim me lezionet duodenale, ato e kanë incidencën maksimale në moshat mbi gjashtëdhjete vjeçare. Më shumë sesa gjysma e ulçerave gastrike ndodhin tek meshkujt dhe janë më të rralla në numër sesa ulçerat duodenale, ndoshta në saj të faktit se ulçerat gastrike janë të heshtura dhe paraqiten vetëm mbas zhvillimit të komplikacionit. Infeksioni nga *H. pylori* përbën 85% të UG dhe 95% të UD. [64, 72, 76] Nga studimet e bëra në autopsi të ndryshme, është zbuluar një incidencë e ngjashme midis ulçerave gastrike dhe ulçerave duodenale.

H. pylori shkaktar i PUD

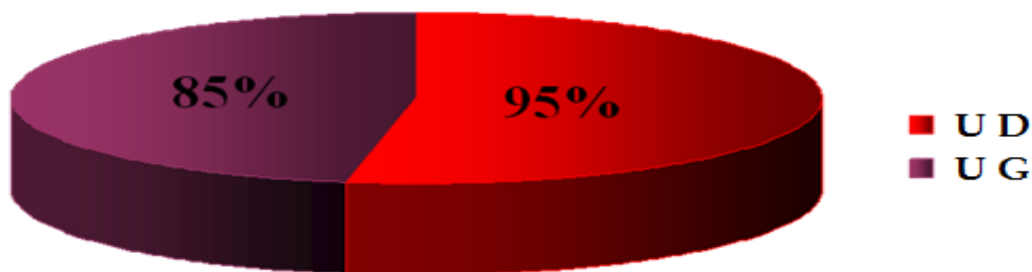


Figura 12 . Ulçerat e shkaktuar nga H . Pylori

Tabela 2.1 : Etiologjia në UP

Etiologjia në UP
Helikobacter pylori
NSAID dhe aspirina
Corticosteroids (kur kombinohet me NSAID)
Bisphosphonates
Clopidogrel
Herpes Simpleks
Citomegalo Virus
Shkaqe më të rradha : tuberculosis, syphilis
Mycophenolate
Potassium chloride
Chemioterapi
Hormonal or mediator-induced, including acid hypersecretory states:
Gastrinoma (Zollinger–Ellison syndrome)
Mastocyte Sistemike
Basophilia in myeloproliferative ,
Hyperfunksioni qelizave Antrale G (egzistence e pavarur nga H. pylori është kontraversal)
Insuficiencë vaskulare si dhe përdorimi I kokainës
Obstruksion duodenal (pankreas anular)
Radioterapi
Idiopathic peptic ulçer
Idiopathic hypersecretory (H. pylori-negative) duodenal ulçer
Jo -H. pylori, Jo- përdorim të NSAID, ulcer peptike familiare
Ulçer nga Stresi
Obstruksion kronik i sëmundjeve pulmonare
Cirosis
Sëmundjet Renale : sarcoidosis, Crohn's

2.2 Fizpatologjia e Ulçerës peptike.

Integriteti i mukozës përcaktohet nga faktorët mbrojtës dhe ata agresivë . [1,7,18]

Tabela 2. 2 : Faktorët mbrojtës dhe agresiv të mukozës

Faktorët mbrojtës	Faktorët agresiv
Bicarbonatet	Helicobacter pylori
Shtresa e Mucusit	HCl, Acidet biliare
Qarkullimi i gjakut në shtreësn mukozale	Pepsina
Prostaglandinat	NSAIDs,LDA
Faktori i rritjes epidermale	Ishemia dhe hypoxia, duhani dhe alkoli

Prostaglandinat luajnë një rol kryesor në ruajtjen e paprekshmërisë gastroduodenale dhe riparimin e saj. Për këtë arsye ndodh që ndërprerja e sintezës së prostaglandinës mund të prishë ekuilibrin e mbrojtjes mukozale dhe riparimin e saj, duke i hapur rrugë dëmtimit të mukozës nëpërmjet një mekanizmi sistemik. Studimet tek kafshët kanë treguar se futja e neutrofileve në mikroqarkullimin gastrik luan një rol thelbësor për fillimin e dëmtimit të mukozave të shkaktuar nga NSAIDs. [2, 19] Të cilët mund të çojnë në dëmtimin e mekanizmave riparuse të mukozës gastrointestinale duke penguar PGE₂ mediator i prodhimit të faktorëve rritës.

Ulçera përkufizohet si çarje të sipërfaqes së mukozës në përmasa > 5 mm , thellësi drejt submukozës. Ulçerat duodenale (DU) dhe ulçerat gastrike (GU); kanë shumë tipare të përbashkëta në aspektin e patogjenezës, diagnozës dhe trajtimit, por ekzistojnë disa faktorë që i dallojnë ato nga njëra-tjetra, si epidemiologjia, moshë dhe gjinia, ritmet e riaktivizimit dhe një sërë faktorësh të tjerë. [1, 2, 3, 5, 8, 11]

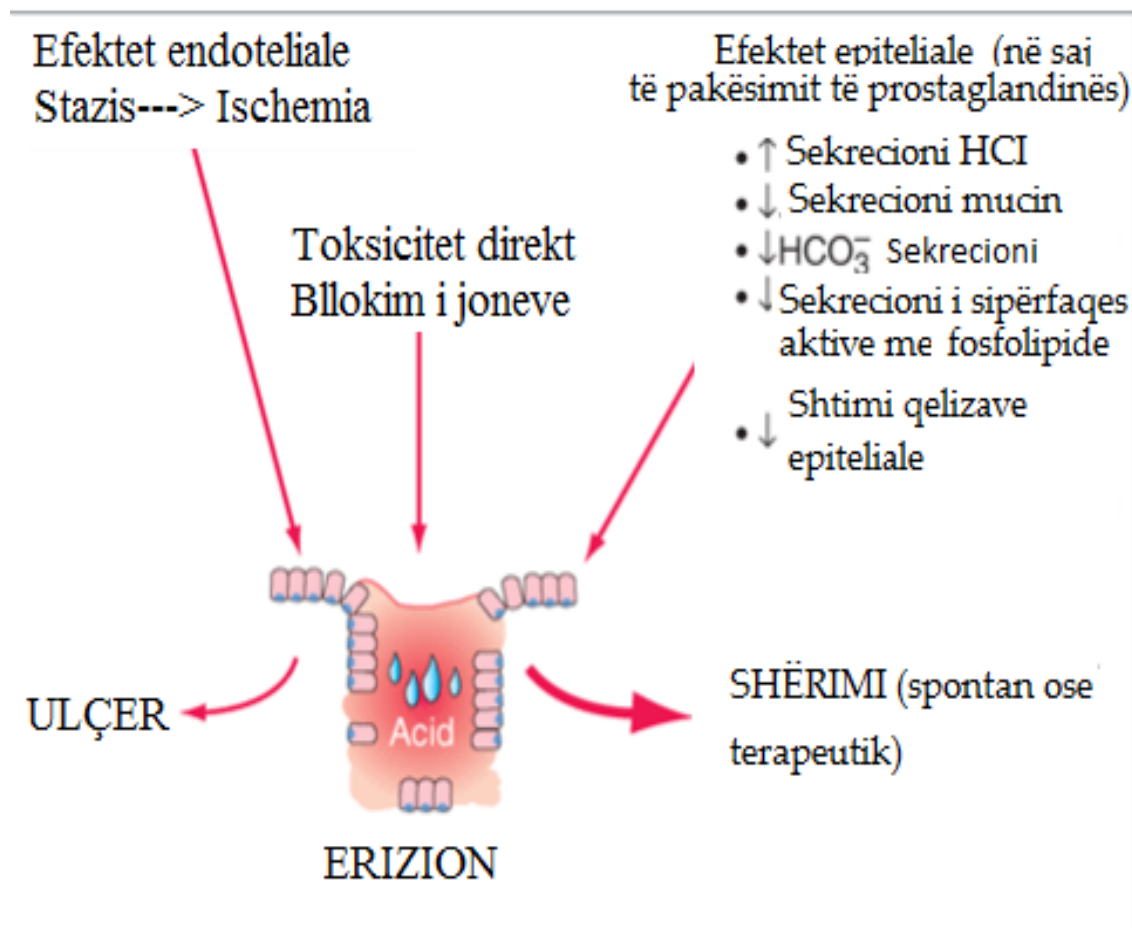


Figura 13. Mekanizmat me anë të të cilëve NSAID mund të shkaktojnë dëmtime të mukozave.

Ulçerat duodenale ndodhin më shpesh në pjesën e parë të duodenit ($> 95\%$), me $\sim 90\%$ e vendosur 3 cm në pilor. Ato janë zakonisht $\leq 1\text{cm}$ por në disa raste mund të arrijnë 3-6 cm (ulçera gjigante). Ulçerat kanë ravijëzime të mprehta, dhe ndonjëherë arrijnë deri në thellësinë e muscularis propria. Baza e ulçerës është një zonë nekroze eozinoflike e rrethuar nga një fibrozë. Ulçerat duodenale malinje janë jashtëzakonisht të rralla. Ulçerat gastrike beninje shpesh gjenden në skaje të lidhjes midis antrumit dhe mukozës acido sekretuese. Ulçerat gastrike beninje janë mjaft të rralla në fundus-in gastrik dhe në aspektin histologjik janë të ngjashme me ulçerat duodenale. Ulçerat gastrike beninje të shkaktuara nga *H. pylori* shoqërohen gjithashtu edhe me gastritin antral. Ndryshe nga ulçerat gastrike të shkaktuara nga NSAID ato nuk shoqërohen me gastritin kronik aktiv por në vend të saj mund të kenë të dhëna për gastropati, të karakterizuar nga hiperplazia foveolare, edema të lamina propria dhe të rigjenerimit epitelial në mungesë të *H. Pylori*.

Faktorët predispozues parësorë që çojnë në Ulçer gastike janë H.pylori dhe dëmtimet mukozale të shkaktuar nga përdorimi i NSAIDs ose medigamenteve të tjera të cilët përdoren për sëmundje të ndryshme. NSAIDs rrisin riskun e UP. Ndërveprimi midis H. pylorit dhe NSAIDs në patogjenezën e PUD, është kompleks. [10, 17, 33, 52]

Analizat tregojnë se secili nga këto faktorë agresivë është i ndërvlarur dhe sinergik me faktorët e riskut për PUD (ulçer duodenale peptike) dhe ndërlikime të tilla si hemoragji gastrointestinale. Çrrënjësja e H. pylorit redukton gjasat për ndërlikime gastrointestinale tek individët me nivel të lartë rrezikshmërie, deri tek individët me nivel mesatar për të bërë komplikacione të shkaktuara nga NSAIDs. Ulçerat gastrike që ndodhin në zonën prepilorike dhe duodenale janë të ngjashme në patogjenezë me ulçerat duodenale sekrecioni apo prodhimi i acidit gastrik (qoftë bazal apo i stimuluar) priret të jetë normal ose në nivel të ulët tek pacientët me ulçer gastrike. Kur ulçera gastrike zhvillohet në prani të niveleve acide, sjell dhe mosfunksionimin e faktorëve të mbrojtjes mukozale. Ulçerat gastrike klasifikohen në bazë të vendndodhjes së tyre: Tip I, shkaktojnë prodhim minimal të acidit; Tip II, ndodhin në antrum dhe shkaktojnë ulçera duodenale dhe prodhim i acidit gastrik mund të variojë nga një nivel i ulët deri në normal; Tip III, ndodhin 3 cm në brendësi të pilorit dhe rëndom shkaktojnë ulçera duodenale dhe me nivel normal ose të lartë të prodhimit acid; dhe Tip IV gjenden në kardia dhe shkaktojnë një prodhim të ulët acid (Figura 14). Anomalitë që shkaktohen nga lëshimi dhe tkurrja e sfinkterit pilorik me një rritje bashkëshoqëruese në refleksin gastrik të duodenit janë vënë re tek disa pacientë me ulçerë gastrike. [2, 3, 7, 30, 42, 51] Megjithatë acidet biliare, isolecitina dhe enzimat pankreatike mund të dëmtojnë mukozën gastrike, nuk është përcaktuar ende qartë cili është roli i tyre në ulçerën gastrike.

Tipi	Vendodhja	Simtomat	Sekretimi Acid
I	Në kurvaturën e vogël të stomakut	Penetrim	Normal ose i ulët
II	Stomaku dhe uçera duodenale	Hemoragji, Bllokim, Perforacion	I lartë
III	Prepylorike	Hemoragji, Perforacion	I lartë
IV	Në pjesën e sipërmë në kurvaturën e vogël	Hemoragji	I ulët
V	Kudo në stomak		Përdorimi i FANS

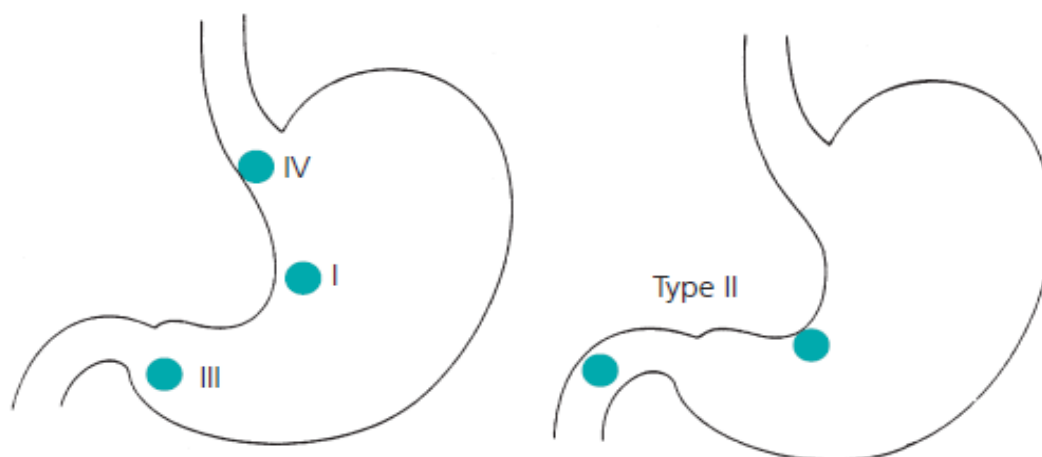


Figura 14 . Figura e ulcerës sipas vendodhjes

Në patogjenezën e ulçerës peptike luajnë rol një sërë faktorësh , si H.pylori, LDA, NSAIDs, ushqyerja, duhani, alkoli dhe faktorë të tjerë të përmendura në material. Bakteri, fillimisht i njohur si *Compycobacter pyloris*, është një bakter në formë spirale mikroaerofilike gram-negative që gjendet më shpesh në pjesët e thella të mukozës xhelatinoze që vesh mukozën gastrike ose midis shtresës mukozale dhe epiteliumit gastrik. Mund t'i ngjitet epiteliumit gastrik por në rrethana normale nuk shfaqet për të invaduar qelizat. Ky bakter gjen kushte normale për të jetuar brenda mjedisit agresiv të stomakut. Ka formën e germës S, (~0.5-3 μm në përmasa) dhe përmban fije me veshje të shumëfishta. Në fillim, H. Pylori qëndron në antrum por, me kalimin e kohës migron drejt segmenteve të tjera të stomakut. Organizmi është në gjendje ta transformojë në formën e një kërmilli , gjë që përfaqëson një gjendje të fjetur, gjendje e cila mund të jetë favorizuese për mbijetesën në kushte të vështira. Genomi i H. pylori-t (1.65 milion cifte bazë) përmban në kodin e tij ~1500 proteina. [4, 8, 43, 55, 76, 84] Ndër këtë numër kaq të lartë proteinash gjenden faktorët që janë përcaktues esenciale të patogjenezës që lidhet me H. pylori-n dhe kolonizimin e proteinës së membranës së jashtme (Proteinat hop), ureazën dhe citotoksinën vakuolative (fluskëzuese; Vac A). Për më tepër, pjesa më e madhe e vargjeve të H. pylori-t përmbajnë një fragment gjenomesh me kodet e ishullit të patogjenicitetit cag (cag-PAI). Një sërë gjenesh që përbëjnë cag-PAI përmbajnë komponentë të një ishulli sekrecioni të tipit IV, që zhvendos dhe i shndërron qelizat Cag A në qeliza pritëse(bujtëse). Sapo hyn në qelizë Cag A aktivizon një seri ngjarjes qelizore që janë të rëndësishme për rritjen e qelizave dhe prodhimin e citokinës. [1, 66] H. pylori gjithashtu ka një larmi të madhe gjenetike dhe në këmbim, ai nxit aftësinë e tij për të shtuar dhe rritur nivelin e sëmundjes. Hapi i parë në infektimin nga H. pylori varet nga lëvizshmëria e bakterit dhe aftësia e tij për të prodhuar ureazën.

Nga ana e saj, ureaza prodhon amoniakun nga urea, një hap thelbësor ky për alkanizimin e mjedisit të pH. Faktorë të tjerë bakterialë të *H. pylori*-t karakterizohen nga aftësia për të shprehur një sërë nga këto faktorë (Cag-A, Vac A, etj). Është e mundur që sëmundje të ndryshme të cilat lidhen me infeksionin e *H.pylori*t mund të shkaktohen nga vargje të ndryshëm që ekzistojnë në organizëm dhe që kanë tipare të dallueshme patogjenike. Dy faktorë që përbëjnë predispozicion, për një kolonizim apo nivel më të lartë janë, statusi i dobët sociaekonomik, dhe niveli i ulët arsimor. Faktorë të tjerë të riskut për infeksionin *H. pylori* janë (1) lindja apo vendbanimi në një vend në zhvillim, (2) mbipopullimi i banesës, (3) kushtet jo higjienike të jetesës, (4) ushqimi apo uji i papastër dhe (5) ekspozimi ndaj përmbajtjeve gastrike të një individi të infektuar me këtë bakter. (fig 15) Transmetimi i *H. pylori* ndodh nga njeriu tek njeriu, duke ndjekur një rrugë orale- orale, ose feko-orale. Rreziku i infeksionit të *H. pylori* është duke ulur në vendet e zhvilluara. Në Shtetet e Bashkuara ka rënë niveli me > 50 % në krahasim me 30 vjet më parë. *H.pylori* është shkaktar për pjesën më të madhe të çrregullimeve acido-peptike (PUD). Ky bakter luan gjithashtu një rol në zhvillimin e(MALT) limfomës dhe adenokarcinomës.

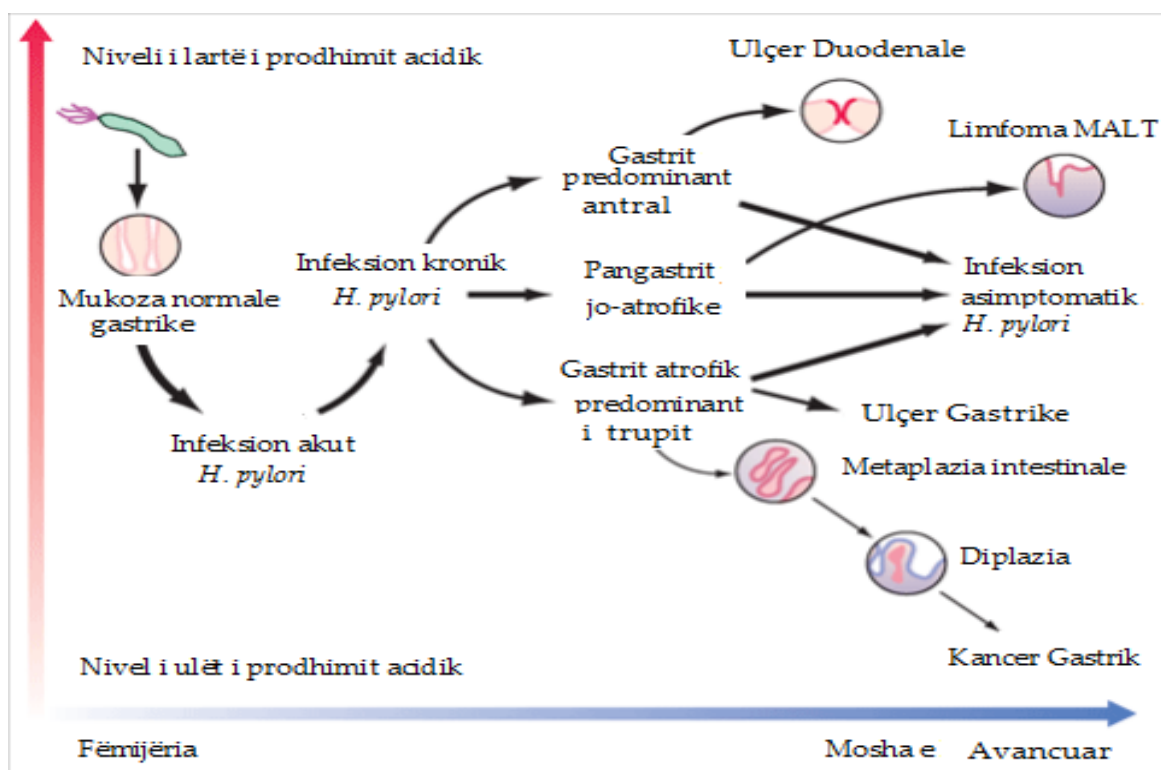


Figura 15. Historia natyrale e infeksionit *H. pylori*.

Infeksioni nga *H. pylori* është virtualisht i shoqëruar nga një gastrit kronik aktiv, sipas literaturës vetëm 10-15% e individëve të infektuar zhvillojnë një ulçeracion të theksuar peptik. [1, 5, 45, 53, 54]

Baza për këtë dallim nuk dihet ende, por ka mundësi të vijë për shkak të kombinimit midis faktorëve genetikë dhe atyre bakterialë. Nga studimet fillestare është zbuluar se

> 90 % e të gjithë ulçerave peptike shkaktohen nga H. Pylori dhe është i pranishëm vetëm në 30-60% të individëve me ulçer, dhe 50-70% e pacientëve me ulçer duodenale.

I. Faktorët bakterialë: H. pylori është në gjendje të bëjë vend në ambientin gastrik, të shkaktojë dëmtime të mukozës dhe të dëmtojë barierën mbrojtëse të qelizave imunitare (pritëse). Vargje të ndryshëm të H. pylori-t prodhojnë faktorë të ndryshëm virulence. Një rajon i posacëm i gjenomit bakterial, ishulli patogjenetik (cag-PAI), përmban faktorët e virulencës cag-A dhe pic B. Vac A gjithashtu kontribuon në patogjenicitetin megjithëse nuk përfshihet brenda kodit të ishullit patogjenik. Këto faktorë virulence, në lidhje me përbërësit bakterialë, mund të shkaktojnë dëmtimin mukozal, në saj të aftësisë që kanë për të luftuar qelizat imunitare pritëse(bujtëse). [1, 10, 15, 17] Për shembull, Vac A shënjestron qelizat CD4 T tek njeriu, duke bllokuar ecurinë e tyre dhe më pas ndërpret funksionin normal të qelizave B ,të qelizave CD8 T, makrofageve dhe qelizave mast. Studimet e shumta kanë treguar se vargjet H.pylori janë pozitive me cag-PAI sjellin një rrezik më të lartë për ulçer peptike, leziona premalinje gastrike dhe kancer gastrik, në krahasim me vargjet që kanë mungesë të cag-PAI. Ureaza, e cila lejon bakteriet të banojnë në mjedisin acid të stomakut, gjeneron NH_3 , që dëmton qelizat epiteliale. Këto baktere prodhojnë faktorë sipërfaqësorë që kanë kemiotaktikë për neutrofilet dhe monocitet, të cilët në këmbim kontribuojnë në dëmtimin e qelizave epiteliale. H. pylori bën që proteazat dhe fosfolipazat të zbërthejnë përbërjen glikoproteinike të mukozës xhelatinoze, në këtë mënyrë pakësohet efikasiteti i shtresës së parë mbrojtëse të mukozës. Adenozinat (OMP-të si BabA), mundësojnë ngjitjen e bakterit në qelizën epiteliale gastrike. Megjithëse lipopolisaharidet (LPS) e bakterit gram-negativ shpesh luajnë një rol të rëndësishëm në infeksion. LPS e H.pylorit kanë një aktivitet të ulët imunologjik krahasuar me atë të mikroorganizmave të tjerë. [1, 7, 65, 78] Ai shkakton një inflamacion kronik të fshehtë(latente).

II. Faktorët gjenetikë: Studimet e kryera tek binjakët sugjerojnë se mund të ekzistojë edhe një predispozicion gjenetik për marrjen e H.pylori-t. Reagimi inflamator ndaj H. pylori-t sjell me vete neutrofilet, limfocitet (T dhe B), qelizat makrofage dhe qelizat plazmatike. Patogjeni shkakton dëmtim lokal duke u kombinuar me molekulat e kompleksit kryesor të klasit II (MHC) histokompatibël që shfaqen në qelizat epiteliale gastrike, duke çuar në vdekjen e qelizave (apoptosis). Gjenoma virale zbërthen kodin e cag-PAI për të prodhuar Cag A në qeliza, duke çuar në dëmtimin e mëtejshëm qelizor të qelizave bujtëse duke prishur strukturën dhe funksionin qelizor duke rritur prodhimin e citokinës. Përqendrimet e larta të citokinave të shumfishta gjenden në epiteliumin gastrik të infektuar nga H.pylori, duke përfshirë interleukinën (IL-1 ,IL-2, IL-6, IL-8,) faktori i nekrozës tumorale (TNF α), dhe interferoni (IFN- γ). Infeksioni H.pylori gjithashtu çon në një reaksion të vazhdueshëm humoral, gjë që nuk mund të sjellë

çrrënjosjen e bakterit por duke sjellë një dëmtim të mëtejshëm të qelizave epiteliale. Mekanizmat me anë të cilave *H. pylori* mund të shkaktojë dëmtimin e qelizave epiteliale janë (1) prodhimin e aktivizuar nëpërmjet neutrofileve të oksigjenit reaktiv ose nitrogjenike , dhe një qarkullim të lartë të qelizave epiteliale dhe (2) apoptoza lidhet me reagimin e qelizave T (T ndimse ose qeliza Th1) dhe $\text{INF-}\gamma$. [1, 27, 31, 61] Arsyeja përse *H.pylori* mbetet në duoden është e pa qartë. Studimet sugjerojnë se *H.pylori* që shkakton ulçeracionin duodenal mund të jetë më virulent. Disa faktorë bakterialë specifikë siç është geni A mund të çojë në ulçerën duodenale (dupA).

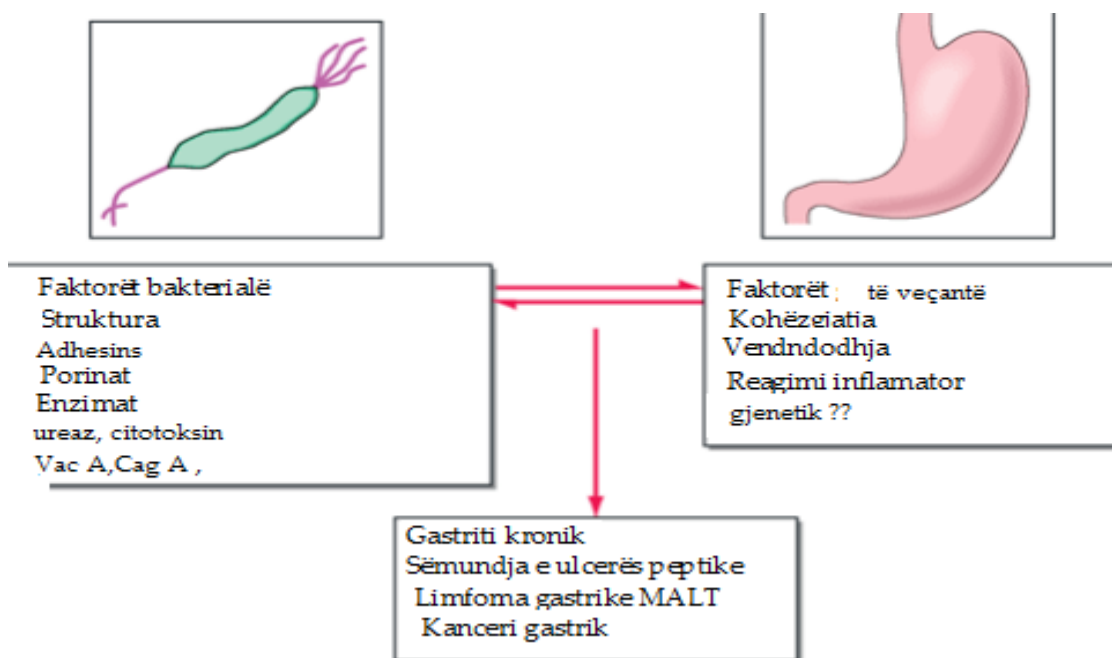


Figura 16. Skema e faktorëve bakterialë dhe gjenetik. E rëndësishme është përcaktimi i sëmundjes gastrointestinale të shkaktuara nga *H.pylori*.

Një faktor tjetër është metaplazia gastrike në duoden tek pacientët me ulçer duodenale, i cili mund të shkaktohet në sajë të ekspozimit të lartë acidik i cili i lejon *H. pylori*-t të lidhet me të dhe shkakton dëmtime lokale sekondare.(fig 16) Sekretimi i gastrinave nga peptidi gastrin-sekretus (GRP) janë të larta tek personat e infektuar me *H. pylori*, dhe numri i qelizave somatostatin-sekretuese D mund të bjerë. Infeksioni *H. pylori* mund të nxisë sekrecionin e lartë acid si me anë të veprimeve direkte ashtu edhe indirekte të *H. pylori*-t, gjithashtu edhe citokinat proinflamatore (IL-8, TNF, dhe IL-1) në G, D dhe qelizat parietale. [38, 40, 45] Ndryshe nga ulçera duodenale , ulçera gastrike e lidhur me *H. pylori* nxit pangastritin dhe sekrecionin normal ose të ulët të acidit gastrik. Infeksioni *H. pylori* shoqërohet gjithashtu me prodhimin e bikarbonatit në mukozën e duodenit.

Kështu, mekanizmi me anë të cilit infektimi i stomakut me *H. pylori* çon në ulçeracion, meriton ende studime të mëtejshme. Lloji dhe shpërndarja e gastritit lidhet me patologjinë duodenale dhe gastrike që mbahet nën vëzhgim.

Posaçërisht, prania e gastritit me predominancë antrale shoqërohet me formimin e ulçerës duodenale; gastriti që prek korpusin jep zhvillimin e ulçerës gastrike, atrofinë gastrike dhe në fund kancerin gastrik.

2.3 NSAIDs (Medigamente–Antiinflamator-Josteroid

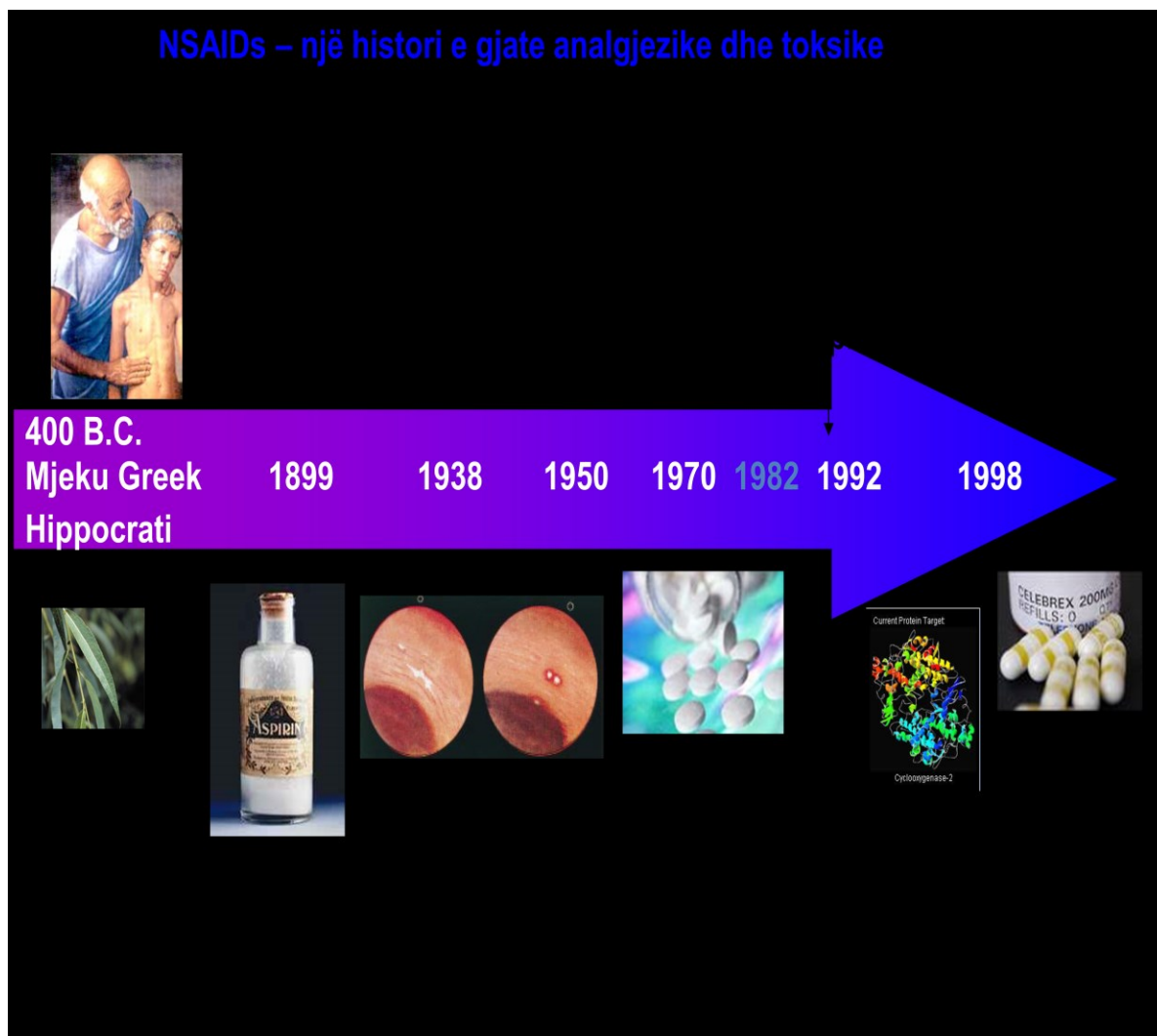


Figura 17 . Historiku i NSAIDs [60]

Efekti Farmakologjik

Anti-inflamatorë
 Analgesik
 Antipiretik

Përdorimi Terapeutik

Artrit reumatoid
Spondilit anchilosant
Osteoartrit
Dhimbje muscolo-scheletike
Cefalea
Dhimbje postoperatorio
Dismenorrea primare

Klasifikimi Farmakologjik i NSAIDs[13, 32, 60, 88, 89]

Medigamente me efekt analgjezik veprim antiinflamator

Paracetamol, ketorolac

Medigamente me efekt analgjezik veprim anti-inflamator te moderuar

Derivati i acidit propionik, Derivati i acidit antranilik

Medigamente me efekt analgjezik e anti-inflamatorë të theksuar

Salicilati, derivati i acidit acetik, derivati i acidit enolik, sulfonilidi
Mekanizmi i veprimit. Frenimi i enzimave ciklo-ossigenasës (COX) me konsekuencë
uljen e prodhimit të Prostaglandinës

Acidi Acetilsalicilik

Është një acid i dobët, thithet shpejt nga stomaku dhe trakti intestinal.

Efekti farmakologjik

Analgesico: (Aktiv në dhimbjen e lehta-apo-të mesme)

Antipiretico: Redukton hyperpyreksinë, por nuk ndryshon temperaturën normale të trupit

Anti-inflamator: Në doza të larta është një anti-inflamator i fuqishëm.

Acido Acetilsalicilico

Efekte kolateral

Në aparatit gastrik: Intolerancë e stomakut, dhimbje epigastrike, të vjellja. Në dozë të lartë rrit incidencën e ulçerës së stomakut. Lezioni tipik nga Aspirina shkakton një erozion sipërfaqësor me hemoragji. Frymëmarrja dhe bilanci acid-bazë: janë të lidhura me dozën e përdorur.

Në doza të larta, stimulon qendrat e frymëmarrjes dhe shkakton alkalozis respiratorë (alcalosi respiratoria) cila kompensohet nga një rritje e sekretimit (**escrezione**) të bikarbonateve renale. Shkaktojnë ndryshime në bilancin e elektroliteve të ujit duke shkaktuar dehidratim.

Efektet neurologjike: doza më të larta aspirina shkakton një sindromin neurologjik i njohur si salicylism (**salicilismo**) karakterizuar nga zhurmë në veshët(**acufeni**), humbjen e dëgjimit dhe vertigo. [88 , 13]

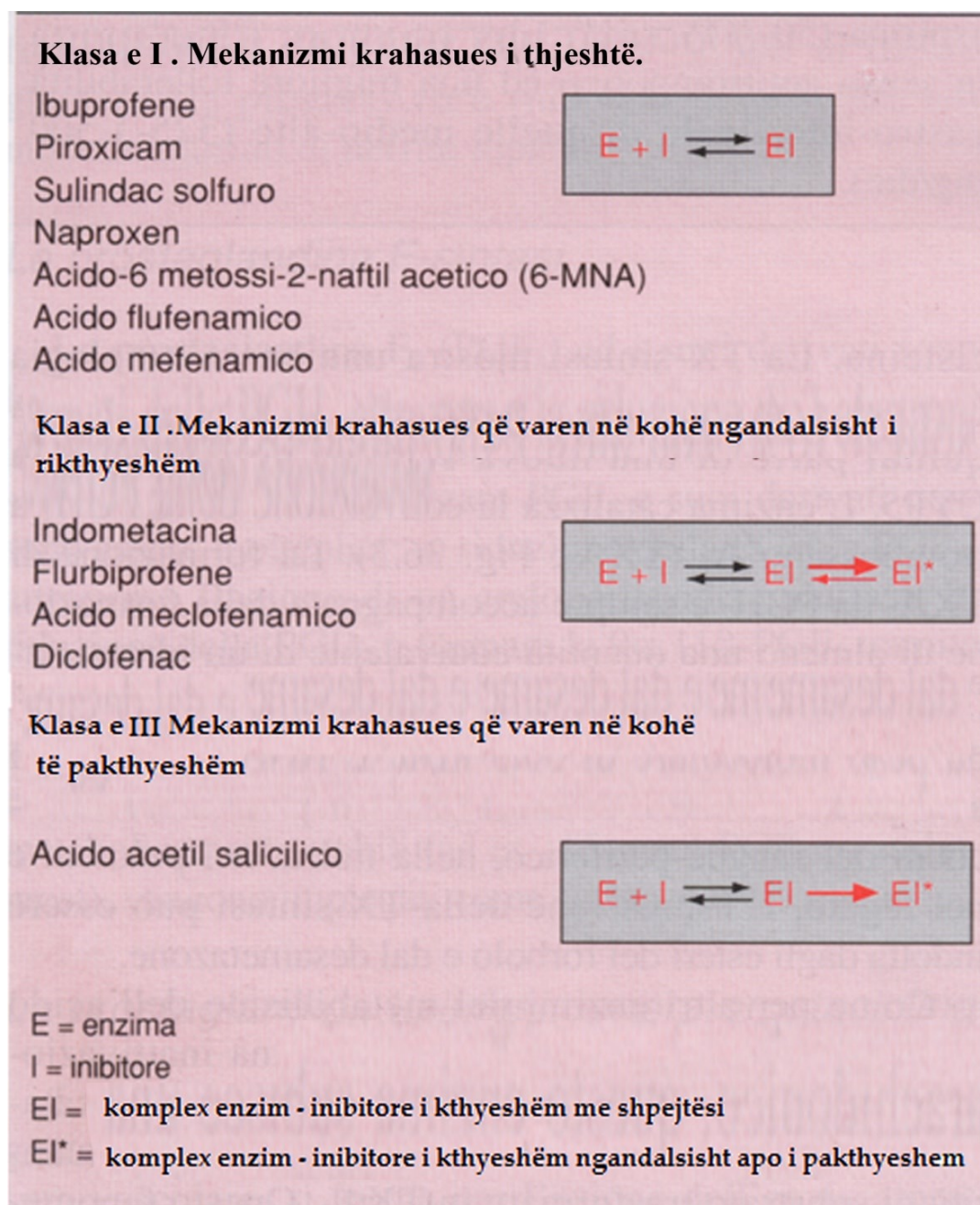


Figura 18 . Mekanizmi krahasues [88]

Në pllakëzat e gjakut (Effetto antiaggregante piastrinico): ajo rrit kohëzgjatjen e hemoragjisë. Reaksionet alergjike: astma, urtikaria.

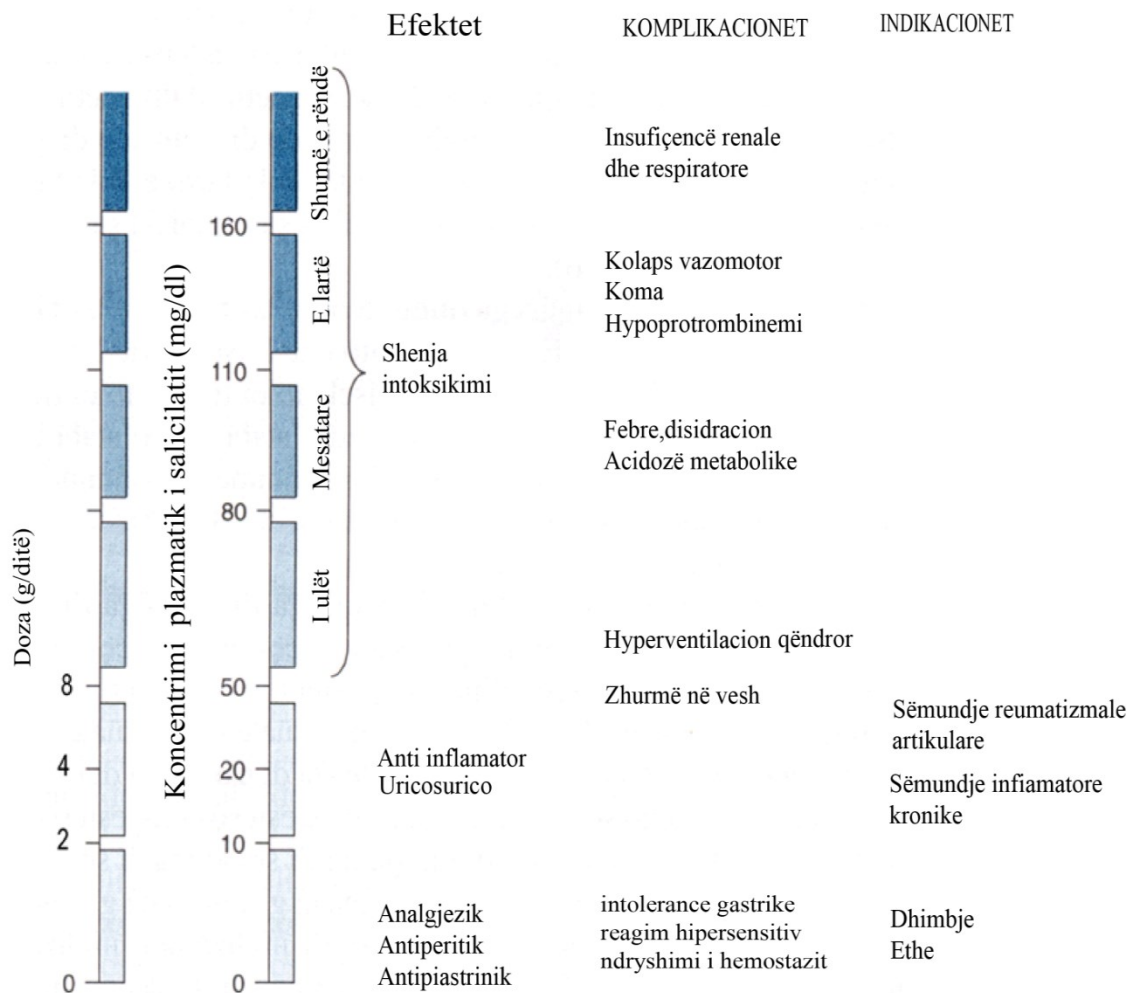


Figura 19. Koncentrimi plazmatik

Acido Acetilsalicilico

Përdorimi Terapeutik: Analgjezik: dhimbje të vogla me origjinë të ndryshme, por jo dhimbje të organeve të brendshme. Doza: 600 mg Inflamacioni: doza e lartë është përdorur në trajtimin e artritis reumatoid, osteoartriti dhe ethe reumatizmale doza: 3-4 gr Antipiretik: [13, 77, 82] Trajtimi simptomatik i etheve me dozë: 600 mg. Në pllakëzat e gjakut: Redukton incidencën e trombozës. Doza: 40-300 mg.

Kombinimi me Medikamente të tjera. Acetazolamid rrit toksicitetin e aspirinës, Glukokortikoidet mund të ulin përqendrimet e salicylateve në gjak. Aspirina zhvendos një numër medikamentesh nga proteina lidhese, plazma: tolbutamidi, fenitoin.

Aspirina zvogëlon aktivitetin farmakologjik të spironolaktonit konkuron me penicilinën G për sekretimin tubular renal, ul, efektin urikosurik të sulfinpyrazonit dhe probenecid salicylatit.

Paracetamol

Vetitë farmakologjike. Është analgjezik dhe antipiretik, por nuk ka aktivitet anti-inflamator. Ky tipar i fundit i atribohet faktit se paracetamoli është një inhibitor i dobët i COX në prani përqendrimesh të larta të peroksidit siç ndodh në lezione inflamatore. Kjo nuk e ndryshon frymëmarrjen dhe ekuilibrin acid-bazë. Kjo nuk ndikon në grumbullimin e trombociteve dhe 'gastrolesiv i dobët. Përdoret si një analgjezik alternative dhe antipiretik.

Efektet ansore.

Në doza terapeutike (325-500 mg 4 herë në ditë për një të rritur) nuk ka efekte anësore të rëndësishme. Në doza më të larta janë vënë re marramendje, eksitim, (eccitazione) dhe disorientim. Ai mund të shkaktojë skuqjen e lëkurës dhe disinkrazi, neutropeni dhe trombocitopeni. Efekti më i rëndë anësor është toksiciteti i heparit. Marje e një doze prej 15 gr paracetamol në të rriturit dhe te fëmijët e 4 gr mund të jetë fatale. [26, 32, 58] Vdekja është shkaktuar nga hepatotoksiciteti i rëndë me nekrozë lobulare qëndrore, ndonjëherë i shoqëruar me dëmtim nekrozë tubulare. Simptomat e hershme të dëmtimit të mëlçisë janë të përziera, të vjella, diarre, dhimbje abdominale. Tregusi farmakokinetik tregon praninë e dëmtimit të mëlçisë.

Derivatet e acidit propionik

Ibuprofen. Është përdorur si një anti-inflamator në artritin reumatoid, osteoartrit, periartirit, lumbago, ishiatik në një dozë e 2400 mg / dite. Në doza më të ulëta është i ulët veprimi anti-inflamator dhe përdoret si një analgjezik në forma të ndryshme, duke përfshirë dhimbje koke dhe dysmenorrhoea (400 mg çdo 4-6 orë). Ka efekt të shkurtër prej 1-2 orë, është shumë i lidhur me proteinat të plazmës, nuk ndërvepron me antikoagulantë.

Efektet anësore: çrregullime gastrike, e karakterizuar nga dhimbje epigastrike, pyrozis, të vjella, Incidenca e këtyre efekteve është më i vogël në krahasim me aspirinën dhe indometacinën. Në doza më të larta rrit incidencën e ulçerës gastroduodenale. Efekte anësore më të rralla dhe të dukshme në doza më të larta janë eritemë, zhurmë në vesh, marramendje, ankth, mbajtja e ujit (**ritenzione idrica**), nephrotoxicitet. Rrallë janë raportuar raste të anemisë aplastike dhe agranulocytosis.

Naproxen ka të njëjtin profil farmakologjik dhe indikacion(tregues) me ibuprofenin. Ai është një medikament që tolerohet mirë. Ka efekt deri në 12-15 orë .Treguesi i asimilimit është përafërsisht i dyfishuar në pacientët mbi 65 vjeç , duke përdorur një dozë të nevojshme. Ai lidhet me proteinat plazmatike.

Efektet anësore: çregullime gastrointestinale rrit kohën e protrombinës, hemoragji gastrointestinale, dhimbje koke, ototoxicitet, përgjumje , vertigo.

Në doza të larta rrit incidencën e ulçerës peptike. Rrallë janë raportuar raste të trombocitopenisë, agranulocytosis dhe nephrotoxicity.

Fenoprofen: Vetitë farmakologjike, indikacionet dhe efektet anësore janë të ngjashme me ato të barnave të tjera në grup. Krahësuar me NSAID e tjerë është përdoruesi i cili jep me pak hemoragji gastrointestinale.

Ketoprofen: Ky pengon të dy si COX dhe LPX. Kjo veti, megjithatë, nuk e bën atë superiore ndaj medikamenteve të tjera në grup. Vetitë farmakologjike dhe indikacionet terapeutike janë të ngjashme me ato të medikamenteve të tjera. Efektshmëria e ketoprofenit në trajtimin e artritis reumatoid dhe osteoarthritis është e ngjashme me atë të aspirinës dhe NSAID- ve të tjerë. [13, 71, 82]

Asimilimi prej 1-2 orë, është i lidhur me proteinat e plazmës, por nuk ndryshon veprimtarinë e varfarinës dhe digoxinës. Probenecid rrit nivelet plazmatike dhe zgjat kohën e asimilimit.

Efektet anësore: Efektet anësore të ketoprofenit janë të ngjashme me ato të medikamenteve të tjera në grup.Më e zakonshme është efekti në stomak, por janë më pakta se sa aspirina. Efektet në stomak reduktohen në qoftë se shoqërohen me PPI. Në doza të larta shkakton formimin e ulçerës gastroduodenale. Shoqërohet me sucralfate një medikament që nuk është i asimilueshëm, aktivizohet nga mjedisi acid i stomakut dhe ka një veprim lokal mbrojtës të mukozës .

Oxaprozin: Kjo është derivati i fundit i acidit propionik. Ka veprim të zgjatur (2,5 ditë) që mund të administrohet një herë në ditë. Ka vetitë të njëjta si medikamentet e tjera në grup .

Derivatet e acidit acetik.

Indometacin: 'Ka veprim anti-inflamator të fuqishëm. 'Më shumë toksik, dhe më efektiv se aspirina. Ajo është përdorur në trajtimin e artritis reumatoid, spondilitin ankilozant, osteoarthritis, të gutës akute, dhe në sëmundjet degjenerative inflamatorë të kyçeve. Nuk përdoret si një analgjezik te të miturit.

Efektet anësore: Në doza të larta shkakton formimin e ulçerave të shoqëruara me hemoragji gastrointestinale dhe perforim, dispepsi 15-25% e pacientëve vuajnë nga dhimbje koke, marramendje, konfuzion dhe depresion. Ka pasur episode psikotike me

halluçinacione (të rralla). [13, 19, 32] Shkakton reaksione hematologjike si Thrombocytopenia dhe anemi aplazike. Ajo ka një gjysmë jetë prej 4-5 orë. Antagonizon efektin antihipertensiv të furosemideve dhe frenues ACE.

Diklofenak: ka veti analgjezike , anti-inflamatore dhe antipiretike më të fuqishme se indometacina, naprokseni dhe NSAID e tjerë. Përshkruhet për sëmundjet kronike inflamatore të tilla si artriti reumatoid dhe osteoarthritis në një dozë prej 100-200 mg / ditë. Ajo është përdorur edhe si një analgjezik në rast të dhimbjeve musculoskeletore, tendinitis, dhimbje post-operative dhe dysmenorre (50mg). Asimilohet me shpejtësi pas administrimit oral dhe ka një gjysmë-jetë të shkurtër plazmatike 1-2 orë.

Efektet anësore: Efekti më i zakonshëm është efekti gastrointestinal. Ajo mund të shkaktojë ulçer peptike. Efekte të tjera anësore përfshin mbajtjen e likideve dhe formimin e edemës, efekte qendrore të tilla si përgjumje, konfuzion, reaksione alergjike, dhe rrallë ul funksionin e veshkave. Kombinohet me Misoprostol.

Derivati i acid enolic

Piroksikam është i njëjtë me aspirinën, indometacin ose naproxen për trajtimin e artritis reumatoid dhe osteoarthritis. Dhe tolerohet më mirë se aspirina dhe indometacina. Përparësia kryesore e piroksikamit është gjysmë-jetë e tij e gjatë (rreth 50 orë) që lejon një dozë e vetme (20 mg) në ditë.

Efektet anësore : Më të zakonshmet janë çregullime gastro – intestinale. Në qoftë se përdoret në doza më të larta se 20 mg/ditë rrit incidencën e ulçerës peptike. Të tjera efekte të padëshirueshme janë cefalea ,vertigo . [13, 89]

Tabela 2.3.1 Gjysmë-jeta biologjike e NSAIDs

	NSAIDs	Gjysmë-jeta biologjike (orë)	Doza e këshilluar
Salicilati	acido acetilsalicilico	0,15-0,20	▪ 0,3-1 g ogni 4 ore
	diflunisal	8-12	▪ 500 mg ogni 12 ore ▪ dose massima ogni 8 ore
Derivati indolici	indometacina	3	▪ 50-200 mg/die
	sulindac	3	▪ dose massima 400 mg/die
	amtolmetina	5	▪ 600 mg/die
Derivati dell'acido acetico	diclofenac	1-2	▪ 75-150 mg/die
	ketorolac	4-6	▪ 10 mg ogni 4-6 ore
Derivati dell'acido propionico	ibuprofene	2	▪ dose iniziale 1,2-1,8 g/die ▪ dose di mantenimento 0,6-1,2 g/die
	naprossene	14	▪ 0,5-1 g die
	acido tiaprofenico	1,5-2,9	▪ 600 mg die
	ketoprofene	2	▪ 50-200 mg die
	flurbiprofene	6	▪ 50-100 mg ogni 4-6 ore
Acidi enolici	piroxicam	50	▪ dose iniziale 20 mg die ▪ dose di mantenimento 10-30 mg die
	cinnoxicam	20	▪ 30 mg die
	meloxicam	15-20	▪ 7,5 mg die
	tenoxicam	70	▪ 20 mg die
	lornoxicam	3-4	▪ 8-16 mg/die
Acidi antranilici	acido mefenamico	2-4	▪ 1,5 g/die
	acido niflumico	2-4	▪ 750-1.000 mg/die
Coxib	celecoxib	11	▪ 200 mg die
	etoricoxib	22	▪ 60-120 mg/die
Altri	nabumetone	23	▪ 1 g die
	nimesulide	2-3	▪ 200-400 mg/die

2.4 Klinika e ulçerës peptike (duodenale dhe gastrike)

Dhimbja abdominale është e zakonshme ndaj shumë çrregullimeve gastrointestinale, duke përfshirë ulçerën duodenale dhe ulçerën gastrike, por është e vështirë të parashikosh nëse është ulçerë duodenale apo ulçerë gastrike. Deri në 10% e pacientëve me ulçerë të shkaktuar nga NSAIDs dhe H.pylori, mund të paraqesin komplikacione (gjakrrjedhje, perforacion apo bllokim) pa simptoma paraprake.

Pavarësisht nga vështirësia, një anamnezë e kujdesshme dhe një ekzaminim fizik janë komponentë esenciale për të dalluar një pacient që dyshohet për ulçerë peptike. Dhimbja epigastrike në formën e djegies apo gërryerjes mund të paraqitet si në ulçerat duodenale dhe ato gastrike. Shqetësimet përcaktohen si një shqetësim jo i qartë, edhe si një ndjesi dhimbjeje nga uria, ose djegie, këtë ankesë e paraqesin pacientët me ulçerë gastrike dhe duodenale të pa komplikuar. Struktura tipike e dhimbjes në ulçerën duodenale ndodh 90 minuta deri në 3 orë mbas ushqimit dhe shpesh mund të lehtësohet nga antiacidet ose ushqimi. [1, 3, 8, 42, 79] Dhimbja që e zgjon pacientin nga gjumi (midis mesnatës dhe orës 3 të mëngjesit) është simptoma më e dallueshme, dy të tretat e pacientëve me ulçerë duodenale e demostrojnë një fakt të tillë, ajo është gjithashtu e pranishme në një të tretat e pacientëve me NUD (functional dyspepsia). Mënyra e dhimbjes tek pacientët me ulçerë gastrike mund të jetë e ndryshme nga ai në pacientët me ulçerë duodenale, ku shqetësimet mund të vihen re edhe gjatë marrjes së ushqimit.

Anoreksia, të përzierat dhe rënia në peshë, hemoragjia nga perforacioni ndodhin në 25% te personave me ulçerë gastrike. Intesiteti i dhimbjes varet nga vëndi i ulçerës, madhësia e ulçerës, sensibiliteti, ndyshimi i dhimbjes në paciente të ndyshëm, dhe në të njëjtin pacient. (Në faktorin kohë) ku mbizotëron gjëndja emocionale dhe ankthi, prekja e serozës nga inflamacioni paraprihet nga dhimbje me intensitet të lartë. [1, 2, 3] Shfaqja e një komplikacioni ndyshon dhe karakterin e dhimbjes, varet nga lokalizimi dhe përhapja e dhimbjes, nga ritmi i dhimbjes.

Një karakteristikë tjetër është shfaqja dhe zhdukja e dhimbjes në varësi të mbushjes dhe zbrazjes të stomakut. Sekuencat e ngjarjeve në ulçerën gastrike sipas Mayihan janë “ushqimi, komfort, dhimbje, komfort.” (pasi është marrë ushqimi fitohet qetësi komfort, rreth një orë e gjysëm, pasohet me një episod dhimbjeje). Dhimbja mund të zhduket kur stomaku është bosh. Periodiciteti dhe rekurenca: si tendenca për diskomfort, për tu përsëritur në mënyre të vazhdueshme në disa faza të ciklit digjektiv çdo ditë për disa jave.

Kjo pasohet nga mungesa e plotë e simptomave për muaj ose vite, me kthimin ritmik të një episodi të dhimbjes e cila përkon me dy faza: agravimi dhe përmirësimi i dhimbjes ulçeroze. Mekanizmi për zhvillimin e dhimbjes abdominale tek pacientët me ulçerë është i panjohur.

Disa shpjegime të mundshme mund të jenë aktivizimi i aciditetit të stimuluar nga receptorët kimikë në duoden, ndjeshmëria e lartë duodenale për acidet biliare dhe pepsinat, ose ndryshimi i lëvizshmërisë gastrike në duoden.

Ndryshimi i intensitetit të dhimbjes abdominale, si dhe fillimi i simptomave siç janë të përzierat dhe të vjellat, uria dhe oreksi mund të jenë tregues për një komplikacion të ulçerës.

Dispepsia që bëhet e pranishme nuk arrin të lehtësohet më nga ushqimi dhe nga antiacidet, ose dhimbja që përhapet në shpinë mund të tregojë një ulçer penetruese (pankreas). [3, 37] Dhimbja e fortë dhe e menjëhershme abdominale është tregues për një perforacion të mundshëm. Përkeqësimi i dhimbjes pas ushqimit, të përzierat dhe të vjellat e shkaktuara nga mostretja e ushqimit sugjerojnë për një bllokim të aparatit tretës.

Të vjella si dhe jashqitja në ngjyrë të errët si katran, janë një indikator për hemoragji të stomakut. Endoskopia dallon ulçerat në < 30 % të pacientëve të cilat kanë dispepsi. Dispepsia është më e shpeshtë në ulçerën gastrike 58% . Një zonë e kufizuar ndjeshmërie gjendet më shpesh tek pacientët me ulçer gastrike se në ulçer duodenale. Dhimbja që lokalizohet në pjesën e djathtë të stomakut gjendet në 20% të pacientëve.

Ekzaminimi fizik është tejet i rëndësishëm për zbulimin dhe evidentimin e komplikacioneve të ulçerës. Takikardia dhe orthostasis janë shenja dehidratimi pas të vjellave ose humbjes aktive të gjakut gastrointestinal. Dhimbja mund të mos shfaqet dhe të mos jetë karakteristike në një të tretën e pacientëve veçanërisht në moshën e tretë që konsumojnë NSAIDs.

2.5 Diagnoza

Diagnoza e UP bazohet në bazë të të dhënave klinike, laboratorike, endoskopike, radiologjike, histologjike. Analizat laboratorike: gjak komplet, analizë gasrike, analizë e feçeve.

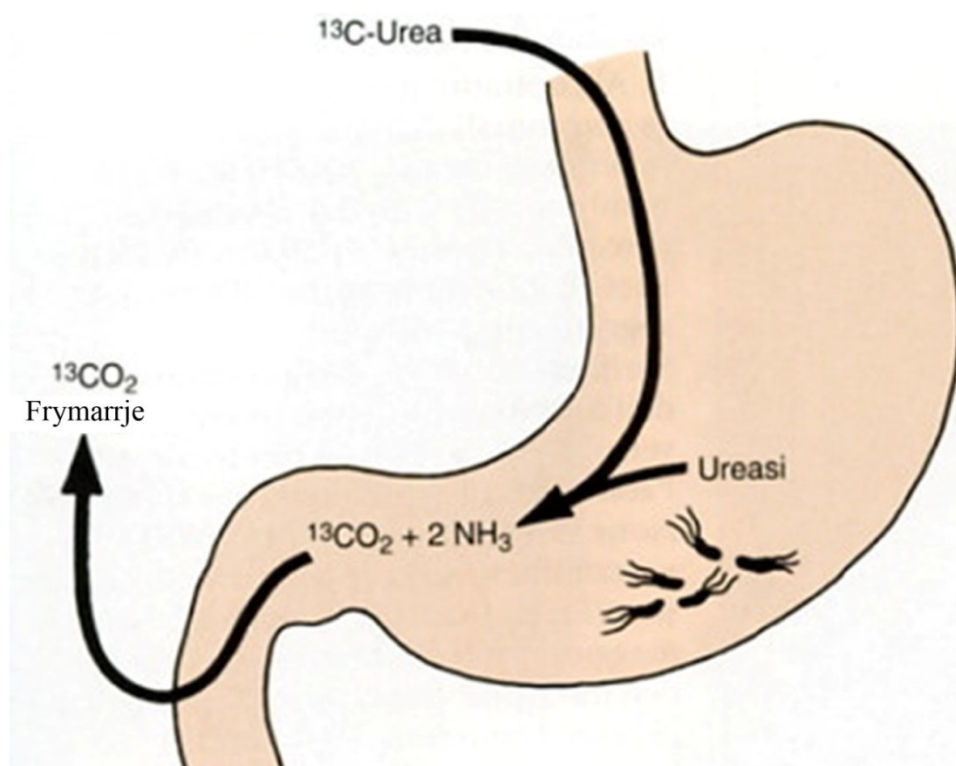
Në ulçerën gasrike eritrocitet janë nën normë, gjaku okult në feçe është prezent me anë të ekzaminimit rektal shohim materjale fekale si katran, në analizën gastike shihet sekretimi i acidit që është normal, gjatë aspirimit gasrik shihet gjak : që tregon se është nga varietet e ezofagut ezofagitet erozive, UG, UD, karcinoma, limfosarkoma. Bëhen dhe analizat për infeksionin nga *H. pylori* si shkaktari kryesor i ulçerës peptike. Në tabelën e mëposhtme janë përshkruar analizat për praninë e *H. Pylori*. Mund të bëhen disa lloje testesh si ai i ureazës, që kanë një ndjeshmëri prej > 90-95%. [1, 2, 3, 59] Disa metoda joinvazive për prezencën e këtij bakteri janë tashmë në përdorim. Tipet e analizave që përdoren kryesisht përfshijnë analizën serologjike, analizën e frymëmarrjes ¹³C – ose ¹⁴C- urea-breath test dhe analizën e feçeve për antigenin e *H. pylori* (Hp). Antigenet në feçe, si dhe analiza monoklonale, janë që të dyja premtuese.

Tabela 2. 3: Analizat për evidentimin e *H. Pylori*

Analiza	Ndjeshmëria / specifikimi, %	Komente
Invazive (me anë të endoskopisë ose biopsisë)		
Testi Ureazës (i shpejtë)	80 - 95 / 95 – 100	I thjeshtë , Negative false me përdorimin e kohëve të fundit të PPI-ve, antibiotikë ose përbërës bismuthit
Testi Histologjik	80 – 90 / > 95	Kërkon përpunimin histologjik dhe çngjyrosjen; jep informacion histologjik
Mbjellje kulturës	e -/-	Kërkon shumë kohë, e kushtueshme dhe varet nga eksperiencia; mundëson përcaktimin e ndjeshmërisë ndaj antibiotikëve
Jo-invazive		
Serologji	> 80 / > 90	Jo e kushtueshme, e volitshme; e padobishme në hapat e para të sëmundjes
Analiza e frymëmarrjes me ure	> 90 / > 90	E thjeshtë, e shpejtë; e dobishme në hapat e para të sëmundjes; negativet false me terapinë e kohëve të fundit; analiza me ekspozim ndaj rrezatimit ¹⁴ C- me doza të ulëta
Antigjeni në feçe	> 90 / > 90	Jo e kushtueshme, e leverdishme; e pavërtetuar ende për çrrënjosje por premtuese



Figura 20. Urea breath



test C_{13}

Figura 21. Urea breath test C_{14}

Një, analizë e specializuar është ajo e sekrecionit (serumit) gastrik dhe analiza e ushqimit mund të jetë e nevojshme tek individët me PUD të komplikuar ose refraktare [“Sindroma Zollinger-Ellison (ZES),”]. Analiza për përmbajtjen e aspirinës apo NSAIDs (gjak ose urinë) mund të jenë të domosdoshme tek pacientët me PUD.

Në vendosjen e diagnozës përveç shenjave të mësipërme një rol të rëndësishëm luan radiologjia, dhe endoskopia. Avantazhet e radiografisë janë : është më pak e kushtueshme, nuk është invazive, nuk ka rreziqe për pneumoni, aritmi, reaksione të medigamenteve që përdoren. Endoskopia avantazhet e saj(evidentuse, kuruese), zbulon erozionet dhe inflamacionet mukozale , bën të mundur marjen e biopsisë për të evidentuar saktësisht një UG për shkak të plikave ose deformimit , evidentimin e ulçerës në stomakun e operuar dhe në dispepsi. [2, 6, 7, 24]

Në mungesë të shenjave parashikuese të dhimbjes abdominale për ulçer gastroduodenale dhe simptomave të sëmundjeve të shumëfishta që mund të imitojnë sëmundjen ulçeroze , mjeku shpesh përballet me detyrën për të përcaktuar praninë e një ulçere.

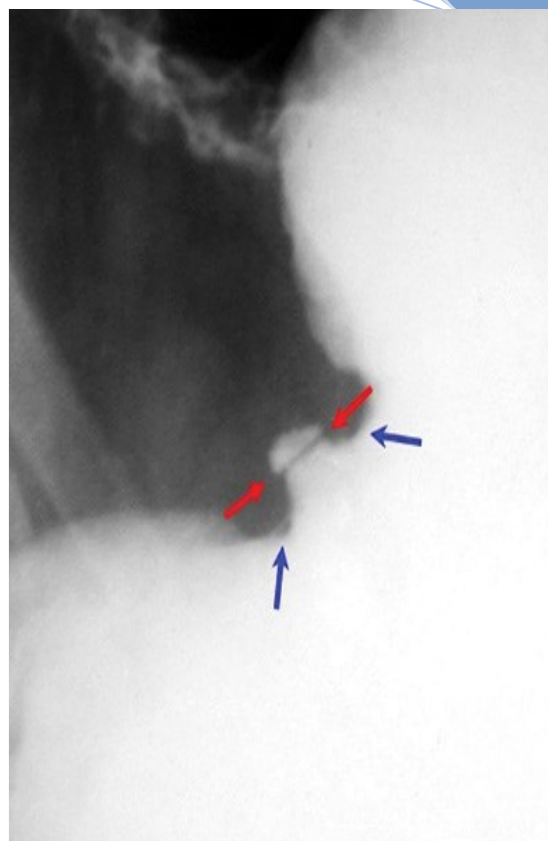
Dokumentimi i një ulçere kërkon një procedurë radiologjike ose një procedurë endoskopike.

Gjithsesi, një përqindje e lartë e pacientëve me simptoma që sugjerojnë për një ulçer kanë NUD; terapia empirike është e përshtatshme për individë të cilët janë < 45 vjeç përpara se të dalin në një vlerësim diagnostikues. [38, 72, 78]

Radiografitë e traktit gastrointestinal përdoren edhe sot si një test për diagnostikimin e një ulçere. Evidentimi me barium singël -kontrast i një ulçere duodenale është deri në 80%, zbulimi me dopio-kontrast shkon deri në 90% (figura 22). Evidentohen prania e ulçerave të vogla (< 0.5 cm), prania e lezioneve të mëparshme . Një ulçer duodenale shfaqet si një krater i theksuar , më shpesh vihet re në zonën e bulbit të duodenit . Një ulçer gastrike mund të jetë beninje ose malinje. Në mënyrë tipike, një ulçer gastrike beninje shfaqet si një krater modest me mbështjellje të mukozave rrezatuese që vjen nga kontrasti i ulçerës . Të dhënat nga literatura tregojnë se 20% e pacientëve me ulçer gastrike kanë gjithashtu sëmundje ulçeroze duodenale . Ulçerat > 3 cm apo ato që shoqërohen me një masë janë më shpesh malinje. Fatkeqësisht, deri në 8% e ulçerave gastrike beninje evidentohen me egzaminim radioiogjik. [2, 7, 6] Studimet radiologjike që evidentojnë një ulçer gastrike duhet të pasohen me endoskopi ose biopsi.



A



B

Figura 22. Evidentimi me Barium A. Një ulçer duodenale beninje B. Një ulcer gastrike beninje

Endoskopia siguron metodën më të ndjeshme dhe specifike për ekzaminimin e traktit të sipërm gastrointestinal (Fig. 23). Në vijim të vizualizimit direkt të mukozës, endoskopia lehtëson dhe mundëson dokumentimin fotografik të defektit mukozal, evidenton egzistencën e ulçerës në stomak, mer material për biopsinë. Ekzaminimi endoskopik është vecanërisht i dobishëm në identifikimin e lezioneve tepër të vogla për t'u dedektuar nga ekzaminimi radiologjik, për vlerësimin e anomalive radiologjike atipike, ose për të përcaktuar nëse një ulçer është burim i hemoragjisë ose jo. [8, 16, 36]

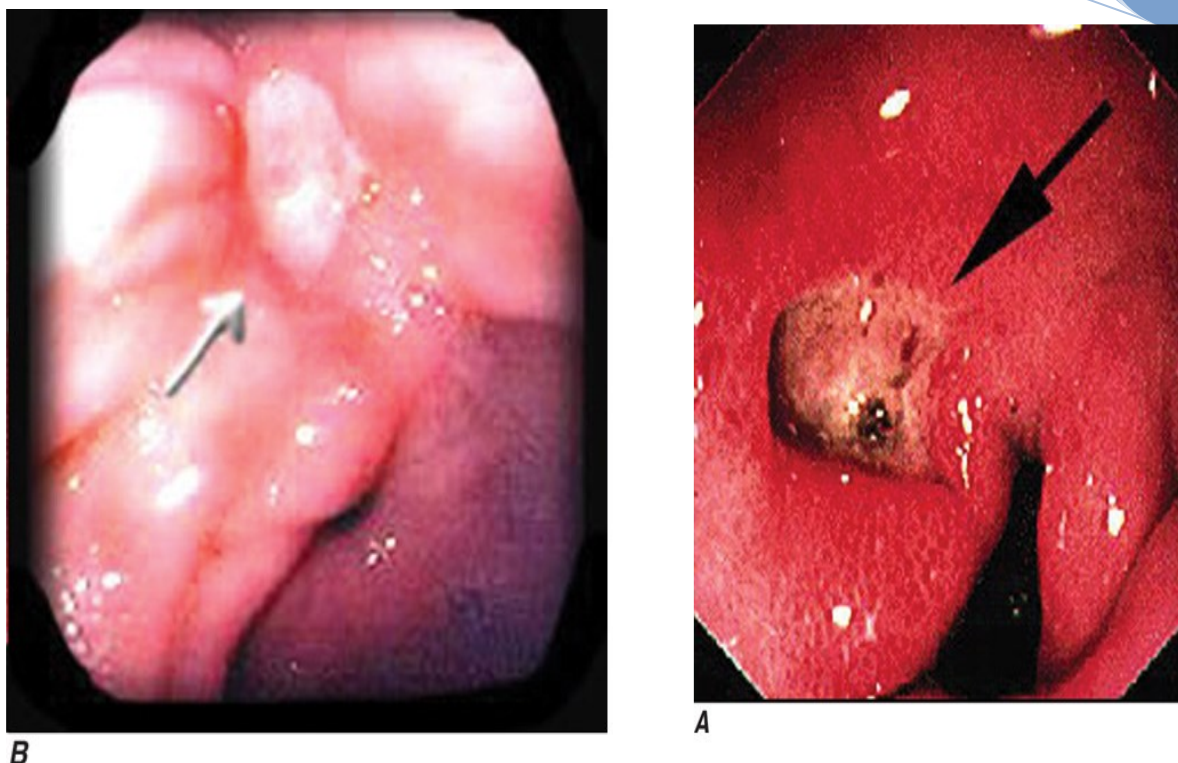


Figura 23. Demonstrim endoskopik: A. Një ulçer duodenale beninje; B. Një ulçer gastrike beninje.

Diagnoza diferenciale bëhet me rastet e ulçerës duodenale, refluksit ezofageal, Tumoret beninje dhe malinje të stomakut, Pankreatiti, colecistiti, ndryshimet në karakterin e simptomave në sëmundjet, neuromuskulare radikulopatitë, dispepsitë nga medigamente

Komplikacionet që lidhen me ulçerën peptike. Hemoragji (gjakrrjedhja) është komplikacioni më i zakonshëm që vëzhgohet në ulçerën peptike. Ajo ndodh në ~15% të pacientëve dhe më shpesh tek individët > 60 vjeç. Niveli i vdekshmërisë është 5-10%. Indidenca më e lartë tek të moshuarit është për shkak të përdorimit të dozës së lartë të NSAIDs dhe LDA në këtë grupmoshë. Deri në 20% e pacientëve kanë gjakrrjedhje hemorragjike të shkaktuar nga ulçera gastrike pa shenja apo simptoma paraprake. [2, 7, 47]

Perforimi: komplikacioni i dytë më i zakonshëm, që lidhet me ulçerën është perforimi, icili raportohet deri në 6-7 % e pacientëve me ulçer peptike. Ashtu si në rastin e gjakrrjedhjes, incidenca e perforimit tek të moshuarit duket se është në rritje si pasojë e përdorimit të rritje të NSAIDs dhe LDA. [1, 3, 62, 67] Ulçera duodenale penetron nga prapa në pankreas, duke shkaktuar në këtë mënyrë pankreatit, ndërsa ulçera gastrike është e prirur të penetrojë në brendësi të lobit të majtë hepatic. Fistulat gastrokolike të shkaktuara nga ulçerat gastrike janë gjithashtu një mundësi.

Bllokimi i aparatit gastrik (obstruction) Bllokimi i aparatit gastrik është komplikacioni më i rrallë që shkaktohet nga ulçera, ai ndodh në 1-2% të pacientëve.

Një pacient mund të ketë një bllokim që ndikohet si nga inflamacioni që ka lidhje me ulçerën dhe edemat në zonën peripilorike. Një bllokim mekanik që vjen si pasojë e formimit të lezioneve në zonat prepilorike është gjithashtu i mundur. Ky i fundit kërkon një ndërhyrje endoskopike ose ndërhyrje kirurgjikale. Shenjat dhe simptomat që lidhen me bllokimin mekanik mund të zhvillohen në mënyrë të fshehtë. Një komplikacion tjetër është ngopja e parakohshme, të përzierat, të vjellat, dhimbja e stomakut pas ushqimit dhe humbje në peshë janë shenja të diagnozës të bllokimit të stomakut (obstruction). [1, 7, 85]

2.6 - Trajtimi i UP.

Para zbulimit të H. pylori, terapia e PUD është përshkruar saktë nga studiuesi Schwartz, “pa acid nuk ka ulçer.” Megjithatë sekrecioni i acidit është ende i rëndësishëm në patogjenezën e PUD, çrrënjësja e H. pylori dhe terapia/parandalimi i sëmundjes së induktuar nga përdorimi i NSAIDs është trajtimi kryesor. Një përmbledhje e barnave më të përdorshëm për trajtimin e çrregullimeve peptike është dhënë në tabelën e mëposhtme.

Tabela :2 .4 Barnat e përdorur në trajtimin e sëmundjes së ulçerës peptike

Medikamente	Shembuj	Doza
Medikamente acid –suppressing drugs		
Antacidët	Mylanta, Maalox, Tums Gaviscon(alumin hidroksid dhe magnezium karbonat,karbonat kalciumi, alumin hidroksid dhe magnezium karbonat)	100-140 mg
Antagonistët e receptorëve H ₂	Cimetidine	400 mg /d
	Ranitidine	300 mg/d
	Famotidine	40 mg /d
	Nizatidine	300 mg /d
Bllokuesit e pompës proteinike	Omeprazole	20 mg/d
	Lansoprazole	30 mg/d
	Rabeprazole	20 mg/d
	Pantoprazole	40 mg/d
	Esomeprazole	20 mg/d
Agjentët protektivë të mukozës		
Sucralfate	Sucralfate	1 g /d
Analogët e Prostaglandinës	Misoprostol	200 µg/ d
Përbërës me përmbajtje Bismuth	Bismuth subsalicylate (BSS)	2 tableta

BARNAT BLOKUES/NEUTRALIZUES TË ACIDIT

Antacidet luajnë një rol të rëndësishëm në stimulimin e aktivitetit parietal qelizor, neutralizojnë acidin sekretues në stomak. Tani ato përdoren rrallë, në mos, fare si medigamente kryesore terapeutike por shpesh përdoren nga pacientët për lehtësimin e simptomave të dispepsisë. Medigamentet e përdorur më gjerësisht janë përzieriet e hidroksidit të aluminit dhe hidroksidit të magnezit. [1, 22, 39] Hidroksidi i aluminit mund të japë konstipacion dhe ulje të theksuar të fosfatit; hidroksidi i magneziumit shkakton diarre. Antacidet e përdorura gjerësisht (p.sh., Maalox, Mylanta) kanë një kombinim të hidroksidit të aluminit dhe të magneziumit në mënyrë që të shmangen efektet anësore. Preparati me përmbajtje magneziumi nuk duhet të përdoret tek pacientët me sëmundje kronike renale për arsye se mund të shkaktojë hipermagnezemi dhe hidroksidi i aluminit mund të shkaktojë neurotoksicitet kronik tek këta pacientë. Karbonati i kalciumit dhe bikarbonati i sodiumit janë antacidë të fuqishëm që shkaktojnë probleme të niveleve të ndryshme. Përdorimi afat-gjatë i karbonatit të kalciumit (konvertohet në klorid kalciumi në stomak) mund të çojë në alkalozë dhe hiperkalçemi, hiperfosfatemi me kalcinozë të mundshme renale dhe shkon drejt insuficiencës renale. Bikarbonati i sodiumit mund të indukojë alkalozë sistemike. [1, 46, 73]

Antagonistët receptorë H₂

Katër nga këto medigamente gjenden në qarkullim (cimetidine, ranitidine, famotidine dhe nizatidine), (fig17) dhe strukturat e tyre kanë të përbashkët homologjinë me histaminën. Megjithatë secila ka një fuqi të ndryshme, që të gjitha bllokojnë në mënyrë të ndjeshme sekrecionin bazal dhe të stimuluar në nivele të krahasueshme kur përdoren në doza terapeutike. [83, 85] Tani për tani, ky grup medigamentesh shpesh përdoret për trajtimin e ulçerave aktive (4-6 javë) në kombinim me antibiotikë në drejtim të errënjës së *H. pylori*.

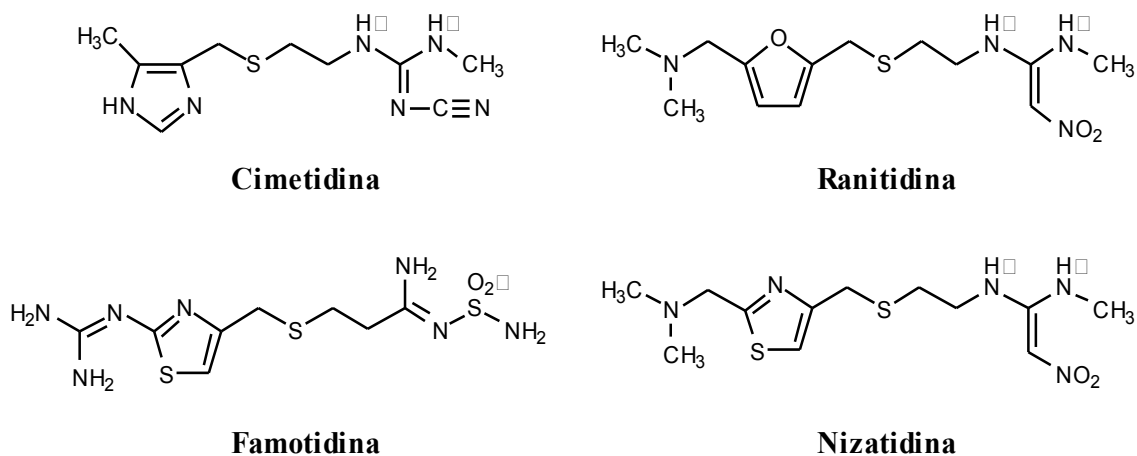


Figura 24: Struktura e Antagonistëve H₂.

Cimetidina ishte medikamenti i parë antagonist H_2 që përdorej për trajtimin e çrregullimeve acido peptike. Dozat fillestare të rekomanduara për cimetidinen kanë qënë 300 mg/d. Studimet e mëtejshme kanë dokumentuar efikasitetin e përdorimit të 800 mg cimetidin para gjumit për trajtimin e ulçerës aktive, rezultati 80% për 4 javë e parë me endoskopi. [2, 48] Cimetidina mund të ketë efekte të ulëta antiandrogjenike që japin si rezultat gjinekomastinë dhe impotencën, kryesisht tek pacientët që marrin doza të larta për periudha të gjata (nga muaj në vite, si në rastin e ZES). Efekte të tjera që rishfaqen rrallë dhe të vërtetuara tashmë me cimetidinën janë konfuzioni dhe nivelet e larta të lëngut (serumit) të aminotransferazave, kreatininës dhe prolaktinës. Ranitidina, famotidina dhe nizatidina janë antagonistë të fuqishëm H_2 në krahasim me cimetidinën. Secila mund të përdoret njëherë në ditë në kohën e gjumit për parandalimin e ulçerës, kanë pasur një përdorim të gjërë përpara zbulimit të *H. pylori*-t dhe bllokuesve të pompës proteinike (PPI-të). Pacientët mund të zhvillojnë një tolerancë ndaj bllokuesve H_2 , këto janë raste të rralla me PPI-të. Medikamentet që merren gjatë natës janë ranitidina 300 mg, famotidina 40 mg dhe nizatidina 300 mg. [69, 70, 87]

Toksitetet sistemike që rishfaqen rrallë me antagonistët receptorë H_2 janë pancytopenia, neutropenia, anemia dhe trombositopenia, me një nivel shfaqjeje që varion nga 0.01-0.2%. Cimetidina dhe ranitidina (në një masë më të vogël) mund të lidhë citokromin hepatic P450; ndërsa famotidina dhe nizatidina nuk e realizojnë një lidhje të tillë. [1, 89]

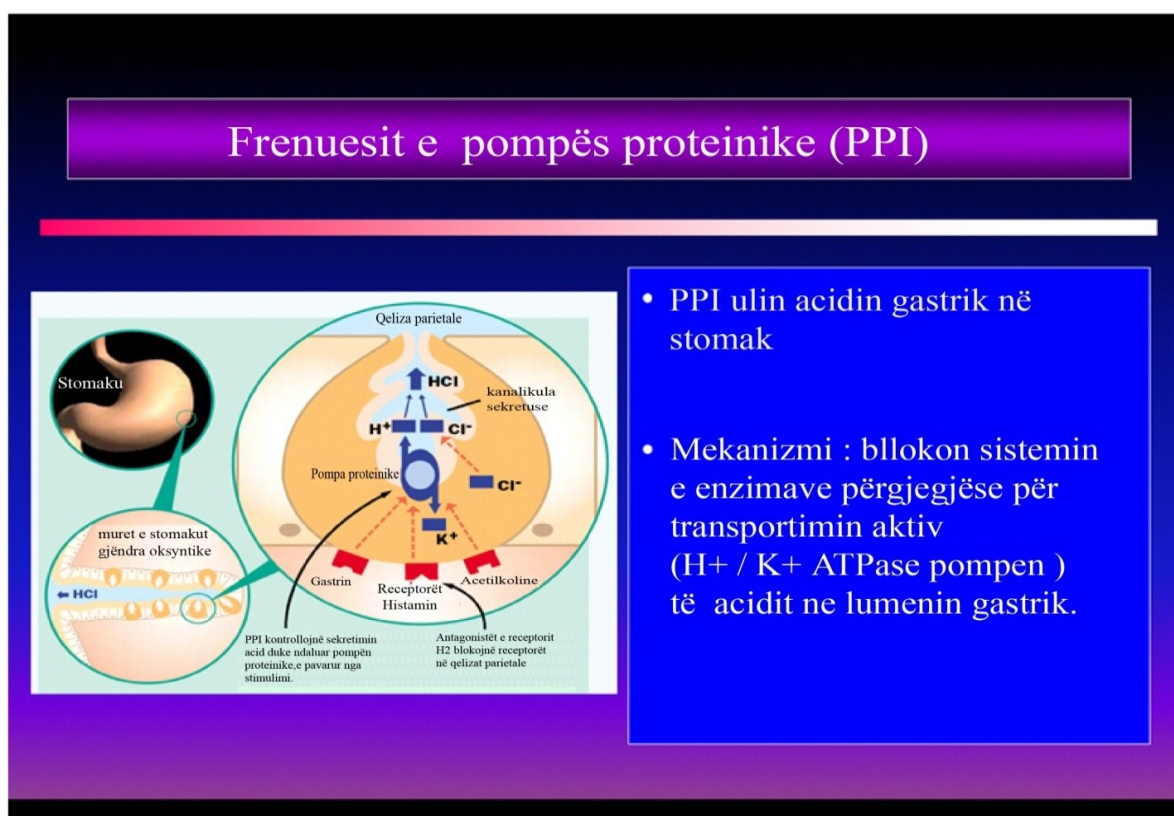


Figura 25. Frenuesit e pompës proteinike

Sekretioni i acidit gastrik nga qelizat parietale rregullohet nga enzimat H^+ , K^+ -ATPase (pompa proteinike). Meqë aktivizimi i pompes proteinike është momenti i fundit i procesit të sekretionit acid, frenimi i këtyre enzimave bllokon sekretionet acide nga çdo mediator kimik (histamina, gastrina). PPI blokojnë edhe sekretionet bazë të acidit gastrik, prandaj dhe këto medigamente nga ana terapeutike kanë një përdorim shumë të rëndësishëm dhe të gjërë. Omeprazole, esomeprazol, lansoprazole, rabeprazole janë derivatë të zëvendësuar të benzimidazole-it që në mënyrë të barazvlefshme lidhin dhe bllokojnë në mënyrë të pakthyeshme H^+ , K^+ -ATPase. Esomeprazoli që është pjesëtari më i ri i kësaj klase barnash, është S-enantiomer i omeprazole-it, që është një përzierje degëzuese e të dyjave izomerive S- optikal dhe R- optikal. Këto janë medigamentet më të fuqishëm bllokues të acidit në qarkullim. Omeprazoli dhe lansoprazoli janë PPI Që të dy janë të paqëndrueshëm ndaj acidit dhe merren në formën e kapsulave që shpërbëhen në segmentin distal të duodenit në një nivel pH 6. [15, 10, 41]

Lansoprazoli është i disponueshëm në formën e një tablete që merret nga goja, avantazhi për personat që kanë disfagi të theksuar. Kinetika e përthithjes është e njëjtë me atë të kapsulës.

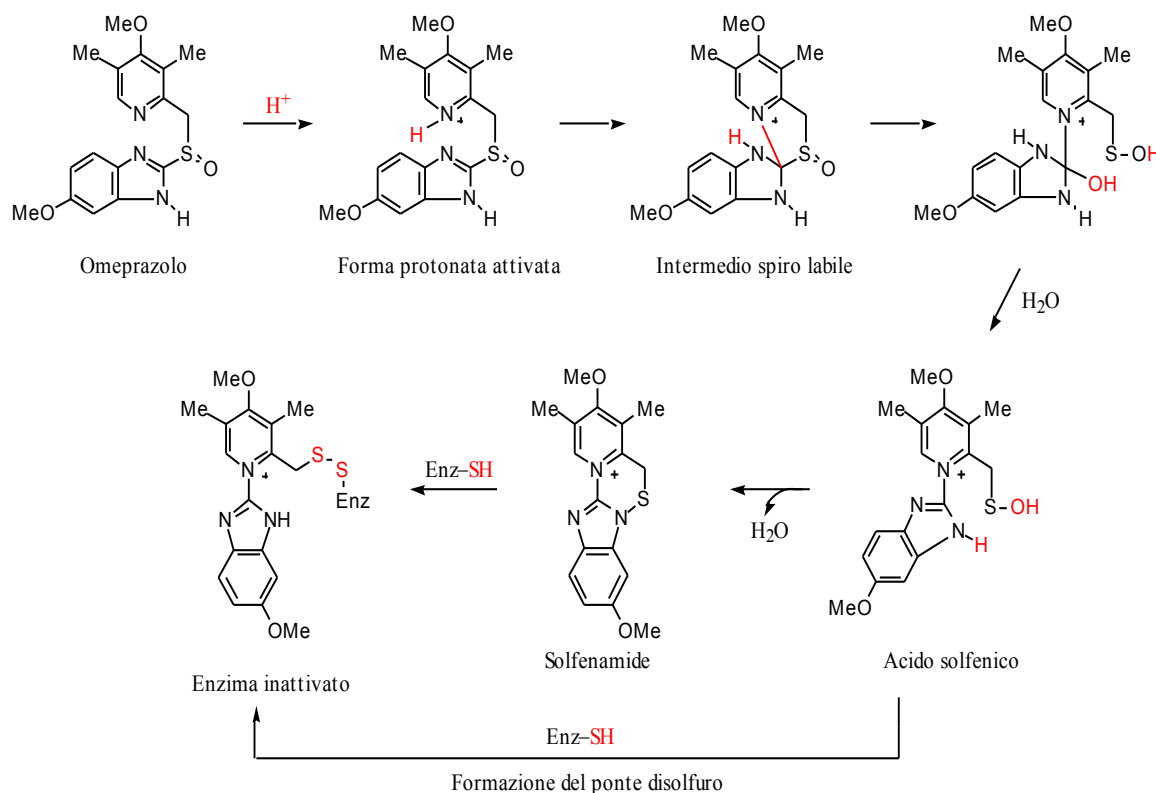


Figura 26. Mekanizmi i aktivizimit të PPI

Në vijim, një kombinim preparati lansoprazol-naproxen që është hedhur në qarkullim kohët e fundit synon uljen e lezioneve gastrointestinale që shkaktohen nga NSAIDs. Omeprazoli është i disponueshëm dhe në formën e tabletave të veshura joenterike të përziera me sodium bikarbonati në formën e pluhurit dhe që mund të merren nga goja. Sodium bikarbonati ka dy qëllime: për të mbrojtur omeprazolin prej acidit dhe të realizojë alkanizimin (baziifikimin) e shpejtë gastrik, si dhe të realizojë aktivizimin e pompës proteinike, gjë e cila lehtëson veprimin e shpejtë të PPI-ve. Pantoprazoli dhe rabeprazoli gjenden në formën e tabletave të mbështjella enterike. Pantoprazoli është gjithashtu i disponueshëm dhe në formën e ampulave për përdorim intravenoz. Këto medigamente janë lëndë të përbëra lipofile; me të hyrë në qelizën parietale, ato shpërbëhen dhe kapen brenda mjedisit acid të sistemit të mitokondrive me kreshta tubulare dhe kanalikulat. Këto preparate bllokjnë fuqishëm të gjitha fazat e sekrecionit të acidit gastrik. Veprimi është i shpejtë, me një efekt bllokues maksimal të acidit nga 2 deri në 6 orë mbas marrjes dhe kohëzgjatja e bllokimit zgjat nga 72 deri në 96 orë. Me marrjen e dozës në mënyrë të vazhdueshme, efektet progresive bllokuese të acidit janë të qarta, prodhimi i acidit të stimuluar bllokohet në masën > 95% mbas 1 jave të vazhdimit të terapisë. Gjysmë jeta plazmatike e PPI-ve është ~18 orë; në këtë mënyrë, mund të duhen 2 deri në 5 ditë në mënyrë që sekrecioni i acidit gastrik të kthehet në nivele normale nga momenti që mjekimi ndërpritet. [1, 26, 31, 80, 83]

Efikasiteti i tyre maksimizohet nëse ato merren para ushqimit (përveç rastit të omeprazolit) (p.sh., në mëngjes para ushqimit). Gjithashtu, tumore karcinoidë janë zhvilluar tek disa kafshë që i janë nënshtruar trajtimit paraklinik me këto medigamente; megjithatë, nga studimet e shumta që janë bërë, nuk është vërtetuar në asnjë rast se përdorimi i këtyre medigamenteve mund shkaktojë zhvillimin e tumoreve karcinoidë tek njerëzit. Niveli i lëngut gastrik kthehet në normalitet brenda 1-2 javëve mbas ndërprerjes të medikamentit. Reaksioni i hipersekrecionit të acidit gastrik është vënë re tek personat që kanë rezultuar negativ ndaj H. pylori-t mbas ndërprerjes së PPI-ve. Një gjë e tillë ndodh edhe mbas javës së 8 të përdorimit deri në dy muaj mbasi marrja e PPI-së është ndërprerë. [24, 26, 43, 48, 63, 88,]

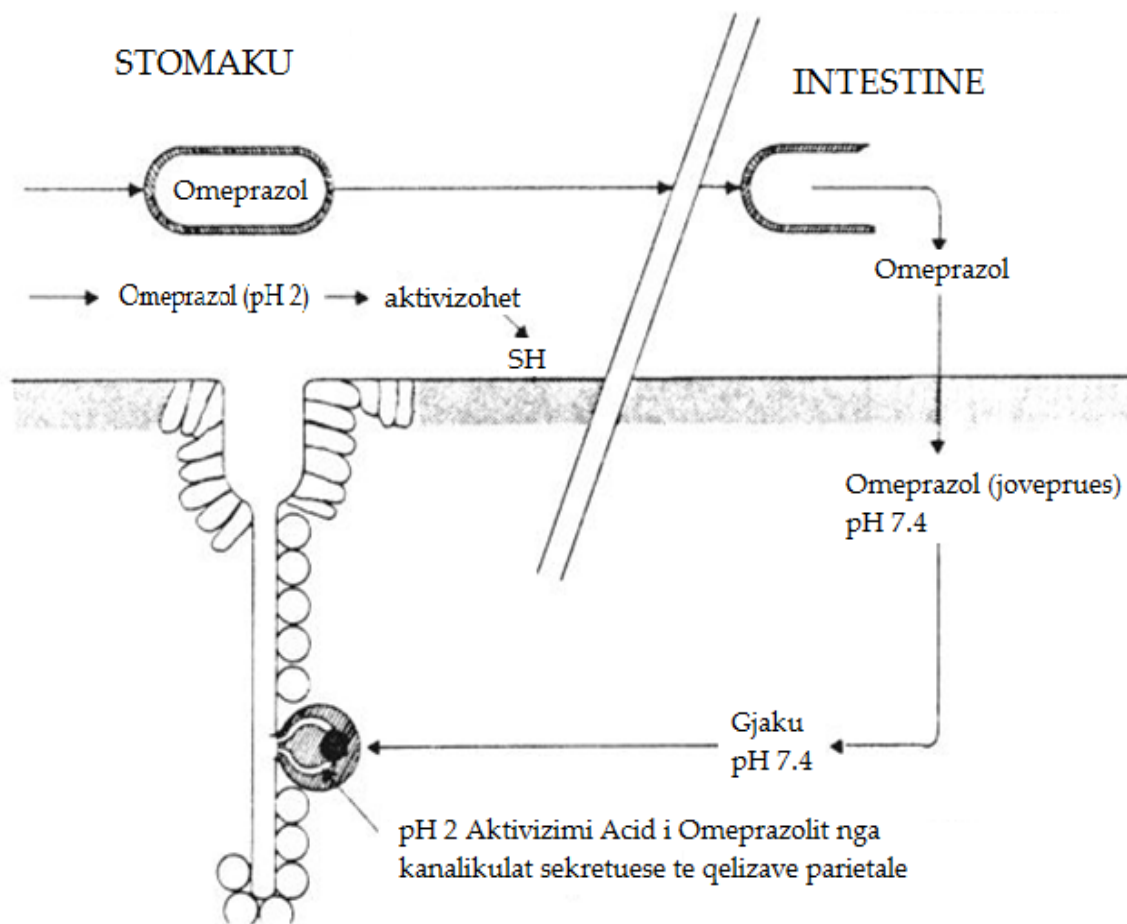


Figura .27. Mekanizmi i veprimit të PPI

Mekanizmi përfshin hiperplazinë e induktuar nga gastrina dhe hipertrofinë e qelizave ECL sekretuese të histaminës. Rëndësia klinike e këtij vëzhgimi qëndron në faktin se personat mund të kenë simptoma përkeqësuese të sëmundjes së refluksit gastroezofageal (GERD) ose dispepsisë me ndërprerjen e PPI-së.

Ndërprerja graduale e PPI-së dhe kalimi tek antagonisti i receptorëve H₂ mund të pengojë këto simptoma. Inflamacioni i shkaktuar nga H. pylori dhe ulja paralele e prodhimit të acidit mund të shpjegojë edhe faktin se përse kjo nuk ndodh tek pacientët që rezultojnë pozitivë ndaj H. pylori-t. Nëse prodhimi i acidit pengohet, mungesa e vitaminës B₁₂ dhe anemia është e pazakontë, ndoshta për shkak se ekzistojnë depozitime të mëdha të vitaminës B₁₂. Ashtu si çdo medigament tjetër, edhe PPI-të mund të ndërhyjnë në përthithjen e medikamenteve siç janë ketoconazole-t, ampicilina, hekuri dhe digoxin. Citokromi hepatic P450 mund të pengohet nga PPI-të si omeprazoli, lanzoprazoli. Rabeprazoli, pantoprazoli dhe esomeprazoli nuk shfaqen për të ndërvepruar në mënyrë domethënëse me medigamentet që metabolizohen nga sistemi i citokromit P450. [1, 2, 10, 13] Këto fakte kanë nevojë për studime të mëtejshme.

Kujdes duhet bërë kur përdorim teofilin, varfarin, diazepam, atazanavir dhe fenitoin në të njëjtën kohë me PPI-të. Ndalimi e acidit për një periudhë afatgjatë, vecanërisht me PPI-të është vërtetuar se ka një incidencë të lartë të pneumonisë, sëmundje që shkaktojnë *Clostridium difficile*. Këto vëzhgime mbeten për t'u konfirmuar megjithatë duhet të bëhet kujdes kur pacientit i rekomandohen këto medigamente për një përdorim afatgjatë, sidomos tek pacientët > 65 vjeç që kanë rrezik të zhvillojnë pneumoni. Një studim me bazë të gjërë popullsie zbuloi se përdorimi afatgjatë i PPI-ve u shoqërua me zhvillimin e frakturave të legenit tek gratë në moshë madhore. [52, 63, 77] Rreziku absolut i frakturës mbetet i ulët pavarësisht rasteve të vëzhguara të shkakuar nga doza dhe kohëzgjatja e suspecionit të acidit. Mekanizmi për këtë vëzhgim nuk është i qartë dhe ky zbulim duhet të konfirmohet përpara se të bëhen rekomandime të mëdha sa i përket ndërprerjes së këtyre medigamenteve tek pacientët të cilët përfitojnë prej tyre. Megjithëse evidencat janë të përziera dhe jo konkluzive, një rritje e vogël në vdekshmëri është vënë re tek pacientët që marrin një PPI ndërsa kanë qenë duke marrë edhe clopidogrel. Mekanizmi përfshin PPI-të dhe clopidogrel-in me të njëjtin citochrom P450 (CYP2C19). Fakti nëse ky është një efekt i klasës së PPI-ve mbetet ende i paqartë; duket se ekziston të paktën një efekt terapeutik i pantoprazol-it mbi llojet e tjera të PPI-ve, por një gjë e tillë nuk është konfirmuar ende. Ndërveprimi i këtij medigamenti merr një rëndësi të vecantë me përdorimin e zakonshëm të aspirinës dhe clopidogrel-it tek pacientët. Nga pikëpamja praktike pacientët që marrin clopidogrel dhe aspirin, vecanërisht me faktorët e tjerë të riskut gastrointestinal si gjakrrjedhje, duhet të marrin terapi mbrojtëse gastrointestinale. Megjithëse bllokuesit H_2 me doza të larta janë konsideruar si një opsion i mundshëm këto nuk duken se janë aq të efektshme sa PPI-të. Nëse PPI-të duhet të jepen, duhet të ketë të paktën një ndarje 12 orëshe ndërmjet marrjes së PPI-së dhe clopidogrel-it për të minimizuar konkurrimin midis dy agjentëve me citokromin P450. Një opsion është që të jepet PPI-ja 30 minuta para ushqimit në mëngjes dhe clopidogrel-i në kohën e gjumit. [77, 82, 85] Në fakt, ka të dhëna ende të pamjaftueshme që të vërtetojnë se një PPI është më e mirë se një tjetër. Dy formula të reja të medigamenteve acido bllokues janë duke u zhvilluar. Tenatoprazole është një PPI që përmban unazën pyridine imidazol në vend të unazës benzimidazole, e cila mundëson bllokimin e pakthyeshem të pompës proteinike. Ky medigament ka një gjysmë-jetë më të gjatë se sa PPI-të e tjerë dhe mund të jetë i dobishëm për të penguar sekrecionin acidik gjatë natës, gjë e cila ka një rëndësi domethënëse tek GERD.

Një klasë tjetër e re medigamenteshsh ajo që ka të bëjë me antagonistët (frenuesit) e pompës së acidit në veprim me potasin (P-CAB). Këta përbërës bllokojnë sekrecionin e acidit gastrik duke u ndeshur me potasin dhe duke krijuar kështu lidhjen me H^+ , K^+ - ATPase.

Medigamentët citoprotektivë

Sucralfate është një kripë sukrozë (sucrose salt) komplekse në të cilën grupet hidrokside janë zëvendësuar nga hidroksidi i aluminit dhe sulfati. Ky përbërës është i patretshëm në ujë dhe bëhet një brumë i qullët brenda stomakut dhe duodenit, duke u lidhur kryesisht me vendet ku ulçera është aktive. Sucralfate mund të veprojë me anë të disa mekanizmave: duke shërbyer si një barrierë fiziokimike, duke realizuar një kompleks me anë të lidhjes së faktorëve të rritjes siç janë EGF, duke nxitur sintezën e prostaglandinës, duke stimuluar sekrecionin e mukosit dhe bikarbonat-it, dhe duke nxitur riparimin dhe mbrojtjen e mukozës. Toksiteti nga ky medigament është i rrallë, konstipacioni është rasti më i zakonshëm (në 2-3%). Duhet të shmangët nga pacientët me insuficiencë renale kronike për të parandaluar neurotoksicitetin e shkaktuar nga alumini. Hipofosfatemia dhe formimi bezoar gastrik janë raportuar si raste, por të rralla. Dozimi standard i sucralfateve është 1 gr . [1, 7, 13, 89]

Preparatet me përmbajtje Bismuth-i

William Osler i konsideronte përbërësit me përmbajtje bismuti medigamentin e duhur për të trajtuar PUD. Rishfaqja në përdorim i tyre vjen në saj të efektit që këto kanë kundër H. pylori. Subcizatet koloidalë bismuth (CBS) dhe subsalicilatet bismuth (BSS, Pepto-Bismol) janë preparatet të përdorura më gjerësisht. Mekanizmi me anë të cilit këto komponentë çojnë në shërimin e ulçerës janë të paqartë. Efektet anësore me përdorimin afat-shkurtër përfshijnë, jashtëqitjen me ngjyrë të errët, konstipacion, dhe nxirjen e gjuhës. Përdorimi afatgjatë me doza të larta, veçanërisht me CBS të marra me dëshirë në sasi më të mëdha , mund të çojë në neurotoksicitet. [1, 13, 89] Këta përbërës përdoren si një nga medikamentët e mundshëm anti-H. pylori .

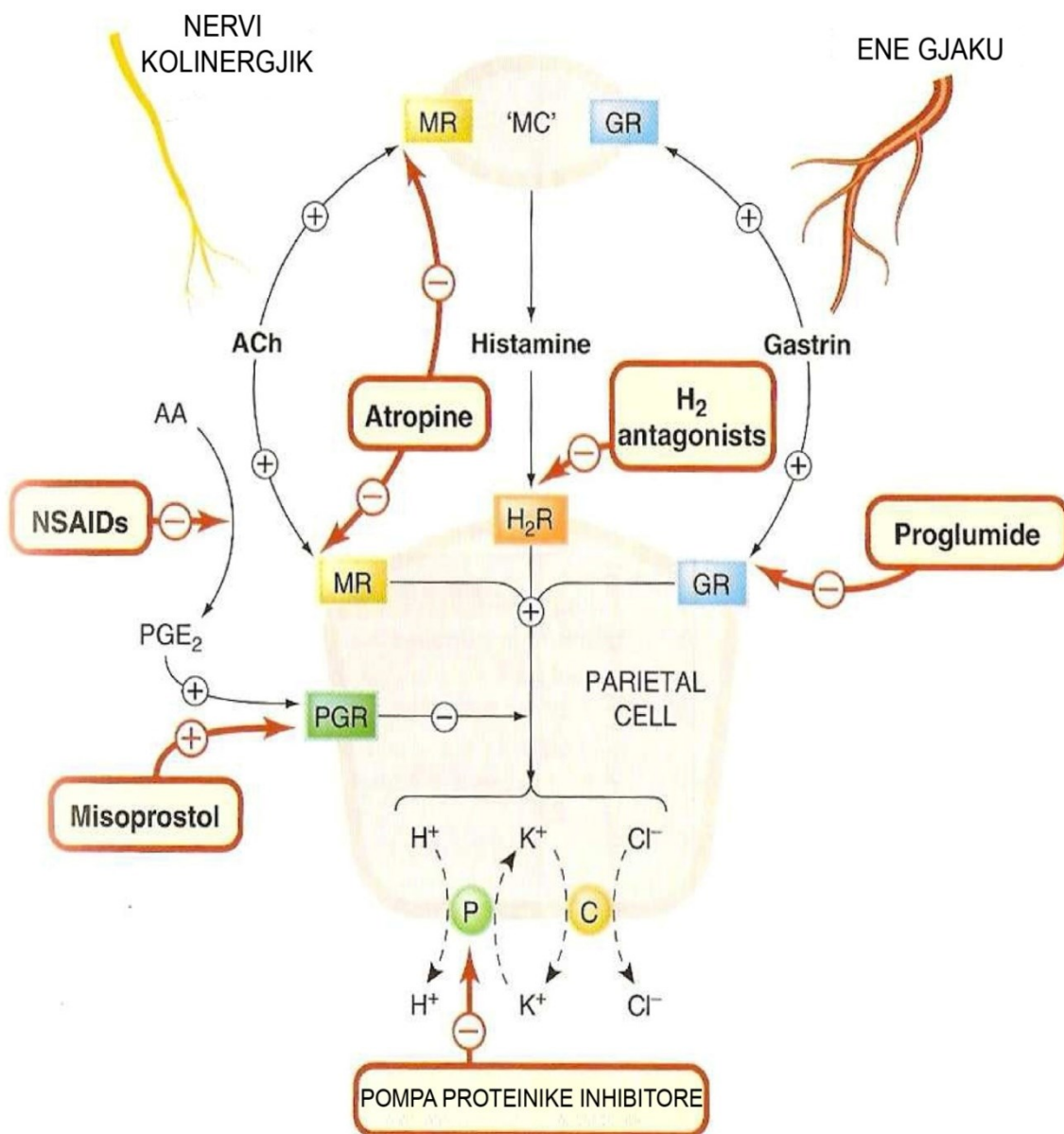


Figura .28 . Mekanizmi i veprimit Medigamenteve NSAID dhe PPI

2.7 Analogët e prostaglandinës

Misoprostoli luan një rol kryesor në ruajtjen e paprekshmërisë dhe në riparimin e mukozës. Mekanizmi me anë të cilit ky medigament absorbohet shpejt dhe jep efektin e tij terapeutik nëpërmjet nxitjes, mbrojtjes dhe riparimit të mukozës. Toksiciteti më i zakonshëm që është vënë re me këtë medigament është diarrea (incidenca 10-30%), hemoragjia dhe kontraktimet e uterusit, misoprostoli nuk duhet të përdoret tek gratë shtatzëna dhe me fëmijë në gjë. Doza terapeutike standarde është 200 mμg. [1, 26, 88]

Medigamente të tjera

Një sërë medigamentesh përfshijnë agjentët antikolinergjikë dhe antidepressivet triciklikë që përdoren për të trajtuar çrregullimet e acidit peptid por duke marrë parasysh toksicitetin e tyre si dhe efekt të fuqishëm antisekretorë, këto përdoren, rrallë, në mos fare sot.

2.8 Terapia e *H. Pylori*

Janë bërë studime të shumta për të përcaktuar se cili nga personat me infeksionin *H. pylori* duhet të trajtohet. Konkluzioni i përbashkët si dhe nga konsensusi i arritur në shumë konferenca ndërkombëtare është se *H. pylori* duhet të çrrënjohet tek personat që janë diagnostikuar me PUD. Kjo vlen pavarësisht kohës së paraqitjes (episodi i parë apo jo). Prania e faktorëve të tjerë sic janë marrja e NSAIDs, nëse ulçera është në rishfaqje e sipër. Disa pretendendojnë trajtimin e pacientëve të diagnostikuar me PUD të cilët kanë rezultuar pozitivë ndaj *H. pylori* me anë të serologjisë ose analizës së frymëmarrjes. Mbi gjysma e pacientëve me limfomë gastrike MALT kanë pasur rishfaqje të plotë të lezonit si reagim ndaj çrrënjësjes së *H. pylori*-t. Trajtimi i pacientëve me NUD, për të parandaluar kancerin gastrik apo pacientët me GERD që kërkon një bllokim afatgjatë të acidit, mbetet i debatueshëm. Udhëzimet nga studime të ndryshme të Gastroenterologjisë sugjerojnë se *H. pylori*-t çrrënjohet tek pacientët të cilët u nënshtrohen ndërhyrjes kirurgjikale në statet e hershme të kancerit gastrik çrrënjësja e *H. pylori*-t si një mjet për të parandaluar kancerin gastrik tek pacientët me sëmundje të ulçerës peptike.

Shumë medikamente janë studjuar në terapinë e *H. pylori*-t. Asnjë medikament i vetëm nuk është efikas për çrrënjësin e tij. Terapia e kombinimit për 14 ditë siguron një efikasitet më të lartë. Një mjekim 7-10 ditë, megjithëse i efektshëm, nuk është vërtetuar aq e suksesshme sa mjekimet 14 ditore. Medikamentët e përdorur me frekuencë më të madhe amoxicillin, metronidazole, tetracycline, clarithromycin dhe përbërësit bismuth. [1, 56, 65, 86] Qëllimi i mjekimit në trajtimin e PUD është të sigurojë lehtësimin e simptomave (dhimbjen ose dispepsinë), të nxisë shërimin e ulçerës dhe, së fundmi të parandalojë rishfaqjen e ulçerës dhe komplikacionet. Çrrënjësja e *H. pylori* tek pacientët me PUD shoqërohet me një rënie të menjëhershme të rishfaqjes së ulçerës deri në < 10-20 % në krahasim me 59 % tek pacientët me ulçerë gastrike dhe 67% tek pacientët me ulçerë të duodenit kur bakteri nuk eliminohet.

Çrrënjësja në rastet e ulçerës së perforuar është i paqartë. Trajtimet e sugjeruara për *H. pylori* janë dhënë në tabelën 2-5. Përzgjedhja e një trajtimi të veçantë mund të ndikohet nga disa faktorë, ku përfshihen, toleranca e pacientit, rezistenca aktuale ndaj antibiotikëve, dhe kostoja e medikamenteve. Synimi për çrrënjësin fillestare duhet të jetë 85-90%. Në bazë të studimeve nuk rekomandohen ato trajtime që tregojnë çrrënjësinë në nivelet < 80-85%. [1, 57, 66] Kombinimi i bismuth, metronidazole dhe tetracycline ka qenë edhe hapi i parë efikas kundër *H. pylori*. Kombinimi i dy antibiotikëve plus ose një PPI, ose bllokues H_2 , ose përbërës bismuth ka një sukses në nivele po aq të larta në sigurimin e lehtësimit të simptomave dhe mund të nxisë gjithashtu çrrënjësin bakteriale.

Tabela 2.5 Medigamentet e rekomanduara për errënjosjen e infeksionit *H. Pylori*

Medikamente	Doza
Terapia e treshe	
1. Bismuth subsalicylate	2 tableta
Metronidazole	250 mg
Tetracycline ^a	500 mg
2. Ranitidine bismuth citrate	400 mg /d
Tetracycline	500 mg /d
Clarithromycin ose metronidazole	
3. Omeprazole (lansoprazole)	20 mg -30 mg
Clarithromycin	250 ose 500 mg
Metronidazole ose Amoxicillin	500 ose 1 g
Terapia e katërshe	
Omeprazole (lansoprazole)	20 mg -30 mg në ditë
Bismuth subsalicylate	2 tableta
Metronidazole	250 mg
Tetracycline	500 mg

Terapia e trefishtë, megjithëse është efi kase, ka disa mangësi, përfshi këtu mundësinë për përputhshmëri të dobët me pacientin dhe efektet anësore nga medigamentet. Përputhshmëria me organizmin e pacientit po zgjidhet duke thjeshtëzuar regjimin e marrjes, në mënyrë që pacientët të mund të marrin mjekime dy herë në ditë, terapia më e thjeshtë (terapia e dyfishtë) dhe më e shkurtra (7 dhe 10 ditë) nuk është aq efektive sa terapia e trefishtë për 14 ditë. Dy terapi anti-*H. pylori*: Prevpac (lansoprazole, clarithromycin dhe amoxicillin) dhe Helidac (BSS, tetracycline dhe metronidazole). Përmbajtjet e Prevpac duhet të merren dy herë në ditë për 14 ditë, ndërsa përbërësit Helidac duhet të merren katër herë në ditë me një antisekretor (PPI ose bllokues H_2), gjithashtu për të paktën 14 ditë. [12, 20, 63, 64, 88]

Efektet anësore të raportuara nga pacientët në terapinë e trefishte janë 20-30%. Bismuth mund të shkaktojë jashtëqitje në ngjyrë të errët, konstipacion errësim të gjuhës.

Komplikacioni më i frikshëm me amoxicillin-ën është koliti pseudomembranoz, por kjo ndodh në < 1-2 % të pacientëve. Amoxicillina mund të shkaktojë diarree, të përziera, të vjella, urtikarie dhe reaksione alergjike. Tetracyclina është raportuar se shkakton urtikarie dhe shumë rrallë, hepatotoksicitet dhe anaphylaxi.

Një shqetësim i rëndësishëm në trajtimin e pacientëve është rezistenca që shfaq *H. pylori* ndaj antibiotikëve. Incidencë kjo varion në të gjithë botën. Shfaq rezistencë ndaj metronidazole, clarithromycin, amoxicillin dhe tetracyclin. Rezistenca ndaj antibiotikëve është shkaku më i zakonshëm për dështimin e terapisë tek pacientët.

Megjithëse rezistenca ndaj metronidazole-it është zbuluar se deri në 30% të numrit në Amerikën e Veriut dhe 80% në vendet në zhvillim, terapia e trefishtë është efi­kase në çrrënjosjen e bakterit në >50% të pacientëve të infektuar. Rezistenca ndaj clarithromycinës është vënë re në 13% të individëve në Shtetet e Bashkuara, me rezistencën ndaj amoxicillinës që shkon në < 1% dhe rezistencën ndaj metronidazolit dhe clarithromycinës në gamën 5%. [1, 8, 32, 33, 39]

Dështimi në çrrënjosjen e *H. pylori* me anë të terapisë së trefishtë tek një pacient vjen si rezultat i rezistencës së infeksionit në organizëm. Terapia katërshe (tabela 293-4), ku clarithromycina zëvendësohet me metronidazolin (ose anasjelltas), duhet të jetë hapi i radhës. Kombinimi i pantoprazolit amoxicillin, dhe rifabutin për 10 ditë ka qenë gjithashtu e suksesshme në (86% nivel kurimi) tek pacientët e infektuar. Mjekimet shtesë të konsideruar janë terapistë e trefishta me bazë levofloxacin (levofloxacin, amoxicillin, PPI) për 10 ditë dhe terapia e trefishtë me bazë furazolidone (furazolidone, amoxicillin, PPI) për 14 ditë. Fatkeqësisht, nuk ka një terapi trajtimi të pranuar universalisht të rekomanduar për pacientët të cilët kanë dështuar në dy terapistë e para të trajtimit me antibiotik . Faktorë të tjerë që mund të kenë nivele të ulëta çrrënjosjeje janë vendi i origjinës së pacientit (për shembull, një nivel më i lartë gjendet në Azinë Verilindore se sa në pjesë të tjera të Azisë apo Europës) si dhe duhanpirja. [2, 7, 52, 64, 76] Në vijim, analiza jo të plota sugjerojnë se edhe terapistë më të efektshme (terapia e katërfishtë si PPI, bismuth, tetracycline, dhe metronidazole dhe terapia e trefishtë, si PPI, Clarithromycin dhe amoxicillin) mund të kenë çrrënjosje nën nivelin optimal (< 80 %), duke demonstruar kështu nevojën për të zhvilluar më shumë trajtime efi­kase. Në kontekstin e vëzhgimit se 15-25% e pacientëve të trajtuar me terapinë e parë mund të mbeten ende të infektuar nga bakteri, studime të reja ndaj trajtimit janë ende në proces eksplorimi dhe studimi. Një metodë e re dhe premtuese është terapia sekuenciale. Kjo terapi konsiston 5 ditë amoxicilin dhe një PPI, të pasuara nga një 5-ditësh shtesë PPI plus tinidazole dhe clarithromycin. Studimet kanë demonstruar nivele çrrënjosjeje prej > 90 % me një tolerancë të mirë nga pacienti. Gjithsesi, ende nevojitet konfirmimi i ketyre zbulimeve dhe zbatueshmëria e tyre .

Debatet vazhdojnë në lidhje me terapinë më të mirë ndaj pacientit i cili paraqitet me dispepsi. Zbulimi i *H. pylori* dhe rolit të tij në patogjenezën e ulçerës peptike ka shtuar një variabël të ri. Më parë, nëse një pacient i moshës < 50 vjeç paraqitej me dispepsi dhe pa pasur shenjat alarmuese apo simptomat e një komplikacioni ulçeroz apo me një ulçerë malinje, një ekzaminim empirik me suspension apo bllokimin e acidit, ishte rekomandimi që jepej zakonisht. [1, 13, 89]

Megjithëse kjo tezë është praktikuar nga disa mjekë sot, një tezë që padyshim po fiton terren për trajtimin e pacientëve me dispepsi, e cila jepet jepet në figurën 29 . [1, 30]

Një informacion paraprak që duhet të ketë gastroenterologu është nevoja e mundshme për një endoskopi dhe pastaj të vazhdohet me vlerësimin dhe trajtimin e mëtejshëm nëse endoskopia është negative.

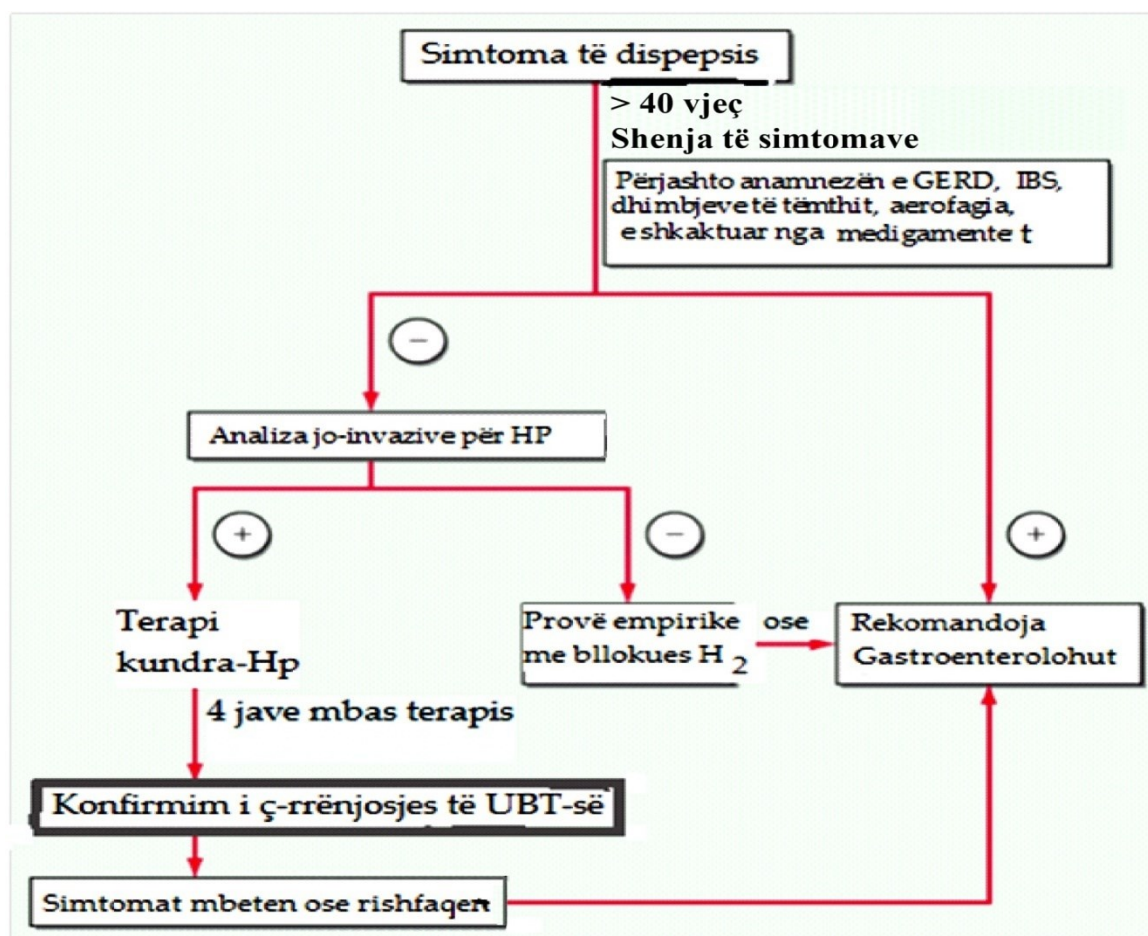


Figura .29. Dispepsia e rikthyer

Rishikim i dispepsisë Helicobacter pylori; UBT, urea breth test analiza(me ure e frymëmarrjes); IBS, (sindroma e zorrëve të irrituara)(irritable boëel syndrome)

Sapo një ulçer (gastrointestinale apo duodenale) evidentohet, çështja kryesore që duhet diskutuar nëse shkaku është H. pylori apo përdorimi i NSAIDs ose LDA. Kur H. pylori është i pranishëm, pavarësisht nga statusi i NSAID-it, rekomandohet terapia treshe për 14 ditë, e ndjekur nga vazhdimi i medikamenteve acid-blokuese (antagonisti receptor H₂ ose PPI) për një total prej 4-6 ditë. Analiza e rekomanduar për dokumentimin e çrrenjosjes është testi me ure i frymëmarrjes (UBT).

Analiza për praninë e antigenit në jashtëqitje mund të jetë premtuese për këtë qëllim, por të dhënat nuk janë aq të qarta sa për ta përdorur këtë analizë si një analizë kryesore, sidomos nëse marrim parasysh pacientët të cilët jetojnë në zona me prevalencë të ulët të *H. pylori*. Studimet e mëtejshme janë të autorizuar, por nëse UBT-ja nuk është e disponueshme, atëherë duhet të merret parasysh antigeni në feçe për të parë nëse *H. Pylori* është ose nuk është i pranishëm. Analiza serologjike nuk këshillohet për kontrollin e efikasitetit të terapisë sepse titri antitropave bie ngadalë dhe shpesh bëhen të pakapshme. Dy teza drejt dokumentimit të çrrënjësjes janë: (1) Testi për çrrënjësjen tek pacientët të cilët vuajnë nga sëmundje multisistemike nuk do të arrinin rezultate të kënaqshme me rishfaqjen e ulçerës, dhe (2) testimi i të gjithë pacientëve për çrrënjësje të suksesshme. Disa rekomandojnë se pacientët me sëmundje të komplikuar të ulçerës, ose të cilët janë të dobët, duhet të trajtohen me suspencione afatgjatë duke bërë kështu evidentimin e çrrënjësjes së *H. pylori*-t një pikë diskutimi. [1, 2, 34, 35, 86] Në pikëpamjen e kësaj mospërputhjeje në praktikë, do të ishte e mira të diskutohej me pacientin për opsionet e mundshme që janë në dispozicion. Ekzistojnë disa shenja që bëjnë dallimin midis ulçerës gastrike ndaj ulçerës duodenale. Ulçerat gastrike, vecanërisht ato të trupit dhe fundus-it, kanë mundësi të kthehen në malinje. Fillimisht duhen bërë disa biopsi; edhe nëse këto dalin negative për neoplazëm, endoskopia duhet të përsëritet në mënyrë që të dokumentohet shërimi i plotë nga 8 deri në 12 javë, me bërjen e biopsisë evidentohet nëse ulçera është ende e pranishme. Pjesa më e madhe (>90 %) e ulçerave gastrike dhe ulçerave duodenale shërohen me terapinë konvencionale. Një ulçer gastrike që nuk arrin të shërohet mbas 12 javësh dhe një ulçer duodenale që nuk shërohet mbas 8 javësh të terapisë duhet të konsiderohet refraktare. Sapo të përjashtohet mundësia e përputhshmërisë së dobët, apo ekzistenca e infeksionit *H. pylori*, përdorimi i NSAID-ve, në çdo rast, duhet përjashtuar. Në vijim, pirja e cigareve duhet të eliminohet. Në rastin e ulçerës gastrike, malinjiteti duhet të përjashtohet në mënyrë të përpiktë. Më pas, duhet marrë parasysh nëse kemi një gjendje hipersekretore të acidit gastrik sic është ZES (“Zollinger-Ellison Syndrome,”) ose forma idiopatike, e cila duhet të përjashtohet me analizën e acidit gastrik. Megjithëse një nëngrup pacientësh kanë hipersekrecion të acidit gastrik të një etiologjie të paqartë për ulçerat refraktare, ZES duhet të përjashtohet me një analizë të shpejtë për gastrinën apo stimulimin e sekrecionit acid. Më shumë se 90% e ulçerave refraktare (qofshin ulçera duodenale apo ulçera gastrike) shërohen mbas 8 javësh trajtimi me doza më të larta PPI-sh (omeprazole, 40 mg/d; lansoprazole 30-60 mg/d). [1, 15, 25, 32] Kjo dozë e lartë është gjithashtu efikase në ndalimin e rishfaqjes së ulçerës. Ndërhyrja kirurgjikale mund të merret në konsideratë në këtë pikë; megjithatë, të tjera raste të rralla të ulçerave refraktare duhet të përjashtohen më parë, dhe vetëm atëherë mund të merret në konsideratë ndërhyrja kirurgjikale. Etiologji të rralla të ulçerave refraktare që mund të diagnostikohen nga biopsitë gastrike apo duodenale janë ishemia, sëmundja e Crohn-it, amyloidoza, sarcoidoza, limfoma, gastroenteriti apo infeksioni eosinofilik [cytomegalovirus (CMV), tuberkulozi, ose sifilizi]. [1, 3]

2.9 Terapia kirurgjikale

Ndërhyrja kirurgjikale në rastin e PUD mund të shihet si një zgjidhje, për trajtimin e formës refraktare të kësaj sëmundjeje, ose si urgjente, për trajtimin e një komplikacioni të shkaktuar nga ulçera. Zhvillimet farmakologjike dhe endoskopike për trajtimin e sëmundjeve peptike dhe kompliakacioneve ka çuar në rënien e konsiderueshme të numrit të ndërhyrjeve kirurgjikale për këtë sëmundje. Ulçerat refraktare janë një sëmundje tejet e rrallë. Ndërhyrja kirurgjikale është më e nevojshme për trajtimin e një komplikacioni të shkaktuar nga ulçera. Hemorragjia është komplikacioni më i zakonshëm që shkaktohet nga ulçera, ka një shfaqje prej ~15-25% e pacientëve. Hemorragjia mund të ndodhë në çdo grupmoshë por më shpesh ajo vihet re tek pacientët me moshë të madhe (gjashtëdhjetë vjeç e lart). Tek pjesa më e madhe e pacientëve gjakrrjedhja ndalon në mënyrë spontane, por tek disa pacientë të tjerë është e nevojshme terapia endoskopike. Pacientët të cilët nuk reagojnë ndaj terapisë apo janë refraktarë ndaj ndërhyrjes endoskopike duhet t'i nënshtrohen ndërhyrjes kirurgjikale (~5% e pacientëve mund të kërkojnë transfuzion). Perforimi peritoneal ndodh tek ~2-3% e pacientëve me ulçerë të duodenit. Ashtu si në rastin e hemoragjisë, deri në 10% e këtyre pacientëve nuk kanë të njëjtat simptoma si më parë. [2, 14, 28] Shoqërimi me hemoragji mund të ndodhë deri në 10% të pacientëve me perforim, dhe tek këta pacientë mortaliteti është në masë të konsiderueshme. Ulçera peptike, mund të perforojë gjithashtu në organet e afërta me të, vecanërisht ulçera duodenale posteriore, e cila mund të penetrojë në pankreas, zorrë, hepar, rrugët biljare. Ulçerat në kanalin pilorik apo ulçerat duodenale mund të çojnë në bllokimin e aparatit gastrik në ~2-3% të pacientëve. Kjo mund të shkaktojë një gërryerje kronike ose në lëvizjen e pakontrolluar në saj të inflamacionit dhe edemës me pilorospazëm. Pacientët mund të shfaqin etje në orët e mëngjesit, të përziera, të vjella të ushqimit të patretur dhe humbje peshe. Të sëmurët me sëmundje osteoartikulare, kardiovaskulare etj, të cilët përdorin NSAIDs dhe LDA ku është i pranishëm ose jo H.Pylori dhe faktorë të tjerë riskantë mendohet se risin rrishtun për UP si dhe ndërlikime të cilat janë dhe objekt i studimit tonë. [1, 3, 48, 64, 81, 84]

Kapitulli III

3.1. Qëllimet e studimit :

1. Përcaktimin e incidencës dhe të faktorëve riskantë për UP në përdoruesit e NSAIDs
2. Vlerësimi i riskut për UP tek të sëmurët nën trajtim për një kohë të gjatë me LDA
3. Efikasiteti i misoprostolit në krahasim me PPI për profilaksinë e UP.

3.2 Materiale dhe Metodat

Gjatë periudhës kohore 2011 -2014 në spitalin e Elbasanit u morën në studim 174 të sëmurë të diagnostikuar me artrit reumatoid dhe osteoartrit nën trajtim me NSAID (138 F dhe 36 M) me moshe mesatare ($M \pm SD$ 58 ± 14) dhe u ndoqën në mënyrë prospektive.

Kriteret e perjashtimit:

1-Nderhyrjet kirurgjikale;

2- përdorim të mëparshëm të PPI të antibiotikëve përpara një jave të ekzaminimit endoskopik. Të sëmurët nën trajtim NSAIDs u vlerësuan për riskun e zhvillimit të ulçerës peptike.

Të sëmurët u vlerësuan në lidhje me simptomat, histori familjare për ulçer peptike, përdorim të medikamenteve të tjera, prezencën e H. Pylori.

Gjithashtu u vlerësua risku për ulçer peptike në varësi të dozës dhe kohëzgjatjes të trajtimit me NSAIDs ose aspirinë.

Të sëmurët u ndoqën në periudhë kohe deri 6 muaj.

Diagnoza e ulçerës peptike u realizua nëpërmjet endoskopisë testet për H. Pylori që u përdorën ishin:

urea-breath test,
histologji,
serologji,
antigenet në feçe.

Sistemi i pikezimit i modifikuar Lanza u përdor për vlerësimin e lezioneve mukozale :

Grada 0—asnjë dëmtim;
Grada 1—1-10 petekie;
Grada 2->10 petekie ose 1-5 erozione;
Grada 3—6-10 erozione; Grada 4 - > 10 erozione ose ulçer.

Në studim u përfshinë edhe 168 të sëmurë nën trajtim me LDA (75 mg/dite) për të parandaluar sëmundjet kardiovaskulare ose insultet cerebrale.

Ne vlerësuam riskun e zhvillimit të ulçerës peptike dhe faktorët riskante në këta të sëmurë.

Gjithashtu në studim u përfshinë dhe 72 të sëmurë në trajtim me NSAIDs, por që rezultojnë negativë në testet për H.pylori dhe u studiuan në lidhje me profilaxinë.

Të sëmurët u ndanë në tre grupe:

Grupi A u trajtua me misoprostol (200 µg 4 h/dite),

B me lansoprazole (15 mg or 30 mg ditë), dhe

C me placebo për 12 javë. Endoskopia u realizua në javën e 4, 8 dhe 12.

Risku relativ dhe CI janë vlerësuar në lidhje me faktorët riskantë për demtimet gastrointestinale.

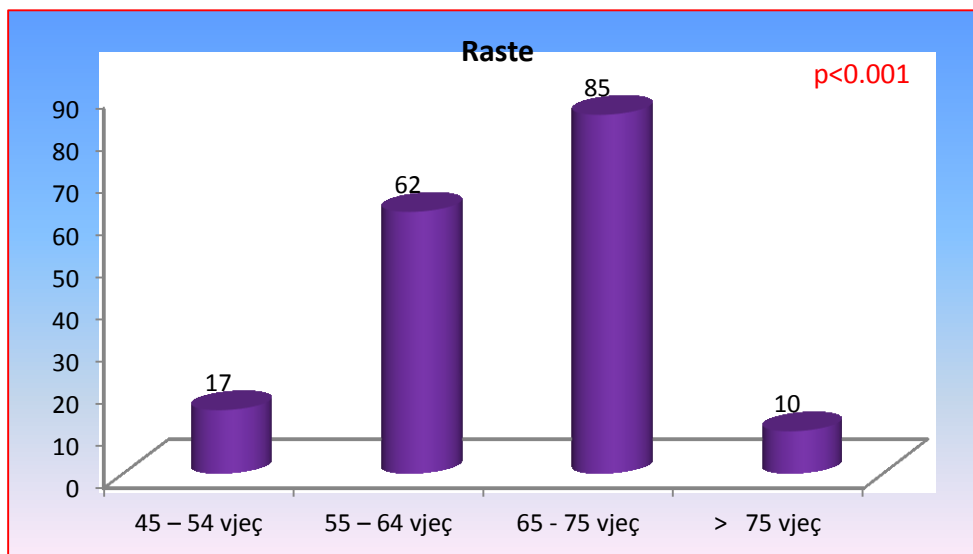
Analiza multivariate është realizuar duke përdorur regresion e Cox.

$P < 0.05$ është konsideruar statistikisht e rëndësishme.

3.3. REZULTATET

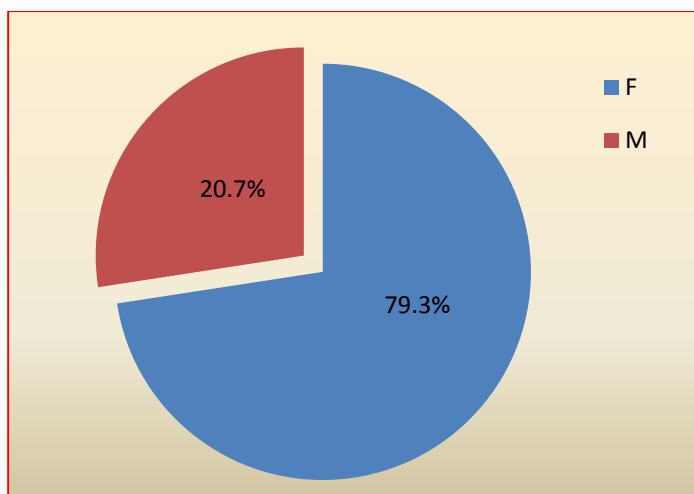
Tabela 3. 6: Të dhënat e studimit

Variablat	N	%
Femra	138	79.3
Meshkuj	36	20.7
Mosha, M (SD)	58 (±14)	
Grupmosha, vite		
45 – 54	17	9.8
55 – 64	62	35.6
65 - 75	85	48.9
> 75	10	5.7



Grafiku 1 : I shpërndarjes sipas moshave

Verehet që në grupmoshën 45-54 vjeç janë 17 (9.8%) paciente, në grupmoshën 55-64 vjeç 62 (35.6%), në grupmoshën > 75 vjeç janë 10 (5.7%) paciente ndërsa mbizoterojnë pacientet në grupmoshën 65-75 vjeç me 48.9% të rasteve me ndryshim statistikisht të rëndësishëm me grupmoshat e tjera ($\chi^2_{\text{goodness of fit}}=89.4$ $p<0.001$).

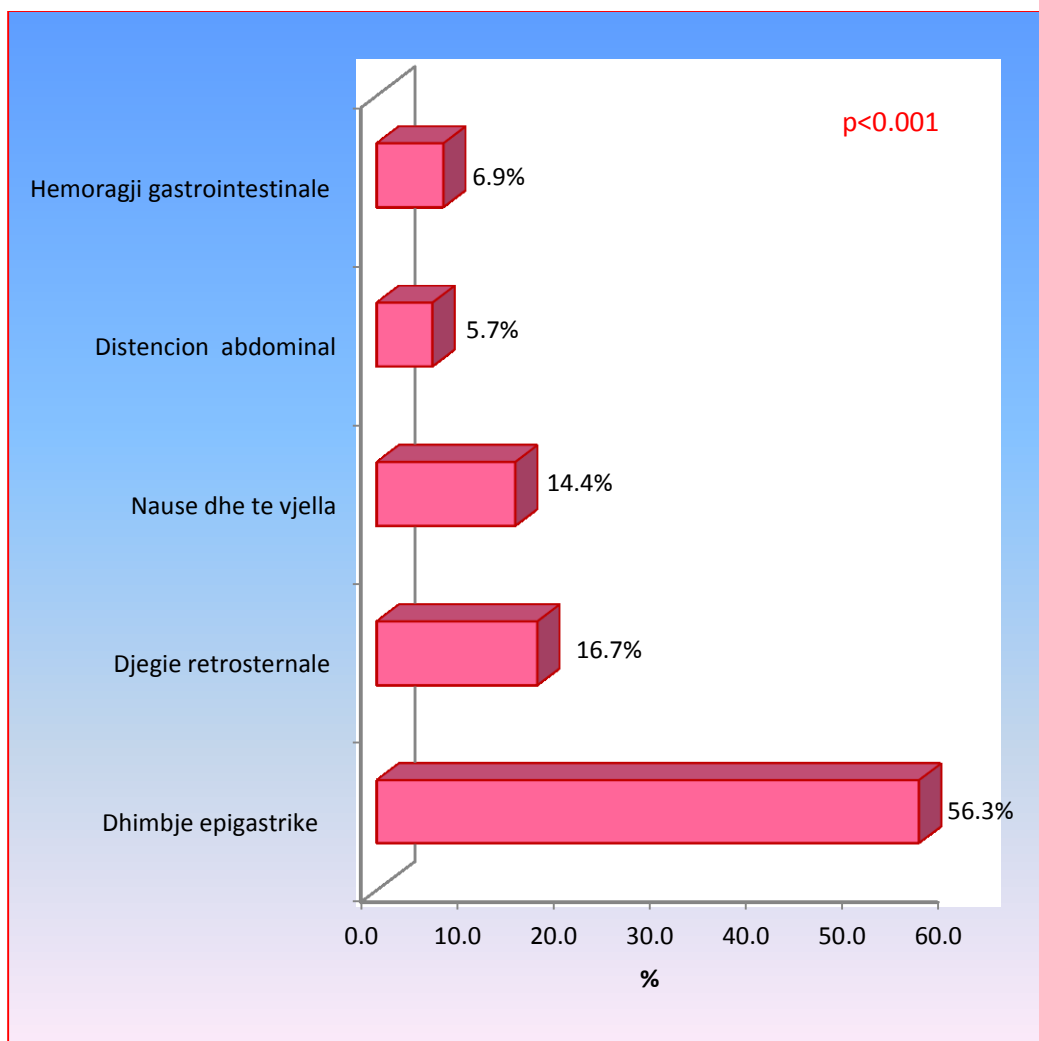


Grafiku 2 : Femra /meshkuj

Shumica e pacienteve, 138 (79.3%) jane femra ndersa 36 (20.7%) meshkuj.

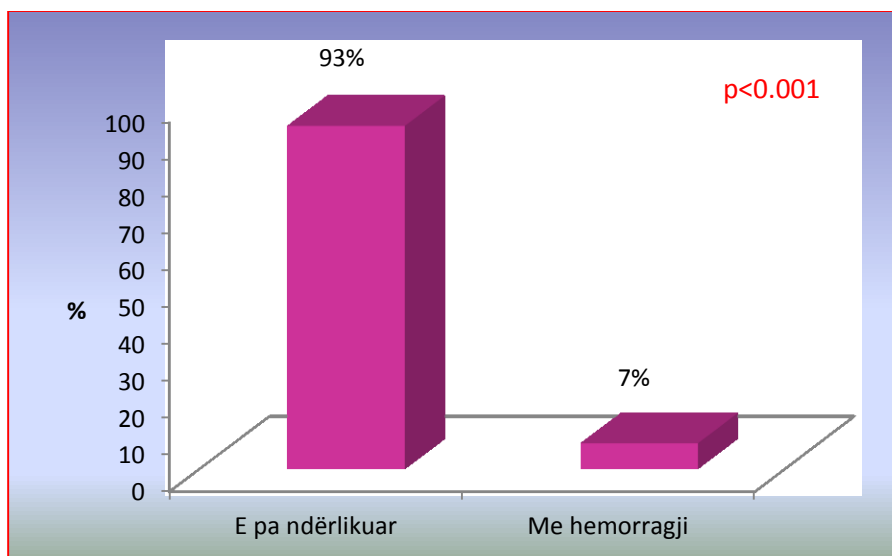
Tabela 3.7 : Shenjat dhe simptomat e shfaqura

Shenjat dhe simptomat	N	%
Dhimbje epigastrike	98	56.3
Djegje retrosternale	29	16.7
Nause dhe te vjella	25	14.4
Distencion abdominal	10	5.7
Hemoragji gastrointestinale	12	6.9



Grafiku 3: Shenjat dhe simptomat

Dhimbje epigastrike mbizoteron në 98 (56.3%) paciente me ndryshim statistikisht të rëndësishëm me: djegie retrosternale (16.7%), nause dhe te vjella (14.4%), distencion abdominal (5.7%), dhe hemoragji gastrointestinale (6.9%), ($\chi^2_{\text{goodness of fit}} = 151.1$, $p < 0.001$).

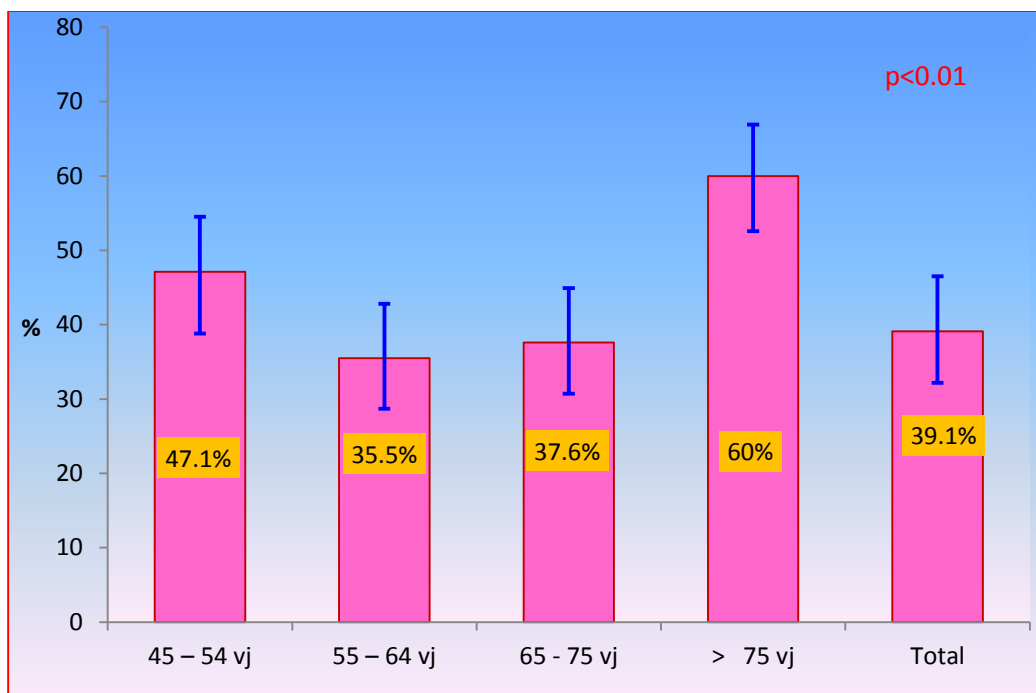


Grafiku 4 : Statusi i UP

93% të rasteve simptomat ishin në ulçerën peptike të pandërlikuar dhe 7% te rasteve ato u shoqërua me hemorragji ($p < 0.01$).

Tabela

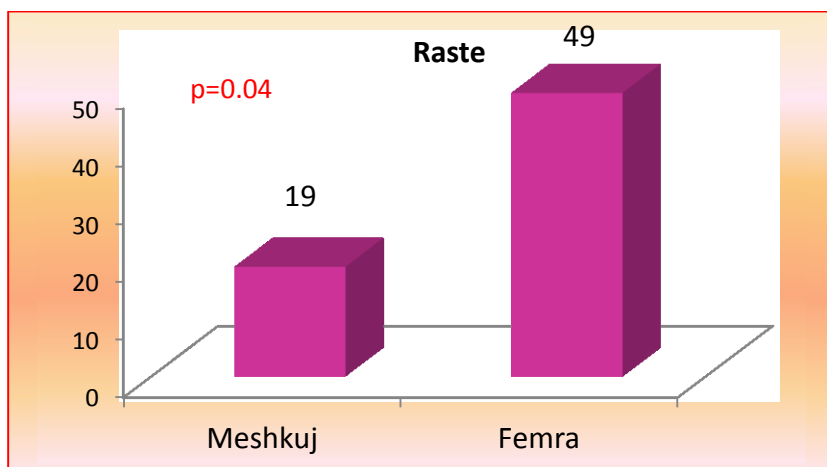
Grupmosha, vite	N	%	95%CI
45-54 (n=17)	8	47.1	38.8 – 54.5
55-64 (n=62)	22	35.5	28.7 – 42.8
65-75 (n=85)	32	37.6	30.7 – 44.9
> 75 (n=10)	6	60.0	52.6 – 66.9
Total (n=174)	68	39.1	32.2 - 46.5



Grafiku 5 : Frekuenca e *H.Pylori* sipas grupmoshës (error bars 95%CI)

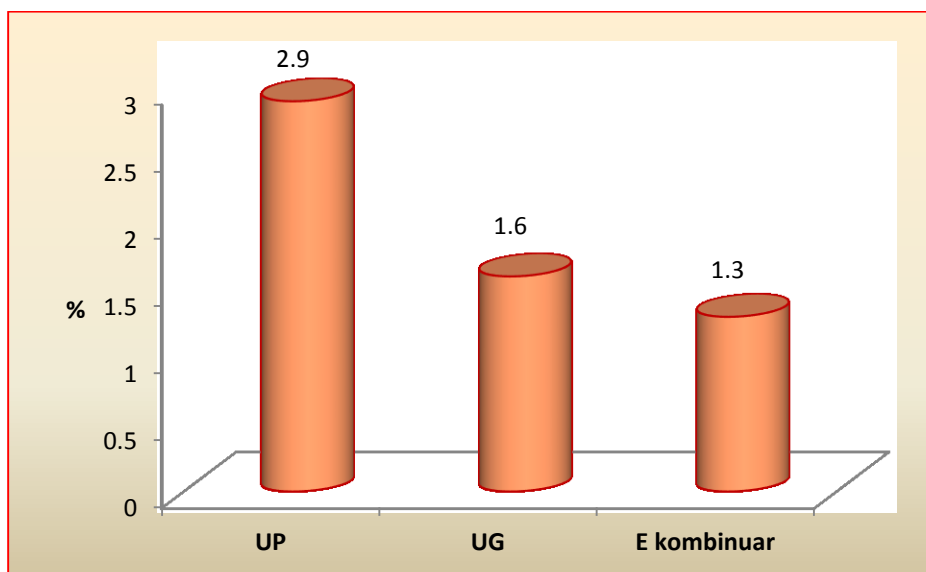
Ne studimin tone *H. pylori* u identifikua ne 68 paciente me nje prevalenca prej 39.1% (95% CI: 3.2 - 5.1)

Ne studim u gjet nje trend linear ne rritje i rritjes se prevalences se *H. Pylori* me ritjen e grupmoshes ($\chi^2=15$ $p<0.01$).



Grafiku 6 : Frekuenca e *H.Pylori* sipas gjinisë

Në lidhje me frekuencën e *H. Pylori* sipas gjinise vërehet që nga 68 pacientet me *H. Pylori* 49 ose 72% e tyre janë femra dhe 19 ose 28 % meshkuj. *H. Pylori* haset më tepër tek meshkujt me ndryshim statistikisht me femrat ($\chi^2=15$ $p=0.04$).



Grafiku 7 : Incidenca e UP, UG dhe të kombinuar

Incidenca për UP në përdoruesit e NSAID është 2.9%, 1.6 % dhe 1.3% për UD, UG dhe të kombinuar përkatësisht.

Risku relativ për ulçer peptike është 2.9 (95% CI: 2.3 - 3.6) për përdoruesit e aspirinës dhe 4.0 (95% CI: 3.2 - 5.1) për përdoruesit e NSAID, por jo të aspirinës.

Risku relativ për përdoruesit e aspirinës në dozat 300 mg është i njëjtë si për ulçerën gastrike dhe duodenale.

Për përdoruesit e NSAID jo të aspirinës, risku relativ është 2.6 (95% CI: 2.0, 3.5) për doza mesatare ose të ulta dhe 4.9 (95% CI: 3.8, 6.5) për doza të larta;

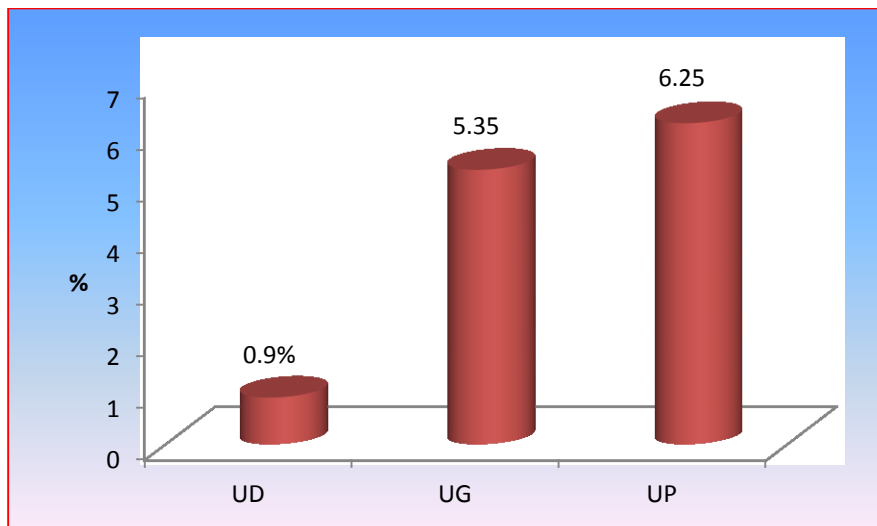
për UG është 5.6 (95% CI: 3.9, 8.2) dhe 3.1 (95% CI: 2.3, 4.2) për UD.

Risku për UP ishte më i lartë në të sëmurët që rezultuan pozitiv për *H.pylori* (OR 18.5; 95% CI : 2.3–149.4) dhe në moshë > 65 vjeç $p < 0.003$.

UP e ndërlikuar me hemoragji u konstatua në 7% të të sëmurëve dhe risku për zhvillimin e hemoragjisë është në varesi të dozës të NSAIDs:

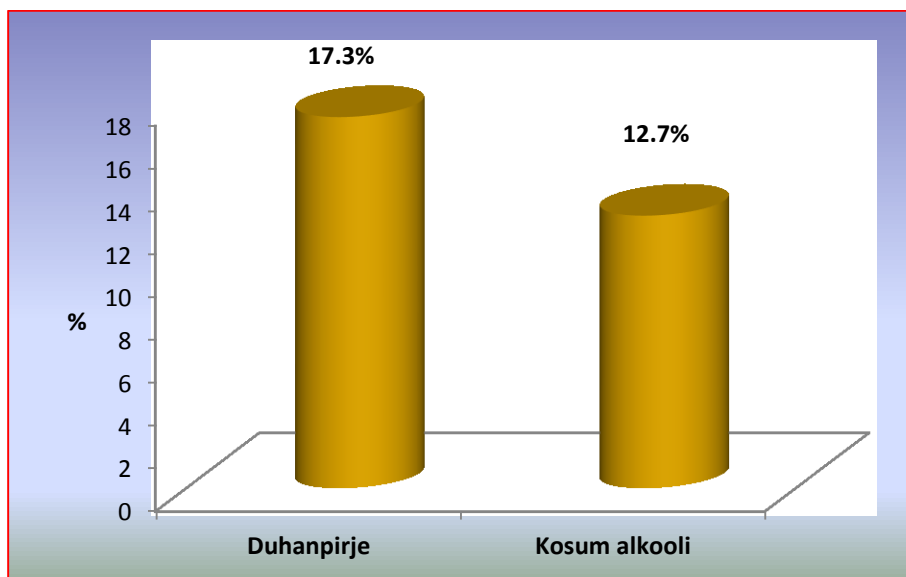
- për doza të moderuara RR = 2.4, 95% CI 1.9–3.1;
- për doza të larta: RR = 4.9, 95% CI = 4.1–5.8).

❖ Trajtimi me LDA për profilaksi në sëmundjet kardiovaskulare



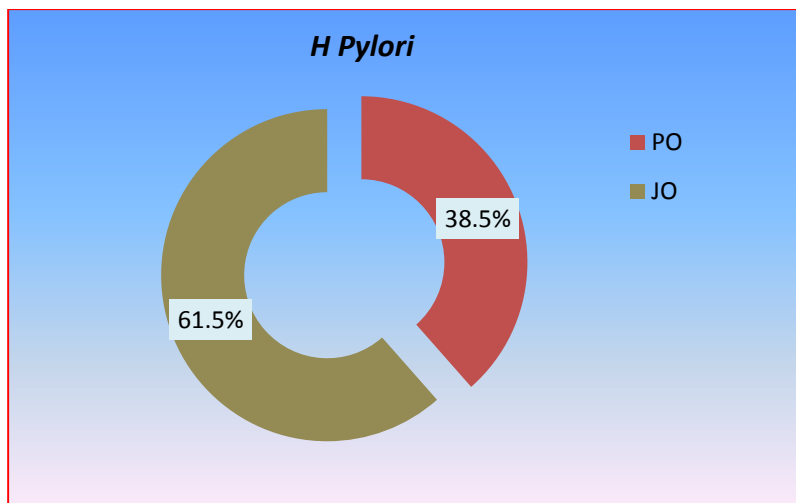
Grafiku 8 : Incidenca e UP, UG dhe UD

UG u konstatua në 5.3% dhe UD në 0.9% të rasteve. UP u konstatua në 6.2% të të sëmureve. Në një rast u konstatua perforacion i UP.



Grafiku 9: Frekuenca e Duhanpirjes dhe e konsumit të alkoolit

Ne konstuam 7.7% të të sëmurëve me anamnezë për UP, 17.3% ishin duhanpirës dhe 12.7 % ishin konsumues të alkolit dhe ishin statistikisht të rëndësishëm ($p < 0.02$).

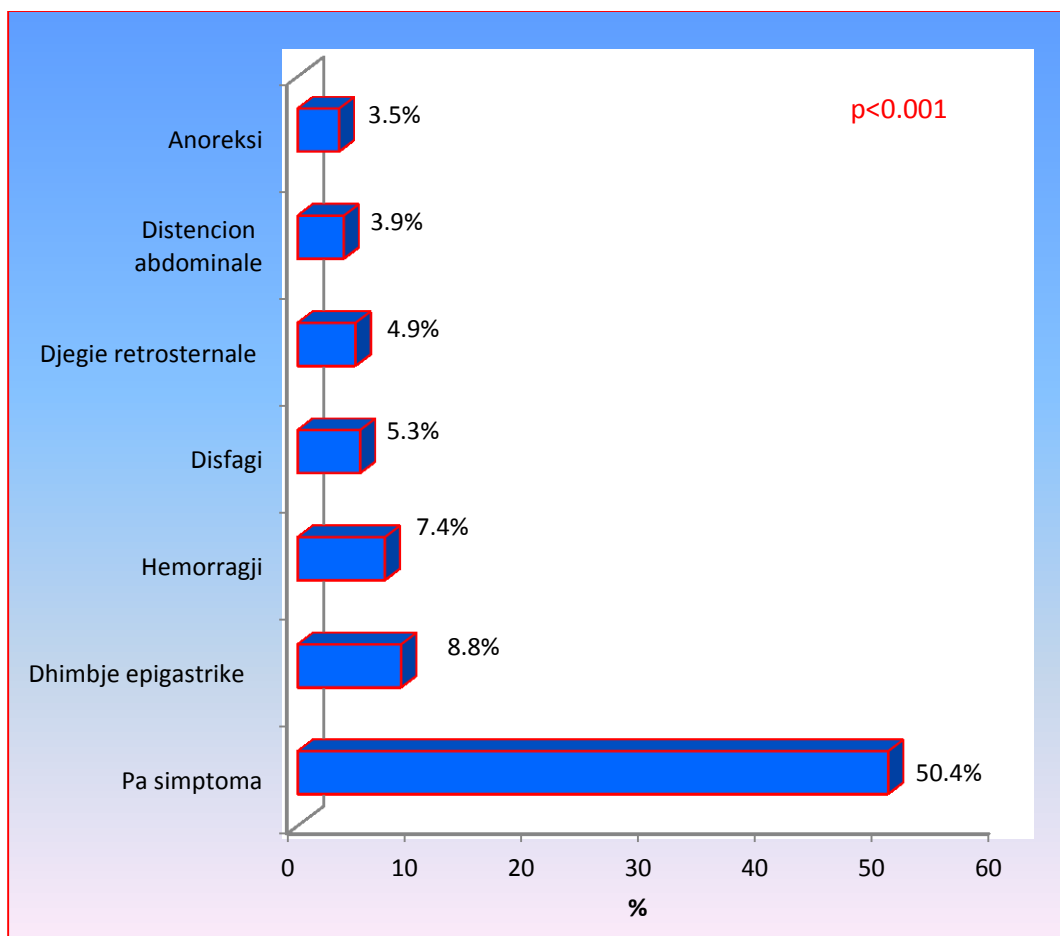


Grafiku 10 : Frekuenca e *H. Pylori*

H. Pylori u konstatua në 38.5% të të sëmurëve.

Tabela 3.7 : Shenjat dhe simptomat e shfaqura

Shenjat dhe simptomat	N	%
Pa simptoma	85	50.4
Dhimbje epigastrike	15	8.8
Hemorragji	12	7.4
Disfagi	9	5.3
Djegje retrosternale	8	4.9
Distencion abdominale	7	3.9
Anoreksi	6	3.5



Grafiku11 : Shenjat dhe simptomat

Endoskopia u realizua edhe në mungesë të simptomave në 50.4% të të sëmurëve, dhimbjet epigastrike u evidentuan në 8.8%, djegie retrosternale në 4.9%, distendim abdominal 3.9%, hemoragji në 7.4% dhe anorexia e disfagia, 3.5 dhe 5.3 % respektivisht. Mbizoterojnë pacientet pa simptoma ($p < 0.001$).

Tek meshkujt me histori familjare për ulçer peptike dhe përdorimi i njëkohshëm i NSAID në të sëmurët që trajtohen me LDA u shoqëruan me risk të lartë për UP OR (95% CI) 3.62 (1.06–12.27), 6.6 (1.84–23.62), 3.06 (1.12–8.40), dhe 9.68 (1.64–57.18).

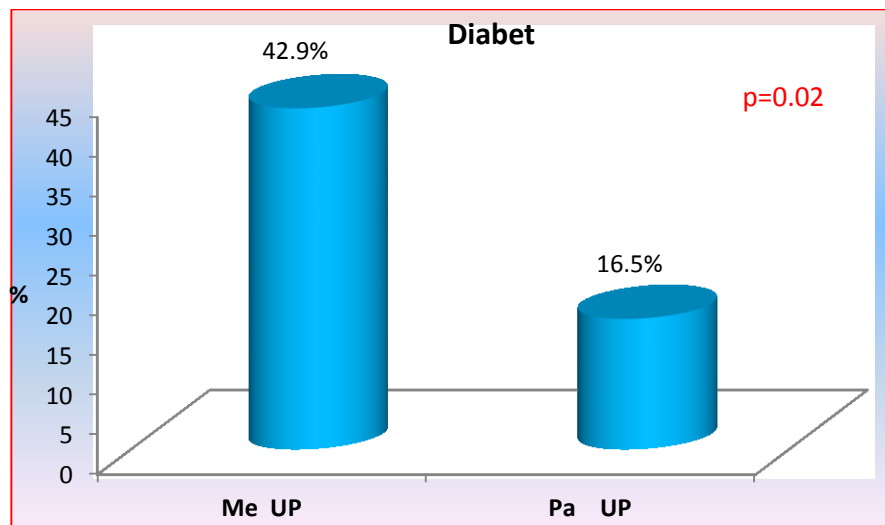
Në përdoruesit e aspirines risku për zhvillimin e UP është vlerësuar gjatë trajtimit dhe rezultoi se ky risk ishte i lartë:

- për dozat 75 mg (RR = 2.9, 95 % CI: 2.3,3.6)
- për dozat 150-300 mg (RR=3.0 95% CI 1.9, 4.6) dhe
- në dozat mbi 300mg (RR=3.8 95%CI 1.0, 14.4).

Risku për UP në varesi të kohëzgjatjes të mjekimit:

- 1–30 ditë (RR 2.4 95% CI 1.2, 4.8);
- 31–180 ditë (RR 3.3 95% CI 2.2, 5.1);
- 181–365 ditë (RR 2.8 95% CI 1.7, 4.7)
- >365 ditë (RR 2.8 95 % CI 2.2, 3.5).

Përdorimi i Aspirinës në doza të larta rrit komplikacionet duke çuar në rritje të mortalitetit dhe problemeve gastrolezione.[68, 22, 43].



Grafiku 12 : Frekuenca e Diabetit

Diabeti melitus është konstatuar në përqindje më të lartë në të sëmurët me UP sesa në ata pa UP 42.9% vs. 16.5%, $P = 0.024$).

Ndërlikimet hemoragjike u konstatuan në 39% të të sëmurëve që trajtohen dhe me antikoagulantë. Në analizën univariate përqindja e të sëmurëve me UP që janë nën trajtim me antikoagulantë është (28.6% përkundrajt 9.0%; OR, 3.53; 95% CI, 1.20 – 10.36).

Në analizën multivariate të përshtatur për moshën dhe gjininë (OR, 5.88; 95% CI, 1.19 – 28.99. OR për hemoragji gastrointestinale në të sëmurët me LDA ishte 2.6 dhe rritet në 5.6 në të sëmurët që trajtohen gjithashtu me NSAID.

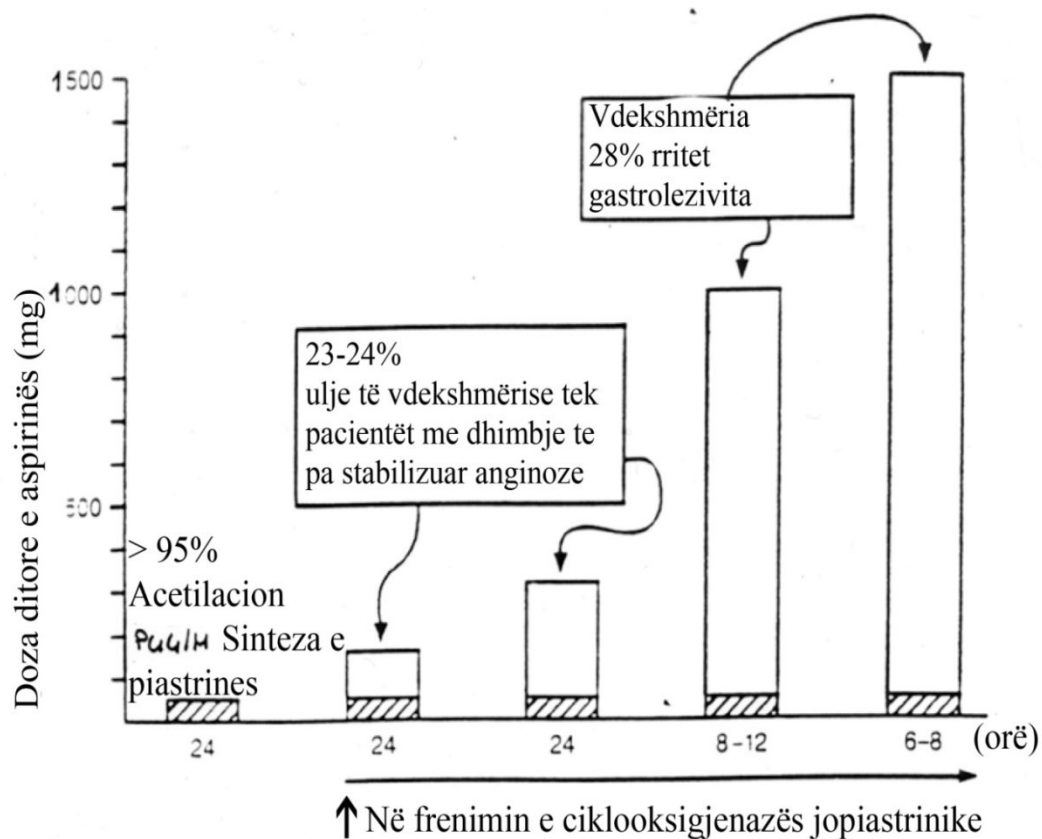
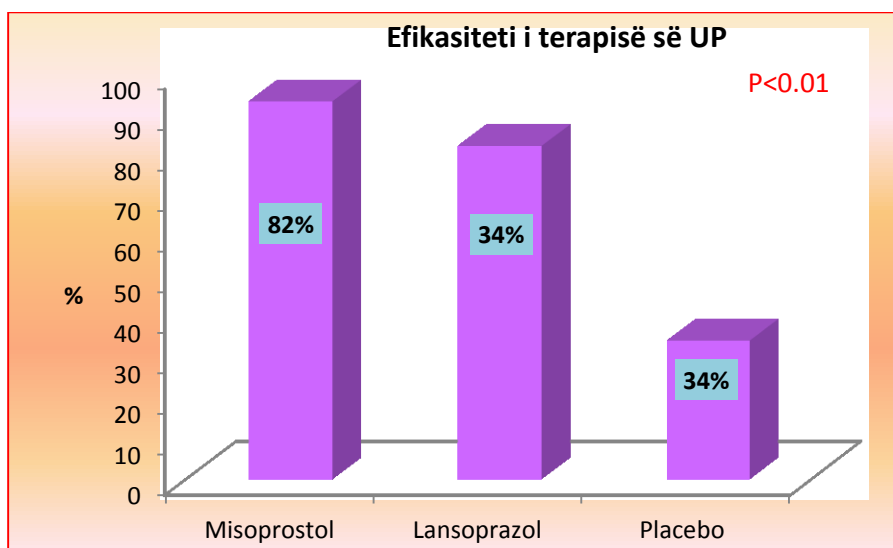
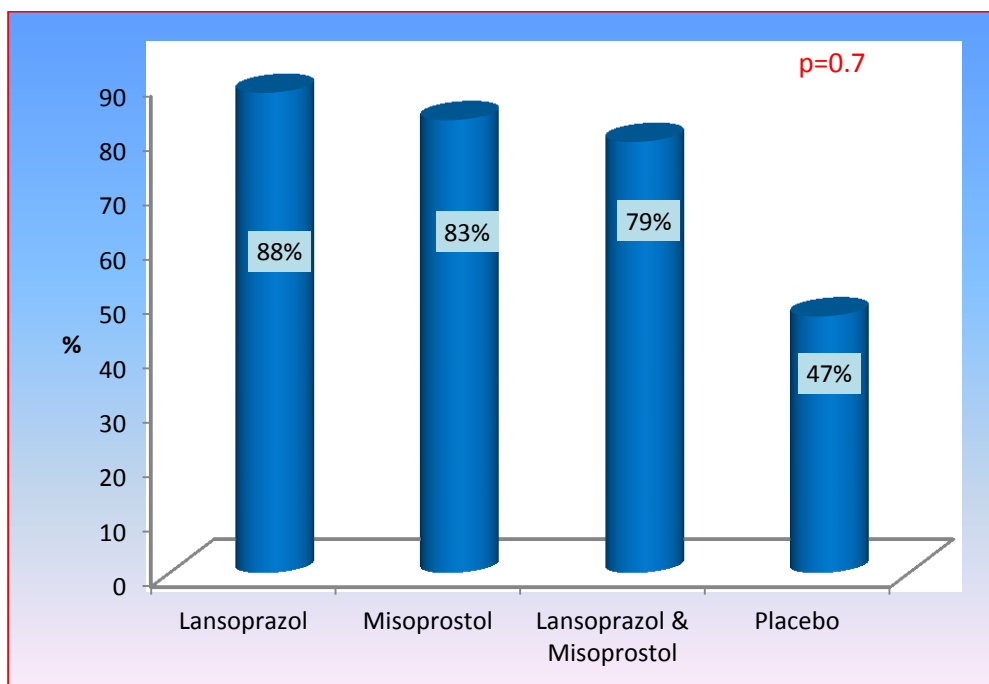


Figura 30 . Doza e Aspirinës



Grafiku 13: Efikasiteti i terapia ne UP

Terapia me misoprostol u konstatua efikase në mos recidivën e ulçerës peptike pas 12 javësh në 93% të të sëmurëve, 82% për lansoprazol dhe placebo 34% të të sëmurëve ($p<0.01$)



Grafiku 13: Frekuenca e recidivitetit të UD dhe UG sipas trajtimit medikamentoz

Në të dy dozat e lansoprazolit rekurenca e ulçerës gastrike janë më të ulura se placebo, por me të larta se në rastin e misoprostolit, por pa ndryshim statistikisht të rëndësishëm ndërmjet tyre ($p=0.7$)

Në UD dhe UG prevalenca e rekurencës ishte më e ulur se placebo, por nuk ndryshon shumë midis lansoprazolit dhe misoprostolit (88%, 83%, dhe 79% për misoprostol dhe lansoprazole [30 mg dhe 15 mg], respektivisht, vs. 47% për placebo). Rreth 10% e të sëmurëve nën trajtim me misoprostol e ndërprejnë mjekimin për shkak të efekteve anësore. [83]

Kapitulli IV

4.1 . Diskutimi

U.Peptike (Ulçera gastrike, Ulçera duodenale) është një sëmundje që prek miliona njerëz. Llogaritet 10% e kostove shëndetsore në sëmundjet digjестive. Prevalenca e UP nga NSAIDs është 7%. Rreziku i komplikimeve të rënda të lidhura me përdorimin e NSAIDs, si hemoragji gastrointestinale ose perforacion është 2-4 herë më i lartë se në të sëmurët që nuk i përdorin. Përqindja e të sëmurëve që paraqet komplikacione nga përdorimi i NSAIDs shkon 1-1,5% në vit me një rrezik të vdekshmërisë prej 0.13%. Përdorimi disa herë i tyre rrit riskun për ulçer gastrike. Moshë më e rekuar është mbi 65 vjeç ku rrezikshmëria rritet 3-5 herë. [1, 2, 3, 28, 72] Në studimin tonë u konstatua se prevalenca e ulçerës peptike ishte 11% [95% interval besimi (CI) 6.3–15.1%], incidence pas tre muajsh ishte 7% (95% CI 2.4–11.8%). Ndërsa prevalenca e *H.pylori* ndryshon nga një vend në tjetrin, nga standarti i përgjithshëm i jetesës në një rajon të caktuar, nga ndotja e mjedisit, uji i përdorur, nga faktorët bakterialë dhe gjenetik. Në vëndet në zhvillim, prevalenca është 20-50%. Ndërsa, në Shtetet e Bashkuara Prevalenca e *H. pylori* është ~30%. Infeksioni nga *H.pylori* ka rënë më shumë se 50% në krahasim me vitin 1950, ku ka pasur një nivel të lartë të infeksionit 80%. Rreth 10% e amerikanëve në moshë < 30 vjeç janë të kolonizuar me këtë bakter. Sipas studimeve është parë një ulje e incidencës për UP që vjen si pasojë e çrrënjësjes së *H.pylori* në sajë të antibiotikoterapisë treshe + PPI, përmirësimit të kushteve të jetesës. [1, 11, 36, 86] Në Shqipëri prevalenca e *H. pylori* është 70,7%. Në studimin tonë frekuenca e *H. Pylori* paraqet një trend linear në rritje me rritjen e grupmoshës. Rritja e prevalencës së *H. pylori* varet me rritjen e moshës, kjo vjen kryesisht si pasojë e efekteve bashkjetuese të organizmit me bakterin, flagellat e bëjnë të lëvizshëm duke e bërë të jetojë në thellësi nën shtresën e mukusit. Ai përdor një molekulë adezive e cila bashkëngjitet qelizave epiteliale ku pH është thuajse neutral. Penetron në lëngun intraqelizor invadon gjëndrat gastrike dhe kanalikulat e qelizave parietale prodhon cytotoxin që mund të luaj një rol në patogjenezën e sëmundjes, sekreton ureazë e cila prodhon amoniak, dhe e mbron nga mjedisi acid i stomakut. Në nivel hormonal kemi uljen e prodhimit të Somatostatinës nga qelizat D. Nivel i ulët i somatostatinës rrit nivelin e gastrinës të çliruar nga qelizat G e cila shkakton hypergastrineminë. [42, 53, 84] Kjo stimulon prodhimin acid nga qelizat parietale duke shkaktuar ulçeracoin të mëtejshëm. Bakteri stimulon një gastrit kronik duke provokuar një reagim inflamator lokal. Në nivel qelizor: *H. pylori* paraqet genin cagA dhe vacA. Geni i cagA ngacmon, demton qelizat epiteliale duke përfshirë, reagimin qelizor, apoptozis. Geni vacA prodhon një proteinë që formon pore, e cila ka efekte të shumta dëmtoese të epitelit si: rrit përshkueshmërinë e qelizës, dëmtim të mikronutrientëve, indukon citolizën epiteliale, shkakton mbrojtjen imunitare duke dëmtuar indin. Infeksioni me *H. pylori* rrit riskun për UP. [1, 2, 3, 84] Në studimin tonë për UD 18.5% 95% CI 2.3-

149.4, mosha mbi 65vjeç dhe UG (OR 3.3, 95% CI 1.3 -8.7). Gjithashtu rezultoi se 68 të sëmurë (49 F, 72% dhe 19 M , 28 %) rezultuan pozitiv për prezencën e *H. Pylori*.

Në studimin tonë u konstatua rrishtja për UP ishte i lartë për moshat > 65, $p < 0.003$, kjo u vërtetua me metodën; Elisa sanduiç; nga serum i individëve u përcaktuan IgG, IgM e *H.pylori*, urea breth test, dhe me antigenin në fece .

Në studimin tonë incidenca rritet përkatësisht me rritjen e moshës, për UD 2.9% dhe për UG 1.6% dhe 0.04% për ulçerën e kombinuar respektivisht. Në vendet e zhvilluara rënia e sëmundshmërisë me ulçer nga *H.pyiori* ka ndodhur në të njëjtën kohë që përdorimi NSAIDs dhe LDA është shtuar. Të dhënat e fundit tregojnë një rënie të sëmundshmërisë në moshat e reja, por vërehet rritje në moshat mbi 65 vjeç e lidhur me prezencën e *H.pyiori* dhe përdorimin e NSAIDs dhe Aspirinës. Ulçera duodenale prek moshat e mesme nga 30-50 vjeç. NSAIDs ushtrojnë efektet e tyre farmakologjike nëpërmjet frenimit cikloksigenazës (COX) , një enzimë e cila lejon shndërrimin e acidit arachidonic të prostaglandinës, substancave që kontrollojnë një numër të proceseve fisiologjike. [27, 32, 79]

NSAIDs shkaktojnë reduktimin e bikarbonatit në mukozën e stomakut dhe pengojnë sintezën e prostaglandinave të cilat ndihmojnë në mbrojtjen e mukozës së stomakut. Dëmtimi i mukozës gjithashtu ndodh edhe si pasojë e takimit topikal (vendi i takimit) me NSAIDs. Aspirina dhe NSAIDs janë acide të dobët fillimisht në një formë jo të jonizuar lipofilike, në momentin kur gjenden në brendësi të mjedisit acid të stomakut në këto kushte migrojnë përmes membranave lipide të qelizave epiteliale, duke shkaktuar dëmtimin e qelizave sapo ngecin ndërmjet qelizave ku dhe kthehen në një formë të jonizuar. [2, 82, 88] NSAIDs gjithashtu ndryshojnë sipërfaqen e shtresës mukozale, duke i bërë të mundur shpërhapjen e H^+ dhe pepsinës, duke shkaktuar një dëmtim të mëtejshëm të qelizës epiteliale. Dhe preparatet e kapsuluara apo të veshura bartin gjithashtu riskun e ulçeracioneve peptike. Ndërveprimi midis *H. pylori*-t dhe NSAIDs në patogjenezën e PUD, është kompleks.

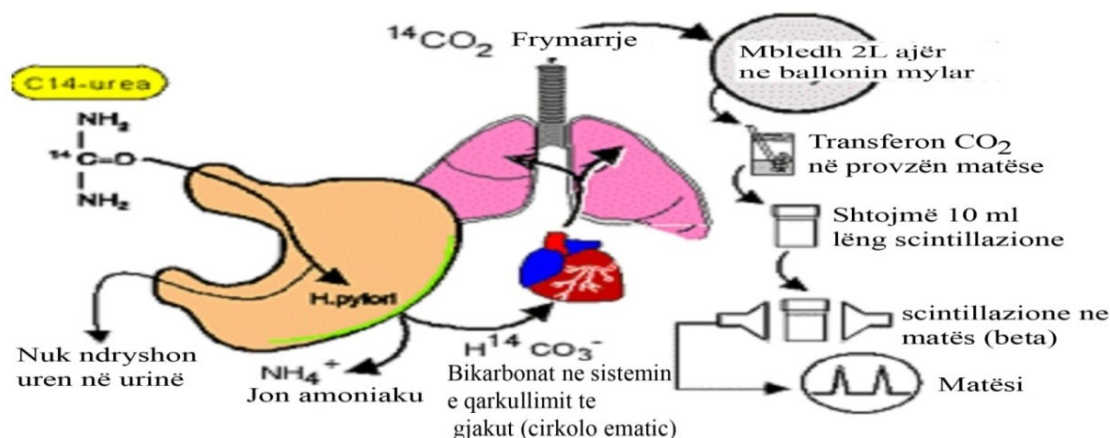


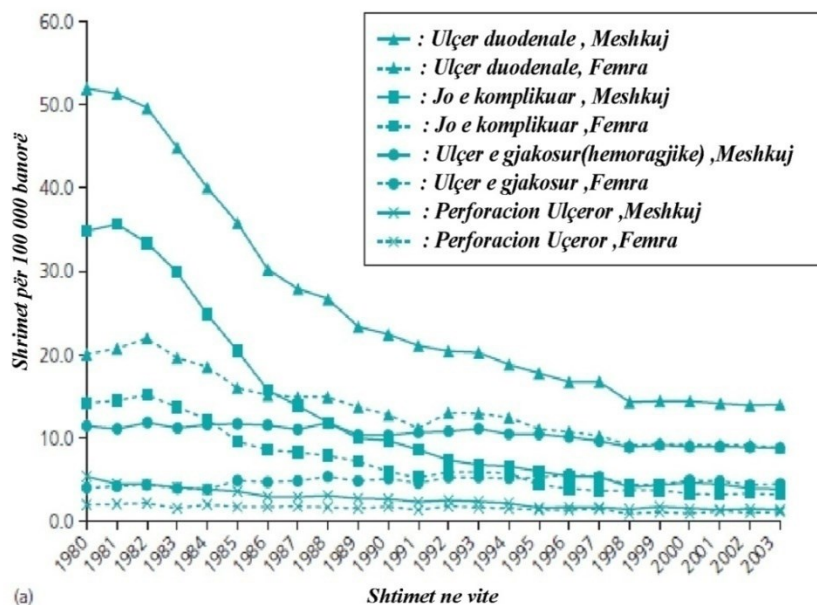
Figura 31 . Testi Frymarrjes me Ure (C₁₄ Urea Breath Test)

Disa studime mbështesin konkluzionin se secili nga këto faktorë agresivë është i ndërvarur dhe sinergik me faktorët e riskut për ulçer peptike dhe ndërlikime të tilla si hemoragji gastrointestinale. Për shembull, çrënjosja e *H. pylori*-t redukton gjasat për ndërlikime gastrointestinale tek individët me nivel të lartë rrezikshmërie. [1, 2, 8, 53, 64]

Të dhënat në Shtetet e Bashkuara për vitet 1970-1990, tregojnë një rënie të shtrimeve në spital të pacientëve më UP, të njëjtin rezultat japin dhe të dhënat nga Britania e Madhe, Holanda, dhe Danimarka. [2] Kjo tregohet edhe në grafikët e mëposhtëm të cilët na japin një paraqitje të shtrimeve në Holandë për vitet 1980 – 2003 për ulçer gastrike e duodenale.(Figura 32)

Aspirina rrit riskun për ulçer peptike, pasi në doza të larta është antiinflamator i fuqishëm, rrit kohën e hemoragjisë, shkakton një hemoragji sipërfaqësore dhe erozion . Në një studim 4-vjeçar me më shumë se 3400 pacientë të cilët u vrojtuan në lidhje me dozën ditore të aspirinës, rezultuan këto probleme. Pacientët u ndanë në tre grupe : ata që merrnin 300 mg/ditë aspirin, ata që merrnin 1200 mg/ditë dhe placebo. Në këtë studim u vu re me rritjen e dozës së aspirinës rriten dhe ndërlikimet si hemorragjia gastro-intestinale [18, 27, 45, 48]. Për më tepër të dhënat treguan që një dozë e aspirinës prej 300 mg/ditë e vlefshme për profilaksinë vaskulare është e lidhur në mënyrë sinjifikative me komplikacionet gastro-intestinale. Risku nga përdorimi profilaktik i Aspirinës është studiuar me kujdes në shumë raste, risku relativ i hemoragjisë shkon nga 2.3 në 6.4 me dozën ditore të aspirinës nga 75mg në 1200mg. Në studimin tonë rrishtu relativ për UP tek përdoruesit e aspirinës në dozën 75mg është 2.9 95% CI, 2.3, 3.6 për dozat 150-300mg varion nga 3.0 95% CI, 1.9 , 4.6. Risku relativ varet dhe nga kohëzgjatja e mjekimit, Nga 1-30 ditë të dhënat na japin 2.4 95% CI, 1.2- 4.8, për një përdorim nga 31- 180 ditë 3.3 95% CI, 2.2 - 5.1, për një përdorim nga 181- 365 ditë 2.8 95% CI, 1.7- 4.7, dhe mbi 365 ditë 2.8 95% CI, 2.2 - 3.5. Studimet tregojnë se përdorimi i NSAIDs në mënyrë të përsëritur çon në një rritje të rriskut të UP 3-4 herë në moshat 50-

65 vjec. Simtoma të ulçeracionit gastrointestinal shfaqen 2% – 4% në pacientët e trajtuar për 6 muaj me NSAIDs ose LDA.



Trendi i shtrimeve ne
spital ne Holande
a) Ulçera duodenale
b) Ulçer gastrike

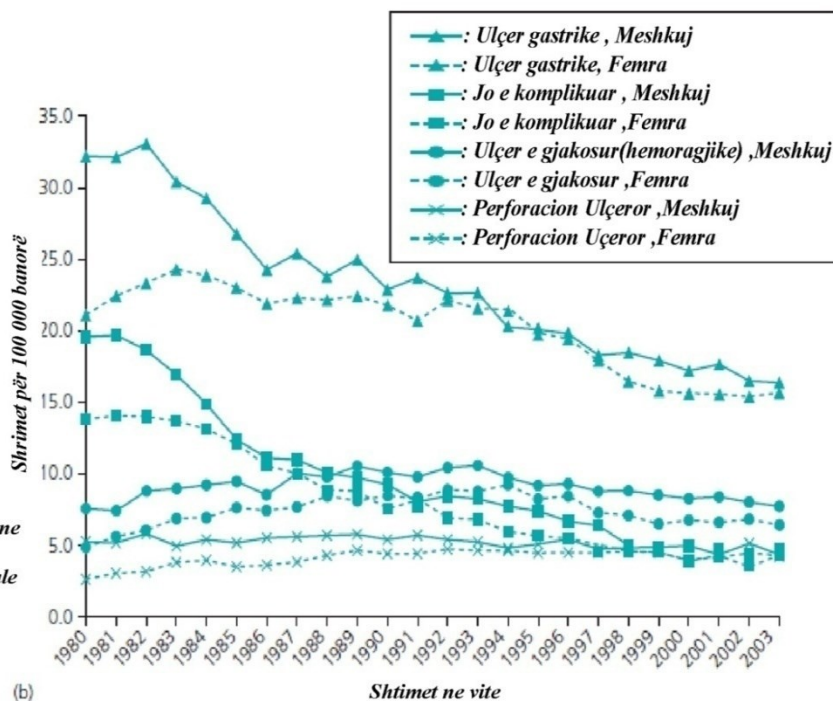


Figura 32 : Të dhënat e hospitalizimeve 1980 - 2003

Në studimin tonë u konstatua risku relativ nga përdorimi i NSAIDs i cili rezultoi 2.6 për doza të ulura dhe 4.9 në doza mesatare, ndërsa në përdorurit në doza të larta 5.6 për UG dhe 3.1 për UD kjo varet dhe nga lloji i NSAID të përdorur. Sipas studimeve Risku relativ i UG është: I ulët: 1) nga Ibuprofeni është 2.0, nga Diclofenaku 4.2. 2) I imesëm: 2) nga naprokseni 9.1, nga Indometacina është 11.3, Piroksikami 13.7. 3) I lartë 3) ketoprofeni 23.7, Azapropazoni 31.5. Dalja në treg i COX-2 selektiv çoi në uljen e vëmëndjes për shumë kohë që brenda grupit NSAIDs tradicional jo selektiv ekzistojnë ndryshime të mëdha për sa i përket toksicitetit gastrointestinal të cilët mund të ishin shfrytëzuar për parandalimin e sëmundjeve gastrointestinale. Tabela përmbledh disa nga studimet më të rëndësishme të cilat tregojnë qartë se si dy principet aktive (ibuprofene dhe naproxene) janë më të sigurt se analogët e tyre, dhe se si dy të tjerët (piroxicam dhe indometacina) karakterizohen nga një toksicitet më i lartë. [45, 52, 62]

Rëndësia klinike dhe epidemiologjike e këtyre të dhënave është edhe më e evidente në qoftë se merren në konsideratë përdorimi dhe reziku relativ. Në një studim në Angli janë marrë rreth 2431 raste dhe është vlerësuar rrisku relativ i lidhur me secilin NSAIDs duke zëvendësuar medigamentet e rekomanduara nga mjeku, të cilido NSAIDs me ibuprofen, principi aktiv i cili ka më pak toksicitet gastrointestinal. Me një dozë 2,4 g/d do të ulej numri i rasteve të rënda gastrointestinale nga 2431 në 695 në vit. Në qoftë se përdorej ibuprofen me një njesi më të vogël, 1,2g/d ose një NSAID tjetër i sigurt në të njëjtën mënyrë, do të kishte shumë mundësi që numri i rasteve gastrointestinale do të ishte shumë i ulët. [45, 61, 63]

I njëjti arsyetim është bërë dhe në rastin e aspirinës (LDA) me dozë të ulët. Numri total i rasteve gastrointestinale të shkaktuara nga LDA në vit është 753, në qoftë se LDA në profilaksi kardiovaskolare përshkruhej nga mjeku një dozë 75 mg në ditë, e cila është plotësisht e efikase, numri i rasteve do të ulej në 445 në vit dhe vdekjet nga 87 në 51. Edhe pse këto llogaritje janë vetëm teorike në bazë të dhënave epidemiologjike, po në bazë të këtyre të dhënave, është e mundur të pohosh se një strategji klinike e bazuar në NSAIDs më pak toksik, kur pacienti nuk i pergjigjet këtij analgjeziku të thjeshtë, duke u zëvendësuar me një tjetër analgjezik në dozën më të vogël të mundshme, mund të parandalojë një pjesë të mirë të ulçerave të komplikuar duke krijuar në strategji për tu ndjekur. [12, 71, 89] Në studimin tonë UP u konstatua në 6.2% të të sëmurëve, nën trajtim me LDA për profilaksi në sëmundjet kardiovaskulare, UG u konstatua në 5,3 % dhe UD në 0.9% të rasteve. Risku për komplikacione ulçeroze rritet në rastet e përdorimit të kombinuar të dy preparateve anti-inflamatorë jo-steroidë, NSAIDs dhe LDA. Përdorimi i njëkohshëm i aspirinës me NSAIDs tek pacientët me predispozicion gjenetik mund të luajë një rol në zhvillimin e komplikacioneve të ulçerës. Brezi i tretë i pacientëve me ulçerë peptike janë tre herë më të rrezikuar të zhvillojnë një ulçerë; megjithatë, roli potencial i bakterit të *H. pylori* është një faktor kyç. Gjithashtu dhe grupi i gjakut O dhe A është konsideruar si faktor gjenetik risku për diatezë peptike. Megjithatë, *H. pylori* në mënyrë preferenciale lidhet me antigjenet e grupit O të gjakut dhe dyfishojnë rrezikun për hemorragji por kjo mund të lidhet edhe me dozën e aspirinës. [1, 3, 50] Në studimin tonë në të sëmurët që u trajtuan me NSAID dhe LDA dhe me histori familiare u shoqëruan me risk të lartë për UP OR (95% CI) 3.62 (1.06–12.27), 6.6 (1.84–23.62), 3.06 (1.12–8.40), dhe 9.68 (1.64–57.18).

Ka rreziqe GI dhe për një dozë të ulët aspirine. Kjo është treguar edhe në 2 studimet e

mëposhtëme, i pari është një analizë e 24 studimeve rastësore kontrolli .

Ku incidenca e episodeve hemoragjike GI vjetore , ishte rreth 0.6 % me placebo dhe se ajo u rrit në 1.1% në grupin aspirinë me dozë të ulët . Një studim i dytë në shkallë të gjerë i cili trajtonte një popullatë me një numër të konsiderueshëm në Danimarkë. [11, 51, 45]

Grupi i personave që nuk merrnin aspirinë ose NSAIDs dhe që nuk kanë sëmundje të njohur GI. Rreziku bazë për zhvillimin e një hemoragjie në tërësi, e popullsisë ishte rreth 0,25%. Ajo u rrit pak më shumë se dy herë në 0.6% në mesin e atyre që morën vetëm aspirinë. Kur një NSAID është shtuar në përdoruesit e aspirinës , incidenca vjetore u rrit përsëri më shumë se 2 -fish në 1.4%. Disa studime kanë treguar se aspirina enterike nuk është më e sigurt se aspirina e thjeshtë.

Përmbledhja 1

Hemoragji e sipërme GI në përdoruesit e LDA (dozë e ulët aspirinë)

Analizë jo e plotë (periudha e ndjekjes 28 muaj)

- Placebo : 0.6 % incidenca vjetore
- Aspirina : 1.1 % incidenca vjetore

Studimi në Danimarkë për 5-vjetë

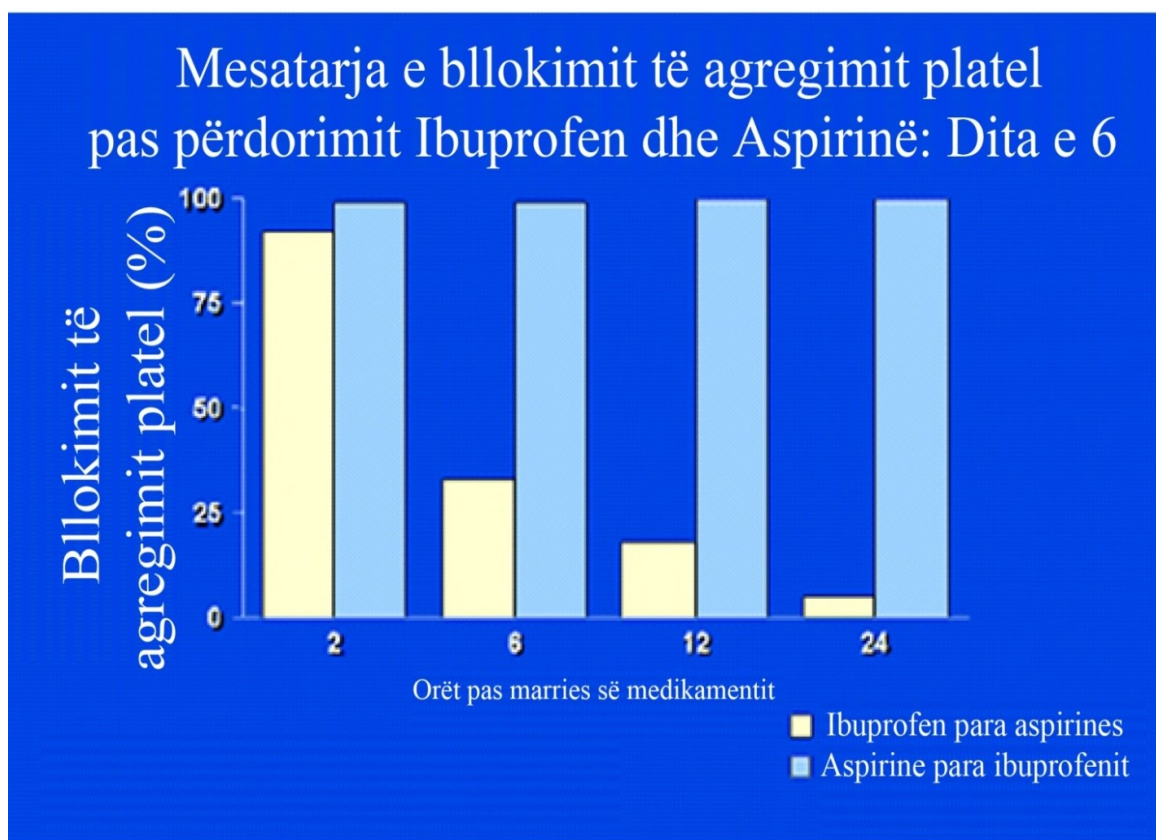
- Jo përdorues të Aspirinës ,NSAIDs : 0.24 % incidenca vjetore
- Përdorues vetëm të aspirinës : 0.6 % incidenca vjetore
- Aspirinë + NSAIDs : 1.4 % incidenca vjetore
- Aspirin e veshur enterike = aspirin e thjeshtë

Lidhja midis aspirinës dhe NSAIDs është studjuar nga Catella – Lawson. [45] U egzaminua ndalimi i agregimit të trombociteve, në përdorues të kombinimeve të ndryshme. Këta individë morën kombinime të një doze të acetaminophen me aspirinë, ibuprofen me aspirinë , dhe rofekoksib me aspirinë, diclofenak me aspirinë. Pas 6 ditësh , studiuesit analizuan gjakun e këtyre pacientëve në lidhje me agregimin e trombociteve. Kur aspirina është marrë 2 orë më parë se ibuprofeni, nuk ka pasur efekt të rëndësishëm në agregimin e trombociteve. Nëse, nga ana tjetër, pacienti mori ibuprofen 2 orë para aspirinës , trombocitet u grumbulluan normalisht. Aspirina nuk është në gjendje për të bllokuar grumbullimin e trombociteve. Në studimet në të cilat pacientët morën 600 mg ibuprofen 3 herë në ditë, kjo nuk kishte rëndësi nëse aspirina është marrë para dozës fillestare të ibuprofen ose pas - aftësia e agregimit në trombocitet në këta pacientë ka

ndjekur më afër trendin ibuprofen - para - aspirinës se trendin aspirina - para - ibuprofen . Studiusit gjithashtu pane dhe efektet e kombinimeve u gjet se rofecoxibi dhe Acetaminophen nuk kishin efekt mbi aftësinë e aspirinës për të parandaluar grumbullimin e trombociteve . [45, 58, 59, 63]

Diklofenaku ka pasur shumë pak efekt për të ndikuar në aftësinë aspirinës për të parandaluar trombocitet . Kështu, në përgjithësi, duhet të shmangim përdorimin së bashku të aspirinës dhe NSAIDs konvencionale.

Përmbledhja 2

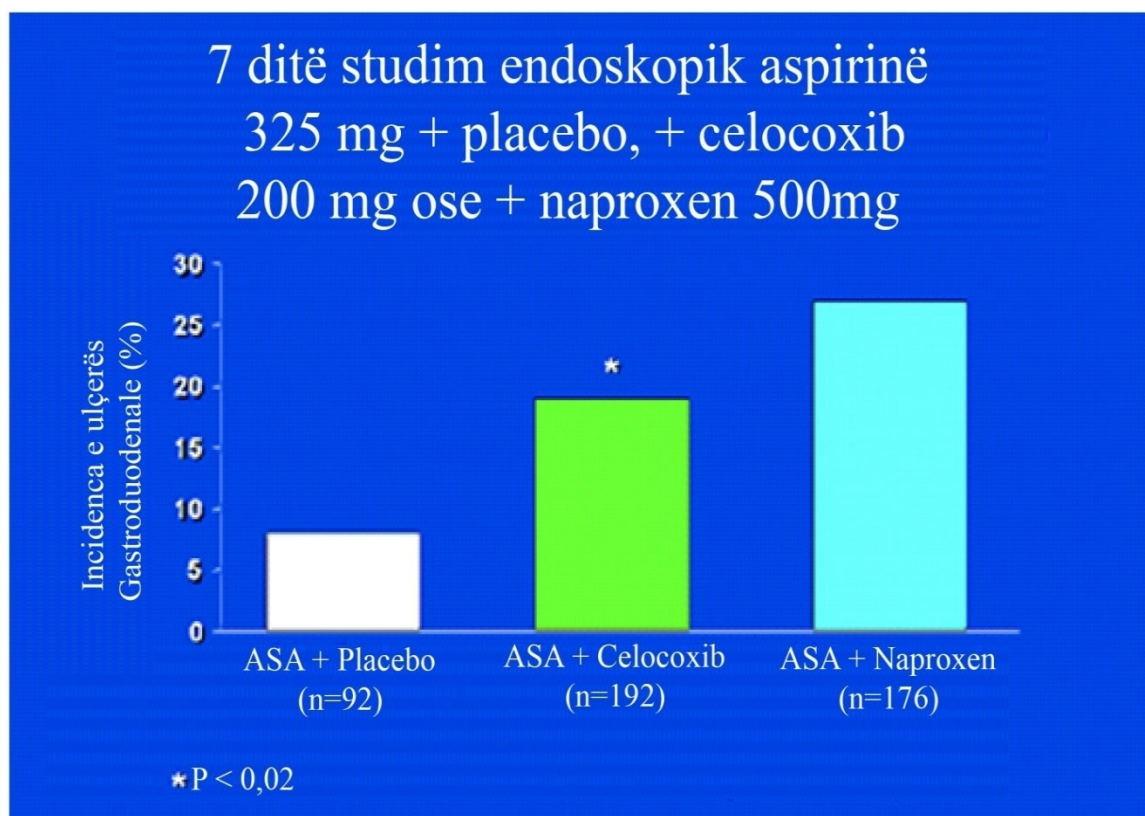


Studimet tregojnë se kur një NSAIDs i është shtuar plus një doze të ulët aspirine, rreziku për një komplikacion GI është rritur nga 2 – 4 herë . Një pyetje e diskutueshme, dhe disi e pasigurt është, "Kush është efekti GI e një COX-2 frenues specifike në një pacient që merr dozë të ulët aspirine ?" Kjo ka pasur shumë interes kohët e fundit, dhe vetëm disa studime kanë filluar të na japin një ide të përgjigjes për këtë pyetje. Studimi ishte një test 7-ditore endoskopik me pacientë e caktuar plotësisht në mënyrë rastësore në 3 trajtimet: aspirina plus placebo, aspirina plus një COX-2 frenues specifike, ose aspirina plus naproxen. [9, 19, 31, 54] Këto rezultate tregojnë se aspirina plus një COX-2 frenues

specifike rezultoi një zhvillim në mënyrë të konsiderueshme të ulçerës, dhe nuk mund të japë efektshmëri.

Nga ana tjetër aspirinë plus naproxen është në mënyrë të konsiderueshme më e keqe se aspirina plus celekoksib. Kjo e dhënë është publikuar në revistën e Gastroenterologjisë në Kanada.

Përmbledhja 3



Një studim i bërë në vitin 2004 në Kanada, (DDW) studim i bazuar sipas të dhënave të Quebec . [50] Studiusit vlersuan efektet e COX - 2 frenues specifike përkundëjt NSAIDs tradicional në pacientët mbi 65 vjeç të cilët gjithashtu marrin dozë të ulët aspirine . Analiza e tyre përcaktoi raportin rrezik për marrjen e një NSAID 1.0 , kjo ishte dhe referenca . Ata që marrin COX - 2 frenues specifik kishin një rrezik më të ulët për zhvillimin e komplikacioneve gastrointestinale. Nëse ne shikojmë në intervalin e besueshmërisë prej 95%, të dy numrat janë nën 1.0, kështu që ky rezultat është i rëndësishëm. Kur shtohet një COX- 2 frenues plus aspirinë, ne shohim se rritet incidenca, por nuk është shumë e ndryshme nga vetëm NSAID. Rezultatet e marra nga studimet endoskopike tregojnë se: Incidenca e komplikacioneve gastrointestinale në ato pacientë që marrin një COX - 2 frenues specifike plus aspirinë është në nivel të një NSAID të vetëm . Raporti rrezik për një NSAID plus aspirina shkon deri në 1.6, që është, natyrisht, në mënyrë të konsiderueshme më e keqe se vetëm për një NSAID. Kur është krahasuar një COX - 2 frenues specifike plus aspirinë përkundëjt NSAID jo selective plus

aspirinë, u pa se COX - 2 frenues plus aspirinë ka shumë më pak komplikime të tilla si hemoragji dhe perforacion .

Deri tani të dhënat klinike dhe endoscopike sugjerojnë se kur merret COX - 2 frenues specifike dhe aspirine në dozë të ulët, incidenca e komplikimeve gastrointestinale shkon në rritje në mënyrë të konsiderueshme, por kur një NSAIDs i shtohet dhe aspirinë, incidenca shkon dhe më shumë.

Përmbledhja 4

Frenuesit specifikë COX-2 ndaj NSAIDs në pacientët e moshës së tretë përdorues të dozave të ulëta aspirine

Shtime në spital për hemoragji GI ose perforacion
Studim retrospektiv të database të Quebec

Mjekimi	Raporti Hazard (95% CI)
Vetëm NSAID (151553 R,s)	1.0 (referencë)
Frenues specifik të COX-2 (515773 R,S)	0.6(0.5 - 0.8)
Frenues specifik të COX-2 + ASA (100283 R,S)	0.9 (0.6 - 1.2)
NSAID + ASA (24600 R,s)	1.61(1.02 - 0.8)
Frenues specifik të COX-2 + ASA Ndaj NSAID + ASA	0.6 (0.3 - 0.8)

Është e qartë se PPI duhet të jepen në pacientët të cilët janë duke marrë dozë të ulët aspirine dhe gjithashtu ka një nga faktorët e rrezikut GI të përmendur më lart. Duke marrë një NSAID plus dozë të ulët aspirine është një faktor rrisht. Duke marrë NSAIDs është një faktor rrisht që rrit mundësinë e gjakrrjedhjes nga 2-fish në 4-fish. [1, 21, 45, 49, 50] Një PPI nuk do të jetë e nevojshme në një pacient i cili nuk ka faktorë rrisht, por që është duke marrë aspirinë në dozë të ulët plus një COX-2 frenues specifike. Kjo do të ishte përafërsisht e barabartë me marrë një NSAID vetëm, dhe një pacient pa faktorë të tjerë të rrisht nuk do ti përshkruhet bashkë-terapi kur të marrë një NSAID vetëm.

Në përfundim LDA në dozë të ulët 75 mg ose 100 mg në ditë është e rekomanduar për parandalimin dytësor, që do të thotë një pacient i cili ka probleme kardiovaskulare të tilla

si infrakt. Dozë e ulët aspirine gjithashtu duhet të jetë e dobishme në parandalimin primar, të paktën në pacientët të cilët janë në rrezik të lartë.

Aspirina duhet të jepet vetëm kur rreziku kardiovaskular, të përcaktuar nga një masë si, *Framingham Risk Score* prevalon mbi riskun gastrointestinal. [45, 50]

Rrisku për hemoragji GI nga aspirina është më pak se 1%, dhe rreziku shtesë është ndoshta i rendit nga 0.33% në 0.5 % mbi këtë bazë. Në studimin tonë UP u konstatua në 6.2% të të sëmurëve nën trajtim me LDA për profilaksi në sëmundjet kardiovaskulare UG u konstatua në 5.3% dhe UD në 0.5% të rasteve. Në konstatuam 7.7% të të sëmurëve me anamneze për UP, 17.3% ishin duhanpirës dhe 12.7% ishin konsumues të alkolit dhe rezultatet ishin statistishtë të rëndësishëm ($p < 0.02$). *H. Pylori* u konstatua në 38.5% të të sëmurëve. Endoskopia u realizua edhe në mungesë të simptomave në 50.4% të të sëmurëve, dhimbjet epigastrike u evidentuan në 8.8%, djegje retrosternale në 4.9%, distendim abdominal 3.9%, hemoragji në 7.4% dhe anorexi e disfagi, 3.5 dhe 5.3 % respektivisht. Tek meshkujt incidenca ulçerës në pacientë që marrin një COX - 2 frenues specifike plus aspirinë është pothuajse i njëjtë si në ata që të marrin një NSAID jospesifik vetëm. Incidenca është, më e ulët se ajo e lidhur me një NSAID plus aspirinë. Së fundi, frenuesit e pompës protonike duhet të përdoren për të ulur rrezikun e komplikimeve të ulçerës gastrointestinale rekurente e lidhur me dozë të ulët aspirine dhe të përshkruhet në pacientë që kanë faktorët e rrishtit gastrointestinal. Për përdoruesit e NSAIDs, historia e mëparshme për ulçer peptike rrit riskun për patologji gastro-intestinale. Studime të ndryshme kanë treguar se përdoruesit e NSAIDs me një histori të dispepsisë, ulçer peptike e pakomplikuar ose ulçer hemorragjike kanë një risk më të lartë të ndërlikimeve ulçeroze. Pirja e duhanit apo konsumi i alkoolit tek pacientët që marrin LDA rrishtin riskun për komplikacione në patologjitë e sipërme gastro-intestinale. Incidenca e hemorragjisë ulçeroze dhe perforacionit rritet në qoftë se NSAIDs merren së bashku me antikoagulantët apo kortikosteroidet. [27, 39, 89] Në studimin tonë ndërlikimet hemorragjike u konstatuan në 39% të të sëmurëve që trajtohen edhe me anticoagulate. Në analizen univariate përqindja e të sëmurëve me UP që janë nën trajtim me antikoagulantë doli në shifrat (28.6% vs. 9.0%; OR, 3.53; 95% CI, 1.20 – 10.36). Në analizën multivariate të pershtatur për moshën dhe gjininë (OR, 5.88; 95% CI, 1.19 – 28.99, dhe për hemoragji gastrointestinale në të sëmurët me LDA ishte 2.6 rritet në 5.6 në të sëmurët që trajtohen me NSAIDs. Gjithashtu faktorët patogjenetikë të palidhur me *H. pylori* dhe NSAIDs në sëmundjet acido peptike si pirja e duhanit janë përgjegjës në patogjenezën e PUD. Nga studimet është zbuluar se jo vetëm duhanpirësit shfaqin ulçer më shpesh në krahasim me personat jo-duhanpirës, por duhanpirja duket se ul edhe ritmin apo nivelin e shërimit, prish ekuilibrin e reagimit ndaj terapisë dhe rrit komplikacionet që lidhen me ulçerën sic janë perforacionet. [1, 2, 3, 7, 8, 28] Mekanizmi përgjegjës për prezencën e lartë të ulçerës tek duhanpirësit është ende i panjohur. Teoritë kanë identifikuar faktorë si, zbrazja e përmbajtjes gastrike, prodhimi në rënie i bikarbonatit,

rreziku i lartë për t'u infektuar nga *H.pylori*, duhanpirja gjeneron radikale të lira të cilat janë të dëmshme për mukozën e stomakut.

Stresi psikologjik mendohet se kontribuon për PUD, por studimet që shqyrtojnë rolin e faktorëve psikologjikë në patogjenezën e saj kanë gjeneruar rezultate kontradiktore.

Megjithatë, PUD shoqërohet me disa tipare të personalitetit (neuroticizmi), këto tipare të njëjta janë gjithashtu të pranishme dhe tek individët me dispepsi jo-ulçeroze (non ulçer dyspepsia NUD) dhe çrregullime organike si dhe çrregullime të tjera funksionale. Dieta mendohet gjithashtu se luan një rol në sëmundjet peptike.

Disa ushqime mund të shkaktojnë dispepsi, por nuk ekzistojnë studime bindëse për të treguar një lidhje midis formimit të ulçerës dhe një diete specifike. Çrregullimet kronike specifike kanë treguar se kanë një lidhje të fortë të PUD me : (1) mastocitoza sistemike, (2) sëmundjet kronike pulmonare, (3) sëmundjet kronike të veshkave, (4) cirrozat, (5) nefrolitiazat, dhe (6) deficienca e α_1 - antitrypsin, të shoqëruara me (1) hiperparathyroidism (2) sëmundjet e arterieve koronare (3) polycythemia vera dhe (4) pankreatiti kronik. [1, 26] Pavarësisht nga prania e faktorëve dëmtues, ulçerat peptike zhvillohen si pasojë e një çekuilibrimi midis mbrojtjes/riparimit mukozal dhe faktorëve agresive. Prania e sëmundjeve të tjera në të njëjtën kohë (çrregullim kardiak, diabet mellit) duhen marrë parasysh si faktorë rreziku, dhe nuk janë të gjitha të ndjekura nga shenja të dukshme (shumica bazohen nga analiza të cilat nuk marrin parasysh ndryshimet midis faktoreve të shumtë dhe patologjive të njëkohshme), por duhet gjithsesi të vleresohen me vëmendje, duke pasur kujdes para se të fillohet të bëhet një trajtim me NSAIDs. Lidhja me një NSAID jo selektiv dhe një PPI ul rrezikun e dëmtimit gastrointestinal në paciente të tillë dhe duhet konsideruar një mënyrë e rakomanduar tek pacientët me rrezik komplikimi. Në studimin tonë të dhënat treguan se tek pacientët me Diabet melitus është konstatuar një përqindje më e lartë e të sëmurëve me UP sesa në ata pa diabet 42.9% vs. 16.5%, $P = 0.024$). Përdorimi i misoprostolit (200 μ g) ose një PPI, bllokuesit H_2 në doza të larta (famotidine, 40 mg) kanë treguar disa rezultate premtuese në parandalimin e ulçerave dhe shërimit, e dokumentuar me anë të metodës endoskopike, megjithëse PPI-të janë superiore. Bllokuesit e fuqishëm të COX-2, celecoxib dhe rofecoxib, janë shumë herë më të mirë se bllokuesit standart të COX-2 , duke çuar në eliminimin e dëmtimit gastrik dhe duodenal, të jetë i krahasueshëm me placebo. [2, 32] Përdorimi i tyre çoi në shtimin e rasteve kardiovaskulare dhe u tërhoqën nga tregu. Më shumë kujdes u bë kur studimi CLASS demonstruan një avantazh celecoxibs në parandalimin e komplikacioneve GI në rastet e përdorimit të aspirinës në doza të ulëta. Prandaj, terapia e mbrojtjes gastrike duhet në rastet e individëve që marrin bllokues COX-2 dhe profilaktikun e aspirinës. [45, 82] Për të demonstruar dobhtë e bllokuesve COX-2 dhe PPI-ve në rastet e dëmtimeve gastrointestinale , është eksperimentuar tek individët apo personat që kanë një rrezik mesatar; është e paqartë nëse arrihet i njëjti përfundim, tek pacientët me rrezik të lartë.

Për shembull, përdorimi i kombinuar i varfarinës dhe bllokuesit COX-2 shkaktojnë një gjakrrjedhje gastrointestinale të ngjashme me gjakrrjedhjet e vëzhguara tek pacientët që marrin NSAIDs joselektivë.

Problemi kardiovaskular që shkaktohet nga përdorimi i tyre bëri që këta elementë të hiqen nga tregu dhe të rishikohen terapitë protektive gastrike gjatë përdorimit të NSAID-ve. [2, 36] Një grup udhëzimesh ndaj përdorimit të tyre e publikuar nga Kolegji Amerikan i Gastroenterologjisë jepet në tabelë e mëposhtme. [36]

Tabela 4.8 : Udhëzimi për terapinë me NSAIDs.

	Jo/Rezik gastrointestinal të ulët nga përdorimi NSAIDs	Rezik gastrointestinal të konsiderueshëm nga përdorimi NSAIDs
Jo rrezik kardiovaskular (jo përdorim të aspirinës)	NSAIDs tradicional	Coxib ose NSAID tradicional + PPI ose misoprostol
Rreziku kardiovaskular (me aspirinë)	NSAIDs tradicional + PPI ose misoprostol në qoftë se rreziku gastrointestinal justifikohet nga gastroprotektorët	Një medikament gastroprotektor mund të shtohet në një recetë me NSAIDs

Misoprostoli është medikamenti i parë i aprovuar për parandalimin e ulcërës së shkatuar nga NSAIDs. Studimet mbi pacientë që përdorin NSAIDs së bashku me misoprostolin u pa se kishim një ulje të incidencës së ulcërës të konsiderueshme krahasuar me përdoruesit e NSAIDs dhe Placebo. Studime në pacientë që vuanin nga osteoartriti, artriti reumatoid treguan që misoprostoli ishte sinjifikativ më i mirë se placebo, sukralfatet, ranitidina për prevencionin e ulcërës së shkatuar nga NSAIDs. [61, 83, 86] Një sërë studimesh të tjera kanë treguar se misoprostoli është më efektiv se receptorët antagonistët e H_2 . Një studim tjetër ka treguar se terapitë e shoqëruara me misoprostol kanë ulur incidencën e ulcërës duodenale në 53 % dhe atë gastrike në 74%, krahasuar me placebo. Një studim tjetër që ka krahasuar dozën standarte të misoprostolit (200 mcg qid) me lansoprazolin PPI (në dozat 15 dhe 30 mg në ditë) ka treguar se 93% të përdoruesve të misoprostolit ishin të mbrojtur nga zhvillimi i ulcërës krahasuar me 80% dhe 83% në përdoruesit e lansoprazolit repektivisht për periudhën 12 javë. Në pacientët që nuk shfaqën ulçerë në 12 javët e përdorimit, u vazhdua me të njëjtën terapi edhe për 12 javë të tjera dhe rezultoi se 43% me placebo, 83% me misoprostolin, 83% me lansoprazolin 30 mg dhe 89 % me lansoprazolin 15 mg nuk kishin shfaqur prezencë të ulcërës. [1, 8, 77] Në të gjithë këto studime u përdor endoskopia për të kontrolluar egzistencën e ulcërës apo të komplikacioneve të tjera gastrointestinale hemoragjike. Në studimin tonë terapia me misoprostol u konstatua efikase në mos recidivën e ulcërës peptike pas 12 javesh në 93% të të sëmurëve, 82% për lansoprazol dhe placebo 34% të të sëmurëve.

Në të dy dozat e lansoprazolit rekurencat e ulçeres gastrike janë më të ulura se placebo, por më të larta se në rastin e misoprostolit.

Në UD dhe UG prevalence e rekurencës ishte më e ulur se placebo, por nuk ndryshon shumë midis lansoprazolit dhe misoprostolit (88%, 83%, dhe 79% për misoprostolin dhe lansoprazolin [30 mg dhe 15 mg], respektivisht, vs. 47% për placebo). Rreth 10% e të sëmurëve nën trajtim me misoprostol e ndërprejnë mjekimin për shkak të efekteve anësore si diarrea. Të gjitha dozat e Misoprostolit ulën ndjeshëm rrezikun e ulçerës kjo e parë me endoskopi pas javës së 4, 8 dhe të 12-ën. Në një rast u konstatua perforacion i Up. Misoprostol 800 ug / ditë ishte më i mirë se në 400 ug / ditë për parandalimin e gjakrrjedhjes në ulcerën gastrike (RR 0.17, dhe 0.39 RR respektivisht, $P = 0,0055$). Një marrëdhënie e tillë nuk është parë në ulcerën duodenale. [3, 10, 83]

Misoprostoli shkaktoi diarree në të gjitha dozat, edhe pse në mënyrë të konsiderueshme më shumë në 800 ug / ditë se në 400 ug / ditë ($P = 0,0012$). Misoprostol gjithashtu ka reduktuar rrezikun e komplikimeve klinike të Ulçerës.

4.2. Konkluzione

Incidenca e UP në pacientët nën trajtim me NSAID është e lartë.

Duhet të merren në konsideratë faktorët e rriskut në pordoruesit e NSAID siç janë :

- Histori të mëparshme me probleme GI, veçanërisht nëse kanë qënë të koplikuara
- Mosha kryesisht mbi 65 vjeç,
- Histori familjare me sëmundje ulçeroze,
- Përdorimi i duhanit i alkolit,
- LDA është gjithashtu një faktor risku, i cili rritet në prezencë të përdorimit të NSAID
- Infeksioni i *Hp* rrit riskun për komplikacione në përdoruesit e NSAID
- Lansoprazoli ul rekurencën e ulçerës peptike në krahasim me placebon, por misoprostoli është më efikas.

4.3 REKOMANDIME

- NSAID gjithmonë duhet të përdoret në dozë të ulët, dhe për një kohë sa më të shkurtër të mundëshme.

- Një NSAID jo-selective të këshillohet për pacientët me risk të ulët CV dhe risk të ulët gastrointestinale .

- Tek pacientët të cilët nuk i kanë faktorët e riskut kardiovaskular, por kanë një risk të mundshëm (para gjakrrjedhjes gastrointestinale ose faktorët e riskut gastrointestinal të shumëfishtë) për toksicitet gastrointestinal të shkaktuar nga NSAIDs, përdorimi i kujdesshëm i bllokuesit COX-2 selektiv dhe shoqërimit të terapisë me misoprostol ose një dozë të lartë të PPI-ve, është i rekomandueshëm.

- Pacientët me rreziqe kardiovaskulare dhe gastrointestinale, të cilët duhet të marrin aspirinë duhet të shqyrtohen për t'iu nënshtruar një terapie pa-NSAID, por nëse kjo nuk është një zgjidhje, atëherë mbrojtja gastrike duhet të merret parasysh.

Çdo pacient, pavarësisht statusit të riskut, i cili është duke u konsideruar për një terapi afatgjatë me NSAIDs tradicional, duhet gjithashtu të merret parasysh kryerja e analizave për *H. pylori* dhe trajtimin e tij nëse rezulton pozitiv.

- Nëse është e mundur në rast të shfaqes së komplikacioneve GI të ndërpritet përdorimi i NSAID.

- Të ndërpritet përdorimi i NSAID deri në shërimin nga ulçera , dhe përdorimi i NSAID mbas kësaj të shoqërohet me një nga PPI.

- Të përcaktohet në mënyrë sa më të saktë diagnoza për praninë e ulçerës nisur nga klinika , testet si ai i ureazës, antigjeni në feçe, endoskopia apo marrja biopsisë.

- Marrja në konsideratë e terapisë profilaktike apo parandaluese tek pacientë mbi 65 vjeç, tek pacientët me histori të mëparshme të ulçerës ose pacientë që marrin shoqërues steroid apo anticoagulant.

BIBLIOGRAFIA:

1. Harrison's Principles of Internal Medicine, 18 Edition (July 21, 2011) Part 14, Chapter 293.
2. Tadataka Yamada, Textbook of Gastroenterology, Fifth Edition , 2009
3. Bashkim Resuli, Skerdi Prifti, Ilir Bibolli, Ilir Kajo, Jovan Basho, Adriana Babameto Gastroenterologjia: shblu 2000 : f 154 - 209
4. Bardhi Çako , Elsa Kone, Xheladin Çeka, Skënder Çiço , Histologjia : Tiranë : SHBLU, 1994
5. Petrit Bare , Sulejman Kodra, Thanas Furera , Fiziologjia Patologjike : Tiranë : SHBLU, 2010
6. Skënder Topi; Ilia Mazniku; Albana Çela; Xheladin Çeka, Kirurgji special : Tiranë : Bota Shqiptare, 2007
7. Yamada's ,Textbook of Gastroenterology : 4th Ed (May 2003)
8. Feldman, Sleisenger & Fordtran's , Gastrointestinal and Liver Disease, 9th ed , chapter 50, 52-53 p 833-840, 861880
9. Tsuyoshi Fujita , Hiromu Ku.tsumi , Tsuyoshi Sanuki, Takanobu Hayakumo, Takeshi Azuma, Adherence to the preventive strategies for nonsteroidal anti-inflammatory drug- or low-dose aspirin-induced gastrointestinal injuries : Published online: 5 March 2013. at Springerlink.com
10. Lee Hooper, Tamara J Brown, Rachel A Elliott, Katherine Payne, Chris Roberts, Deborah Symmons, The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs:: BMJ, :10.1136/ bmj.38232.680567.EB (published 8 October 2004)
11. Enzo Ubaldi, Ignazio Grattagliano Area Gastroenterologica, SIMG, Il danno gastrointestinale da farmaci antinfiammatori non steroidei: prevenzione in Medicina Generale N 1 Febbraio 2012 Rivista della Società Italiana di Medicina Generale
12. AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO, Tossicità gastrointestinale da FANS: quali strategie preventive per ridurla? | BIF XV N.1 2008
13. Durrësi S , Andoni R , Formular Terapeutik . Shtëpia botuese Mësonjtorja , Tiranë 1999 f . 499 , 501-503
14. Ian M. Gralnek, M.D., M.S.H.S., Alan N. Barkun, M.D., C.M., M.Sc., and Marc Bardou, M.D. 2008 *Massachusetts Medical Society*, Management of Acute Bleeding from a Peptic Ulcer: N Engl J Med 2008;359:928-37.

15. Kentaro Sugano, Yoshikazu Kinoshita, Hiroto Miwa, Tsutomu Takeuchi and on behalf of the Esomeprazole NSAID Preventive Study Group: Sugano et al. BMC Gastroenterology 2013, 13:54 <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/13/54>, Safety and efficacy of long-term esomeprazole 20 mg in Japanese patients with a history of peptic ulcer receiving daily non-steroidal anti-inflammatory drugs
16. L. Laine , S. P. Curtis, B . Cryer, A. Kaur & C. P. Cannon , Risk factors for NSAID-associated upper GI clinical events in a long-term prospective study of 34 701 arthritis patients: §: Aliment Pharmacol Ther 2010; 32
17. John L. Wallace , Baillieare's Clinical Gastroenterology , How do NSAIDs cause ulcer disease? Vol. 14, No. 1, pp. 147 + 159, 2000
18. Leksione Universita di Cagliari , Farmaci dell'apparato gastrointestinale (ulcera, reflusso, vomito, diarrea, stipsi)
19. Ingvar Bjarnason MD, Department of Gastroenterology, King's College Hospital, Denmark Hill,London SE5 9RS, UK , Gastrointestinal safety of NSAIDs and over-the-counter Analgesics , 2012 Blackwell Publishing Ltd Int J Clin Pract, January 2013, 67 (Suppl. 178), 37–42
20. Zaim Gashi, Avni Haziri, Aurora Bakalli: Krahasimi i tri protokolleve të bazuara në Pantoprazol në trajtimin e të sëmurëve me ulcerë duodenale M E D I C U S Vol · XI (1) · Qershor 2009
21. V. E. VALKHOFF , E. M. VAN SOEST, M. C. J. M. STURKENBOOM, & E. J. KUIPERS ,Time-trends in gastroprotection with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), §Aliment Pharmacol Ther 31 March 2010
22. www.thelancet.com , Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials : Published online May 30, 2013
23. Tadataka Yamada ; associate editors, David H. , Atlas of gastroenterology / edited by Alpers . . . [et al.]. – 4th ed.
24. Barbara Lee Bass • Carlos Alvarez• Giovanni Maconi : Emorragia acuta del tratto gastroenterico : cassettieramagica.uniroma1.it/.../Capitolo 42
25. Enzo Ubaldi, Ignazio Grattagliano, Il danno gastrointestinale da farmaci antinfiammatori non steroidei: prevenzione in Medicina Generale Area Gastroenterologica, SIMG N. 5 Ottobre 2012 Rivista della Società Italiana di Medicina Generale
26. [www.aslmi1.mi.it/...](http://www.aslmi1.mi.it/) Linee guida per la corretta strategia di prevenzione del danno gastroenterico da farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)

27. Angel Lanas , Monica PoloTomas , 3 , Pilar Roncales 2 , Miguel A. Gonzalez , BSc 4 and Javier Zapardiel , MD 5, Prescription of and Adherence to Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Gastroprotective Agents in At-Risk Gastrointestinal Patients : Am J Gastroenterol 2012; 107:707–714; doi: 10.1038/ajg.2012.13 ; published online 14 February 2012
28. Frank L. Lanza , MD, FACP1 ,2 , Francis K.L. Chan , MD, FRCP, FACP3 , Eamonn M.M. Quigley , MD, FACP4 and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology : Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications Am J Gastroenterol 2009; 104:728 – 738; doi: 10.1038/ajg.2009.115; published online 24 February 2009
29. Luca Pastorelli 2011 , Espressione e ruolo funzionale di interleuchina-33 e del suo recettore, nelle malattie infiammatorie croniche intestinali
30. David Y. Graham, Antone R. Opekun, Field F. Willingham, and Waqar a. Qureshi , Visible Small-Intestinal Mucosal Injury in Chronic NSAID Users : Clinical Gastroenterology and Hepatology 2005;3:55–59
31. Eva M van Soest, Vera E Valkhoff, Giampiero Mazzaglia, Rene´ Schade, Mariam Molokhia, Jay L Goldstein, Sonia Herna´ndez-Dı ´az, Gianluca Trifiro`, Jeanne P Dieleman, Ernst J Kuipers, Miriam C J M Sturkenboom, : Suboptimal gastroprotective coverage of NSAID use and the risk of upper gastrointestinal bleeding and ulcers: an observational study using three European databases Gut Online First, published on June 2,2011
32. ©Editore Zadig via Calzecchi 10, 20133 Milano, Farmacovigilanza: farmaci antinfiammatori non steroidei: Dossier Infad – anno 3, n. 39, Aprile 2008
33. Patric T.Ronaldson : Gastrointestinal Drugs
34. Giuliana Sereni , Lecture note , Studio di efficacia di una strategia terapeutica di eradicazione dell'infezione da Helicobacter pylori ,
35. Riccardo Franchi, Caratteristiche dei reflussi debolmente acidi nella genesi dei sintomi in pazienti con malattia da reflusso gastroesofageo: 2011
36. American International Health Alliance International , Protocol for Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer in Adults : 2004
37. Tetsuo Arakawa, Toshio Watanabe, Tetsuya TanigaWa, Kazunari Tominaga, Yasuhiro Fujiwara, Ken'ichi Morimoto World J Gastroenterol , Quality of ulcer healing in gastrointestinal tract: Its pathophysiology and clinical relevance: 2012 September 21.
38. Dimitri Coumaros and Niki Tsesmeli. World J Gastroenterol. Active gastrointestinal bleeding: Use of hemostatic forceps beyond endoscopic submucosal dissection : 2010 April 28

39. AZIENDA USL N° 6 PALERMO Commissione Multidisciplinare per la Elaborazione Linee Guida Aziendali 2006, L'APPROCCIO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO nel paziente con malattie Acido-correlate :
40. MARAMAI, CHIARA 2011, Ruolo del gene NAG-1 (NSAID Activated Gene) negli effetti dei farmaci inibitori di ciclo-ossigenasi sul processo di guarigione dell'ulcera gastrica
- 41 . Elena Oliveri 2008 , Profilo di efficacia, effetti collaterali ed interazioni dei diversi PPI : Analisi comparativa alla luce dei dati di letteratura.
42. : Dr. Andrea Favara , L'ulcera gastroduodenale , 2010
43. Prof Giovanni Luca. Farmacologia dei farmaci per ulcera peptic : 2012
44. Calam & Baron, Malattie gastriche e duodenali acido-correlate , *BMJ* 2001
45. Gregory K. Buller, MD, FACP; Loren A. Laine, MD , Use OF Aspirin For Cardiovascular Prophylaxis: A Case-Based, Multidisciplinary Consultation, *Medscape MULTISPECIALTY October 9, 2013*
46. Hawkey CJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Gastroenterology* 2000.
47. Lanza FL, A Guideline for the Treatment and Prevention of NSAID-Induced Ulcers, *Am J Gastroenterol* 1998; 93 : 2037 - 2046.
48. AO della Provincia di Pavia A.S.L PAVIA Servizio di Farmacia Ospedaliera P.O. Oltrepo' U.O.C. Governo , Raccomandazioni per il buon utilizzo dei farmaci inibitori della secrezione acida gastrica con particolare riguardo agli inibitori di pompa protonica . Assistenza Farmaceutica 2009
- 49 . J. P. GISBERT & J. M. PAJARES , Systematic review and meta-analysis: is 1-week proton pump inhibitor-based triple therapy sufficient to heal peptic ulcer : *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 795–804.
50. A. Rostom, P. Moayyedi, R. Hunt , Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks , *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* Volume 29, Issue 5, p. 481–496, March 2009
51. Ozkan S , Durukan P , Senol V , Vardar A , Torun E , Ikizceli I Bratise Lek Listy Upper gastrointestinal system hemorrhage in the emergency department : 2011; 112
52. Jjy Sung , Ri Russell , N Yeomans, Fkl chan , Sl Chen ,Km Fock, Kl Goh , P Kullavanijaya , K Kimura , Cs Lau , J Louë , J Sllano, G Triadiafalopulos , Sd Xiao and Peter Brooks G Triadiafalopulos , Non -Steroidal anti - inflammatory drug toxicity in the upper gastrointestinal tract : *Journal of Gastroenterology and Hepatology* (2000) 15 G 58 - G 68

53. Savarino V, Mela GS, Zentilin P, Lapertosa G, Bisso G, Mele MR, Pivari M, Mansi C, Vigneri S, Celle G. Histological and functional recovery in patients with multifocal atrophic gastritis after eradication of *Helicobacter pylori* infection . Ital. J.Gastroenterol. Hepatol. 1999; Jan- Feb; 31 (1): 4 – 8.
- 54 . Vaukonen M, Sipponen P, Helske T, Kaariainen I, Harkonen M. Low serum gastrin – 17. Predicts long – segment Barret’s oesophagis. Presentation at the Finnish Medical exhibition Helsinki , Finland Jan 4 -8 2004.
55. El Omar EM, Karin O, Murray LS, El-Nujumi A, Wirrz A, Gillen D et al. Increased prevalence of the precancerous changes in relatives of gastric cancer patient: critical role of *Helicobacter pylori*. Gastroenterology 2000; 118 -: 22 – 30.
56. Knight T, Wyatt J, Wilson A, Graves S, Newell D, Hengels K et al. *Helicobacter pylori* gastritis and serum pepsinogen levels in a healthy population: development of a biomarker strategy for gastric atrophy in high risk groups. Br. Cancer 1996; 73: 819 – 824.
57. Annibale B, Negrini R, Caruana P, Lahner E, Grossi C, Bordi C, Delle Fave G. Two-thirds of atrophic body gastritis patient have evidence of *Helicobacter* infection . *Helicobacter* 6: 225 – 233.
58. John W. D. McDonald, Andrew K. Burroughs, Brian G. Feagan , Evidence-Based Gastroenterology and Hepatology, 2008 , p 117-138
59. Anastasios Konstantinidis, Vassilis Valatas, Vassilis Ntelis, Vassilis Balatsos, Ioannis Karoumpalis, Athanasios Hatzinikolaou, Spilios Manolakopoulos, Irene Vafiadis, Athanasios Archimandritis, Nikolaos Skandalis , Endoscopic treatment for high-risk bleeding peptic ulcers: a comparison of epinephrine alone with epinephrine plus ethanolamine.
60. Chutima Pramoolsinsap , Practical Approach in Managing NSAID Risks: GI and CV
61. Jacky van Schoor, MPharm. An update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal risk. South African Family Practice 2014; 56(4):9-12
62. Shiotani A, Sakakibara T, Yamanaka Y et al. The preventive factors for aspirin – induced peptic ulcer: Aspirin ulcer and corpus atrophy. J. Gastroenterol 2009 ; 44 717- 25
63. Ali A et al: Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. Am J Med 122:896, 2009
64. Amieva M, El-Omar E: Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. Gastroenterology 134:306, 2008

65. Atherton J, Blaser M: Coadaptation of *Helicobacter pylori* and humans: Ancient history, modern implications. J Clin Invest 119:2475, 2009
66. Cover T, Blaser M: *Helicobacter pylori* in health and disease. Gastroenterology 136: 2009
67. Fox JG, Wang TC: Inflammation, atrophy, and gastric cancer. J Clin Invest 117:60, 2007
68. Jones R et al: Gastrointestinal and cardiovascular risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am J Med 121:464, 2008
69. Juhász M et al: Current standings of the proton pump inhibitor and clopidogrel co-therapy: Review on an evolving field with the eyes of the gastroenterologist. 81:10, 2010
70. Juurlink D: Proton pump inhibitors and clopidogrel: Putting the interaction in perspective. Circulation 120:2310, 2009
71. Lanas A: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase inhibition in the gastrointestinal tract: A trip from peptic ulcer to colon cancer. Am J Med Sci 338:96, 2009
72. Lanza F et al: Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. Am J Gastroenterol 104:728, 2009
73. Malfertheiner P et al: Peptic ulcer disease. Lancet 374:1449, 2009
74. Metz D, Jensen R: Gastrointestinal neuroendocrine tumors: pancreatic endocrine tumors. Gastroenterology 135:1469, 2008
75. Schubert M, Peura D: Control of gastric acid secretion in health and disease. Gastroenterology 134:1842, 2008
76. Wu C et al: Early *Helicobacter pylori* eradication decreases risk of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. Gastroenterology 137:1641, 2009
77. Francis K.L. Chan, M.D., Jessica Y.L. Ching, M.P.H., Lawrence C.T. Hung, M.D., Vincent W.S. Wong, M.D., Vincent K.S. Leung, M.D., Nelson N.S. Kung, M.D., Aric J. Hui, M.D., Justin C.Y. Wu, M.D., Wai K. Leung, M.D., Vivian W.Y. Lee, Pharm.D., Kenneth K.C. Lee, Ph.D., Yuk T. Lee, M.D., James Y.W. Lau, M.D., Ka F. To, M.D., Henry L.Y. Chan, M.D., S.C. Sydney Chung, M.D., and Joseph J.Y. Sung, M.D., Ph.D: Clopidogrel versus Aspirin and Esomeprazole to prevent Recurrent Ulcer Bleeding , N Engl J Med 2005; 352:238-244
78. Evidence-Based Gastroenterology and Hepatology THIRD EDITION :John WD McDonald,Andrew K Burroughs,Brian G Feagan, M Brian Fennerty 2010
79. Saeed Hamid, Javed Yakoob, Wasim Jafri, Shanul Islam, Shahab Abid, Muhammad Islam ,Frequency of NSAID Induced Peptic Ulcer Disease : Vol. 56, No. 5, May 2006

- 80.** David Y. Graham, Naurang M. Agrawal, Donald R. Campbell, Marian M. Haber, Cyndy Collis, Nancy L. Lukasik, BSN; Bidan Huang, , Ulcer Prevention in Long-term Users of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: <http://archinte.jamanetwork.com/> on 05/22/2014
- 81.** J Weil, M J S Langman, P Wainwright, D H Lawson, M Rawlins, R F A Logan, T P Brown, M P Vessey, M Muphy, D G Colin-Jones, Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drug : (*Gut* 2000;46:27–31)
- 82.** Virginia Poole Arcangelo, Andrew M. Peterson , Pharmacotherapeutics for Advanced Practice: A Practical Approach, Volume 536 edited by 2nd Edition 2006
- 83.** Rostom A, Dube C, Wells GA, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, McGowan J, Lanas , Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers (Review) A Copyright © 2011 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.
- 84.** Aleksandra Sokic-Milutinovic, Vera Todorovic, Tomica Milosavljevic, Marjan Micev, Neda Drndarevic, Olivera Mitrovic , Gastrin and antral G cells in course of Helicobacter pylori eradication: Six months follow up study : *World J Gastroenterol* 2005;11(27):4140-4147
- 85.** Miles C. Allison, M.D., Allan G. Howatson, M.B., Caroline J. Torrance, M.B., Frederick D. Lee, M.D., and Robin I. Russell, M.D., Ph.D. , Gastrointestinal Damage Associated with the Use of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs , *N Engl J Med* 1992; 327:749-754
- 86.** Kaçe Baushi , evidentimi i rasteve me H. Pylori për periudhën 2013-2014 në rrethin e Elbasanit , Proceedings of the 7-th International Multidisciplinary Conference on Medical Specialties , 06 - 07 Qeshor 2015 , ISBN978-9928-114-61-7 p : 59-63
- 87.** Note sull'impiego dei farmaci PPI in gastroprotezione ed in terapia , AUSL di Ferrara 2006
- 88.** F, Rossi V. Rossi “Farmacologia”
- 89.** Goodman Gilman A. Le basi farmacologiche della Terapia , Milano , McGraw-Hill 2012