

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI

Əlyazması hüququnda

**MİELOMANIN GEDİŞİNİN, MÜALİCƏSİNİN VƏ YANAŞI
GEDƏN XƏSTƏLİKLƏRİN PERİFERİK KÖK HÜCEYRƏ
TOPLANMASINA TƏSİRİNİN ÖYRƏNİLMƏSİ**

İxtisas: 3232.01 - Hematologiya və qanköçürmə

Elm sahəsi: Tibb

İddiaçı: **Valeh Tarıverdi oğlu Hüseynov**

Fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi almaq üçün
təqdim edilmiş dissertasiyanın

A V T O R E F E R A T I

Bakı-2021

Dissertasiya işi 2015-2020-ci illər ərzində Azərbaycan Tibb Universitetinin Tədris-terapevtik klinikasının Hematologiya şöbəsində və Ankara Universitetinin Tibb fakültəsinin (AUTF) Hematoloji bölməsində yerinə yetirilmişdir.

Elmi məsləhətçi: tibb elmləri doktoru, professor
Gülnarə Məhəmmədəli qızı Nəsrullayeva

Rəsmi opponentlər: tibb elmləri doktoru, professor
Əliheydər Ağaaləkbər oğlu Rəhimov


tibb elmləri doktoru, professor
Tulin Tuğlu Fırathılar

tibb elmləri doktoru
Eldor Cəsur oğlu İsxakov

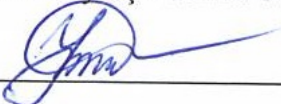
Azərbaycan Respublikasının Prezidenti yanında Ali Attestasiya Komissiyasının Azərbaycan Tibb Universitetinin nezdində fəaliyyət göstərən BED 2.27/4 Dissertasiya Şurası Adil oğlu Pənahov



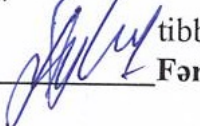
Dissertasiya Şurasının sədri:


tibb elmləri doktoru, professor
Yaqub Ziyəddin oğlu Qurbanov

Dissertasiya Şurasının elmi katibi:


tibb üzrə fəlsəfə doktoru, dosent
Törə Akif qızı Sadıqova

Elmi seminarın sədri:


tibb elmləri doktoru, professor
Fərhad Yusif oğlu Talıbov

İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

Problemin aktuallığı. Çoxsaylı Mieloma (ÇM), monoklonal yüngül və ağır zəncir proteinlərin sintezinə yol açan plazmatik hüceyrələrin bədxassəli xəstəliyi olub, müasir təbabətin öz həllini axtaran ən vacib problemlərindən biridir. Belə ki, mieloma nisbətən az təsadüf olunan bədxassəli xəstəlik olmasına baxmayaraq, bütün dünyada onunla xəstələnmə hallarının sayına görə qan xərçəngləri arasında ilk yerlərdən birini tutur. Ədəbiyyat məlumatlarına əsasən bu xəstəlik bədxassəli hematoloji xəstəliklərin 10-15%-ni, bütün xərçəng xəstəliklərinin isə 1%-ni təşkil edir. Hər il dünyada təxminən 86000 ilk dəfə diaqnoz qoyulmuş xəstə aşkar olunur ki, bunların da təxminən 47000-ni kişi, 39000-ni isə qadınlar təşkil edir və bu göstəricilər ilbəil artır. Bununla bərabər hər il təxminən 63000-dən çox insan bu xəstəlikdən dünyasını dəyişir ki, bu da xərçəng xəstəliyindən ölənlərin 0.9-2%-ni təşkil edir¹. Hazırda autoloji periferik kök hüceyrələrinin (APKH) köçürülməsi ÇM xəstəliyinin müalicəsində ən əsas yerlərdən birini tutmaqda davam edir². Son illərdə kök hüceyrələrinin toplanmasına təsir edən digər faktorların daha ətraflı öyrənilməsi istiqamətində elmi araşdırmalar davam edilir³. Gimema işçi qrupu mieloma xəstələri üçün CD34⁺ hematopoetik kök hüceyrələrinin toplanmasının uğursuzluğunun qarşısının alınması üçün yeni bir risk şkalası hazırlamışdır. Bu şkalaya diaqnoz qoyulan vaxtda sitopeniyalar, yaş, aparılan müalicələr və onların toksiki təsirləri daxil edilmişdir. Bizim klinikamızda və Ankara Universitetinin Tibb fakültəsinin hematoloji bölməsində aparılan tədqiqatlar ÇM zamanı böyrək çatışmazlığının, periferik neyropatiyanın və digər faktorların

¹ Dickran K. Multiple myeloma epidemiology and survival, a unique malignancy // *Semin Oncol.* 2016 Dec; 43(6): 676–681.

² Anderson K.C., Alsina M., Atanackovic D. et al. NCCN Guidelines insights: Multiple myeloma // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.*, 2016, v.14, (4), p.389–400.

³ I M Ghobrial¹, A Dispenzieri, K L Bundy, D A Gastineau, S V Rajkumar et al, Effect of thalidomide on stem cell collection and engraftment in patients with multiple myeloma, *Bone Marrow Transplant* 2003 Sep;32(6):587-92.

APKH mobilizasiyasına və toplanmasına təsiri araşdırılmışdır⁴⁴. Lakin bu faktorlarla bərabər yanaşı gedən digər xəstəliklərin (şəkərli diabet, arterial hipertoniya) və yeni dərman preparatlarının APKH toplanmasına təsiri hələ də ətraflı öyrənilməmişdir. Beləliklə yuxarıda sadalananları ümumiləşdirərək belə bir qənaətə gəlmək olar ki, ÇM-in müalicəsində hər il yeni kəşf olunmuş dərman preparatlarının tətbiq edilməsi, PKHT texnikasının təkmilləşdirilməsi və onların mobilizasiyasına təsir edən faktorların araşdırılması ilə bərabər standart müalicə üsulu olan YDKT-dən sonra APKH transplantasiyasının tətbiq edilməsi bütün dünyada olduğu kimi ölkəmizdə də çox aktual bir problem olaraq qalır.

Tədqiqatın məqsədi

ÇM zamanı şüa və ilkin kimyəvi terapiyanın aparılmasından sonra APKH-nin mobilizasiyasına və toplanmasına təsir edən faktorların araşdırılmasından, həmçinin mobilizasiya rejiminin və müalicə taktikasının optimallaşdırılmasından ibarətdir.

Tədqiqat zamanı qarşıya qoyulan vəzifələr

1. Respublikamızda ÇM-nin immunoqlobulin tiplərinin, protein zəncirlərinin xəstəliyin gedişinə və PKHT-na təsirinin öyrənilməsi;
2. Müxtəlif variantlı ilkin kimyəvi terapiyanın və rast gəlinən genetik mutasiyaların ÇM-nin gedişinə və PKHT-na təsirinin müəyyən olunması;
3. Yanaşı gedən xəstəliklərdən ŞD-in və hipertoniya xəstəliyinin ÇM-nin gedişinə və AKHT-na təsirinin araşdırılması;
4. ÇM müalicəsində tətbiq olunan yeni dərmanların (velcade, talidomid, lenalidomid) PKHT-na təsirinin araşdırılması;
5. Alınan nəticələr əsasında daha effektiv və səmərəli müalicə taktikasının alqoritminin hazırlanması.

Tədqiqatın elmi yeniliyi

Azərbaycanda ÇM xəstəliyinin immunoqlobulin tiplərinə və

⁴⁴ M. Beksaç, O. İlhan, G. Gurman ve ark. Multiple Myeloma olgularında, çevre kanından hematopoietik kök hücre toplanmasında olumsuz rol oynayan iki etken: tanıdaki sitopeni ve eşlik eden diyabetes mellitus varlığı. Turkish J of Hematology, 2014; abst/ 0696; SS-059; p51-52.

protein zəncirlərinə görə rast gəlinməsi, kliniki-immunoloji xüsusiyyətləri, genetik mutasiyaları öyrənilib və onların xəstəliyin gedişinə təsiri araşdırılıb. KT ilə birlikdə genetik translokasiyaların kök hüceyrələrin toplanmasına təsiri müəyyən olunub. Yanaşı gedən xəstəliklərdən ŞD və AH ÇM kliniki gedişinə və PKHT təsiri öyrənilib. Aparılmış müxtəlif variantlı ilkin KT-ni, həmçinin yanaşı gedən xəstəlikləri nəzərə almaqla daha effektiv müalicə taktikasının alqoritmi hazırlanıb.

Elmi işin praktik əhəmiyyəti

Tədqiqatın nəticələri YDKT aparılması məqsədilə yetərli sayda kök hüceyrə toplanmasına təsir göstərən yanaşı gedən xəstəliklərin və digər faktorların təsirinin müəyyən olunması üçün böyük əhəmiyyət kəsb edəcəkdir. ÇM xəstəliyi zamanı yanaşı gedən xəstəlikləri nəzərə almaqla fərdi effektiv müalicə protokollarının tərtib olunması optimal müalicə taktikasının işlənilib hazırlanmasında böyük praktiki əhəmiyyət kəsb edəcəkdir. Tədqiqatın nəticələri gündəlik hematoloji və onkoloji tədqiqatlar, eləcə də müvafiq tədris-metodik vasitələrin hazırlanması üçün mühüm praktiki əhəmiyyətə malik olacaqdır.

Dissertasiya materiallarının aprobasiyası

Dissertasiyanın nəticələri Avrasiya Hematoloji Kongresi (oktyabr 2017, İstanbul, Türkiyə) və Azərbaycan Hematoloji Mütəxəssislər Beynəlxalq Konqresində (22 may 2019, Bakı, Azərbaycan) məruzə olunmuşdur. Dissertasiyanın əsas müddəaları 10 elmi işdə öz əksini tapmışdır. Alınmış nəticələr müəllifin 6 jurnal məqaləsində 2 elmi tezisdə verilmiş, 2 elmi-praktiki konfransının yekun toplusunda nəşr olunmuşdur. Dissertasiya mövzusunda, dissertasiya tədqiqatının müdafiəsi üçün Azərbaycan Respublikası Ali Attestasiya Komissiyası tərəfindən tövsiyə olunan, nəzərdən keçirilmiş 10 nəşr dərc edilmişdir.

Dissertasiyanın struktur və həcmi

Dissertasiya işi 135 səhifədə yazılmış, giriş, ədəbiyyat icmal, tədqiqatın materialı və metodları, müəllifin şəxsi tədqiqatları, alınmış nəticələrin müzakirəsi fəsilələrindən, nəticələr, praktiki tövsiyələr və ədəbiyyat siyahısından ibarətdir. Dissertasiya 7 şəkil və 22 cədvəllə illüstrasiya olunmuş, 206 ədəbiyyat mənbəyindən istifadə edilmişdir.

TƏDQIQAT İŞİNİN MATERIAL VƏ METODLARI

Tədqiqat işi Azərbaycan Tibb Universitetinin Tədris-Terapevtik klinikasının hematologiya şöbəsində, Mərkəzi Klinikada və Ankara Universitetinin Tibb fakültəsinin (AUTF) hematoloji bölməsində aparılmışdır. İşin gedişi ərəfəsində Azərbaycanda 101, AUTF hematoloji və sümük iliği transplantasiyası bölmələrində isə müalicə almış 138 xəstə araşdırılmışdır. Müayinə olunmuş xəstələrdə xəstəliyin diaqnozunu qoymaq, bu və ya digər orqan və sistemlərin fəaliyyətini qiymətləndirmək, eyni zamanda mieloma xəstəliyi üçün xarakterik olan dəyişiklikləri aşkar etmək üçün biokimyəvi analizlər aparılmışdır

Klinik-laborator müayinə metodları. Qanın ümumi və biokimyəvi analizləri. YDKT və bundan sonra APKHT aparmaq üçün göstərilən kliniki parametrlər: xəstənin yaşı, cinsi, Salmon Durie ktiteriyalarına görə ilk diaqnoz qoyulduğu tarixdən keçən vaxt, xəstəliyin mərhələsi, monoclonal proteinin tipi, əvvəlcədən aparılmış (induksiyaedici və mobilizasiyaedici) müalicə, PKHT-nın nəticələri, APKH köçürülməsindən əvvəl və sonra xəstənin statusu, transplantasiya olunmuş CD34⁺ hüceyrələrin sayı, hematoloji dəyişikliklərin göstəriciləri, saxlayıcı müalicə və aparılmış müalicənin toksiki təsirləri ətraflı araşdırılmalıdır. Mieloqramma (trepanobiopsiya)- sümük iliği hüceyrələrinin quruluşunun xüsusiyyətlərinin öyrənilməsidir.

İmmunofenotipləndirmə - axın sitometriyası (flow cytometry - FCM). Multiparametrlı immunofenotipləndirilmə CD56, CD19, CD138 (CD38) və CD45-ə qarşı monoklonal anticislərlə aparılmışdır.

Toplanmış 50.000 “events”in (nüvəli hüceyrə sayı) FACS Canto II sitometr cihazında (*BD Bioscience, San Jose, CA, USA*) analizi aparılmışdır. CD138 marker ilə yan işıq paylanmasına görə skaterqram pəncərəsində plazmatik hüceyrələr ayrılmışdır və bundan sonra CD138+ (müsbət) hüceyrələrin populyasiyasında CD56, CD19 və CD45 təyin edilmişdir.

Həm neoplazmatik, həm də reaktiv plazmatik hüceyrələr eyni zamanda aşkarlanıbsa, onda şiş hüceyrələri üçün CD138(+) / CD56(-)

ya da (+) / CD19(-) / CD45(-) təyin edilir. Reaktiv plazmatik hüceyrələr isə CD138(+)/ CD56(-) ya da (+) / CD19(+)/ CD45(-). Kök hüceyrələrin (CD34+) bir dəfə transplantasiya üçün optimal sayı $4-55 \times 10^6$ hüç/kg, sümük iliynin tutması üçün isə minimal say 2.5×10^6 hüç/kg hesab edilir⁵.

Kök hüceyrə Aferezi (toplanması). Aferez proseduru Therumo BCT (Japan) cihazlarında xəstənin müvafiq hazırlığından sonra aparılır. Xəstəyə kök hüceyrə mobilizasiya üçün hazırlama rejimi olaraq KT ilə birlikdə və ya təkbaşına GSF (neupogen) 5mg/kg 5 gün s.c inyeksiya edilir. 3-5-ci günlərdə periferik qandan kök hüceyrə (CD34+) sayı baxılır. Uyğun olduğunda xəstə Aferez cihazına qoşulur⁶. Aferez proseduru 2-3 saat davam edir. Xəstədən 1 dəfəyə 2 autotransplantasiya üçün kök hüceyrə toplanırsa yaxşı, 2-3 dəfəyə kafi, 2-3 prosedura 1 dəfə transplantasiya üçün toplanırsa az, 1 dəfəyə toplanmırsa uğursuz toplama hesab edilir.

Abbott molecular, Vysis-Abbott protocol ilə fluorescence in situ hybridization (FISH). Vysis Abbott hazır kommersia sınaq dəstləri: 13q34, CCND1/CEP, IGH/CCND1, IGH/CCND1, IGH/FGFR3, IGH/MAF, 13(13q14), 13(13q14), 13q34, CCND1 (11q13), D13S25(13q14.3), D13S319 (13q14.3), IGH Break Apart, IGH/BCL2 Dual Fusion Translocation, IGH/CCND1 Dual Fusion Translocation, IGH/FGFR3 Dual Fusion, IGH/MAF Dual Fusion, MDM2, TP53 (17p13.1) (Abbott molecular, USA).

Instrumental müayinə üsulları. Rentgenoloji müayinə ocaqlı və ya diffuz osteoporoz əlamətləri aşkar etməyə imkan verir. Qeyd etmək lazımdır ki, rentgenoqrafiya zamanı kontrast maddələrdən istifadə etmək olmaz. Belə ki, kontrast maddələrin tərkibində olan yod mieloma hüceyrələrin sintez etdiyi zülallarla həll olmayan

⁵ Demirer T, Buckner CD, Gooley T, Appelbaum FR, Rowley S, Chauncey T, Lilleby K, Storb R, Bensinger WI. Factors influencing collection of peripheral blood stem cells in patients with multiple myeloma. Bone Marrow Transplant 1996;17(6):937-941.

⁶ [Kristina Hölig](#), [Michael Kramer](#), [Frank Kroschinsky](#) et al., Safety and efficacy of hematopoietic stem cell collection from mobilized peripheral blood in unrelated volunteers: 12 years of single-center experience in 3928 donors, Blood (2009) 114 (18): 3757–3763.

komplekslər əmələ gətirir ki, bunlar böyrəkləri çox zədələyir və kəskin böyrək çatışmazlığına gətirib çıxarır. Spiral kompyuter tomoqrafiyasının köməyi ilə sümüklərdə dağılma ocaqlarını, yumşaq toxumaların şişini, sümüklərin və fəqərə sütununun deformatsiyaları ayırd olunmuşdur. Ümumiyyətlə tomoqrafiya sümüklərdə olan zədələnmə ocaqlarını müəyyən etməyə və mieloma xəstəliyinin yayılmasını qiymətləndirməyə imkan verir.

Materialın statistik işlənmə metodları. Tədqiqatın gedişində alınmış bütün rəqəm göstəriciləri müasir tövsiyələr nəzərə alınmaqla statistik təhlil olunmuşdur. Qruplardakı göstəricilər variasion sıraya düzülmüş və hər bir variasion sıra üçün orta hesabi göstərici (M), bu göstəricilərin standart xətası (m), minimal və maksimal xətaləri hesablanmışdır. Alınan nəticələr cədvəllərdə $M \pm m$ şəklində göstərilmişdir. Bundan əlavə müayinə qruplarında müxtəlif göstəricilər arasında saflılığını müəyyən etmək üçün korrelyasiya analizi aparılmışdır. Bu məqsədlə korrelyasiya əmsalı hesablanmış və alınmış nəticənin dürüslüyünü müəyyən etmək üçün Z-Fişer çevirməsindən istifadə olunmuşdur. Z kəmiyyətini qiymətləndirmək üçün t_z əmsalı müəyyənləşdirilmişdir. Alınmış t_z əmsalı Stüdentin t-meyarlar cədvəlində n-2 sərbəstlik dərəcəsinə uyğun sərhəd qiymətləri ilə müqaisə olunaraq, asılılığın statistik dürüslüyü qiymətləndirilmişdir. Bütün hesablamalar EXCEL elektron cədvəlində aparılmış, nəticələr cədvəllərdə və diaqramlarda cəmləşdirilmişdir. Azərbaycanda və Türkiyədə ÇM diaqnozu ilə müalicə almış 239 xəstə tədqiqata cəlb olunmuşdur. Tədqiqatın məqsədinə müvafiq olaraq, xəstələr immunoqlobulinlərin tiplərinə və yüngül zəncirlərin növünə əsasən aşağıda göstərilən qruplara bölünmüşdür:

- İmmunoqlobulin A
- İmmunoqlobulin G
- İmmunoqlobulin D
- Yüngül zəncir xəstəliyi
- Qeyri-sekretor

Yanaşı gedən xəstəliklərə görə isə xəstələr aşağıda göstərilən qruplara bölünəcəklər:

- Şəkərli diabeti olanlar
- Arterial hipertoniya olanlar

Əsas qiymətləndirmə kriteriyaları: İgA və İgG tipli xəstələrin ilkin KT-ya cavabları Beynəlxalq Mieloma İşçi Grupunun (İMWG) müalicəyə cavab və residiv kriteriyaları əsasında qiymətləndiriləcəkdir⁷. ÇM zamanı müxtəlif gen mutasiyalarının (del 13q, t (11; 16), t (4;14), P53) ilkin KT cavab və kök hüceyrələrin toplanmasına təsiri ayrı-ayrılıqda və müqayisəli şəkildə ətraflı təhlil olunacaqdır⁸. Kök hüceyrələrin sayılması axın sitometriyası (flow sytometry-FCM), sitogenetik mutasiyaların təyini isə fluorescence in situ hibridization (FISH) üsulları ilə planlaşdırılır⁹.

Araşdırmaya daxil olan xəstələrin xüsusiyyətləri

Klinik müayinə və müalicəyə cəlb olunmuş 239 xəstənin 101 nəfəri Azərbaycanda, 138-i isə Türkiyədə müayinə olunmuşdur (cədvəl 1). Azərbaycanda klinik müayinə və müalicəyə cəlb olunmuş 101 xəstənin orta yaşı 58,8 (min. 28 – maks. 78) olmuşdur. Bunların 57 nəfəri kişi 44-ü isə qadındır. Tədqiqatın məqsədinə müvafiq olaraq xəstələr immunoqlobulinlərin tiplərinə və yüngül zəncirlərin növünə əsasən bölünmüşdür (cədvəl 5).

Cədvəl 1

Azərbaycanda və Türkiyədə müayinə olunmuş xəstələr

	Sayı	Faiz
Azərbaycan	101	42,3
Türkiyə	138	57,7
Ümumi	239	100,0

⁷ Durie B.G., Harousseau J.L., Miguel J.S. et al. International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma // Leukemia, 2006, vol. 20 p.1467-1473.

⁸ Magrangeas F., Lode L., Wullemme S., Genetic heterogeneity in multiple myeloma. Leukemia 2005;19(2):191-4

⁹ Sezer O., Heider U., Zavrski I., Possinger K. Differentiation of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma using flow sytometric characteristics of plasma cells. //Hematologica 2001;86:837-843.

Xəstələrin müxtəlif kriteriyalara görə bölünməsi aşağıdakı cədvəllərdə verilmişdir (cədvəl 2;3;4;).

Cədvəl 2

Xəstələrin cinslərə görə bölünməsi

	Sayı	Faiz
Kisi	134	56,1
Qadin	105	43,9
Ümumi	239	100,0

Cədvəl 3

ÇM xəstələrin immunoqlobulinlərin tiplərinə əsasən bölünməsi

ÇM tipləri	Sayı	Faiz
İmmunoqlobulin A	46	19,2
İmmunoqlobulin G	137	57,3
Yüngül zəncir xəstəliyi	52	21,8
İmmunoqlobulin D	1	0,4
Qeyri-sekretor	3	1,3
Ümumi	239	100,0

Cədvəl 4

ÇM olan xəstələrin immunoqlobulinlərin subtiplərinə əsasən bölünməsi

	Sayı	Faiz
Kappa	138	57,7
	71	29,7
	209	87,4
Digər	30	12,6
	239	100,0

Azərbaycanda mielomalı xəstələrin immunoqlobulin tiplərinə görə bölünməsi

ÇM tipləri	Xəstələrin sayı		
İmmunoqlobulin A	19 (19%)	12 (63%) kişi	
		7 (37%) qadın	
İmmunoqlobulin G	61 (61%)	36 (58%) kişi	
		25 (42%) qadın	
İmmunoqlobulin D	1 (1%)	1 (100%) kişi	
Yüngül zəncir xəstəliyi	16 (16%)	7 (44%) kişi	
		9 (56%) qadın	
Qeyri-sekretor	3 (3%)	1 (26%) kişi	
		2 (74%) qadın	

5-ci cədvəldən görüldüyü kimi 101 xəstənin 61 nəfərində (61%) immunoqlobulin G tip, 19-də (19%) immunoqlobulin A tip, 16-da yüngül zəncir (16%) və 3-də (3%) qeyri-sekretor tip mieloma aşkar olunmuşdur. 62 nəfər İgG tipli mielomalı xəstənin 36 (58%) nəfəri kişi, 25 (42%) nəfəri isə qadın olmuşdur. İgG tipli mielomadan fərqli olaraq İgA tipli meloma zamanı 19 xəstə arasında kişi və qadınların sayı müvafiq olaraq 12 (63%) və 7 (37%) olmuşdur və yüngül zəncir xəstəliyi zamanı isə kişi və qadın xəstələrinin sayının nisbəti 1:1.3 kimi olmuşdur. Qeyri-sekretor mieloma zamanı isə təsadüf olunan 3 xəstənin 1-i kişi, 2-si qadın olmuşdur. Bizim tədqiqatda cəmi 1 nəfərdə İgD tipli mieloma aşkar olunmuşdur.

İŞİN NƏTİCƏLƏRİ

Cədvəl 6-dan görüldüyü kimi istər A istərsə də G tipli mieloma zamanı xəstələrin təxminən 80%-də müalicəyə qarşı müsbət reaksiya alınmışdır. Müalicə etdiyimiz İgA tipli xəstələrin 26,3%-də, İgG tipli xəstələrin isə 17,8%-nin vəziyyətində dəyişiklik müşahidə olunmamış və ya aparılmış kimyəvi terapiyaya qarşı rezistentlik qeyq edilmişdir. Alınmış nəticələr belə qəncətə gəlməyə imkan verir ki, İgA və İgG tipli mieloma xəstələrin kliniki gedişini müqaisə etdikdə immunoqlobulinlərin variantından asılı olmayaraq oxşar nəticələr alınmışdır ($p<0.05$).

Cədvəl 6

ÇM A və G immunoqlobulin tiplərinin müalicəyə cavabı

Nəticə	İmmunoqlobulin A	İmmunoqlobulin G
Mükəmməl tam cavab	2 (10,5%)	12 (19,3%)
Tam cavab	3 (15,8%)	10 (16,2%)
Çox yaxşı hissəvi cavab	9 (47,4%)	29(46,7%)
Stabil xəstəlik	3 (15,8%)	5 (8,1%)
Proqressiv xəstəlik	2 (10,5%)	6 (9,7%)

ÇM əmələ gəlməsində müxtəlif genetik faktorların çox mühüm rol oynadığını nəzərə alaraq ən çox rast olunan müxtəlif gen mutasiyaları rast gəlinən xəstələrdə ilkin KT-dan sonra hər bir gen mutasiyası olan xəstələrin müalicəyə cavab reaksiyaları ayrı-ayrılıqda və müqaisəli şəkildə ətraflı təhlil olunmuşdur. Del 13q genində mutasiya aşkar etmək üçün yoxlanmış 75 ÇM-li xəstənin 48 nəfərində müayinənin nəticəsi mənfə, 27 nəfərində isə müsbət alınmışdır. Bu xəstələrdə genetik müayinənin neqativ və ya pozitiv olmasından asılı

olmayaraq müalicəyə cavab reaksiyalarında fərq olmamışdır. Belə ki, xəstələrin 21,3%-də tam remissiya, 40%-də çox yaxşı hissəvi remissiya, 34,7%-də hissəvi remissiya və cəmi 4%-də stabil xəstəlik və ya progressiv xəstəlik müəyyən olunmuşdur .

Cədvəl 7

Del 13q genin mutasiyası təsadüf olunan xəstələrin ilkin KT-ya cavab reaksiyaları

Müalicəyə cavab		Del 13q mutasiyası		Ümumi
		neqativ	pozitiv	
Tam remissiya	Sayı	10	6	16
	Faizlə	20,8%	22,2%	21,3%
Çox yaxşı hissəvi remissiya	Sayı	20	10	30
	Faizlə	41,7%	37,0%	40,0%
Hissəvi remissiya	Sayı	17	9	26
	Faizlə	35,4%	33,3%	34,7%
Stabil xəstəlik	Sayı	1	1	2
	Faizlə	2,1%	3,7%	2,7%
Progressiv xəstəlik	Sayı	0	1	1
	Faizlə	0,0%	3,7%	1,3%
Cəmi	Sayı	48	27	75
	Faizlə	100,0%	100,0%	100,0%

t(11;14) genində mutasiya aşkar etmək üçün yoxlanmış 21 xəstənin isə 20 nəfərində mənfi 1 nəfərində isə müsbət nəticə alınmışdır. Bu xəstələrdə genetik müayinənin neqativ və ya pozitiv olmasından aslı olmayaraq müalicəyə cavab reaksiyalarında fərq olmamışdır(p=0.055). Belə ki, xəstələrin 19%-də tam remissiya, 33,3%-də çox yaxşı hissəvi remissiya, 42,9%-də hissəvi remissiya və cəmi 4,8%-də stabil xəstəlik müəyyən olunmuşdur (cədvəl 8).

Cədvəl 8

t(11;14) genində mutasiyanın müalicənin gedişinə təsiri

Müalicəyə cavab		t(11;14) mutasiyası		Ümumi
		neqativ	pozitiv	
Tam remissiya	Sayı	4	0	4
	Faizlə	20,0%	0,0%	19,0%
Çox yaxşı hissəvi remissiya	Sayı	6	1	7
	Faizlə	30,0%	100,0%	33,3%
Hissəvi remissiya	Sayı	9	0	9
	Faizlə	45,0%	0,0%	42,9%
Stabil xəstəlik	Sayı	1	0	1
	Faizlə	5,0%	0,0%	4,8%
Cəmi	Sayı	20	1	21
	Faizlə	100,0%	100,0%	100,0%

t(4;14) genində mutasiya aşkar etmək üçün 33 nəfər yoxlanılmış və müayinələrin nəticəsi bunların 26 nəfərində mənfi, 7 nəfərində isə müsbət olmuşdur ($p=0.043$). Bu xəstələrdə müalicəyə cavab reaksiyaları aşağıdakı kimi olmuşdur: tam remissiya - 27,3%; çox yaxşı hissəvi remissiya - 30,3%; hissəvi remissiya - 36,4%; stabil xəstəlik - 6,1% (cədvəl 9).

Cədvəl 9**t(4;14) genində mutasiyanın müalicənin gedişinə təsiri**

Müalicəyə cavab		t(4;14) mutasiyası		Ümumi
		neqativ	pozitiv	
Tam remissiya	Sayı	8	1	9
	Faizlə	30,8%	14,3%	27,3%
Çox yaxşı hissəvi remissiya	Sayı	8	2	10
	Faizlə	30,8%	28,6%	30,3%
Hissəvi remissiya	Sayı	10	2	12
	Faizlə	38,5%	28,6%	36,4%
Stabil xəstəlik	Sayı	0	2	2
	Faizlə	0,0%	28,6%	6,1%
Cəmi	Sayı	26	7	33
	Faizlə	100,0%	100,0%	100,0%

P53=1 genində mutasiya aşkar etmək üçün 71 xəstədə müayinə olunmuşdur ki, bunlardan da 55 nəfərində neqativ, 16 nəfərində isə pozitiv nəticələr alınmışdır. Bu qrup xəstələrdə tam remissiya 23,9%, çox yaxşı hissəvi remissiya 32,4%, hissəvi remissiya 39,4% və stabil xəstəlik 4,2% hallarda müşahidə olunmuşdur (cədvəl 10).

Cədvəl 10**P53=1 genində mutasiyanın müalicənin gedişinə təsiri**

Müalicəyə cavab		P53=1 mutasiyası		Ümumi
		neqativ	pozitiv	
Tam remissiya	Sayı	13	4	17
	Faizlə	23,6%	25,0%	23,9%
Çox yaxşı hissəvi remissiya	Sayı	17	6	23
	Faizlə	30,9%	37,5%	32,4%
Hissəvi remissiya	Sayı	23	5	28
	Faizlə	41,8%	31,2%	39,4%
Stabil xəstəlik	Sayı	2	1	3

	Faizlə	3,6%	6,2%	4,2%
Cəmi	Sayı	55	16	71
	Faizlə	100,0%	100,0%	100,0%

Genetik müayinənin nəticələrinə müvafiq olaraq bölünmüş xəstələrin müalicəyə cavab reaksiyalarının nəticələrini müqayisəli təhlil edərkən məlum olunmuşdur ki, genetik mutasiyalar xəstəliyin gedişində fərqli nəticələrin əmələ gəlməsinə səbəb olmur. Belə ki, genetik dəyişikliklərdən asılı olmayaraq bütün qruplarda ilkin KT-dan sonra tam remissiya, çox yaxşı hissəvi remissiya, hissəvi remissiya və stabil xəstəlik nəticələri alınmış pasientlərin faiz göstəricilərində əhəmiyyətli dəyişiklik olmamışdır. Alınmış cüzi fərqlər isə, görünür, hər yarımqrupda xəstələrin sayının az olması ilə əlaqədardır. Daha geniş tədqiqatların aparılması bizim fikirimizə tam aydınlıq gətirirdi. Beləliklə, ÇM zamanı genotipdə olan dəyişikliklər yalnız onların əmələ gəlməsində və proqnozunda rol oynayaraq xəstəliyin müalicəyə cavab reaksiyalarında əhəmiyyətli rol oynamır. Növbəti mərhələdə xəstəliyin immunoqlobulin tipindən asılı olmayaraq ilkin KT-dan sonra müalicəyə cavab reaksiyaları eyni olduğunu nəzərə alaraq hər bir genetik faktorun APKH toplanmasına təsirini araşdırdıq. Bu məqsədlə hər bir genetik mutasiya aşkar olunmuş xəstələrdə aferez üsulu ilə toplanmış APKH sayı müəyyən olunmuş və bunlar arasındakı fərqlər müqayisə olunmuşdur. Aferez üsulu ilə toplanmış APKH sayından asılı olaraq alınmış nəticələr az, kafi və yaxşı olmaqla 3 yarımqrupa bölünmüş və müqayisə olunmuşdur. Del 13q genində mutasiya müəyyən olunmuş 25 xəstədə YDKT aparıldıqdan sonra aferez üsulu ilə APKH toplanmışdır. Bir dəfəyə xəstələrin 8 nəfərində az, 8-də kafi, 9-da isə yaxşı qiymətləndirilən miqdarda APKH yığılmışdır ki, bu da müvafiq olaraq 32%, 32% və 36% təşkil etmişdir, (cədvəl 11)..

Cədvəl 11**Del 13q genində mutasiyanın APKHT təsiri**

APKH sayı		Del 13q mutasiyası		Ümumi
		neqativ	pozitiv	
Az	Sayı	5	3	8
	Faizlə	33,3%	30,0%	32,0%
Kafi	Sayı	5	3	8
	Faizlə	33,3%	30,0%	32,0%
Yaxsi	Sayı	5	4	9
	Faizlə	33,3%	40,0%	36,0%
Cəmi	Sayı	15	10	25
	Faizlə	100,0%	100,0%	100,0%

t(11;14) genində mutasiya aşkar olunmuş 12 nəfər xəstədə YDKT aparıldıqdan sonra toplanmış kök hüceyrələrinin sayı aşağıdakı kimi qiymətləndirilmişdir (cədvəl 12): az - 4 nəfərdə (33,3%); kafi - 4 nəfərdə (33,3%); yaxşı - 4 nəfərdə (33,3%), ($p=0.336$).

Cədvəl 12**t(11;14) genində mutasiyanın APKHT təsiri**

APKH sayı		t(11;14) mutasiyası		Ümumi
		neqativ	pozitiv	
Az	Sayı	4	0	4
	Faizlə	36,4%	0,0%	33,3%
Kafi	Sayı	4	0	4
	Faizlə	36,4%	0,0%	33,3%
Yaxsi	Sayı	3	1	4
	Faizlə	27,3%	100,0%	33,3%
Cəmi	Sayı	11	1	12
	Faizlə	100,0%	100,0%	100,0%

t(4;14) genində mutasiya aşkar olunmuş 18 xəstədə YDKT aparıldıqdan sonra aferez üsulu ilə toplanmış autoloji kök hüceyrələrinin nəticələri, 13-cü cədvəldə göstərilmişdir (p=0.424).

Cədvəl 13

t(4;14) genində mutasiyanın APKHT təsiri

APKH sayı		t(4;14) mutasiyası		Ümumi
		neqativ	pozitiv	
Az	Sayı	5	1	6
	Faizlə	33,3%	33,3%	33,3%
Kafi	Sayı	5	2	7
	Faizlə	33,3%	66,7%	38,9%
Yaxsi	Sayı	5	0	5
	Faizlə	33,3%	0,0%	27,8%
Cəmi	Sayı	15	3	18
	Faizlə	100,0%	100,0%	100,0%

Cədvəldən görüldüyü kimi aferez üsulu ilə toplanmış APKH az - 33,3% (6 nəfərdə), kafi - 38,9% (7 nəfər) və yaxşı - 27,8% (5 nəfər) xəstədə müəyyən olunmuşdur (p<0.05). Nəhayət, P53=1 genində mutasiya olan 37 xəstədə YDKT aparıldıqdan sonra aferez üsulu ilə toplanmış AKHT aşağıdakı kimi olmuşdur (cədvəl 14): az - 40,5% (15 nəfər), kafi - 27,0% (10 nəfər), yaxşı - 32,5% (12 nəfər).

Cədvəl 14

P53=1 genində mutasiyanın APKHT təsiri

APKH sayı		P53=1 mutasiyası		Ümumi
		neqativ	pozitiv	
Az	Sayı	11	4	15
	Faizlə	37,9%	50,0%	40,5%
Kafi	Sayı	8	2	10
	Faizlə	27,6%	25,0%	27,0%
Yaxsi	Sayı	10	2	12

	Faizlə	34,5%	25,0%	32,4%
Cəmi	Sayı	29	8	37
	Faizlə	100,0%	100,0%	100,0%

Ayrı-ayrı genetik mutasiyalar aşkar olunmuş ÇM-li xəstələrdə YDKT aparıldıqdan sonra aferez üsulu ilə toplanmış APKH-nin sayı bir-birindən əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənməmişdir. Bütün yuxarıda deyilənləri yekunlaşdıraraq belə bir nəticəyə gəlmək olar ki, ÇM zamanı xəstələrin genotipində olan dəyişikliklər istər xəstəliyin ilkin KT-dan sonra müalicəyə cavab reaksiyalarına, istərsə də YDKT sonra aferez üsulu ilə toplanmış APKH əhəmiyyətli dərəcədə təsir etmir.

Şəkərli diabet fonunda ÇM gedişinin xüsusiyyətləri. Hazırda müəyyən olunmuşdur ki, xərçəng xəstələrinin təxminən 8-18%-də yanaşı olaraq şəkərli diabet xəstəliyi də aşkar olunur . Bununla yanaşı ədəbiyyatda diabet xəstəliyinin özünün bir çox orqanların xərçənginin, o cümlədən də ÇM-in əmələ gəlmə riskini artırmasına və gedişinin ağırlaşdırmasına həsr olunmuş işlərə təsadüf olunur¹⁰ . Lakin, ÇM ilə şəkərli diabetin eyni xəstədə rast olunması və onların bir-birinin gedişinə təsiri haqda ədəbiyyatda olan elmi araşdırmalara çox az təsadüf olunur və alınan nəticələr təzadlıdır. Belə ki, Khan A.E. et al. bu xəstəliklərin qarşılıqlı əlaqəsi olmadığını iddia etdiyi halda¹¹, Chiu B.C.H. et al fikrinə görə qanda qlükozanın yüksək səviyyəsi ÇM-li xəstələrin ölüm riskinin artmasına səbəb olur¹². Hər iki patoloji prosesin eyni bir xəstədə rast olunması şəkərli diabetin ÇM gedişinə və proqnozuna təsir göstərən amillərin ətraflı təhlil edərək düzgün müalicə rejiminin seçilməsi aktual problem olaraq qalır. Son

¹⁰ Wu W., Merriman K, Nabaah A. et al. The association of diabetes and anti-diabetic medications with clinical outcomes in multiple myeloma // Br J Cancer. 2014, 111(3), p.628–636.

¹¹ Khan A.E, Gallo V, Linseisen J. et al. Diabetes and the risk of non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition // Haematologica. 2008, vol. 93. (6), p.842–850.

¹² Chiu B.C.H, Gapstur S.M, Greenland P. et al. Body mass index, abnormal glucose metabolism, and mortality from hematopoietic cancer. // Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention, 2006, vol. 15 (12), p.2348–2354.

zamanlarda ÇM-in müalicəsində tətbiq olunan yeni dərman vasitələrinin müalicə rejiminin seçilməsinə həsr olunmuş geniş məlumatlar toplanmışdır¹³. Bu tədqiqatların nəticəsində ÇM-ın ilkin müalicə sxeminin seçilməsinə təsir göstərən bir çox həlledici faktorlar müəyyən olunmuşdur¹⁴

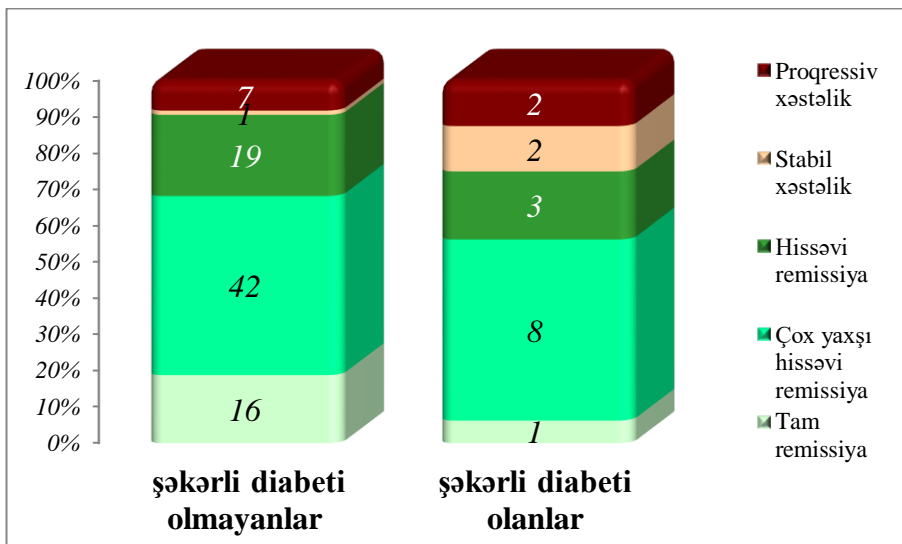
- xəstənin yaşı,
- kök hüceyrələrinin köçürülməsinin mümkünlüyü,
- ÇM ağırlaşmaları,
- yanaşı gedən xəstəliklər və onların ağırlaşmaları,
- xüsusən də diabetli xəstələrdə şəkərin səviyyəsinin düzgün nəzarətdə saxlanılmasının xəstəliyin gedişinə və proqnozuna müsbət təsir göstərməsi.

Yuxarıda deyilənlər göstərir ki, ŞD-li xəstələrdə əmələ gələn ÇM zamanı, diabetin müalicəsində və aparılan ilkin KT-da istifadə olunan preparatların APKH mobilizasiyasına, toplanmasına və transplantasiyasına təsir mexanizmləri hələ ətraflı araşdırılmamışdır. Bu tədqiqatı aparmaqda məqsədimiz ŞD ynaşı gedən ÇM zamanı diabetin müalicəsində istifadə olunan dərmanların və ilkin KT-da istifadə olunan preparatların xəstəliyin gedişinə, həmçinin APKH toplanmasına təsirinin araşdırılması və optimal müalicə sxeminin seçilməsidir. Bu məqsədlə ATU TTK Hematologiya şöbəsində 16 nəfər şəkərli diabetlə yanaşı gedən ÇM-li xəstə müayinə olunaraq iki qrupa bölünmüşdür. Birinci qrupa şəkərli diabetlə yanaşı gedən 16 nəfər ÇM-li xəstə, ikinci qrupa isə yalnız ÇM-li 84 pasiyent daxil edilmişdir. Birinci qrupa daxil edilmiş xəstələr ilkin KT ilə bərabər, şəkərli diabetin müalicəsi üçün insulin və onun analoqları olan digər qrup anti-diabetik dərmanlarla müalicəni davam etdirmişlər. Xəstəliyin diaqnozunu dəqiqləşdirmək üçün qanın laborator tədqiqatlar aşağıdakı nəticələri vermişdir: qanda kalsium səviyyəsi

¹³ Richardson PG, Mitsiades C, Schlossman R. et al. New drugs for myeloma // *Oncologist*. 2007, 12(6), p.664–689.

¹⁴ Takemori N., Goro Imai G., Hoshino K. A novel combination of bortezomib, lenalidomide, and clarithromycin produced stringent complete response in refractory multiple myeloma complicated with diabetes mellitus – clinical significance and possible mechanisms: a case report *J Med Case Rep*. 2018; 12: 40

8,92±0,33 mg/dl, kreatinin 2±0,6 mg/dl, albumin 3,44±0,2 U/ml, β_2 -mikroqlobulin 5,78±1,41 qf/dl və laktatdehidrogenaza 259,4±30,7 U/l olmuşdur. İkinci qrupa daxil olan xəstələrdə isə ÇM üçün xarakterik olan biokimyəvi göstəricilər müvafiq olaraq aşağıdakı kimi olmuşdur: kalsium səviyyəsi 7,65±0,4 mg/dl, kreatinin 1,6±0,2 mg/dl, albumin 4,58±0,29 U/ml, β_2 -mikroqlobulin 5,46±0,51 qf/dl, laktatdehidrogenaza 262,6±20,7 U/l. Bütün xəstələrdə ürək-damar sistemi və böyrəklər tərəfindən əks-göstərişlər olmadığını nəzərə alaraq ilkin KT aparılmışdır. KT-ya cavab reaksiyası beynəlxalq kriteriyalara uyğun olaraq aşağıdakı kimi olmuşdur (şəkil 1). Hər iki qrupda alınan nəticələri təhlil etdikdə məlum olmuşdur ki, uzun müddət şəkərli diabetdən əziyyət çəkən və insulinlə müalicə olunan xəstələrdə uğursuz nəticələr – progressiv xəstəlik 2, stabil xəstəlik 2 xəstədə müşahidə olunmuşdur ki, bu da bütün şəkərli diabetlə yanaşı gedən ÇM-li xəstələrin 25%-ni təşkil edir. Beləliklə, bu qrupa daxil olan xəstələrdə 4 nəfərində ilkin KT-dan sonra uğursuz nəticələr alındığını nəzərə alaraq bir neçə kurs KT aparıldıqdan sonra xəstələrdə status “plato” alınmış və onlar alkiləedici vasitələrlə müalicəni davam etdirilmişdir. Bu xəstələrdə YDKT aparılmamış, buna görə də onlarda APKHT həyata keçirilməmişdir. İkinci qrupa daxil olan ŞD olmayan ÇM-lı xəstələrin 8 nəfərində ilkin KT-dan sonra progressiv və stabil xəstəlik nəticələri alınmışdır ki, bu da ümumi xəstələrin 9%-ni təşkil edir ($p<0.05$).



Şəkil 1. Şəkərli diabetin ÇM gedişinə təsiri

Bu qrupa daxil olan xəstələrin 16 nəfərində tam remissiya, 42-də çox yaxşı hissəvi remissiya və 19 pasiyentdə hissəvi remissiya alınmışdır ki bu da ümumi xəstələrin 91%-ni təşkil edir. Yaxşı nəticələr alınmış xəstələrdə YDKT sonrası aferez üsulu ilə APKH toplanması aparıla bilər (cədvəl 15).

Cədvəl 15

ŞD və AH olmayan ÇM xəstələrdə PKHT

APKH sayı		Cins		Ümumi
		kisi	qadin	
Az	Sayı	12	10	22
	Faizlə	34,3%	40,0%	36,7%
Kafi	Sayı	10	3	13
	Faizlə	28,6%	12,0%	21,7%
Yaxşı	Sayı	13	12	25
	Faizlə	37,1%	48,0%	41,7%
Cəmi	Sayı	35	25	60
	Faizlə	100,0%	100,0%	100,0%

İlkin KT aparıldıqdan sonra aferez üsulu ilə APKH toplanması həyata keçirilən 12 nəfər şəkərli diabeti olan ÇM-li xəstənin yalnız 4-də birdəfəlik transplantasiya üçün yetərli sayıda kök hüceyrələri toplamaq mümkün olmuşdur. Bu xəstələrin 7 nəfərində bir transplantasiya üçün kifayət qədər APKH toplamaq üçün 2 dəfə, 1 nəfərində isə 3 dəfə aferez tətbiqi lazım gəlmişdir. Qeyd etmək lazımdır ki, bu xəstələrin heç birində iki dəfəyə kifayət edəcək miqdarda kök hüceyrələri toplamaq mümkün olmamışdır. Beləliklə, şəkərli diabetlə yanaşı gedən ÇM zamanı ilkin KT-dan sonra həm müalicəyə cavab reaksiyaları, həm də aferez üsulu ilə toplanmış APKH sayı şəkərli diabeti olmayan ÇM-li xəstələrlə müqayisədə qənaətbəxş deyildir. ŞD müalicəsində insulin deyil, digər oral anti-diabetik preparatlarla müalicə olunan 14 xəstənin 12-də ilkin KT-dan sonra müsbət reaksiya alınmışdır. Bu xəstələrin 10 nəfərində YDKT-dan sonra APKH transplantasiyası üçün bir dəfəyə kifayət edəcək qədər ($2 \times 10^6/kq$) kök hüceyrəsi toplamaq mümkün olmuşdur.

Arterial hipertoniya fonunda ÇM gedişinin xüsusiyyətləri.

ÇM diaqnozu ilə xəstəxanaya daxil olan xəstələrin təxminən 1/3 hissəsində arterial təzyiq müşahidə olunur və belə hallar kişilərə nisbətən qadınlarda 2 dəfə çox rast gəlinir¹⁵. ÇM zamanı qanda olan xarakterik dəyişikliklərlə yanaşı, arterial təzyiqin yüksək olması da qanyaranma və laxtalanma proseslərinin pozulmasına gətirib çıxarır. Bütün bunların nəticəsində, ürəyin strukturası və funksiyaları daha dərindən pozularaq əsas xəstəliyin kliniki mənzərəsinə, onun gedişinə və proqnozuna əhəmiyyətli dərəcədə təsir göstərir. ÇM zamanı ürəkdə əmələ gələn struktur-funksional pozuntular heç bir yanaşı xəstəlik olmadığı hallarda da müşahidə olunur¹⁶. Müayinəyə ÇM olan 101 xəstə cəlb olunmuşdur və 2 qrupa bölünmüşdür. Birinci qrupa M.Durie, S.E.Salmon kriteriaları əsasında ÇM diaqnozu qoyulmuş 88 xəstə, ikinci qrup isə ÇM ilə yanaşı AH olan 13 xəstə daxil edilmişdir. Müayinə olunan qruplardakı xəstələr yaşlarına və cinslərinə görə bir

¹⁵ Plummer C., Driessen C., Szabo Z., Mateos M. Management of cardiovascular risk in patients with multiple myeloma //Blood Cancer J. 2019, 9(3): 26

¹⁶ Bruno G, Bringhen S, Maffei I, Cardiovascular Organ Damage and Blood Pressure Levels Predict Adverse Events in Multiple Myeloma Patients Undergoing Carfilzomib Therapy. //Cancers. 2019, 11 (5).

birinə uyğun olmuşlar. AH diaqnozu Rusiya kardioloqlar cəmiyyətinin tövsiyələri əsasında hazırlanmış kriteriyalar əsasında qoyulmuşdur¹⁷. ÇM diaqnozu qoyulduqdan sonra ürəkdə olan struktur-funksional dəyişiklikləri aşkar etmək üçün ilkin KT üçün seçilmiş bütün xəstələrdə M- və B- rejimində exokardioqrafik müayinə aparılmışdır. Müşahidə etdiyimiz pasientlərin exokardioqrafik parametrləri 16-cı cədvəldə göstərilmişdir.

Cədvəl 16.

Müayinə olunmuş qruplardakı xəstələrin exokardioqrafik göstəriciləri

Göstəricilər	I qrup (ÇM) n = 88	II qrup (ÇM+AH) n = 13
SMD mm	54,4 ± 0,06	57,0 ± 0,06
SMS mm	36,3 ± 0,05	37,9 ± 0,06
SADQmm	10,9 ± 0,02	11,2 ± 0,03
MÇDQ	13 ± 0,02	14,2 ± 0,03
SMMK, q	281,2 ± 4,5	302,5 ± 6,5
SDH, ml	144,6 ± 3,8	151,1 ± 5,2
SSH, ml	55,7 ± 2,9	59,3 ± 3,7
VH	80,3 ± 2,5	77,6 ± 3,4
AF, %	58,9 ± 1,2	57,9 ± 1,5
%ΔS, %	31,8 ± 0,9	30,7 ± 0,8

Cədvəldən göründüyü kimi qruplar arasında öyrəndiyimiz parametrlərin göstəricilərində dürüst fərq aşkar olunmamışdır. Bu bir tərəfdən ÇM-lı xəstələrin ürəyində arterial təzyiq olmadan belə struktur-funksional dəyişikliklərin olması, digər tərəfdən pasientlərin müayinə olunana qədər müəyyən kimyəvi mülalicənin alması ilə əlaqələndirmək olar. Eyni zamanda nəzərə almaq lazımdır ki,

¹⁷ Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. — 2010. — Вып. 3. — С. 5–26.

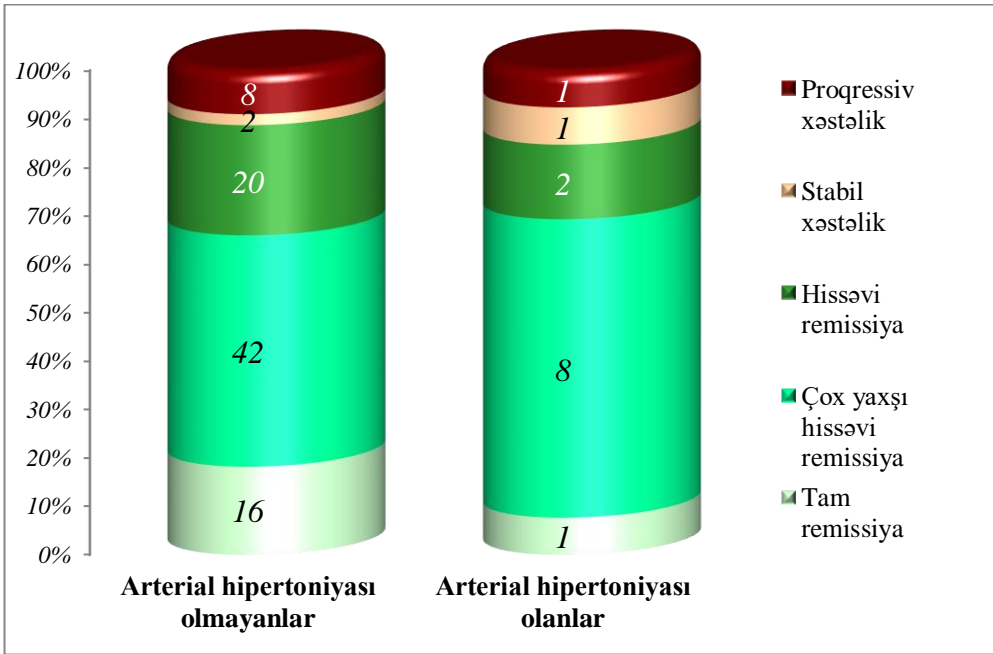
müayinəyə cəlb olunmuş xəstələrin sayı azdır və progressiv gedişə malik pasientlər bu qruplara daxil edilməmişlər. Beləliklə, AH ilə yanaşı gedən ÇM xəstələrin exokardioqrafiya da daxil olmaqla kompleks şəkildə müayinə olunmaqla dinamik müşahidəsi, bu xəstələrdə sol mədəciyin funksional pozuntularını vaxtında aşkar etməyə imkan verir. Bu xəstələrdə AH ÇM zamanı ilkin KT-ya təsirini araşdırmaq üçün hər iki qrup müqaisə olunmuşdur (Cədvəl 17)

Cədvəl 17

AH ilə yanaşı gedən ÇM müalicəyə cavabı

Müalicəyə cavab		AH		Ümumi
		yoxdur	var	
Tam remissiya	Sayı	16	1	17
	Faizlə	18,2%	7,7%	16,8%
Çox yaxşı hissəvi remissiya	Sayı	42	8	50
	Faizlə	47,7%	61,5%	49,5%
Hissəvi remissiya	Sayı	20	2	22
	Faizlə	22,7%	15,4%	21,8%
Stabil xəstəlik	Sayı	2	1	3
	Faizlə	2,3%	7,7%	3,0%
Progressiv xəstəlik	Sayı	8	1	9
	Faizlə	9,1%	7,7%	8,9%
Cəmi	Sayı	88	13	101
	Faizlə	100,0%	100,0%	100,0%

Cədvəldən görüldüyü kimi AH ilə yanaşı gedən ÇM zamanı yalnız 1 (7,7%) xəstədə tam remissiya alındığı halda, yalnız ÇM olan xəstələrin 16 (18,2%) nəfərində tam remissiya alınmışdır. Digər cavab reaksiyalarında isə faiz etibarilə əhəmiyyətli bir fərq olmamışdır. Hər iki qrupda progressiv xəstəliklər faiz etibarilə eyni olmuşdur. AH ilə yanaşı gedən ÇM müalicəyə cavabı AH ilə yanaşı gedən ÇM-lı xəstələrin 1-də (7,7%), AH olmayan xəstələrin isə 8 (9,1%) nəfərində ilkin KT nəticəsində progressiv xəstəlik alındığı üçün (şəkil 2) onlarda YDKT aparılmamış və APKH toplanılması həyata keçirilməmişdir ($p < 0.05$).

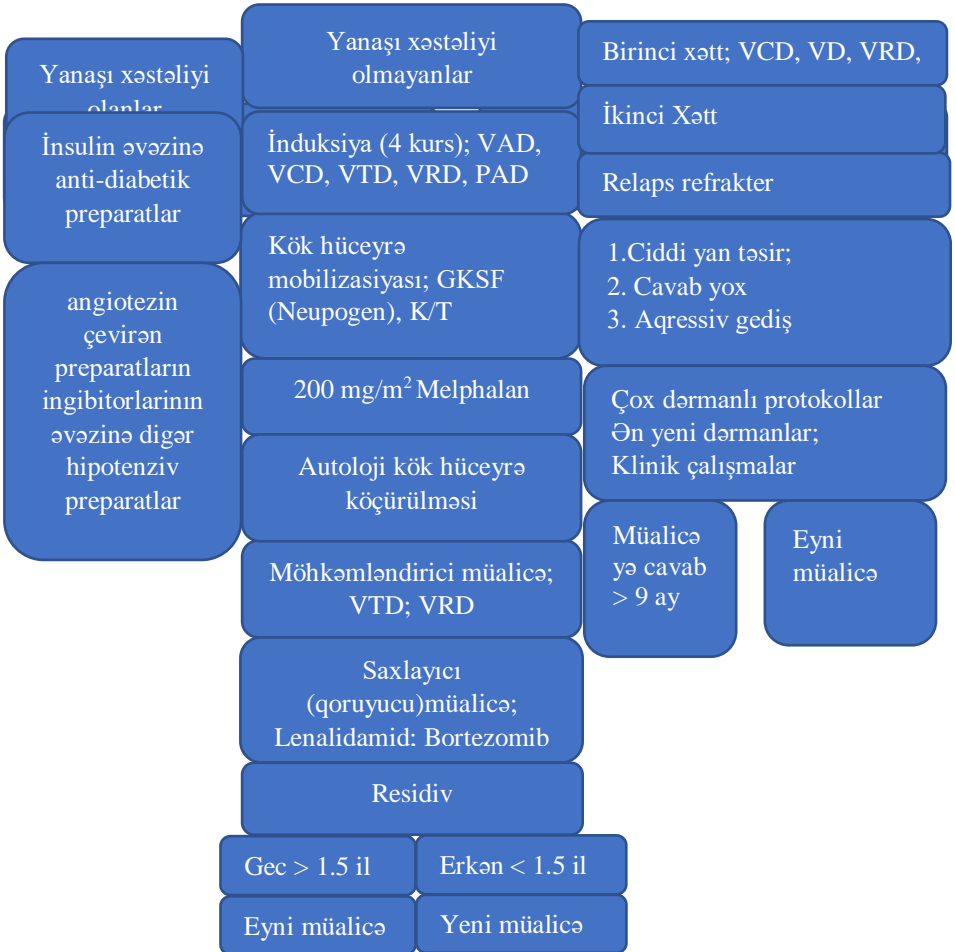


Şəkil 2. AH olan və olmayan mielomalı xəstələrdə müalicəyə cavabın müqayisəsi

İlkin KT aparıldıqdan sonra uğurlu nəticələr alınmış 12 nəfər AH olan ÇM-li xəstənin 6 nəfərində aferez üsulu ilə birdəfəlik transplantasiya üçün yetərli sayda kök hüceyrələri toplamaq mümkün olmuşdur. Qalan xəstələrin isə 4 nəfərində bir transplantasiya üçün kifayət qədər APKH toplamaq üçün 2 dəfə, 2 nəfərində isə 3 dəfə aferez tətbiq etməklə 1 dəfəyə kifayət edəcək miqdarda kök hüceyrələrinin toplamaq mümkün olmuşdur. Bu xəstələrin də heç birindən ŞD xəstələrdə olduğu kimi iki dəfəyə kifayət edəcək miqdarda kök hüceyrələri toplamaq mümkün olmamışdır. Beləliklə, AH ilə yanaşı gedən ÇM zamanı ilkin KT-dan sonra müalicəyə cavab reaksiyaları yalnız ÇM-i olan xəstələrin cavabından az fərqlənsə də, ilkin KT-dan sonra aferez üsulu ilə toplanmış APKH sayında əhəmiyyətli dərəcədə fərq müşahidə olunmuşdur. Yuxarıda deyilənləri yekunlaşdıraraq belə bir nəticəyə gəlmək olar ki, AH ilə yanaşı gedən ÇM zamanı istər AH özü, istərsə də onun müalicəsində istifadə olunan

dərman preparatları əsas xəstəliyin ilkin kimyəvi cavab reaksiyasına əfəmiyyətli dərəcədə təsir göstərməsə də, YDKT sonra toplanmış APKH sayını əhəmiyyətli dərəcədə azaldır. Aldığımız nəticələri təhlil etdikdə məlum olmuşdur ki ÇM xəstələrdə hipertoniya yaşla əlaqədar olaraq ayrıca bir nozoloji forma kimi inkişaf edə bilər və ya əsas xəstəliyin ağırlaşması kimi tez-tez rast oluna bilər. Bundan əlavə Kistler və həmmüəlliflərinin fikrinə görə ÇM müalicəsində ilkin KT və digər istifadə olunan dərmanlar da hipertoniyaya səbəb olurlar. Başqa bir qrup müəlliflərin fikirlərinə əsasən ÇM zamanı hipertoniya həm xəstəliklə əlaqəsi olmadan həm də xəstəliyin müalicəsinin ağırlaşması kimi inkişaf edə bilər. Qeyd etmək lazımdır ki, həm ÇM-in ağırlaşması nəticəsində, həm də hipertoniyalı xəstələr üçün xarakterik olan böyrəklərin disfunksiyası olduğu üçün belə hallarda böyrək çatışmazlığı qeyri-qənaətbaxış proqnostik faktordur. Eyni zamanda ÇM-lə yanaşı gedən AH xəstələrdə digər orqanlarda ağırlaşmalar olmadığı hallarda digər xəstələrdə olduğu kimi ilkin KT aparılır və APKH transplantasiyasını aparmaq mümkündür. Bütün qeyd olunanları nəzərə alaraq, beynəlxalq protokollara əsasən Mielom xəstəliyinin müalicəsinin alqoritmi hazırlanmışdır. Alqoritmə əsasən ÇM-li xəstələr diaqnoz qoyulduqdan sonra iki qrupa bölünür: AKHT-ya namizəd və AKHT aparılmayan xəstələr. AKHT-ya namizəd olan xəstələr isə daha iki alt qrupa ayrılır: yanaşı xəstəlikləri olanlar və olmayanlar. Məhz bizim diqqətimizi cəlb edən yanaşı xəstəlikləri olanlardır ki, onların müalicəsində yuxarıda və praktiki tövsiyyələrdə qeyd olunan məqamlar nəzərə alınmalıdır.

ÇM xəstələrin müalicə algoritmi



Şəkil 3. ÇM xəstələrin müalicə algoritmi

NƏTİCƏ

1. Azərbaycanda rast gəlinən mielomaların 61%-ni İgG və 19%-ni İgA mieloma təşkil edir və bu zaman kişilərin sayı nisbətən çoxdur (1.3:1). Bunun əksinə olaraq yüngül zəncir xəstəliyi olan (16%) mielomalı kişilərin sayı qadınlardan 2 dəfə az olmuşdur. İgD (1%) və qeyri-sekretor mieloma isə az təsadüf olunur və birlikdə xəstələrin ümumi sayının cəmi 4%-ni təşkil edir. Müəyinə olunan xəstələrin heç birində mielomanın İgE tipi aşkar olunmamışdır.

2. ÇM immunokimyəvi tipləri və subtiplərinin xəstəliyin kliniki gedişinə və AKHT-na əhəmiyyətli dərəcədə təsir etmədiyi halda, aparılmış ilkin KT sonra patoloji immunoqlobulinlərin ağır və yüngül zəncirlərinin nisbətinin yüksək olması xəstəliyin daha tez-tez residiv verəcəyinin göstəricisi kimi qəbul edilə bilər.

3. ÇM zamanı genetik mutasiyalar del 13q, t (11; 16), t (4; 14), P53 xəstəliyin gedişinə və proqnozuna təsir etsə də, APKHT mənfi təsir etmir.

4. ÇM ilə yanaşı gedən şəkərli diabet zamanı istər ilkin KT sonra müalicəyə cavab reaksiyaları, istərsə də aferez üsulu ilə toplanmış autoloji kök hüceyrələrinin sayı ŞD olmayan mielomalı xəstələrlə müqayisədə qənaətbəxş deyildir.

5. ÇM ilə yanaşı gedən AH zamanı ilkin KT sonra müalicəyə cavab reaksiyaları AH olmayan mielomalı xəstələrin müalicəyə cavabından az fərqlənsə də, ilkin KT sonra aferez üsulu ilə toplanmış APKH sayında əhəmiyyətli azalma müşahidə olunur.

6. Alınan nəticələrə əsasən beynəlxalq standartlara uyğun Mielom xəstəliyinin müalicə alqoritmi hazırlanmışdır.

PRAKTİKİ TÖVSIYYƏLƏR

1. ÇM ilə yanaşı gedən ŞD zamanı ilkin KT aparılmadan və APKHT toplanmadan əvvəl qanda şəkərin nizamlanması üçün insulindən deyil, oral anti-diabetik preparatlardan istifadə olunması tövsiyə edilir.

2. ÇM ilə yanaşı gedən AH zamanı ürək-damar sisteminin funksional çatışmazlığı olmayan xəstələrdə ilkin KT aparılması üçün hec bir əks göstəriş qeyd olunmamışdır və bu hallarda KT-dan əvvəl qan təzyiqini nəzarətdə saxlamaq üçün angiotenzin çevirən preparatların inhibitorlarının istifadəsini dayandırıb, digər hipotenziv preparatlardan istifadə etmək məsləhət görülür.

DİSERTASIYA MÖVZUSUNDA NƏŞR OLUNMUŞ ƏSƏRLƏRİN SİYAHISI

1. Multiple Myelomalı hastalarda yapılan otoloq periferik stem cell transplantasyonu (OPSCT) sonuçları. S.Dinçer, Z.Çelik, A.Oymak, Ö.Özdel, T.Fen, N.Çelik, S.İsmayılova V.T.Hüseynov. Turkish Journal of Hematology, İstanbul, Türkiyə. 2002, Bildiri Özeti 386, Səh 187-188.

2. ÇM klinik gedişi, diaqnostik, proqnostik və müalicəyə cavab meyarları. V.T.Hüseynov G.M. Nəsrullayeva. Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nəaliyyətləri, Azərbaycan, Bakı, 2016 N4, Səh 144-150

3. ÇM etiopatogenetik xüsusiyyətləri, V.T.Hüseynov G.M. Nəsrullayeva. Sağlamlıq jurnalı, Azərbaycan, Bakı, 2016 Səh 12-16

4. İmmune Reconstitution and Outcomes after Periferal Blood Haploidentical Transplantation with, Novel Conditioning and Post-Transplant Cyclophosphamide (PTCY), Yasser Khalid, Diwura Owolabi, Chirsty R.Parks, Deborah Lamontagne, Joshua D.Boss, Cason Chandler, V.T.Hüseynov. Biology of Blood and Marrow Transplantation, ABŞ, 2017 S165-S166

5. ÇM ilə yanaşı gedən AH zamanı ürəkdə olan struktur – funksional dəyişikliklər, V.T.Hüseynov. Azərbaycan Tibb Jurnalı, Azərbaycan, Bakı. 2017, N3, 19-22.

6. ÇM zamanı kimyəvi terapiyanın PKHT təsiri, V.T.Hüseynov. Azərbaycan Tibb Jurnalı, Azərbaycan, Bakı, 2017. N4, 127-133.

7. Multiple myeloma and diabetes management, V.T.Hüseynov. Leukemia Research, İstanbul, Türkiyə, 2017 vol 61, supplement 1, PP-04, S32-S33

8. Особенности клинического течения и распространение множественной миеломы по иммунохимическим вариантам в Азербайджане. V.T.Hüseynov G.M. Nəsrullayeva Медицинские новости, Минск, Беларусь, 2018. N2,74-77.

9. Влияние первичной терапии множественной миеломы на фоне сахарного диабета на сбор аутологичных стволовых клеток, V.T.Hüseynov. Евразийский онкологический журнал, Минск, Беларусь, 2018. том 6, N2, 544-550

10. Multiple Myeloma, kök hüceyrə toplanmasına təsir edən faktorlar, Hematology Congress Edition, V.T.Hüseynov. Azərbaycan, Bakı, 2019. Səh 24-28.

İXTİSARLARIN SİYAHISI

APKH- autoloji periferik kök hüceyrələri

AH-arterial hipertenziya

AÇF- angiotenzin çevirən fermentlər

BCR- B hüceyrə reseptoru

İg- immunoqlobulin

OS- yaşama müddəti

RFS- residivsiz yaşama müddəti

MGUS-mahiyyəti bilinməyən monoklonal qammopatiya

MBİQ (İMWQ)-Mieloma üzrə beynəlxalq işçi qrupu

MQX (MRD)- minimal qalıq xəstəliyi

ÇM- çoxsaylı mieloma

SMM-smoldering(közərən) multiple mieloma

ŞD- şəkərli diabet

QKSEF – qranulosit koloniya stimuləedici faktor

PCLİ - plazma hüceyrə işarələnmə indeksi

PH- plazmatik hüceyrə

PKH- periferik kök hüceyrələri

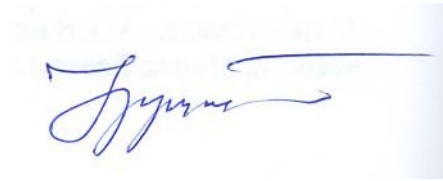
PET- pozitron emission tomoqrafiya

PKHT- periferik kök hüceyrə transplantasiyası

YDKT- yüksək dozalı kimyəvi terapiya

KT- kompyuter tomoqrafiya

MRT-magnit rezonans tomoqrafiya



Dissertasiyanın müdafiəsi «16» 19/10 2021-ci il tarixində saat «14»⁰⁰ -
da Azərbaycan Tibb Universitetinin nəzdində fəaliyyət göstərən BED
2.27/4Dissertasiya şurasının iclasında
keçiriləcək.

Ünvan: AZ 1022, Bakı şəhəri , F.Qasımzadə küçəsi, 14 (akt zalı).

Dissertasiya ilə Azərbaycan Tibb Universitetinin kitabxanasında tanış
olmaq mümkündür

Dissertasiyanın və avtoreferatın elektron versiyası Azərbaycan Tibb
Universitetinin rəsmi internet saytında yerləşdirilmişdir (amu.edu.az).

Avtoreferat göndərildi "8" may 2021-ci il tarixində zəruri
ünvanlara göndərilmişdir.

Çapa imzalanıb:04.05.2021
Kağızın forması:
Həcm: 39528
Tiraj: