RAMİZ BAYRAMOV

ONKOLOGİYA



"KÖVSƏR"
NƏŞRİYYATI
BAKI – 2016

RAMİZ BAYRAMOV

ONKOLOGİYA

AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİNİN TƏLƏBƏLƏRİ ÜÇÜN DƏRSLİK

Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyinin 18.04.2016-cı il tarixli 22 saylı kollegiyasının qərarı əsasında təsdiq edilmişdir.

Azərbaycan Respublikası Təhsil Nazirliyinin 06.06.2016-cı il tarixli 378 nömrəli əmri ilə təsdiq edilmişdir.

"KÖVSƏR"
NƏŞRİYYATI
BAKI – 2016

Rəyçi: **İ.H.İsayev,**
tibb elmləri doktoru, professor, əməkdar elm xadimi,
Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli Onkologiya
Mərkəzinin Şüa Müalicəsi şöbəsinin rəhbəri.

Ramiz BAYRAMOV
(Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkologiya kafedrasının professoru,
tibb üzrə elmlər doktoru)

ONKOLOGİYA

Azərbaycan Tibb Universitetinin tələbələri üçün dərslik.
Bakı, "KÖVSƏR" nəşriyyatı, 2016, 168 səh.

ISBN: 978 - 9952 - 8024 - 4 - 3

© RAMİZ BAYRAMOV, 2016.
© "KÖVSƏR" NƏŞRİYYATI, 2016.

MÜNDƏRİCAT

1. Bədxassəli şişlər haqqında ümumi anlayış.....6
2. Bədxassəli şişlərin epidemiologiyası.....9
3. Bədxassəli şişlərin etioloji amilləri.....17
4. Kanserogenez.....26
5. Xərçəngönü xəstəliklər.....34
6. Bədxassəli şişlərin patoloji anatomiyası.....39
7. Bədxassəli şişlərin diaqnostikası.....56
8. Bədxassəli şişlərin müalicə üsulları.....82
9. Onkoloji xəstəliklər zamani simptomatik müalicə və reabilitasiya.....99
10. Bədxassəli şişlərə görə aparılan spesifik müalicənin ağırlaşmaları.....106
11. Onkoloji xəstəliklərlə əlaqədar təcili yardım.....122
12. Birincili ocağı məlum olmayan metastatik şişlər.....140
13. Paraneoplastik sindromlar.....147
14. Bədxassəli şişlərin profilaktikası və skrininq.....161
Ədəbiyyat.....166

QISALDILMIŞ SÖZLƏRİN SİYAHISI

AFP – alfa fetoprotein

AKTH – adrenokortikotrop hormon

BOMŞ – birincili ocağı məlum olmayan metastatik şişlər

ER - estrogen reseptoru

HİV –human immunodeficiency virus

HMB-45 – human melanoma black-45

HPV – human papilloma virus

HSK– hepatosellular karsinoma

EUS – endoskopik ultrasəs müayinəsi

İFN – interferon

İL – interleukin

İXQ – insan xorionik qonadotropin

KT – kompüter-tomoqrafiya

LCA – leukocyte common antigen

LH – luteinizing hormone (lüteinləşdirici hormon)

MR - maqnit rezonans

MRT – maqnit-rezonans tomqrafiya

PET – pozitron-emission tomoqrafiya

PNET – primitive neuroectodermal tumor

PR - prohesteron resoptoru

PSA – prostat-spesifik antigen

SİADH – syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion

TNF – tumor necrosis factor

VEGF – vascular endothelial growth factor

USM – ultrasəs müayinəsi

mSv - millisievert

MÜƏLLİFDƏN

Onkoloji xəstəliklər insan ölümünün səbəbləri arasında əsas yerlərdən birini tutmaqla uzun illərdir səhiyyənin və cəmiyyətin ən ciddi problemlərindən biri kimi qalmaqda davam edir. Bəşər övladının sənaye, iqtisadi, siyasi, hərbi və s. maraqlarının getdikcə dəyişməsi bədxassəli şişlərin yaranmasında rol oynayan amillərin – kanserogenlərin intensivliyinin və ekstensivliyinin artmasına qətiyyətlə yol açır. Kanserogenlərin intensivliyinin və ekstensivliyinin azaldılması siyasətçilərin, ekoloqların, kənd təsərrüfatı və qida sənayesi mütəxəssislərinin, səhiyyə əməkdaşlarının və digərlərinin birgə fəaliyyətini tələb edən kompleks bir problem olduğuna görə buna nail olmaq bir çox hallarda qeyri-mümkün olur. O səbəbdən tibbin və səhiyyənin kifayət qədər inkişaf etdirilməsinə baxmayaraq bədxassəli şişlə xəstələnmənin tezliyi inadla artmaqda davam etməkdədir.

Bədxassəli şişlə xəstələnmənin tezliyinin azaldılması üçün kanserogen amillə kontaktın azaldılması, onkoloji xəstəliklərə yol açan xroniki xəstəliklərin uğurlu müalicəsi, bədxassəli şişlərin erkən dövrlərdə aşkar edilməsi və optimal müalicə strategiyasının tətbiqi müvafiq xəstəliklərdən ölüm hadisələrinin azaldılması üçün müstəsna əhəmiyyətli vacib məsələlərdir. Bu məsələlər təkcə onkoloqların fəaliyyət sahəsinə aid deyildir və bütün ixtisas həkimlərinin birgə fəaliyyəti sayəsində bunlara nail olmaq mümkündür. Hazırkı dərslik qeyd edilən aspektləri hərtərəfli işıqlandırmaqla gələcək həkimlərin biliklərinin artırılması məqsədini qarşıya qoymuşdur. Kitab yuxarıda qeyd edilən mövzularda müasir bilikləri əks etdirməklə yanaşı, həmçinin ənənəvi dərsliklərdə həmişə yer almayan paraneoplastik sindromlar, bədxassəli şişlərə görə aparılan spesifik müalicənin ağırlaşmaları, onkoloji xəstəliklərlə əlaqədar təcili yardım kimi mövzulara da yer ayırmışdır ki, bütün bunlar gələcək həkimlərin hərtərəfli bilik almalarına öz töhfəsini verəcəkdir.

Dərslik Azərbaycan Tibb Universitetinin tələbələri üçün nəzərdə tutulduğundan ümumi onkologiyanın bəzi aspektləri kitabda məqsədyönlü şəkildə işıqlandırıla bilməmişdir. Kitabda diqqətdən qaçmış ola bilən hər bir orfoqrafik, stilistik qüsurlara görə hörmətli oxuculardan əvvəlcədən üzr istəyir və onlardan belə qüsurlar müşahidə edildiyi hallarda müəllifə məlumat vermələrini xahiş edirəm.

R.B.Bayramov
Azərbaycan Tibb Universitetinin
onkologiya kafedrasının professoru,
tibb üzrə elmlər doktoru

1. BƏDXASSƏLİ ŞİŞLƏR HAQQINDA ÜMUMİ ANLAYIŞ

Bədxassəli şişlər bəşər tarixi boyu hər bir dövrdə müşahidə edilmişdir. Qədim Misir və yunan həkimləri onkoloji xəstəliklərin mövcudluğunu qeyd etmiş, Hippokrat bu xəstəliklərə ad vermişdir. Bütün bunlara baxmayaraq, bədxassəli şişlər barədə dolğun məlumatlar keçən əsrin əvvəlindən başlayaraq əldə edilmişdir. Bədxassəli şişlər 1900-cü ildə ABŞ-da ölümün səbəbləri arasında 8-ci yerdə olsa da, keçən əsrin ikinci yarısında ürək xəstəliklərindən sonra ikinci yeri tutaraq hər 4 ölüm hadisəsindən birinin səbəbini təşkil etmişdir.

İldə hər 250 qadından və 300 kişidən biri bədxassəli şiş xəstəliyinə düçar olur. Yaş artdıqca qeyd edilən rəqəm daha da yüksəlir və 60 yaşdan yuxarı hər 100 kişidən 3-də bədxassəli şiş aşkar edilir. Ümumilikdə, bədxassəli şişlərlə ildə dünyada 12-13 milyon yeni xəstələnmə hadisəsi qeydə alınır. Getdikcə ömrün uzanması, diaqnostik imkanların yaxşılaşması, skrininq proqramlarının tətbiqi sayəsində bədxassəli şişlə xəstələnmə hadisələrinin sayı ildə 1.5% artır.

Bədxassəli şiş təkcə ayrı-ayrı fərdlərə deyil, ailələrə və ümumilikdə cəmiyyətə ciddi təsir edir. Son illərin məlumatlarına görə ABŞ-da və Avropada hər iki kişidən birinin və hər üç qadından birinin ölümünün səbəbini məhz bədxassəli şişlər təşkil edir. Qeyd edilən ölkələrdə hər 2-3 ailədən biri bədxassəli şişin acısını yaşayır. 2000-ci ilin məlumatına görə ABŞ-da ildə bədxassəli şişlər səbəbindən xərclənən pullar 107 milyard dollar təşkil etmişdir.

Bədxassəli şişlər bədxassəli şiş hüceyrələrindən ibarət patoloji toxumadır. Bədxassəli şiş hüceyrələrinin də morfoloji xüsusiyyətləri normal hüceyrələrdə olduğu kimidir. Başqa sözlə, bədxassəli şiş hüceyrələri də normal hüceyrələrin malik olduğu hüceyrə quruluşuna, nüvəyə, sitoplazmaya və orqanoidlərə malikdir. Lakin bədxassəli şiş hüceyrələri reproduktiv, bioloji, biokimyəvi, funksional xüsusiyyətlərinə görə normal hüceyrələrdən fərqlidir.

Bədxassəli şişlərin təhlükəli xəstəlik olduğunu şərtləndirən amillər ilk növbədə onun spesifik reproduktiv xüsusiyyətləri ilə bağlıdır. Belə ki, normal hüceyrələr yalnız ehtiyac üzrə neyrohumoral tənzim mexanizminin nəzarəti altında bölündüyü halda, bədxassəli şiş hüceyrələri heç bir tənzim mexanizminə tabe olmadan avtonom şəkildə artıb çoxalır və bunun nəticəsi olaraq şiş kütləsi getdikcə böyüyür.

Sual: bədxassəli şiş hüceyrələrinin avtonomluğunu şərtləndirən faktorlar hansılardır?

Bədxassəli şiş hüceyrələrinin belə avtonom bölünə bilməsini şərtləndirən amil bu hüceyrələr tərəfindən şiş inkişaf faktorlarının və onların reseptorlarının hazırlanması və proliferasiya üçün özü-özünü stimulyasiya etmə qabiliyyətidir. Beləliklə, qeyd edilən xüsusiyyət bədxassəli şiş hüceyrələrinin neyrohumoral tənzim sisteminin inkişaf faktorlarından asılılığını aradan götürür və tamamən avtonom olmasını təmin edir. Bədxassəli şiş hüceyrələrinin fərqli xüsusiyyətləindən biri də onların ölməzliyidir. Yəni normal hüceyrələrin hamısı bəlli sayda (50-70) bölünməyə məruz qaldıqdan sonra bölünmə qabiliyyəti dayanır və müəyyən müddətdən sonra fizioloji olaraq ölüb aradan çıxır. Lakin bədxassəli hüceyrələr sonsuz sayda bölünməyə məruz qala bilir və yuxarıda qeyd edildiyi kimi, ölməzliklə səciyyələnir.

Sual: bədxassəli şiş hüceyrələrinin ölməzliyi nə ilə əlaqədardır?

Bədxassəli şişlərin ölməzliyi onların telomeraza aktivliyi ilə əlaqəlidir. Belə ki,

xromosomun sonunda telomerlər deyilən zona mövcuddur və AGGGTT nukleotid ardıcıllığının təkrarlanmalarından ibarətdir. Bu təkrarlanmaların sayı yüzlərlə olur. Normal hüceyrə bölünməsi zamanı DNT polimeraza fermenti DNT zəncirinin lap sonunu ikiləşdirə bilmir. O səbəbdən normal hüceyrə bölündükcə get-gedə DNT zənciri hər dəfə təxminən 50 nukleotid qısalır. Ona görə də 50-70 bölünmədən sonra hüceyrə tamamilə bölünmə qabiliyyətini itirir, qocalır və nəhayət fizioloji olaraq ölüb aradan çıxır. Somatik hüceyrələrdən fərqli olaraq qametlərdə, kötük hüceyrələrində və bədxassəli şiş hüceyrələrində mövcud olan telomeraza fermenti DNT zəncirinin ucuna telomer ardıcıllıqlarının qoşulmasını təmin etməklə hüceyrənin qeyri-məhdud sayda bölünməsini, qocalmamasını və ölməzliyini "sığortalamış" olur.

Qeyd etmək lazımdır ki, bədxassəli şiş toxuması başlanğıcdan tək bədxassəli şiş hüceyrəsinin davamlı bölünməsindən yaranır. Çox nadir hallarda, mövcud bədxassəli şiş bir deyil, bir neçə hüceyrədən başlanğıc götürür. Bu kazuistik hadisə olsa da xüsusilə irsi genetik mutasiya hesabına inkişaf edən bədxassəli şişlər zamanı baş verə bilər.

Bədxassıli şiş hüceyrələrinin normal hüceyrələrdən fərqləndirən xüsusiyyətlərindən biri də "lövbər atmadan" bölünmə xassəsidir. Belə ki, normal hüceyrənin bölünməsi üçün tələb olunan amillərdən biri də solid toxuma səthi ilə kontakt imkanının, başqa sözlə "lövbər atmaq" üçün ətrafda toxuma səthinin olmasıdır. Əks halda, hüceyrə bölünə bilmir. Lakin, bədxassəli şiş hüceyrələri üçün buna heç bir ehtiyac yoxdur. Belə ki, şiş hüceyrələri maye mühitdə də artıb çoxalma xüsusiyyətinə malikdir.

Bədxassəli şiş hüceyrələrinin müvafiq xəstəliyin təhlükəliliyini şərtləndirən xüsusiyyətlərindən biri də onların hər biolojistruktur, toxumanı destruksiya etmə qabiliyyəti olan matriks metalloproteinazaları (MMP) adlandırılan fermentlər kompleksini hazırlamasıdır. MMP fermentlər kompleksi, qeyd edildiyi kimi, kontaktda olduğu bütün toxumaları, anatomik strukturları destruksiya edərək həcmini dayanmadan artıran bədxassəli şiş toxuması üçün məkan yaradır. Bundan başqa, MMP kontaktda olduğu limfa və qan damarlarının divarını dağıtmaqla şiş kütləsindən asanlıqla qopan şiş hüceyrələrinin müvafiq damarların mənfəzinə düşməsinə, limfa və qan axını vasitəsilə limfa axını üzərində yerləşən limfa düyünlərində, yaxud qan axını üzərində mövcud olan üzvlərdə ilişərək ayrıca ocaqlar şəklində inkişaf etməsinə, başqa sözlə metastaz verməsinə imkan yaradır.

Sual: bədxassəli şiş hüceyrələri niyə şiş toxumasından asanlıqla qopa bilir?

Şiş hüceyrələrinin şiş toxumasından asanlıqla qopa bilməsini təmin edən amil bədxassəli şiş hüceyrələrinin normal hüceyrələrdən fərqli olaraq bir-biri ilə çox kövrək birləşməsidir. Çünki bədxassəli şiş hüceyrələrində baş vermiş çoxsaylı gen mutasiyaları içərisində hüceyrələri bir-biri ilə birləşdirən proteinlərin quruluşu barədə informasiya daşıyan genlərin də mutasiyaları yer almaqdadır. Ona görə də normal hüceyrələrdən fərqli olaraq bədxassəli şiş hüceyrələri bir-biri ilə kövrək birləşir, spontan olaraq belə, asanlıqla şiş kütləsindən qopa bilir.

Beləliklə, digər üzvlərdə təşəkkül tapan metastaz ocaqları dayanmadan böyüyür, getdikcə müvafiq üzvün, yaxud üzvlərin parenximasının daha çox hissəsini tutaraq orqan çatışmazlığının inkişafına səbəb olurlar. Birincili şiş ocağı, limfogen metastaz hesabına böyümüş (konqlomerasiya olunmuş) limfa düyünləri və ya metastatik ocaq(lar) əhəmiyyətli anatomik strukturları (bronxu, magistral damarları, öd yollarını, sidik axarlarını, həzm sisteminin borulu üzvlərini və s.) sıxmaqla müvafiq həyati təhlükəli ağırlaşmaların baş verməsinə səbəb olur. Bundan başqa,

qeyd edilən patoloji ocaqlar bəzən sinirləri, yaxud sinir kəlәflərini sıxmaqla narkotik ağrıkəsicilərlə belə aradan götürülə bilməyən ağrıların ortaya çıxmasına gətirib çıxarır. Qeyd edilən ağırlaşmaların inkişafına səbəb olan ocağı radikal və ya palliativ olaraq aradan qaldırmaq mümkün olmadıqda bu, təkcə xəstənin həyatının keyfiyyətini azaltmır, həm də xəstənin həyatına son qoya bilir.

Radikal olaraq müalicə edilə bilməyən bədxassəli şiş yuxarıda qeyd edilən ağırlaşmalara səbəb olmadığı hallarda belə, getdikcə xəstənin üzülməsinə, kaxeksiyaya və nəhayət ölümə səbəb olur. Bədxassəli şiş hüceyrələri sürətlə bölündüyünə görə çox enerji tələb edirlər. O səbəbdən xəstələr normal qidalansalar belə, enerjinin böyük bir hissəsinin bədxassəli şiş hüceyrələrinin metabolizminə sərf edilməsi səbəbindən arıqlama baş verir. Nəzərə alınsa ki, bir çox bədxassəli şişlər zamanı xəstələrdə iştah zəifliyi və malnutrisiya baş verir, o zaman xəstələrdə kəskin arıqlamanın mexanizmi barədə daha aydın təsəvvür yaranmış olar. Bədxassəli şişin lokalizasiyasından, mərhələsindən asılı olaraq bəzən xəstələr ümumiyyətlə qidalana bilmirlər. Belə halda bədxassəli şiş hüceyrələri enerjidən məhrum olmur, ehtiyat piy toxumasındakı enerji ehtiyatı istifadə edildikdən sonra gün ərzində şiş toxumasının həcmindən asılı olaraq, 400 qramadək əzələ toxuması lizisə uğrayır və şiş hüceyrələrinin enerji təchizatında fasilə yaranmır. Beləliklə, xəstədə kaxeksiya baş verir və bu vəziyyətə gəlib çatmış xəstə bir neçə həftə içərisində həyatını itirir.

2. BƏDXASSƏLİ ŞİŞLƏRİN EPİDEMİOLOGİYASI

Bədxassəli şişlərin epidemioloji qanuna-uyğunluqları

Bədxassəli şişlərin epidemiologiyası müxtəlif şərtlər altında yaşayan insanlar arasında onkoloji xəstəliklərin yayılmasının öyrənilməsi ilə məşğuldur. Bədxassəli şişlərin əmələ gəlməsində rol oynayan amillər barədə ipucları ayrı-ayrı coğrafi bölgələrdə, fərqli irqin və mədəniyyətin nümayəndələri arasında müəyyən onkoloji xəstəliklərin fərqli tezliklərdə rast gəlinməsini ortaya çıxaran tədqiqatlardan alınır. Beləliklə, qeyd edilən elm sahəsi bədxassəli şişlərin yaranmasında rolu olan amillərin üzə çıxarılmasına imkan yaratmaqla onkoloji xəstəliklərin tezliyinin azaldılmasına da dolayı olaraq xidmət etmiş olur.

Epidemiologiyanın bir sıra spesifik terminologiyası və üsulları vardır. *Onkoloji xəstəliklərin yayılması* dedikdə müvafiq xəstəlikləri olan müəyyən əhali qrupunun proporsiyası nəzərdə tutulur. *Onkoloji xəstəliklərin tezliyi* isə bəlli bir vaxt intervalında ilk dəfə diaqnoz qoyulan yeni xəstələnmə hadisələrinin tezliyini səciyyələndirir. Sonuncu parametr, ümumi qəbul edlimiş qaydalara əsasən, ildə hər 100 000 əhaliyə düşən yeni xəstələnmə hadisələrinin sayını səciyyələndirir.

Onkoloji xəstəliklərin yayılmasını və tezliyini öyrənərkən nisbiliyi aradan qaldırmaq məqsədilə *standartlaşdırılmış populyasiyadan* istifadə edilir. Yəni hər hansı bir əhali arasında süd vəzi xərçənginin başqası ilə müqayisədə çox rast gəlinməsi onunla əlaqədar ola bilər ki, birinci populyasıyada menopauzal yaş dövrünün qadınları daha yüksək nisbətdədir. Ancaq standartlaşdırılmış populyasıyadan istifadə etdikdə qeyd edilən amilin təsiri aradan qalxır. Bunun üçün öyrənilən populyasıya yaş dövrlərinə uyğun olaraq bölünür və xəstəliyin rastgəlmə tezliyi konkret olaraq müvafiq yaş qruplarının arasında ayrı-ayrılıqda müqayisə edilir. Odur ki, standartlaşdırılmış populyasiyada öyrənilən parametrlər *standartlaşdırılmış göstəricilər* adlanır.

Müəyyən bədxassəli şişin yaranmasında xarici mühit amillərinin, yaxud irsi-genetik amillərin hansının daha əhəmiyyətli rol oynamasını başqa ölkəyə köçmüş və orada yeni həyat tərzi seçmiş əhali üzərində aparılmış tədqiqatlar üzə çıxarır. Məsələn ABŞ-a köçmüş Yapon immiqrantlarında yoğun bağırsaq xərçənginin rastgəlmə tezliyi yerli əhali arasındakı göstərici ilə eynilik təşkil etdiyi halda, Yaponiyada yaşayan yaponlarla müqayisədə 6 dəfə çox müşahidə edilir. Bununla yanaşı, süd vəzisi xərçəngi ABŞ ağları arasında Yaponiyada yaşayan yaponlarla müqayisədə 6 dəfə çox müşahidə edildiyi halda, ABŞ-da yaşayan yapon immiqrantları ilə müqayisədə 1.5 dəfə çox rast gəlinir. Yaxud, əksinə, Yaponiyada yaşayan yaponlar arasında mədə xərçəngi ABŞ əhalisi ilə müqayisədə 20-25 dəfə çox müşahidə edilsə də, ABŞ-a köçmüş və orada ən azı 20 il yaşamış yaponlar arasında mədə xərçəngi yerli amerikalılarla müqayisədə 2 dəfə çox rast gəlinir. Qeyd edilən arqumentlər misal çəkilən bədxassəli şişlərin hər üçünün yaranmasında ətraf mühit amillərinin, o cümlədən həyat tərzinin daha potensial rol oynadığını dolayı və etibarlı şəkildə təsdiq edir.

Eyni şərtlər altında iki yaxud daha çox bədxassəli şişin rastgəlmə tezliyinin dinamikasındakı paralellik müvafiq bədxassəli şişlərin yaranmasında eyni kanserogenlərin rol oynadığının dolayı təsdiqidir. Məsələn, yumurtalıq xərçəngi ilə uşaqlıq cismi xərçəngi rastgəlmə tezliyi dinamikasında eyni tərz nümayiş etdirirlər. Hər iki xərçəngin rastgəlmə tezliyi reproduktiv yaş dövrünün sonlarına yaxın kəskin şəkildə yüksəlir və menopauzal dövrdə pik nöqtəsinə çatır. Bununla yanaşı, 60 yaşdan yuxarıkı yaş dövründə rastgəlmə tezliyi getdikcə yüksələn digər bədxassəli şişlərdən – mədə, yoğun bağırsaq və mədəaltı

vəzi xərçəngindən fərqli olaraq yumurtalıq və uşaqlıq cismi xərçəngi bu dinamik tərzdən kənarda qalır.

Ayrı-ayrı bədxassəli şişlərin tezliyinin yaşa görə dəyişməsi analoji tərz nümayiş etdirmir. Məsələn, süd vəzisi xərçəngi orta yaş dövründə kəskin şəkildə yüksələn rastgəlmə tezliyi ilə müşahidə edilir və menopauzadan sonrakı dövrdə yüksəlməkdə davam edir, lakin kolorektal xərçənglə müqayisədə daha yavaş templə yüksəlir. Qeyd etmək lazımdır ki, 40 yaşlı qadınlar arasında süd vəzi xərçəngi kolorektal xərçənglə müqayisədə 14 dəfə çox rast gəlindiyi halda, 80 yaşlı qadınlarda kolorektal xərçəng daha çox təsadüf edilir.

Bundan başqa, uşaqlıq boynu xərçəngi və uşaqlıq yolu xərçəngi, hər ikisi yastı hüceyrəli xərçəng olsalar da, yaşa görə paylanmada fərqli tərz nümayiş etdirirlər. Belə ki, uşaqlıq yolu xərçəngi yaşlı qadınlarda müşahidə edildiyi halda, uşaqlıq boynu xərçəngi gənc və orta yaşlı qadınların xəstəliyidir. Hər iki üzvün selikli qişaları anatomik olaraq biri-birinə çox yaxın olsalarda, qeyd edilən arqument nümunə göstərilən xərçənglərin kanserogenzlərinin tamamən fərqli olduqlarını sübut edir.

Müəyyən bir ictimaiyyətdə vaxt keçdikcə bədxassəli şişlərin bu və ya digərinin rastgəlmə tezliyinin dəyişməsi qeyd edilən xəstəliklərin etiologiyası barədə yeni ipucları verir. Xüsusilə, müəyyən bir ərazidə qısa müddət ərzində nadir şişlərlə bir neçə xəstələnmə hadisəsinin qeydə alınması daha kəskin aydınlıq yaradır. Bu, xarici mühit amillərinin müvafiq kanserogenezdə rolunun güclü olduğuna dəlalət edən sübutdur.

Bədxassəli şişlərin yaranmasının qarşısını ala bilmək düşüncəsi getdikcə daha da vüsət almaqdadır. Aparılmış epidemioloji tədqiqatların nəticələri sübut edir ki, həyat tərzini kanserogenez baxımından sağlam qurmaqla bədxassəli şişlərin yaranma riskini 50% azaltmaq mümkündür.

Bədxassəli şişlərin statistikası

Bədxassəli şişlərin nə dərəcədə az, yaxud çox rast gəlinməsini əyani təsəvvür etmək üçün, yuxarıda qeyd edildiyi kimi, rastgəlmə tezliyi adlandırılan göstəricidən istifadə edilir. Qeyd edilən parametr ildə hər 100000 nəfər əhaliyə düşən yeni xəstələnmə hadisələrinin sayı ilə müəyyənləşdirilir və bu rəqəm dünya üzrə təxminən 150 təşkil edir. Qeyd etmək lazımdır ki, göstərilən rəqəm nisbi xarakter daşıyır. Belə ki, hələ də dünyanın bir çox regionlarında səhiyyənin, o cümlədən onkoloji xidmətin yaxşı təşkil olunmaması hesabına onkoloji xəstələrin çoxunun diaqnozu ya qoyula bilmir, ya da xəstəlikdən əzab çəkən insanlar müxtəlif səbəblərdən həkimə müraciət etmirlər və ona görə də bir çox hallarda ölümün səbəbi müəyyənləşdirilməmiş qalır və s. Odur ki, həqiqi rəqəm göstəriləndən mütləq ki, əhəmiyyətli dərəcədə yüksəkdir.

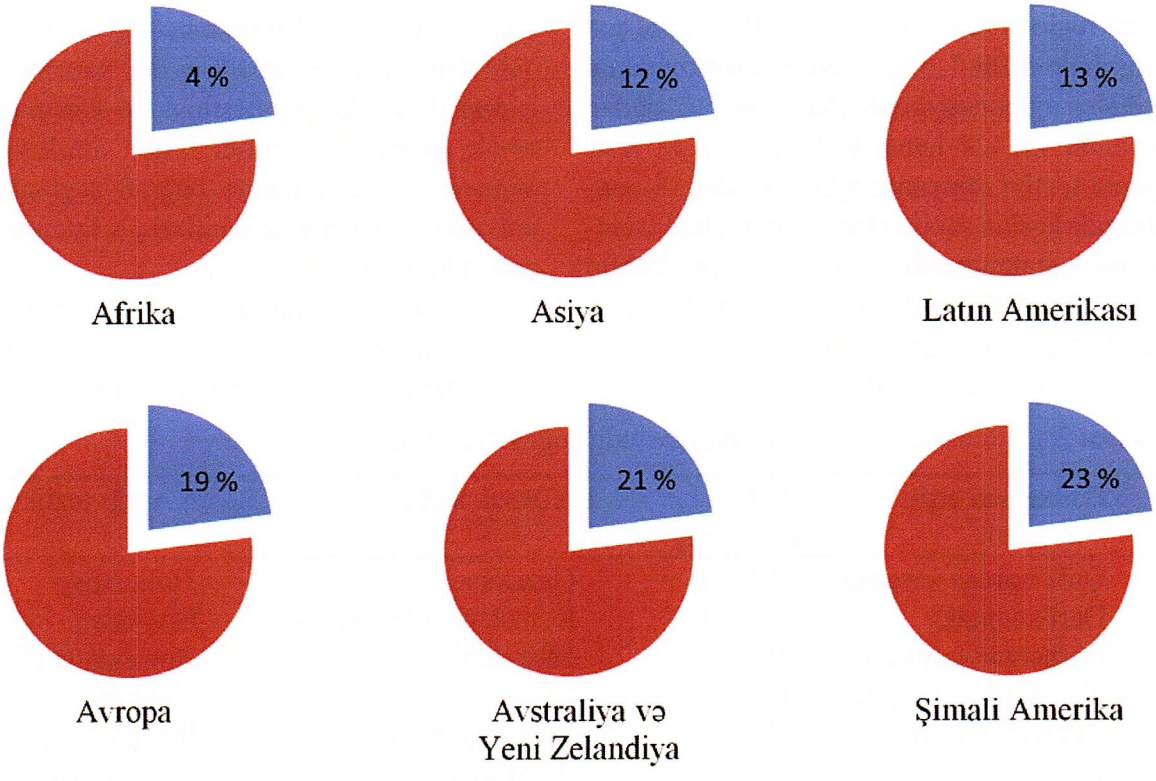
İldə dünyada bədxassəli şişlə 12-13 milyona yaxın yeni xəstələnmə hadisəsi qeydə alınır. Ən çox müşahidə edilən 4 bədxassəli şiş – süd vəzi xərçəngi, ağciyər xərçəngi, yoğun bağırsaq xərçəngi və prostat vəzi xərçəngi ilk dəfə diaqnoz qoyulan yeni xəstələnmə hadisələrin yarısından çoxunu təşkil edir. İnsanların orta ömrünün 75 yaşdan çox təşkil etdiyi regionlarda təxminən hər üç nəfərdən birinin həyatı boyu bədxassəli şişə tutulma riski vardır. Qeyd edilən risk yaşla cox ciddi əlaqədədir. Belə ki, orta ömrü 50 yaşdan az olan əhali arasında ömürləri boyu hər 27 nəfərdən birində bədxassəli şişin inkişaf etmə riski mövcuddur. Ümumiyyətlə, bədxassəli şiş hadisələrinin üçdə ikisi 65-dən yuxarıkı yaş qrupunda, üçdə biri isə 75-dən çox yaşı olanlar arasında təsadüf edilir. Bədxassəli şişlərin təxminən 1%-i uşaqlarda rast gəlinir.

Sual: yaş artdıqca bədxassəli şişlərin rastgəlmə tezliyi niyə artır?

Dünya üzrə orta rastgəlmə tezliyi (150:100000) təhlil edilərsə ildə təxminən hər

667 nəfərdən birinin bədxassəli şişə tutulma riskinin olduğu müəyyənləşir. Ümümdünya Səhiyyə Təşkilatının 2005-2011-ci illərə dair məlumatlarına əsasən Azərbaycan əhalisinin orta ömrü 67.5 il təşkil etmişdir. Qeyd edilən iki rəqəmin nisbətini (667:67.5) hesablasaq müəyyən etmək olar ki, Azərbaycanda hər 9-10 adamın birinin ömrünün sonunadək bədxassəli şişə tutulma riski vardır.

Epidemioloqlar risk anlayışını bir neçə variantda istifadə edirlər. *Ömürboyu risk* dedikdə, ayrılıqda hər bir insanın ömrünün sonunadək bədxassəli şişə tutulma riski nəzərdə tutulur. Hər hansı bir coğrafi regionda yaşayan insanların ömürlərinin orta uzunluğundan asılı olaraq qeyd edilən parametr fərqlidir. Məsələn, Avropa ölkələrinin çoxunda, ABŞ-da insanların orta ömrü 78-80 yaş təşkil etdiyinə görə, müvafiq ölkələrdə hər üç adamdan birinin ömürboyu bədxassəli şişə tutulma riski vardır. O səbəbdən də qeyd edilən ölkələrdə ölümün səbəbinin 22-24%-ni məhz bədxassəli şişlər təşkil edir. Afrika ölkələrinin əksəriyyətində insanların orta ömrü 42-52 yaş təşkil etdiyinə görə göstərilən ölkələrdə hər 18-24 adamdan birinin ömürboyu bədxassəli şişə tutulma riski vardır. O səbəbdən də müvafiq ölkələrdə insan ölümün səbəbinin yalnız 4-5%-ni bədxassəli şişlər təşkil edir (Şəkil 2.1). *Əlaqədar risk* dedikdə hər hansı bir kanserogen amilin təsirinə məruz qalan və qalmayan insanlar arasındakı riskin fərqi nəzərdə tutulur. Məsələn, müəyyən edilmişdir ki, 5-9 il hormon əvəzedici terapiya alan qadınların süd vəzisi xərçənginə tutulma riski 1.2 təşkil edir. Bu da o deməkdir ki, müvafiq müalicə alan qadınların süd vəzisi xərçənginə tutulma riski 20% yüksəlir. Başqa sözlə, hormon əvəzedici terapiya almış və süd vəzisi xərçəngi inkişaf etmiş hər 6 qadından birinin səbəbini məhz müvafiq faktor təşkil edir.



Şəkil 2.1. Dünyanın ayrı-ayrı coğrafi zonalarında onkoloji xəstəliklərin səbəb olduğu ölümün bütün ölüm hadisələrinin arasındakı payı.

Bədxassəli şişlərin coğrafiyaya görə yayılması

Ayrı-ayrı üzvlərin bədxassəli şişlərinin rastgəlmə tezliyi dünyanın ayrı-ayrı coğrafi zonalarında kəskin fərqlə fərqlənir. Bu da ona dəlalət edir ki, birincisi, ayrı-ayrı bədxassəli şişlərin yaranmasında müxtəlif xarici mühit amilləri rol oynayır; ikincisi, ayrı-ayrı coğrafi zonalarda eyni kanserogen amilin intensivliyi fərqlidir. Hər hansı bədxassəli şişlərin rastgəlmə tezliyi dünyanın ayrı-ayrı coğrafi zonalarında 200 dəfəyədək fərqli ola bilir. Başqa sözlə, bədxassəli şişlər dünyanın ayrı-ayrı coğrafi regionlarında çox kəskin fərqlə səciyyələnən tezliklərlə rast gəlinir. Məsələn, qida borusu xərçəngi Qazaxstanın Atırau vilayətində (Xəzərin Şimal-Şərq sahilində), Çinin şimalında, İranın xəzəryanı əyalətlərində Hollandiya ilə müqayisədə 200 dəfə çox müşahidə edilir (Cədvəl 2.1). Yaxud dəri xərçəngi Avstraliyada Hindistanla müqayisədə 200 dəfə çox rast gəlinir. Hepatosellular xərçəng Uqandada İngiltərənin Birmingham regionu ilə müqayisədə 100 dəfə çox müşahidə edilir. Ümumiyyətlə, onkologiyanın mötəbər qanunauyğunluqlarından biri ondan ibarətdir ki, hər hansı bədxassəli şişin rastgəlmə tezliyi dünyanın ayrı-ayrı coğrafi zonalarında kəskin şəkildə fərqlidirsə, o bədxassəli şişin yaranmasında xarici mühit amillərinin rolu daha güclü və daha əhəmiyyətlidir. Uqandada hepatosellular xərçəngin çox rast gəlinməsi qeyd edilən ölkədə istehlak edilən taxıl və taxıl məhsullarında aflatoksinlərin yüksək konsentrasiyada olması ilə əlaqədardır. Aflatoksin nəm mühitdə saxlanılan taxıllarda inkişaf edən *Aspergillus flavus* adlı göbələk tərəfindən hazırlanan toksin olub hepatosellular hüceyrələr üçün potensial kanserogendir. Elə bədxassəli şişlər vardır ki, dünyanın ayrı-ayrı coğrafi regionlarında təxminən eyni, yaxud cüzi fərqlə səciyyələnən tezliklə rast gəlinir (məsələn, mədəaltı vəzi xərçəngi). Bu da dolayı olaraq onun göstəricisidir ki, qeyd edilən onkoloji xəstəliyin yaranmasında xarici mühit amillərinin rolu minimaldır.

Bəzi bədxassəli şişlər çox və az rast gəlindiyi coğrafi regionlarda müxtəlif histoloji variantlar nümayiş etdirirlər. Məsələn, qida borusu xərçəngi çox rast gəlindiyi regionlarda əsasən *yastı hüceyrəli xərçəng*, rastgəlmə tezliyi az olan ərazilərdə isə *adenokarsinoma* şəklində müşahidə edilir. Analoji olaraq, mədə xərçəngi rastgəlmə tezliyi yüksək olan zonalarda *intestinal tip xərçəng*, az rast gəlindiyi zonalarda isə *diffuz tip xərçəng* şəklində görünür. Bu onunla bağlıdır ki, istər qida borusunun yastı hüceyrəli xərçənginin, istərsə də mədənin intestinal tip xərçənginin əmələ gəlməsində xarici mühit amilləri rol oynayır və qeyd edilən coğrafi regionlarda müvafiq xarici mühit amillərinin intensivliyi çox yüksəkdir.

Bir sıra hallarda müəyyən bir bədxassəli şiş ortaq sosial və mədəni xüsusiyyətlərlə səciyyələnən və coğrafi baxımdan bir-birindən

Cədvəl 2.1. Bədxassəli şişlərin yayılmasında coğrafi fərqliliklər

Bədxassəli şişin növü	Nisbət yüksək: aşağı	Yüksək tezlik	Aşağı tezlik
Qida borusu xərçəngi	200 : 1	Qazaxstan	Hollandiya
Dəri xərçəngi	200 : 1	Kvinsland (Avstraliya)	Hindistan
Qaraciyər xərçəngi	100 : 1	Mozambik	Birminqam (BB)
Nazofarinks xərçəngi	100 : 1	Çin	Uqanda
Ağciyər xərçəngi	40 : 1	Birminqam (BB)	İbadan (Nigeriya)
Mədə xərçəngi	30 : 1	Yaponiya	Birminqam (BB)
Uşaqlıq boynu xərçəngi	20 : 1	Havay (ABŞ), Kolumbiya	İzrail
Düz bağırsaq xərçəngi	20 : 1	Danimarka	Nigeriya

uzaqda yaşayan əhali arasında daha çox rast gəlinir. Məsələn, kolorektal xərçəngin dünyada ən çox rast gəlindiyi ölkələr ingilis dilli ölkələrdir (ABŞ, Böyük Britaniya, Avstraliya, Yeni Zelandiya və s.). Təbii ki, adı çəkilən bədxassəli şişlə dil arasında birbaşa heç bir əlaqə yoxdur. Sadəcə, bu, onunla əlaqədar ola bilər ki, müvafiq bədxassəli şişin yaranmasında rol oynayan kanserogen amillərlə dil ümumiliyindən irəli gələn həyat tərzi arasında müəyyən əlaqələr mövcud olsun. Başqa sözlə, kolorektal xərçəngin əmələ gəlməsi qida amili, kulinar mədəniyyətlə çox ciddi əlaqəlidir. Şübhəsiz ki, dil ümumiliyi müvafiq xalqlar arasında kulinar mədəniyyətin yaxınlaşmasında və tədricən ümumiləşməsində əhəmiyyətli rol oynayır.

Bədxassəli şişlərin rastgəlmə tezliyinin dinamikası

Dünyada, yaxud müəyyən regionda, insanların həyat tərzində, yaradıcılıq istiqamətində, qidalanma mədəniyyətində dəyişikliklər baş verdikcə müəyyən bədxassəli şişlərin rastgəlmə tezliyində artma və ya azalma müşahidə edilir. Bu dəyişikliklər müvafiq bədxassəli şişin yaranmasında rol oynayan amillərin müəyyənləşdirilməsində, yuxarıda qeyd edildiyi kimi, etibarlı ipucları verir. Bütün dünya üzrə mədə xərçənginin (kardioezofageal xərçəng istisna olmaqla) rastgəlmə tezliyində getdikcə azalma müşahidə edilir və ümumiyyətlə, hal-hazırda geyd edilən göstərici 1930-cu illərlə müqayisədə 40-50% azalmışdır. Ekspertlər bu tendensiyanı soyuducunun məişətə tədricən daxil olması və hal-hazırda geniş istifadə edilməsi ilə izah edirlər. Belə ki, soyuducunun məişətdə tətbiqi sayəsində ərzağın keçən əsrin birinci yarısında və ondan əvvəlki dövrlərdə olduğu kimi, hisə verilərək, yaxud duza qoyularaq saxlanılmasına (qidanın hər iki şəkildə istifadəsi mədə xərçəngi üçün potensial kanserogendir) ehtiyac tədricən aradan qalxmış və getdikcə daha çox hallarda qidanın təbii şəkildə saxlanilmasını təmin etmişdir. Lakin mədə xərçəngindən fərqli olaraq, kardioezofageal xərçəngin rastgəlmə tezliyi getdikcə artmaqdadır və Qərb ölkələrində son 40 ildə qeyd edilən xərçəngin tezliyi üç dəfə yüksəlmişdir.

Qalxanabənzər vəzi xərçənginin rastgəlmə tezliyinin Belorus Respublikasında son onilliklərdə kəskin artması (xüsusən uşaqlar və gənclər arasında bu artım daha kəskin nəzərə çarpır) və hal-hazırda da yüksək səviyyədə qalması 1986-cı ildə Ukraynada baş vermiş Çernobıl qəzası ilə əlaqələndirilir. Tarixən kolorektal xərçəngin yüksək rastgəlmə tezliyi ilə seçilmiş ölkələrdə (ABŞ, İngiltərə, Avstraliya, Kanada və s.) getdikcə rastgəlmə tezliyində stabilləşmə, yaxud azalma müşahidə edildiyi halda, ənənəvi olaraq kolorektal xərçəngin çox aşağı rastgəlmə tezliyi ilə səciyyələnən İspaniyada müvafiq xərçəngin rastgəlmə tezliyində artım nəzərə çarpır. Bunu ekspertlər İspaniyada "vesternizasiya" adlandırılan həyat tərzinin (az fiziki aktivlik, kökəlmə, qırmızı ətdən çox istifadə etmə, alkoqoldan müntəzəm istifadə, siqaret çəkmə) getdikcə yayılması ilə əlaqələndirirlər. Qərb ölkələrində ağciyər xərçənginin, xüsusilə də qadınlar arasında tezliyinin artması birmənalı şəkildə siqaretçəkmənin getdikcə daha geniş yayılması ilə əlaqədardır. Bu əlaqənin şübhəsiz olduğunu sübut edən dəlillərdən biri də ondan ibarətdir ki, əvvəllər qadınlar arasında rast gəlinən ağciyər xərçəngi əsasən adenokarsinoma şəklində görünürdüsə, son zamanlar yastı hüceyrəli xərçəng üstünlük təşkil edir. Çünki ağciyərin yastı hüceyrəli xərçənginin əmələ gəlməsində əsas rolu siqaretçəkmə oynayır və ümumiyyətlə, ağciyər xərçənginin histoloji variantları arasında siqaretçəkmə ilə ən güclü əlaqəsi olan xərçəng məhz yastı hüceyrəli xərçəngdir.

Bədxassəli şişlərin yaşa və cinsə görə yayılması

Bədxassəli şişlərin yaranmasında rol oynayan amillərin əksəriyyəti yekunda hücey-

rələrin bölünməsinə nəzarət edən bu və ya digər genlərdə mutasiya yaratmaqla bədxassəli şiş hüceyrələrinin əmələ gəlməsinə səbəb olurlar. Məlumdur ki, digər genlər kimi bu genlər də alleldir. Şübhəsiz ki, allel genlərin biri mutasiyaya məruz qaldıqda digəri müvafiq funksiyanı uğurla yerinə yetirməkdə davam edir. Başqa sözlə, normal hüceyrənin bədxassəli şiş hüceyrəsinə çevrilməsi üçün allelin hər iki üzvünün mutasiyaya məruz qalması və beləliklə də, müvafiq funksiyanın itməsi (şiş supressor genləri üçün), yaxud pozulması (protoonkogenlər üçün) zəruridir. Beləliklə, konkret bir üzvün toxuması üçün kanserogen olan amillər müvafiq hüceyrələri təsirə məruz qoyarkən hər dəfə müəyyən sayda hüceyrələrdə allel genlərin birini mutasiyaya məruz qoyurlar. Təbii ki, belə hüceyrələrin sayı ilk dövrlərdə normal hüceyrələrin sayından milyonlarla, yaxud milyardlarla dəfə az olur. Odur ki, növbəti təsir zamanı kanserogenlər az sayda olan və allel genlərdən birini itirmiş hüceyrələrdə deyil (riyazi qanunlara görə bunun ehtimalı son dərəcədə azdır), müqayisə edilməz dərəcədə sayca çox olan normal hüceyrələrdə mutasiya əmələ gətirirlər və s. Beləliklə, zaman keçdikcə, müvafiq allel genlərdən biri mutasiyaya uğramış hüceyrələrin sayı artmaqda davam edir. Nəhayət, bu hüceyrələrin sayı artdıqca, müvafiq hüceyrələrin kanserogenlərə tuş gəlməsi və allelin tək qalmış genində də mutasiyanın baş verməsi ehtimalı artır. Allelin tək qalmış geni də mutasiyaya uğradıqdan sonra, bu anadək normal olan hüceyrənin bədxassəli şiş hüceyrəsinə çevrilməsi prosesi baş verir. Odur ki, yaş artdıqca bədxassəli şişlərin yaranma riski və rastgəlmə tezliyi də artır.

Yuxarıda göstərilən mexanizm həm də genetik sindromlar zəminində inkişaf edən xərçəngin gənc yaşlarda rast gəlinməsinin, yaxud xarici mühit amillərinin səbəb olduğu xərçəngin isə daha çox yaşlı şəxslərdə müşahidə edilməsinin səbəbini aydınca izah edə bilir (bax:skanserogenez). Bəzən eyni bədxassəli şiş dünyanın bir çox regionlarında daha gənc yaşlarda, digər regionlarda isə yaşlı əhali arasında daha çox müşahidə edilir. Bu fərqliliyin ortaya çıxmasına səbəb ondan ibarətdir ki, müəyyən bədxassəli şişlərin inkişafında fərqli kanserogenlər rol oynayır, qeyd edilən kanserogenlərin intensivliyi müqayisə edilən regionlarda fərqlidir və həyat tərzindən asılı olaraq müvafiq kanserogenlərlə insan müxtəlif yaş dövrlərində kontaktda olur. Məsələn, hepatosellular xərçəngin yaranmasında rol oynayan əsas ekzogen amillər hepatit C və B virusları, taxıl məhsullarında inkişaf edən *Aspergillus Flavus* kif göbələklərinin hazırladığı aflatoksin və alkoqoldur. Aflatoksin taxılda və taxıl məhsullarında yüksək konsentrasiyada əsasən bir sıra Afrika ölkələrində müşahidə edilir. Analoji olaraq, B və C hepatit virusları da Afrika və Asiya ölkələrində geniş yayıldığı halda, Avropada çox az yayılmış infeksiyadır. Bunlarla yanaşı, alkoqol Afrika və Asiya ölkələri ilə müqayisədə Avropada hədsiz çox istifadə edilir. Nəhayət, qeyd edilən amillərin təsirinə insan orqanizmi fərqli yaş dövrlərində məruz qala bilir. Başqa sözlə, B və C hepatit virusları anadan dölə keçə bildiyinə görə yenidoğulmuşlar həyatın ilk günlərindəcə bu kanserogen amilin təsirinə məruz qala bilir. Aflatoksinlə zəngin taxıl məhsulları ilə də körpə həyatın ilk aylarından kontaktda ola bildiyi halda, alkoqolu insan ilk dəfə 18-20 yaşlarından etibarən intensiv şəkildə qəbul edə bilir. Nəzərə alsaq ki, xarici mühitin kanserogen amillərinin təsiri ilə müvafiq bədxassəli şişlərin aşkar edilməsi arasında 20-30 il vaxt keçir, o zaman Afrika və Asiya ölkələrində hepatosellular karsinomalı xəstələrin orta yaşının Avropa xəstələri ilə müqayisədə 15-20 il gənc olmasının səbəbi aydın olur.

Ayrı-ayrı üzvlərin bu və ya digər bədxassəli şişləri qadın və kişi cinsləri arasında fərqli tezliklərlə rast gəlinir. Bu fərq bədxassəli şişin inkişaf etdiyi orqandan, histoloji variantdan asılı olaraq 1.5 dəfədən tutmuş on-

larla dəfəyədək dəyişə bilər. Eyni bədxassəli şişin qadın və kişi orqanizmində fərqli tezliklə rast gəlinməsi, hormonal statusla, peşə xüsusiyyəti ilə, həyat tərzi ilə və s. əlaqəlidir. Məsələn, süd vəzi xərçəngi estrogenizasiya müddətinin uzunluğu ilə və hiperestrogenemiya ilə bağlı olduğundan bu bədxassəli şiş qadınlarda kişilərə nisbətən müqayisəedilməz dərəcədə çox müşahidə edilir. Ultrabənövşəyi şüaların rol oynadığı bədxassəli şişlərin üz nahiyəsində (dəri xərçəngi, dodaq xərçəngi) kişilərdə çox rast gəlinməsi peşə amili ilə əlaqəli olsa da, qadınlarda ətraf və gövdədə melanomanın daha çox müşahidə edilməsi qadınların daha açıq geyim tərzi ilə əlaqədar müvafiq nahiyələrin ultrabənövşəyi şüaların təsirinə daha çox məruz qalmaları ilə bağlıdır. Siqaret çəkmə ilə ciddi əlaqəsi olan ağciyər xərçənginin kişilərdə dəfələrlə çox rast gəlinməsi müvafiq zərərli vərdişlə, inkişafında B və C hepatit viruslarının rol oynadığı qaraciyər xərçənginin kişilərdə bir neçə dəfə çox müşahidə edilməsi isə hemotransfuziyaya kişilərin daha çox ehtiyacının olması və narkomaniyanın kişilər arasında daha çox yayılması ilə əlaqəlidir. Bunlarla yanaşı, bəzi bədxassəli şişlər (mədəaltı vəzi xərçəngi) 40 yaşa qədərki dövrdə kişilərdə qadınlarla müqayisədə 3-4 dəfə çox müşahidə edilir. Yaş artdıqca bu fərq bərabər templə azalır və 70 yaşdan sonra nisbət fərqi aradan qalxır. Bu da qadın cinsiyyət hormonların müvafiq bədxassəli şiş üçün müəyyən qədər protektiv rol oynadığını düşünməyə əsas verir.

Ümumiyyətlə, keçən əsrin sonlarında (1990) dünya üzrə kişilər arasında ən çox rast gəlinən bədxassəli şişlər azalan qaydada ağciyər xərçəngi (772 000), mədə xərçəngi (511 000), yoğun bağırsaq xərçəngi (402 000), prostat vəzi xərçəngi (396 000), qaraciyər xərçəngi (316 000), qida borusu xərçəngi (213 000) və sidik kisəsi xərçəngi (203 000) olmuşdur. Qadınlar arasında isə ardıcıllıq aşağıdakı kimi olmuşdur: süd vəzisi xərçəngi (796 000), kolorektal xərçəng (381 000), uşaqlıq boynu xərçəngi (371 000), mədə xərçəngi (287 000), ağciyər xərçəngi (265 000), qaraciyər xərçəngi (121 000) və qida borusu xərçəngi (103 000). Qeyd etmək lazımdır ki, göstərilən rəqəmlər rəsmi qeydiyyata alınmış xəstələrin sayını əks etdirir. Nəzərə alsaq ki, dünyanın bir çox regionlarında səhiyyə sistemi və onkoloji xidmət hələ də təkmil qurulmamışdır, bədxassəli şişi olan xəstələrin bir qisminin diaqnozunun qoyulmaması və qeydiyyata alınmaması ilə əlaqədar yuxarıda göstərilən rəqəmlər, şübhəsiz ki, həqiqətdə daha yüksəkdir.

Eyni üzvün bədxassəli şişinin histoloji variantının fərqliliyi də müxtəlif yaş qrupunun xəstələri arasında diqqət çəkir. Məsələn, gənc yaşlı qadınlarda süd vəzisi xərçəngi əsasən *lobulyar xərçəng*, yaşlı qadınlarda isə *duktal xərçəng* variantında müşahidə edilir. Yaxud mədə xərçəngi gənc yaşlarda Lauren təsnifatı üzrə daha çox *diffuz tip xərçəng*, yaşlılarda isə daha çox *intestinal tip xərçəng* şəklində görünür. Bəzi üzvlərin bədxassəli şişinin müxtəlif histoloji variantları müəyyən yaş üçün (uşaq yaşı nəzərə alınmamaq şərtilə) xarakterik olur. Məsələn qida borusunun yastı hüceyrəli xərçəngi 30 yaşdan, adenokarsinoması isə 40 yaşdan aşağı dövrlərdə müşahidə edilmir.

Bədxassəli şişi olan xəstələrin yaşama göstəriciləri və sağalmasının müəyyənləşdirilməsi

Bədxassəli şişi olan ayrıca bir xəstənin hər hansı bir müalicədən sonra, yaxud müalicə aparılmadan konkret olaraq nə qədər yaşayacağının müəyyənləşdirilməsi mümkün olmayan bir məsələdir. Müvafiq xəstələrin hansı qisminin müəyyən dövrü yaşadığını və ya yaşama şansının olmasını müəyyənləşdirmək üçün *yaşama göstəriciləri* adlandırılan parametr hesablanır. Bu məqsədlə 1, 2, 3, 5 və 10 illik yaşama göstəriciləri hesablansa da, 5 və 10 illik göstəricilər aydın təsəvvürlərin formalaşdırılması baxımından daha etibarlıdır. Doğrudur, sonuncu iki göstərici təxmini sağalma göstəricisinə çox yaxın olsa

da, sağalma göstəricisinin özü deyildir. Qeyd edilən göstəricilərin öyrənilməsi müalicə üsullarının effektivliyi barədə fikir yürütmə və hansı müalicə üsulunun daha səmərəli olduğunu qiymətləndirmə baxımından çox əhəmiyyətlidir.

Radikal cərrahi müalicədən sonra şişin inkişafı daha çox hallarda birinci il ortaya çıxır. Sonrakı hər növbəti ildə inkişafın baş vermə ehtimalı dəfələrlə azalır. 5 il içərisində şiş inkişafınn müşahidə edilməməsi bunun növbəti illərdə başvermə ehtimalının son dərəcə aşağı olmasının dolayı, lakin etibarlı göstərici kimi qəbul edilə bilər. Sonuncu fikri 10 illik yaşama göstəricisi barədə daha qətiyyətlə və inamla demək olar.

Bədxassəli şişi olan xəstələrin 5 illik göstəricisi bir sıra parametrlərdən (şişin hansı orqandan və toxumadan inkişaf etməsindən, histoloji növündən, lokalizasiyasından, mərhələsindən, qradasiyasından, molekulyar-genetik xüsusiyyətlərindən, aparılan müalicə növündən və s.) asılı olaraq çox geniş diapazonda – 0-100% arasında dəyişə bilər.

3. BƏDXASSƏLİ ŞİŞLƏRİN ETİOLOJİ AMİLLƏRİ

Bədxassəli şiş insan orqanizminin istənilən hüceyrələrindən inkişaf edə bilir. Kanserogenlərin hansı toxuma ilə çox, az və yaxud nadirən kontaktda olmasından asılı olaraq bir orqandan yaxud toxumadan olduqca çox, digər orqan və toxumadan isə az, yaxud nadir hallarda bədxassəli şiş inkişaf edir.

Epitel toxuması bədən kütləsinin 3-5%-ni təşkil etsə də, insan orqanizmindən inkişaf edən bədxassəli şişlərin 90%-dən çoxu məhz epitel toxumasından yaranır. Bu da onunla əlaqədardır ki, xarici mühitin kanserogen amilləri təbiətindən və insan orqanizminə nüfuz etmə yolundan asılı olmayaraq əvvəlcə epitel toxuması ilə qarşılaşır. Başqa sözlə, kanserogenlər ən yüksək konsentrasiyada və intensivlikdə məhz epitel toxuması ilə kontaktda olur. Məsələn, Günəşdən yer səthinə gəlib çatan ultrabənövşəyi şüalar dəri səthinin açıq qalan hissələrinin epitel toxuması ilə kontaktda olur. Yaxud havanın tərkibində olan kanserogenlər orqanizmə hava ilə daxil olaraq tənəffüs yollarının epitel hüceyrələri və ağciyərlərin alveolyar hüceyrələri ilə kontaktda olur. Qida ilə daxil olan kanserogenlər həzm traktı boyu selikli qişa ilə, başqa sözlə epitel hüceyrələrlə təmasda olur. Selikli qişadan sorulan kanserogenlər qapı venası qan axınına düşərək qaraciyərə daşınır və yenə qaraciyərin əsas kütləsini təşkil edən epitel toxuması ilə – hepatosellular hüceyrələrlə kontaktda olur, sonuncu hüceyrələr tərəfindən tutulan kanserogenlər öd yollarına ekskresiya olunur və yenə öd axarlarının selikli qişasının epitel hüceyrələri təmasda olur və s. Qeyd edilənlərin tam əksi olaraq, elə epitel toxuması vardır ki, onların xarici mühitin kanserogen amilləri ilə birbaşa təmasda olma imkanı olmadığından, qeyd edilən epiteldən xərçəng nadir hallarda inkişaf edir. Məsələn, plevranı, perikardı, peritonu örtən selomik epitelin kanserogenlərlə yüksək konsentrasiyada birbaşa təmasda olma imkanı olmadığından adı çəkilən epiteldən xərçəngin inkişafı digər epitellərdən fərqli olaraq nadir hallarda müşahidə edilir. Məhz o səbəbdən kanserogen amillərlə birbaşa kontaktda olmayan toxumalarda bədxassəli şiş çox aşağı tezlikdə, yaxud nadirən rast gəlinir. Misal üçün miokardda bədxassəli şiş nadir hallarda rast gəlinir. Bu onunla əlaqədardır ki, daxil olma yolundan asılı olmayaraq kanserogenlərin çox az bir qismi yekunda qana keçir və həzm traktından qana keçmiş kanserogenlərin də demək olar ki, hamısı qaraciyərdə ya tutularaq öd yollarına ekskresiya olunur, ya da zərərsiz formaya çevrilərək yenidən qana keçir və böyrəklərdən ekskresiya olunur. Odur ki, miokardın kanserogenlərlə kontakta girməsi üçün sadəcə imkan yoxdur. Nəzərə alsaq ki, miokard əzələ toxumasıdır və onun kütləsi orqanizmin ümumilikdə əzələ toxumasının təxminən yüzdə birini təşkil edir və əzələ toxumasının özündə şiş çox az rast gəlinir, o zaman miokardda şişin nadir hallarda inkişaf etməsinin səbəbi aydın olmuş olur.

Kanserogen amillər

Bədxassəli şişlərin inkişafına səbəb olan amillər *kanserogen amillər* adlanır. Kanserogen amillər mutagen amillərdir, məhz o mutagen amillərdir ki, onlar hüceyrələrin normal yolla bölünməsinə cavabdeh genlərdə (şiş supressor genlərində, protoonkogenlərdə və s.) mutasiya yaradırlar.

İl ərzində dünyada 12-13 milyona yaxın insan onkoloji xəstəliyə düçar olur və onların 8 milyona yaxını məhz onkoloji xəstəliyin proqressivləşməsindən vəfat edirlər. Bu qədər xəstələnmə hadisələrinin çoxunun səbəbini məhz bir neçə potensial kanserogenlər təşkil edir.

Kanserogen amillər insan orqanizminin xarici mühitdən nüfuz etməsi, yaxud insan orqanizminin özündən baş qaldırması nöqteyi-nəzərindən iki qrupa bölünür:

1) *ekzogen amillər;* 2) *endogen amillər.*

Ekzogen amillər özlüyündə 3 yarımqrupa bölünür: 1) *kimyəvi amillər;* 2) *fiziki amillər;* 3) *bioloji amillər.* Endogen amillər də öz növbəsində təbiətinə görə 3 yarımqrupa bölünürlər: 1) *genetik amillər;* 2) *hormonal amillər;* 3) *immun faktor.*

Ekzogen kanserogenlər fərdi həyat tərzini müşayiət edən çoxsaylı amilləri özündə birləşdirir. Ayrı-ayrı bədxassəli şişlərin yaranmasında fərqli kanserogenlər rol oynayır və eyni zamanda bu rolun həlledicilik potensialı şişin lokalizasiyasından, növündən asılı olaraq fərqlidir. Məsələn, ağciyər, qırtlaq, sidik kisəsi xərçənginin yaranmasında xarici mühit amilləri etioloji mənzərədə açıq-aşkar üstünlüyü təşkil etdiyi halda, süd vəzi xərçənginin inkişafında sadəcə böyük rol oynayırlar. Təbiətindən asılı olmayaraq bütün ekzogen kanserogenlər son nəticədə hüceyrədaxili enzim sisteminə və genetik aparata təsir edərək bədxassəli şişlərin yaranmasına təkan verir.

Bədxassəli şişlə xəstələnmənin 80%-i müvafiq ekzogen amillərin təsirinə məruz qalmanın nəticəsidir. Bədxassəli şişlərin daha çox hansı toxumadan inkişaf etməsi özlüyündə xarici mühit amillərinin daha həlledici olduğunu inamla düşünməyə asas verir. Belə ki, yuxarıda qeyd edildiyi kimi, epitel toxuması insan orqanizminin ümumi kütləsinin 3-5%-ni təşkil etsə də, bədxassəli şişlərin 90%-dən çoxu məhz epitel toxumasından inkişaf edir. *Qeyd etmək lazımdır ki, ekzogen kanserogenlərin əksəriyyəti bəşəriyyətin inkişaf prosesində insan fəaliyyətinin nəticəsi olaraq ortaya çıxmış, yaxud da bu fəaliyyətlə bağlı olaraq daha geniş və sürətlə yayılmağa məruz qalmışdır.*

Kimyəvi kanserogenlər

Kimyəvi kanserogenlər barədə müşahidələrin və bunlara əsaslanan təsəvvürlərin kökü 18-ci əsrin sonlarınadək gedib çıxır. İlk dəfə Sir Percival Pott 1775-ci ildə baca təmizləyənlər arasında qeyri-adi sayda xayalıq xərçəngi müşahidə etmişdir. 1895-ci ildə Rehn boya fabriki işçilərində sidik kisəsi xərçənginin çox rast gəldiyini göstərmişdir.

Kimyəvi birləşmələrin əhəmiyyətli bir qisminin kanserogen potensialı vardır. Bəzi kimyəvi birləşmələrin (məsələn, qeyri-üzvi arsen birləşmələrinin) kanserogen effekti birmənalı təsdiqləndiyi halda, digərlərinin (məsələn, dizel yanacağının tüstüsü, bir sıra üzvi pestisidlər və s.) kanserogen olduğunun tam təsdiqlənməsi üçün tədqiqat işlərinin davam etdirilməsinə ehtiyac vardır. İlbəil yeni kimyəvi birləşmələr məişətə daxil edildiyindən və kanserogenez prosesi üçün sınağın aparılması çətin olduğundan mövcud kimyəvi birləşmələri kanserogen potensialına görə sıralamaq müşkül bir məsələdir.

ABŞ Xarici Mühiti Mühafizə Agentliyi və Xərçəng Tədqiqatları üzrə Beynəlxalq Agentlik kimyəvi kanserogenləri aşağıdakı qruplara ayırırlar: *sübut edilmiş kanserogenlər, güman edilən kanserogenlər və kanserogenliyi mümkün olan kimyəvi birləşmələr.*

Sübut edilmiş kanserogenlərə arsen, asbest, benzol (benzen), benzidin (aromatik amin), berillium, kadmium, xrom, nikel, monomer vinil-xloride, radium, radon, bir sıra üzvi və qeyri-üzvi kimyəvi elementlər və birləşmələr daxildir. *Güman edilən kanserogenlərə* formaldehid və 1,3-butadien kimi havaya buraxılan birləşmələr, trixloretilen kimi həlledicilər, xlorfenoksid tərkibli herbisidlər, bir sıra pestisidlər və digər kimyəvi birləşmələr aiddir.

Bir sıra hallarda kimyəvi birləşmə özlüyündə kanserogen deyildir, lakin orqanizmə daxil olduqdan sonra metabolik dəyişikliyə məruz qalaraq potensial kanserogenlərə çevrilirlər. Məsələn, qida tərkibindəki nitrat, siqaret tüstüsünün tərkibindəki nikotin orqanizmə daxil olduqdan sonra nitrozamin kimi potensial kanserogenə çevrilirlər. Nitratlar mövcud ola bilən mikrofloranın təsiri nəticəsində bu dəyişikliyə mədədə məruz qalır və mədə xərçənginin inkişafına səbəb

olur, nikotin isə ağciyərlərdən sorularaq ağciyərlərdə, qaraciyərdə, böyrəklərdə metabolizmə məruz qalaraq nitrozaminə çevrilir və kanseroğenez baxımından bütün orqanların hamısı üçün təhlükə yaradır.

Peşə xüsusiyyəti, həyat tərzi ilə əlaqədar xarici mühit amili eyni zamanda bir neçə kimyəvi kanserogenlə orqanizmə təsir edir. Məsələn, siqaret və maşın tüstüsünün tərkibində benzol, qətran hissəcikləri, 3,4-benzpiren kimi aromatik karbohidrogenlər, naftilamin kimi aromatik aminlər mövcuddur ki, bunların da hər biri bu və ya digər toxuma, yaxud orqan üçün potensial kanserogenlərdirlər. Adı çəkilən kanserogenlər, ümumiyyətlə, karbon-tərkibli yanacaqların (kömür, neft, ağac, torf) alışıb yanması nəticəsində əmələ gəlir və istər yanma məhsulu olan tüstünün və istərsə də qətranın tərkibində yüksək konsentrasiyada mövcud olurlar. Boyaq istehsalında istifadə edilən 2-naftilamin, benzidin kimi aromatik aminlər müvafiq istehsalatda, göndəri sənayesində, rezin sənayesində işləyən fəhlələr arasında sidik kisə xərçənginin çox rast gəlməsinə səbəb olur. Asbest, nikel, xrom manufakturalarında, qızıl, dəmir şaxtalarında işləyən fəhlələr arasında ağciyər xərçəngi dəfələrlə çox müşahidə edilir. Ümumiyyətlə, bədxassəli şişlərin 4%-i peşə amilləri ilə bağlı olaraq yaranır.

Kimyəvi kanserogenlər orqanizmə müxtəlif yollarla – təmas yolu ilə dəridən, havanın tərkibində tənəffüs yolları ilə, qidanın tərkibində həzm traktından nüfuz edir. Kanserogenlərin hansı yolla nüfuz etməsindən asılı olaraq bədxassəli şişlər bu və ya digər üzvlərdə daha çox inkişaf edir. Məsələn, havanın tərkibində daxil olan kanserogenlər ən yüksək konsentrasiyada tənəffüs yolları epiteli ilə (siqaret tüstüsünün tərkibində daxil olan kanserogenlər həmçinin ağız boşluğu selikli qişa epiteli ilə) təmasda olduğundan əsasən müvafiq üzvlərin xərçənginin yaranmasına səbəb olur. Havanın tərkibində daxil olan kanserogenin kimyəvi quruluşundan asılı olaraq bəziləri tənəffüs yolları epitelini keçərək müəyyən konsentrasiyada sistemik qan dövranına düşə bilər. Yuxarıda qeyd edildiyi kimi, yenə kimyəvi quruluşundan asılı olaraq qaraciyərin ferment sistemi tərəfindən zərərsizləşdirilə də bilər, yaxud da dəyişikliyə məruz qalmadan böyrəklər tərəfindən ekskresiya oluna da bilər, yaxud da toxumalarda kumulyasiya olunar. Qida ilə daxil olan kanserogenlər qəbul edildikləri andan etibarən yüksək konsentrasiyada həzm traktının selikli qişası ilə təmasda olur, onların bir hissəsi qana sorularaq qaraciyərə daşınır, qaraciyər hüceyrələri tərəfindən metabolizmə uğrayaraq, yaxud dəyişilmədən öd yollarına ekskresiya olunur.

Bəzi kanserogenlər orqanizmə daxil olarkən birbaşa kanserogen effektə malik olur, digərləri isə orqanizmə daxil olduqdan sonra dəyişikliyə məruz qalaraq kanserogen potensialı əldə edirlər. Sonuncu xüsusiyyətə malik kanserogenlərə qidanın tərkibinə daxil olan nitrat və nitritləri misal göstərmək olar. Adı çəkilən qeyri-üzvi maddələr qidanın tərkibində mədəyə düşdükdən sonra oradakı mikroflora (H.Pylori, yaxud mədə turşuluğunun azlığı fonunda inkişaf edən mikroorqanizmlər) tərəfindən hazırlanan enzimlərin təsirindən nitrozaminlərə çevrilir və sonuncu kimyəvi birləşmələr mədə və qida borusu epiteli üçün potensial kanserogenlərdir.

Kimyəvi kanserogenlər təbiətinə görə aşağıdakı qruplarda təsnif edilirlər:

1) *Politsiklik karbohidrogenlər:* bu qrupdan olan kanserogenlər qeyd edildiyi kimi, karbon tərkibli üzvi birləşmələrin alışaraq yanması nəticəsində əmələ gəlir və yanma məhsulları olan istər tüstünün, istərsə də qətranın tərkibində yüksək konsentrasiyada mövcud olur. Tüstü tərkibində və qətranın toz hissəcikləri şəklində orqanizmə daxil olan politsiklik karbohidrogenlər tənəffüs yolları ilə kontakta girdiyindən daha çox tənəffüs yollarının xərçənginin inkişaf etməsinə səbəb olur. Politsiklik karbohidrogenlərin hamısı kanserogen deyildir. Kanserogen potensia-

la malik olan politsiklik karbohidrogenlərə benzantrasen və 3,4-benzpiren aiddir.

2) *Nitrozaminlər:* dimetilnitrozamin qatılmış yeməklərlə uzun müddət qidalandırılan heyvanlarda qaraciyər xərçəngi inkişaf edir. Qəbul etdiyimiz qidanın tərkibində nitrozamin çoz cüzi və təhlükəsiz konsentrasiyada mövcud olur. Yuxarıda qeyd edildiyi kimi, kanserogen effekt yarada biləcək konsentrasiyada nitrozamin qidanın tərkibindəki nitrat və nitritlərdən əmələ gəlir. Nitratlar ammonium-nitrat şəklində (məişət adı – selitra) gübrə kimi kənd təsərrüfatında geniş istifadə edildiyindən bitki qidaları ilə orqanizmə daxil olur və yuxarıda izah edilən mexanizmlə nitrozaminə çevrilir. Nitritlər konservləşdirmədə, kolbasa, sosiska sənayesində geniş istifadə edilir. Bu məqsədlə əvvəllər nitratlardan da istifadə edilsə də, hal-hazırda yalnız nitritlərdən, xüsusilə onun daha zərərsiz duzu olan natrium-nitritdən istifadə edilir. Qeyd edilən qida maddələrinin tərkibində göstərilən E250 məhz natrium-nitritdir. Bu maddə qida texnologiyasında rəng fiksatorları adlandırılan qrupa aid edilir və kolbasa, sosiskanın spesifik rənginin saxlanılmasına xidmət edir. Bununla yanaşı, nitritlərin mikroorqanizmlər əleyhinə effektə malik olması onun qida sənayesində istifadəsini şərtləndirən amillərdən biridir.

3) *Azo birləşmələr:* Anilin törəmələri olan α-naftilamin və benzidinin sidik kisəsi xərçəngini əmələ gətirməsi barədə müşahidələrdən sonda azo törəmələri olan boyaq maddələrinin, xüsusilə dimetilaminoazobenzenin kanserogen olduğu barədə sübutlar əldə edildi. Sonuncu maddə marqarin istehsalında istifadə edilir və marqarinə sarı rəngi – yağ rəngini verən məhz bu madddədir. Ona görə də həmin maddəyə həm də yağ sarısı deyilir. Bağirsaq traktına düşmüş dimetilaminoazobenzenin bağırsaqdan sorularaq qaraciyərə gəlir, orada hidroksilləşmə prosesinə məruz qalır və sonra qlükuronid turşusu ilə birləşərək suda həll olan molekula çevirilir və böyrəklərdən ekskresiya edilir. Sidik kisəsində mövcud olan qlükuronidaza fermenti sidiyin tərkibindəki birləşmədən qlükuronid turşusunu ayıraraq onu aktiv kanserogenə çevirir. Beləliklə, sidik kisəsi xərçəngi məhz o şəxslərdə inkişaf edir ki, onlarda adı çəkilən sidik kisəsi enzimi mövcuddur. Bu zaman ayrılmış aktiv kanserogen – aminofenol politsiklik karbohidrogenlər kimi DNT-də quaninlə reaksiyaya girərək ciddi mutasiyalara yol açır ki, bu da kanserogenezə başlanğıc verir. İnsanlarda kanserogenezə yol açan bu proseslərin başlanması ilə sidik kisəsi xərçənginin aşkar edilməsi arasında təqribən 30 il vaxt keçir. Qeyd etmək lazımdır ki, siqaret tüstüsünün tərkibində də 3-naftilamin mövcuddur və siqaretin sidik kisəsi xərçənginin inkişafındakı rolu bu amillə bağlıdır;

4) *Aflatoksin:* Aflatoksin dənli, paxlalı bitkilərdə və onlardan hazırlanan qida maddələrində inkişaf edən *Aspergillus flavus* göbələyinin hazırladığı toksindir. Qeyd edilən toksin mürəkkəb molekul quruluşuna malikdir, politsiklik karbohidrogenlərin məruz qaldığı yolla metabolizmə uğrayır və mübadilə məhsulu DNT-ni zədələnməyə məruz qoyur.

5) *Sitotoksik dərman preparatları:* Bir sıra sitotoksik dərman preparatları da kanserogen effektə malikdir. Alkilləşdirici maddələr birbaşa DNT-dəki N7 vəziyyətindəki quaninə təsir etməklə DNT-ni zədələyərək ciddi mutasiyalara, yaxud kanserogenezə başlanğıc verir. Klinik praktikada Hockin limfoması və yumurtalıq xərçənginə görə alkilləşdirici preparatlarla müalicə almış, uzunmüddətli yaşaması təmin olunmuş xəstələrin bir qismində sonralar kəskin mieloid leykoz inkişaf edir. Analoji risk etopozidlə müalicə almış xəstələrdə də mövcud olur. Lakin bunlara baxmayaraq sitotoksik preparatların verdiyi fayda onun kanserogenez baxımından verdiyi zərərdən dəfələrlə çoxdur.

6) *Qeyri-üzvi kimyəvi kanserogenlər:* bu qrupa arsen, asbest, berillium, kadmium, xrom, nikel, radium, radon və bir sıra kimyəvi elementlər və birləşmələr daxildir.

7) *Alkoqol:* alkoqol qəbulunun karsinogenezdə rolu bir çox bədxassəli şişlərdə təsdiq edilmişdir. Qeyd etmək lazımdır ki, müxtəlif bədxassəli şişlərin inkişafında alkoqol fərqli mexanizmlərlə rol oynayır. Məsələn, ağız boşluğu selikli qişasının, qida borusu xərçənginin inkişafında alkoqolun rolu selikli qişanı birbaşa xroniki zədələnməyə məruz qoyması, nəticədə atrofiyalaşma və metaplaziya əmələ gətirməsi ilə bağlı olduğu halda, qaraciyər xərçənginin inkişafında isə qaraciyər sirrozunu törətməklə bağlıdır. Yoğun bağırsaq xərçənginin inkişafında isə alkoqolun rolu, onun metabolizminin aralıq mübadilə məhsulu olan sirkə aldehidinin orqanizmdə fol turşusunun defisitini yaratması ilə əlaqədardır. Belə ki, orqanizmdə fol turşusu çatışmazlığı DNT-nin hipometilyasıyasını yaradır və sonuncu vəziyyət məhz yoğun bağırsaq xərçəngini törədən əsas amillərdən biridir.

Fiziki kanserogenlər

Fiziki kanserogenlərə ionlaşdırıcı və ultrabənövşəyi şüalar, mexaniki və termiki amillər aiddir. İonlaşdırıcı şüalar və ultrabənövşəyi şüalar ciddi kanserogen potensiala malik olmaları baxımından xüsusilə əhəmiyyətlidirlər. İonlaşdırıcı şüalara qamma şüalar, Rentgen şüaları, kosmik şüalar, alfa və beta hissəciklər aiddir. Yalnız yüksək enerjiyə malik belə yüksək tezlikli şüalar toxumaları zədələmə potensialına malikdirlər. Elektromaqnit enerjisinə malik aşağı tezlikli şüalar (mikrodalğalar, radio dalğalar və s.) üzərində aparılan tədqiqatlar onların kanserogen potensiala malik olmalarını təsdiq edə bilməmişdir.

İonlaşdırıcı şüalar və yüksək tezlikli ultrabənövşəyi şüalar DNT zəncirlərində qırılmalar, fraqmentasiya, silinmə və translokasiya kimi xromosom zədələnmələri yaratmaqla kanserogenezə səbəb olurlar. Ümumiyyətlə, bədxassəli şişlərin 4-5%-nin yaranmasında səbəb ionlaşdırıcı şüalardır. Baxmayaraq ki, ionlaşdırıcı şüalar demək olar ki, bütün toxumalarda bədxassəli şiş əmələ gətirməyə qadirdir, sümük iliyi, qalxanvari vəzi və süd vəzisi daha həssasdırlar. Bir sıra bədxassəli şişlərin – prostat vəzi xərçənginin, uşaqlıq boynu xərçənginin, Hockin limfomasının, xronik limfositar leykemiyanın ionlaşdırıcı şüalarla aşkar əlaqəsi müəyyənləşdirilməmişdir.

Ümumilikdə insan il ərzində 3.6 mSv total ionlaşdırıcı şüalanmaya məruz qalır. Bunun 0.3 mSv Günəşin kosmik şüalarından və yerdə olan radionuklidlərin radioaktiv parçalanmasından, 0.4 mSv insan orqanizmindəki radionuklidlərdən (əsasən ^{40}K-dan), 2 mSv radon qazından, 0.5 mSv tibbi şülanmadan və 0.1 mSv nüvə partlayışları nəticəsində ətraf mühitə səpələnmiş radioaktiv maddələrlə çirklənmiş ərzaq məhsullarından gəlir. Ümumiyyətlə hər millisievert (mSv) ionlaşdırıcı şüalanmaya uzunmüddətli məruz qalma ildə hər 100000 nəfər əhalidə onkoloji patologiyadan 3-5 ölüm hadisəsinə səbəb olur. Qeyd etmək lazımdır ki, Yaponiyada atom bombasının partlaması nəticəsində birdəfəlik 0.1-0.2 mSv şüalanmaya məruz qalanlar arasında bədxassəli şiş çox yüksək tezliklə rast gəlinmişdir. Gənc yaşlarında kanserogenez baxımından həssaslıq yaşlılarla müqayisədə daha yüksəkdir.

Ultrabənövşəyi şüaların tezliyinə görə üç diapazonu ayırd edilir: UVA, UVB və UVC. Daha yüksək tezlikli şüalar atmosferin ozon təbəqəsi tərəfindən tutulur, yer səthinə gəlib çatan daha zəif tezliyə və enerjiyə malik olan diapazondur (UVC). Bədxassəli şişlərin yaranmasında ultrabənövşəyi şüaların orta tezlikli diapazonu (UVB) və güman ki, yüksək tezlikli diapazonunun (UVA) UVB-yə yaxın fraksiyaları rol oynayır. Odur ki, ozon təbəqəsinin tamlığı yüksək enerjili ultrabənövşəyi şüaların yer səthinə gəlib çatmaması baxımından çox əhəmiyyətlidir. Ultrabənövşəyi şüaların intensivliyi isti coğrafi en dairələrində - ekvatora yaxın en dairələrində xüsusilə yüksəkdir. Qeyd etmək lazımdır ki, ultrabənövşəyi şüalar toxumaların dərin qatlarına sirayət edə bilmədiklərindən dəridə

bədxassəli şişlərin (dəri xərçənginin, dərinin bədxassəli melanomasının, dodaq xərçənginin) yaranması baxımından təhlükəlidirlər. Melanin piqmenti ultrabənövşəyi şüalara qarşı qoruyucu effektə malik olduğundan qeyd edilən radiasiya ağ dərililər üçün qara dərililərlə, cənubi amerikalılarla və asiyalılarla müqayisədə daha təhlükəlidir. Bunun nəticəsidir ki, Avstraliya dünyada dəri xərçənginin ən çox rast gəlindiyi coğrafi bölgədir. Çünki Avstraliya ekvatora yaxın ölkədir və sakinləri sonradan məskunlaşmış ağdərililərdir. Risk sarışın insanlarda və irsi olaraq radiohəssaslığa meylli (misal üçün, piqmentli kserodermiyalı) şəxslərdə xüsusilə yüksəkdir.

Xroniki travmatizasiya bəzi xoşxassəli şişlərin maliqnizasiyasına təkan verməklə (məsələn, paltarların sərt hissələrinin sürtdüyü nahiyələrin nevusları, papillomaları yüksək tezliklə və yüksık templə maliqnizasiya olunurlar) yanaşı, normal toxumadan da bədxassəli şişlərin yaranmasına səbəb olur. Misal üçün, kariesli dişlərin iti kənarları, düzgün otuzdurulmamış diş protezləri dili, yanağın selikli qişasını uzunmüddətli travmatizasiya edərək müvafiq nahiyələrdə xərçəngin inkişafına səbəb ola bilir. Ağız boşluğu selikli qişasının ən çox dilin yan kənarında və yanağın selikli qişasında müşahidə edilməsi məhz bu amillə izah edilir.

Biloloji kanserogenlər

Bioloji kanserogenlərə canlı orqanizmlər – bəzi mikroorqanizmlər (viruslar, bakteriyalar), parazitlər aiddir. Bədxassəli şişlə xəstələnmə hadisələrinin 15%-dən çoxunun səbəbini bioloji kanserogenlər təşkil edir.

Bədxassəli şişlərin inkişafı ilə əlaqəsi birmənalı dəqiqləşdirilmiş viruslara Epşteyn-Barr virusu (EBV), Kaposi sarkoması herpes virusu (KSHV, yəni insan herpes virusu 8 – HHV8) və insan papilloma virusu (HPV) aiddir. EBV bu virusa yoluxmuş şəxslərin az bir hissəsində Burkitt limfomasının və nazofaringeal karsinomanın inkişafına səbəb olur. Burkitt limfoması Afrikanın sub-Saharan hissəsində malyariyanın endemik zonasında rast gəlinir. Əslində EBV hər yerdə rast gəlinə bilən qamma herpesvirusudur. Qeyd edilən virus B-limfositlərində siqnal ötürmə mexanizmini imitasiya edən yolla ömür boyu davam edən simptomatik infeksiya yaddaşı formalaşdırır ki, bu da antigendən asılı B-hüceyrə proliferasiyasına səbəb olur. Bu proses EBV ilə kodlaşdırılan proteinlərin bioloji xüsusiyyətinə bağlı olaraq baş verir. Belə ki, qeyd edilən zülallar hüceyrə siqnal mexanizmini işə salmaqla yoluxmuş istər normal və istərsə də transformasiya olmuş B-hüceyrələrinin proliferasiyasını və uzunmüddətli yaşamalarını təmin edir. Analoji mexanizmlə Afrikanın sub-Saharan hissəsində və Aralıq dənizi yəhudi əhalisi arasında Kaposi sarkoması mövcuddur və bu mexanizm HHV8 virusu ilə bağlıdır. Qeyd etmək lazımdır ki, HHV8 virusu endemik zonalarda və QİÇS-li xəstələrdə müvafiq sarkomanın inkişafında, həmçinin multisentrik Castlman's xəstəliyinin və effuzion limfomanın yaranmasında rol oynayır.

İnsan papilloma virusunun 100-dən çox tipi mövcuddur və bunlardan xüsusilə 16, 18, 31 və 33 tipləri daha potensial kanserogen olmaqla uşaqlıq boynu xərçənginin yaranmasında rol oynayırlar.

Bəzi retroviruslar da bədxassəli şişlərin inkişafında rol oynayırlar. Bunlara ən parlaq nümunə kimi T-hüceyrəli leykemiya virusunu (HTLV-1) misal çəkmək olar. Qeyd edilən virus Yaponiyanın cənub bölgəsi və Karib dənizi zonası üçün endemik virus olub, anadan plasenta vasitəsilə dölə, ana südü vasitəsilə yenidoğulmuşa və sperma vasitəsilə əks cinsə keçə bilir.

Hepatit B virusu DNT tərkibli virus olub, qan və cinsi əlaqə ilə keçməklə qaraciyər sirrozunun və hepatosellular xərçəngin inkişafında rol ounayır. Müvafiq virusa yoluxmuşlarda yoluxmamışlara nisbətən hepatosellular xərçəng 100 dəfə çox müşahidə

edilir. Hepatit C virusu RNT tərkibli virus olub hepatesellular xərçəngin inkişafında rol oynayır. Qeyd etmək lazımdır ki, B hepatit virusu çox yayılsa da C hepatit vurusunun kanserogen potensialı B virusu ilə müqayisədə 2-3 dəfə çoxdur. Hər 2 virus xüsusilə Afrika və Asiya ölkələrində yayılmışdır. Ümumiyyətlə, dünyadakı hepasellular xərçəngdən ölüm hadisələrinin əksəriyyətinə cavabdeh bu qeyd edilən 2 virusdur.

Helicobacter pylory mədə üçün potensial bioloji kanserogendir və həm mədə xərçənginin, həm də mədə limfomasının əsas səbəbini təşkil edir. Qeyd edilən mikroorqanizm insanlar arasında çox yayılmışdır. Avropada insanların 30-50%-də, Sakit okeanı zonası Asiya ölkələrində 80%-də H.Pylori mövcuddur. H.Pylorinin mədə limfomasının (MALT limfoma) və mədə xərçənginin inkişafında rolu fərqli mexanizmlərlə reallaşır. H.Pyloriyə qarşı mədə divarındakı limfoid hiperplaziya mədənin MALT limfomasının inkişafına gətirib çıxardığı halda, mədə xərçənginin inkişafında qeyd edilən mikroorqanizmin rolu sonuncunun hazırladığı ureaza fermentinin qidanın tərkibindəki nitrat və nitritləri potensial kanserogen olan nitrozaminə çevirməsi ilə əlaqədardır.

Qeyd etmək lazımdır ki, kanserogenez uzunmüddətli, çoxmərhələli bir prosesdir. Odur ki, hər hansı bir bədxassəli şişin yaranması tək bir amillə bağlı deyildir. Əksər hallarda prosesin ayrı-ayrı dövrlərində bir neçə yeni amillər işə qoşularaq kanserogenezin ayrı-ayrı mərhələlərinin işə salınmasına səbəb olurlar.

Həyat tərzinin bədxassəli şişlərin inkişafında rolu

Həyat tərzi bədxassəli şişlərin tezliyinə təsir edən başlıca amillərdən biridir. Buraya fiziki aktivlik, qidalanma tərzi, siqaretə münasibət, cinsi həyat tərzi, peşə xüsusiyyəti, gigiyenik xüsusiyyətlər, sosial-iqtisadi vəziyyəti, yaşayış şəraiti və s. daxildir. Məhz qeyd edilən amillərin sayəsində insan orqanizmi ya kanserogen faktorlarla intensiv kontaktda olur, yaxud da onlarla təması zəif olur.

Fiziki aktivlik, müntəzəm idmanla məşğul olma bir sıra bədxassəli şişlərin inkişaf riskini azaldır. Müntəzəm olaraq idmanla məşğul olan şəxslərdə süd vəzisi xərçəngi, uşaqlıq xərçəngi, yumurtalıq xərçəngi, kolorektal xərçəng dəfələrlə az rast gəlinir. Bu onunla izah edilir ki, idmanla müntəzəm məşğul olan şəxslərdə piylənməyə meyllik və xolesterin mübadiləsinin pozulması az müşahidə edilir. Piylənməyə meylliyi olan şəxslərdə adipositlər tərəfindən hazırlanan estrogen süd vəzisi xərçəngi, uşaqlıq xərçəngi, yumurtalıq xərçəngi riskini dəfələrlə yüksəldir. Xolesterin mübadiləsinin pozğunluğu kolorektal xərçəngin yaranmasında əhəmiyyətli rolu olan faktorlardan biridir. Qeyd etmək lazımdır ki, piylənmə reprodiktiv yaş dövrünün deyil, postmenopauzal yaş dövrünün qadınlarında süd vəzi xərçənginin yaranma riskini artırır.

Kanserogen amillərin böyük bir hissəsi orqanizmə qidanın tərkibində daxil olur. Qida ilə daxil olan kanserogenlər bir çox üzvlərin və toxumaların bədxassəli şişlərinin inkişafında rol oynaya bilsə də, xüsusilə həzm sistemi üzvlərinin xərçənginin inkişafında daha potensial amillərdir. Həzm traktı üzvlərinin xərçəngi müvafiq üzvlərin seliki qişasının epitel hüceyrələrindən inkişaf edir və qeyd edilən bədxassəli şişlərin yaranmasında əsas rolu xarici mühit amilləri oynayır. Beləliklə, həzm sistemi üzvləri ilə xarici mühit bir-biri ilə qida amili vasitəsilə əlaqəlidir və odur ki, müvafiq bədxassəli şişlərin yaranmasında əsas rol qida amilinin üzərinə düşür. Qaynar qida və içki qəbulu, qastroezofageal refluksa imkan verən dieta (bir dəfəyə çox yemək qəbulu, kəskin və ədviyyatlı yeməklər) qida borusu xərçənginin inkişafına yol açır. Xronik atrofik qastritin, mədə xorasının inkişafına gətirib çıxaran dieta (qeyri-düzgün qidalanma rejimi, çox duzlu qadalar və s.), gübrələnmiş sahələrin meyvə və tərəvəzləri (nitratlar hesabına), konservləş-

dirilmiş qida məhsulları (nitrat və nitritlər hesabına), kolbasa-sosiska məhsulları (nitritlər hesabına), hisə verilmiş ət, kolbasa, balıq yeməkləri (benzpiren hesabına), qida rasionunda meyvə-tərəvəzlərin azlığı (C vitamininin defisiti hesabına) mədə xərçənginin əmələ gəlməsində rol oynayan başlıca amillərdir. Çətin sosial-iqtisadi vəziyyətin yol açа bildiyi kiflənmiş, ucuz taxıl və dənli məhsullardan hazırlanan un və un məmulatlarının istehlakı qaraciyər xərçənginin yaranmasında xüsusi rol oynayır (*Aspergillus flavus* kif göbələyinin hasil etdiyi aflatoksin hesabına). Heyvanı qidaların rasionda çoxluq təşkil etməsi (ət bişərkən əmələ gələn heterotsiklik aminlərin və xolesterin hesabına), bitki qidalarının rasionda azlığı (bağırsaq möhtəviyyatında selluzanın azlığı və orqanizmdə fol turşusu defisiti hesabına), davamlı alkoqol qəbulu (orqanizmdə fol turşusu defisitini yaratdığına görə) yoğun bağırsaq xərçəngi riskini artıran başlıca amillərdir. Qeyd etmək lazımdır ki, bədxassəli şişlərdən ölüm hadisələrinin 5%-i məhz alkoqolun payına düşür.

Tənəffüs yollarını xarici mühitlə əlaqələndirən faktor hava amili olduğuna görə qırtlaq xərçənginin, ağciyər xərçənginin yaranmasında əsas rolu hava kanserogenləri oynayır. Sigaret çəkmə ağciyər xərçəngi riskini 40 dəfəyədək artırır (sigaret tüstüsünün tərkibindəki nitrozamin, benz(o)piren, nikotin, karbon 2-oksid, formaldehid, benzen, qətran və s. hesabına). Ümumiyyətlə, kişilərdə ağciyər xərçəngi təxminən 90%, qadınlarda isə 80% hallarda məhz siqaret çəkmə ilə əlaqədar inkişaf edir. Keramika, asbest sənayesində çalışan, siqaret çəkən şəxslərdə ağciyər xərçənginə 60-90 dəfə çox təsadüf edilir. Döşəməsi torpaqdan ibarət olan evlərdə yaşayan şəxslərdə ağciyər xərçəngi tezliyi daha yüksəkdir (qapalı, torpaq döşəməli mühitdə havada radonun konsentrasiyasının yüksək olması hesabına). Şəhər həyatı kənd həyatı ilə müqayisədə ağciyər xərçəngi üçün daha yüksək risklə səciyyələnir (şəhər atmosferində benz(o)piren konsentrasiyasının daha yüksək olması hesabına).

Ümumiyyətlə, ildə dünyada 1000000 nəfərədək insan məhz siqaret çəkmənin qurbanı olur və onun üçdə biri ağciyər xərçənginin payına düşür. Siqaret çəkən kişilərlə ailə quran qadınlarda ağciyər xərçənginin yaranma riski 2 dəfə yüksəkdir. İntensiv siqaret çəkilən ictimai yerlərdə (barlarda, kafelərdə və s.) çalışan şəxslərdə ağciyər xərçəngi dəfələrlə çox rast gəlinir. Müəyyən edilmişdir ki, Böyük Britaniyada ildə 600 nəfərədək şəxs belə mühitdə işləmiş olduqlarına görə ağciyər xərçəngindən vəfat edir. Qeyd etmək lazımdır ki, siqaret çəkməni dayandırdıqdan təxminən 10 il sonra ağciyər xərçənginin yaranma riski siqaret çəkməyənlərlə müqayisə olunacaq qədər aşağı düşür. Yekun olaraq qeyd etmək lazımdır ki, ümumilikdə bədxassəli şişdən ölüm hadisələrinin səbəbinin 30-35%-i siqaret çəkmənin üzərinə düşür.

Kənd yerində yaşayan və davamlı olaraq açıq sahədə çalışanlarda dodaq xərçəngi, dəri xərçəngi və dəri melanoması daha çox təsadüf edilir. Bu onunla əlaqədardır ki, qeyd edilən şişlərin yaranmasında etioloji amil ultrabənövşəyi şüalardır və onların intensivliyi müstəsna olaraq açıq hava şəraitindədir.

Keramika, asbest sənayesində işləyənlərdə ağciyər xərçənginə, anilin əsaslı boya istehsalında çalışanlarda, rəngsazlarda sidik kisəsi xərçənginə (anilinin sidik kisəsinə kanserogen təsiri hesabına) çox təsadüf edilir.

Gigiyenik qaydalara riayət etməmə bəzi bədxassəli şişlərin inkişafına şərait yarada bilər. Misal üçün, ağız boşluğunun qeyri-qənaətbəxş gigiyenası karies dişlərin inkişafına yol açır. Belə dişlərin vaxtında müalicə edilməməsi xronik travmatizasiya hesabına ağız boşluğu selikli qişa xərçənginə səbəb ola bilir.

Narkomaniya bir sıra bədxassəli şişlərin yaranmasına şərait yaradır. Belə ki, narkomanlar arasında QİÇS virusu, B və C hepatit virusları çox yayıldığına görə müvafiq

virusların səbəb olduğu bədxassəli şişlər belə şəxslərdə dəfələrlə çox müşahidə edilir.

Cinsi partnyorun tez-tez dəyişdirilməsi, qeyri-ənənəvi cinsi münasibət bir sıra bədxassəli şişlərin inkişafına yol açа bilir. Cinsi partnyorun tez-tez dəyişdirilməsi HPV virusları-na yoluxmaya səbəb olmaqla uşaqlıq boynu xərçənginin inkişafına səbəb olur. O səbəbdən cinsi partnyorunu tez-tez dəyişən qadınlarda uşaqlıq boynu xərçəngi, qeyri-ənənəvi cinsi həyat yaşayan qadınlarda anal kanal xərçəngi dəfələrlə çox rast gəlinir.

Sosial iqtisadi vəziyyət və təhsil səviyyə-si bədxassəli şişlərin yaranmasında müəyyən rol oynayan faktorlardır. Qeyd edilən amillər kanserogenlərin daha intensiv olduğu yaşayış şəraiti, peşə növü ilə müşayiət olunmaqla yanaşı, xərçəngönü xəstəliklərin vaxtında aşkar olunma tezliyinə və ikincili profilaktika tədbirlərinin aparılmasına da əhəmiyyətli təsir edir. Bir sıra bədxassəli şişlərin sosial-iqtisadi vəziyyəti ağır, təhsil səviyyəsi aşağı olanlarda çox təsadüf edildiyi təsdiq edilmişdir.

Yekun olaraq qeyd etmək lazımdır ki, kanserogen amillərlə kontaktın azaldılması-na yönəldilmiş müəyyən qaydalara riayət et-məklə bədxassəli şişlərin inkişaf riskini yarı-bayarı azaltmaq mümkündür.

Yuxarıda qeyd edildiyi kimi, bir sıra *endogen amillər* bədxassəli şişlərin yaran-masında əhəmiyyətli rol oynayırlar. Bunlara hormonal amillər, genetik amillər və immun faktor aiddir.

Ailənin xərçəng anamnezi müvafiq ailənin digər üzvlərinin xərçəngə tutulma riskinə cid-di təsir edən amillərdən biridir. Birinci dərəcəli qohumunda (valideynlər, qardaş-bacı, övlad) mədəaltı vəzi xərçəngi anamnezinin olması adı çəkilən xərçəngə tutulma riskini 3-5 dəfə artırır. Birinci dərəcəli qohumunda süd vəzi xərçəngi anamnezi qeyd edilən xərçəngin inkişaf riskini 3 dəfə artırır. Əgər bu anamnez premenopauzal dövrdə olarsa, risk təxminən 10 dəfə artır.

Hormonal disbalansa gətirib çıxara bilən həyat tərzi, öz növbəsində bəzi xərçənglərin inkişaf riskini yüksəldir. Məsələn, ilk doğuş-ları 30 yaşdan yuxarı olan qadınların süd vəzi xərçənginə tutulma riski 20 yaşdan əvvəl doğan qadınlarla müqayisədə 3 dəfə yüksək-dir. Yaxud müəyyən edilmişdir ki, yenidoğul-muşu 12 ay müddətində əmizdirmə anada süd vəzi xərçəngini 4.3% və əmizdirmənin sonadək davam etdirilməsi hər doğuş üçün qeyd edilən riski 12% azaldır. Uzan müddət (15 ildən çox) estrogen terapiyası alan qa-dınlarda süd vəzisi xərçənginin inkişaf riski 40%-dək yüksəlir. Hamiləlik dövründə dietil-stilbestrol alan qadınların qızlarında uşaqlıq yolunun şəffaf-hüceyrəli adenokarsinomanın inkişaf riski çox yüksəkdir.

Ümumiyyətlə, genetik, hormonal və im-mun amillərin kanserogenezdə rolu bundan sonrakı bölmədə geniş şərh edildiyindən onun üzərində bu bölmədə geniş dayanılmaya-caqdır (bax: kanserogenez).

4. KANSEROGENEZ

Bədxassəli şiş bir bədxassəli şiş hüceyrəsinin yaranması və onun həndəsi silsilə ilə artıb çoxalaraq şiş kütləsinə çevrilməsi prosesinin nəticəsidir. Kanserogenin təbiətindən və növündən asılı olmayaraq normal hüceyrəni bədxassəli şiş hüceyrəsinə çevirməsi üçün onun normada hüceyrə bölünməsində cavabdeh olan genlərlə kontakta girməsi və mutasiyaya məruz qoyması vacibdir. Kanserogenlər də mutagen amillərdəndir, birincilərin fərqi məhz onların hər hansı bir əlamət daşıyıcısı olan genləri deyil, məhz hüceyrə bölünməsində cavabdeh olan genləri mutasiya uğratmasından ibarətdir. Başqa sözlə, məhz hüceyrə bölünməsində cavabdeh olan genləri mutasiya uğradan mutagenlərə kanserogenlər deyilir. Hüceyrə bölünməsində cavabdeh genlər funksiyalarının xarakterinə görə 2 qrupa bölünür: *şiş supressor genləri* və *protoonkogenlər.* Birinci qrup genlər adından göründüyü kimi özbaşına hüceyrə bölünməsinin başlanmasına mane olan genlərdir. Bu qrupdan olan genlərə RB *(irsi retinoblastoma)* geni, p53 geni, APC (*adenomatosis poliposis coli*) geni, BRCA genləri (*breast carcinoma*), MMR *(mismatch repair)* gen ailəsi və s. aiddir. İkinci gen grupunun isə ən yaxşı öyrənilmiş geni kimi k-ras *(Kirsten's rat sarcoma)* genini misal göstərmək olar.

Şiş supressor genlərində baş verən mutasiyalar somatik və irsi olmaqla iki növə ayrılır. Somatik mutasiyalar zamanı əvvəlcə allelin bir tayında mutasiya baş verir, qeyri-müəyyən bir müddətdən sonra allelin ikinci tayında da mutasiya baş verdikdən sonra gen normal fəaliyyərini itirir və o səbəbdən də kanserogenezə yol açılmış olur. Allelin bir üzvü mutasiyaya uğramış gen "narahat", "həyəcanlanmış" gen adlanır. Normal fəaliyyəti saxlanmış genin kodlaşdırması əsasında sintez olunan zülal "vəhşi tip" (wild type, qısa şəkildə wt), hər iki alleli mutasiyaya uğramış genin informasiyası əsasında hazırlanmış müvafiq zülal "mutant tip" (mt) adlanır.

Qeyd etmək lazımdır ki, şiş supressor genləri içərisində ilk dəfə olaraq və daha dərin öyrənilmişləri RB v p53 genləridir. P53 geni DNT-nin ikiləşməsindən əvvəl mutasiyaların aşkar edilməsini təmin edən genlərdən biridir. Qeyd edilən genin kodlaşdırdığı zülal – p53 proteini "genomun mühafizəçisi" adlanır və mutasiya mövcud olan genoma malik DNT zəncirinin ikiləşdirən enzimi blokda saxlayır. Genom aşağıda təsvir edildiyi şəkildə yoxlandıqdan və aşkar edilmiş mutasiyalar reversiya edildikdən (əvvəlki vəziyyətə qaytarıldıqdan) sonra p53 zülalı bloku aradan götürür və DNT zənciri ikiləşməyə başlayır.

Məlumdur ki, hər bir gen allel şəkildədir, başqa sözlə qoşadır. Allel genin bir tayı ana xəttindən, digər tayı isə ata xəttindən gəlir. Kanserogen amilin normal hüceyrəni bədxassəli şiş hüceyrəsinə çevirməsi üçün onun allel genin hər iki üzvünü mutasiyaya uğratması vacibdir. Allel genin bir üzvünün mutasiya uğraması və digər üzvünün normal qalması normal hüceyrəni bədxassəli şiş hüceyrəsinə çevirə bilmir. Təbii ki, kanserogen amillər hüceyrəyə daxil olarkən allelin hər iki üzvünü mutasiyaya məruz qoymur. Odur ki, allelin bir üzvü mutasiyaya uğramış hüceyrələr normal fəaliyyət göstərməkdə davam edir. Kanserogen amilin təsiri davam etdikcə, yeni-yeni hüceyrələr də eyni prosesə məruz qalırlar və zaman keçdikcə belə hüceyrələrin sayı arta-arta gedir. Təbii ki, ilk dövrlərdə allel genlərindən biri mutasiya uğramış hüceyrələrin sayı normal hüceyrələrin sayından milyonlarla dəfələrlə az olsa da, zaman keçdikcə bu nisbət birinci qrup hüceyrələrin sayının artması hesabına kiçilir. Odur ki, nisbət çox böyük olduğu dövrlərdə genlərindən biri mutasiyaya uğramış hüceyrələrin ikinci dəfə kanserogenin hədəfinə tuş gəlməsi ehtimalı çox kiçik olur və nisbət kiçildikçə bu ehtimal yüksəlir. Nəhayət, nə vaxtsa kanserogen amil allelin bir üzvü mutasiyaya uğramış hüceyrəyə daxil olub allelin digər üzvünü də mutasiyaya

məruz qoyarsa, o zaman artıq bədxassəli şiş hüceyrəsinin başlanğıcının əsası qoyulur.

Beləliklə, hansı genin mutasiyaya məruz qalmasından asılı olaraq bədxassəli şiş hüceyrəsinin yaranma mexanizmi fərqli olur. Bu prosesləri təsəvvür etmək üçün normal hüceyrə bölünməsi zamanı baş verən proseslərin kiçik bir hissəsinə nəzər yetirməyə ehtiyac vardır. İlk növbədə onu təkrarlamağa ehtiyac vardır ki, normal hüceyrə bölünərkən bölünmə barədə siqnalı, komandanı hansı yolla alır və DNT ikiləşməmişdən qabaq nüvədə hansı proseslər gedir? Məlumdur ki, normal hüceyrə özbaşına bölünə bilmir və onun bolünməsinə ehtiyac varsa bu, neyrohumoral tənzim mexanizminin nəzarəti altında baş verir. Bölünmə barədə siqnal hüceyrəyə humoral amillər şəklində gəlir və bu amillər hüceyrə membranının xarici səthində olan xüsusi reseptorlarla – ligandlarla birləşir. Həmin reseptor zonasında membranın sitoplazma səthində ras zülalı membrana bağlanmışdır. Ras zülalına QDF birləşmişdir və onun aktivləşməsi, yəni QTF-ə çevrilməsi siqnalın nüvəyə ötürülməsində çox vacib bir məqamdır. Beləliklə, hüceyrə bölünməsi barədə siqnal gətirən humoral maddə reseptorla birləşdikdən sonra ras zülalına bağlı olan QDF QTF-ə çevrilir. QTF siqnalın nüvəyə ötürülməsinin sonrakı mərhələsini stimulyasiya edərək dərhal yenidən QDF-ə, yəni passiv formaya çevrilir. Beləliklə, hüceyrə xarici mühitdən hüceyrəyə gələn hər bir komandaya uyğun nüvəyə bir signal ötürülür. Bu proses – signalın ekstrasellular mühitdən nüvə daxilinə ötürülməsi prosesi *siqnal transduksiyası,* bu prosesi idarə edən sistem isə *siqnal transduksiyası sistemi* adlanır.

Sual: bölünmə barədə siqnal hüceyrənin nüvəsinə ötürüldükdən sonra genomda hansı proseslər gedir?

Nüvə bölünmə barədə siqnal aldıqdan dərhal sonra DNT-nin ikiləşməsindən əvvəl genomun stabilliyinə cavabdeh gen (p53 geni) genomda baş vermiş mutasiyaları müəyyənləşdirmək üçün xüsusi genlərə (MMR gen ailəsinin üzvlərinə) komanda verir. Sonuncu genlərin zülalları genomu bir ucdan yoxlamağa başlayırlar. Mövcud mutasiyalar aşkarlanaraq onlar reversiya edilirlər, yəni əvvəlki normal vəziyyətə qaytarılırlar. Bu genlərin zülalları mikrosatellit qeyri-stabilliyi ilə səciyyələnən mutasiyaları reversiya edirlər.

Sual: mikrosatellit qeyri-stabilliyi nədir?

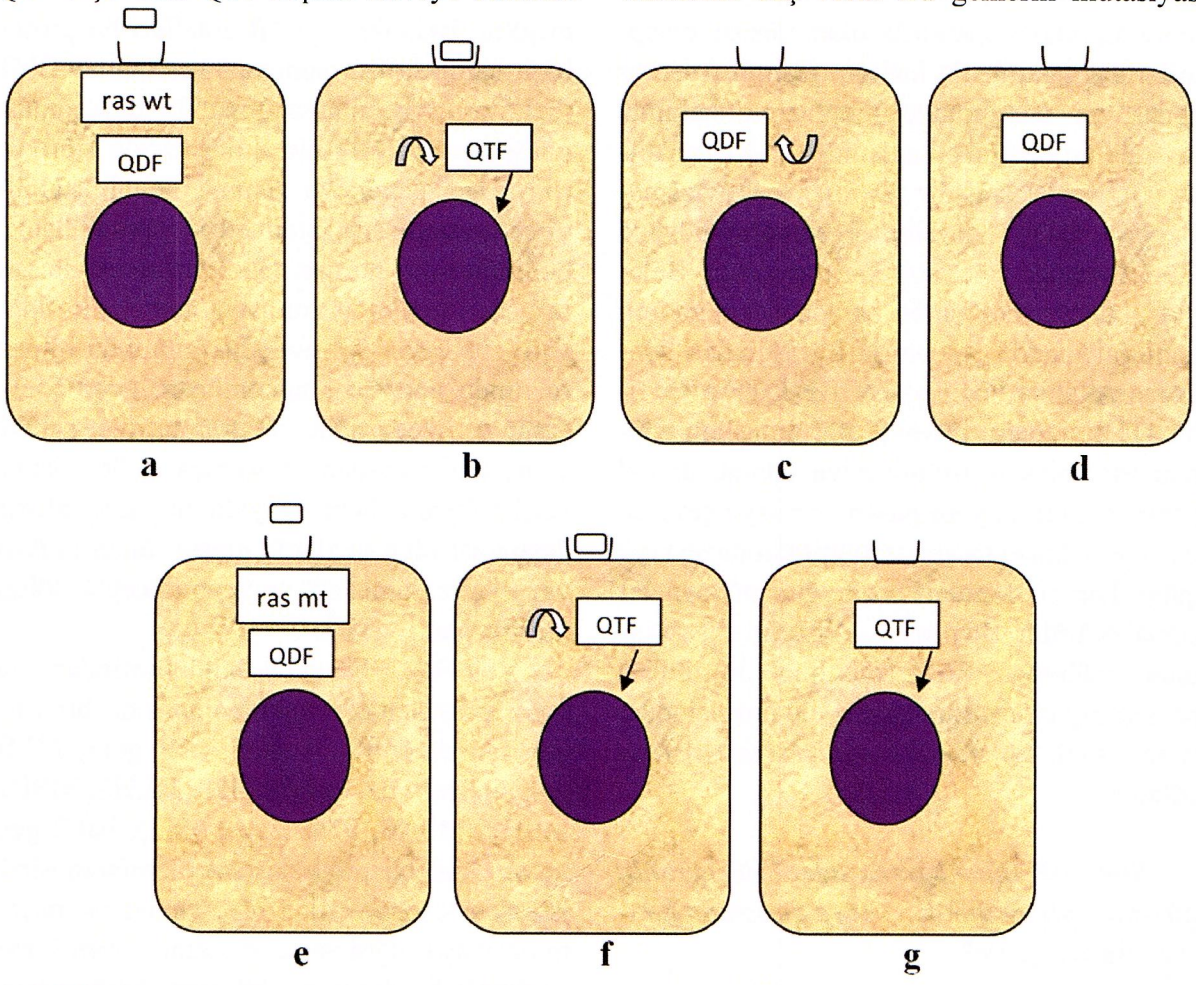
Mikrosatellit qeyri-stabilliyi dedikdə genomun mikrosatellit adlandırılan zonalarında normada olmalı olan A-T, Q-S nukleotid qarşıdurmalarının qeyri-düzgün formada A-Q, A-S, T-Q, T-S kimi düzülmələri başa düşülür. Beləliklə, MMR zülalları bu prosesi başa çatdırdıqdan sonra p53 zülalının DNT-ni ikiləşdirən enzimə qoyduğu blok aradan götürülür və DNT-nin ikiləşməsinə start verilir. Əgər reversiya zamanı növün stabilliyinin qorunmasını təmin edən, yaxud hüceyrə bölünməsinin normal tənzimlənməsində iştirak edən genlərdə mutasiya çox dərin olarsa və o səbəbdən də reversiya mümkün olmazsa, onda apoptozu tənzimləyən genə (bcl-2 geninə) hüceyrənin proqramlaşmış şəkildə məhv edilib aradan çıxarılması üçün göstəriş verilir. Əgər belə mutasiyalar hər hansı əlamət daşıyıcısı olan genlərdə olarsa, onda mutasiyaya "göz yumulur" və yenə hüceyrə bölünməsinə icazə verilir.

Beləliklə, hüceyrə bölünməsindən əvvəlki proseslərin tənzimlənməsində bir neçə gen iştirak edir: ras geni, p53 geni, MMR gen ailəsinin üzvləri (MLH1, MLH3, MSH2, MSH3, MSH6, PMS1 və PMS2), bcl-2 geni və s. Əgər bu proseslərin tənzimlənməsində iştirak edən genlərdən biri, yaxud bir neçəsi mutasiyaya uğrayarsa, o zaman fərqli mexanizmlərlə özbaşına hüceyrə bölünməsinə imkan yaranır.

Protoonkogenlər normal hüceyrə bölün-

məsində iştirak edən genlər olub onların mutasiyası müvafiq genin funksiyasının keyfiyyətcə dəyişməsinə və beləliklə də özbaşına hüceyrə bölünməsinə səbəb olur. Başqa sözlə, şiş supressor genlərindən fərqli olaraq bu genlərin funksiyalarının itməsi deyil, dəyişməsi kanserogenezə start verir. Protoonkogenlərin mutasiyası irsi olmur, kanserogen amillərin təsiri nəticəsində sporadik olaraq baş verir. Ras geninin mutasiyası normal hüceyrənin bədxassəli şiş hüceyrəsinə çevrilməsinə aşağıdakı mexanizmlə səbəb olur. Yuxarıda qeyd edildiyi kimi, siqnal transduksiyasında ras zülalının rolu ondan ibarətdir ki, hüceyrə bölünməsi barədə siqnal gətirən humoral maddə reseptoru ilə birləşdikdən dərhal sonra ras zülalına bağlanmış QDF aktiv forma olan QTF-ə çevrilir. QTF siqnalı nüvəyə ötürmək üçün sonrakı mərhələləri stimulyasiya edərək işə salır və dərhal QDF-ə çevrilir. Başqa sözlə, bir molekul humoral maddəyə uyğun olaraq QTF nüvəyə bircə dəfə siqnal ötürür və dərhal passiv formaya, yəni QDF-ə çevrilir. Ras genində mutasiya olduqda ras zülalının quruluşu dəyişir və ona görə də funksiyasında dəyişiklik yaranır. O səbəbdən də hüceyrə bölünməsinə dair signalı nüvəyə ötürdükdən sonra QTF passiv formaya – QDF-ə çevrilə bilmir, aktiv formada qalmaqda davam edir və nüvəyə bölünmə barədə aramsız siqnallar ötürür. Beləliklə, hüceyrə dayanmadan bölünən hüceyrəyə – bədxassəli şiş hüceyrəsinə çevrilir (Şək 4.1).

Şiş supressor genlərinin mutasiyası hesabına şiş hüceyrəsinin yaranması fərqli mexanizmlə baş verir. Bu genlərin mutasiyası



Şəkil 4.1. K-ras geninin mutasiyasının şiş hüceyrəsinin yaranmasında rolunun sxematik təsviri. **a-d** normal hüceyrədə siqnal transduksiyası; **e-g** ras geni mutasiyaya uğramış hüceyrədə siqnal transduksiyası (ras wt - *ras wild type*, ras mt - *ras mutant type*, ▭ - humoral maddə, ⊔ - humoral amilin reseptoru).

zamanı funksiyalarının keyfiyyətcə dəyişməsi deyil, itməsi kanserogenezə səbəb olur. Qeyd etmək lazımdır ki, protoonkogenlərdən fərqli olaraq, şiş supressor genlərinin mutasiyası həm sporadik yolla baş verir, həm də irsən ötürülə bilir. Yuxarıda normal hüceyrə bölünməsi prosesində məsuliyyətli olan bir neçə gen misal çəkilmişdir. Bu genlərun hər hansının hər iki alleldə mutasiyası avtonom bölünən hüceyələrin – bədxassəli şiş hüceyrələrinin yaranmasına gətirib çıxarır. Qeyd etmək lazımdır ki, kanserogenez gen mutasiyaları baxımından çoxmərhələli kaskad şəklində gedən bir prosesdir, yəni prosesin ilk mərhələsində bir gen mutasiyası baş verdikdən sonra, sonrakı mərhələlərdə digər genlər də mərhələlərlə mutasiyalara uğrayırlar. Beləliklə, bu çoxmərhələli prosesin nəticəsi olaraq normal hüceyrə bədxassəli şiş hüceyrəsinə çevrilir.

Qeyd etmək lazımdır ki, müxtəlif kanserogenlərin təsiri nəticəsində mutasiya eyni şiş supressor genində, yaxud protoonkogendə baş versə də, mutasiyanın mexanizmi və xarakteri fərqli ola bilir. Bu da öz növbəsində fərqli gen mutasiyaları kaskadına yol açа bildiyinə görə, müxtəlif kanserogenlərin yaratdığı bədxassəli şiş fərqli bioloji aqressivliklə, radioterapiyaya və xemoterapiyaya fərqli həssaslıqla səciyyələnə bilər.

Genetik sindromlar zamanı kanserogenez

Bir sıra genetik sindromlar zamanı ya ata, ya da ana xəttindən allel genin bir tayı qüsurlu, fəaliyyətsiz, dərin mutasiyaya uğramış şəkildə gəlir. Eyni zamanda belə defektli gen bir hüceyrəyə deyıl, müvafiq üzvün bütün hüceyrələrinin hamısına ötürülür, yəni müvafiq hüceyrələrin hamısında allelin bir tayı defektli olur. Məsələn, Gardner sindromunda yoğun bağırsağın selikli qişasının epitel hüceyrələrinin hamısında APC geninin bir üzvü defektli olur, yaxud BRCA genlərinin irsən ötürülən mutasiyası zamanı süd vəzi hüceyrələrinin hamısında bu gen allelinin bir tayı qüsurlu olur və s. Odur ki, belə gen defektləri ilə doğulmuş insanların bircə hüceyrəsinə kanserogen molekulunun gəlib çatması və müvafiq genin digər tayını da mutasiyaya uğratması kifayətdir ki, bədxassəli şiş hüceyrəsinin inkişafı üçün "tətik çəkilsin". Başqa sözlə, allel genin bir üzvünün mutasiyası valideynlərdən birindən ötürülür (əgər müvafiq gen defekti valideyn xətlərinin birindədirsə), digəri isə sonrakı ömür ərzində kanserogen amillərin təsiri nəticəsində sporadik olaraq mutasiya edir. O səbəbdən genetik sindromlar zəminində inkişaf edən xərçənglər müvafiq üzvün sporadik xərçənginə nisbətən 15-20 il daha gənc yaş dövrlərində aşkar edilir. Həmin səbəbdən genetik sindromlar hesabına inkişaf edən xərçəng sinxron, yaxud da metaxron şəkildə çoxsaylı olmağa meyllidir. Sinxron şişlər dedikdə eyni anda, metaxron şişlər dedikdə fərqli vaxt intervalı ilə aşkar edilən şişlər nəzərdə tutulur. Qeyd etmək lazımdır ki, defektli genin sonrakı nəsillərə ötürülməsi Mendel qanunu ilə tənzimlənir.

Xərçəngin inkişafına səbəb olan genetik sindromlar şiş supressor genlərinin irsi mutasiyası ilə səciyyələnirlər. Yuxarıda qeyd edildiyi kimi, protoonkogenin irsi mutasiyası ilə xarakterizə olunan genetik sindrom yoxdur.

Bu günədək irsi mutasiyaların səbəb olduğu 200-ədək irsi genetik xəstəliklər müəyyən edilmişdir ki, bunlar bu və ya digər orqanda bədxassəli şişin inkişaf etməsi ilə səciyyələnir (cədvəl 4.1.). Bu sindromların bəziləri konkret bir üzvün xərçəngi üçün meyllik yaradırsa (məsələn qida borusu xərçənginin əmələ gəlməsinə imkan yaradan Howel-Evans və Plummer-Vinson sindromları), bəziləri sinxron, yaxud metaxron olaraq bir neçə üzvdə bədxassəli şişin yaranmasına imkan yaradırlar (məsələn, ailəvi adenomatoz polipoz sindromu zamanı yoğun bağırsaqda, onikibarmaq bağırsaqda, mədədə şiş inkişaf edə bilir, Gardner sindromu zamanı yoğun

Cədvəl 4.1. Bədxassəli şişlərin inkişafına səbəb olan bir sıra irsi genetik sindromlar

Sindrom	Səbəb olduğu gen mutasiyası	Bədxassəli şiş
MEN I (Wermer sindromu, PPP sindromu)		Paratiroid şişləri (P), pankreasın (P) adacıq hüceyrəli şişləri, hipofizin (P) ön hissəsinin şişləri və s
MEN II (Sipple sindromu PMP sindromu)		Paratiroid şişləri (P), qalxanvari vəzin medullar (M) xərçəngi, feoxromositoma (P)
MEN III (Mukozal neyroma sindromu, MPM sindromu)		Qalxanvari vəzin medulyar (M) xərçəngi, feoxromositoma (P), ağızda və bağırsaqda mukozal (M) neyromalar.
AAP sindromu	APC	Kolorektal xərçəng
Gardner sindromu	APC	Kolorektal xərçəng, yumşaq toxuma və sümük şişləri
ASVX sindromu	BRCA1, BRCA2	Süd vəzi, yumurtalıq və prostat vəzi xərçəngi
İQPKX sindromu	hMLH1, hMSH2	Kolorektal xərçəng
von Recklinghausen sindromu	NF1	Neyrofibromatoz
Li-Fraumeni sindromu	p53	Süd vəsi xərçəngi, beyin şişləri, sarkomalar
AMAPX sindromu	p16	melanoma və mədəaltı vəzi xərçəngi
AR	RB	Retinoblastoma, sarkomalar, osteosarkoma, xırda hüceyrəli ağciyər xərçəngi
Ailəvi Wilms şişi	WT1	Wilm's böyrək şişi, hepatoblastoma
von Hippel-Lindau sindromu	VHL	Böyrək karsinoması, hemangioblastoma
Pigmentli kserodermiya	XP	dəri xərçəngi, dəri melanoması
Plummer-Vinson sindromu		qida borusu, udlaq xərçəngi
Menetrie xəstəliyi		mədə xərçəngi
Hovel-Evans sindromu (tiloz)		qida borusu xərçəngi

MEN – *multiple endocrine neoplasia,* AAP – *ailəvi adenomatoz polipoz sindromu,* ASVX – *ailəvi süd vəzisi xərçəngi sindromu,* İQPK – *irsi qeyri-polipoz kolorektal xərçəng sindromu,* AMAPX – *ailəvi melanoma və ailəvi pankreas xərçəngi sindromu, AR- ailəvi retinoblastoma sindromu.*

bağırsaqda, onikibarmaq bağırsaqda, mədədə, yumşaq toxumada, sümüklərdə şiş inkişafına meyllik vardır, Peutz-Yeghers sindromlu xəstələrdə yoğun bağırsaqda, nazik bağırsaqda, mədəaltı vəzidə, genitourinar sistem üzvlərində şiş inkişaf edə bilir, BRCA1 və BRCA2 irsi gen mutasiyaları olan şəxslərdə süd vəzisi xərçəngi ilə yanaşı yumurtalıq və uşaqlıq cismi xərçənginə də yüksək meyllik mövcuddur və s.), digərləri isə sinxron, yaxud metaxron olaraq bütün toxumalardan şişin inkişaf etməsinə səbəb ola bilirlər (məsələn, p53 geninin irsi mutasiyasının hesabına ortaya çıxan Li-Fraumeni sindromu).

İrsi genetik sindromların səbəb olduğu bədxassəli şiş sporadik mutasiyaların səbəb olduğu bədxassəli şişlərdən fərqli olaraq bir sıra hallarda üzvün daha çox müəyyən lokalizasiyasını zədələyir, yaxud daha çox hallarda müəyyən histoloji variantla səciyyələnir. Misal üçün, irsi APC gen mutasiyasının səbəb olduğu yoğun bağırsaq xərçəngi müvafiq üzvün əsasən sol yarısında xərçəngin inkişafına yol açdığı halda, irsi hMLH1, yaxud hMSH2 gen mutasiyaları zəminində yaranan kolorektal xərçəng isə daha çox hallarda yoğun bağırsağın sağ yarısında görünür. Yaxud sporadik kanserogenez nəticəsində inkişaf edən mədə xərçəngi müvafiq üzvün distal hissəsində (cismində və antral hissədə) inkişaf etməyə meylli olduğu və adenokarsinoma histoloji variantı ilə səciyyələndiyi halda, irsi CDH geni mutasiyası zəminində inkişaf edən mədə xərçəngi isə mədənin daha çox proksimal şöbəsində və əksər hallarda qaşlı üzük hüceyrəli karsinoma (mutsinoz xərçəng) şəklində müşahidə edilir.

İrsi gen mutasiyalarının səbəb olduğu bədxassəli şişi olan şəxslərin birinci dərəcəli qohumlarında da şişin yüksək tezliklə əmələ gəlmə riski vardır. Bu riskin nə dərəcədə olması Mendel qanunu ilə tənzimlənir. Klinik olaraq, xərçəngin irsi meylli olmasını güman etməyə əsas verən əlamətlər aşağıdakılardır: cüt orqanların (süd vəzisi, yumurtalıq) hər ikisinin sinxron, yaxud metaxron olaraq şişlə zədələnməsi; eyni xəstədə bir neçə orqanda müxtəlif bədxassəli şişlərin sinxron, yaxud metaxron inkişafı; birinci dərəcəli qohumların (valideynlərin, qardaş və bacıların, övladların) eyni üzvündə, yaxud şişlə zədələnməsi müvafiq sindrom üçün səciyyəvi olan digər üzvündə sinxron, yaxud metaxron olaraq şişin inkişafı; qohumların ardıcıl nəsillərə aid olması; şiş anamnezi olan qohum xəstələrdən azından birinin 50 yaşdan kiçik olması və s.

İrsi genetik mutasiyalar ötürülən şəxslərdə xərçəngin ömürboyu inkişaf etmə tezliyi fərqlidir. Məsələn, Peutz-Jeghers sindromu olan şəxslərdə həzm sistemi və genitourinar sistem üzvlərində xərçəngin ömürboyu inkişaf etmə riski 40%, irsi BRCA1 gen mutasiyası olan şəxslərdə süd vəzi xərçənginin inkişaf etmə riski 85%, irsi APC gen mutasiyası ilə səciyyələnən ailəvi adenomatoz polipoz sindromu olan şəxslərdə kolorektal xərçəngin inkişaf etmə riski 100%, p53 geninin irsi mutasiyası olan şəxslərdə bu və ya digər orqanda bədxassəli şişin inkişaf riski 100% təşkil edir.

Nəslində irsi genetik mutasiya olan ailə üzvlərinin bəzilərində müvafiq üzvdə sporadik xərçəng də inkişaf edə bilər. Belə hallarda onun irsi genetik mutasiya hesabına, yoxsa sporadik olarak inkişaf etdiyini müəyyənləşdirmək bir çox hallarda çətinlik yaradır. Son illər bir sıra şiş supressor genləri tam xarakterizə edilə bilmiş və onların mutasiyasını aşkar etmək üçün spesifik testlər inkişaf etdirilmişdir. Adı çəkilən testlər skrininqdə uğurla tətbiq edilərək müvafiq irsi mutasiyaya malik ailə üzvləri seçilib profilaktik tədbirlər görülür. Bu tədbirlərə erkən dövrdə şişi aşkar etmək üçün daha aşağı yaş dövrlərindən başlayaraq müntəzəm müayinələr (məsələn, irsi BRCA1 və BRCA2 gen mutasiyasına malik şəxslərdə mammoqrafiya) və profilaktik cərrahi əməliyyatlar (məsələn, irsi BRCA1 və BRCA2 gen mutasiyasına malik şəxslərdə profilaktik bilateral mastektomiya, irsi APC gen mutasiyası olan şəxslərdə profilaktik total proktokolektomiya və s.) aiddir.

Şiş inkişaf faktorları

Şiş hüceyrəsi yarandıqdan və immun sistemin hədəfindən yayındıqdan sonra həndəsi silsilə ilə artıb çoxalmağa başlayır. Şiş hüceyrələrinin hansı templə bölünməsi bu hüceyrələrin hansı toxumadan və orqandan başlanğıc götürməsindən, diferensiasiya dərəcəsindən, molekulyar genetik xüsusiyyətlərindən və c. asılıdır. Qeyd edilən amillər məhz şiş hüceyrəsinin bioloji aqressivlik dərəcəsini şərtləndirən başlıca faktorlardır. Normal hüceyrələr neyrohumoral tənzim mexanizminin nəzarəti altında humoral amillərin gətirdiyi siqnallar və onların tənzimlədikləri proseslər əsasında artıb çoxalırlar. Şiş hüceyrələri bu amillərdən asılılığı aradan götürmək üçün özləri bir sıra inkişaf faktorları (*epidermal inkişaf faktorları*, *trombosit mənşəli inkişaf faktoru*, *insulinəbənzər inkişaf faktoru* və s.) və angiogenezi stimulyasiya edən faktorlar (*damar endotelial inkişaf faktoru, angiogenin* və s.) hazırlayırlar. Adı çəkilən faktorlar şiş hüceyrələrinin sürətlə və müstəqil şəkildə bölünmələrini təmin edirlər. Şiş hüceyrələri boloji olaraq "acgöz" hüceyrələr olduğundan qida amillərini tutma baxımından çətinlik çəkmirlər (həmçinin bax: onkoloji xəstəliklər zamanı simptomatik müalicə və reabilitasiya)

Şiş inkişaf faktorları şiş hüceyrələrinin aramsız bölünməsini stimulyasiya edir və bölünmə üçün lazım olan prosesləri aktivləşdirir. Beləliklə, bir şiş hüceyrəsi artıb çoxalaraq şiş ocağına çevrilir. Şiş ocağı ölçüsünü 1-2 mm-ə çatıranadək öz damarları olmadan qidalana bilir. Lakin bu ölçü 1-2 mm-i keçdikdən sonra şiş ocağının ancaq periferik hüceyrələri qidalana bilir, mərkəzi isə qida və oksigenlə təchiz oluna bilmir. Odur ki, şiş hüceyrələrinin hazırladığı *angiogenezi stimulyasiya edən amillər* angiogenez prosesinə təkan verir və beləliklə, şiş ocağında damarlar yaranaraq onu müstəqil olaraq qanla təchiz edir. Qeyd etmək lazımdır ki, şiş inkişaf faktorlarının və angiogenezi stimulyasiya edən amillərin biokimyəvi xüsusiyyətləri və təsir mexanizmləri dərindən öyrənildikcə şiş prosesinin inkişafını ləngitmək məqsədilə qeyd edilən amillər hədəf terapiyasının (target therapy) obyektinə çevrilmişlər (bax:bədxassəli şişlərin müalicə üsulları).

Hormonal amillər

Bədxassəli şişlərin yaranmasında rol oynayan endogen amillərin ən əhəmiyyətlilərindən biri hormonal amillərdir. Bu amillər xüsusilə o orqan və toxumaların şişlərinin yaranmasında mühüm rol oynayır ki, normada müvafiq hüceyrələrin bölünməsi, metabolizmi və s. hormonal balansdan birbaşa asılıdır. Süd vəzisinin, endometriumun, yumurtalıqların, prostat vəzinin və s. hüceyrələri buna ən qabarıq misaldır. Odur ki, istər hormonal disbalansa səbəb olan endogen amillərin, istərsə də uzunmüddətli hormonal və antihormonal terapiyanın bir sıra bədxassəli şişlərin yaranmasında, yaxud bədxassəli şişlərin inkişaf riskinin azalmasında rolu təsdiq edilmişdir. Məsələn, erkən menarxe, yaxud gec menopauza süd vəzi xərçəngi riskini bir neçə dəfə artırdığı halda, gənc yaşlarda hər hansı səbəbdən ooforektomiya əməliyyatı süd vəzi xərçənginin inkişafına qarşı protektiv rol oynayır.

Bir çox kanserogenlərin təsirinə məruz qalma kişi və qadınlarda eyni olsa da bir sıra orqanların xərçənginə kişilərdə qadınlara nisbətən çox rast gəlinir. Məsələn, qida borusu xərçəngi, mədə xərçəngi, mədəaltı vəzi xərçəngi, düz bağırsaq xərçəngi və s. Siqaret çəkən kişilərdə siqaret çəkən qadınlarla müqayisədə ağciyər xərçəngi daha çox müşahidə edilir.

Bəzi bədxassəli şişlər kişi və qadınlarda fərqli bioloji aqressivliklə səciyyələnir. Məsələn, ağciyər xərçəngi olan qadın xəstələrin yaşama göstəriciləri kişilərlə müqayisədə daha yüksəkdir. Yaxud, mədənin proksimal üçdə birinin xərçəngi qadınlarda daha yüksək tezliklə qaşlı üzük hüceyrəli xərçəng şəklində müşahidə edilir və daha aqressiv

klinik gedişatla səciyyələnir.

Bütün bunlar onu göstərir ki, cinsiyyət hormonları təkcə proliferasiyası və metabolizmi bu hormonlardan birbaşa asılı olan hüceyrələrdən deyil, bir sıra digər üzvlərin hüceyrələrindən də bədxassəli şişlərin inkişaf etməsinə və onların bioloji aqressivliyinə dolayı olaraq təsir edə bilir.

İmmun faktorun kanserogenezə təsiri

Şiş hüceyrəsinin yaranması başqa, əmələ gəlmiş bir şiş hüceyrəsinin həndəsi silsilə ilə artıb çoxalaraq şiş kütləsinə çevrilməsi isə başqa bir prosesdir. Başqa sözlə, yaranmış şiş hüceyrəsi həmişə uğurla artıb çoxalaraq şiş toxumasına çevrilə bilmir. Çünki şiş hüceyrəsinin salamat qalması üçün immun sistemin onu tanıması, özününkü kimi qəbul etməsi vacibdir. Məlumdur ki, immun sistem öz hüceyrələrini membran səthindəki HLA sisteminin markerləri vasitəsilə tanıyırlar. Yaranmış şiş hüceyrələrində reversiya olunmamış çoxsaylı mutasiyalar mövcud olduğuna görə, əksər hallarda HLA sisteminin müvafiq markeri barədə informasiya daşıyan genlərdə də mutasiya baş vermiş olur. Nəticədə şiş hüceyrəsinin üzərində olan markerin quruluşu dəyişmiş olur və o səbəbdən də immun sistem bu hüceyrələri yad kimi tanıyaraq məhv edib aradan çıxarır. Odur ki, hər həftə, hər ay hər bir insan orqanizmində şiş hüceyrəsi yaranmış ola bilər, lakin həmin hüceyrələr immun sistemin müvafiq hüceyrələri vasitəsilə dərhal məhv edilərək aradan çıxarılır. Şiş hüceyrəsinin uğurla inkişaf edərək şiş toxumasına çevrilməsi iki halda baş verir: ya anadangəlmə, yaxud qazanılmış immunçatışmazlıq sayəsində şiş hüceyrələri immun sistem tərəfindən tanına bilmir, yaxud da tasadüfdən şiş hüceyrəsinin müvafiq markerini kodlaşdıran gendə mutasiya baş verməmiş olur. İkinci halda bədxassəli şiş hüceyrəsi immun sistemin hüceyrələri tərəfindən özününkü kimi qəbul edilir və o səbəbdən də maneə olmadan sürətlə artıb çoxalaraq uğurla bədxassəli şiş kütləsinə çevrilir.

İmmun sistemin zəifliyinin bədxassəli şişin yaranmasına gətirib çıxarmasını bir sıra arqumentlər birbaşa, yaxud dolayı olaraq təsdiq edir. Birincisi, məlumdur ki, həyatın erkən dövrlərində immun sistem təkmilləşə-təkmilləşə gedir və 7-8 yaşından sonra tam formalaşmış olur. Eyni zamanda ömrün 50-55 ilindən sonra immun sistemdə fizioloji olaraq zəifləmə prosesi gedir. Bunun əhəmiyyətli təsirinin nəticəsidir ki, bədxassəli şişlər ən çox 10 yaşınadək və 55-60 yaşdan sonra ən yüksək tezliklə rast gəlinir. Bunun əksi olaraq qeyd edilən yaş dövrləri arasında bədxassəli şiş aşağı tezliklə müşahidə edilir. İkincisi, QİÇS sindromu olan şəxslərdə bir sıra bədxassəli şişlər (məsələn, Kaposi sarkoması) çox yüksək tezliklə rast gəlinir. Qeyd edilən sindromla yaşayan xəstələrin ömürləri uzandıqca bədxassəli şişin rastgəlmə tezliyi də artır. Üçüncüsü, orqan transplantasiyası keçirmiş xəstələrdə limfomalara və dəri xərçənginə ümumi əhali ilə müqayisədə 100-150 dəfə çox təsadüf edilir. Çünki, orqan transplantasiyası aparılan xəstələr köçürülmüş üzvün resipientin immun sistemi tərəfindən rədd edilməməsi üçün ömürlərinin sonunadək immunodepressant qəbul edirlər.

5. XƏRÇƏNGÖNÜ XƏSTƏLİKLƏR

Bədxassəli şişin yaranmasında rol oynayan kanserogen amillərin toxuma və orqana uzunmüddətli təsiri nəticəsində əvvəlcə xroniki xərçəngönü xəstəlik yaranır və sonra həmin xəstəlik zəminində xərçəng inkişaf edir. Xərçəngönü xəstəliklərin inkişafından bədxassəli şişin yaranmasına qədər illərlə, onillərlə vaxt keçə bilir. Odur ki, müvafiq mütəxəssislərin xərçəngönü xəstəliklərin bədxassəli şişə keçmə xüsusiyyətini nəzərə almaları və adekvat müayinələrlə müntəzəm olaraq xəstələri nəzarətdə saxlamaları vacibdir.

Xərçəngönü xəstəliklər bədxassəli şişə keçmə tezliyindən asılı olaraq *obliqat* və *fakultativ* olmaqla iki qrupa bölünür. Obliqat xərçəngönü xəstəliklər ya mütləq olaraq, ya da əksər hallarda bədxassəli şişə çevrilir. Bu xəstəliklərə piqmentli kserodermiyanı, ailəvi adenomatoz polipoz sindromunu və s. misal göstərmək olar. Fakultativ xərçəngönü xəstəliklər zamanı həmişə bədxassəli şiş inkişaf etmir, bu xəstələrdə yalnız müvafiq risk bir neçə dəfə yüksək olur, məsələn, xroniki xeylit, xroniki hipoasid qastrit, ağız boşluğu selikli qişasının eritroplakiyası və s.

Xərçəngönü xəstəliklər xəstəliyin etiolo-ji xarakterinə görə aşağıdakı qruplara ayrıla bilər.

Genetik xəstəliklər

Əvvəlki bölmədə qeyd edildiyi kimi, hal-hazıradək bu və ya digər orqanda müxtəlif bədxassəli şişlərin inkişafına gətirib çıxara bilən 200-ədək irsi xəstəliklər müəyyən edilmişdir. Gələcəkdə bunların sayı daha da artıq ola bilər. Qeyd edilən xəstəliklərin bəziləri autosom-dominant (məsələn, ailəvi adenomatoz polipoz sindromu, Plummer-Vinson sindromu və s), digərləri isə autosom-resessiv (məsələn, Turcot's sindromu, piqmentli kserodermiya) yolla ötürülür. Bu xəstəliklər barədə əvvəlki bölmədə geniş şərh edildiyindən yenidən bunların üzərində dayanılmayacaqdır (bax: kanserogenez).

Mübadilə pozğunluqları

Mübadilə pozğunluqları ilə səciyyələnən bir sıra xəstəliklərdə müəyyən bədxassəli şişlərin rastgəlmə tezliyi yüksək olur. Şəkərli diabetli xəstələrdə mədəaltı vəzi xərçənginə 2-5 dəfə çox təsadüf edilir. Piy mübadiləsi pozğunluğu olan xəstələrdə süd vəzi xərçəngi, yumurtalıq xərçəngi, endometrium xərçəngi, yoğun bağırsaq xərçəngi, qida borusu xərçəngi çox müşahidə edilir. Xolesterin mübadiləsinin pozğunluğunun süd vəzi xərçənginin, yumurtalıq xərçənginin, endometrium xərçənginin inkişafındakı rolu onun hormonal disbalans yaratması (adipositlərin estrogen sintez etmə xüsusiyyəti vardır) ilə bağlı izah edilir. Yoğun bağırsaq xərçənginin inkişafında isə xolesterin mübadiləsinin pozğunluğu, müvafiq xəstələrdə ödün tərkibində ikincili öd turşularının çoxluğu ilə əlaqədardır. Belə ki, məlumdur ki, xolesterin stereoid hormonların və bir sıra bioloji aktiv maddələrin prekursorunu təşkil edir. Müvafiq maddələrin sintezinə sərf edilən hissəsindən başqa qalan xolesterinin demək olar ki, əksər hissəsi qaraciyər hüceyrələri tərəfindən birincili öd turşularına (xol və xenodezoksixol turşularına) çevrilərək qaraciyərdə qlisin, yaxud taurinlə konyuqasiya edilir və ödün tərkibində ekskresiya olunurlar. Birincili öd turşuları nazik bağırsağın distal hissəsində mikroflora enzimlərinin təsiri nəticəsində metabolizmə uğrayır (dekonyuqasiya edilir) və ikincili öd turşularına (dezoksixol və litoxol turşularına) çevrilir. İkinci öd turşularının 90%-i yenidən qana sorularaq (öd turşularının enterohepatik sirkulyasiyası) qaraciyərə gəlir, qaraciyər hüceyrələri tərəfindən tutularaq konyuqasiya edilir və yenidən həzm traktına ekskresiya olunurlar. İkincili öd turşuları, xüsusilə litoxol turşusu yoğun bağırsağın selikli qişasının

epiteli üçün potensial kanserogenlərdir. Litoxol turşusu kanserogen təbiəti olan nadir endobiotik (orqanizmin özündə hazırlanan bioüzvi birləşmə) olub, yüksək konsentrasiyada oksidləşdirici-nitrozlaşdırıcı xüsusiyyətə malikdir və bu yolla DNT-ni zədələyərək apaptoz və mutasiya yarada bilir. Odur ki, xolesterin mübadiləsinin pozğunluğu ödün tərkibində ikincili öd turşularının çoxluğu ilə müşayiət olunur və bu da son nəticədə yoğun bağırsaq xərçənginin inkişaf riskini artırır.

Piy mübadiləsi pozğunluğunun – piylənmənin qida borusu adenokarsinomasının riskini artirması başqa mexanizmlə əlaqədardır. Belə ki, piylənməsi olan xəstələrdə qarın daxili təzyiq yüksək olduğundan qastroezofageal refluks tezliyi, beləliklə də Barret qida borusu tezliyi yüksək olur. Barret qida borusu isə qida borusu adenokarsinoması üçün potensial xərçəngönü xəstəlikdir (bax: refluks xəstəlikləri).

Autoimmun xəstəliklər

Bir sira autoimmun xəstəliklər müvafiq üzvlərdə bədxassəli şişlərin inkişafına şərait yaradır. Belə xəstəliklərə Haşimoto xəstəliyi, xronik atrofik qastrit, sklerozlaşdırıcı xolangit, Krohn xəstəliyi, qeyri-spesifik xoralı kolit və s. aiddir. Qeyd edilən xəstəliklər müvafiq olaraq qalxanvari vəzidə, mədədə, öd yollarında, yoğun bağırsaqda xərçəngin yüksək tezliklə yaranmasına səbəb olur. Həzm sistemi üzvlərinin autoimmun xəstəlikləri üzvün selikli qişasını ya atrofiyalaşdırmaqla kanserogen amilə qarşı qoruyucu funksiyasını zəiflədir (məsələn, xroniki atrofik qastritdə qoruyucu mukoproteidlərin sintezi atrofiyalaşma sayəsində azalır), yaxud da selikli qişada iltihabi-eroziv dəyişikliklər yaratmaqla selikli qişanın kanserogenə qarşı kövrəkliyini artırır (məsələn, sklerozlaşdırıcı xolangit, qeyri-spesifik xoralı kolit və s.). Qeyd etmək lazımdır ki, xroniki atrofik qastrit zamanı mədə xərçənginin yaranma riskinin yüksək olması təkcə kanserogenlərə qarşı protektiv funksiyanın zəifləməsi ilə əlaqədar deyildir. Bundan dəfələrlə əhəmiyyətli amil mədə turşuluğunun azalması hesabına mədədə mikrofloranın intensiv inkişafı və sonuncuların hazırladığı ureaza enzimlərinin təsiri nəticəsində qidanın tərkibindəki nitrat və nitritlərin potensial kanserogen olan nitrozaminə çevrilməsidir.

Autoimmun xəstəliklərin yaratdığı patomorfoloji dəyişikliklərin illər ötdükcə, xəstəlik proqressivləşdikcə bədxassəli şişə keçmə riski artır. Misal üçün, qeyri - spesifik xoralı kolit anamnezi 10 ilədək olan xəstələrdə yoğun bağırsaq xərçənginin mövcud olma riski 0.4-4% olduğu halda, 20 yaşlı xəstələrdə 8-10%, 30 yaşlılarda isə 25% təşkil edir.

Dishormonal xəstəliklər

Hormonal disbalans bir sıra üzvlərin bədxassəli şişlərinin yaranmasına imkan yaradan əhəmiyyətli amillərdən biridir. Məsələn, süd vəzisinin hormonal disbalans zəminində inkişaf edən xoşxassəli xəstəlikləri yüksək bədləşmə riskinə malikdir (həmçinin bax: bədxassəli şişlərin etiologi amilləri). Maraqlıdır ki, BRCA1 və BRCA2 irsi gen mutasiyaları olan şəxslərdə belə, estrogen produksiyasının azaldılması üçün aparılan profilaktik oofarektomiya süd vəzi xərçənginin inkişaf riskini dəfələrlə azaldır.

Xoşxassəli şişlər

Toxuma mənşəyindən və patohistoloji növündən asılı olaraq bəzi xoşxassəli şişlərin malignizasiya potensialı olmadığı halda, digərlərinin bədxassəli şişə keçmə riski 100%-dir. Digər xoşxassəli şişlərin bədləşmə riski isə qeyd edilən intervalda fərqli yerdə qərarlaşa bilər. Misal üçün ateroma piy vəzindən inkişaf edən xoşxassəli şişdir, bədləşmə riski sıfra yaxındır. Yoğun bağırsağın adenomatoz polipinin (adenomasının) isə kolorektal xərçəngə keçmə riski 100%-dir. Digər xoşxassəli şişlərin bədləşmə riski göstərilən intervalda fərqli rəqəmlərlə səciyyələnir. Eyni zamanda patohistoloji quruluşundan asılı olaraq

xoşxassəli şişin bədləşmə tempi də fərqlidir. Məsələn, yoğun bağırsağın 5 mm ölçülü tubulyar adenomasının xərçəngə keçməsi üçün 10-12 il vaxt lazım gəlirsə, eyni ölçülü xovlu adenomanın bədləşməsi üçün isə 5-7 il kifayət edir.

Refluks xəstəlikləri

Refluks distal şöbənin möhtəviyyatının normal fiziologiyaya zidd olaraq proksimal şöbələrə atılmasına deyilir. Həzm sistemində bir sıra reflukslar müşahidə edilir: qastroezofageal refluks, duodenoqastral refluks, biliopankreatik refluks. Qeyd edilən reflukslara bir sıra xəstəliklər, anatomik variasiyalar, yaxud qüsurlar yol açır. Refluks nəticəsində proksimal şöbələrin selikli qişası distal şöbənin adətkar olmadığı möhtəviyyatı ilə kontakta girir və bu təmasa dözüm nümayiş etdirə bilmir. Başqa sözlə, hər bir distal şöbənin selikli qişası özündən proksimal şöbələrin möhtəviyyatına davamlı olduğu halda, əksinə davamlılıq yoxdur. Odur ki, refluks müvafiq şöbənin selikli qişasını zədələyərək əvvəlcə kəskin mukozit yaradır və proses davam etdikcə üzvün divarını tamamən əhatə edən xroniki iltihab, eroziya, xora inkişaf edir.

Qastroezofageal refluks həzm sistemi reflukslar arasında ən çox rast gəlinənidir. Qeyd edilən vəziyyət mədə sekretinin (bəzən hətta onikibarmaq bağırsaq şirəsi ilə qarışmış halda) qida borusunun distalına atılmasına deyilir. Buna əsas səbəb kardioezofageal sfinkter çatışmazlığı olsa da, qarın daxili təzyiqin artmasına gətirib çıxaran müxtəlif xəstəliklər də səbəblər arasındadır. Məlumdur ki, normada qida borusunun distal hissəsinin selikli qişası çoxqatlı yastı buynuzlaşmayan epitellə örtülüdür. Adı çəkilən epitel xarici mühitin mexaniki amillərinə qarşı davamlı epitel olsa da mədə sekretinə davamlı epitel deyildir. Odur ki, refluks nəticəsində yemək borusunun distal hissəsində refluks ezofagit inkişaf edir, erozif-xoralı dəyişikliklər baş qaldırır. Proses davam etdikcə qida borusu divarının bütün qişalarını əhatə edən panezofagit inkişaf edir. Uzun müddət davam edən refluks nəticəsində müvafiq nahiyənin yastı hüceyrəli epitelı tədricən mədə sekretinə davamlı epitellə – vəz epiteli ilə əvəz edilir, başqa sözlə metaplaziya baş verir. Mədə sekretinə ən davamlı epitel mədə epiteli və onikibarmaq bağırsaq epiteli olduğundan metaplaziya iki tipdə gedə bilir: ya qastral (kardial) tip metaplaziya, ya da duodenal tip metaplaziya şəklində. Nəticə etibarilə qida borusunun normada mövcud olan yastı hüceyrəli epitelinin vəz epitelinə metaplaziyaya uğraması Barret qida borusu adlandırılır. Qeyd etmək lazımdır ki, qastroezofageal refluks əksər hallarda kardial sfinkter çatışmazlığı hesabına baş versə də, qısa qida borusu kimi anadangəlmə inkişaf qüsuru da onun baş verməsinə səbəb olur. Odur ki, anadangəlmə qısa qida borusu olan şəxslərin 5-10%-də yaşadıqları müddətdə qida borusu xərçəngi inkişaf edir.

Analoji olaraq, pilorik sfinkter çatışmazlığı hesabına ödlə qarışmış onikibarmaq bağırsaq sekretinin mədəyə atılması kəskin öd qastritinin, sonralar isə xroniki atrofik qastritin və mədə xorasının inkişafına gətirib çıxara bilər ki, sonuncu xəstəliklər də mədə xərçənginin xərçəngönü xəstəlikləri qrupuna daxildirlər.

Ümumu öd axarı və Virsung axarı Vater ampulası səviyyəsində fərqli variasiyalarda qovuşa bilirlər. Mədəaltı vəzi başının pankreas parenximasının 25-30%-i təşkil etməsinə baxmayaraq, qeyd edilən üzvün xərçənginin 65-70%-i onun baş hissəsindən inkişaf edir. Bu onunla izah edilir ki, axarların qovuşma variasiyasından asılı olaraq bəzi şəxslərdə öd müntəzəm olaraq Wirsung axarının proksimal hissəsinə atılır və ödün tərkibindəki kanserogenlər mədəaltı vəzi axarının epitel hüceyrələrini mutasiya edərək kanserogenezə səbəb olur.

İnfeksiyalar

Bir sıra bədxassəli şişlərin yaranmasında əsas amilin canlı mikroorqanizmlər olduğu

sübuta yetirilmişdir. Qeyd edilən mikroorqanizmlər ya xroniki aktiv xəstəlik əmələ gətirməklə (B hepatit virusu, C hepatit virusu, H.Pylori, HPV və s.), yaxud xroniki xəstəlik əmələ gətirmədən genomda birbaşa dəyişiklik yaratmaqla (B hepatit virusu, H.Pylori), yaxud da immun sistemə təsir etməklə (HİV, EPV) bədxassəli şişlərin yaranmasına gətirib çıxarırlar.

İstər hepatit B virusu, istərsə də hepatit C virusu həm xronik aktiv hepatit və bunun da nəticəsi olaraq qaraciyər sirrozu əmələ gətirməklə, istərsə də qeyd edilən xəstəlikləri yaratmadan hepatosellular xərçəngin inkişafına səbəb olurlar. Qeyd edilən xəstəliklərdən yaranan qaraciyər sirrozu digər səbəbli qaraciyər sirrozları (birincili biliar sirroz, alkoqol sirrozu və s.) ilə müqayisədə daha yüksək tezliklə və daha sürətli templə hepatosellular xərçəngin inkişafına gətirib çıxarır. HbsAg-pozitiv şəxslərdə HbsAg-neqativ şəxslərə nisbətən HSK-nın inkişaf etmə riski, orta hesabla, 20 dəfə çoxdur. Qeyd etmək lazımdır ki, anti-HCV-pozitiv şəxslərdə HbsAg-pozitiv populyasiyaya nisbətən HSK-nın inkişaf etmə riski təxminən 2 dəfə və HbsAg/ HCV-pozitiv şəxslərdə tək HbsAg-pozitiv şəxslərə nisbətən isə 2.3 dəfə yüksəkdir. Virus B hepatiti nəticəsində inkişaf edən qaraciyər sirrozlu xəstələrdə HSK-nın inkişaf etmə riski ildə 0.5% təşkil etsə də, virus C hepatiti nəticəsində inkişaf edən qaraciyər sirrozlu xəstələrdə qeyd edilən göstərici 5.0%-ə çatır.

Helicobacter Pylori ştammalrı cagA genini mutasiyaya uğratmaqla mədənin selikli qişasında çoxmərhələli intestinal tip mədə xərçəngi kanserogenezinin inkişafına səbəb olan atrofik metaplastik dəyişikliklər əmələ gətirir. H. Pilory-nin səbəb olduğu xroniki səthi qastrit bəzi xəstələrdə peptik xoraya və bəzilərində də B-hüceyrəli limfomaya keçir. Xəstələrin az bir qismində isə proses proqressivləşərək atrofik qastritə, intestinal metaplaziyaya, displaziyaya keçir və xərçənglə nəticələnir. Bəzi tədqiqatçıların fikrincə bu ardıcıllığın başa çatması üçün 10-30 il tələb olunur.

Xroniki iltihabi xəstəliklər

Bir sıra xroniki spesifik və qeyri-spesifik iltihabi xəstəliklər müvafiq üzvlərdə xərçəngin inkişaf etməsinə gətirib çıxara bilir. Siqaret çəkənlərin xroniki bronxiti fonunda yüksək tezliklə bronxial epiteldən başlanğıc götürən ağciyər xərçəngi inkişaf edir. Xroniki pankreatiti olan xəstələrin 5%-də mədəaltı vəzi xərçəngi inkişaf edir. Keçirilmiş ağciyər vərəmi ocağının yerində ağciyər xərçənginin inkişaf etmə riski yüksəkdir. Sifilitik leykoplakiya əvvəllər dil xərçənginin səbəbləri arasında əsas yerlərdən birini tuturdu. Xroniki xeylitin dodaq xərçənginə keçmə riski yüksəkdir.

Yanıqlar

İstər termiki və istərsə də kimyəvi yanıqlardan bir neçə il sonra yanıq nahiyəsində yüksək tezliklə xərçəng inkişaf edir. Buna misal olaraq dəri yanığı yerində dəri xərçənginin, qida borusunun termiki və kimyəvi zədələnməsindən sonra qida borusu xərçənginin inkişafını misal göstərmək olar.

Cərrahi əməliyyat anamnezi

Bəzi cərrahi əməliyyatlardan sonrakı anatomik quruluşun dəyişməsi bu və ya digər mexanizmlə xərçəngin inkişafına yol açа bilir. Misal üçün, mədə rezeksiyası zamanı onun turşu hazırlayan böyük bir hissəsinin götürülməsi mədə güdülündə hipoasid mühitin yaranmasına gətirib şıxarır. Yuxarıda qeyd edildiyi kimi, mədə turşuluğunun azalması mədə güdülündə zəngin mikrofloranın inkişafına gətirib çıxarır və sonuncuların hazırladığı fermentlər (xüsusilə ureaza fermenti) qidanın tərkibində daxil olan nitrat və nitritlərin mədə selikli qişa epiteli üçün potensial kanserogen olan nitrozaminlərə çevrilməsinə səbəb olur. Bu prosesə kömək edən mexanizmlərdən biri də mədə rezeksiyasından sonra ödün mədə güdülünə daima atılmasıdır.

yıtması, yaxud bu hüceyrə növünə heç vaxt xas olmayan funksiyaların ortaya çıxması ilə də büruzə verir. Məsələn, qaraciyər hüceyrələrinin (hepatositlərin) embrional dövrdəki funksiyalarından biri də α-fetoprotein adlanan zülalı hazırlamasıdır. Lakin embrional dövrdən sonra hepatositlər qeyd edilən zülalı daha hazırlamır. Hepatositlərdən başlanğıc götürən xərçəng – hepatosellular xərçəng hüceyrələri dan başqa, toxumaya daxil olan qan damarları və sinirlər stroma elementləri boyu yerləşir. Odur ki, əgər bədxassəli şiş toxumasında stroma güclü, parenxima zəif inkişaf etmişdirsə, o zaman şiş konsistensiyaca sərt olur və qan damarları ilə yaxşı təchiz olunur. Odur ki, belə şişlərin qan təzhizatı qənaətbəxş olduğundan nekrozlaşmağa meylli olmur. Əksinə, əgər şiş toxumasında stroma zəif inkişaf etmişdirsə, o

nar diversiya üsullarından biri də ureterosiqmoidostomiyadır. Qeyd edilən əməliyyatı keçirmiş xəstələrin 10%-ə qədərində cərrahi əməliyyatdan sonrakı 10 il ərzində kolorektal xərçəng inkişaf edir. Qastrektomiya əməliyyatından sonra 15-20 il yaşayan xəstələrdə mədəaltı vəzi xərçənginin inkişaf riski ümumi əhali ilə müqayisədə bir neçə dəfə yüksəkdir.

Antineoplastik müalicə anamnezi

Bir sıra kimyəvi dərman preparatları, xüsusilə alkilləşdirici preparatlar qəbul etmiş onunla əlaqədardır ki, alkilləşdiricilər DNT-ni dərin zədələmə mexanizminə malikdir və o səbəbdən də bu və ya digər hüceyrələrdə yaranmış dərin mutasıya kanserogenezə yol aça bilir (həmçinin bax: bədxassəli şişlərə görə aparılan spesifik müalicənin ağırlaşmaları).

Bədxassəli şiş istənilən normal hüceyrədən başlanğıc götürə bilir. Başlanğıc götürdüyü hüceyrədən asılı olaraq şişin hüceyrə və toxuma quruluşu, klinik gedişi, proqnozu və s. ciddi fərqliliklə səciyyələnir.

zaman proses yumşaq, qan damarları ilə təchizat zəif olur. Bunun nəticəsidir ki, belə şişlər mərkəzdən nekrozlaşmağa meylli olurlar.

Sual: atipizmin ayrı-ayrı təzahürlərindən bədxassəli şişlərin diaqnostikasında necə istifadə edilə bilər?

Qeyd etmək lazımdır ki, atipizmin təzahürlərindən təkcə patomorfoloji müayinələr zamanı deyil, instrumental və laborator müayinələr zamanı da diferensial diaqnostika məqsədilə uğurla istifadə edilir. Misal üçün, yuxarıda qeyd edildiyi kimi, biokimyəvi atipizm hesabına hüceyrələrdə mübadilə proseslərinin intensivliyi kəskin artır. O səbəbdən də bədxassəli şiş hüceyrələri qlükoza "acgözünə" çevrilirlər. Bədxassəli şiş hüceyrələrinin bu xüsusiyyətlərindən faydalanaraq FDQ-PET (flüor dezoksiqlükoza ilə aparılan pozitron emission tomoqrafiya) müayinəsi icad edilmiş və klinik onkologiyada uğurla tətbiq edilir. (bax: bədxassəli şişlərin diaqnostikası). Bundan başqa, toxuma atipizminin təzahürlərindən biri kimi vaskulyarizasiya dərəcəsindən bir sıra şişlərin diferensial diaqnostikasında istifadə edilir (stroma güclü inkişaf etdikcə şişin vaskulyarizasiyası da yaxşı inkişaf etmiş olur). Misal üçün, mədəaltı vəzinin ekzokrin hüceyrəli xərçəngi hipovaskulyar (stroma zəif inkişaf etdiyinə görə), endokrin hüceyrəli şişləri isə hipervaskulyar olur. Venadaxili kontrastlı KT zamanı patoloji toxumanın ətraf toxuma ilə müqayisədə daha zəif kontrast tutması hipovaskulyarlıq əlaməti olduğu üçün belə halda mədəaltı vəzinin eksokrin hüceyrəli xərçəngi diaqnozu qoyulur. Əks təqdirdə, yəni patoloji toxumanın ətraf normal pankreas toxuması ilə müqayisədə daha intensiv kontrast tutması isə hipervaskulyarlıq əlaməti olduğundan mədəaltı vəzinin endokrin şişi kimi qiymətləndirilir. Bununla yanaşı, antigen atipizminin də əlamətlərindən laborator müayinələrdə məharətlə istifadə edilir. Məsələn, bir sıra xərçənglər zamanı qanda xüsusi şiş antigenlərinin titri dəfələrlə yüksəlir və belə hal müvafiq bədxassəli şişdən şübhələnməyə əsas verir (bax: bədxassəli şişlərin diaqnostikası). Eyni zamanda belə antigenlərin şiş hüceyrəsində mövcud olması patomorfoloji diferensial diaqnostika baxımından immunohistokimyəvi müayinə zamanı da istifadə edilir və bir sıra hallarda məhz həlledici diaqnostik vasitə olur.

Şişlərin nomenklaturası

Yuxarıda qeyd edildiyi kimi, istər xoş, istərsə də bədxassəli şişlər istənilən toxumadan inkişaf edə bilir. Xoş və bədxassəli şişləri ümumilikdə xarakterizə edən termin azərbaycan dilində şiş, yaxud yenitörəmə, beynəlxalq terminologiyada isə neoplaziyadır. Hansı toxumadan başlanğıc götürməsindən və bioloji təbiətindən asılı olaraq şişlər fərqli terminlərlə adlandırılırlar. Şişlərin böyük əksəriyyətinin adlandırılması onkologiyada ümumi qəbul edilmiş prinsiplərə əsaslanırsa, bəzi hallarda şişlərin adlandırılması bu qaydadan kənarda qalır və hətta bəzən yanlış terminlərlə adlandırılır. Qeyd etmək lazımdır ki, bu yanlışlıq əksər hallarda beynəlxalq tibbi terminlərdə müşahidə edilsə də bəzən məhz bizim azərbaycan dilindəki onkoloji terminlərə də xas olur. Bu baxımdan ilk növbədə ən çox istifadə edilən xərçəng sözünə münasibət bildirmək yerinə düşərdi. Dilimizdə istifadə etdiyimiz xərçəng sözü beynəlxalq onkoloji termin olan *cancer*-in lüğət tərcüməsi olsa da, onun məna tərcüməsi deyildir. Belə ki, cancer beynəlxalq terminologiyada bədxassəli şiş kimi istifadə edilir. Lakin azərbaycan dilində bu, məhz epitel toxumasından inkişaf edən bədxassəli şişləri nəzərdə tutur. Beynəlxalq onkoloji terminologiyada isə epitel toxumasından inkişaf edən bədxassəli şişlər *karsinoma* adlandırılır. Başqa sözlə, ümumdünya onkoloji ədəbiyyatlarından istifadə edərkən beynəlxalq terminologiyada istifadə edilən kanser sözünü birbaşa onun lüğət tərcüməsi olan xərçəng sözü kimi tərcümə etsək o

zaman yanlışlıqlara yol verərik ki, bu da ciddi anlaşmazlıqlara səbəb ola bilər.

Şişlər inkişaf etdiyi toxumadan asılı olaraq aşağıdakı qayda ilə adlandırılır:

I. Epitel toxumasından inkişaf edən şişlər:

1) Epitel toxumasından inkişaf edən xoşxassəli şişlər

a. Adenoma

b. Papilloma

2) Epitel toxumasından inkişaf edən bədxassəli şişlər

a. Orqan-qeyri-spesifik bədxassəli şişlər

1. Yastı hüceyrəli xərçəng
2. Adenokarsinoma
3. Mutsinoz (selikli) xərçəng
4. Diferensiasiya etməmiş xərçəng və s.

b. Orqan-spesifik bədxassəli şişlər.

1. Hepatosellular xərçəng
2. Xolangiosellular xərçəng
3. Renal hüceyrəli xərçəng və s.

Vəz epitelindən inkişaf edən xoşxassəli şişlər *adenoma* adlandırılır. Adenoma adı altında vəz toxumasına malik istənilən orqandan inkişaf edən xoşxassəli şişlər nəzərdə tutulur. Əgər proses borulu orqanın selikli qişasının vəz epitelindən inkişaf edirsə bu polip də adlandırıla bilər. Misal üçün, qaraciyərin adenoması, yoğun bağırsağın polipi və s. Qeyd etmək lazımdır ki, adenoma patomorfoloji, polip isə vizual, makroskopik anlayışdır. Odur ki, əgər polipin histoloji növü (adenomatoz, retension, iltihabi, hiperplastik və s.) bilinmirsə o zaman diaqnoz məhz yoğun bağırsağın, mədənin və s. polipi kimi yazılır. Lakin patohistoloji müayinədən sonra isə adenomatoz polip, hiperplastik polip və s. olaraq təsvir edilir. Əksinə, əgər adenoma polip kimi mənfəzə qabarmırsa o zaman bu, polip adlandırılmır. Məsələn, yoğun bağırsağın *yastı adenoması* termini işlədilir. Bu halda adenoma ocağı var, lakin selikli qişadan polip kimi mənfəzə qabarmadığına görə o polip deyil, yastı adenoma adlandırılır.

Əgər xoşxassəli şiş yastı hüceyrəli və keçid epitelindən inkişaf edərsə bu, *papilloma* adlandırılır.

Epitel toxumasından inkişaf edən bədxassəli şişlər *karsinoma* adlanır. Azərbaycan dilində isə bu növ şişlərə, yuxarıda qeyd edildiyi kimi, yanlış terminologiyanın nəticəsi olaraq xərçəng deyilir. Orqan-qeyri-spesifik xərçəng epiteli toxumasına malik əksər üzvlərdən inkişaf edən karsinomalara deyilir. Misal üçün, yastı hüceyrəli xərçəng dəridən, ağız boşluğu selikli qişasından, udlaqdan, qırtlaqdan, ağciyərlərdən, qida borusundan, uşaqlıq boynundan və s., adenokarsinoma isə süd vəzisindən, qida borusundan, mədədən, mədəaltı vəzidən, nazik və yoğun bağırsaqdan və s. inkişaf edir. Orqan-spesifik xərçəng isə yalnız konkret üzvlərdən inkişaf edir, bu növ xərçəng epitel toxumasına malik digər orqanlarda müşahidə edilmir. Misal üçün, hepatosellular xərçəng, xolangiosellular xərçəng, renal hüceyrəli xərçəng, adrenokortikal xərçəng və s.

Bəzən xərçəngin diferensiasiya əlamətinin qabarıqlığından asılı olaraq, fərqli terminlər istifadə edilir. Məsələn, karsinoma hüceyrələrində mutsinə (seliyə) qarşı histokimyəvi boyanma zamanı selik aşkar edilərsə bu, mutsinoz xərçəng adlandırılır. Əgər mutsin sitoplazmanın əksər hissəsini doldurarsa bu, *kolloid xərçəng* adlandırılır. Əgər mutsin sitoplazmanın 30%-də az hissəsində - hüceyrənin bir qütbündə toplanmış olarsa, qaşlı üzüyü xatırlatdığına görə bu xərçəng *qaşlı üzük hüceyrəli xərçəng* adlandırılır.

Xərçəng nə adenokarsinomanın, nə yastı epitel xərçənginin, nə mutsinoz xərçəngin və s. patomorfoloji xüsusiyyətlərinə malik olmadıqda, başqa sözlə, heç bir istiqamətdə diferensiasiya etmədikdə *diferensiasiya etməmiş xərçəng* adlanır. Əksinə, bəzən xərçəng fərqli histoloji variantda olan karsinomaların patomorfoloji xüsusiyyətlərinə malik olur. Bu xərçəngə hibrid, yaxud *dimorf karsinoma* deyilir. Misal üçün, adenoskvamoz xərçəng. Bu, həm adenokarsinoma və həm də yastı hüceyrəli xərçəng istiqamətində diferensiasi-

ya etmiş xərçəngdir.

Bəzən xərçəng stromanın zəif, yaxud güclü inkişaf etməsindən asılı olaraq təsvir edilir. Stroması zəif olan xərçəng *medulyar xərçəng*, stroması güclü inkişaf edən xərçəng isə *skirroz xərçəng* kimi adlandırılır.

Konkret bir üzvün epitel toxumasından xərçəngin məhz hansı histoloji variantının inkişaf etməsi konkret sadə qanunlarla deyil, konkret olmayan müəyyən qanunauyğunluqlarla müəyyənləşir. Məsələn, yastı epiteldən adenokarsinoma, yaxud vəz epitelindən yastı hüceyrəli xərçəng inkişaf edir və s. Buna səbəb olan amil xərçəngin inkişafından əvvəl müvafiq nahiyədə metaplaziya yaradır və həmin metaplaziya fonunda da xarakterik xərçəng inkişaf edir. Məsələn, qida borusu epiteli normada yastı epitel olduğu halda uzunmüddətli qastroezofageal refluks nəticəsində tədricən vəz epiteli metaplaziyası gedir və bu fonda da adenokarsinoma inkişaf edir. Yaxud, siqaret çəkənlərdə bronxun kirpikli epiteli metaplaziyaya məruz qalaraq yastı epitellə əvəz edilir və o səbəbdən də siqaret çəkənlərdə ağciyərlərdə müşahidə edilən xərçəngin ən çox təsadüf edilən histoloji variantı yastı hüceyrəli xərçəng olur. Məhz bu qanunauyğunluğa riayətin nəticəsidir ki, yastı hüceyrəli metaplaziya yarada bilən amillərlə kontaktda olma imkanı olmayan vəzi epitelindən yastı hüceyrəli xərçəng inkişaf edə bilmir. Belə ki, yastı hüceyrəli metaplaziyanın getməsinə səbəb olan amillər mexaniki qıcıqlandırıcılardır, başqa sözlə mexaniki amillərdir. Qaraciyərin, nazik bağırsağın, yoğun bağırsağın epitel hüceyrələrinin mexaniki faktorlarla kontaktda olmasına imkan yaradan şərait mövcud olmadığına görə məhz qeyd edilən üzvlərdə yastı hüceyrəli xərçəng müşahidə edilmir.

Eyni orqanda bir neçə epitel növü olduğu halda xərçəng daha çox epitelin müəyyən növündən inkişaf etməyə meyllidir. Buna səbəb məhz kanserogen amillərin intensiv təsirinə hansı epitelin məruz qalmasıdır. Məsələn, bronx epiteli alveolyar epitellə müqayisədə hava ilə orqanizmə daxil olan kanserogenlərin daha intensiv təsirinə məruz qaldığına görə ağciyər xərçəngi daha çox hallarda bronx epitelindən inkişaf edir. Yaxud, mədəaltı vəzi xərçəngi yalnız müvafiq xəstələrin 1%-də asinar epiteldən inkişaf edir (asinar hüceyrəli xərçəng), digər hallarda duktal epiteldən başlanğıc götürür (duktal adenokarsinoma). Bununla yanaşı, qeyd etmək lazımdır ki, irsi genetik amillərin rol oynadığı süd vəzisi xərçəngi daha çox paycıq epitelindən inkişaf edir (invaziv lobulyar karsinoma). Digər amillərin daha çox rol oynadığı süd vəzisi xərçəngi isə əksər hallarda axacaq epitelindən inkişaf edir (invaziv duktal karsinoma). Yaxud irsi genetik amillərlə əlaqəli inkişaf edən mədə xərçəngi üzvün daha çox proksimal üçdə birindən inkişaf edir və qaşlı üzük hüceyrəli xərçəng variantinda müşahidə edilir. Lakin inkişafında xarici mühit amillərinin daha çox rol oynadığı mədə xərçəngi isə onun distal şöbələrində təsadüf edilir və adenokarsioma şəklində müşahidə edilir.

II. Mezenximal toxumalardan inkişaf edən bədxassəli şişlər:

1. Birləşdirici toxumadan inkişaf edən şişlər:

a. Xoşxassəli şişlər

b.Bədxassəli şişlər

2. Əzələ toxumasından inkişaf edən şişlər

a. Xoşxassəli şişlər

b. Bədxassəli şişlər

Mezenximal toxumalardan (birləşdirici və əzələ toxumasından) inkişaf edən şişlərin nomenklaturası eyni qayda ilə formalaşdırılır. Belə ki, hansı toxumadan və ya orqandan inkişaf etməsindən asılı olaraq xoşxassəli şişlər üçün müvafiq adın sonuna *-oma*, bədxassəli şişlər üçün isə *-sarkoma* sonluğu əlavə edilir. Misal üçün, fibroma (xoşxassəli), fibrosarkoma (bədxassəli), leyomioma (xoşxassəli), leyomiosarkoma (bədxassəli), osteoma (xoşxassəli), osteosarkoma (bədxassəli), hemangioma (xoşxassəli), hemangiosarkoma (xoşxassəli) və s. Bu qrupdan olan bədxassəli şişlərin

oxşarlığı təkcə onların terminilogiyasında deyil, onlar həm də bir sıra bioloji və patomorfoloji əlamətlərlə səciyyələnirlər. Məsələn, sarkomalar üçün limfogen metastazlar xarakterik olmadığı halda, hematogen metastazlar səciyyəvidir və əsasən ağciyərlərdə müşahidə edilir.

Beləliklə, epitel toxumadan və mezenximadan başlanğıc götürən toxumalardan inkişaf edən bədxassəli şişlərin nomenklaturasında *-oma* sonluğu şişin xoşxassəli təbiətini, müvafiq olaraq, *-karsinoma* və *-sarkoma* sonluqları isə bədxassəli təbiətini xarakterizə edir. Lakin yuxarıda qeyd edildiyi kimi, bir sıra hallarda bu qaydadan kənara çıxılır. Məsələn, renal hüceyrəli xərçəng son dövrlərədək birmənalı şəkildə *hipernefroma* adlandırılırdı və hətta hal-hazırda bu ad klinik praktikada tamamən istifadədən çıxmamışdır. Yaxud *seminoma* toxumçıxarıcı boruların germinal epitelindən başlanğıc götürən bədxassəli şiş (karsinoma) olsa da xoşxassəli şiş təsəvvürü yaradan terminlə ifadə olunur.

III. Sinir toxumasından inkişaf edən şişlər

1. Mərkəzi sinir sistemindən inkişaf edən şişlər

a. Xoşxassəli şişlər

b. Bədxassəli şişlər

2. Kəllə və onurğa sinirlərininın qişalarından inkişaf edən şişlər.

Mərkəzi sinir sistemindən inkişaf edən şişlərin arasında ən çox təsadüf ediləni neyroepitelial şişlərdir. Çünki, istər baş beynin, istərsə də onurğa beyninin toxumasının 90%-i məhz glia təşkil edir. Mərkəzi sinir sistemindən inkişaf edən şişlər başlanğıc götürdüyü hüceyrəyə uyğun adlandırılır. Sinir sisteminin xoşxassəli şişləri ümumi qaydaya əsasən *-oma* sonluğu ilə səciyyələnir. Bədxassəli bioloji təbiətə malik olanların əvvəlinə isə *anaplastik*, yaxud *bədxassəli* sözü əlavə edilir. Başqa sözlə, şişin adının əvvəlinə bədxassəli (yaxud anaplastik) sözünün əlavə edilməsi bu və bəzi digər qrup şişlərdə onu göstərir ki, müvafiq şiş növü ikili bioloji təbiətə malik olur və o səbəbdən də bədxassəli variantı xarakterizə etmək üçün qeyd edilən sözdən istifadə edilir. Məsələn, astrositoma, anaplastik (bədxassəli) astrositoma; oliqodendroqlioma, anaplastik (bədxassəli) oliqodendroqlioma; oliqoastrositoma, anaplastik (bədxassəli) oliqoastrositoma; qanqlioqlioma, anaplastik (bədxassəli) qanqlioqlioma, meningioma, anaplastik (bədxassəli) meningioma və s. Şişin bədxassəli olduğunu xarakterizə etmək üçün bir sıra hallarda –blastoma sonluğu əlavə edilir. Məsələn, glioblastoma, medulloblastoma və s. Kəllə və onurğa sinirlərinin qişalarından inkişaf edən şişlərə şvannoma və neyrofibroma aiddir.

IV. Qanyaradıcı və limfoid toxumalardan inkişaf edən bədxassəli xəstəliklər :

1. Leykemiyalar (leykozlar):

a. Limfoid leykemiyalar

b. Mieloid leykemiyalar

2. Plazmositomalar:

3. Limfomalar:

a. Hodgkin limfoması

b. Qeyri-Hodgkin limfomaları

Bu qrupdan olan bədxassəli xəstəliklərin bəziləri fərqli terminologiya ilə səciyyələnirlər. Belə ki, sümük iliyinin limfoblast və mieloblast hüceyrələrinin kontrolsuz bölünməsi ilə səciyyələnən bədxassəli xəstəliklər, *leykemiyalar* adlanır. Bu qrupdan olan xəstəliklər beynəlxalq qəbul edilmiş terminologiyadan fərqli olaraq keçmiş SSRİ məkanı ölkələrin bir çoxunda hələ də *leykozlar* adlandırılmaqda davam edir. Bədxassəli plazmositlərin (plazmositlər B-limfositlərinin yetişməsi prosesinin son mərhələsini təşkil edən normal hüceyrələrdir) sümük iliyində kontrolsuz proliferasiyası ilə səciyyələnən xəstəlik *mieloma xəstəliyi* (yaxud çoxsaylı mieloma) adlanır. Limfoid toxumadan inkişaf edən bədxassəli xəstəlik isə *limfomalar* adlanır. Beləliklə istər, mieloma, istərsə də limfoma terminləri xoşxassəli şişlərin adlandırılmasında istifadə edilən *-oma* sonluğu ilə formalaşdırılsa da bədxassəli şişlərdir və

burada da yanlış terminologiya diqqəti çəkir.

V. Melanositlərdən inkişaf edən şişlər:

1. Melanositlərdən inkişaf edən xoşxassəli şişlər.

2. Melanositlərdən inkişaf edən bədxassəli şişlər.

Melanin əmələ gətirən hüceyrələrdən inkişaf edən xoşxassəli şişlər anadangəlmə və qazanlmış *melanosit xalları* (nevuslar), bədxassəli şişlər isə *melanoma* adlanır. Qeyd etmək lazımdır ki, melanosit xalları son illər ədəbiyyatlarda daha çox xoşxassəli melanoma, melanositlərdən inkişaf edən bədxassəli şişlər isə bədxassəli melanoma adlandırılırlar.

VI.Neyroendokrin şişlər:

1. Karsinoidlər

2. Zəif diferensiasiya etmiş və diferensiasiya etməmiş neyroendokrin şişlər

3. Adacıq hüceyrəli şişlər

Neyroendokrin şişlər diffuz endokrin sistem hüceyrələrindən və enteroxromaffin hüceyrələrdən (Kulçitski hüceyrələrindən) inkişaf edən şişlərdir. Bu şişlər APUD sistem hüceyrələrinin bir sıra biokimyəvi funksiyalarına malik olduqlarına görə ilk təsnifatda *apudomalar* adlandırılırdılar. Həzm traktında və tənəffüs yollarında mövcud olan enteroxromaffin hüceyrələrdən inkişaf edən yüksək diferensiasiya etmiş şişlər *karsinoidlər* (karsinomayabənzər mənasındadır) adlanır. Tənəffüs yollarının enteroxromaffin hüceyrələrindən inkişaf edən diferensiasiya etməmiş, yaxud az diferensiasiya etmiş neyroendokrin şişlər *xırda hüceyrəli xərçəng* adlandırılır.

Mədəaltı vəzinin endokrin hüceyrələrindən başlanğıc götürən şişlər *adacıq hüceyrəli şişlər* adlandırılır. Bunlar inkişaf etdiyi endokrin hüceyrədən asılı olaraq *insulinoma, qastrinoma, qlükaqonoma, VİPoma, somatostatinoma* adlanırlar. Adacıq hüceyrəli şişlər xoşxassəli və bədxassəli ola bilirlər. Bioloji təbiətindən asılı olaraq, xoşxassəli insulinoma, bədxassəli insulinoma və s. kimi adlandırılırlar.

VII. Neyroektodermal şişlər:

1. Mərkəzi sinir sisteminin primitiv neyroektodermal şişləri

2. Periferik primitiv neyroektodermal şişlər

3. Neyroblastoma

Neyroektodermal şişlər (Primitive NeuroEctodermal Tumors, PNET) adından göründüyü kimi, neyroektodermadan başlanğıc götürən şişlərdir. Primitiv neyroektodermal şiş hüceyrələrində diferensiasiya əlamətləri inkişaf etmədiyinə görə primitiv adlandırılırlar. Başqa sözlə, primitiv neyroektodermal şişlər diferensiasiya etməmiş sinir hüceyrələrindən başlanğıc götürən şişlərdir və ona görə də yüksək aqressivliklə səciyyələnirlər.

Mərkəzi sinir sistemindən inkişaf edən PNET-lərə *medulloblastoma, pineablastoma* və s. aiddir. Periferik PNET mərkəzi sinir sistemindən və avtonom sinir sistemindən kənar neyroektodermal heceyrələrdən, başqa sözlə yumşaq toxumalarda və sümükdə inkişaf edən müvafiq şişlərə deyilir. Periferik PNET-lərə *Eving sarkoması, Askin şişi* və s. aiddir. Yumşaq toxumadan inkişaf edən periferik PNET-lərə son illər həm də yumşaq toxumanın Ewing-ə bənzər sarkoması da deyirlər. Neyroblastoma isə avtonom sinir sistemi hüceyrələrindən başlanğıc götürən şişlərdir.

VIII. İnkişaf malformasiyası nəticəsində yaranan şişlər:

1. Teratomalar

2. Hamartomalar

3. Xoristomalar

Teratomalar insanda mövcud olan 3 embrional qatın (ektoderma, mezoderma və endoderma) birindən və daha çoxundan başlanğıc götürən, normal anatomik törəmələri xatırladan toxuma və orqanabənzər strukturlara malik şişlərdir. Teratoma yunanca "div", "əcaib məxluq" mənasını verən *teras* sözündən düzəldilmişdir. Teratomalar xoşxassəli, yaxud yüksək diferensiasiyalı kistik törəmədən (*yetkin teratoma*) tutmuş solid və bədxassəli

şiş (*yetkin olmayan teratoma*) variantınadək rast gəlinə bilir. Teratomalar dırnaq, tük, sümük, qığırdaq, diş kimi anatomik struturlara malik olur və bəzən hətta şişin içərisində göz, əl, ayaq, ətraf kimi daha mürəkkəb strukturlar – orqanlar mövcud olur (Şəkil 6.1). Teratomalar bəzən *dermoid sistlər* də adlandırılırlar. Əvvəllər dermoid sist dedikdə yalnız dəridən və dəri törəmələrindən (tük, dırnaq) ibarət teratomalar başa düşülürdüsə, son vaxtlar hər iki ad sinonim terminlər kimi işlədilir.

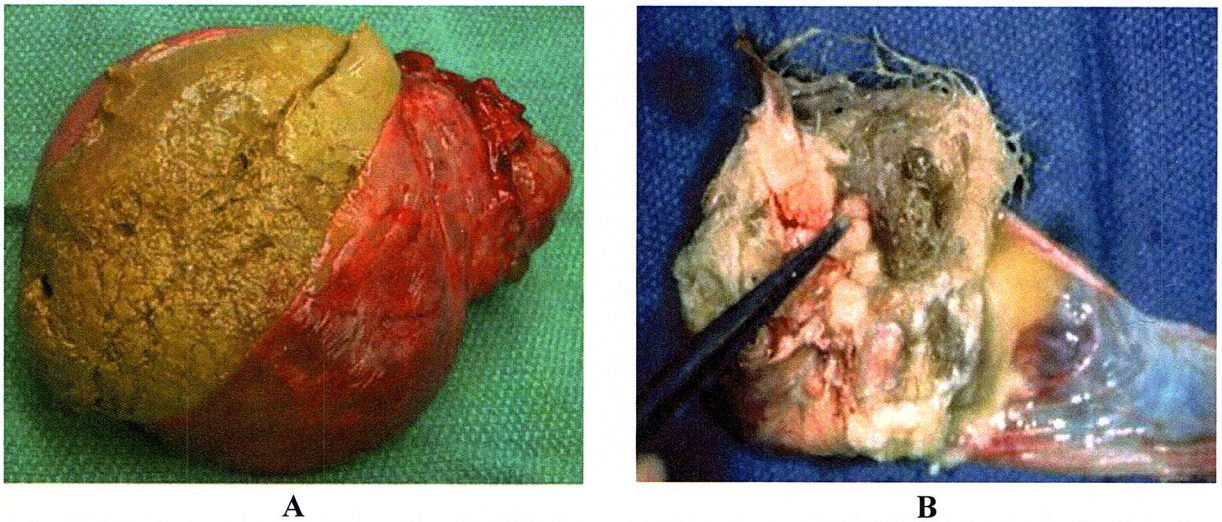
Hamartoma başlanğıc götürtüyü toxumalardan inkişaf edən, yenitörəmələri xatırladan xoşxassəli fokal malformasiyadır. Hamartoma yunanca "defekt", "qüsur" mənasını verən *hamartia* sözündən yaranmışdır. Hamartomalar inkişaf etdikləri nahiyəyə xas hüceyrələrin, yaxud toxumaların qeyri-normal qarışığından yaranmış şişəbənzər törəmələrdir. Hamartomalar bədxassəli olmur və başlangıc götürdüyü orqan böyüdükcə ona proporsional şəkildə böyüyürlər. Başqa sözlə, hamartomanın böyüməsi bədxassəlilik göstəricisi kimi qəbul edilməməlidir.

Bir sıra şişlər vardır ki, onlar başqa adlarla təsvir edilsələr də hamartomalardır. Məsələn, hemangiomalar, Peutz-Jeghers polipləri (yuvenil və retension poliplər), melanosit xalları, Recklinghausen neyrofibromatozu, bronxial və sümük hamartomaları və s.

Xoristomalar normal toxumanın xarakterik olmayan lokalizasiyada inkişaf etməsi ilə səciyyələnən heterotopiyadır. Xoristoma yunanca "ayrılmış", "qopmuş" mənasını verən *choristos* sözündən yaradılmışdır. Hamartomalardan fərqli olaraq xoristomalar xarakterik olmayan, qeyri-normal lokalizasiyada hüceyrələrin, toxumaların normal nisbəti ilə səciyyələnən törəməyə deyilir. Məsələn endometrioz, əlavə süd vəzisi, ektopik pankreas və s.

Bədxassəli şişlərin diferensiasiyası

Şiş toxuması patomorfoloji (sitoloji və histoloji baxımdan) və funksional baxımdan inkişaf etdiyi toxumanın xarakterik xüsusiyyətlərini tam, yaxud hissəvi daşıya bilir, yaxud da bu xüsusiyyətlərdən heç nə saxlamır. Qeyd edilən xüsusiyyətləri nə dərəcədə saxlamasından asılı olaraq, şişlər yüksək diferensiasiya etmiş, orta diferensiasiya etmiş, az diferensiasiya etmiş və diferensiasiya etməmiş olmaqla dərəcələnir. Misal üçün, orta diferensiasiya etmiş adenokarsinoma dedikdə o başa düşülür ki, xərçəng toxuması vəz epitelinin diferensial (xarakterik) xüsusiyyətlərini kafi dərəcədə saxlamışdır. Yaxud, yüksək diferensiasiya etmiş yastı hüceyrəli xərçəng



A **B**

Şəkil. 6.1. A – yumurtalığın müxtəlif toxuma tipindən təşkil olunmuş yetkin teratoması; B – yumurtalığın tük, sebaseoz material və qalxanvari vəzidən ibarət yetkin teratoması.

dedikdə o anlaşılır ki, xərçəng yastı epitelin diferensial xüsusiyyətlərini qabarıq şəkildə daşıyır. Bunun əksi olaraq, əgər yastı hüceyrəli buynuzlaşan xərçəng yazılırsa, bu həm də o deməkdir ki, xərçəng yüksək diferensiasiya etmişdir, çünki buynuzlaşma yastı epitel toxumasının yüksək dərəcəli diferensial xüsusiyyətidir. Diferensiasiya etməmiş xərçəng toxuması isə nə vəz epitelinin, nə yastı epitelin, nə də keçid epitelinin xüsusiyyətlərinin daşımır, başqa sözlə, heç bir istiqamətdə diferensiasiya etməmişdir.

Bədxassəli şişin diferensiasiya dərəcəsinin müəyyənləşdirilməsinin mühüm klinik əhəmiyyəti vardır. Bu göstərici müalicə strategiyasının qurulmasına (neoadyuvant, yaxud adyuvant müalicənin qoşulması baxımından), əməliyyatın həcminin müəyyənləşdirilməsinə (rezeksiyanın səviyyəsi və limfodisseksiyanın həcmi baxımından) ciddi təsir edir və əhəmiyyətli proqnostik amildir. Çünki, diferensiasiya dərəcəsi azaldıqca bədxassəli şiş hüceyrələrinin proliferasiya qabiliyyəti yüksək olur və əksinə. Şiş hüceyrələrinin bu qabiliyyətini xarakterizə etmək üçün diferensiasiya dərəcəsi ilə əks mütənasib olan qradasiya dərəcəsi də geniş istifadə edilən parametrdir. Gradasiya şiş hüceyrələri və şiş toxumasının inkişaf etdiyi toxumadan nə dərəcədə fərqlənməsinin göstəricisidir. Gradasiya G hərfi ilə işarə olunur və G1, G2, G3, G4 dərəcələrinə ayrılır. Bədxassəli şişin qradasiya dərəcəsi yüksəldikcə diferensiasiya dərəcəsi azalır və əksinə. Başqa sozlə, G1 qradasiyası yüksək diferensiasiya etmiş, G4 qradasiyası isə diferensiasiya etməmiş xərçəng mənasına gəlir.

Bəzi hallarda normal hüceyrə bədxassəli şiş hüceyrəsinə transformasiyası prosesi zamanı diferensiasiya əlamətlərini itirir. Bu proses *dediferensiasiya* adlanır. Dediferensiasiya prosesini keçmiş bədxassəli şiş çox aqressiv bioloji gedişata malik olur. Bu xərçəng *anaplastik karsinoma* kimi təsvir edilir.

Bəzən xərçəng epitel toxumanın bir variantının diferensial əlamətlərini deyil, iki variantının diferensial əlamətlərini nümayiş etdirir. Belə xərçəngə *dimorf xərçəng* deyilir. Məsələn, adenoskvamoz xərçəng həm adenokarsinomanın və həm də yastı epitel xərçəngi-nin diferensial əlamətlərini daşıyır.

Qeyd etmək lazımdır ki, bədxassəli şiş hüceyrələrində hüceyrə bölünməsinə nəzarət etməli olan genlərin bir çoxu mutasiyaya uğramış olduqlarına görə, hər bir növbəti qız hüceyrələrində yeni-yeni fərqli gen mutasiyaları baş verməkdə davam edə bilir. Odur ki, şiş hüceyrələrinin diferensiasiya əlamətləri barədə informasiya daşıyan genlər də müəyyən dövrdə bəzi hüceyrələrdə mutasiyaya məruz qala bilir. Nəticədə, şiş ocağının fərqli yerlərində şiş hüceyrələrinin diferensiasiya dərəcəsi fərqli ola bilir. Analoji olaraq, bir çox hallarda birincili ocaqla metastatik ocağın diferensiasiya dərəcəsi arasında fərqlilik müşahidə edilə bilir.

Şişlərin proqressivləşməsi

Bütün şişlər zaman keçdikcə böyümə, başqa sözlə, həcmlərini artırma xüsusiyyətinə malikdirlər. Xoşxassəli şişlərin böyümə tempi çox yavaş, bədxassəli şişlərinki isə sürətlidir. Bədxassəli şişlər özlüyündə şişin histoloji variantından, gradasiyasından və s. asılı olaraq fərqli böyümə sürətinə malik olurlar.

Borulu orqanlardan inkişaf edən şişlər iki cür böyümə tərzi nümayiş etdirirlər: *ekzofit böyümə* və *endofit (infiltrativ) böyümə*. Ekzofit böyümə zamanı şiş borulu orqanın mənfəzinə doğru qabarır, endofit böyümə zamanı isə üzvün divarına infiltrasiya edərək getdikcə onu üzükvari daralmaya məruz qoyur. Ümumiyyətlə, borulu üzvlərdən inkişaf edən bütün xoşxassəli şişlərin hamısı və bədxassəli şişlərin bir qismi ekzofit böyümə tərzinə malik olurlar. Müvafiq üzvlərdən inkişaf edən bədxassəli şişlərin digər qismi isə endofit böyümə tərzi nümayiş etdirirlər. Borulu orqandan inkişaf edən xərçəngin mərkəzi hissəsinin qanla təchizatı bəzən zəif olduğundan müvafiq hissə nekrozlaşır və nəhayət xoralaşmağa başlayır

(infiltrativ-xoralı xərçəng).

Parenximatoz üzvlərdən və yumşaq toxumadan inkişaf edən şişlər isə aşagıdakı böyümə tərzinə malik olurlar: *ekspansiv böyümə* və *infiltrativ böyümə.* Ekspansiv böyümə zamanı şiş ətraf toxumanı itələyir və şişin sərhədi ətraf normal toxumadan çox aydın şəkildə ayrılır. Infiltrativ böyümə zamanı şiş toxuması ilə normal toxuma arasında aydın sərhəd olmur.

Başqa sözlə, borulu orqanlardan inkişaf edən xoşxassəli şişlər böyüdükcə mənfəzə doğru daha çox qabarır (ekzofit böyümə), parenximatoz üzvlərdən və yumşaq toxumadan inkişaf edən xoşxassəli şişlər isə böyüdükcə yerləşdiyi orqanın toxumalarını itələyərək özünə məkan yaradır və oranı doldurur (ekspansiv böyümə). Sonuncu kateqoriyadan olan şişlər yerləşdiyi orqanın toxumasını itələdikcə sıxılmış normal toxuma atrofiyalaşır və fibroz toxuma ilə əvəzlənir. Böyümə davam etdikcə daha yeni təbəqə normal toxuma eyni aqibətlə üzləşir və daha yeni bir təbəqə fibroz toxuma yaranır və s. Beləliklə, vaxt geçdikcə xoşxassəli şiş toxuması ilə normal toxuma arasında getdikcə qalınlaşan kapsul yaranır. O səbəbdən xoşxassəli şişlər şişin histoloji növündən, lokalizasiyasından, böyümə tempindən asılı olaraq fərqli qalınlıqda kapsul ilə əhatə oluna bilir.

Sual: şişin ətrafındakı kapsulun qalın, yaxud nazik olması nəyin göstəricisidir?

Kapsulun qalınlığı şişin böyümə tempinin yavaş olmasının və şişin mövcud olma müddətinin uzunluğunun dolayı göstəricisidirsə, kapsulun nazikliyi deyilənlərin əksinin sübutudur. Qeyd etmək lazımdır ki, kapsulun mövcudluğu həmişə şişin xoşxassəli olmasının təsdiqi deyildir, bəzi çox yavaş böyüyən bədxassəli şişlərin də ətrafında nazik kapsul formalaşa bilər. Yaxud inkişafın müəyyən dövründə histoloji variantdan asılı olaraq xoşxassəli şiş müəyyən ocaqdan bədləşməyə məruz qala bilər.

Bədxassəli şişlər özünəməxsus böyümə xüsusiyyətinə malikdir. Belə ki, bədxassəli şiş hüceyrələri matriks metalloproteinazaları adlandırılan fermentlər kompleksi hazırlayır və qeyd edilən fermentlər istənilən bioüzvi birləşməni lizisə uğratma qabiliyyətinə və bunun nəticəsi olaraq da istənilən toxumanı destruksiya etmə xüsusiyyətinə malikdir.

Sual: niyə bədxassəli şişin ətrafında kapsul inkişaf etmir?

Beləliklə, matriks metalloproteinazaları ətraf normal toxumanı dağıdaraq böyüməkdə davam edən şiş toxuması üçün məkan yaradır. O səbəbdən də bədxassəli şişlə normal toxuma arasında aydın sərhəd mövcud olmur. Borulu orqanlardan inkişaf edən xərçəng (təbii ki, borulu orqandan inkişaf edən xərçəng onun selikli qişasından başlanğıc götürür) də analoji mexanizmlə vaxt keçdikcə əvvəlcə selikaltı qata, sonra əzələ qişasına və nəhayət seroz qişaya (yaxud adventisiyaya) invaziya edir. Bütün qişaları keçdikdən sonra xərçəng qonşu üzvlərə sirayət etməyə başlayır. Qeyd edildiyi kimi, bədxassəli şiş istənilələn toxumanı dağıtma və ona sirayət etmə qabiliyyətinə malikdir. İrinli prosesə qarşı çox davamsız olmasına baxmayaraq piy toxuması bədxassəli şiş invaziyasına ən davamlı toxumadır.

Yekun olaraq, qeyd etmək lazımdır ki, bədxassəli şiş ölçüsünü artırdıqca (parenximatoz üzvlərdə və yumşaq toxumada) və ya daha dərin qişalara sirayət etdikcə (borulu orqanlarda) növbəti mərhələyə keçir və bu da proqnozda birbaşa əks olunur. Çünki bədxassəli şiş hər növbəti mərhələyə qədəm qoyduqca limfogen, hematogen və hətta bəzi lokalizasiyalı və mərhələli proseslər üçün implantasion metastaz vermə riski yüksəlir.

Residiv və metastaz vermə

Radikal müalicədən sonra klinik və instrumental olaraq, şişin tamamən aradan götürülməsindən, şərti olaraq, 6 ay sonra onun

birincili ocaq nahiyəsində yenidən baş qaldırmasına *residiv* deyilir. Qeyd edilən müddətdən əvvəl şişin yenidən inkişaf etməsi onun müalicə zamanı klinik və instrumental olaraq tamamən götürülə bilməmiş olmasından, başqa sözlə, qalıq şiş toxumasının (rezidual toxuma) qalmış olmasından xəbər verir.

Sual: residiv hansı şişlər üçün xarakterikdir: xoşxassəlilər üçün, yoxsa bədxassəlilər üçün?

Residiv istər xoş, istərsə də bədxassəli şişlər üçün xasdır. Residivin inkişaf etməsinin səbəbini ilkin ocaqdan şişin mikroskopik olaraq tam eradikasiya edilməməsi (yaxud edilə bilməməsi) təşkil edir. Xoşxassəli şişlər zamanı şiş toxuması ilə normal toxuma arasında sərhəd aydın olduğundan residivin inkişaf etməsi əksər hallarda, cərrahi əməliyyat zamanı yol verilən texniki qüsurla bağlı olur. Əvvəlki fəsillərdə qeyd edildiyi kimi, bədxassəli şişlər zamanı şişin lokal olaraq tam götürülməsini, başqa sözlə kəsik kənarlarının "təmiz" olmasını qiymətləndirmək üçün R0, R1 və R2 rezeksiya anlayışlarından istifadə edilir. R0 rezeksiya zamanı şiş toxumasının makroskopik olaraq tamamən götürüldüyü zənn edilir və mikroskopik olaraq kəsik sərhədlərində şiş hüceyrəsi tapılmır. R1 rezeksiya zamanı şiş toxumasının makroskopik olaraq tamamən götürüldüyü zənn edilsə də mikroskopik olaraq kəsik sərhədlərində şiş hüceyrəsi tapılır. R2 rezeksiya zamanı şiş toxumasının makroskopik olaraq tamamən götürülmədiyi cərrahi əməliyyat zamanı aydınca bilinir.

Metastaz şiş hüceyrələrinin ilkin *ocaqdan* müxtəlif yollarla uzaq orqanlara gəlib çıxması nəticəsində uzaq orqanlarda yeni şiş ocaqlarının inkişaf etməsinə deyilir. Metastaz bədxassəli şişlərə xas cəhətdir. Yuxarıda qeyd etdiyimiz kimi, bədxassəli şiş hüceyrələri istənilən bioloji strukturu destruksiya etməyə qadir olan matriks metalloproteinazaları hasil edir və qeyd edilən enzimlər şiş toxumasının qarşısına çıxan hər bir anatomik strukturu – limfa damarlarının divarını, venaların divarını, qığırdağı, sümüyü və s. dağıdır. Eyni zamanda yuxarıda qeyd etmişdik ki, bədxassəli şiş toxuma atipiyası ilə də səciyyələnir. Toxuma atipiyasının təzahürlərindən biri də ondan ibarətdir ki, normal toxumada olduğundan fərqli olaraq şiş hüceyrələri bir-biri ilə çox kövrək birləşir. Odur ki, şiş hüceyrələri asanca qoparaq divarı dağılmış limfa damarının, yaxud qan damarının mənfəzinə düşür. Limfa damarlarının mənfəzinə düşmüş şiş hüceyrələri limfa axını ilə axın üstündəki limfa düyünlərinə – regional limfa düyünlərinə daşınır. Bu yolla şiş hüceyrələrinin ilkin ocaqdan uzaqlara daşınmasına limfogen metastaz deyilir. Venaların mənfəzinə düşmüş şiş hüceyrələri isə qan axını ilə (təbii ki, venoz qan axını ilə) uzaq orqanlara – qaraciyərə, ağciyərlərə gəlib çıxır. Başqa sözlə, venoz qan axını ilə daşınan şiş hüceyrələri qan axını üzərindəki ilk parenximatoz orqan kimi, ya qaraciyərdə, yaxud da ağciyərlərdə ilişib qalır və ilişdikləri yerdə bölünməyə davam edərək metastazın inkişafına səbəb olurlar. Şiş hüceyrələrinin kapillyar şəbəkədə ilişib qalmasına gətirib çıxaran əsas amil ondan ibarətdir ki, şiş hüceyrələrinin ölçüsü 14-20 mkm olduğu halda, kapillyarların kalibri 10-12 mkm-dir. Ona görə də ilk rastlanan parenximatoz üzvün kapillyar şəbəkəsinə gəlib çatmış şiş hüceyrələri orada ilişib qalır. Bu, *hematogen metastazvermə* adlandırılır. Şiş hüceyrələrinin hansı venaya düşməsindən asılı olaraq ya qaraciyər metastazı, yaxud da ağciyər metastazı inkişaf edə bilir.

Sual: hansı toxumalardan inkişaf edən bədxassəli şişlər ilk növbədə və daha çox hallarda qaraciyərə, hansı toxumalardan inkişaf edən bədxassəli şişlər isə ilk növbədə və daha çox ağciyərlərə metastaz verər?

Əgər birincili şişin inkişaf etdiyi üzvün venoz axını qapı venası istiqamətindədirsə, o zaman o orqandan inkişaf edən şişlərin he-

matogen metastazları ilk növbədə və daha çox hallarda qaraciyərdə inkişaf edir. Bütün digər hallarda isə, başqa sözlə, birincili şişin inkişaf etdiyi üzvün venoz axını aşağı yaxud yuxarı boş vena istiqamətindədirsə, o zaman o orqandan inkişaf edən şişlərin hematogen metastazları ilk növbədə və daha çox hallarda ağciyərlərdə müşahidə edilər. Qeyd etmək lazımdır ki, venaları qapı venası sisteminə açılan üzvlərin bədxassəli şişi olan xəstələrdə həm qaraciyər və həm də ağciyər metastazları varsa, bu əksər hallarda ağciyər metastazının qaraciyərdəki metastazın remetastazı kimi inkişaf etməsi ilə bağlıdır.

Sual: hansı halllarda venaları qapı venası sisteminə qovuşan üzvlərin xərçəngi ilk növbədə qaraciyərə deyil ağciyərlərə metastaz verə bilər?

Portal hipertenziyası olan xəstələrdə qapı venasında qan axını hepatopetal deyil, hepatofuqal olduğuna görə qapı venası sisteminə düşən şiş hüceyrələri ilk parenximatoz orqan kimi qaraciyərlə deyil, ağciyərlərlə kontakta girdiyindən belə xəstələrdə ilk növbədə ağciyər metastazı inkişaf edir. Bununla yanaşı, venaları qapı venası sisteminə açılan üzvlərin bədxassəli şişinin qarnın ön və yan divarlarına, peritonarxası sahənin anatomik strukturlarına (bu toxumaların venaları aşağı boş vena sisteminə qovuşur) invaziyası varsa o zaman qaraciyər metastazları ilə yanaşı, yaxud onsuz ağciyər metastazı inkişaf edə bilir.

Sual: hansı halllarda venaları aşağı və yuxarı boş vena sisteminə qovuşan üzvlərin xərçəngi ilk növbədə ağciyərlərə deyil qaraciyərə metastaz verə bilər?

Bir sıra xroniki ağciyər xəstəlikləri zamanı ağciyərlərdə müəyyən kalibrlərə çatan arteriovenoz şuntlar yaranır. Venaları aşağı və yuxarı boş vena sisteminə açılan üzvlərin bədxassəli şişləri olan xəstələrdə bu kimi vəziyyət varsa o zaman kiçik qan dövranına düşmüş şiş hüceyrələri arteriovenoz şuntlarla asanlıqla sistemik qan dövranına atıla bildiyindən ağciyərlərə metastaz vermədən qaraciyərdə metastaz inkişaf edə bilir.

İmplantasion metastaz şiş hüceyrələrinin qoparaq başqa toxuma və ya üzvlərin üzərinə düşərək orada inkişaf edib ikincili şiş ocağına çevrilməsidir. İmplantasion metastaz da hematogen metastazlar kimi uzaq metastazdır. İmplantasion metastaz spontan və ya yatrogen olur. Spontan implantasion metastaz zamanı şiş hüceyrələri sərbəst şəkildə şiş toxumasından qoparaq digər üzvlərin üzərinə düşür.

Sual: visseral üzvlərin xərçəngi hansı qişaya çatmayanadək implantasion metastaz verə bilmir?

Visseral üzvlərin bədxassəli şişlərinin implantasion metastaz verməsi üçün onun üzvün seroz qişasına gəlib çatması vacibdir. Başqa sözlə, şiş seroz qişaya gəlib çatmayanadək implantasion metastaz verə bilmir. Misal üçün, mədə xərçəngi inkişaf edərək seroz qişaya (visseral peritona) çatmayanadək peritoneal karsinomatoz, ağciyər xərçəngi visseral plevraya çatmayanadək plevral karsinomatoz inkişaf etdirmir.

Sual: visseral üzvlərin seroz qişaya gəlib çatmış xərçəngləri zamanı instrumental və vizual olaraq peritoneal, yaxud plevral karsinomatoz əlamətlərinin aşkar edilməməsi müvafiq nahiyələrdə implantasion metastazın olmamasını etibarlı şəkildə sübut edirmi?

Qeyd etmək lazımdır ki, peritoneal və plevral karsinomatoz ocaqları bir çox hallarda o qədər kiçik olur ki, instrumental və vizual olaraq aşkar edilə bilmirlər. Yəni, visseral qişaya sirayət etmiş xərçənglər zamanı instrumental və vizual olaraq peritoneal, yaxud plevral disseminasiya əlamətlərinin

aşkar edilməməsi mütləq olaraq implantasion metastazın olmadığını təsdiq etmir. Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkologiya kafedrasında apardığımız prospektiv araşdırma zamanı müəyyən etmişdik ki, seroz qişaya sirayət etmiş, lakin intraoperasion təftişdə vizual olaraq implantasion metastaz ocaqları aşkar edilməyən rezektabel mədə xərçəngi olan xəstələrin 70%-ə qədərində peritoneal yuyuntunun patositoloji müayinəsində şiş hüceyrələri tapılır. Bu, o deməkdir ki, seroz qişaya sirayət etmiş və intraoperasion təftiş zamanı vizual olaraq karsinomatoz ocaqları aşkar edilməyən rezektabel mədə xərçəngli xəstələrin təxminən 2/3-də implantasion mikrometastaz faktiki olaraq mövcud olur.

Yatrogen implantasion metastazlar cərrahi əməliyyat zamanı şiş inkişaf etmiş üzvün kobud manipulyasiyası və ablastika qaydalarına riayət edilməməsi nəticəsində radikal cərrahi əməliyyatdan müəyyən müddət sonra inkişaf edir. Bu zaman implantasion metastaz ocaqları təkcə digər visseral üzvlərdə deyil, cərrahi kəsik nahiyəsində də inkişaf edə bilir.

Sual: cərrahi kəsik nahiyəsində implantasion metastaz inkişaf etmişdirsə, bu nəyin nəticəsidir: spontan, yoxsa yatrogen implantasion metastaz vermənin?

Başqa sözlə, cərrahi kəsik nahiyəsində implantasion metastazın inkişaf etməsi yatrogen disseminasiyanın nəticəsidir.

Qeyd etmək lazımdır ki, şişin vizual kənarından bir neçə santimetr aralıda şiş hüceyrələrinin tapilması intramural limfa damarları ilə şiş hüceyrələrinin yayılmasının (intramural yayılma) nəticəsidir. Həmin səbəbə görə borulu üzvlərdən inkişaf edən şişin proksimal kənarından onun distal kənarı ilə müqayisədə divar boyu daha uzaqda şiş hüceyrələri tapılır. Bu onunla əlaqədardır ki, borulu orqanların divarında limfa axını distaldan proksimala doğrudur. Məsələn, mədənin pilorik hissəsinin xərçəngi zamanı şişin proksimal kənarından kraniala doğru 4-5 sm məsafədə şiş hüceyrələri tapıla bildiyi halda, onların onikibarmaq bağırsaq soğanağının divarında tapılması kazuistik hadisədir. Yaxud qida borusu xərçənginin proksimal kənarından kraniala doğru 6 sm məsafədə 22% hallarda şiş hüceyrələri tapıla bildiyi halda, düz bağırsaq xərçəngi zamanı şişin distal kənarından 2.0 sm kaudala doğru şiş hüceyrələrinin üzvün divarında tapılması nadir hadisədir.

Histogenezindən, mərhələsindən, lokalizasiyasından asılı olaraq bəzən şişlərin limfogen, hematogen və implantasion metastaz verməyə münasibəti fərqli olur. Məsələn, sarkomaların (xüsusilə rabdomiosarkomanın, angiosarkomanın, sinovial sarkomanın) limfogen metastazları nadir hallarda inkişaf etdiyi halda, hematogen metastazverməsi xarakterikdir. Xərçənglər üçün istər limfogen, istərsə də hematogen metastazvermə çox səciyyəvidir. Mədənin proksimal hissəsinin xərçəngi zamanı antral hissənin xərçəngi ilə müqayisədə implantasion metastazlar dəfələrlə çox müşahidə edilir.

Hematogen və limfogen metastaz vermə zamanı hər hansı üzvdə ilişmiş (yaxud üzvün üzərinə düşmüş) şiş hüceyrəsi və ya şiş hüceyrələri qrupu ilkin ocaqda olduğu kimi, avtonom inkişaflarını davam etdirir. Mikrometastaz ölçüsünü dayanmadan artıraraq 2 mm ölçüyə çatanadək ətraf toxumaarası maye hesabına qidalanır, lakin qeyd edilən ölçünü keçdikdən sonra onun mərkəzi hissəsi qanla təchiz edilə bilmir. O səbəbdən mikrometastaz ocağında yeni qan damarlarının hazırlanmasına –angiogenezə ehtiyac yaranır. Beləliklə, istər birincili ocağın, istərsə də metastatik ocağın hüceyrələri tərəfindən hazırlanan amillər – angiogenezi stimulyasiya edən faktorlar qeyd edilən prosesə təkan verir və onu tənzimləyir. Bu amillərə damar-endotelial inkişaf faktoru (VEGF), angiogenin və s. aiddir. Beləliklə, mikrometastaz ocağında qan damarlarının yaranması onun qaneedici şəkildə qidalanmasına imkan yaratmaqla həm də lazımi templə inkişafını təmin edir.

Bədxassəli şişlərin mərhələsi

Yuxarıda qeyd edildiyi kimi, bədxassəli şişlər inkişafın müəyyən dövründə lokal xəstəlik olduğu halda, inkişafın sonrakı dövrlərində regional və nəhayət generalizə olunmuş (sistemik) bir xəstəliyə çevrilir. Başqa sözlə, bədxassəli şişlərin inkişafının ayrı-ayrı dövrləri limfogen, hematogen, implantasion metastazvermə baxımından fərqli mərhələlərdir və fərqli proqnozla səciyyələnirlər. Bədxassəli şişlərin klinik mərhələlərə ayrılmasının fəlsəfəsinin məhz kökündə bu məqsəd dayanır: hazırkı bədxassəli şiş nə dərəcədə lokal, yaxud regional, yaxud sistemik bir problemdir.

Bədxassəli şişlərin inkişafının mərhələlərə ayrılması məqsədilə bir neçə təsnifatdan istifadə edilir. Bəzi bədxassəli şişləri, hətta, ümumi qəbul edilmiş təsnifatlardan başqa yalnız bu şiş növü üçün istifadə edilən təsnifatla da mərhələlərə ayırırlar. Sonuncuya misal olaraq kolorektal xərçəngin mərhələlənməsində Duke təsnifatını, yaxud limfomaların mərhələlərə ayrılma prinsipini göstərmək olar. Lakin dünyada ümumi olaraq qəbul edilmiş, ümumi prinsiplərə əsaslanan və əksər bədxassəli şişlər üçün praktik olaraq tətbiq edilən klassifikasiya AJCC (American Joint Committee on Cancer) və UICC (Unio Internationalis Contra Cancrum) tərəfindən təklif edilən TNM təsnifatı və buna əsalanan 4 mərhələli təsnifatdır. Bu təsnifat zamanı xəstəliyin klinik gedişatındakı 3 əhəmiyyətli hadisə – şişin lokal vəziyyəti (T – *tumor,* latınca şiş deməkdir), regional limfa düyünlərinin vəziyyəti (N – *nodulus,* latınca düyün deməkdir) və uzaq orqanların vəziyyəti (M – *metastasis*, yunanca başqa orqanlara yayılma mənasını verir) qiymətləndirilir. Qeyd edilən parametrlərin müalicəyə başlamazdan əvvəl qiymətləndirilməsi müalicə strategiyasının düzgün qurulmasına xidmət edir.

Qeyd etmək lazımdır ki, hər hansı bir spesifik müalicədən sonra bədxassəli şişin yenidən inkişaf etməsi zamanı da xəstəlik eyni prinsiplə təsnif edilir. Lakin T, N, M parametrlərinin bu haldakı qiymətləri onların ilk dəfə diaqnoz qoyulduğu (şişin ilk dəfə aşkar edildiyi) vəziyyətdəki qiymətləri ilə eyni klinik potensiala malik olmasa da, sonrakı müalicə taktikasının adekvat qurulması və prognozun qiymətləndirilməsi baxımından əhəmiyyətlidir. Odur ki, T, N, M parametrlərinin bu vəziyyətini qiymətləndirmək üçün proses rTNM (r – *restaging* sözünü xarakterizə edərək yenidən mərhələləndirmə deməkdir) kimi yazılır. Xüsusi vurğulanması vacib olan məqamlardan biri də ondan ibarıtdir ki, Hodgkin limfoması və qeyri-Hodgkin limfomaları kimi bir sıra özünəməxsus inkişaf xüsusiyyətlərinə malik bədxassəli proseslərdə qeyd edilən təsnifatdan istifadə edilmir, başqa klassifikasıya tətbiq edilir.

Qeyd etmək lazımdır ki, TNM təsnifatı prosesin anatomik olaraq nə dərəcədə yayılmasını təsvir edir və bədxassəli şişlərin proqnozuna təsir edən bir sıra əhəmiyyətli amillər vardır ki, bunlar qeyd edilən təsnifatda nəzərə alınmır. Bu faktorlardan bəziləri əlavələr kimi TNM təsnifatında nəzərə alınır, lakin ola bilər ki, gələcəkdə bir sıra bioloji və genetik faktorlar da məhz təsnifatın ayrılmaz hissəsi olsun.

Beləliklə, TNM sistemi şişin anatomik yayılmasının ifadəsidir və 3 komponentin qiymətləndirilməsinə əsalanır:

- T şişin lokal yayılmasını ifadə edir;
- N regional limfa düyünlərində metastazın olub-olmamasını və yayılma dərəcəsini ifadə edir;
- M uzaq orqanlarda metastazın olub-olmamasını ifadə edir.

T parametri X, is, 0, 1, 2, 3, 4 ilə, N parametri şişin lokalizasiyasından asılı olaraq X, 0, 1, 2, 3 ilə, M parametri isə X, 0, 1 ilə qiymətləndirilir. Qeyd etmək lazımdır ki, birincili şişin lokalizasiyasından asılı olaraq T kateqoriyası nadirən, N kateqoriyası isə tez-tez yuxarıda göstərilən qaydadan kənara çıxır. Belə ki, T kateqoriyası bütün lokalizasiyalar üçün maksimal olaraq 4 qiymət alsa da,

yumşaq toxuma şişlərində ən yüksək qiymət 2 olur. Başqa sözlə, yumşaq toxuma şişləri heç zaman T3 və T4 kimi təsvir edilmir. Yaxud, N kateqoriyası mədəaltı vəzi xərçəngi zamanı maksimal 1, kolorektal xərçəng zamanı 2 və mədə xərçəngi zamanı 3 ədədi ilə qiymətləndirilir. Başqa sözlə, bəzi şişlərdə N3, bəzilərində isə N2 və N3 istifadə edilmir.

TNM təsnifatı praktik fəaliyyətdə 4 şəkildə istifadə edilə bilir.

1. cTNM kimi ifadə edilən klinik təsnifat;
2. pTNM kimi təsvir edilən patomorfoloji təsnifat;
3. rTNM kimi yazılan şişin yenidən inkişafı zamanı mərhələləndirmə;
4. aTNM kimi tərtib edilən autopsiya zamanı mərhələləndirmə.

cTNM ilk dəfə diaqnoz qoyularkən müalicədən əvvəlki məlumatlar əsasında tərtib edilən mərhələdir. Bu təsnifat əməliyyatdan öncəki instrumental müayinələrin və cərrahi əməliyyat zamanı təftişin nəticəsinə əsaslanır və ilk tətbiq olunacaq müalicə strategiyası məhz bunun əsasında müəyyənləşir. Klinik təsnifat patomorfoloji təsnifat müəyyənləşdirildiyi anda sona çatır və sonrakı müalicə patomorfoloji mərhələnin əsasında davam etdirilir.

Patoloji təsnifat zamanı T və N kateqoriyaları rezektatın patomorfoloji müayinəsi əsasında, M parametri isə preoperativ instrumental müayinələrin nəticəsinə əsasən qiymətləndirilir. Bədxassəli şişin pTNM mərhələsi cTNM mərhələsi ilə müqayisədə daha dəqiq mərhələdir. Odur ki, bir sıra hallarda cTNM əsasında mülicəyə başlanılsa da, sonrakı dəqiq müalicə taktikası rezeksiyadan sonra müəyyənləşdirilir. Qeyd etmək lazımdır ki, müalicə üsullarının nəticələrinin müqayisəli öyrənilməsi və proqnozun qiymətləndirilməsi pTNM əsasında aparılır.

rTNM yuxarıda qeyd edildiyi kimi, radikal müalicədən müəyyən müddət sonra şişin yenidən inkişafı zamanı aparılan mərhələləndirmədir.

aTNM isə sağ vaxtı şiş diaqnozu qoyulmamış şəxslərin meyitlərinin təşrihi zamanı aşkar edilmiş bədxassəli şişin mərhələsidir.

Tis xərçəngin üzərində xüsusilə dayanmağa ehtiyac vardır. Məlumdur ki, orqanizmin hər yerində epitel hüceyrələri bazal membranın üzərində yerləşirlər. Epitel hüceyrələri bazal membran vasitəsilə oksigen, elektrolit və enerji mənbələri ilə təchiz edilirlər. Bazal membranı keçməyən, başqa sözlə bazal membrandan altdakı qatlara sirayət etməyən xərçəng məhz carcinoma in situ (*Tis*) kimi tərif edilir.

Sual: Tis xərçəngin T1 mərhələli xərçəngin içərisindən çıxarılaraq ayrıca göstərilməsinin vacibliyi nəyə əsaslanır?

Tis xərçəngin T1 xərçəngdən ayrıca göstərilməsi ona əsaslanır ki, bazal membranı keçməyən xərçəng limfa və qan damarları ilə kontaktda olmadığına görə, limfogen və hematogen metastaz vermə imkanı olmur. Bu da o deməkdir ki, *Tis* mərhələsində aşkar edilən xərçəngin ekssiziyasından sonra xəstələrdə heç vaxt metastaz müşahidə edilmir, başqa sözlə, xərçəngin proqressivləşməsindən xəstələr vəfat etmirlər.

T0 kateqoriyası aparılan müayinələr əsasında xərçəngin aşkar edilmədiyi deməkdir.

Sual: Son klinik diaqnoz yazılarkən əvvəlcə hansı orqanın xərçəngi olduğu göstərilir, sonra isə TNM üzrə mərhələ yazılır. Belə olduğu halda diaqnoz bu cür – Mədə xərçəngi, T0N1M1, yaxud T0N0M1 kimi yazılırsa (yəni xəstənin mədəsində xərçəng ocağı mövcuddur, lakin xərçəng ocağı mədədə tapıla bilmir) onda xərçəngin xəstənin mədəsində olduğu necə müəyyənləşir?

Əgər hər hansı bir üzvün xərçəngi diaqnozu yazıldıqdan sonra T0N+M0, yaxud T0N0M1 yazılırsa, bu o deməkdir ki, limfa düyünü biopsiyasından, yaxud uzaq orqan-

dakı patoloji ocağın biopsiyasından sonra aparılan patohistoloji və immunhistokimyəvi müayinə nəticəsində metastazın məhz göstərilən üzvdən inkişaf edən xərçəngə xas olması xərçəngdən gəlməsi müəyyənləşir. Diaqnozun bu şəkildə qoyulmasında klinik şübhənin də əhəmiyyətli rolu olur.

Qeyd etmək lazımdır ki, T mərhələsi bəzi orqanların xərçəngi (məsələn, dodaq xərçəngi, dəri xərçəngi, süd vəzisi xərçəngi və s.) zamanı şişin maksimal ölçüsünə əsasən müəyyənləşdiyi halda, əksər borulu üzvlərin (məsələn, qida borusu, mədə, yoğun bağırsaq) xərçəngi zamanı isə prosesin nə qədər dərin qişalara sirayət etməsinə əsasən qiymətləndirilir. Məsələn, dodaq xərçənginin ən böyük ölçüsünün 2.0 sm və az olması T1, 2-4 sm olması T2, 4.0 sm-dən böyük olması T3 kimi qiymətləndirilir. Müqayisə üçün, mədə xərçənginin selikli qişası və selikaltı qatında məhdudlaşan xərçəngi T1, əzələ qişasına sirayəti T2, seroz qişaya sirayəti T3 (AJCC 6 nəşrinə əsasən, 2003) kimi təsvir edilir. Qeyd etmək lazımdır ki, istənilən üzvün xərçənginin qonşu anatomik strukturlara sirayəti T4 kimi qiymətləndirilir. Burada bir istisna nəzərə alınmalıdır ki, normada ayrılmaz anatomik vəhdətdə olan üzvə sirayət T4 kimi qiymətləndirilmir. Məsələn öd kisəsi xərçənginin qaraciyərə sirayəti T4 kimi qəbul edilmir (T3-dür), yaxud mədəaltı vəzi başının xərçənginin xoledoxun terminal hissəsinə və/ya onikibarmaq bağırsağa sirayəti T4 kimi işarələnmir (T3-dür). Lakin öd kisəsi xərçənginin portal venaya, qaraciyər arteriyasına sirayəti, yaxud mədəaltı vəzi başı xərçənginin yuxarı müsariqə arteriyasına, qarın kötüyünə invaziyası T4 kimi qiymətləndirilir.

Sual: eyni üzvdə T-nin fərqli qiymətlərinə malik sinxron iki xərçəng ocağı varsa o zaman son klinik diaqnozda hansı T yazılır?

Əvvəlki fəsillərdə qeyd edildiyi kimi, xərçəng bəzi hallarda eyni üzvdə tək ocaq şəklində deyil, iki sərbəst ocaq şəklində aşkar edilir. Belə hallarda əksərən şiş ocaqları fərqli T mərhələsində olurlar. Belə vəziyyətdə son klinik diaqnozda xərçəngin T mərhələsi yazılarkən adı çəkilən parametrin daha yüksək qiyməti olan ocağın mərhələsi yazılır.

Sual: qoşa orqanların hər ikisində sinxron xərçəng ocağı varsa o zaman son klinik diaqnozda hansı T yazılır?

Qoşa orqanların (məsələn, süd vəzilərinin, ağciyərlərin, böyrəklərin və s.) sinxron xərçəngi zamanı T və N kateqoriyaları hər bir üzv üçün ayrılıqda yazılır.

N kateqoriyası isə bəzi üzvlərin xərçəngi (məsələn, mədə xərçəngi, yoğun bağırsaq xərçəngi və s.) zamanı metastatik zədələnmiş limfa düyünlərinin sayı ilə müəyyənləşdiyi halda, başqa üzvlərin xərçəngi (mədəaltı vəzi xərçəngi və s.) zamanı belə düyünlərin sayından asılı olamyaraq N0 və N1 kimi qiymətləndirilir (yəni limfa düyünündə ya metastaz var, ya da yoxdur), üçüncü bir qrup üzvlərin xərçəngi (məsələn ağciyər xərçəngi) zamanı isə ilkin ocaqdan nə qədər uzaqlıqda olan limfatik zonanın metastatik zədələnməsi ilə müəyyənləşir. TX və NX isə o halda qeyd edilir ki, aparılmış müayinələr əsasında prosesin məhz hansı T və hansı N olduğu müəyyənləşməmişdir. Başqa sözlə, T və N parametrlərinin dəqiq qiyməti rezektatın və cərrahi əməliyyat zamanı disseksiya edilmiş limfa düyünlərinin patohistoloji müayinəsi əsasında müəyyənləşir.

Qeyd etmək lazımdır ki, bədxassəli şişlərin bioloji xüsusiyyətləri barədə biliklər və müalicə vasitələri zənginləşdikcə, müalicə strategiyası individuallaşdıqca proqnoza təsir edən amillərin stratifikasiyasına (təbəqələrə ayrılmasına) yenidən baxma zərurəti yaranır və o səbəbdən də vaxtaşırı T və N kateqoriyalarının qiymətlərini şərtləndirən meyarlar dəyişir. Misal üçün AJCC-nin 6-cı nəşrinə (2003) əsasən mədə xərçəngi zamanı 6 və

daha az limfa düyünlərində metastaz aşkar edildikdə bu N1, 7-15 limfa düyünündə tapıldıqda N2, 15-dən çox limfa düyünündə aşkar edildikdə isə N3 kimi təsvir edilirdi. Lakin adı çəkilən təşkilatın 7-ci nəşrində (2010) isə mədə xərçəngi zamanı 1-2 limfa düyünlərində metastaz aşkar edildikdə N1, 3-6 limfa düyünündə tapıldıqda N2, 7-dən çox limfa düyünündə aşkar edildikdə isə N3 kimi təsvir edilir.

Uzaq metastazın patohistoloji olaraq təsdiqlənməsi hər zaman texniki olaraq mümkün olmur. Odur ki, M parametri əsasən instrumental müayinələrin (R-müayinəsi, USM, KT, MRT və s.) məlumatları əsasında qiymətləndirilir. Bir sıra hallarda uzaq (ekstraregional) limfa düyünlərində metastazın tapılması N+ deyil M1 kimi qiymətləndirilir. Məsələn, mədə xərçəngi zamanı sol-körpücüküstü limfa düyünlərinin metastatik zədələnməsi (Virchow metastazı) M1 kimi qəbul edilir.

T, N, yaxud M kateqoriyalarının hər hansı birinin X ilə ifadə edilməsi onu göstərir ki, aparılan müayinələrlə göstərilən parametrlərin qiymətinin dəqiq neçə olduğu müəyyənləşdirilə bilməmişdir. Bu kimi hallar, əksərən hər hansı səbəbdən adekvat müayinələrin aparılmaması hesabına X kimi qiymətləndirilir.

Praktik fəaliyyətdə bədxassəli şişlərin inkişaf mərhələsi daha sadə formada – 4 mərhələ ilə təsvir edilir. T, N və M kateqoriyaları bəlli oldiqdan sonra prosesin hansı mərhələdə olduğunu müəyyənləşdirmək asandır. Ümumi prinsip belədir ki, istənilən üzvdən inkişaf edən xərçəng zamanı T1N0M0 I mərhələdir. Yaxud hansı T və hansı N olmasından asılı olmayaraq M1 IV mərhələdir. Uzaq orqanlara metastaz verməmiş (M0) karsinomalar zamanı T və N parametrlərinin digər qiymətlərindən asılı olaraq proses I, II və ya III mərhələyə aid edilə bilər. Bu zaman T və N kateqoriyalarının qiymətlərindən asılı olaraq prosesin hansı mərhələdə olduğu ümumi qaydaya tabe olmur, daha çox xərçəngin hansı orqandan inkişaf etməsi ilə əlaqədardır. Məsələn, mədə xərçəngi zamanı T1N1M0 və T2N0M0 I mərhələyə aid edildiyi halda öd yollarının xərçəngi zamanı T1N1M0 və T2N0M0 II mərhələ hesab edilir və s.

Sonda qeyd etmək lazımdır ki, bədxassəli şişin mərhələsi uzunmüddətli statik vəziyyət deyildir. Bədxassəli şişin histoloji variantından, başlanğıc götürdüyü orqandan, bioloji aqressivliyindən və s. asılı olaraq prosesin bir mərhələdən növbəti mərhələyə keçməsi üçün 1-2 ay vaxt lazım gələ bilir. Bədxassəli şişlərə görə aparılan müalicənin proqnozu şişin mərhələsindən birbaşa asılı olduğu üçün, diaqnoz qoyulduğu andan dərhal sonra xəstələrin ixtisaslaşmış tibb müəssisələrinə göndərilməsi vacibdir.

7. BƏDXASSƏLİ ŞİŞLƏRİN DİAQNOSTİKASI

Bədxassəli şişlərin vaxtında və düzgün diaqnostikası onkoloji xəstələrin uğurlu müalicəsi üçün ən vacib məqamlardan biridir. Yeni-yeni informativ diaqnostik vasitələrin icadı və klinik praktikada tətbiqi son illər bu istiqamətdə əhəmiyyətli dönüş yaratmışdır.

Diaqnostik vasitələrin imkanlarının artmasına baxmayaraq bədxassəli şişlərin vaxtında aşkar edilə bilməsi üçün ən həlledici məqamlardan biri xəstələrin hərtərəfli klinik müayinəsidir. Onkoloji xəstələr xəstəliklərinin əlamətlərini hiss etdikdən sonra həmişə birinci növbədə qeyri-onkoloqlara müraciət edirlər. Odur ki, bu mərhələdə hədəfə yönəlik toplanmış anamnez və klinik əlamətlər xəstəliyin gecikdirilmədən aşkar edilməsi üçün çox vacibdir. Klinik müayinədə bədxassəli şişlərin gecikdirilmədən aşkar edilməsi üçün ən açar biliklərdən biri ondan ibarətdir ki, hər hansı üzvün xərçənginin klinik təzahürləri həmin orqanın digər istənilən qeyri-onkoloji xəstəliklərindən heç nə ilə fərqlənmir. Odur ki, əgər xəstənin müvafiq risk anamnezi, yaxud yaşı varsa mütləq onkoloji xəstəlik ehtimalı da düşünülməli və adekvat müayinələr aparılmalıdır. Misal üçün, 20 yaşında xəstə epiqastral nahiyədə ağrı, ürəkbulanma, melena şikayətləri ilə müraciət edərsə onda mədə xərçənginin ağla gəlməsi hiperdiaqnostik yanaşma kimi qiymətləndirildiyi halda, 35-40 yaşından yuxarı (əgər birinci dərəcəli qohumlarında mədə xərçəngi, yoğun bağırsaq xərçəngi və s. anamnezi varsa), xüsusilə də 50 yaşdan yuxarı müvafiq klinik əlamətlərlə müraciət etmiş xəstələrdə qeyd edilən diaqnozdan şübhələnmə çox yerinə düşmüş olar.

Beləliklə, şişin inkişaf etdiyi üzvdən, histoloji variantından, bioloji aqressivlik dərəcəsindən, onun qonşu üzvlərə münasibətindən, regional limfa düyünlərində və uzaq orqanlarda metastazın olub-olmamasından asılı olaraq ilk müraciət zamanı xəstələrin şikayətləri çox rəngarəng ola bilir. Gözlə görünən nahiyələrin, üzvlərin şişləri zamanı xəstələrin əsas şikayətləri şişin mövcudluğundan ibarətdirsə, daxili orqanların şişləri zamanı isə xəstələr müvafiq üzvün digər patologiyalarına xas şikayətlərlə müraciət edirlər.

Xəstələr bir sıra hallarda lokal əlamətlərdən şikayət edir, lakin somatik olaraq çox gümrah olurlar. Bəzən isə xəstələr ancaq ümumi zəiflik, halsızlıq, əmək qabiliyyətinin itməsi və s. kimi ümumi şikayətlərlə müraciət edirlər.

Sual: onkoloji xəstələrdə ümumi əlamətlərin qabarıq olması, dolayı olaraq, nə barədə məlumat verir?

Ümumi əlamətlərin qabarıq olması, dolayı olaraq şişin bioloji aqressivliyinin yüksək olmasını düşündürür və əksinə. Şişin bioloji aqressivliyi onun hüceyrələrinin sürətlə bölünmə qabiliyyətinin olması ilə paralel anlayışlardır. Beləliklə, şiş hüceyrələri sürətlə bölündükcə orqanizmdən daha çox enerji götürür və bunun da məntiqi nəticəsi olaraq şiş hüceyrələrindən qana daha çox mübadilə məhsulları keçir. Nəticədə həm orqanizmin çox enerji itirməsi və həm də intoksikasiya yaradan mübadilə məhsullarının çox əmələ gəlməsi ümumi zəiflik, halsızlıq, iştah pozğunluğu, əmək qabiliyyətinin itməsi və s. kimi əlamətlərin ortaya çıxmasına səbəb olur.

Bir sıra üzvlərin bədxassəli şişləri olan xəstələrdə xəstələrin şikayət etdiyi ümumi əlamətlərdən biri də səbəbsiz arıqlamadır.

Sual: səbəbsiz arıqlama nədir və hansı mexanizmlə baş verir?

Səbəbsiz arıqlama bir termin olaraq, adından göründüyü kimi, xəstələrin heç bir

səbəb tapa bilmədikləri arıqlamanı ifadə edir. Başqa sözlə, heç bir səbəb tapılmadığı halda (xəstə qidalana bilir, ishal və qusması yoxdur, mədə-bağırsaq fistulası yoxdur, hipermetabolizmlə səciyyələnən patologiyası, məsələn hipertireoidizm, yüksək hərarət və s. yoxdur) xəstədə arıqlama müşahidə edilir. Bu tərzdə arıqlamaya səbəb yuxarıda qeyd edildiyi kimi, bədxassəli şiş hüceyrələrində gedən intensiv metabolizm ola bilər. Odur ki, səbəbsiz arıqlama ən çox yüksək bioloji aqressivliklə səciyyələnən bədxassəli şişlər (məsələn, mədəaltı vəzi xərçəngi, mədə xərçəngi və s.) zamanı müşahidə edilir. Əksinə, bioloji aqressivliyi az olan bədxassəli şişlər (məsələn, kolorektal xərçəng) zamanı qeyd edilən şikayət nadir hallarda ifadə edilir.

Daxili üzvlərin bədxassəli şişlərinin klinik təzahürləri onun histoloji variantından, lokalizasiyasından və bioloji aqressivlik dərəcəsindən çox asılıdır. Məsələn, mədənin qaşlı üzük hüceyrəli xərçəngi bioloji olaraq daha aqressiv xərçəng olduğundan müvafiq xəstələrdə ümumi əlamətlər daha çox qabarıq olur. Şişin lokalizasiyasından asılı olaraq buna şişdən qanaxma da əlavə olunsa o zaman ümumi əlamətlərin intensivliyi daha da artar. Eyni zamanda, xərçəng mədənin kardial hissəsindən inkişaf etdikdə mədə girişi daraldığından disfagiya, pilorik hissədən inkişaf etdikdə isə qusma əlamətləri aparıcı şikayətlər olur. Mədə cisminin kalibri dəfələrlə böyük olduğuna görə müvafiq xəstələrdə şiş çox böyük ölçüyə çatmayanadək və qanaxma verməyənədək bir çox hallarda həkimə müraciət olunmur.

Borulu üzvlərin bədxassəli şişlərinin xərçəngi zamanı xəstələrin şikayətlərinə və xəstəliyin təzahürlərinə ciddi təsir edən amillərdən biri də xərçəngin ekzofit, yaxud endofit olması, xoralaşıb-xoralaşmaması və s. kimi faktorlardır.

Sual: borulu üzvün xərçənginin ekzofit, yaxud endofit, xoralaşmış, yaxud xoralaşmamış olması xəstəliyin klinik təzahüründə nə fərqliliklər ortaya çıxara bilir?

Borulu üzvlərdən inkişaf edən xərçəng endofit inkişaf tərzinə malik olduqda üzvün mənfəzini üzükvari şəkildə daralmaya məruz qoyur və bu səbəbdən də müvafiq üzvün daralma əlamətləri (məsələn, pilorostenoz əlamətləri, bağırsaq keçməzliyi əlamətləri və s.) ortaya çıxır. Lakin ekzofit şişlərdə şiş borulu üzvün divarının bir hissəsinin zədələsə də, divarın digər zədələnməmiş hissəsinin genişlənmə qabiliyyətinin qalması hesabına yuxarıda qeyd edilən əlamətlər əksər hallarda müşahidə edilmir. Borulu üzvdən inkişaf etmiş xərçəng xoralaşarsa, o zaman zəif, yaxud intensiv qansızma baş verə bildiyinə görə müvafiq xəstələrdə qanitirmə əlamətləri diqqət çəkir.

Sual: gözlə görünən üzvlərin şişləri zamanı şiş törəməsinin uzun müddətdir ölçüsünü artırmaması, dolayı olaraq nəyin göstəricisidir?

Gözlə görünən üzvlərin (məsələn, dodaqların) və nahiyənin (məsələn, baş-boynun, gövdənin, ətrafların dərisinin) şişləri zamanı prosesin böyümə tempinin, rəng dəyişikliyinə məruz qalmasının aydınlaşdırılması böyük diaqnostik əhəmiyyətə malikdir. Şiş prosesinin uzun illərdir ölçüsünü artırmaması, yaxud əhəmiyyətsiz dərəcədə artırması onun daha çox xoşxassəli təbiətinin göstəricisidir. Uzun zamandan bəri dəridə, dodaqda mövcud olan törəmənin rəng dəyişikliyinə məruz qalması, xoralaşması keyfiyyət dəyişikliyindən, başqa sözlə bədxassəli transformasiyadan xəbər verir.

Anamnez toplanarkən potensial risk amillərinə məruz qalma epizodları (bəzi peşə amilləri, siqaret çəkmə və alkoqol qəbulu və s. ilə

bağlı), bədxassəli şişlərin yaranmasında rolu olan infeksiyalar (B və C hepatit virusları, HPV, HİV, H.Pylori və s.), orqan transplantasiyası (immunodepressiya baxımından), birinci dərəcəli qohumlarında bədxassəli şiş anamnezi və s. barədə məlumatların əldə edilməsi diaqnostik baxımdan çox əhəmiyyətlidir.

Onkoloji xəstələrin fizikal müayinəsi cərrahi patologiyalı digər xəstələrdən ciddi fərqlənmir. Bu qisimdən olan xəstələrin müayinəsi zamanı müayinə edilən nahiyədə patoloji törəmənin və böyümüş limfa düyünlərinin olub-olmamasına xüsusi diqqətin verilməsi çox vacib bir məqamdır. Baxmayaraq ki, fizikal müayinə subyektiv bir müayinədir, bir sıra hallarda palpasiya zamanı şiş törəməsi barədə elə informasiyalar alına bilir ki, onları instrumental müayinələrlə belə almaq mümkün olmur.

Sual: şiş törəməsini palpasiya edərkən hansı məlumatları almaq mümkündür ki, qeyd edilən informasiyalar instrumental müayinələrlə alına bilmir?

Palpasiya zamanı şişin ağrılı, yaxud hərəkətli olması barədə məlumatlar instrumental müayinələrlə əldə edilə bilmir. Belə ki, əllənən şiş törəməsinin ağrılı olması prosesin daha çox iltihabi xarakterdə olduğunu, hərəkətsiz olması isə şiş törəməsinin dayaq-hərəkət sistemi strukturalarına yapışmasını, yaxud invaziya etməsini göstərir ki, hər iki məlumat istər diaqnostik, istərsə də müalicə taktikasının seçilməsi nöqteyi-nəzərindən çox əhəmiyyətlidir.

Sual: onkoloji patologiyanın obyektiv olaraq aşkar edilməsində laborator, yoxsa instrumental müayinə üsulları informativdir? Niyə?

Şiş xəstəliyi yeni və fərqli toxuma kütləsinin inkişafı ilə bağlı xəstəlik olduğuna görə, müvafiq xəstəliklər instrumental müayinələrlə aşkar edilir. Odur ki, gözlə görünməyən üzvlərin və nahiyələrin şişlərinin aşkar edilməsində əsas informasiyaların demək olar ki, hamısı instrumental müayinələrlə, başqa sözlə, görüntü, təsvir alan müayinələrlə əldə edilə bilir. Hal-hazırda tibbdə və klinik onkologiyada bu qisimdən olan çoxsaylı müayinələr geniş tətbiq edilir.

Rentgenoloji müayinə

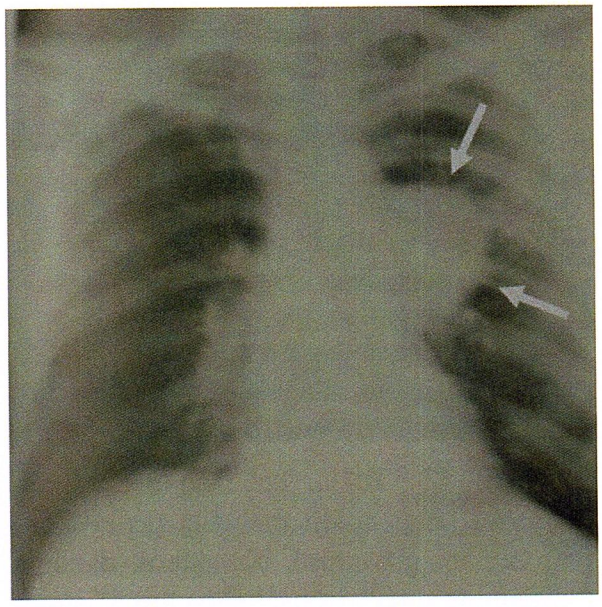
İnstrumental müayinələr içərisində xronoloji baxımdan ilk tətbiq ediləni rentgenoloji müayinə üsulu olmuşdur. Qeyd edilən müayinənin ilk tətbiq edilmə vaxtı XX əsrin əvvəllərinə təsadüf etsə də, hal-hazırda da klinik onkologiyada uğurla istifadə edilməkdə davam edir. Rentgen müayinəsi rentgen şüalarının müxtəlif sərtliyə malik toxumalardan fərqli intensivlikdə keçə bilmə qabiliyyətinə əsaslanır. Belə ki, toxuma nə qədər sərt olarsa (məsələn, sümük toxuması) rentgen şüalarının qeyd edilən strukturu keçmə qabiliyyəti bir o qədər zəif olur və əksinə. Beləliklə, rentgenoloji müayinə zamanı təsvirdə görüntü nə qədər ağ rəngə yaxın olarsa bir o qədər toxumanın sərtliyindən, nə qədər qara rəngə yaxın olarsa müvafiq toxumanın sıxlığının azlığından xəbər verir.

Sual: hansı orqanlardan inkişaf edən şişlər zamanı rentgenoloji müayinə informativ deyildir və niyə?

Şiş müəyyən bir ölçüyə çatmayanadək onun toxuma sərtliyində ciddi bir fərq ortaya çıxmadığına görə bir sıra orqanlardan və toxumalardan (məsələn, qaraciyər, dalaq, mədəaltı vəzi, yumşaq toxuma və s.) inkişaf edən şişlər zamanı rentgen əhəmiyyətli informasiya verə bilmir. Rentgenoloji olaraq toxuma sərtliyindəki fərq sərt toxumaların (məsələn, sümük toxuması) və rentgenoloji sıxlığı çox aşağı olan üzvlərin (ağciyərlərin)



Şəkil 7.1. Sol bud sümüyünün distal hissəsinin osteosarkoması. Ekstensiv sümük destruksiyası və yeni sümük formasiyası zonaları müşahidə edilir.



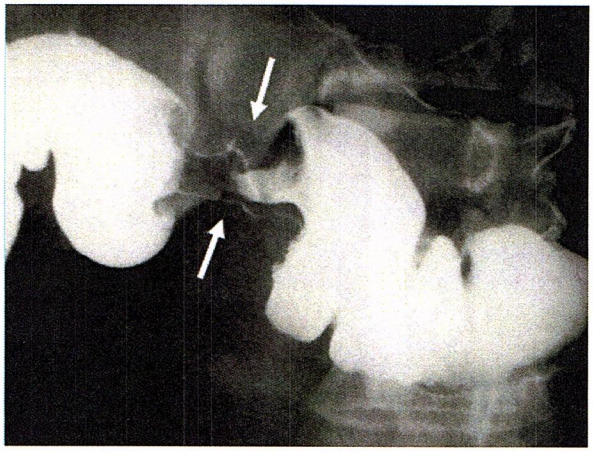
Şəkil 7.2. Sol ağciyərin mərkəzi xərçəngi (oxlar). Histologiyası: yastı hüceyrəli xərçəng.

patologiyaları zamanı asan aşkar edilə bilər (şəkil 7.1 və 7.2). Belə ki, sümüyün onkoloji patologiyaları zamanı patoloji sahə şişin toxuma atipizmi hesabına əksər hallarda hipodens (aşağı sıxlıqlı) olur deyə sərt sümük toxumasından rentgenoloji olaraq asanca seçilir. Yaxud ağciyərlərdə istənilən patoloji ocağın kölgəsi rentgeneoloji sıxlığı çox az olan ağciyərlər fonunda rahatca gözə çarpır. Odur ki, istər sümüklərin, istərsə də ağciyərlərin onkoloji patologiyaları zamanı ilk instrumental müayinə kimi məhz rentgenoloji müayinə tövsiyə edilir.

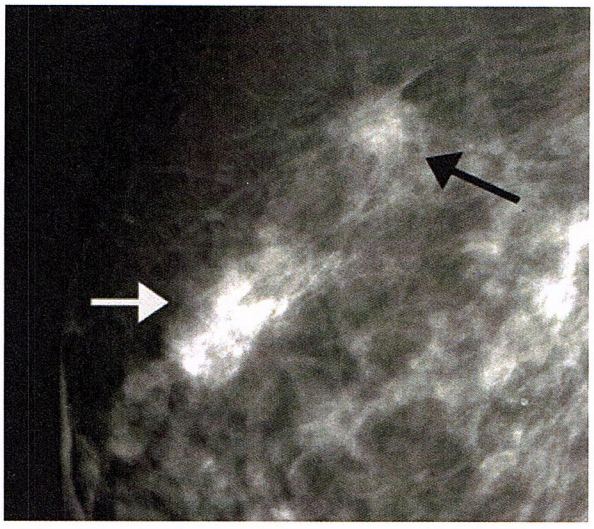
Rentgenoloji müayinənin bu gün də uğurla tətbiq edildiyi onkoloji patologiyalardan biri də bir çox borulu üzvlərin (qida borusunun, mədənin, yoğun bağırsağın və s.) və sidik-ifrazat sistemi üzvlərinin (böyrəklərin, sidik kisəsinin) bədxassəli şişləridir (Şəkil 7.3). Qeyd edilən üzvlərin onkoloji patologiyaları ya *per oral* (həzm traktı üzvlərinin onkoloji patologiyaları zamanı), yaxud intravenoz (sidik-ifrazat sistemi üzvlərinin onkopatologiyaları zamanı) kontrast verilərək aşkar edilə bilir. Bir sıra üzvlərin onkoloji patologiyalarını rentgenoloji olaraq aşkar etmək üçün invaziv olaraq üzvün (öd yollarının, damarların və s.) mənfəzinə kontrast maddə yeridilir və rentgenoloji təsvirlər alınmaqla diaqnoz qoyulur.

Rentgenoloji müayinənin geniş tətbiq edildiyi patologiyalardan biri də süd vəzi xərçəngidir. Müvafiq müayinə mammoqrafiya adlanır və süd vəzi xərçənginin diaqnostikasında müstəsna əhəmiyyətə malikdir. Qeyd edilən müayinə də normal toxumanın və onkoloji patologiyanın sıxlıq fərqlərini ortaya çıxarmaqla şiş prosesini aşkar edə bilir (Şəkil 7.4).

Rentgenoloji müayinənin diaqnostikasında müstəsna əhəmiyyətə malik olduğu patologiyalardan biri də mədənin pilorik hissəsinin xərçənginin əmələ gətirdiyi pilorostenoz və yoğun bağırsaq xərçənginin yaratdığı kəskin bağırsaq keçməzliyidir. Hər iki patologiyanın qiymətləndirilməsində rentgenoloji müayinə həlledicidir. Pilorostenoz endoskopik müayinə zamanı müşahidə edilə bilsə də, onun hansı dərəcədə (kompensasiya olun-



Şəkil 7.3. Yoğun bağırsaq xərşənginin kontrastlı rentgenoloji müayinə (irriqoskopiya) zamanı görüntüsü. Xarakterik daralma ("dişlənmiş alma", yaxud "alma özəyi" simptomu) müşahidə edilir (oxlar).



Şəkil 7.4. Süd vəzi xərçənginin (oxlar) rentgenoloji (mammoqrafik) görüntüsü. Histologiyası: invaziv duktal karsinoma.

muş, subkompensasiya olunmuş, dekompensasiya olunmuş) olması müstəsna şəkildə yalnız per oral kontrastlı rentgenoloji müayinənin vasitəsilə müəyyənləşdirilə bilir. Pilorostenozun hansı dərəcədə olmasının qiymətləndirilməsi müalicə taktikası nöqteyinəzərindən çox vacibdir və müalicə variantının seçilməsi baxımından həlledicidir. Analoji olaraq, qarın boşluğunun kontrastsız rentgenoloji müayinəsi aparılmadan kəskin bağırsaq keçməzliyi diaqnozu təsdiqlənə, yaxud inkar edilə bilmir.

Nəhayət, onkoloji xəstəliyin mərhələsinin müəyyənləşdirilməsi və beləliklə də müalicə taktikasının adekvat qurulması məqsədilə uzaq metastazın ən çox inkişaf etdiyi orqanların (qaraciyərin, ağciyərlərin) vəziyyərinin qiymətləndirilməsi çox vacibdir. Ağciyərlərdə metastazın olub-olmamasını müəyyənləşdirmək üçün ən çox və ilk növbədə tətbiq edilən müayinə məhz ağciyərlərun rentgenoloji müayinəsidir. Qeyd edilən müayinədə şübhəli proses aşkar edilərsə o zaman bu, torakal spiral KT vasitəsilə dəqiqləşdirilə bilər. Ağciyərlərin rentgenoloji müayinəsi həm də cərrahi əməliyyata gedən onkoloji xəstələrdə ağciyərlərdə digər patoloji proseslərin olub-olmaması, beləliklə də ümumi endotraxeal narkoza əks-göstərişin olub-olmaması baxımından əhəmiyyətlidir.

Beləliklə, yuxarıda qeyd edilənləri ümumiləşdirməklə yekunlaşdıra bilərik ki, rentgenoloji müayinə bir çox orqanların onkoloji patologiyaları, yaxud onkoloji patologiyalarına şübhə zamanı geniş tətbiq edilən bir müayinə üsuludur və ayrı-ayrı üzvlərin bədxassəli şişləri zamanı fərqli üsullarla aparılır:

1) Toxumanın təbii sıxlığına əsaslanaraq aparılan kontrastsız rentgenoloji müayinə (süd vəzilərinin, ağciyərlərin, sümüklərin onkoloji patologiyalarına, kəskin bağırsaq keçməzliyinə şübhə zamanı);

2) Per oral kontrast verilməklə aparılan rentgenoloji müayinə (həzm traktı üzvlərinin bədxassəli şişlərinə şübhə zamanı);

3) Venadaxili kontrast yeritməklə aparılan rentgenoloji müayinə (sidik-ifrazat sistemi üzvlərinin onkopatologiyalarına şübhə zamanı);

4) İnvaziv müdaxilə yolu ilə orqanın mənfəzinə kontrast yeritməklə aparılan rentgenoloji müayinə (perkutan transhepatik xol-

angioqrafiya, endoskopik retroqrad xolangioqrafiya zamanı, angioqrafiya zamanı).

Ultrasəs müayinəsi

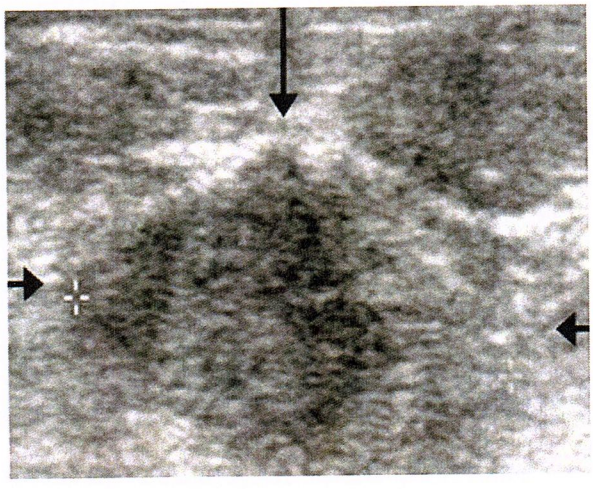
Onkoloji patologiyaların diaqnostikasında ən çox istifadə edilən instrumental müayinələrdən biri də ultrasəs müayinəsidir. Havasız parenximatoz üzvlərin, yumşaq toxumanın, limfa düyünlərinin, genitourinar sistem üzvlərinin onkoloji patologiyalarına görə tətbiq edilən ən informativ müayinələrdən biridir. Toxumalar ultrasəs dalğalarını keçirmə xüsusiyyətlərinə görə fərqlidirlər. Toxumalardan inkişaf edən şişlər də ölçülərini müəyyən həddə çatırdıqdan sonra fərqli exogenlik əldə edir, başqa sözlə, ya hipoexogen, yaxud da hiperexogen olur. Odur ki, exogenliyi fərqli olan şiş toxuması ultrasəs müayinəsi zamanı inkişaf etdiyi normal toxumadan fərqlənir və nəticədə şiş aydınca vizualizasiya oluna bilir. Qeyd etmək lazımdır ki, çox kiçik ölçülərdə (2-4 mm) şiş toxumasının exogenliyi normal toxumadan seçilə bilmədiyinə görə ultrasəs müayinəsi də bu şişləri gözdən qaçıra bilir.

Sual: süd vəzisi xərçənginə şübhə olan kök xəstələrdə niyə ultrasəs müayinəsinə deyil, rentgenoloji müayinəyə – mammoqrafiyaya üstünlük verilir?

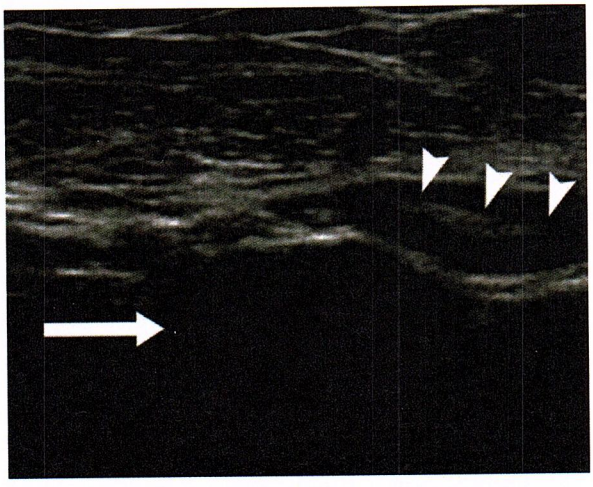
Piy toxumasının ultrasəs dalğalarını keçirmə qabiliyyəti çox zəifdir. Əksinə, rentgen şüalarının maneəsiz, rahat keçdiyi toxumalardan biri piy toxumasıdır. Odur ki, ultrasəs müayinəsinin kök xəstələrdə verdiyi məlumatlar qənatbəxş informativliyə malik olmur.

Ultrasəs müayinəsi onkoloqları bir sıra əhəmiyyətli məlumatlarla təmin edə bilir. 1) müayinə edilən orqanda şişin olub-olmaması barədə; 2) şişin ölçüsü barədə; 3) şişin konturu barədə; 4) şişin exogenliyi barədə; 5) bəzi üzvlərin (məsələn, süd vəzisinin, qalxanvari vəzinin) xərçəngi zamanı regionar limfa düyünlərinin böyüyüb-böyüməməsi barədə (Şəkil 7.5 və 7.6).

Ultrasəs müayinəsinin klinisistə verə bildiyi sadalanan məlumatların hər birinin diaqnostik əhəmiyyəti vardır. Məsələn, qeyd edilən müayinə zamanı aşkar edilən şiş törəməsinin konturunun nahamar olması şişin bədxassəli təbiətə malik olmasını düşündürür. Qaraciyərdə aşkar edilən hiperexogen törəmə qaraciyər hemangioması (şəkil 7.7), hipoexogen törəmə daha çox mədəaltı vəzi



Şəkil 7.5. Süd vəzi xərçənginin (oxlar) ultrasonoqrafik görüntüsü. Histologiyası: intraduktal karsinoma.



Şəkil 7.6. Süd vəzi xərçəngi zamanı böyümüş qoltuqaltı limfa düyünlərinin (oxlar) ultrasonoqrafik görüntüsü.

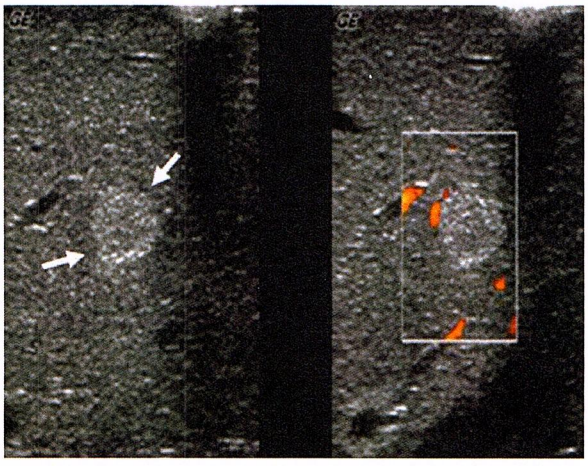
xərçənginin, limfomaların, sarkomaların metastazı, "buğa gözü" şəklində hipoexogen haşiyə ilə çevrələnmiş törəmə yoğun bağırsağın, mədənin, süd vəzi xərçənginin metastazı üçün çox xarakterikdir (şəkil 7.8).

Bədxassəli şişlərin diaqnostikası zamanı T, N və M kateqoriyalarının hər üçü barədə informasıyaların müalicə başlamamışdan əvvəl əldə edilməsi vacibdir. Beləliklə, ultrasəs müayinəsi bəzi üzvlərin bədxassəli şişləri zamanı istər T, istər N və M barədə məlumat vermə imkanına malikdir. Qeyd edilən müayinənin hansı üzvlərdə və toxumalarda şişi (T) aşkar etmə qabiliyyəti barədə yuxarıda məlumat verilmişdir. Ultrasəs müayinəsi regionar limfa düyünlərini (N) süd vəzi xərçəngi, qalxanvari vəzi xərçəngi zamanı yüksək informativliklə qiymətləndirə bilsə də, ağciyər, mədə, yoğun bağırsaq və s. kimi üzvlərin bədxassəli şişləri zamanı onları qiymətləndirmə imkanına malik deyildir. Adı çəkilən müayinə uzaq metastazların (M) ən çox müşahidə edildiyi qaraciyərdə metastazı yüksək həssaslıqla aşkar edə bildiyi halda, ağciyər metastazı barədə informasiya vermə imkanına malik deyildir.

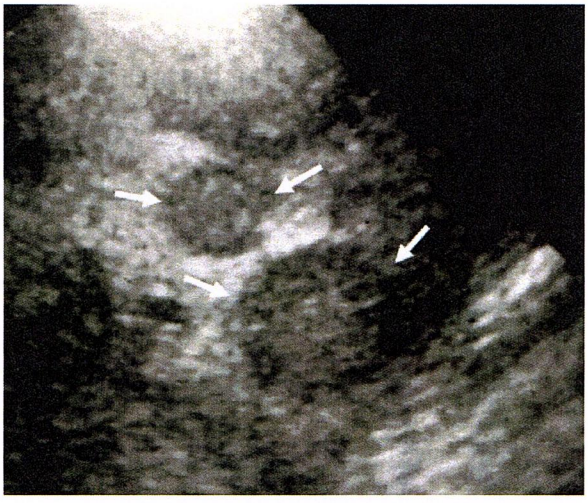
Ultrasəs müayinəsi seroz boşluqlara (plevra boşluğuna, periton boşluğuna) yığılan mayenin də aşkar edilməsində çox həssasdır. Bu məlumat müvafiq boşluqlarda yerləşən üzvlərdən inkişaf edən bədxassəli şişlərin seroz qişanın səthi boyu səpələnərək yayılmasının (peritoneal, yaxud plevral karsinomatoz) dolayı əlaməti olduğundan, konkret xəstədə müalicə üsullarının seçilməsi, müalicə taktikasının formalaşdırılması baxımından əhəmiyyətlidir.

Ultrasəs müayinəsi bəzi borulu üzvlərin mövcud şiş prosesi hesabına sıxılıb-sıxılmaması barədə də yüksək informativlik nümayiş etdirir ki, bu məlumatın alınması müalicə taktikası nöqteyi-nəzərindən çox əhəmiyyətlidir. Məsələn, sarılıq olan xəstələrdə ultrasəs müayinəsi zamanı öd yollarının genişlənməsi sarılığın obstruktiv mənşəli olduğunu təsdiq edir. Yaxud çanaq üzvlərinin bədxassəli şişləri zamanı ureter(lər)in genişlənməsi sidik axar(lar)ının şiş prosesi hesabına sıxılmasının əlamətidir və s.

Maye və toxumaların ultrasəs dalğalarını keçirmə qabiliyyətləri fərqli olduğu üçün, müvafiq orqanın kistaları ultrasəs müayinəsi vasitəsilə solid şişlərdən asanlıqla diferensiasiya edilə bilir. Nəhayət, qaraciyərdə



Şəkil 7.7. Qaraciyər hemangiomasının ultrasonoqrafik görüntüsü (oxlar). Doppler ultrasonoqrafiya zamanı (sağdakı şəkil) hiperexogen törəmənin ətrafında qidalandırıcı damarlar müşahidə edilir.

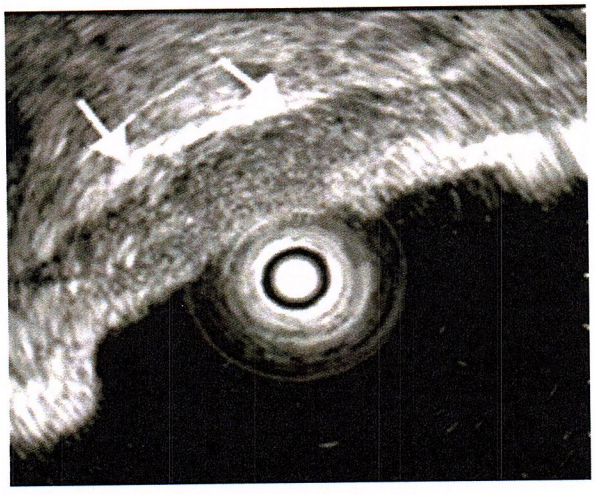


Şəkil 7.8. Mədə xərçənginin qaraciyər metastazının "buğa gözü" şəklində ultrasonoqrafik görüntüsü (oxlar).

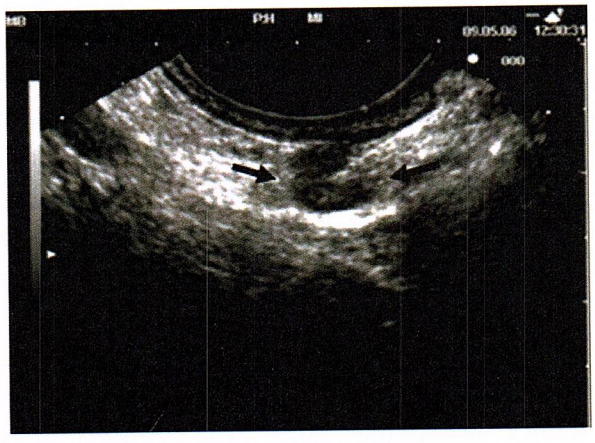
metastazın aşkar edilməsi, metastaz şübhəsi olan ocaqların qaraciyər hemangioması və kistalardan diferensiasiyası baxımından ultrasəs müayinəsi çox həssasdır, bu məsələlərin aydınlaşdırılmasında KT və MRT-dən heç də geri qalmır. Ona görə də bu törəmələrin diferensiasiyası məqsədilə ultrasəs müayinəsinin tətbiqi adekvat müayinə taktikasıdır.

Son illər borulu orqanların (həmçinin mədəaltı vəzinin) bədxassəli şişlərinin diaqnostikasında endoskopik ultrasəs (EUS) müayinəsindən də istifadə edilir. Bu müayinə endoskopun ucuna xüsusi olaraq quraşdırılmış ultrasəs qurğusunu şiş törəməsinin üzərinə qoymaqla aparılır. EUS müayinəsi borulu orqandan inkişaf edən şişin üzvün divarının hansı qatına sirayət etdiyini (o cümlədən qonşu orqana invaziyanın olub-olmamasını) dolayı olaraq qiymətləndirməklə cərrahi əməliyyat taktikasının adekvat şəkildə formalaşdırılması üçün dəyərli informasiyalarla təchiz edir. EUS müayinəsi zamanı borulu üzvlər hiper- və hipoexogen qatların növbələşməsi şəklində beş qatda görünür: selikli qişa – hiperexogen, selikli qişanın xüsusi əzələ səfhəsi – hipoexogen, selikaltı qat – hiperexogen, əzələ qişası – hipoexogen və seroz qişa (yaxud adventisiya) hiperexogen. Beləliklə, şiş olan nahiyədə neçə qatın biri-birinə qarışmasına əsasən (təbəqəli görüntünün itməsinə əsasən) prosesin hansı qişaya sirayət etməsi barədə dolayı fikir yürüdülə bilir (şəkil 7.9). Bu informasiyanın əhəmiyyətindən biri ondan ibarətdir ki, borulu üzvlərdən inkişaf edən xərçəngin selikli qişa və selikaltı qatda məhdudlaşması (T1 xərçəng) müvafiq xəstələrin travmatikliyi az olan cərrahi əməliyyat üçün seçilməsinə imkan yarada bilir. Belə ki, düz bağırsağın aşağı ampulyar hissəsinin T1 xərçəngi zamanı şişin mukozektomiya şəklində lokal ekssiziyası radikallığa xələl gətirməməklə anal sfinkterin qorunmasını da təmin edə bilir. Yaxud mədənin T1 xərçəngi olan xəstələr endoskopik, yaxud robotik qastrektomiya üçün ən yaxşı namizədlərdir.

Bundan başqa, regional limfa düyünlərinin vəziyyəti də EUS müayinəsi ilə daha dəqiq qiymətləndirilə bilir. Böyümüş limfa düyünlərindən, o cümlədən mədəaltı vəzi törəməsindən nazik iynə biopsiyası götürmək üçün endoskopik ultrasəs müayinəsi çox əlverişli bir müayinədir. Ümumiyyətlə, şişin qonşu üzvlərə münasibəti və regional limfa düyünlərinin böyüməsi baxımından EUS müayinəsi KT-dən daha informativdir (şəkil 7.10). Qeyd etmək lazımdır ki, adı çəkilən müayinənin əhəmiyyətinə və bir qayda olaraq praktikada tətbiqinə dair müxtə-



Şəkil 7.9. Mədə xərçənginin endoskopik ultrasonoqrafik görüntüsü. Şiş seroz qişayadək (oxlar) sirayət etmişdir).



Şəkil 7.10. EUS vasitəsilə vizualizasiya edilən perirektal limfa düyünü (oxlar).

lif mərkəzlərin baxışları fərqlidir. Belə ki, Qərb ölkələrində müalicə taktikasını optimal formalaşdırmaq üçün EUS müayinəsinin bir qayda olaraq aparılması tövsiyə edildiyi halda, uzaq şərq ölkələrində (Yaponiya, Koreya) qeyd edilən müayinənin əhəmiyyətinin düşünüldüyünə nisbətən daha az olduğu qənaətindədirlər.

Qeyd etmək lazımdır ki, ultrasəs müayinəsinin xəstələrdə geniş tətbiq edilməsinə əsas yaradan amillərdən biri də onun bəzi müayinələrdən fərqli olaraq, orqanizmi şüa ekspozisiyasına məruz qoymamasıdır. Beləliklə, əksər üzvlərin onkoloji xəstəliklərinin diaqnostikasında yüksək informativliklə səciyyələnən ultrasəs müayinəsinin bu üstünlüyünü də nəzərə alsaq, o zaman qeyd edilən müayinənin onkoloji paraktikada nə qədər əhəmiyyətli olduğunu təsəvvür edə bilərik. Çünki bir sıra hallarda xəstələr qısa müddət ərzində müayinədən bir neçə dəfə keçmək məcburiyyətində qalır ki, şüa ekspozisiyasının olmaması səbəbindən ehtiyac olduğu qədər xəstə bu müayinədən təhlükəsiz şəkildə keçə bilir.

Kompüter-tomoqrafiya

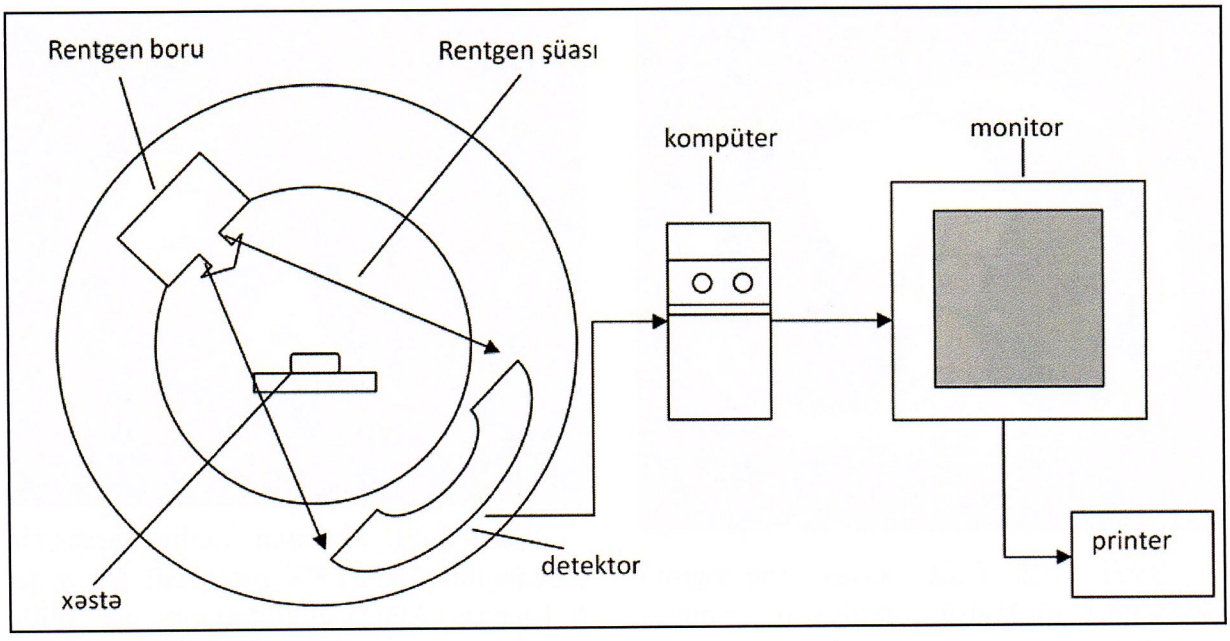
Bədxassəli şişlərin diaqnostikasında hazırkı dövrdə mühüm yer tutan müayinələrdən biri kompüter-tomoqrafiya (KT) müayinəsidir. Qeyd edilən müayinənin iş prinsipi bədənin müayinə edilən sahəsinə rentgen şüalarının verilməsi, toxumaların rentgenoloji sıxlığından asılı olaraq bədəni keçən şüaların detektor vasitəsilə tutularaq kompüter tərəfindən xüsusi proqramla analiz edilib monitorda şəkil formasına salınmasına əsaslanır (Şəkil 7.11).

KT müayinəsi zamanı detektordan alınan siqnallar xüsusi kompüter proqramı vasitəsilə analiz edildiyinə görə adı çəkilən müayinə ənənəvi rentgen müayinəsindən fərqli olaraq toxuma sıxlığını çox geniş diapazonda qiymətləndirmə imkanına malikdir. Eyni zamanda bu müayinənin toxuma sıxlığını obyektiv olaraq qiymətləndirmə imkanı vardır. KT müayinəsi toxuma sıxlığını HU *(Haunsfield Unit – Haunsfield Vahidi)* vahidi ilə ölçərək oxşar görüntülü toxumaları asanlıqla bir-birindən fərqləndirir. Bu da normal toxumaları bir-birindən və patoloji toxumadan, maye yığıntısından çox dəqiqliklə ayıra bilir. Yəni müayinə zamanı monitorda kursoru patoloji nahiyənin üzərinə qoymaqla onun sıxlığını obyektiv olaraq qiymətləndirmək mümkündür.

KT müayinəsi əksər hallarda fizikal müayinədən sonra ilk aparılan instrumental müayinə kimi yox, digər instrumental müayinələr zamanı əldə edilən məlumatlar şübhəli olduqda, yaxud konkret olmadıqda aparılır. KT müayinəsi ultrasəs müayinəsindən fərqli olaraq bütün üzvlərdən və toxumalardan – parenximatoz üzvlərdən, borulu üzvlərdən, yumşaq toxumadan, sümük toxumasından və s. inkişaf edən şişlər haqqında dərin informasiya vermə imkanına malikdir.

KT müayinəsi istər T (*tumor*), istər N (*nodulus*), istərsə də M (*metastasis*) kateqoriyalarını yüksək həssaslıqla qiymətləndirmə imkanına malikdir. O səbəbədən daxili üzvlərin bədxassəli şişləri zamanı rezektabelliyi qiymətləndirmək üçün KT müayinəsinin aparılması zəruridir.

Onkoloji xəstəliyə görə yaxud ona şübhə olarkən tətbiq edilən KT zamanı əvvəlcə kəsiklər nativ şəkildə, yəni venadaxili kontrast yeritmədən, bunun ardınca isə venadaxili kontrast yeritməklə aparılır. Bəzən şiş toxumasının sıxlığı (rentgenoloji sıxlığı) inkişaf etdiyi normal toxumadan fərqli olmadığına görə hətta müəyyən ölçüyə çatmış şiş KT vasitəsilə tutula bilmir. Əvvəlki fəsildə qeyd edildiyi kimi, şiş toxuma atipizmi ilə səciyyələnir, başqa sözlə, şiş toxumasında parenxima-stroma münasibəti normal toxumadan fərqlənir. Ona görə də şiş toxumasının vaskulyarizasiyası (damarlanması) başlanğıc götürdüyü toxumadan ciddi şəkildə fərqlənir. Yəni parenxima-stroma münasibətindən asılı

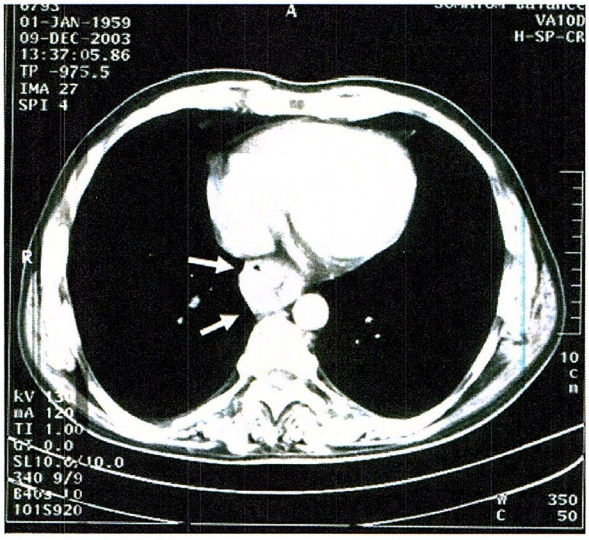


Şəkil 7.11. Kompüter tomoqrafiyanın iş prinsipini əks etdirən sxematik görüntü

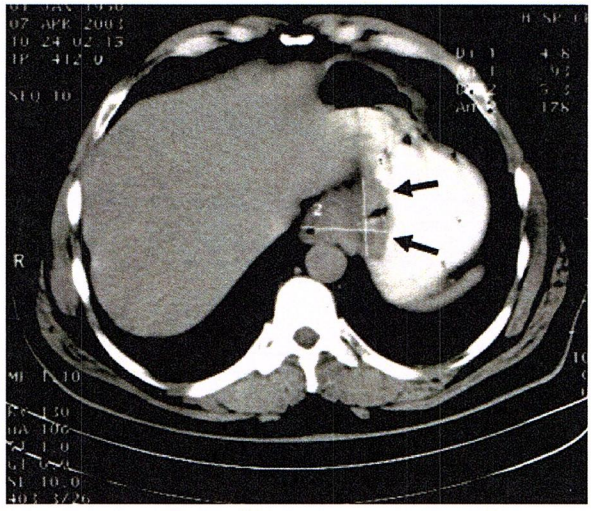
olaraq ya hipovaskulyar, ya da hipervaskulyar olur. Beləliklə, əgər şiş hipovaskulyardırsa venadaxilinə vurulan kontrast maddə şiş inkişaf etmiş üzvdən keçərkən müvafiq orqanın normal toxumasına nisbətən şiş toxuması kontrastla zəif boyanacaq və əksinə. Odur ki, venadaxili kontrastla çəkilən kəsiklərdə şiş ocağı aydınca vizualizasiya edilə bilir. Venadaxili KT-nin bu imkanları bəzən hətta bir orqandan inkişaf edən fərqli şişləri diferensiasiya etməyə belə imkan verir. Məsələn, qaraciyərin kavernoz hemangiomaslı kontrastla periferiyadan boyanmağa başlayır və kontrastlaşma zonası tədricən mərkəzə doğru artmağa başlayır. Lakin qaraciyərin birincili xərçəngi, yaxud metastatik şişləri özlərinə xas şəkildə başqa kontrastlaşdırma tərzi nümayiş etdirirlər. Yaxud, mədəaltı vəzinin ekzokrin hüceyrəli xərçəngi hipovaskulyar, endokrin hüceyrəli şişləri isə hipervaskulyar olur. Odur ki, venadaxili kontrastla aparılan KT zamanı əgər mədəaltı vəzidəki şiş toxuması normal toxuma ilə müqayisədə daha intensiv kontrastaşırsa bu endokrin şişi, əksinə olduqda isə ekzokrin hüceyrəli xərçəngi düşündürür. Venadaxili kontrastla aparılan KT həm də şişin iri damarlara münasibətini aydınlaşdırmaqla rezektabelliyi qiymətlənfirməyə imkan verir.

Qeyd edildiyi kimi, KT müayinəsi USM-dən fərqli olaraq borulu üzvlərdən inkişaf edən şişləri də aşkar etmə imkanına malikdir. KT borulu üzvlərdən inkişaf edən şişi divar qalınlaşmasına görə aşkar edə bilir. Bu zaman hansı ölşüdə şişin aşkar edilə bilməsi divarın normadakı qalınlığı ilə çox əlaqəlidir. Belə ki, qida borusu, mədə, nazık və yoğun bağırsaq kimi üzvlərin divarı normada çox qalın olmadığına görə, şiş KT zamanı nisbətən kiçik ölçülərdə aşkar edilə bilir (Şəkil 7.12 və 7.13). Lakin uşaqlığın divarı normada qalın olduğu üçün oradan inkişaf edən şiş müəyyən ölçüyə çatmayanadək KT vasitəsilə aşkar edilə bilmir. Qeyd etmək lazımdır ki, həzm traktı üzvlərindən inkişaf edən şişlərin diaqnostikasında KT *per oral* kontrastla aparılır, onsuz informativlik nümayiş etdirə bilmir.

Hüceyrələrində zəngin lipid toplanmış toxumaların rentgenoloji sıxlığı az olduğu üçün bu xüsusiyyətdən bir sıra hallarda KT zamanı şişlərin diferensial diaqnostikasında uğurla istifadə edilir. Məsələn, böyrəküstü vəzi adenomalarının hüceyrələrinin zəngin lipid toplama xüsusiyyəti vardır. Lakin feoxromositoma hüceyrələrində bu xüsusiy-



Şəkil 7.12. Qida borusu xərçənginin (oxlar) KT görüntüsü. Sirkulyar divar qalınlaşması müşahidə edilir.



Şəkil 7.13. Mədənin kardial hissəsinin xərçənginin (oxlar) KT görüntüsü. Divar qalınlaşması şəklində şiş kütləsi müşahidə edilir.

yət olmadığına görə, KT zamanı adenoma feoxromositoma ilə müqayisədə çox aşağı sıxlıqla (<20 HU) səciyyələnən görüntü nümayiş etdirir. Analoji olaraq, kista və lipoma KT zamanı hipodens görüntüdə (yəni qara rəngdə) görünür. Bu zaman patoloji proses nahiyəsində sıxlığın -40 HU-dan aşağı olduğu hal lipomanı, 20 HU-dan yüksək olduğu hal isə kistanı düşündürür. Qeyd etmək lazımdır ki, bu zaman kistanın möhtəviyyatı nə qədər qatı olarsa buna müvafiq olaraq HU-nun qiyməti də yüksəlmiş olur.

Son illər kompüter-tomoqrafiyanın istər rentgen borusunun, istərsə də detektor texnologiyasının yaxşılaşdırılması hesabına və analiz aparan kompüter proqramının təkmilləşdirilməsi sayəsində qeyd edilən müayinəyə daha sürətli və dəqiq şəkil çəkmə imkanları verilə bilmişdir. Başqa sözlə, kompüter-tomoqrafiyanın yeni nəsli – *spiral kompüter tomoqrafiya* yaradılmışdır. Ənənəvi kompüter-tomoqrafiya zamanı hər kəsiyin çəkilməsi üçün 16-20 san zaman tələb olunduğundan təxminən 20-24 kəsiklik torakal KT zamanı 5-6 dəqiqəyədək davam edən vaxt tələb olunur. Bu qədər vaxt ərzində xəstə 90-100 dəfə nəfəs aldığından ağciyər, diafraqmaaltı sahələr və orqanlar da müayinə müddədində 90-100 dəfə diafraqma ilə birlikdə hərəkət edir. Xəstənin diafraqmanın ekskursiyasını dayandırması məqsədilə 5-6 dəqiqə tənəffüsünü saxlaması qeyri-mümkün olduğundan hər kəsik zamanı xəstə 5-6 dəfə nəfəs alma məcburiyyətində qalır. Nəticədə hazırda kəsilməli olan müstəvi də diafraqma ilə birlikdə o tərəf bu tərəfə hərəkət etdiyindən patoloji ocaq kəsik xəttindən yayınır və nəticədə tutula bilmir. Lakin, spiral KT-nin yaradılması və klinik praktikada tətbiqi bu çatışmazlıqları aradan götürə bildi.

Çünki spiral KT zamanı xəstədən bir neçə saniyə ərzində nəfəsini saxlaması xahiş olunur və bu müddət ərzində cihaz spiral şəklində rentgen ekspozisiyası aparmaqla informasiyanı çətinliksiz əldə edə bilir. Odur ki, ağciyərlərdə birincili şiş və metastaz axtararkən spiral KT aparılmalıdır. Bundan başqa, diafraqmanın ekskursiyası zamanı onunla birlikdə hərəkət edən sahələrin (diafraqmaaltı sahə) və üzvlərin (qaraciyərin, dalağın) də patologiyalarına görə KT müayinəsi aparılarkən onun spiral rejimindən istifadə edilməlidir. Əks təqdirdə KT müayinəsinin əhəmiyyəti qaneedici olmur.

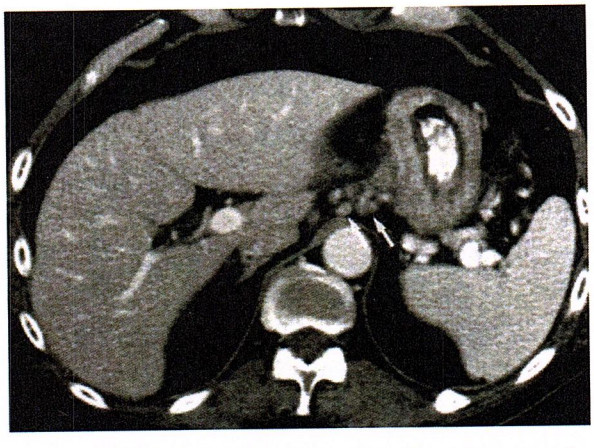
KT birincili şiş barədə yüksək informativliklə məlumat vermə imkanına malikdir. Bu zaman şişin konkret olaraq hansı üzvdən inkişaf etməsi, qonşu anatomik strukturlara

münasibəti, beləliklə də lokal olaraq rezektabel olub-olmaması baxımından klinisistə lazım olan məlumatları vermə imkanına malikdir.

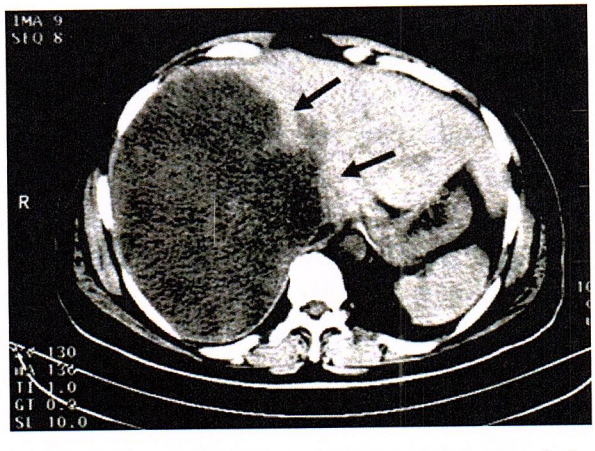
KT bədxassəli şişlər zamanı, xüsusilə daxili orqanların bədxassəli şişləri zamanı regionar limfa düyünlərinin vəziyyətinin qiymətləndirilməsində çox əhəmiyyətli bir müayinədir. Çünki limfa düyünlərinin böyüyüb-böyüməməsi, böyümüşdürsə tək-tək böyüməsi, yoxsa konqlomerat şəklində olması bədxassəli şişin mərhələsini şərtləndirən əsas parametrlərdən biri olduğu üçün müalicə taktikasının seçilməsinə sərbəst şəkildə təsir edə bilir. Qeyd etmək lazımdır ki, bir sıra üzvlərin (baş-boyun üzvlərinin, süd vəzisinin) bədxassəli şişləri zamanı regionar limfa düyünlərinin vəziyyətinin qiymətləndirilməsində ultrasəs müayinəsi informativ olsa da, daxili üzvlərin (ağciyərlərin, mədənin, mədəaltı vəzin və s.) bədxassəli şişləri zamanı regionar limfa düyünlərinin vəziyyətinin qiymətləndirilməsində informativlik nümayiş etdirə bilmir. Sonuncu halda limfa düyünlərinin vəziyyətinin qiymətləndirilməsində KT kifayət qədər informativdir (Şəkil 7.14) və o səbəbdən də cərrahi əməliyyat planlaşdırılan müvafiq xəstələrdə rutun qaydada aparılmalıdır.

Uzaq orqanlarda metastazın olub-olmamasının qiymətləndirilməsində KT informativ müayinədir (Şəkil 7.15). Xüsusilə ağciyər metastazlarının axtarılmasında adı çəkilən müayinənin müstəsna əhəmiyyəti vardır. Çünki rentgenoloji müayinə ağciyərlərdə kiçik ölçülü metastazları aşkar etməkdə yüksək həssaslıq nümayiş etdirə bilmir, havalı orqan olduğuna görə ultrasəslə müayinə edilə bilmir və nəhayət informativliyinin olmaması səbəbindən ağciyərlərin müayinəsində maqnit-rezonans tətbiq edilə bilmir. Qeyd etmək lazımdır ki, ağciyər patologiyalarının qiymətləndirilməsində spiral KT-dən istifadə edilir və qeyd edilən müayinə yüksək informativliyə malikdir.

KT seroz boşluqlara (plevra boşluğuna, periton boşluğuna) mayenin yığılmasını (plevral effuziyanı, assiti) qiymətləndirmə baxımından da dəyərli bir müayinədir. Qeyd edilən əlamətlərin mövcudluğu bədxassəli şişin mərhələsinin qiymətləndirilməsi və müalicə strategiyasının daha dəqiq qurulması baxımından çox əhəmiyyətlidir. Belə ki, ağciyər xərçəngi təsdiq edilmiş xəstədə plevral effuzuyanın görünməsi dolayı olaraq xərçəngin plevra səthi boyu karsinomatoz verməsinin, yaxud periton boşluğu üzvlərinin hər hansı bi-



Şəkil 7.14. Mədə xərçəngi zamanı böyümüş regional limfa düyünlərinin (oxlar) kompüter-tomoqrafik görüntüsü. Limfa düyünləri bir-biri ilə və ətraf anatomik strukturlarla yapışmamışdır.



Şəkil 7.15. Yoğun bağırsaq xərçənginin qaraciyərə metastazının kompüter-tomoqrafik görüntüsü (oxlar).

rinin xərçəngi diaqnozu təsdiqlənmiş xəstədə assitin müşahidə edilməsi dolayı olaraq peritoneal karsinomatozun olmasını göstərir. Qeyd edildiyi kimi, istər plevral effuziyanın, istərsə də assitin çox cüzi miqdarının belə aşkar edilməsində KT çox həssasdır.

Nəhayət KT barədə yekun olaraq onu demək lazımdır ki, KT müalicə taktikası seçilməmişdən əvvəl bədxassəli şişin cTNM mərhələsini qiymətləndirməyə imkan verən informativ bir müayinədir.

KT-nin əsas çatışmazlığı ondan ibarətdir ki, qeyd edilən müayinə zamanı xəstənin intensiv rentgen şüası ekspozisiyasına məruz qalması ehtiyac olduğu halda onun təkrar-təkrar aparılmasına əngəl yaradır.

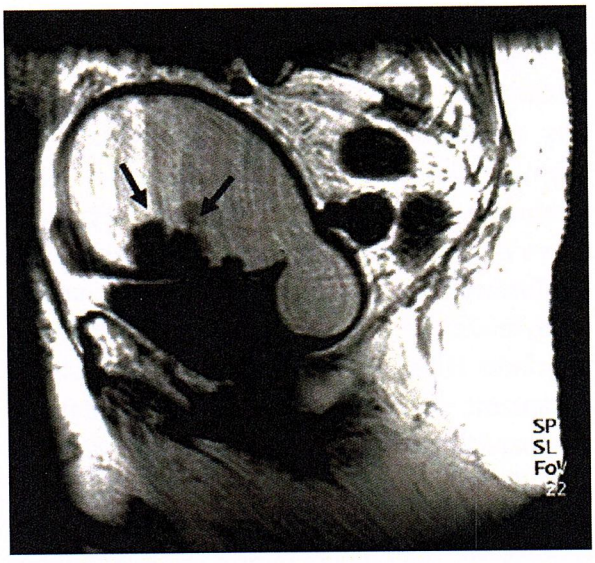
Maqnit-rezonans tomoqrafiya

Maqnit-rezonans tomoqrafiyanın (MRT) iş prinsipi yüksək intensivlikli eksternal maqnit sahəsi altında orqanizmin toxumalarındakı hidrogen atomlarının maqnit xüsusiyyətlərində baş verən dəyişikliklərdən alınan siqnalların qəbuledici sarğac tərəfindən tutulub xüsusi kompüter proqramının köməkliyi ilə şəkilə çevrilməsinə əsaslanır. KT zamanı siqnalın intensivliyi toxuma sərtliyindən, USM zamanı toxumanın exogenliyindən asılı olduğu halda, MRT zamanı siqnal intensivliyinin asılı olduğu amillər çöxsaylı və qarşılıqlı təsir baxımından mürəkkəbdir. MRT zamanı siqnal intensivliyi ilk növbədə toxumalardakı hidrogen atomunun sıxlığından asılıdır. İkincisi, hidrogen atomunun kimyəvi mühiti, başqa sözlə sərbəst suda, yoxsa yağların tərkibində olması siqnal intensivliyinə ciddi təsir edən amildir. Mayenin durgun, yaxud qan damarlarının içərisində olması (hərəkət baxımından) siqnal intensivliyini şərtləndirən faktorlardan biridir.

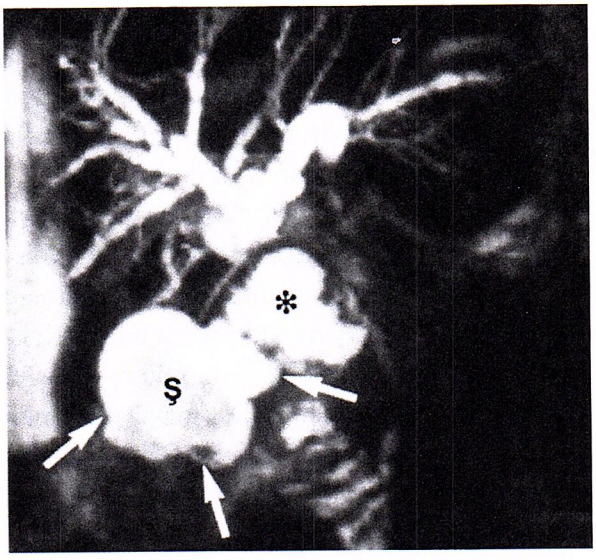
Maqnit-rezonans tomoqrafiyanın əksər lokalizasiyalar üzrə T, N və M kateqoriyaları baxımıdan informativliyi ən azından KT-ninki qədər vardır. KT-dən fərqli olaraq MRT ağciyərlərin diaqnostikasında istifadə edilə bilmir. Divarı qalın olan üzvlərin (məsələn, uşaqlığın) onkoloji patologiyalarının aşkar edilməsində MRT KT ilə müqayisədə daha həssasdır (Şəkil 7.16). Ayrı-ayrı patologiyaların atomar tərkibi fərqli olduğundan MRT-nin patologiyaları diferensiasiya etmək qabiliyyəti daha yüksəkdir. Bu işdə MRT-nin dəyərini artıran amillərdən biri də ondan ibarətdir ki, qeyd edilən müayinənin rejimləri çoxdur və diferensiasiya edilməli olan patologiyalar bir rejimdə oxşar görüntü yaradırlarsa, MRT-nin digər rejimində fərqli görünürlər.

MRT-nin qeyd edilidiyi kimi, bir neçə rejimi vardır ki, bunlar adı çəkilən müayinənin informativliyini müqayisə edilməz qədər yüksəldir. Radiotezlik impulsunun müddətindən, amplitudundan və s. asılı olaraq bir sıra rejimlərdə kəsiklər hazırlana bilir. 1) *T1-çəkili rejim* anatomik təsvir üçün çox informativdir, patologiyaları qiymətləndirmə baxımından həssas deyildir; 2) *T2-çəkili rejim* patologiyanın aşkar edilməsində həssasdır; 3) *Fat Supression rejimi* (yağların söndürülməsi rejimi) yağ çox olan mühitdə (məsələn, orbitada, sümük iliyində və s.) patologiyanı aşkar etmək və qiymətləndirmək üçün yağlardan gələn siqnalların söndürülməsi ilə səciyyələnən kəsiklərdir; 4) *STİR* (short T1-inverted recovery) bu rejim ödem və infiltrasiya kimi sümük iliyi patologiyalarının təsvirini çox yaxşı üzə çıxarır; 5) *FLAİR* (fluid-attenuated inversion recovery) əsasən beyin müayinəsində çox əhəmiyyətli müayinədir.

Obstruktiv sarılıqla səciyyələnən öd yolları patologiyalarında aparıla bilən MRT-xolangioqrafiya bu məqsədlə istifadə edilən ERXPQ (endoskopik retroqrad xolangiopankreatikoqrafiya) və PTX (perkutan transhepatik xolangioqrafiya) kimi invaziv müayinələrin diaqnostik məqsədlə tətbiqini praktik fəaliyyətdə demək olar ki, sıxışdırıb çıxarmışdır. Odur ki, öd yollarının və mədəaltı vəzinin xərçəngi zamanı T, N, M kateqoriyaları ilə yanaşı öd yollarında obstruksiyanın olub-olmaması, biliar blokun səbəbi və səviy-



Şəkil 7.16. Uşaqlıq cisminin ön divarının xərçənginin T1-çəkili MR görüntüsü. Aşağı siqnal intensivliyi olan şiş polip şəklində mənfəzə qabarır, çoxpaylı quruluşa malikdir (oxlar).



Şəkil 7.17. Obstruktiv sarılıq zamanı MR-xolangioqrafiya. Biliar obstruksiyanın səbəbi öd kisəsi xərçəngi (Ş) hesabına metastatik böyümüş limfa düyünləridir (*).

yəsi barədə dolğun məlumatlar verə bildiyinə görə MRT KT ilə müqayisədə daha çox istifadə edilən müayinədir (Şəkil 7.17).

MRT-nin venadaxili kontrastla aparılması bir sıra patologiyaların aşkar edilməsində qeyd edilən müayinənin həssaslığını artırır. Bu məqsədlə istifadə edilən Gadolinum (Gd) T1 kəsiklərinin siqnal intensivliyini artırır və orqanizm üçün çox toksik olduğuna görə dietilentriaminpentaasetat turşusu (DTPT) ilə birləşdirilərək Gd-DTPT şəklində istifadə edilir. Gadolin əsasən bir sıra yumşaq toxumadan və sinir toxumasından inkişaf edən şişlərin diaqnostikasında istifadə edilir.

MRT-nin üstünlüklərindən biri də qeyd edilən müayinə zamanı xəstənin şüa ekspozisiyasına məruz qalmamasıdır. Metal yad cismi olan xəstələrdə MRT-nin aparıla bilməməsi onun çatışmazlığıdır. MRT-nin çatışmazlıqlarından biri də ağciyərlərin adı çəkilən üsulla müayinə edilə bilməməsidir. O səbəbdən döş boşluğunda yerləşən üzvlərdən inkişaf etmiş bir sıra bədxassəli şişlərin diaqnostikasında ağciyərlərin də vəziyyətinin qiymətləndirilməsi vacib olduğu üçün KT, yoxsa MRT arasında seçim edərkən məhz sonuncu arqument baxımından KT-nin aparılmasına üstünlük verilir. Bir çox şişlərin diaqnostikasında MRT ilə müqayisədə KT-yə üstünlüyün verilməsini şərtləndirən amillərdən biri də ondan ibarətdir ki, dünyanın hər yerində onkoloq-cərrahların çoxu şişin rezektabelliyini qiymətləndirmə baxımından KT şəkillərini şərh edə bildikləri halda MRT şəkillərinin interpretasiyasında ciddi çətinlik çəkirlər.

Ssintiqrafiya

Ssintiqrafiya qamma şüalar emissiya edən maddələrin orqanizmə yeridilməsindən sonra alınan şüalar hesabına şəklin çəkilməsi ilə aparılan müayinəyə deyilir. Bu məqsədlə klinik praktikada ən çox istifadə edilən radionuklid texnesiumdur (^{99m}Tc). Digər çox istifadə edilən radionuklidlərə qallium-sitrat (^{67}Ga), tallium (^{201}Tl), indium (^{111}In) və yoddur (^{131}I) aiddir.

Qeyd edilən müayinə zamanı adı çıkilən radionuklidlər müəyyən orqanlara, yaxud toxumalara affiniteti olan maddələrə bağlanmaqla yeridilir. Məsələn, kolloid kükürd retikuloendotelial hüceyrələr tərəfindən aktiv

tutulduğuna görə adı çəkilən maddəyə bağlanmış radionuklid nəticədə qaraciyər və dalaqda çox toplanır və o səbəbdən də adı çəkilən üzvlərin diaqnostikasında məhz kolloid kükürdlə aparılan ssintoqrafiyadan istifadə edilir və s.

Radionuklid müayinə zamanı üzvlərdə və toxumalarda toplanmış radionukliddən emissiya olunan qamma şüalar qamma kamera tərəfindən tutulur, qamma kamera onları elektrik siqnallarına çevirib kompüterə ötürür, kompüterdə analiz edilərək təsvir şəklində monitora verilir (Şəkil 7.18). Beləliklə, patoloji toxumadan intensiv siqnallar əldə edildiyinə görə isti ocaq şəklində görüntü yaranır.

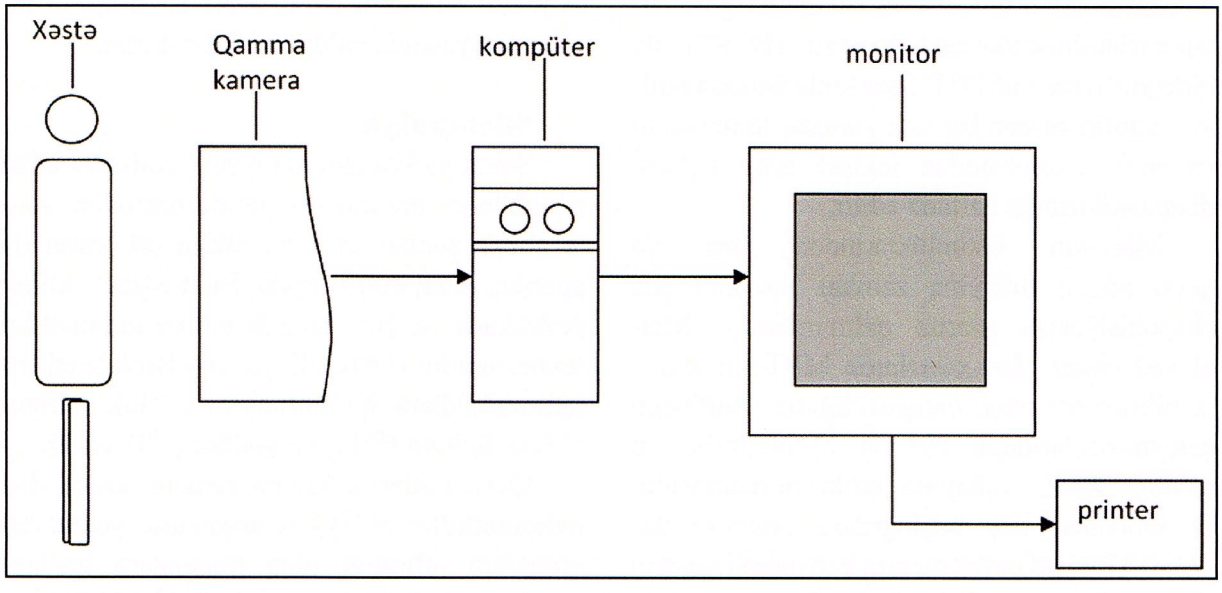
Ssintoqrafiyanın digər müayinələrdən üstünlüyü ondan ibarətdir ki, ehtiyac olan xəstələrdə gizli metastazların araşdırılması baxımından çoxsaylı sümüklərdən ibarət skeletin tamamən bir müayinə ilə yoxlanmasına imkan verir (Şəkil 7.19).

Ssintiqrafiya patoloji ocağın vizualizasiya edilməsində çox həssas olsa da, spesifikliyinin az olması qeyd edilən müayinənin çatışmazlıqlarından biridir. Qamma şüalarının təsirinə məruz qalma və radioaktiv maddənin daşınmasındakı əlavə qayğılar adı çəkilən müayinənin çatışmazlıqlarının digər qismidir.

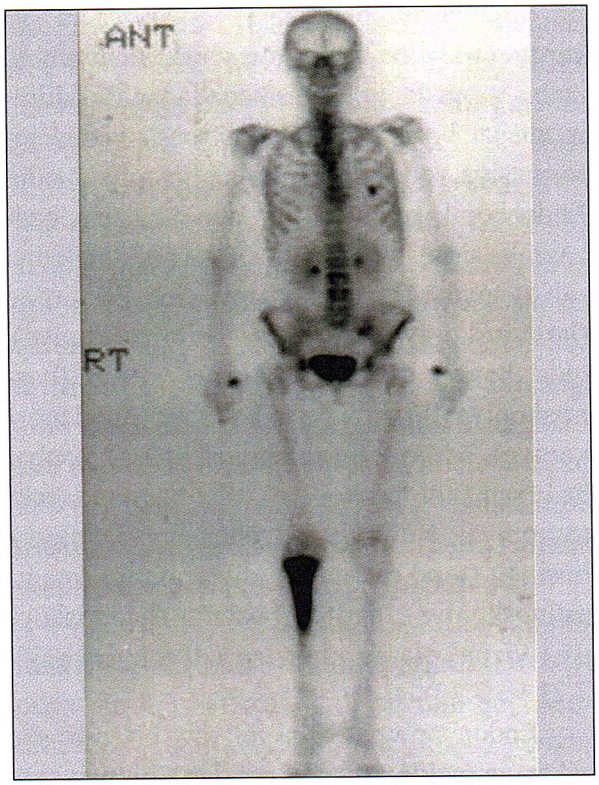
Pozitron emission tomoqrafiya

Pozitron emission tomoqrafiya (PET) pozitron emissiya edən izotoplarla nişanlanmış maddələrin orqanizmə yeridilməsi hesabına emissiya edilən pozitronların detektor tərəfindən tutularaq onun elektrik siqnallarına və nəhayət xüsusi proqramı olan kompüter tərəfindən şəklə çevrilməsi ilə səciyyələnən bir müayinədir. PET-in iş prinsipi ssintoqrafiyanı xatırladır. Bu müayinənin aparılması məqsədilə orqanizmə yeritmək üçün ^{18}F-lə nişanlanmış qlükozadan istifadə edilir. Qlükoza inyeksiya edildikdən sonra hüceyrələr tərəfindən ehtiyaclarına uyğun şəkildə qandan tutulurlar. Bədxassəli şiş hüceyrələrində metabolizm çox intensiv getdiyi üçün normal hüceyrələrlə müqayisədə nişanlanmış qlükozanı dəfələrlə çox mənimsəyirlər. Beləliklə, hüceyrələrə daxil olmuş nişanlanmış qlükozanın ^{18}F tərəfindən pozitronlar emissiya edilir. Hansı nahiyədən çox siqnal gələrsə (isti ocaq) bu intensiv metabolizmə, başqa sözlə bədxassəli prosesə işarə verir (Şəkil 7.20).

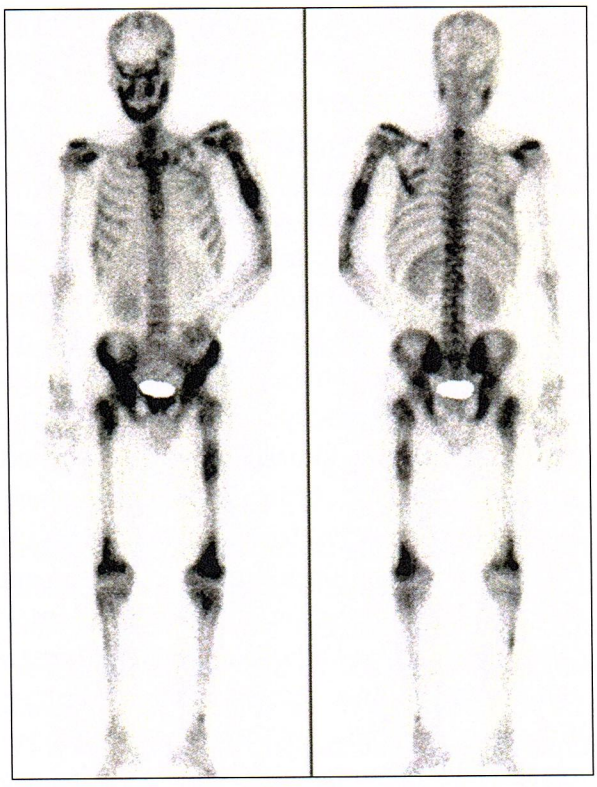
Qeyd edilən müayinə biopsiya götürülə bilməyən nahiyələrdən inkişaf edən prosesin xoşxassəli, yaxud bədxassəli olmasının diferensiasiyasında, bədxassəli şişi olan xəstələrdə böyümüş limfa düyünlərinin metastatik olub-olmamasının qiymətləndirilməsində, KT



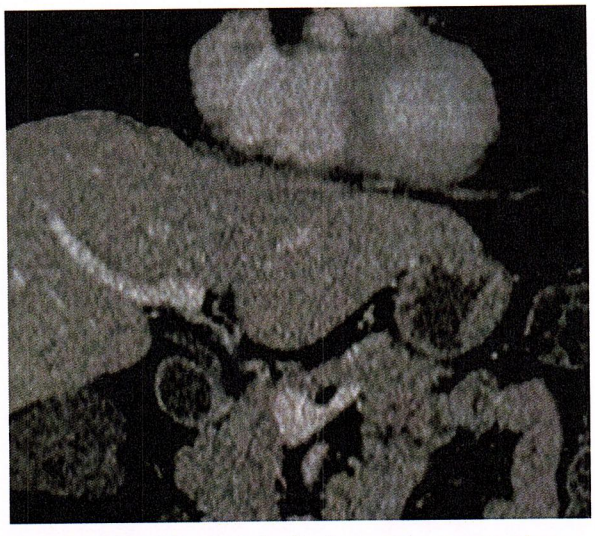
Şəkil 7.18. Scintiqrafiyanən iş prinsipini əks etdirən sxematik görüntü.



Şəkil 7.19. A. Sağ qamış sümüyünün birincili limfomasının ssintiqrafik görüntüsü (^{99}Tc izotopu ilə). Hər iki əldə degenerativ dəyişiklik və sol qabırğaların birində köhnə sınıq ocağı da müşahidə edilir. Mieloma ocağı ^{99}Tc izotopunu intensiv tutma qabiliyyətinə malik olmadığı üçün istisna olunur.



Şəkil 7.19. B. Ssintiqrafiya zamanı (^{99}Tc izotopu ilə) gicgah, çənə, hər iki kürək, sol bazu sümüklərində, qabırğalarda, fəqərələrdə, çanaq, bud və qamış sümüklərində çoxsaylı metastatik zədələnmələr.



Şəkil 7.20. A. Mədəaltı vəzi xərçəngi xəstələrin 10%-də hətta 2.0 sm-dən böyük ölçüdə belə, venadaxili kontrastlı KT zamanı normal mədəaltı vəzi parenximasından fərqləndirilə bilmir.



Şəkil 7.20. B. Həmin xəstədə ^{18}F izotopu ilə nişanlanmış qlükoza ilə aparılan PET zamanı mədəaltı vəzi başında xərçəngə xas yüksək hipermetabolizm zonası müşahidə edilir (ox).

xəstələrin vaxtında aşkar edilməsinə imkan yarada bilər. Odur ki, təcrübəli həkimlər aşkar qanitirməsi olmayan xəstədə dəmir defisitli anemiya varsa, ilk növbədə həzm traktından gizli qanitirmə ocağının axtarılması üçün adekvat müayinələr (nəcisin gizli qanitirməyə görə analizi, ezofaqoqastroduodenoskopiya, koloniskopiya) aparırlar.

Sual: dəmir defisitli anemiyanın səbəbi axtarılarkən niyə digər borulu orqanlardan deyil, məhz həzm traktından gizli qanitirmənin olub-olmaması aydınlaşdırılmalıdır?

Çünki digər borulu orqanlardakı qanitirmədən fərqli olaraq həzm traktı üzvlərindən baş verən qanaxma nəcisin rəngini dəyişməyə və uzun müddət diqqət çəkməyə bilər. Bir sıra hallarda belə xəstələri həkimə aparan ilk simptomlar məhz anemiyanın səbəb olduğu əlamətlər olur. Təəssüf ki, bəzi hallarda bu, xəstəliyin rezektabel dövrdə tutulması üçün siqnal verən, lakin lazımi qədər qiymətləndirilə bilməyən (istər xəstə, istərsə də həkim tərəfindən) yeganə əlaməti və xəstənin faydalana bilmədiyi şansı olmuş olur.

Qanın ümumi analizi sümük iliyi funksiyasının qiymətləndirilməsi və onun onkodə onun əhəmiyyəti son illər inkişaf etdirilmiş bir sıra yeni testlər hesabına azalmışdır. Buna baxmayaraq hələ də bir sıra xəstəliklərin diaqnostikasında əhəmiyyətli müayinə kimi qalmaqda davam edir. Bir sıra onkoloji xəstəliklər zamanı – Hodgkin xəstəliyi, mədə xərçəngi, kolorektal xərçəng, süd vəzisi xərçəngi, böyrək xərçəngi və s. zamanı EÇS-in yüksəlməsinin pis proqnozla müşayiət olunduğu bir sıra tədqiqatlarla təsdiq edilmişdir. Solid şişi olan xəstələrdə EÇS-in 100mm/saatdan yüksək olması, qeyri-spesifik olsa da əksər hallarda uzaq metastazların mövcudluğunun göstəricisidir. Hodgkin xəstəliyi zamanı müalicədən sonra EÇS-in yüksəlməsi, yaxud düşməməsi xəstəliyin erkən residivini düşündürür. Bütün bunlara baxmayaraq, Hodgkin xəstəliyi zamanı yüksəlmiş EÇS əsas meyar kimi götürülməməlidir.

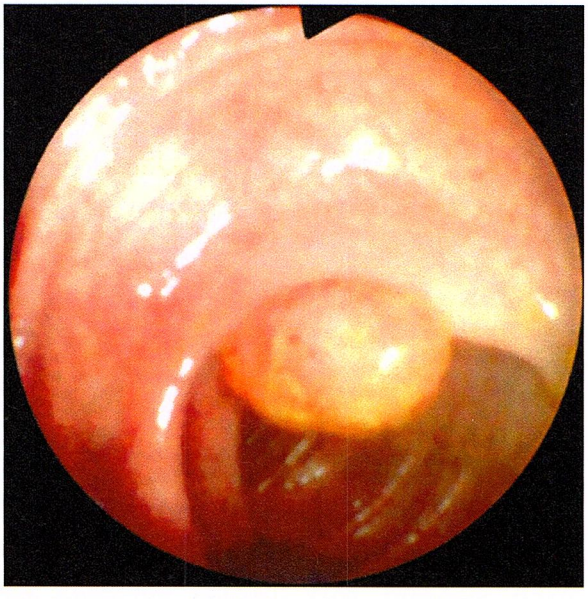
Qanın biokimyəvi analizi təkcə bəzi üzvlərin (qaraciyər, böyrək və s.) funksiyalarının qiymətləndirilməsi, yanaşı xəstəliklərin mövcud olub-olmamasının aydınlaşdırması baxımından deyil, həm də bəzən, dolayı olaraq, onkoloji xəstəliyin diferensial diaqnostikasında əhəmiyyətli rol oynayır. Məsələn, obstruktiv sarılıqlı xəstədə bilirubin səviyyəsinin çox yüksək rəqəmlərə (400-500 mkmol/l) çatması dolayı olaraq onu göstərir ki, biliar blokun

ni effektiv məhv edə bilməsinin göstəricisidir.

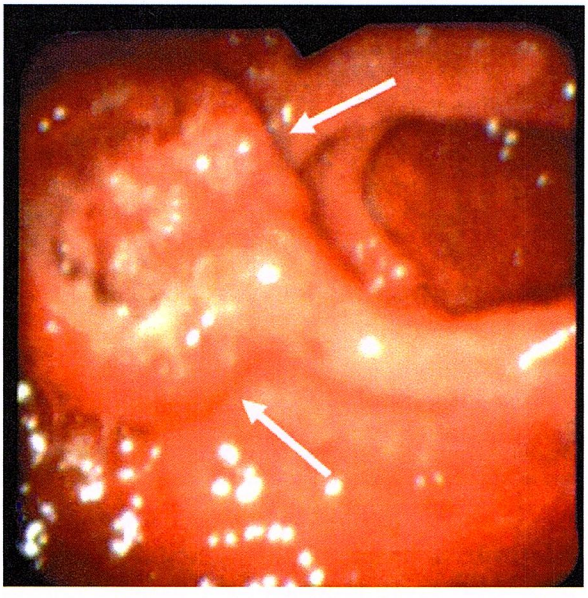
Endoskopiya

Endoskopiya boşluqlara və ya boru-

Endoskopik müayinənin üstünlüklərindən biri də prosesi xoşxassəli mərhələdə aşkar etdikdə onu ekssiziya edib götürməklə gələcək-



Şəkil 7.21. Yoğun bağırsağın adenomatoz polipinin endoskopik görüntüsü.



Şəkil 7.22. Mədə xərçənginin (oxlar) endoskopik görüntüsü (Bormann II).

səbəbini xoledoxolitiaz deyil, pankreatobiliar zonanın bədxassəli şişləri (mədəaltı vəzi başı xərçəngi, öd yollarının xərçəngi) təşkil edir. Bununla yanaşı, biokimyəvi müayinə bəzən şişin gecikmiş mərhələdə olması barədə şübhələndirən və onkoloji xəstəliyin xəstəni nə dərəcədə üzdüyünü qiymətləndirən bir vasitə kimi istifadə edilə bilir. Məsələn, ağciyər xərçəngi olan xəstələrdə qələvi-fosfataza fermentinin titrinin yüksək olması sümük metastazlarının mövcudluğu ehtimalını düşündürən və müvafiq məsələnin aydınlaşdırılması üçün adekvat müayinələrin aparılmasına ehtiyac duyuran bir tapıntıdır. Odur ki, onkoloji xəstələrdə müxtəlif diapazonlu biokimyəvi müayinənin aparılmasına həmişə ehtiyac yarana bilir. Biokimyəvi müayinə həm də parenteral qidalanma aparılan xəstələrdə infuziyanın xarakterini tənzimləmək baxımından əhəmiyyətli bir üsuldur.

Qan plazmasında şiş antigenlərinin təyini

Bəzi bədxassəli şiş toxuması müəyyən xarakterik zülal təbiətli maddələr – şiş antigenləri sintez edirlər ki, onların qan plazmasında aşkar edilməsi müvafiq şiş toxumasının mövcudluğu barədə şübhə yaradır. Odur ki, müvafiq şiş antigenlərinin qan plazmasında təyin edilməsi bir sıra hallarda diaqnostika və müalicə taktikası baxımından əhəmiyyət kəsb edir. Diaqnostika üçün əhəmiyyətli olan ideal şiş markerləri aşağıdakı şərtlərə cavab verməlidir:

1. Şiş antigeni yalnız konkret bir şiş toxuması tərəfindən hasil edilsin, başqa sözlə spesifik olsun. Amma bu şərti şiş antigenlərin böyük əksəriyyəri qarşılaya bilmir. Misal üçün teratoma olan xəstələrdə xəstələrin 75%-də α-fetoprotein (AFP) və insan xorionik qonadotropin (HCG) titri yüksəkdir. Bununla yanaşı, hepatosellular karsinomalı xəstələrin əksəriyyətində qan plazmasında AFP, xoriokarsinomalı xəstələrin hamısında isə HCG titri kəskin yüksəlir. Əlavə olaraq, hamilə qadınlarda və xroniki qaraciyər xəstəliyi olanlarda da qan plazmasında AFP titri yüksək olur. CEA antigeni və turş fosfataza da şiş markerləri kimi çox zəif diaqnostik əhəmiyyətə malikdir. CEA antigeni nəinki bir çox lokalizasiyalı adenokarsinomalar zamanı, həmçinin xroniki iltihab xəstəliklər, xronik bronxit, obstruktiv sarılıq zamanı da əhəmiyyətli dərəcədə yüksəlir;

2. Şiş antigeninin titrini dəqiq təyin etmək praktik fəaliyyətdə asan olsun. Həssas radioimmunoanaliz üsulunun icad edilməsi və praktik fəaliyyətdə tətbiqi bəzi antigenlərin – AFP-nin, HCG-nin və s. müvafiq şişlərin diaqnostikasında bir qayda olaraq tətbiqinə imkan yaratdı. Bir sıra hormonların, məsələn antidiuretik hormonun (ADH) klinik praktikada dəqiq analizi son dərəcə çətin bir məsələ olaraq qalır;

3. Şiş antigeninin titri residiv və metastatik proseslərdə yüksəlsin. Şiş antigeninin təyininin əsas məqsədlərindən biri də residiv və metastazı daha erkən dövrdə aşkar etməkdir. Əgər birincili şiş toxuması tərəfindən şiş antigeni hazırlanırsa, o zaman marker-neqativ residivin, yaxud metastazın inkişafı nadir hadisədir. Əksinə, bir sıra hallarda birincili şiş ocağı müvafiq şiş antigeni hasil etmir və ona görə də nəzarət dövründə qeyd edilən antigenin titrinin təyininin heç bir klinik əhəmiyyəti olmur;

4. Şiş antigeni ucuz və skrining üçün kifayət qədər həssas olsun. Şiş antigenlərinin təyininin bir diaqnostik vasitə kimi əsas üstünlüklərindən biri ondan ibarətdir ki, skrininq zamanı asanlıqla istifadə edilə bilir. Odur ki, müvafiq analizin ucuz və həssas olması onun skrininq məqsədilə dəyərini daha da artırmış olur;

5. Şiş antigenini hazırlayan şiş müalicəyə yatımlı olsun. Əgər şiş toxumasının residivi, yaxud metastazı müalicəyə tabe olan deyilsə o zaman şiş antigeninin təyininin heç bir klinik əhəmiyyəti qalmır. Məsələn, mədəaltı vəzi xərçənginin residivinin, ya-

xud metastazının təzahürü tez aşkar edilsə də kurativ müalicə nadir hallarda mümkün olur. Odur ki, müvafiq xəstələrdə şiş antigenlərinin titrinin yüksəlməsi yalnız məlumat baxımından əhəmiyyət kəsb edir. Lakin teratomaya görə radikal cərrahi əməliyyat aparılmış xəstələrdə kontrol müayinə zamanı HCG və ya /AFP titrinin yüksəlməsi xəstənin hərtərəfli yoxlanmasına əsas verir. Çünki bu halda xəstələrin müalicə şansı hələ də qalır.

Hazırda klinik onkologiyada bir sıra şiş antigenlərinin titrinin təyini diaqnostik və proqnostik məqsədlə istifadə edilir. Klinik onkologiyada aşağıdakı şiş antigenlərinin təyini bir sıra hallarda diaqnostik, yaxud proqnostik əhəmiyyət kəsb edir.

Alfa fetoprotein: AFP bətndaxili inkişaf dövründə qan plazma zülalarının əsas komponentini təşkil edən və ölçü baxımından albumin molekulu ilə müqayisə edilə bilən proteindir. Plazmada yarımazalma müddəti 5-7 gündür. Qeyd edilən zülal qaraciyər regenerasiyası zamanı hasil edilən zülaldır və titri virus hepatiti, qaraciyər sirrozu zamanı qan plazmasında yüksəlir. AFP germ-hüceyrəli şişlərin sarılıq kisəsi elementlərindən və hepatosellular xərçəng hüceyrələri tərəfindən hasil edilən zülaldır. Qeyd etmək lazımdır ki, bəzən kimyəvi dərman müalicəsinin uğurlu təsiri nəticəsində AFP titri qan plazmasında kəskin yüksəlir və bu, effektin qiymətləndirilməsində yanlış çaşqınlıq yaradır. Çox nadir hallarda qeyd edilən marker mədə və mədəaltı vəzi xərçəngi zamanı da yüksəlir.

Karsinoembrionik antigen: CEA bir sıra epitelial şişlər tərəfindən hazırlanan və hüceyrə səthində ekspressiya edilən qlükoproteindir. Qeyd edilən marker normada yoğun bağırsaq epitel hüceyrələri tərəfindən hasil edilir, lakin bağırsaqda iltihab, yaxud bədxassəli şiş inkişaf etməyənədək qan plazmasında aşkar edilmir. CEA titri çox siqaret çəkənlərdə, pankreatit, xoralı kolit, qastrit zamanı da qan plazmasında yüksəldiyinə görə diaqnostik baxımdan ciddi əhəmiyyət kəsb etmir. Bununla yanaşı, qeyd edilən antigenin titrinin xərçəngin erkən dövründə yüksəlməməsi onun skrininq üçün istifadəsini məhdudlaşdırır.

Karbohidrat antigeni 19-9. CA 19-9 mədəaltı vəzi xərçəngi olan xəstələrin 80%-də qan plazmasında titri yüksələn markerdir. Qeyd edilən antigen mutsinəbənzər kimyəvi quruluşa malik olub Lewis qan qrupu antigenidir. Lewis qan qrupu antigeni əslində eritrositlər tərəfindən hazırlanmır. O, epitelial sekresiya komponenti olub eritrositlərin membranı tərəfindən absorbsiya olunur. Normada əhalinin 10-20%-də genetik variasiya səbəbindən Lewis qan qrupu antigeni neqativ olur və bu şəxslərdə mədəaltı vəzi xərçəngi zamanı CA 19-9 aşkar edilə bilmir. Bundan başqa, bir sıra hepatopankreatobiliar qeyri-onkoloji patologiyalar zamanı da CA 19-9 titri yüksəlir. Odur ki, Amerika Klinik Onkologiya Cəmiyyəti mədəaltı vəzi xərçəngi zamanı CA 19-9 titrinə çox əhəmiyyət verməməyi tövsiyə edir.

Karbohidrat antigeni 125. CA 125 selomik epitel tərəfindən hazırlanan yüksək molekulyar çəkili qlükoproteiddir. Qeyd edilən antigenin titri yumurtalıq, mədəaltı vəzi və süd vəzisi xərçəngi zamanı yüksəlir. Yumurtalıq xərçəngi olan xəstələrin təxminən 80%-də qeyd edilən antigenin titri yüksək olur. Titrin normanın yuxarı həddindən (35 U/ml) azacıq yüksəlməsi yumurtalıq xərçəngi üçün spesifik deyildir və xoşxassəli yumurtalıq şişləri zamanı da müşahidə edilə bilər. Müalicə zamanı qan plazmasında CA 125 titri düşür, lakin kimyəvi dərman müalicəsi aparıldığı dövrdə titrin yüksəlməsi müalicənin uğursuzluğundan xəbər verir.

Karbohidrat antigeni 15-3. CA 15-3 süd vəzisi hüceyrələri tərəfindən hazırlanan qlükoproteindir. Qeyd edilən antigenin titrinin qan plazmasında təyini irəliləmiş mərhələli süd vəzisi xərçəngi zamanı müalicənin effektivliyinə dinamik nəzarət üçün istifadə edilir. Həssaslığı və spesifikliyi qənaətbəxş olmadığı üçün süd vəzisinin xərçənginin skrininqi

məqsədilə tətbiq edilə bilmir.

Prostat-spesifik antigen (PSA). PSA prostat vəzisi hüceyrələri tərəfindən hazırlanan protein olub titri qan plazmasında təyin edilir. PSA titri prostat vəzi xərçəngi zamanı qan plazmasında yüksəlir. Bununla yanaşı, bir sıra xəstəliklər (prostatit, sidik yolları infeksiyası, xoşxassəli prostat hiperplaziyası) zamanı da PSA titri yüksələ bilir. PSA titrinin yanlış-müsbət nəticəsi prostat vəzi üzərində aparılan cərrahi əməliyyatlardan, hətta prostat biopsiyasından sonra da müşahidə edilə bilir. Həmçinin bir sıra hallarda yanlış-neqativ nəticə də, başqa sözlə, prostat vəzi xərçəngi olan xəstələrdə PSA titrinin yüksəlməməsi müşahidə edilir. Xoşxassəli prostat hiperplaziyasına görə istifadə edilən dərman preparatları – finasterid, dutasterid də PSA titrini aşağı salır. Beləliklə, prostat vəzi xərçənginin diaqnostikasında adı çəkilən antigenin həssaslığı və spesifikliyi onun həlledici bir müayinə kimi qəbul edilməsi üçün qənaətbəxş deyildir.

Qələvi fosfataza. Qələvi fosfataza seminomalar zamanı qan plazmasında titri kəskin yüksələn və müalicədən sonra isə normaya düşən enzimdir. Qeyd edilən enzim spesifik deyildir, çünki bir sıra onkoloji (sümük şişləri, sümüyə metastazlar) və qeyri-onkoloji patologiyalar (osteolitik sümük patologiyaları, biliar obstruksiya və s.) zamanı da titri qan plazmasında yüksəlir.

Patomorfoloji müayinə

Patomorfoloji müayinə şiş xəstəliklərinin diaqnostikasında həlledici müayinə olub, toxuma yaxud, möhtəviyyatın (assitik maye, plevral maye, bəlğəm, ifrazatlar və s.) xüsusi qaydalarla hazırlanaraq mikroskop altında tədqiq edilməsinə əsaslanır. Patomorfoloji müayinə üçün götürülən toxuma bioptat, yaxud rezektat şəklində, möhtəviyyat isə yaxma, yaxud punktat şəklində alınır.

Bioptatın alınması prosedurası biopsiya adlanır. Biopsiyalar ekssizion, insizion, trepan, punksion olmaqla aparılır. Ekssizion biopsiya zamanı törəmə geniş şəkildə sağlam toxuma səviyyəsində götürülür. İnsizion biopsiya zamanı vizual (dəri və gözlə görünən nahiyələrin selikli qişalarının törəmələri zamanı) yaxud da endoskopik olaraq şiş törəməsindən kəsilməklə, yaxud qoparılmaqla toxuma qırıntısı alınır. Trepan biopsiya zamanı xüsusi iynə vasitəsilə dərində yerləşən şişlərdən toxima tikəsi kəsilib götürülür. Punksion biopsiya zamanı nazik iynə ilə üzəri intakt olan səthi şişlərdən, yaxud dərində yerləşən törəmələrdən yaxma hazırlamaq üçün material alınır.

Təbii ki, ekssizion biopsiya kiçik həcmli cərrahi əməliyyat deməkdir. Rezektatın və ekssizion bioptatın diaqnostik informativliyi digər toxuma materiallarının diaqnostik informativliyindən qat-qat yüksəkdir. Çünki, patomorfoloq rezektatın, yaxud ekssizion bioptatın əsasında mikroskopik tədqiqat üçün material hazırlayarkən vizual olaraq şiş toxumasının diaqnostik cəhətdən daha informativ görünən yerindən patoloji toxuma götürə bilir. Amma digər toxuma materiallarında buna nail olmaq mümkün olmur, çünki digər biopsiya üsulları zamanı götürülmüş toxuma materialı kiçik həcmli olur və informativ olmayan ocaqdan da düşə bilir. Qeyd etmək lazımdır ki, rezektat cərrahi əməliyyat zamanı əldə edilir və əksər orqanların bədxassəli şişin dəqiq mərhələsinin qiymətləndirilməsi üçün ən etibarlı patomorfoloji materialdır.

Punktat istisna olmaqla götürülmüş digər toxuma materialları parçalanmadan gorunmaq və toxumanı stabilləşdirmək üçün fiksatora salınır. By məqsədlə ən geniş istifadə edilən fiksator formaldehidin 10%-li məhlulu olan formalindir. Qeyd edmək lazımdır ki, təcili patohistoloji müayinə zamanı toxuma formalinə salınmadan patomorfoloqa göndərilir. Mikroskopik tədqiqat üçün nəzərdə tutulmuş toxuma materialı bundan sonra xüsusi ardıcıllıqla işlənmə proseduralarına məruz qalır və parafinləşdirilir. Parafin bloklarından mikrotom cihazı vasitəsilə bir neçə mikrometr

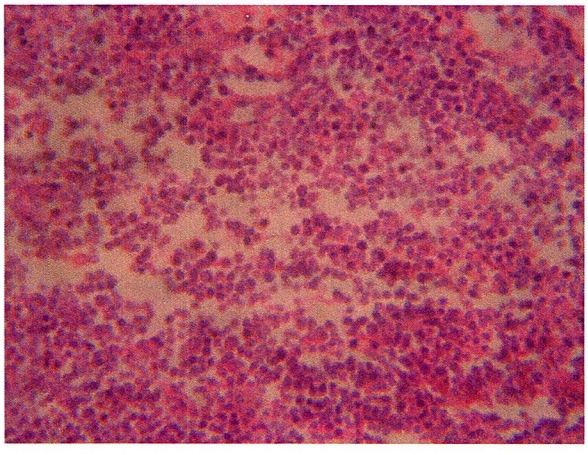
(5-7 mkm) qalınlıqda kəsiklər hazırlanaraq xüsusi rəngli məhlullarla boyanır və mikroskop altında tədqiq edilir.

Mikrokəsikləri boyamanın məqsədi hüceyrə komponentlərini üzə çıxarmaqdır. O məqsədlə ayrı-ayrı hüceyrə komponentlərini fərqli rənglərdə boyamaq lazım gəlir və bunun üçün əksər hallarda tək bir rəngdən istifadə edilmir. Praktik fəaliyyətdə ən çox istifadə edilən hematoksilin və eozin (qısa şəkildə H&E) boyalarıdır. Hematoksilin hüceyrənin nüvəsini göy-bənövşəyi, eozin isə sitoplazma və ekstrasellular matriksi çəhrayı rəngə boyayır.

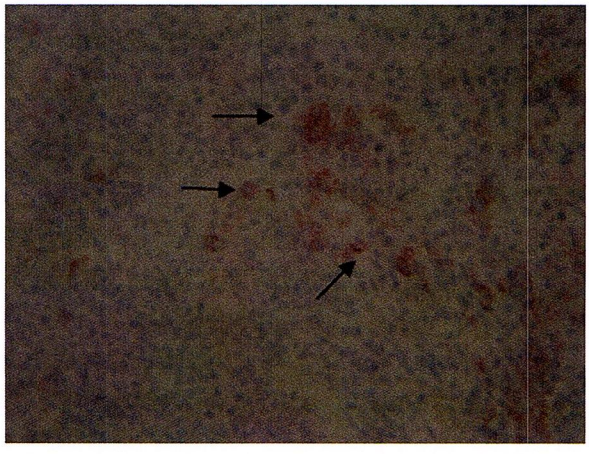
Bir sıra spesifik hallarda patohistoloji müayinənin bir növü olan histokimyəvi müayinədən istifadə edilir. Bu zaman boyayıcı vasitə kimi xüsusi maddələrdən istifadə edilir. Məsələn, mədə bağırsaq traktında şişin argirofil hüceyrələrdən ibarət olub-olmadığını müəyyənləşdirmək üçün Qrimeliusun gümüşləmə reaksiyasından, argentaffin hüceyrələrə malik olub-olmadığını müəyyənləşdirmək üçün isə Masson-Qamperl (Masson-Fontana) reaksiyasından istifadə edilir. Bu zaman müvafiq cellular strukturlar boyağın tərkibindəki gümüşü reduksiya edərək xüsusi rəngə boyanır və diaqnozun diferensiasiyanı təmin edə bilir.

Patomorfoloji müayinənin müasir bir növü olan immunhistokimyəvi müayinə xüsusi dəqiqliyi ilə səciyyələnən bir üsuldur. Bu zaman hər bir hüceyrə növü üçün spesifik olan peptid strukturalı maddələrə (enzimlərə, hormonlara, qlükoproteinlərə, lipoproteinlərə, reseptorlara, CD-lərə və s.) qarşı antitellər istifadə etməklə aparılır. Beləliklə, hansı antitellərlə birləşmələrin müşahidə edilməsindən asılı olaraq şişin dəqiq növü, subvariantı (reseptor-müsbət, yoxsa reseptor-mənfi, hormon-müsbət, yaxud hormon-mənfi və s.) və mərhələsi barədə daha dəqiq fikir yürüdülə bilir. Bununla da qeyd edilən müayinə müalicənin individuallaşdırılmasına imkan yaratmaqla proqnozun yaxşılaşdırılmasını təmin edə bilir (Şəkil 7.23). Qeyd etmək lazımdır ki, immunhistokimyəvi müayinə zamanı diferensiasiya etməmiş xərçəng kimi qiymətləndirilən hüceyrələr bəzi hallarda xərçəng hüceyrələri olmur.

Patomorfoloji müayinə üçün toxuma materialının hazırlanması bir sıra mərhələlərdən keçir və o səbəbdən patohistoloji müayinəni aparılması üçün bir neçə sutka vaxt lazım gəlir. Bi sıra hallarda patomorfoloji rəyin bir neçə dəqiqə ərzində alınması zərurəti yaranır. Məsələn, süd vəzisinin xoşxassəli yenitörəmələrinə



Şəkil 7.23. A. Mədə xərçəngi zamanı hematoksilin-eozin boyanması ilə aparılan işıq mikroskopiyasında regional limfa düyünündə metastaz aşkar edilmir. Böyütmə 400 dəfə.



Şəkil 7.23. B. Pansitokeratin ilə aparılan immunhistokimyəvi müayinədə həmin limfa düyünündə aşağı diferensiasiyalı adenokarsinomanın metastazı müşahidə edilir (oxlar). Böyütmə 400 dəfə.

görə aparılan sektoral rezeksiya zamanı cərrahi əməliyyatın həcminin adekvat olduğunu müəyyənləşdirmək lazım gəlir. Bunun üçün götürülmüş yenitörəmədə bədləşmə ocağının olmadığına əmin olmaq üçün bunu bir neçə dəqiqə ərzində (15-20 dəqiqə) aydınlaşdıra bilən patoloji müayinəyə ciddi ehtiyac vardır. Belə bir müayinə mövcuddur və təcili patohistoloji müayinə adlanır. Beləliklə, əgər *təcili patohistoloji müayinə* zamanı bədxassəli ocaq aşkar edilməzsə, cərrahi əməliyyat süd vəzisinin sektoral rezeksiya ilə də başa çatır. Əgər qeyd edilən müayinə bədxassəli ocaq aşkar edərsə, o zamanı cərrahi əməliyyat adekvat şəkildə genişləndirilir.

Təcili patohistoloji müayinə zamanı toxumanın hazırlanması prosedurası fərqlidir. Bu zaman maye fiksatorlardan istifadə edilir və criostat deyilən cihazda təcili dondurulur. Bundan sonrakı proseduralar planlı patohistoloji müayinədə olduğu kimidir. Qeyd edilən müayinənin üstünlüyü onun qısa müddət ərzində aparıla bilməsi olsa da, müayinənin dəqiqliyi planlı patohistoloji müayinədən əhəmiyyətli dərəcədə aşağıdır. Odur ki, prosesin xarakteri və sonrakı müalicə taktikası məhz planlı patohistoloji müayinə əsasında müəyyənləşdirilir.

Limfa düyünlərinin mikroskopik tədqiqi patohistoloji müayinənin ayrılmaz tərkib hissəsidir. Çünki, limfa düyünlərinin metastatik zədələnməsi şişin mərhələsinin qiymətləndirilməsi və sonrakı müalicə taktikasının formalaşdırılması üçün vacib amildir. Bir sıra lokalizasiyalı xərçənglər zamanı təkcə limfa düyünündə metastazın tapılması deyil, məhz neçə limfa düyününün metastatik zədələnməsi də çox vacib faktorlardan biridir. Odur ki, rezektat patohistoloji müayinəyə getməmişdən əvvəl cərrah tərəfindən limfa düüyünləri rezektatdan ayrılmalı, lokalizasiyaları qeyd edilməli, ayrı-ayrı qablara qoyularaq müayinəyə göndərilməlidir. Hər bir limfa düyünü ayrı-ayrılıqda patohistoloji tədqiq edildikdən sonra məhz neçə limfa düyünündə metastazın olması müəyyənləşdirilə bilir.

Bir sıra bədxassəli şişlərin (dəri melanoması, süd vəzisi xərçəngi, mədə xərçəngi) cərrahi müalicəsinin adekvat həcminin müəyyənləşdirilməsi və lazım olmadığı halda geniş həcmli limfodisseksiyanın aparılmaması məqsədilə gözətçi limfa düyününün biopsiyası aparılır.

Sual: gözətçi limfa düyünü nədir?

Gözətçi limfa düyünü şiş ocağının anteqrad limfa axını üzərində ən yaxınlıqda yerləşən və o səbəbdən şiş hüceyrələrinin ən yüksək ehtimalla metastaz verə biləcəyi limfa düyünüdür. Əgər gözətçi limfa düyünündə metastaz yoxdursa digər limfa düyünündə metastazın olması ehtimalı sifra yaxındır. Odur ki, qeyd edilən lokalizasiyalı xərçənglər zamanı genişləndirilimiş limfodisseksiyanın aparılmasına ehtiyacın olub-olmamasını müəyyənləşdirmək üçün cərrahi əməliyyat vaxtı gözətçi limfa düyünü biopsiya edilərək götürülür və təcili patohistoloji müayinəyə verilir. Əgər götürülmüş limfa düyünündə metastaz aşkar edilməzsə, onda genişləndirilmiş limfa düyününə ehtiyac yaranmır və əksinə.

Sual: gözətçi limfa düyünü necə tapılır?

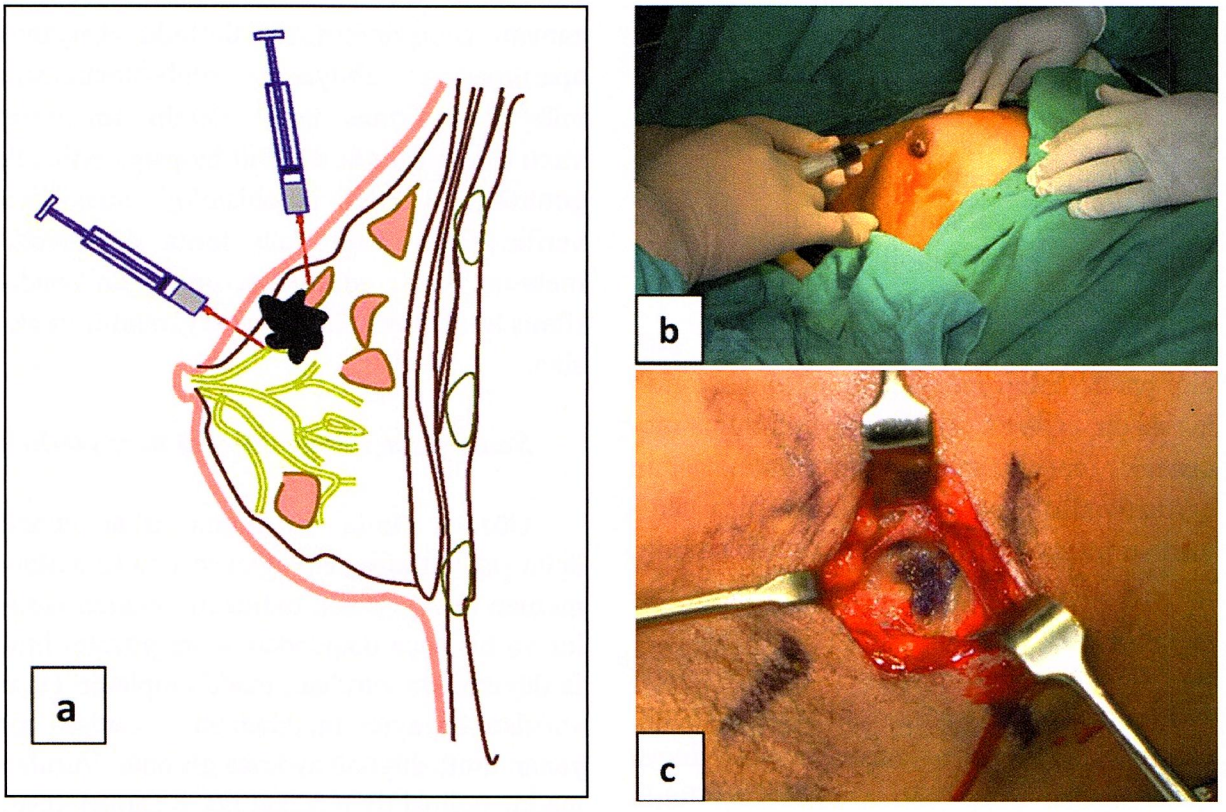
Gözətçi limfa düyününü aşkar etmək üçün şişin ətrafına boyayıcı maddə (məsələn, metilen abısı), yaxud radioaktiv maddə vurulur və bir neçə dəqiqədən sonra gözətçi limfa düyünündə vuruluan maddə toplanır. Əgər vurulan boyayıcı maddədirsə o zaman boyanan limfa düyünü aydınca görünür. Vurulan maddə radioaktiv maddədirsə, o zaman xüsusi kamera ilə boyanan limfa düyünü aydınca vizualizasiya edilir. Beləliklə, nişanlanmış limfa düyünü biopsiya edilib götürülür və

müvafiq müayinəyə göndərilir (Şəkil 7.24). Təcili patohistoloji müayinənin nəticəsindən asılı olaraq cərrahi əməliyyatın adekvat həcmi seçilir.

Biopsiyalar. Diaqnostik cərrahi əməliyyatlar

Bədxassəli şiş diaqnozu klinik-instrumental müayinələr əsasında deyil, məhz şiş toxumasından götürülmüş materialın patomorfloji müayinəsi əsasında qoyulur. Material yaxma, punktat, bioptat, yaxud tam götürülmüş şiş toxumasının özü ola bilər. Yaxma səthi intakt olmayan, başqa sözlə, dağılmağa məruz qalmış şiş səthindən götürülür. Punktat isə nazik iynə vasitəsilə şiş toxumasından alınır. İstər yaxma, istərsə də punktat üzərində patositoloji müayinə aparılır, başqa sözlə hüceyrə səviyyəsindəki dəyişikliklərə görə şiş diaqnozu qoyulur. Punktat təkcə şiş toxumasından deyil, həmçinin şiş toxuması hesabına toplandığı güman edilən plevral və assitik mayedən də götürülə bilər.

Bioptat insizion, yaxud ekssizion yolla götürülür. İnsizion biopsiya zamanı şişin bir hissəsi kəsilərək, yaxud şiş kütləsindən qoparılaraq, ekssizion biopsiya zamanı isə şiş törəməsi (yaxud limfa düyünü) tam şəkildə götürülərək patomorfoloji müayinəyə götürülür. Bioptatların diaqnostik informativliyi yaxma və punktatın informativliyindən müqayisəedilməz qədər yüksəkdir. Çünki, bioptatlardan çoxsaylı kəsiklər hazırlana bilir və eyni zamanda bədxassəli şiş diaqnozu təkcə hüceyrə əlamətlərinə görə yox, həmçinin toxuma xüsusiyyətlərinə (parenxima stroma münasibətinə, toxuma arxitektonikasına) görə qoyulur. Patomorfoloji müayinə, həmçinin şişlə birlikdə kəsilib götürülmüş rezektatın əsasında aparılır. Rezektatın diaqnostik in-



Şəkil 7.24. Metilen abısı inyeksiya etməklə gözətçi limfa düyününün tapılması. a-boyayıcı maddənin vurulmasının sxematik təsviri; b-boyayıcı maddənin şiş zonasına vurulması; c-qoltuqaltı nahiyədə kiçik kəsik aparmaqla gözətçi limfa düyününün tapılması.

formativliyi ekssizion bioptatdan, sonuncunuku isə insizion bioptatdan daha yüksəkdir. Rezektat şişin etibarlı yerindən patomorfoloji materialın götürülməsini təmin etməklə yanaşı, həm də üzərindəki limfa düyünlərinin vəziyyətinin patohistoloji olaraq qiymətləndirilməsi baxımından da informativdir. Borulu orqanlarda şişin hansı qişayadək sirayət etməsi də məhz rezektatdan götürülmüş materialın əsasında müəyyənləşdirilir.

Borulu orqanlardan kənar anatomik strukturlardan inkişaf edən (peritonarxası) və parenximatoz üzvlərdə (mədəaltı vəzidə, qaraciyərdə, ağciyərlərdə) lokalizasiya olunan visseral şişlərin patoloji diaqnozu da ya nazik iynə biopsiyası ilə götürülmüş punktatın, yaxud trepan biopsiya ilə götürülmüş insizion bioptatın əsasında qoyulur. Adı çəkilən müayinələr USM-in, yaxud KT-nin nəzarəti altında diaqnostiklər tərəfindən yerinə yetirilir. Bir məqama xüsusi diqqət yetirmək lazımdır ki, müvafiq hallarda punktat, yaxud bioptat o zaman götürülür ki, bu və ya digər səbəbdən xəstədə cərrahi əməliyyat nəzərdə tutulmur. Çünki əvvəla, cərrahi əməliyyat aparılacaqsa xəstədə daha etibarlı bioptat əməliyyat zamanı götürülə bilir. İkincisi də, radikal cərrahi əməliyyat aparılmış müvafiq xəstələrdə sonralar iynə kanalı boyu implantasion metastazların inkişaf riski çox yüksək olur. Qeyd etmək lazımdır ki, parenximatoz üzvlərdən inkişaf edən və səthdə yerləşən şişlər zamanı biopsiya laparoskopiya (torakoskopiya) zamanı da götürülə bilər. Lakin şiş prosesinin parenximatoz üzvün daxilində yerləşdiyi hallarda biopsiya USM, yaxud KT nəzarəti altında yuxarıda qeyd edilən yollarla götürülür.

Aparılmış digər müayinələr əsasında diaqnoz dəqiqləşdirilə bilmədikdə diaqnostik cərrahi əməliyyatların tətbiqinə ehtiyac yarana bilir. Bu əməliyyatlar kiçik törəmələrin və limfa düyünlərinin ekssiziyasından tutmuş torakotomiya, yaxud laparotomiyayadək müxtəlif xarakterli (biopsiya, ekssiziya, rezeksiya) əməliyyatları nəzərdə tutur. Son illər boşluqların vizualizasiyası üçün endoskopik proseduralar (torakoskopiya, laparoskopiya) inkişaf etdirildiyinə görə torakotomiya və laparotomiya kimi travmatik diaqnostik üsullara ehtiyac, demək olar ki aradan qaldırılmışdır. Buna baxmayaraq, bir sıra hallarda sonuncu əməliyyatların da aparılması zərurəti hal-hazırda yarana bilir.

8. BƏDXASSƏLİ ŞİŞLƏRİN MÜALİCƏ ÜSULLARI

Bədxassəli şişi olan xəstələrdə sağalmanın əsas şərti şişin eradikasiyasıdır, başqa sözlə, şişin müxtəlif yollarla orqanizmdən yox edilməsidir. Buna nail olmaq üçün bir sıra müalicə üsulları işlənib hazırlanmışdır. Qeyd edilən müalicə üsullarına cərrahiyyə, şüa müalicəsi və kimyəvi dərman terapiyası aiddir. Bədxassəli şişi olan xəstələrin sağaldılması məqsədilə tarixdə ilk dəfə cərrahi müalicə tətbiq edilmişdir. Belə ki, müxtəlif xəstəliklərin müalicəsində cərrahiyyənin tətbiq edildiyi ilk dövrlərdən başlayaraq onkoloji xəstəliklərin sağaldılması məqsədilə də epizodik olaraq cərrahi müalicə istifadə edilmişdir. Lakin cərrahi müalicənin onkoloji xəstəliklərin müalicəsində sistematik olaraq istifadəsi ümumi anesteziyanın tətbiqindən sonrakı illərdə vüsət almışdır. Xronoloji ardıcıllıq baxımından cərrahi müalicədən sonra ikinci istifadə edilən müalicə üsulu şüa terapiyasıdır. Bədxassəli şişlərin müalicəsində radioterapiyanın tətbiqi keçən əsrin əvvəllərinə, kimyəvi terapiyanın geniş istifadəsi isə ötən əsrin yarısından sonrakı illərə təsadüf edir.

Əvvəlki fəsillərdə qeyd edildiyi kimi, bədxassəli şişlər inkişafın müəyyən dövrünədək lokal xəstəlik olduğu halda, müəyyən mərhələdən sonra regional və sonra sistemik bir xəstəliyə çevrilir. Odur ki, müalicə taktikası seçilərkən tətbiq edilən müalicə üsullarının həm yerli və həm də sistemik effekti nəzərə alınmalıdır. Beləliklə, yuxarıda qeyd edilən müalicə üsulları yerli (cərrahi, şüa, kimyəvi dərman müalicəsi), regional (cərrahi, şüa müalicəsi, kimyəvi dərman müalicəsi) və sistemik (kimyəvi dərman müalicəsi) effekti təmin etməyə qadirdirlər.

Bədxassəli şişlərin müalicəsi zamanı qeyd edilən müalicə üsulları həm təkbaşına şəkildə və həm də müxtəlif kombinasiyalarda istifadə edilə bilir. Müalicə taktikası müəyyənləşdirilərkən şişin lokalizasiyası, ölçüsü, histoloji variantı və qradasiyası, mərhələsi, xəstənin somatik vəziyyəti və bir sıra digər amillər də nəzərə alınır.

Beləliklə, məqsəddən, başqa sözlə, şişin orqanizmdən tam ləğv edilməsini, yoxsa şişin yaratdığı ağırlaşmanı aradan götürməyi təmin edə bilməsindən asılı olaraq, onkoloji xəstələrdə tətbiq olunan müalicənin üç növü vardır: radikal, palliativ və simptomatik müalicə.

1. *Radikal müalicə* dedikdə gözlə, yaxud instrumental müayinələrlə qiymətləndirilə bilən səviyyədə şişin orqanizmdən tam ləğv edilməsini təmin edə bilən müalicə nəzərdə tutulur. Radikal müalicə həmişə kurativ müalicəni – xəstənin sağaldılmasını təmin edə bilmir. Çünki radikal müalicə orqanizmdə şiş hüceyrələrinin qalmadığına əminliyi nəzərdə tutmur.

2. *Palliativ müalicə* gözlə, yaxud instrumental müayinələrlə qiymətləndirilə bilən səviyyədə şişin orqanizmdən tamamən götürülməsini təmin edə bilmir, lakin birincili şişi, yaxud onun metastazını ləğv etməklə və ya onların ölçüsünü kiçiltməklə şiş hesabına yaranmış, həyatı təhlükə qarşısına qoyan ağırlaşmanı aradan götürmək məqsədilə tətbiq edilir.

3. *Simptomatik müalicə* dedikdə şiş toxumasının və onun metastazının ləğvinə, yaxud kiçildilməsinə deyil, şişin yaratdığı ağırlaşmanı aradan götürməklə həyat keyfiyyətinin artırılmasına və bununla da ömrün müəyyən qədər uzadılmasına yönəlmiş müalicə nəzərdə tutulur.

CƏRRAHİ MÜALİCƏ

Şişin cərrahi müalicəsi dedikdə onun prosesin hüdudlarından aralıda (bir neçə millimetrdən bir neçə santimetrədək) sağlam toxuma səviyyəsində kəsilib götürülməsi nəzərdə tutulur. İstər xoş, istərsə də müəyyən mərhələyədək bədxassəli şişlər cərrahi yolla götürülə bilirlər. Müvafiq onkoloji xəstəliyin

mərhələsindən, histoloji variantından asılı olaraq cərrahi müalicə bədxassəli şişlər zamanı təkbaşına da, digər şişəleyhinə müalicə üsulları (şüa müalicəsi və kimyəvi dərman müalicəsi) ilə kombinasiya edilmiş şəkildə də tətbiq edilə bilir. Məsələn, xoşxassəli və birinci mərhələdə aşkar edilmiş bədxassəli şişlər zamanı cərrahi müalicə təkbaşına tətbiq edildiyi halda digər mərhələlərdə onun digər şişəleyhinə müalicə üsulları ilə birlikdə kombinasiyasına zərurət yaranır. Şişəleyhinə müalicə üsulları ilə kombinasiya zamanı prosesin mərhələsindən asılı olaraq ya əvvəlcə cərrahi müalicə aparılır sonra şişəleyhinə müalicə üsulları tətbiq edilir, yaxud da əksinə. Birinci halda məqsəd yanaşı mövcud olduğu güman edilən mikrometastazları məhz mikrometastaz mərhələsində məhv etməklə sağalma faizini artırmaqdan, ikinci halda isə şişin ölçüsünü kiçiltməklə onu rezektabel mərhələyə gətirməkdən və eyni zamanda uzaq orqanlarda mövcudluğu güman edilən mikrometastazları məhv etmək üçün şişəleyhinə müalicənin daha da tez tətbiq edilməsindən ibarətdir.

Xarakterindən asılı olaraq cərrahi əməliyyatlar aşağıdakı növlərə ayrılır:

1. *Radikal cərrahi əməliyyatlar* dedikdə gözlə qiymətləndirilə bilən səviyyədə şişin (regionar limfa düyünləri ilə birlikdə, yaxud onsuz) orqanizmdən tam götürülməsini təmin edə bilən cərrahi əməliyyatlar nəzərdə tutulur. Radikal cərrahi əməliyyatlar həmişə xəstənin sağaldılmasını təmin edə bilən cərrahi əməliyyat mənasına uyğun gəlmir. Yuxarıda qeyd edildiyi kimi, radikal cərrahi əməliyyat zamanı gözlə qiymətləndirilə bilən səviyyədə şiş toxumasının götürülməsinə əminlik olduğu halda şiş hüceyrələrinin qalmadığına əmin olmaq mümkün olmur. Çünki, şiş hüceyrələri çox kiçikdir (15-20 mkm) və gözlə, yaxud hər hansı instrumental müayinə üsulu ilə bunu vizualizasiya etmək mümkün deyildir.

2. *Palliativ cərrahi əməliyyatlar* gözlə qiymətləndirilə bilən səviyyədə şişin orqanizmdən tamamən kəsilib götürülməsini təmin edə bilmir, lakin birincili şişi, yaxud onun metastazını kəsib götülməklə şiş hesabına yaranmış, həyati təhlükəli ağırlaşmanı aradan götürmək məqsədilə tətbiq edilir. Məsələn, qaraciyərə metastaz vermiş, lakin lokal rezektabel olan mədə xərçəngi zamanı radikal müalicə aparmaq, demək olar ki, mümkün olmur. Əgər belə xəstədə birincili şiş ocağından konservativ tədbirlərə tabe olmayan profuz qanaxma baş verərsə, o zaman tətbiq edilən mədə rezeksiyası, yaxud qastrektomiya palliativ cərrahi əməliyyatdır. Çünki cərrahi əməliyyatdan öncə və ya cərrahi əməliyyat zamanı qaraciyərdə aşkar metastazın qalması səbəbindən aparılan rezeksiyanın (yaxud qastrektomiyanın) radikal olmadığı bəlli olur. Bəzən palliativ cərrahi əməliyyatın aparılmasında məqsəd şiş kütləsinin böyük bir hissəsini götürməklə kimyəvi dərman müalicəsinin hədəfə götürdüyü şiş toxumasının həcmini azaltmaqdan və beləliklə də kimyəvi dərman müalicəsindən maksimum effekt almaqdan (məsələn, yumurtalıq xərçəngi zamanı), yaxud da şiş toxumasının hasil etdiyi hirmonların miqdarını azaltmaqla xəstənin əzablarını yüngülləşdirməkdən, həyat keyfiyyətini artırmaqdan (məsələn, hormonal aktiv şişlər zamanı) ibarət olur. Belə halda palliativ cərrahi əməliyyat həm də sitoreduktiv cərrahi əməliyyat adlanır.

3. *Simptomatik cərrahi əməliyyat* dedikdə şiş toxumasının yaratdığı ağırlaşmanı aradan götürməklə həyat keyfiyyətinin artırılmasına və bununla da ömrün müəyyən qədər uzadılmasına yönəlmiş müalicə nəzərdə tutulur. Simptomatik cərrahi əməliyyat zamanı palliativ cərrahi əməliyyatdan fərqli olaraq şiş toximası kəsilib götürülmür. Mədənin pilorik hissəsinin qonşu üzvlərə sirayət etmiş və dekompensasiya olunmuş pilorostenozla fəsadlaşmış xərçəngi zamanı xəstənin qidalanmasını təmin etmək məqsədilə qoyulan qastroenteroanostomoz buna ən yaxşı misaldır.

Standart, genişləndirilmiş və kombi-

nasiya olunmuş radikal cərrahi əməliyyatlar ayırd edilir. *Standart radikal cərrahi əməliyyat* zamanı şişlə zədələnmiş orqan, yaxud üzvün şişlə zədələnmiş hissəsi üzərindəki limfa düyünləri ilə birlikdə kəsilib götürülür. Standart radikal cərrahi əməliyyatlar adətən erkən mərhələli xərçəng zamanı aparılır. *Genişləndirilmiş radikal cərrahi əməliyyat* zamanı şişlə zədələnmiş orqan, yaxud üzvün şişlə zədələnmiş hissəsi kəsilib götürülür və müvafiq nahiyənin regional limfa düyünləri disseksiya edilir. *Kombinəedilmiş radikal cərrahi əməliyyatlar* şişin qonşu üzvlərə sirayəti zamanı qonşu üzvlərin də *en bloc* rezeksiyasını nəzərdə tutur. Bu əməliyyat həm də *multiorqan rezeksiyası* adlandırılır. Bir sıra hallarda uzaq orqana solitar metastaz vermiş hallarda da kombinasiya edilmiş cərrahi əməliyyat icra edilə bilir. Qaraciyərin V, yaxud VI seqmentinə solitar metastaz vermiş qalxan çənbər bağırsaq xərçəngi zamanı aparılan sağtərəfli hemikolektomiya və qaraciyərin V (yaxud VI) seqmentinin rezeksiyası buna ən yaxşı misal ola bilər.

Qeyd etmək lazımdır ki, daxili üzvlərin bədxassəli şişlərinə görə aparılan cərrahi əməliyyatlar istər açıq, istər endoskopik (laparoskopik, torakoskopik) yolla, istərsə də robotla icra edilə bilir. Laparoskopik (yaxud torakoskopik) yolla və robotla da radikal cərrahi əməliyyatların ayrılmaz hissəsi olan genişləndirilmiş limfodisseksiyanı uğurla və qüsursuz icra etmək mümkün olur. Buna baxmayaraq, borulu üzvlərin seroz qişaya sirayət etmiş xərçəngi laparoskopik və robotik cərrahi əməliyyatlara əks göstərişdir.

Bədxassəli şişlərə görə radikal cərrahi əməliyyat aparılarkən bir sıra prinsiplərə riayət olunmalıdır. Əvvəla, intraoperasion təftiş zamanı şişin rezektabelliyinə tam əmin olduqdan sonra şişlə zədələnmiş üzvün rezeksiyası aparılmalıdır. Bir sıra hallarda təftiş zamanı dərhal şişin rezektabelliyi müəyyənləşdirilə bilmir və şişin rezektabelliyinə əmin olmaq üçün müxtəlif istiqamətlərdən onun mobilizasiyasının icrasına ehtiyac yaranır. Zədələnmiş orqanın rezektabel olduğuna əmin olmadan müvafiq üzvün magistral damarlarını və üzvün özünü kəsməməyə çalışmaq lazımdır. İkincisi, radikal cərrahi əməliyyat zamanı müalicənin effektivliyini maksimuma çatdırmaq üçün ablastika və antiblastika prinsiplərinə riayət olunmalıdır.

Ablastika radikal cərrahi əməliyyat zamanı şiş hüceyrələrinin onun inkişaf etdiyi toxuma və orqanda qalmasının, yaxud ətraf anatomik strukturların üzərinə səpələnməsinin qarşısını almağa yönəldilmiş tədbirlər kompleksidir. Radikal cərrahi əməliyyat zamanı şiş toxumasının dağılmadan qorunması (mobilizasiya zamanı şişlə ehtiyatlı rəftar, şişin marla ilə bürünməsi və s.) ablastika tədbirlərinə aiddir. Ablastika tədbirlərinə riayətin göstəricilərindən biri də şiş toxumasından nə dərəcədə adekvat uzaqlaşmanın təmin edilə bilməsidir. Rezeksiya olunmuş orqanın kəsik səthinin patoloji müayinəsi bunu obyektiv olaraq qiymətləndirməyə imkan verir. Bu məqsədlə R0, R1 və R2 rezeksiya anlayışlarından istifadə edilir.

R0 rezeksiya – rezektatın kəsik səthinin patoloji müayinəsi zamanı makroskopik olaraq şiş toxuması və mikroskopik olaraq şiş hüceyrələri aşkar edilmir;

R1 rezeksiya – rezektatın kəsik səthində makroskopik olaraq şiş toxuması müşahidə edilmir, lakin mikroskopik olaraq şiş hüceyrələri tapılır;

R2 rezeksiya – rezektatın kəsik səthində makroskopik olaraq şiş toxuması müşahidə edilir və mikroskopik olaraq şiş hüceyrələrinin mövcudluğu təsdiq edilir.

Antiblastika isə inkişaf etdiyi toxuma və orqanda qaldığı, yaxud ətraf anatomik strukturlara səpələndiyi güman edilən şiş hüceyrələrinin aradan götürülməsinə və məhv edilməsinə yönəldilmiş tədbirlər kompleksidir. Şişin mobilizasiyası zamanı elektrobıçaqdan istifadə, şişin mobilizasiyası aparıldığı boşluğun, yaxud yaranın yuyulub aspirasiya edilməsi, in-

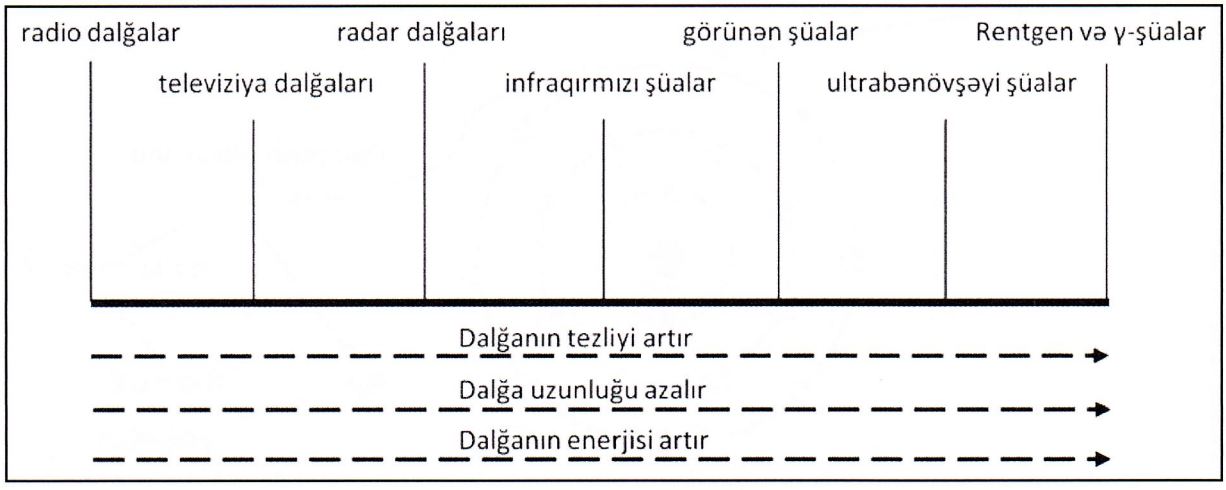
traoperasion şüa müalicəsi və s. antiblastika tədbirləridir.

Nəhayət, bədxassəli şişlərin cərrahi müalicəsinə dair fikirləri yekunlaşdırarkən qeyd etmək lazımdır ki, solid bədxassəli şişlərə görə cərrahi müalicənin şüa, yaxud kimyəvi dərman müalicəsi ilə kombinasiya edilməsi müalicənin effektivliyini daha da artırdığı halda, radikal cərrahi əməliyyat aparılmadan adı çəkilən müalicə üsulları ilə xəstəni sağaltmaq, demək olar ki, mümkün olmur. Təəssüf ki, hazırda diaqnostik imkanların bu qədər inkişaf etdirilməsinə və tibbin müasir yüksək səviyyəsinə baxmayaraq xəstələrin hamısı radikal cərrahi əməliyyatın verə bildiyi effektdən faydalana bilmir. Çünki, əvvəla ilk müraciət zamanı hələ də xəstələrin hamısında şiş rezektabel olmur. *Rezektabellik* dedikdə, şişin radikal cərrahi əməliyyat yolu ilə götürülə bilməsi nəzərdə tutulur. Rezektabelliyin antonim ifadəsi *inrezektabel* anlayışıdır. İnrezektabellik dedikdə şişin ya qonşu üzvlərə sirayəti, ya da uzaq orqanlara metastaz verməsi səbəbindən radikal olaraq cərrahi yolla götürülə bilməməsi nəzərdə tutulur. Ümumiyyətlə, şişin lokalizasiyasından asılı olaraq, hələ də ilk müraciət zamanı inrezektabellik faizi 5-85% arasında dəyişir. Ən aşağı inrezektabellik faizi gözlə görünən toxuma və orqanların bədxassəli şişlərində (dəri xərçəngi, dəri melanoması, dodaq xərçəngi və s.), ən yuxarı faiz isə daxili üzvlərin bədxassəli şişlərində (mədəaltı vəzi xərçəngi, qaraciyər xərçəngi, ağciyər xərçəngi və s.) müşahidə edilir. Bədxassəli şişi olan xəstələr həm də bəzən radikal cərrahi əməliyyatdan ona görə faydalana bilmirlər ki, şiş rezektabel olsa da somatik vəziyyətinin uyğun olmamasına görə xəstə müvafiq əməliyyatı tolerasiya edə bilmir, başqa sözlə, xəstə *operabel* olmur. Operabellik məfhumunun antonim ifadəsi inoperabellikdir. *İnkurabel* anlayışı isə o halda işlədilir ki, xəstəni qeyd edilən xəstəlikdən sağaltmaq qeyri-mümkündür.

ŞÜA MÜALİCƏSİ

1895-ildə rentgen şüalarının və ondan bir neçə il sonra γ-şüaların kəşfindən sonra elmin digər sahələrində olduğu kimi, tibbdə də qeyd edilən ionlaşdırıcı şüaların imkanları, onların bioloji effektləri araşdırılmağa başladı. Sonrakı onillikdə bu şüaların effektinə dair artıq kifayət qədər klinik sübutlar toplana bildi. O cümlədən, qeyd edilən şüaların normal və bədxassəli şiş toxumasına təsirinə dair də kifayət qədər klinik dəlillər əldə edildi.

Bədxassəli şişlərin müalicəsində istifadə edilən ionlaşdırıcı şüalara həm elektromaqnit "dalğaları" və həm də zərrəcik radiasiyası aiddir. Elektromaqnit dalğaları radiodalğalardan tutmuş γ-şüalarınadək geniş diapazonu əhatə edir (Şəkil 8.1). Bədxassəli şişlərin müa-



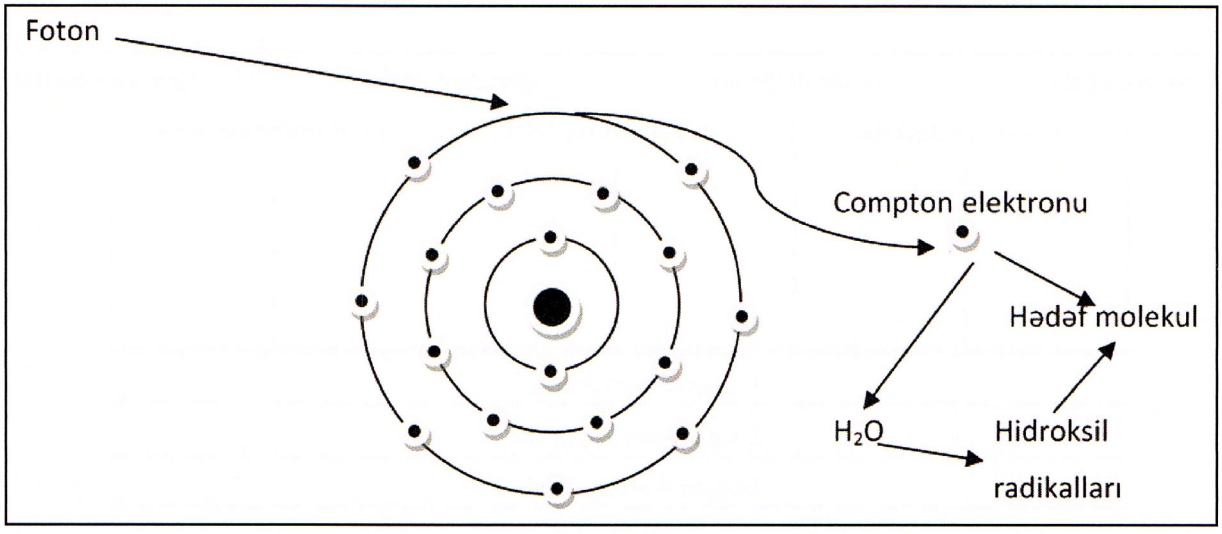
Şəkil 8.1. Elektromaqnit dalğalarının spektri və fiziki göstəriciləri.

licəsində bunlardan rentgen və γ-şüaları istifadə edilir. Zərrəcik radiasiyasına elektronlar, protonlar, neytronlar, α-hissəciklər, mənfi π-mesonlar və ağır ionlar aiddir. Qeyd edilən ağır hissəcik irradiasiyası qiymətinə görə nadir institutlarda istifadə edilir və hal-hazırda bunlardan radioterapiya kimi yalnız elektronlardan istifadə olunur.

Radiasiya birbaşa və dolayı ionlaşdırıcı effektə malikdir. Yüklü zərrəciklər (məsələn, elektronlar, protonlar və s.) birbaşa ionlaşdırıcı təsirə malikdirlər. Bunlar yüksək enerjiyə malik olub və hədəf molekula (məsələn, DNT molekuluna) təsir edərək onu dağıdır və bir sıra kimyəvi və bununda nəticəsi olaraq bioloji dəyişikliklərə yol açır. Elektromaqnit irradiasiyası (rentgen və γ-şüaları) və neytronlar dolayı ionlaşdırıcı effektə malikdir. Bunlar toxuma tərəfindən absorbsiya olunur, hədəf toxumadakı bəzi molekullara (məsələn, su molekuluna) təsir edərək sürətlə hərəkət edən yüklü zərrəciklər yaradır və sonuncular yenə hədəf molekula (məsələn, DNT molekuluna) təsir edərək onu dağıdır, nəticəsdə bir sıra kimyəvi və bioloji dəyişikliklərə səbəb olur.

Toxumalara rentgen və γ-şüaları verilərkən orada bir sıra fiziki proseslər (fotoelektrik effekti, coharent səpələnmə, Compton effekti, fotodisinteqrasiya və s.) baş verir. Dominant effekt ionlaşdırıcı şüanın dalğa uzunluğundan asılıdır. Radioterapiya zamanı istifadə edilən diapazonda verilən enerji zamanı dominant reaksiya Compton effektinə bağlıdır. Bu effekt zamanı enerji daşıyıcısı olan fotonlar xarici elektron təbəqəsindəki elektrona (nüvə tərəfindən zəif cəzb edildiyinə görə) təsir edərək enerjisini onun kinetik enerjisinə verir, nəticədə elektron atomun elektron təbəqəsindən çıxarılır. Bu zaman yaranan sərbəst elektrona Compton elektronu deyilir (Şəkil 8.2). Compton elektronu sonra hüceyrə daxilindəki digər molekullara təsir edərək sərbəst radikallar əmələ gətirir və sonuncular da öz növbəsində DNT molekulunu zədələməyə məruz qoyur. Qeyd etmək lazımdır ki, Compton effekti hədəf toxumadakı atomların sayından yox, elektron sıxlığından asılı olduğuna görə istər yumşaq toxuma, istərsə də sümük toxuması eyni miqdarda radiasiya absorbsiya edir. Diaqnostik rentgen şüalarının tezliyi fərqli olduğu üçün dominant effekt Compton effekti yox, fotoelektrik effekti olur. Compton effektindən fərqli olaraq, fotoelektrik effekti hədəf toxumadakı atom sayından çox asılı olduğu üçün rentgen şəkillərində sümük toxuması yumşaq toxumadan kəskin fərqlənən görüntüsü ilə seçilir.

Şüa dozasının şişə çatdırılma üsulundan asılı olaraq radioterapiya kontakt və distansion olaraq iki növə ayrılır. *Kontakt şüa müalicə-*



Şəkil 8.2. Kompton (Compton) effektinin sxematik təsviri.

si zamanı şüalanma mənbəyi hədəf toxuma ilə birbaşa kontaktda olur. Qeyd edilən kontaktın təmin edilmə üsulundan asılı olaraq boşluqdaxili radioterapiya (uşaqlıq cisminin, uşaqlıq boynunun, uşaqlıq yolunun xərçəngi zamanı şüalanma mənbəyi – ^{60}Co, ^{198}Au, ^{192}Ir və s. boşluğa yeridilir və müalicə seansı müddətində orada qalır), toxumadaxili radioterapiya (bu zaman şüalanma mənbəyi – ^{60}Co, ^{137}Cs, ^{192}Ir iynə, sim, qranul və s. şəklində şiş toxumasına yeridilir və bir neçə gün orada qalır), applikasion radioterapiya (bu zaman şüalanma mənbəyi – ^{60}Co, ^{137}Cs, ^{192}Ir, ^{90}Sr və s. xüsusi applikatorların köməyi ilə dəridən və görünən selikli qişadan, məsələn ağız boşluğu selikli qişasından inkişaf edən şişin üzərinə qoyulur), transarterial radioterapiya (bu zaman şişi, məsələn qaraciyər xərçəngini qidalandıran arteriyanı angioqrafiya ilə aşkar etməklə radioaktiv izotoplar – ^{131}I, ^{90}Y və s. müvafiq arteriyaya yeridilir), cərrahi radioterapiya (şiş götürüldükdən sonra şiş yatağına radioaktiv maddələr yeridilir), izotopların seçici olaraq müəyyən toxumalarda toplanması xüsussiyyətinə əsaslanaraq oral yaxud venadaxili yolla aparılan şüa müalicəsi (məsələn, qalxanvari vəzi xərçəngi zamanı ^{131}I orqanizmə yeridilir) ayırd edilir.

Distansion şüa müalicəsi zamanı şüa terapiyası, bir qayda olaraq, iki yoldan biri ilə verilir. Şüa mənbəyi ilə hədəf toxuma arasındakı məsafədən asılı olaraq braxiterapiya və teleterapiya yolu ilə verilir. Qeyd edilən məsafə (d) uzandıqca hədəf toxumaya çatan şüa məsafənin kvadratı qədər azalır ($1/d^2$). Teleterapiya zamanı şüa mənbəyi ilə hədəf toxuma arasındakı məsafə 80-100 sm təşkil edir.

Radioterapiya zamanı bədən səthinin şüa düşən sahəsi *şüalanma sahəsi* adlanır. Şüa müalicəsinin effekti birdəfəlik şüa dozasından çox asılıdır. Təəssüf ki, ayrı-ayrı toxumaların irradiasiyaya dözümlüyü fərqli olduğu üçün maksimal effekt verə biləcək yüksək dozanı bir sahədən vermək mümkün olmur. Odur ki, bir sıra hallarda şişin lokalizasiyasından asılı olaraq hədəf toxumaya maksimal doza çatdırmaq üçün şüa fraksiyalara bölünərək 3-4 sahədən verilir (son illər icad edilmiş Cyber Knife adlı cihazla şüa dozasını 120 istiqamətdən göndərmək mümkün olur).

Şüa müalicəsi sərbəst müalicə üsulu kimi, cərrahi müalicədən əvvəl, yaxud sonra, kimyəvi dərman müalicəsi ilə müştərək şəkildə və multimodal müalicənin tərkib hissəsi kimi tətbiq edilir.

Sərbəst radioterapiyanın müalicənin məqsədindən asılı olaraq radikal, palliativ və simptomatik şüa müalicəsi olmaqla 3 növü ayırd edilir.

Radikal şüa müalicəsi radioterapiyaya həssas şişlər zamanı planlaşdırılır və şiş toxumasını tamamən məhv etməyi qarşıya məqsəd qoyur. Bu zaman şiş ocağına və güman edilən yayılma zonasına (regional limfa düyününə, yaxud uzaq orqana) yüksək dozada (60-80 Qr) şüa verilir.

Palliativ şüa müalicəsi şişin, yaxud onun metastazının ölçüsünü kiçiltmək və ya ləngitmək məqsədilə aparılır. Bu zaman verilən doza radikal radioterpiya zamanı verilən dozanın 2/3-i (40-50Qr) təşkil edir.

Simptomatik şüa müalicəsi bədxassəli şişin kompressiyası hesabına ortaya çıxan həyati təhlükəli ağırlaşmanı (yuxarı boş vena sindromunu, traxeyanın sıxılması hesabına yaranan asfiksiyanı, beyin şişləri zamanı kompression sindromu) aradan götürmək üçün tətbiq edilir. Bu zaman verilən doza 20-30Qr təşkil edir.

Yuxarıda qeyd edildiyi kimi, bir sıra bədxassəli şişlər zamanı radioterapiya radikal cərrahi əməliyyatdan əvvəl (məsələn, düz bağırsaq xərçəngi), yaxud sonra aparılır. Radikal cərrahi əməliyyatdan əvvəl aparılan şüa müalicəsi *neoadyuvant*, radikal cərrahi əməliyyatdan sonra aparılan şüa terapiyası isə *adyuvant radioterapiya* adlandırılır.

Neoadyuvant şüa müalicəsi şiş hüceyrələrini məhv etməklə şişin ölçüsünü kiçiltmək, beləliklə də rezektabellik faizini artır-

maq, şişin periferik aktiv hüceyrələrinə və regional yayılma zonalarına təsir etməklə radikal cərrahi əməliyyatın uzaq nəticələrini yaxşılaşdırmaq məqsədi daşıyır. Bu zaman verilən ümumi doza 25-30 Qr təşkil edir.

Adyuvant radioterapiya cərrahi yolla şiş götürüldükdən sonra şiş nahiyəsində (şiş yatağında) qala bilməsi güman edilən şiş hüceyrələrini məhv etməklə lokal residiv tezliyini azaltmaq məqsədini güdür.

Qeyd etmək lazımdır ki, bir çox hallarda neoadyuvant və adyuvant radioterapiya kimyəvi dərman müalicəsi ilə müştərək aparılır. Bundan başqa, bəzən eyni xəstədə həm neoadyuvant və həm də adyuvant radioterapiya tətbiq edilir.

Şüa müalicəsi zamanı birdəfəlik şüa dozası müxtəlif fraksiyalarla verilə bilir. Şişin lokalizasiyasından, histoloji variantından, məqsəddən asılı olaraq aşağıdakı fraksiyalaşdırma növləri ayırd edilir: *standart fraksiyalaşdırma* (şüa müalicəsi hər dəfə 2.0-2.5Qr olmaqla gündə bir dəfə, həftənin 5 günü verilir); *hiperfraksiyalaşdırma* (şüa müalicəsi hər dəfə 1.0-1.2 Qr olmaqla gündə 2 dəfə, həftənin 5 günü verilir); *gücləndirilmiş fraksiyalaşdırma* (hər dəfə 1.5-2.0 Qr olmaqla gündə bir neçə dəfə, həftənin 5 günü verilir); *hipofraksiyalaşdırma* (həftədə bir neçə dəfə iri fraksiyalarla verilir), fasiləli kurslarla irradiasiya (gündəlik doza 2.5 Qr-dən çox olmaqla kəskin şüa reaksiyalarının keçib getməsi üçün kursun ortasında planlı şəkildə fasilə verilməklə aparılır).

Radioterapiyaya həssaslığına görə bədxassəli şişlər aşağıdakı qruplara bölünür: radioterapiyaya həssas şişlər (seminoma, limfomalar, ağciyərin xırda hüceyrəli xərçəngi, Ewing sarkoması və s.); radioterapiyaya orta həssaslıq göstərən şişlər (süd vəzisi xərçəngi, düz bağırsaq xərçəngi və s.); radiorezistent şişlər (fibrosarkoma, liposarkoma və s.).

Şüa müalicəsindən sonra şişin regressiya dərəcəsindən asılı olaraq üç növ cavab ayırd edilir: *tam cavab* (şiş klinik və instrumental olaraq tam reqressiya olmuşdur); *hissəvi cavab* (şişin həcminin 50%-dən çoxu reqressiya etmişdir); minimal (cüzi) cavab (şişin həcminin 50%-dən az hissəsi reqressiya etmişdir).

Sual: müalicədən əvvəlki diametri 5.0 sm olan süd vəzi xərçəngi radioterapiyadan sonra kiçilərək 3.0 sm qalmışdır. Reqressiya hansı cavaba uyğundur?

Şiş toxuması nə xətti, nə də müstəvi anlayışı olmayıb, həcmi anlayış olduğuna görə müalicəyə cavab hesablanarkən diametrlərin nisbəti deyil, həcmlərin nisbəti hesablanır.

Sürətlə reqressiya edən şişlər zamanı şüa müalicəsinin lokal effektivliyi zəif sürətlə reqressiya edən şişlərlə müqayisədə bir az yüksək olsa da, şişin radioterapiyaya cavab sürəti onun radioterapiyaya həssaslığının birbaşa göstəricisi deyildir. Belə ki, şiş toxuması sürətlə böyüyən şiş hüceyrəsi və iltihabi hüceyrə proporsiyasına malik olduqda reqressiya sürəti daha yüksək olur. Yaxud şiş toxumasının stroması zəngin olduqda reqressiya sürəti zəif olur. Beləliklə, şişin radioterapiyaya həssaslığı şiş toxumasındakı diferensiasiya etmiş hüceyrələrin proqramlaşmış ömürlərinə və ölmüş hüceyrələrin nə dərəcədə şiş nahiyəsindən eliminasiya edilməsinə (uzaqlaşdırılmasına) bağlı məsələdir. Odur ki, şüa müalicəsinin effektivliyini qiymətləndirmək üçün radioterapiyadan qısa müddət sonra aparılan biopsiya yanlış şərhlərə yol açа bildiyindən, bu məqsədlə biopsiyanın 3 aydan tez götürülməməsi məsləhət görülür.

KİMYƏVİ DƏRMAN MÜALİCƏSİ

Kimyəvi dərman müalicəsinin tətbiqi bədxassəli şişlərin müalicəsində yeni eranın başlanğıcına təkan verdi. Qeyd edilən müalicənin inkişaf etdirilməsinə zərurəti şişin lokal eradikasiyasını təmin edə bilən müalicə üsullarının (cərrahi və şüa müalicəsinin) tətbiqindən sonra lokal kontrol təmin edildiyi xəstələrin bir hissəsində uzaq orqanlarda metastazın təşəkkül tapması yaratdı. Başqa

sözlə, cərrahi və şüa müalicəsindən fərqli olaraq kimyəvi dərman müalicəsi həm də uzaq metastazların inkişafının qarşısını almağa qadir olan bir müalicə üsuludur.

Bədxassəli şişlərin müalicəsində kimyəvi dərman müalicəsi ilk dəfə 1940-cı illərin əvvəlində limfomalı xəstədə alkilləşdirici preparat olan nitrogen mustardın remissiya yaratması ilə başladı. Sonra 1948-ci ildə leykemiyalı xəstədə antifolat preparat olan metotreksatın səmərə verdiyi nümayiş etdirildi. Beləliklə, bununla da bədxassəli şişlərin müalicəsində yeni üfüq görünməyə başladı.

Kimyəvi dərman terapiyası inkişaf etdirildikcə müxtəlif təsir mexanizmli yeni-yeni dərman preparatları icad edilməyə başladı. Beləliklə, dərman preparatlarının bəziləri intermitotik dövrün ayrı-ayrı fazalarında təsir edərək ya hüceyrənin bölünməsinə hazırlığı pozduğu (sitostatik təsir), yaxud DNT-ni zədələyərək hüceyrəni ölümə məruz qoyduğu (sitotoksik təsir) halda, digərləri mitoz zamanı hüceyrənin bölünməsinə mane olur.

Beləliklə, təsir mexanizminə görə kimyəvi dərman preparatları 5 əsas qrupa bölünür: alkilləşdiricilər, platin preparatları, antimetabolitlər, şişəleyhinə antibiotiklər, bitki alkaloidləri.

Alkilləşdiricilər, yuxarıda qeyd edildiyi kimi, bədxassəli şişlərin müalicəsində istifadə edilmiş ilk dərman preparatlarıdır. Bu qrupdan olan dərman preparatları, yaxud onların aktiv metabolitləri elektron defisiti olan alkilləşdirici xüsusiyyətli olan finksional aktiv qruplara malikdirlər. Qeyd edilən funksional aktiv qruplar hüceyrə daxilində elektronla zəngin funksional qruplarla (nukleofil qruplarla) kovalent birləşməyə girir. Orqanizmdə, o cümlədən, hüceyrə daxilində nukleofil qrupa malik çoxlu kimyəvi birləşmələr mövcuddur. Amin, imidazol, karboksil, sulfidril və fosfat qruplarının hamısı nukleofil qruplardır və asanlıqla qeyd edilən kimyəvi dərman preparatlarının tərkibindəki alkilləşdirici funksional aktiv qruplarla kovalent rabitə ilə birləşirlər. Alkilləşdirici dərman preparatlarının şişəleyhinə effektinin təmin edilə bilməsində xüsusilə əhəmiyyətli nukleofil qrup N-7 vəziyyətində elektronla zəngin guanindir. Beləliklə, N-7 vəziyyətində guaninin qeyd edilən dərman preparatları ilə birləşməsi nəticəsində DNT-nin alkilləşməsi bir sıra defektlərin (depurinasiyanın, bir, yaxud hər iki zəncirdə qırılmaların, zəncirdaxili, yaxud zəncirlərarası çarpazlaşmaların və s.) ortaya çıxmasına, bunların da nəticəsi olaraq DNT replikasiyasının pozulmasına, mutagenezə, kanserogenezə və ya hüceyrə ölümünə səbəb olur.

Nukleotid sintezini pozan antimetabolitlərdən fərqli olaraq alkilləşdiricilər hazır nuklein turşuları ilə birləşirlər. Ona görə də sonuncu preparatlar hüceyrə tsiklinin bütün fazalarında təsir edirlər. Bu baxımdan antimetobolitlərlə müqayisə edilə bilməsə də alkilləşdiricilər (nitrozurealar istisna olmaqla) də proliferasiya etməyən hüceyrələr üçün çox toksik deyildirlər. Proliferasiya etməyən hüceyrələrə toksiki təsir edən bəzi alkilləşdiricilərin bu xüsusiyyəti zəif böyümə tempi olan bədxassəli şişlərin (məsələn, mieloma xəstəliyinin) müalicəsində qeyd edilən preparatları cəlbedici etdi.

Alkilləşdirici preparatlar proliferasiya edən şiş hüceyrələrinə təsir göstərdiyi kimi, sümük iliyinin kök hüceyrələrinə də təsir edir. Kimyəvi dərman terapiyasından sonra sümük iliyinin yetkin hüceyrələrinin (mieloblastların, mielositlərin, metamielositlərin, neytrofillərin) məhv edilməsi hesabına tez-tez müşahidə edilən qısamüddətli mielosupressiyadan fərqli olaraq alkilləşdirici preparatlar uzunmüddətli, bəzən hətta geridönməz mielosupressiyaya cavabdeh olurlar. Kök hüceyrələrə zədələyici təsir həmçinin qadınlarda amenorreyanın, kişilərdə azospermiyanın və hətta geridönməz dölsüzlüyün yaranmasına səbəb olur. Nəhayət, alkilləşdirici preparatların ən qorxulu təsirlərindən biri mutagen və bunun bir təzahürü kimi kanserogen effektdir.

Qeyd edilən preparatların sümük iliyinin kök hüceyrələrinə təsiri 10 ildən sonra müvafiq xəstələrin 5-10%-də müalicəyə refrakter olan kəskin mieloid leykemiyanın yaranmasına da gətirib çıxara bilir (bax:bədxassəli şişlərə görə aparılan spesfik müalicənin ağırlaşmaları).

Alkilləşdirici preparatlar 5 qrupa ayrılır: *nitrogen mustardlar* (mechlorethamine, melphalan, chlorambucil, cyclophosphamide, isophosphamide), *nitrozoureasalar* (carmustine, lomustine, semustine, streptozotocin), *alkil sulfonatlar* (busulfan), triazinlər (dacarbazine) və *etileniminlər* (thiotepa, hexamethylmelamine).

Alkilləşdirici preparatları birləşdirən ümumi xüsusiyyətlərin olması ilə yanaşı, hər qrupun özünəməxsus səciyyəvi xüsusiyyətləri də vardır. Məsələn, nitrogen mustardlardan olan cyclophosphamide aktiv preparat deyildir və orqanizmə yeridildikdən sonra qaraciyərdə metabolizmə uğrayaraq əvvəlcə aralıq mübadilə məhsulu kimi 4-hydroxycyclophosphamide əmələ gətirir və qeyd edilən maddə hədəf hüceyrələrə daxil olaraq *fosforamid mustarda (phosphoramide mustard)* və *akroleinə (acrolein)* çevrilir. Fosforamid mustard şişəleyhinə alkilləşdirici təsir üçün cavabdeh olduğu halda, akrolein sidiyin tərkibində ekskresiya edilərək sidik kisəsi selikli qişası epiteli üçün toksiki effekt yaradır. İkincisi, cyclophosphamide metabolitləri selektiv olaraq sürətli proliferasiya edən hüceyrələrə təsir etdiyinə görə onun mielosupressiya effekti uzunmüddətli olmur və leykemogen (kanserogen) potensialı digər alkilləşdiricilərlə müqayisədə çox zəifdir. Cyclophosphamidin klinik praktikada geniş istifadə edilməsinə imkan yaradan xüsusiyyətlərindən biri də onun metabolitlərinin sidiklə ekskresiya edildiyi halda böyrək funksiyası əhəmiyyətli dərəcədə pozulmuş xəstələrdə belə, kumulyativ toksiki effekt yaratmamasıdır. Bu xüsusiyyətləri cyclophosphamidin bir çox bədxassəli şişlərin müalicəsində tətbiq edilməsi üçün zəmin yaratdı. Bununla yanaşı, cyclophosphamidin və onun yeni analoqu olan isophosphamidin metabolizm məhsulu olan akrolein müvafiq xəstələrdə hemorragik sistitin inkişafı üçün cavabdehdir (bax: bədxassəli şişlərə görə aparılan spesfik müalicənin ağırlaşmaları). Yuxarıda qeyd edildiyi kimi, cyclophosphamide qaraciyərdə metabolizmə uğradığı üçün müvafiq müalicə təyin edilməmişdən əvvəl qaraciyər funksiyasının qiymətləndirilməsi vacibdir.

Nitrozoureazalar yağda yaxşı həll olma qabiliyyətləri ilə seçilirlər və bu xüsusiyyət onları intrakranial şişlərin müalicəsi üçün cəlbedici etdi. Lakin bununla yanaşı, qeyd edilən preparatların uzunmüddətli mielosupressiya yaratma xüsusiyyəti vardır. Yeganə alkil sulfonat (alkyl sulphonate) olan busulfanın selektiv olaraq sümük iliyinin mieloid hüceyrələrinə təsir etmə xüsusiyyəti vardır və ona görə də xroniki mieloid leykemiyanın müalicəsində uzun müddətdir müstəsna rol oynayır.

Platin preparatlarının şişəleyhinə effekti təsadüfən müşahidə edilmişdir. Belə ki, elektrik cərəyanının bakteriaların artıb çoxalmasına təsiri öyrənilərkən müşahidə edilmişdir ki, elektrodlar platin tərkibli olduqda onlara yaxın zonada bakteriyalar artıb çoxala bilmir. Buradan məntiqli olaraq belə bir nəticə çıxarılmışdır ki, bakteriyaların artıb çoxalmasını inhibisiya edən elektrik cərayanı yox, məhz elektrodun tərkibidir. Platin tərkibli birləşmələrin məhlulları içərisində müvafiq effekt yalnız sisplatində aşkar edildiyindən sonralar onun şişəleyhinə təsiri araşdırılmağa başlandı.

Sisplatin molekulu qeyri-üzvi mürəkkəb kimyəvi struktur olub platin atomu ətrafında koordinasiya olunmuş bir tərəfdə iki amin qrupu və digər tərəfdə iki xlor atomundan ibarətdir. Bu preparat da alkilləşdiricilər kimi, orqanizmə yeridildikdən sonra xlor atomlarını itirərək aktivləşir. Bu proses xlorid konsentrasiyası olan mühitdə (qan plazmasında) gedir və xlor atomlarının itirilməsi hesabına elek-

xımdan estradiollara rəqabətə girir. Estrogen reseptorlarının tamoksifenlə birləşməsi hüceyrələrdə estrogenə qarşı refrakterlik yaradır və estrogen stimulyasiyası ilə nəticələnmir. Aparılan tədqiqatların hamısı təsdiq etmişdir ki, süd vəzi xərçəngi olan postmenopauzal qadınlarda tamoksifenin istifadə edilməsi yaşama göstəricilərini artırır.

Tamoksifenin heç bir ciddi yan təsiri yoxdur. 5 ildən çox tamoksifen istifadə etmiş qadınların 1%-də tromboembolik ağırlaşmalar və 1%-də endometrium xərçəngi inkişaf edə bilir.

Kastrasiya olunmuş kişilərdə prostat vəzi xərçəngi inkişaf etmir. Eyni zamanda prostat vəzi xərçəngi zamanı androgen stimulyasiyasının dayandırılması şişə qarşı birbaşa effekt verir. Androgen stimulyasiyasının dayandırılması orxektomiya ilə də, dietilstibestrol (diethylstibestrol) təyin etməklə də təmin edilə bilir. Dietilstibestrolun birbaşa şişəleyhinə təsiri olsa da onun prostat vəzi xərçənginə qarşı əsas təsiri qan plazmasında lüteinləşdirici hormonun (LH) titrini aşağı salması ilə bağlıdır. Sonuncu hormon məhz androgenlərin stimulyasiyasını təmin edən hormondur. Son onilliklərldə qan plazmasında lüteinləşdirici hormonun titrini azaltmaq məqsədilə başqa hormonal terapiya üsulu işlənib hazırlandı. Bu məqsədlə LHRH agonistləri tətbiq edilir. İlk baxışda LH titrini kəskin artırma potensialı olan LHRH aqonistlərinin bu məqsədlə istifadəsi məntiqə sığmır. LHRH aqonistlərinin təyini doğrudan da ilk əvvəl LH titrini kəskin artırsa da sonradan hipofizdə LHRH aqonistləri reseptorlarının sayı azalır və son nəticədə LH titri kəskin şəkildə aşağı düşür. Dietilstilbestroldan fərqli olaraq, LHRH aqonistlərinin təyini kardiovaskulyar ağırlaşmalarla müşayiət olunmur. Ən çox istifadə edilən LHRH aqonistləri qoserelin (goserelin, Zolodex) və leuproliddir (leuprolide). Qeyd edilən dərman preparatları 1-3 aydan bir birdəfəlik doza ilə dərialtı yeridilir.

Progestinlər təbii prohesteronun kimyəvi strukturu ilə əlaqəli quruluşa malik sintetik kimyəvi birləşmədir. Progestinlər süd vəzi xərçəngi və uşaqlıq cismi xərçəngi zamanı istifadə edilir və oral (medroxyprogesterone acetate, megestrol acetate) və əzələ daxili (hydroxyprogesterone caproate) istifadə üçün buraxılır. Süd vəzisi xərçəngi zamanı progestinlər şişin PR-statusundan asılı olmayaraq yalnız ER-pozitiv hallarda effektiv olur. Qeyd edilən preparatlar süd vəzi xərçəngi və uşaqlıq cismi xərçəngi olan xəstələrin 20-30%-də səmərəli olur.

Yekun olaraq qeyd etmək lazımdır ki, ümumilikdə hormonal terapiya yuxarıda qeyd edilən bədxassəli şişlər (süd vəzi xərçəngi, uşaqlıq cismi xərçəngi, prostat xərçəngi) zamanı müəyyən effekt versə də təkbaşına xəstə sağalmasını təmin etmək iqtidarında deyildir. Hormonal terapiya uşaqlıq cismi xərçəngi olan xəstələrin 30%-də, süd vəzisi xərçəngi olan xəstələrin 30-40%-də, prostat vəzi xərçəngi olan xəstələrin isə 80%-də şiş toxumasının reqressiyasını təmin edə bilir. Baxmayaraq ki, bir çox hallarda hormonal terapiya nəticəsində şiş klinik aşkar edilə bilməyəcək ölçüyədək kiçilə bilir, sonrakı hormonal manipulyasiyalar şişin refrakter olmasına (hormonal terapiyaya qarşı) səbəb ola bilir. Bu da dolayı olaraq onu düşünməyə əsas verir ki, şiş toxumasında hormonal həssas hüceyrə populyasiyası kimi, hormonal refrakter hüceyrə populyasiyası da mövcuddur. Bunu düşünməyə əsas verən etibarlı dəlillərdən biri də ondan ibarətdir ki, hormonal terapiyadan sonra bir çox hallarda şiş anaplastik (zəif diferensiasiya etmiş) təbiətə malik olur və bu şişlərin inkişafında hormonal stimulyasiya rol oynamır.

Stereoid hormonlar spesifik intrasellular reseptorlarla birləşərək stereoid hormon-reseptor kompleksi əmələ gətirməklə DNT-yə təsir edir və nəticədə hüceyrə funksiyasının, inkişafının və bölünməsinin tənzimlənməsində iştirakçı olur.

tron defisiti olan platin kompleksinə çevrilir. Bu kompleks alkilləşdirici preparatlarda olduğu kimi DNT-də N-7 vəziyyətində olan quanin nukleotidi ilə birləşir və yuxarıda qeyd edilən mexanizmlə sitotoksik effekt verir.

Sisplatin orqanizmə yeridildikdən sonra onun 90%-i plazma proteinlərinə bağlanır və digər 10%-i aktiv olur. Aktiv hissənin 90%-i iki saat müddətində qlomerulyar filtrasiya yolu ilə sidiklə ekskresiya edildiyi halda proteinlə bağlanmış hissə orqanizmdən tədricən çıxarılır. Diurezi sürətləndirməklə sisplatinin eliminasiyasını sürətləndirmək və beləliklə də dərmanın toksikliyini azaltmaq mümkün olur.

Sisplatin güclü nefrotoksik təsirə malikdir və proksimal düz, distal və yığıcı borucuqları zədələyir. Nefrotoksik təsiri natrium-xlorid və mannitolla artırılmış diurez hesabına azaltmaq mümkündür. Sidikdə xlorid konsentrasiyasının yüksək olması xlor atomlarını itirmiş aktiv, eyni zamanda toksik sisplatinin konsentrasiyasını azaldır. Dərmanın dozasını artırdıqca toksikliyi azaltmaq üşün paralel olaraq, diurezi də artırmağa ehtiyac yaranır. Sisplatin həmçinin ototoksik təsirə malikdir və ototoksiklik tinnit və eşitmənin itirilməsi şəklində biruzə verir. Bununla yanaşı, sisplatinin əlcək-corab tərzində periferik nevropatiya əmələ gətirmə xüsusiyyəti vardır. Sisplatin alkilləşdiricilərlə müqayisədə daha az mielotoksikdir və bu da qeyd edilən preparatları bir çox bədxassəli şişlərin müalicəsində cəlbedici edir.

Sisplatin xayalarin həm seminomalarında və həm də qeyri-seminomatoz bədxassəli şişlərində çox effektiv bir preparatdır və VP16 və bleomitsinlə kombinasiya edildikdə, adətən, müalicə kurativ olur. Analoji effekt qeyd edilən şişlərin ginekoloji alternativlərində, başqa sözlə, yumurtalıqların germ-hüceyrəli şişlərində çox səmərəli olur. Sisplatin, həmçinin ağciyərlərin xırda və qeyri-xırda hüceyrəli xərçənginin, baş-boyun üzvləri xərçənglərinin və sidik-kisəsi xərçənginin müalicəsində çox effektverici bir preparatdır.

Karboplatin kimyəvi strukturuna görə sisplatinə çox oxşar olan platin tərkibli bir preparatdır. Karboplatin sisplatindən fərqli olaraq, tipik alkilləşdiricilər kimi, dozadan asılı olan mielosupressiya yaratma xüsusiyyətinə malikdir. Bu preparatın ürəkbulanma, qusma yaratma potensialı, renal toksikliyi, neyrotoksikliyi və ototoksikliyi sisplatinlə müqayisədə daha zəifdir. Kimyəvi quruluşlarının oxşarlığına baxmayaraq, qeyd edilən iki preparatın toksiki təsirləri fərqlı olduğu kimi, onların şişəleyhinə təsir spektri də kəskin fərqlənir və bir-birini olduğu kimi əvəz edə bilmir. Məsələn, hər iki preparatın irəliləmiş mərhələli yumurtalıq xərçəngi zamanı effektləri eyni olsa da, qeyri seminomatoz xaya şişlərinin müalicəsində effektivliyi baxımından karboplatin sisplatini əvəz edə bilmir.

Oksaliplatin də platin tərkibli ümumi toksiki təsiri zəif olan preparat olub kolorektal xərçəngin müalicəsində uğurla istifadə edilir.

Antimetabolitlər fol turşusunun antoqonisti kimi (metotreksat) ilk dəfə istifadə edilən şişəleyhinə dərman preparatlarından biridir. Bu qrup preparatlar alkilləşdiricilərdən və platin preparatlarından fərqli olaraq, DNT-ni zədələmir, lakin nukleotidlərin sintezini pozaraq nukleotid defisiti yaratmaqla DNT-nin replikasiyasını, nəhayət hüceyrə proliferasiyasını inhibisiya edir.

Antimetabolitlər təsir mexanizminə görə 4 qrupa ayrılır: *fol turşusu analoqları* (metotreksat), *pirimidin analoqları* (5-flüorurasil), *purun analoqları* (6-merkaptopurin və 6-tioquanin), *adenozin analoqları* (pentostatin).

Adlarından göründüyü kimi, fol turşusu analoqu olan metotreksat dihidrofolat-reduktaza enzimini inhibisiya etməklə folatları aktivləşərək N5, N10-metilen tetrahidrofolata çevrilməsinin qarşısını alır və bu da son nəhayətdə timidin nukleotidinin sintezini pozur. 5-flüorurasil eyni prosesi başqa

mərhələdə – timidilat sintetaza fermentini (N5, N10-metilen tetrahidrofolat bu fermentin koenzimidir) inhibisiya etməklə pozur. Purin analoqları isə purin nukleotidlərinin (adeninin və quaninin) sintezini fərqli mərhələdə pozmaqla hüceyrə bölünməsinə əngəl yaradır.

Antimetabolitlərin mielosupressiya yaratma potensialı alkilləşdiricilərlə müqayisədə daha zəifdir, mielosupressiya yarandığı halda qısa müddətə onu aradan götürmək mümkündür.

Sual: alkilləşdiricilərdən fərqli olaraq antimetabolitlərin neokanserogenez riski niyə yoxdur?

Bununla yanaşı, antimetabolitlər DNT-ni zədələmədiyinə görə neokanserogenez riskinə malik deyildirlər. Antimetabolitlər mədə-bağırsaq traktının normal selikli qişa epitel hüceyrələrinə güclü toksiki təsir etdiyinə görə xəstələrdə stomatit, qastrit, enterit inkişaf etdirir və o səbəbdən xəstələrdə udma pozğunluğu, ürəkbulanma, qusma, diareya kimi əlamətlər ortaya çıxır.

Sual: antimetabolitlərin istifadəsi zamanı qram-mənfi septisemiya riski niyə yaranır?

Bəzən bağırsaq selikli qişası o dərəcədə kəskin zədələnir ki, qram-mənfi septisemiya inkişaf edir. Bu preparatlar, həmçinin dırnaq yatağında və səthi venaların gedişi boyu hiperpiqmentasiya əmələ gətirirlər.

Şişəleyhinə antibiotiklər kimyəvi quruluşlarına görə fərqli, mikrobların fermentasiyası yolu ilə əldə edilmiş preparatlar olub, mikroorqanizm əleyhinə antibiotik kimi yaradılmışdırlar. Lakin qeyd edilən preparatların toksikliyi yüksək olduğu üçün ənənəvi antibiotiklər kimi istifadə edilə bilməmişlər. Bunlardan bəzilərinin şişəleyhinə effektləri onları bədxassəli şişlərin geniş spektrinin müalicəsində istifadəsinə imkan yaratdı.

Şişəleyhinə antibiotiklər bir neçə qrupa ayrılır: *antrasiklinlər* (doksorubitsin, daunorubitsin, epirubitsin), *antrasenedionlar* (mitoksantron), *aktinomitsin D*, *bleomitsin*.

Şişəleyhinə antibiotiklər fərqli mexanizmlərlə hüceyrə membranını, hüceyrədaxili orqanoidləri dağıtmaq yolu ilə şiş hüceyrələrinin ölümünə səbəb olurlar. Qeyd edilən preparatlar bir sıra toksiki təsirlər ortaya çıxarır, bəziləri üçün spesifik yan təsirlər mövcuddur. Belə ki, bu preparatların bir çoxu alopesiya, mielosupressiya, mukozit (stomatit, qusma, diareya) yaratma xüsusiyyətinə malikdir. Doksorubitsinə kardiotoksiklik, sidiyin rənginin qızarması, bleomitsinə pulmonar fibroz, mitomitsin C-yə hemolitik-uremik sindrom, aktinomitsin D-yə dəri səpgiləri xasdır.

Bitki alkaloidləri bitkilərdən alınan şiş əleyhinə təsirə malik dərman preparatlarıdır. *Qıfotu alkaloidləri* (Vinca alkaloidləri), *yerlimonu* (mayalması yaxud podofil) alkaloidləri (Podofillum alkaloidləri), *qaraçöhrə alkaloidləri* (Taxus alkaloidləri).

Qıfotu bitkisinin ekstraktından alınan alkaloidlərə vinkristin və vinblastin aiddir. Bu kimyəvi dərman preparatlarının hər ikisinin təsir mexanizmi eynidir və yuxarıda qeyd edilən digər dərman preparatlarından fərqli olaraq mitoz fazasında şiş hüceyrələrinə sitotoksik təsir edir. Məlumdur ki, mitoz bölünmənin müəyyn fazasında xromosomlar qarşı-qarşıya dayanaraq mikrotubulyar aparat tərəfindən qütblərə doğru çəkilirlər. Mikrotubulyar aparat mitoz bölünmənin müvafiq fazasında tubulin adlanan zülalın polimerizasiyası nəticəsində yaranır. Vinkristin və vinblastin məhz tubulin zülalının polimerizasiyasını inhibisiya edirlər və nəticədə xromosomlar qütblərə çəkilə bilmədiklərinə görə bədxassəli hüceyrə bölünə bilmir və məhv olurlar. Vincristinin mielotoksik təsiri zəif, neyrotoksik təsiri isə güclü olduğu halda, vinblastində bunun tamamən tərsidir.

Yerlimonu alkaloidlərinə podofillotoksinin yarımsintetik törəməsi olan etopozid (VP-16) aiddir. Podofillotoksin adı çəkilən

bitkinin kökündən alınır. Etopozid Vinca alkaloidləri və podofilotoksin kimi mitoz bölünmənin metafaza mərhələsini pozur. Lakin bu effekt tubulin zülalının polimerizasiyasını inhibisiya etməklə bağlı deyildir. Qeyd edilən preparat topoizomerasa II ilə əlaqəyə girərək DNT zəncirinin qırılmasını təmin edir.

Hər iki qrup alkaloidlər kəskin limfoleykemiyanın, limfomaların, xaya karsinomalarının və ağciyər xərçənginin müalicəsində geniş istifadə edilir.

Qaraçöhrə ağacının iki növündən – Sakit okeanı qaraçöhrə ağacından və Avropa qaraçöhrə ağacından sitotoksik alkaloid alınır. Əvvəllər taksanlar qədim və nadir ağac növü olan birinci ağacın qabığının ekstraktından əldə edilirdi, sonralar bu dərman preparatlarının prekursoru (10-deacetyl baccatin III) qeyd edilən ağacın iynəsindən də əldə edilməyə başladı və prekursordan yarımsintetik yolla paklitaksel (paclitaxel) və dosetaksəl (docetaxel) hazırlandı. İkinci növ ağacdan da qeyd edilən preparatların əldə edilməsi bu dərman vasitələrinin daha geniş istifadə edilməsinə təkan verdi.

Paklitaksel və dosetaksel eyni təsir mexanizmi ilə şiş hüceyrələrinə təsir edirlər. Bu preparatlar Vinca alkaloidlərinin tam tərsinə olaraq xromosomlar mikrotubulyar aparat tərəfindən qütblərə çəkildikdən sonra onun (mikrotubulyar aparatın) yenidən depolimerizasiya edilərək tubulin zülalına çevrilməsini inhibisiya edir. Nəticədə xromosomlar sonrakı funksiyaların icrası üçün azad ola bilmir və bu da öz növbəsində hüceyrənin ölümü ilə nəticələnir.

Bitki alakaloidlərinin istifadəsi zamanı da qeyd edilən kimyəvi dərman preparatlarından sonra ortaya çıxan yan təsirlər müşahidə edilə bilir. Əlavə olaraq taksanlara yüksək həssaslıq reaksiyaları da xasdır.

Kimyəvi dərman müalicəsi şişin histoloji variantından, mərhələsindən və bir sıra digər amillərdən asılı olaraq sərbəst, neoadyuvant və adyuvant məqsədlə istifadə edilə bilir. Sərbəst kimyəvi dərman müalicəsi kimyəvi dərman terapiyasına yüksək həssaslıq nümayiş etdirən şişlər (mədənin MALT-limfoması, ağciyərin xırda hüceyrəli xərçəngi və s.) zamanı, yaxud bir çox bədxassəli şişlərin İV mərhələsində tətbiq edilir. *Neodyuvant kimyəvi dərman müalicəsi* inrezektabel, yaxud hüdudi rezektabel şişlər zamanı prosesin ölçüsünü kiçiltmək və beləliklə də rezektabelliyi təmin etmək məqsədilə aparılır. Getdikcə kimyəvi dərman terapiyasının imkanlarının artması hesabına daha çox xəstələrin bədxassəli şişlərini rezektabel etmək mümkün olur. Bununla yanaşı, bir çox lokalizasiyalı hüdudi rezektabel bədxassəli şişlər zamanı tətbiq edilən neadyuvant kimyəvi dərman terapiyası (sonra radikal cərrahi əməliyyat) təkbaşına radikal cərrahi müalicə ilə müqayisədə xəstələrin yaşama göstəricilərini daha da artırır. *Adyuvant kimyəvi dərman müalicəsi* isə güman edilən mikrometastazları məhv etməklə radikal cərrahi əməliyyatın nəticələrinin yaxşılaşdırılması məqsədilə tətbiq edilir və əksər lokalizasiyalı bədxassəli şişlər zamanı radikal cərrahi əməliyyatdan sonrakı yaşama göstəricilərini əhəmiyyətli dərəcədə artırır. Bunun məntiqi ona əsaslanır ki, mikrometastazlar qaldıqda müəyyən müddətdən sonra inkişafını davam etdirərək aşkar metastaza çevrilirlər və metastatik ocağı mikroskopik ölçüdə olduqda daha uğurla məhv etmək olur.

Kimyəvi dərman preparatlarına qarşı rezistentlik

Kimyəvi dərman preparatlarının orqanizmdə aktiv formaya çevrilmə tempi və onların eliminasiya sürəti kimyəvi dərman terapiyasının effektivliyinə təsir edən ciddi bir amildir. Bu fermentativ prosesdə iştirak edən enzimlərin aktivliyinin variasiyaları insanın genetik quruluşundan asılı olsa da, bu aktivliyin şişdən asılı olan tərəfləri də vardır. Sonuncu mexanizmlərə dərman preparatlarının şiş toxumasında metabolizminin aktivliyinin

artması, yaxud azalması, şiş toxumasının vaskulyar xüsusiyyətinə bağlı olaraq dərman molekullarının hansı intensivlikdə şiş hüceyrələrinə gəlib çatmasıdır. Beləliklə, dərman preparatlarına qarşı rezizstentlik bir tərəfdən sahib orqanizmdən, digər tərəfdən isə şiş toxumasından asılıdır.

Sahib orqanizmdən asılı olan proseslərə dərman preparatının hansı sürətlə aktiv formaya çevrilməsi və sonuncunun hansı templə deqradasiya olunması mexanizmləri aiddir. Məsələn, tamoksifen sitoxrom P450 CYP2D6 enzimi ilə metabolizmə uğrayır və qeyd edilən enzimin polimorfizmi qeyd edilən dərman preparatının metabolizm tempinə birbaşa təsir edən amildir. Yaxud merkaptopurin tiopurin-metiltransferaza vasitəsilə inaktiv formaya çevrilərək orqanizmdən eliminasiya edilir. Ümumi əhalinin 10%-i qeyd edilən enzimi kodlaşdıran genin mutasiyası baxımından heteroziqot (allelin bir tayı mutasiyaya məruz qalmışdır), 0.3%-i isə homoziqotdur (allelin hər iki tayı mutasiyaya uğramışdır). Homoziqot şəxslərdə qeyd edilən dərman preparatı deqradasiya oluna bilmədiyinə görə şişəleyhinə effekt yüksəl olmaqla yanaşı, dərmanın toksikliyi də çox yüksək olur.

Şiş toxumasının hüceyrələrinin hamısı kimyəvi dərman preparatlarına qarşı eyni həssaslığa malik deyildir. Şiş böyüdükcə şiş hüceyrələrində baş verən yeni-yeni somatik mutasiyalar sayəsində dərman preparatlarına qarşı reziztentlikdə şiş hüceyrələri heterogenlik nümayiş etdirir. Şiş böyüdükcə dərman preparatlarına qarşı rezistentliyin artmasını hissəvi olaraq izah edən mexanizmlərdən biri də məhz bu mexanizmdir. Bununla yanaşı, şiş kütləsi böyüdükcə, onun vaskulyarizasiyası da zəifləyir və nəticədə şiş hüceyrələrinə dərman preparatlarının çatdırılması təmin edilə bilmir. Vaskulyarizasiyanın zəifləməsi fonunda yaranan hipoksiya, öz növbəsində, dərman rezistentliyini artıran amillərdən biridir.

Dərman rezistentliyinə təsir edən amillərdən biri də hüceyrə səviyyəsində olan rezistentlikdir. Buna təksibedilməz sübut kimi onu göstərmək olar ki, bəzi şiş toxuması kimyəvi dərman müalicəsinə çox həssas olduğu halda (məsələn, limfoma, seminoma və s.), digərləri olduqca rezistenddir (məsələn, bədxassəli melanoma). Hüceyrə səviyyəsində olan rezistentliyi təmin edən faktor şiş hüceyrəsinin yaranması zamanı məhz hansı genetik kaskadda mutasiyaların baş verməsi ola bilər. Kimyəvi dərman preparatlarına qarşı hüceyrə səviyyəsində olan rezistentliyi təmin edən amillərdən biri də hüceyrənin qlütation (SH-qlütation) konsentrasiyası və qlütation-transferaza aktivliyidir.

HORMON VƏ HORMON ANTOQONISTLƏRI ILƏ MÜALICƏ

Bir sıra bədxassəli şişlərin başlanğıc götürdüyü hüceyrələrin fəaliyyəti, bölünməsi birbaşa müəyyən hormonların balansından asılıdır. Ona görə də belə bədxassəli şişlərin müalicəsində tətbiq edilən müvafiq hormonlar, yaxud onların antoqonistləri bədxassəli şişlərin inkişaf tempinə və digər müalicə üsullarının effektivliyinə əhəmiyyətli təsir edə bilir. Bu şişlərə, xüsusilə süd vəzisi, endometrium və prostat vəzi xərçəngləri aiddir. Şiş hüceyrələrindəki hormon reseptorlarının aktivliyi ilə hormonal (yaxud antihormonal) terapiyaya cavab reaksiyası arasında ciddi əlaqə vardır. Hormon reseptorları içərisində ən çox öyrənilmiş və əhəmiyyətinə görə klinik praktikada geniş tətbiq edilən estrogen və prohesteron reseptorlarıdır. Hazırda süd vəzi xərçənginə görə müalicə taktikası planlaşdırılmamışdan əvvəl, bir qayda olaraq, qeyd edilən reseptorlar təyin edilir və bu, müalicə taktikasına birbaşa təsir edir.

Hormonal (antihormonal) müalicə üçün ən çox istifadə edilən preparatlara tamoksifen, LHRH *(luteinizing hormone releasing hormone)* agonistləri və progestinlər aiddir.

Tamoksifen ən çox istifadə edilən hormonal vasitədir və estradiol reseptoru ilə yüksək bağlanma qabiliyyəti hesabına bu ba-

İMMUNOTERAPİYA

Bədxassəli şişlə immun sistem arasındakı qarşılıqlı əlaqələr aydınlaşdırıldıqca, şişin inkişafının ləngidilməsində immun sistemin rolu öyrənildikcə immun sistemə təsir etməklə bədxassəli şişlərin inkişafının qarşısının alına bilməsinin mümkünlüyünə doğru diqqət artmağa başladı. İmmunoterapiyanın əsas prinsipləri son 40-50 ildə aparılmış çoxsaylı tədqiqatların əsasında formalaşmağa başladı.

Əksər tədqiqatçılar immun sistemin bədxassəli şişlərin inkişafının qarşısının alınmasında, yaxud inkişafının məhdudlaşdırılmasında əsas rol oynadığı qənaətindədirlər. İmmunnəzarət hipotezi kimi tanınan əsas konsepsiya iddia edir ki, aşkar edilə bilən şişin inkişafına qarşı mübarizədə immun sistem aparıcı amildir.

Aparılmış tədqiqatlar immunnəzarət hipotezinin bir sıra diskutabel müddəalarını irəli sürmüşdür:

1) şiş hüceyrələri transplantasion tipli antigenlərə malikdir;

2) şiş hüceyrələrinə rezistentlik T hüceyrələrindən asılı rezistentlikdir və homoqraft reaksiyası ilə oxşarlıq təşkil edir;

3) şiş hüceyrələri ilə bu hüceyrələri rədd etməyə qadir immun reaksiya arasında təkmil bağlantı mövcuddur;

4) aşkar bədxassəli şiş immunodepressiyanı müşayiət edir və immunodepressiya şişin təzahür etməsindən xeyli əvvəl mövcud olur;

5) karsinogenlərin və şiş promotorlarının açar təsir mexanizmi immunodepressiyadan keçir.

Bu müddəaların bəziləri klinik dəlillərlə sübut edilmişdir. Belə ki, bədxassəli şiş qazanılmış, yaxud anadangəlmə immundepressiyası olan şəxslərdə çox yüksək tezliklə rast gəlinir. Eyni nəticə eksperimental tədqiqatlarla da təsdiq edilmişdir.

İmmun çatışmazlıq yaradan xəstəlikər zamanı limfoma və leykemiyanın çox yüksək tezliklə müşahidə edildiyinə dair kifayət qədər klinik dəlillər toplanmışdır. Orqan transplantasiyasından sonra immunosupressiv preparatlar – prednizon, azatioprin, siklosporin A qəbul edən xəstələrdə limfoproliferativ xəstəliklərin, yaxud digər bədxassəli şişlərin tezliyi 100 dəfəyədək artır. Yaxud QİÇS-li xəstələrdə Kaposi sarkoması (Kaposi's sarcoma) və B hüceyrəli limfoma müqayisəedilməz qədər çox müşahidə edilir.

Ümumiyyətlə, orqanizmə hər saniyə təsir edən çoxsaylı mutagenlərin təsirindən iki hüceyrə bölünməsi arasındakı vaxtda çoxsaylı hüceyrələrdə mutasiyanın baş verməsi nəzəri olaraq məntiqsiz deyildir. Kanserogenezə yol açan tətik mexanizminin müəyyən genlərdəki (şiş supressor genlərində, protoonkogenlərdə, apoptoza cavabdeh genlərdə və s.) mutasiya olduğunu nəzərə alsaq onda güman etmək olar ki, hər bir orqanizmdə gün ərzində, həftə ərzində və s. bədxassəli şiş hüceyrəsi yarana bilər. Lakin ildə təxminən hər 660-670 insandan birində bədxassəli şişin aşkar edilməsi məntiqi olaraq onu düşünməyə əsas verir ki, insanların digərində aşkar bədxassəli şişin müşahidə edilməməsi məhz immunnəzarət mexanizmi ilə əlaqədardır.

Beləliklə, yuxarıda qeyd edilənlər bədxassəli şişlərin müalicəsində yeni istiqamətin – immunoterapiyanın təşəkkül tapmasına gətirib çıxardı. İmmunoterapiya yeni tətbiq edildiyi ilk dövrlər qeyri-spesifik immunoterapiya kimi tətbiq edildi və bunun inkişaf etdirilməsi son dövrlər *target terapiya* üsullarının bir variantı olan spesifik immun hədəflərə anticisimlərin yaradılmasına gətirib çıxardı.

İmmunoterapiya kimi hazırda sitokinlərdən (interferonlardan, interleykinlərdən) və monoklonal anticisimlərdən istifadə edilir.

Sitokinlər qlükoproteinlər olub, onların bir hissəsi immun cavabın və iltihabın modulyasiyasını, digərləri isə hüceyrə bölünməsinin tənzimlənməsini təmin edir. Bunlar müxtəlif tip hüceyrələr tərəfindən hazırlanır və qısa məsafədə təsir edir (autokrin və parakrin təsir şəklində). Bədxassəli şişə qarşı müalicədə sitokinlər hüceyrə bölünməsini

ləngidə və birbaşa sitotoksik təsir edə bilir, şişə qarşı iltihabi və immun cavabı aktivləşdirir. Sitokin terapiyası çox az sayda bədxassəli şiş növlərində səmərə verir.

İnterferonların (IFN) üç sinfi (IFN-α, IFN-β və IFN-γ) bədxassəli şişlərə qarşı müalicədə tətbiq edilmişdir. Bunların şişəleyhinə təsiri kompleks xarakter daşıyır. İnterferonlar şiş hüceyrələrinə antiproliferativ təsir edir, T hüceyrələrin, natural killerlərin (NK) və limfokinlə aktivləşən killerlərin (LAK) sitotoksikliyini artırır. Bir sıra bədxassəli şişlərin müalicəsində istifadə edilirlər.

İnterleykinlər (IL) immun və iltihabi cavabların modulatoru kimi təsir edən peptid ailəsidir. Bunlardan IL-2 daha çox klinik diqqəti özünə çəkə bilmişdir. IL-2 aktivləşmiş T hüceyrələr tərəfindən hazırlanır və IFN-α-nın və şiş nekroz faktorunun (TNF) produksiyasını stimulyasiya edir və sitotoksik limfositləri aktivləşdirir. Təkbaşına müalicə vasitəsi kimi, metastatik renal karsinoması, yaxud melanoması olan xəstələrin 15-30%-də effekt verir. Bəzən bu effekt uzunmüddətli olur. IL-2-nin LAK ilə kombinasıya edilməsi effekti daha da artıra bilir.

Monoklonal anticisimlər hazırda bir sıra bədxassəli şişlərin müalicəsində uğurla istifadə edilir. Monoklonal anticisimlər təyinatından asılı olaraq şiş hüceyrələrinə qarşı fərqli mexanizmlərlə təsir edirlər:

1. monoklonal anticisimlər şiş hüceyrəsindəki antigenlə birləşir və komplement vasitəçiliyi ilə birbaşa, yaxud anticisimdən asılı yolla makrofaqlar tərəfindən şiş hüceyrələrinin məhvini təmin edir. ErbB2 reseptoru ilə birləşən *trastuzumab*, CD-20 ilə birləşən *rituximab* bu mexanizmlə şişə qarşı təsir edir;

2. monoklonal anticisim özü ilə radioaktiv maddə (^{90}Y, ^{131}I) , toksin, sitokin, yaxud şişəleyhinə dərmanı akiv metabolitə çevirən enzim daşıyır. CD33-ü hədəfə götürən *gemtuzumab* bu mexanizmlə şişəleyhinə təsiri təmin edə bilir;

3. monoklonal anticisim bir tərəfdən şiş hüceyrəsinə və digər tərəfdən effektor T hüceyrəyə bağlanır və beləliklə də effektor hüceyrə tərəfindən şiş hüceyrəsinin məhv edilməsini təmin edir;

4. monoklonal anticisim içərisində şiş əleyhinə dərman, toksin, radioaktiv maddə olan liposomlara qoşulur və bu yolla onların şiş hüceyrəsinə çatdırılması təmin edilir.

Klinik praktikada bir sıra monoclonal anticisimdən uğurla istifadə edilir (Cədvəl 9.1)

HƏDƏF TERAPİYASI

Ekstrasellular siqnalın hüceyrə daxilinə ötürülməsini təmin edən yol son illər yeni istiqamətdə inkişaf etdirilmiş dərman preparatlarının hədəfinə tuş gətirilə bildi. Hüceyrələrin hüceyrə xarici mühitdən siqnal alaraq inkişaf etməsi, böyüməsi üçün bu yol istər normal və istərsə də bədxassəli şiş hüceyrələri üçün həyati vacibdir.

Bu məqsədlə inkişaf etdirilmiş dərman

Cədvəl 9.1. Klinik praktikada istifadə edilən monoclonal anticisimlər

Anticisim	Hədəf	Bədxassəli şişlər
Herceptin	ErbB2	Süd vəzisi xərçəngi
Rituximab	CD20	B-hüceyrəli limfoma
Bevacizumab	Damar endotelial inkişaf faktoru (VEGF)	Kolorektal, böyrək, prostat xərçəngi
Cetuximab	Epidermal inkişaf faktor reseptoru (EGFR)	Kolorektal, baş və boyun nahiyəsi üzvlərinin xərçəngi
Gemtuzumab	Leykemik blastlar üzərində olan CD33	Kəskin mieloid leykemiya

preparatları aşağıdakı substratları hədəfə götürə bilir: inkişaf faktorlarını, onların reseptorlarını, tirozin-kinaza reseptorlarını; tsiklindən asılı olan kinazanı; metalloproteinazaları; angiogenez faktorlarını; digər substratları.

Tirozin-kinaza yolunu aktivləşdirən liqandlara epidermal inkişaf faktoru (EGF), transformasiyaedici inkişaf faktoru (TGF-α) və onların HER1 (EGFR), HER2 (ErbB2), HER3 və HER4 kimi işarələnən reseptorları aiddir. Bu amili hədəfə götürən preparatlar təsir mexanizminə görə iki qrupa ayrılır: inkişaf faktorları və onların reseptorları ilə əlaqəli stimulu bloklaşdırmaq üçün onlarla birləşə bilən monoklonal anticisimlər və kinaza domeninə bağlana bilən dərman preparatları.

Bu qrupdan olan dərman preparatlarından biri monoklonal anticisim olan *trastuzumabdır*. Müvafiq xəstələrin 30%-də süd vəzisi xərçəngində HER2-nin ifrat aktivliyi müşahidə edilir. Trastzumab HER2-ni blokada edən insan orqanizminə uyğunlaşdırılmış monoklonal anticisimdir. Qeyd edilən preparat süd vəzi xərçəngli xəstələrin ömürlərinin əhəmiyyətli dərəcədə uzadılmasını təmin edə bilir.

Setuksimab (Cetuximab) monoklonal anticisimdir və EGF reseptoruna bağlanmaqla tirozin-kinaza reseptorunun aktivləşməsini blokada edir və siqnal ötürülməsinin qarşısını alır. Xırda hüceyrəli ağciyər xərçəngi və metastatik kolorektal xərçəng zamanı əhəmiyyətli effekt nümayiş etdirir. Tirozin-kinazanın xırda molekullu inhibitorları da icad edilmişdir ki, bunlardan biri də *imatinib* və *erlotinibdir.*

Hüceyrə tsiklinin tənzimləyici mexanizmlərindən biri də tsiklindən asılı olan kinazadır və onun da inhibitorları inkişaf etdirilmişdir. Bu qrupdan olan ən yaxşı öyrənilmiş preparat *flavopiridoldur.*

Matriks metalloproteinazaları (MMP) istənilən bioloji substratı və toxumanı destruksiya etməyə qadir enzimlər kompleksi olub şiş hüceyrələri tərəfindən hasil edilir. Lokal invaziya və metastazvermənin təmin edilməsi üçün çox vacib substratdır. MMP-nin blokada edilməsi bədxassəli şişin invaziya və metastazvermə potensialını azaldır. MMP-nin ən yaxşı öyrənilmiş inhibitoru *marimistatdır.*

Bədxassəli şiş ocağında və onun metastazlarında damar strukturlarının zədələnməsi və yeni damarların yaranmasının qarşısının alınması üçün bədxassəli şişlərin müalicəsində yeni yanaşma inkişaf etdirilmişdir. Bu angiogenez faktorlarının inhibisiyasıdır. Damar endotelial inkişaf faktoruna (VEGF) qarşı hazırlanmış anticisim olan *bevaksizumab (bevacizumab)* qeyd edilən faktorun endotel hüceyrələrin səthindəki reseptoru ilə birləşməsinə mane olur. Əslində bu birləşmə endotel hüceyrələrin proliferasiyasına və yeni damarlarının formalaşmasına gətirib çıxarır.

Angiogenezin inhibisiyasının digər yolu şiş toxuması damarlarının endotel hüceyrələrinin toksinlərlə hədəfə götürülməsidir. Qeyd edilən toksinlər şiş toxumasının damar arxitekturasını dağıdır. Bu qrupdan olan ən ümidverici dərman preparatı *kombrestatindir (combrestatin).*

CD-markerlərə qarşı hazırlanmış monoklonal anticisimlər leykemiyalar və limfomalar zamanı effektivlik nümayiş etdirir. CD33-ü hədəfə alan *gemtuzumab* və CD20-ni hədəfə götürən *rituksimab (rituximab)* bu qəbildən olan preparatlardır.

Qeyd etmək lazımdır ki, target terapiyası üçün inkişaf etdirilmiş preparatlar bədxassəli şişlərin müalicəsində təkbaşına vasitə kimi də, digər kimyəvi dərman preparatları ilə kombinasiya edilmiş şəkildə də istifadə edilir.

9. ONKOLOJİ XƏSTƏLİKLƏR ZAMANI SİMPTOMATİK MÜALİCƏ VƏ REABİLİTASİYA

Bədxassəli şişi olan xəstələrdə müalicənin məqsədi təkcə kurabel mərhələdə müraciət etmiş xəstələrin sağaldılmasından ibarət deyildir, həm də şişi inkurabel mərhələdə aşkar edilmiş xəstələrin əzablarının azaldılmasından və qalan ömrünün həyat keyfiyyətinin yaxşılaşdırılmasından ibarətdir. İnkurabel mərhələdə bədxassəli şişi olan xəstələrdə ağrı və malnutrisiya xəstənin əzablarının kökündə duran əsas amillərdir və ona görə də bunların yüngülləşdirilməsi onkoloji xəstələrin həyat keyfiyyətlərinin artırılması üçün çox vacibdir.

Onkoloji xəstələrdə ağrı və onun yüngülləşdirilməsi

Onkoloji xəstələrin 60-80%-i terminal mərhələdə güclü ağrı səbəbindən ağrıkəsicilərin istifadəsini tələb edir. Bir sıra hallarda ağrı terminal mərhələdən aylarla, hətta bəzən illərlə əvvəl meydana çıxır və bu müddət ərzində analgetiklərin təyininə ehtiyac yaranır. ABŞ-da rahat əldə edilə bilən ağrıkəsicilərin müxtəlif təsir mexanizmli geniş arsenalı mövcud olsa da ambulator nəzarətdə olan metastatik xəstələrin yarısından çoxu ciddi ağrılarla yaşayır və onların da 1/3-də ağrı həyat keyfiyyətini poza bildiyindən də intensiv xarakterdə olur. Bu istiqamətdə aparılmış çoxmərkəzli tədqiqatların nəticələri göstərir ki, sonunci yarımqrup xəstələtin təxminən 40%-də xəstələr ya ağrıkəsicilər üçün resept almaq məqsədilə həkimə müraciət etmirlər, ya da ağrıkəsiciləri lazımi dozada istifadə etmirlər.

Ağrının mexanizmi

Onkoloji xəstələrdə ağrının səbəbini ən çox (xəstələrin təxminən 2/3-də) şişin birbaşa ətraf anatomik strukturlara, xüsusilə sümüklərə, sinirlərə və sinir kələflərinə invaziyası təşkil edir. Xəstələrin bir qismində də şişin qastrointestinal trakta və yumşaq toxumaya invaziyası ağrının yaranmasına səbəb olur. Metastatik xəstələrin 20%-də bu, müalicədən sonrakı ağrı xarakterində olur və ağrı aparılmış cərrahi, şüa, yaxud kimyəvi dərman müalicəsi ilə əlaqədar təzahür edir.

Ağrı onkoloji xəstəliklərdə iki mexanizmlə baş verir: 1) toxumaların sıxılması, dartılması, yaxud xəstəliklə əlaqədar kimyəvi substansiyalar hesabına periferik ağrı reseptorlarının qıcıqlanması sayəsində; 2) periferik somatik, yaxud vegetativ sinirin, yaxud mərkəzi sinir sistemi strukturunun zədələnməsi hesabına. Birinci mexanizmlə təzahür edən ağrı *nosiseptiv*, ikinci mexanizmlə baş verən ağrı isə *neyropatik* ağrı adlanır. Bir çox hallarda onkoloji xəstələrdə ağrının ortaya çıxmasında hər iki mexanizm rol oynayır. Ağrının mexanizminin aydınlaşdırılmasının hansı analgetiklərin seçilməsi baxımından əhəmiyyəti vardır. Məsələn, neyropatik ağrılar zamanı opioid preparatları effekt vermir və digər ağrıkəsicilərin istifadəsinə zərurət yaradır.

Nosiseptiv ağrılar birbaşa toxuma zədələnməsini müşayiət etdiyinə görə onkoloji xəstələrin çoxunda bu xarakterdə ağrı baş qaldırır. Nosiseptiv ağrıya ən yaxşı misal cərrahi kəsik və travma nahiyəsindəki ağrıdır. Nosiseptiv ağrılar qıcığı aradan götürməklə və ya farmokoloji vasitələrlə, yaxud intervensional üsullarla effektiv şəkildə aradan götürülə bilir.

Neyropatik ağrılar sinirlərin, yaxud sinir kələflərinin birbaşa şiş toxuması, yaxud ona qarşı aparılan müalicə üsulları ilə zədələnməsi nəticəsində təzahür edir. Sinirlər və sinir kələfləri radikal cərrahi əməliyyatın, yaxud kəsiyin qaçılmaz tərkib hissəsi kimi kəsilə də bilər (mastektomiyadan və torakotomiyadan sonra ortaya çıxan ağrılar buna ən yaxşı misaldır), radioterapiya və neyrotoksik kimyəvi dərman preparatları ilə zədələnə də bilər. Kimyəvi dərman terapiyasından sonra inkişaf edən periferik neyropatiya istənilən sini-

ri zədələyə bilsə də, ən çox pəncənin sensor dəri sinirlərinin zədələnməsi müşahidə edilir. Sonuncu sinirin zədələnməsi uzun çəkən yandırıcı ağrıların təzahür etməsinə səbəb olur. Neyropatik ağrıların identik üsullarla müalicə edilmiş xəstələrin hamısında deyil, az bir hissəsində təzahür etməsinin səbəbi bu günədək tam aydınlaşdırıla bilməmişdir.

Neyropatik ağrılar, adətən onu yaradan amillərin təsirindən bir müddət (günlərlə həftələrlə, hətta aylarla) sonra başlayır. Neyropatik ağrılar zamanı xəstələr ağrı hissini qeyri-adi, indiyədək tanış olmayan, xoşagəlməz, "qəribə", "əcaib" ağrı kimi təsvir edirlər və göynədici, burucu, sıxıcı, deşici xarakterdə olduğunu bildirirlər. Bir çox halda xəstələr bu cür ağrılara qarşı təyin edilmiş ağrıkəsiciləri həvəssiz qəbul edirlər, çünki qorxu yaranır ki, ağrıkəsicidən sonra ağrılar keçməyəcək və həkim və yaxınları xəstənin "aktyorluq" etdiyini düşünəcəklər.

Hər iki mexanizmli ağrıya ən yaxşı misal mastektomiyadan sonrakı ağrıdır. Xəstələrdə əməliyyatdan sonrakı yaxın dövrdə ortaya çıxan ağrı toxuma zədələnməsi hesabına təzahür edən nosiseptiv ağrıdır. Bu ağrı qısa müddətdə keçir və xəstələr gündəlik işləri ilə məşğul olur, hətta işə çıxa bilirlər. Lakin bir müddət sonra neyropatik ağrıya xas yuxarıda təsvir edilən əlamətlər müşahidə edilməyə başlayır. Fizikal müayinə zamanı ağrı nahiyəsində çapıqdan başqa heç nə aşkar edilmir və ağrıya səbəb ola biləcək bir patoloji proses müşahidə edilmir. Xüsusilə güclü ağrıkəsicilərdən (opioid analgetiklərdən) sonra ağrının yüngülləşməməsinə həkimin təəccüblənməsi xəstəyə ciddi şəkildə psixoloji təsir edir və qorxu yaradır.

Neyropatik ağrılar çətin yüngülləşdirilə bilir və ona görə xəstələr məlumatlandırılmalıdır ki, analgetiklərin ağrını tam götürə bilməməsi tragediya deyildir, bu problemin əsas açarı dözümdür. Ona görə də neyropatik ağrılar müalicə edilərkən analgetiklərlə yanaşı antidepressantlar, trankvilizatorlar, stereoidlər də təyin edilməlidir. Baxmayaraq ki, belə müalicə fonunda ağrı dərhal keçmir və zəif yüngülləşmə müşahidə edilir, təyinat dayandırılmadan davamlı aparılmalıdır. Nosiseptiv ağrıların kəsilməsində, neyropatik ağrılardan fərqli olaraq analgetiklər çox effektivdir.

Bədxassəli şişlə əlaqəli ağrının lokalizasiyası

Anamnezi, yaşı, cinsi uyğun gələn ilk dəfə müraciət edən xəstələrdə mövcud ağrının şişlə əlaqəsi güman edilərək müvafiq üzvlər informativ müayinələrlə yoxlanılmalıdır. Bədxassəli şiş aşkar edilmiş, yaxud şiş anamnezi olan xəstələrdə ağrının lokalizasiyasının şişin metastazı ilə əlaqəsi də nəzərdə tutulmalı və adekvat müayinələr aparılmalıdır. Xüsusilə müəyyən bədxassəli şişlərin xarakterik metastaz vermə yerləri ağrının lokalizasiyasına uyğun gəldikdə müayinə daha məqsədyönlü aparılmalıdır. Məsələn, süd vəzisi xərçəngi və prostat vəzi xərçəngi sümüyə metastaz verməyə çox meylli şiş olduqlarına görə müvafiq xəstələrdə, yaxud risk qrupuna aid olan şəxslərdə ağrının məhz qeyd edilən metastazla əlaqəli olub-olamaması araşdırılmalıdır. Bu cür xəstələrdə ağrı nahiyəsinin KT və ya MRT-sı ilk seçim müayinəsi kimi qəbul edilməlidir. Yaxud bütün bədxassəli şişi olan, yaxud badxassəli şiş anamnezi olan xəstələrdə bel ağrıları olarsa diferensial diaqnostikada mütləq güman edilən metastaz hesabına epidural spinal kompressiya nəzərdə tutulmalı, müvafiq müayinələrlə inkar, yaxud təsdiq edilməlidir. Epidural spinal kompressiya təsdiq edildikdə təcili adekvat müalicə başlanmalıdır (bax: onkoloji xəstəliklərlə əlaqədar təcili yardım). Əgər fəqərədə metastaz, yaxud invaziya vardırsa, lakin fəqərə cismi dağılmamışdırsa o zaman bu ağrılar nosiseptiv ağrılardır və analgetiklərlə ağrı effektiv yüngülləşdirilə bilir. Qeyd etmək lazımdır ki, ağrılarda əzələ spazmı komponenti olduqda tək ağrıkəsicilər kömək etmir və belə halda ağrıkəsicilər və relaksantlar kom-

binasiya olunmuş şəkildə istifadə edilməlidir. Əgər fəqərədəki metastaz, yaxud ona birbaşa invaziya hesabına fəqərə cismi tamamən dağılmışdırsa, o zaman konkret sinirin və sinir köləflərinin zədələnməsi neyropatik ağrılar ortaya çıxar və bu zaman, qeyd edildiyi kimi, analgetiklər effekt nümayiş etdirə bilmir.

Onkoloji xəstəliklərin yaratdığı ağrıların yüngülləşdirilməsi üçün istifadə edilən ağrıkəsicilər və onların istifadə qaydaları

Onkoloji xəstəliklərin səbəb olduğu ağrıların yüngülləşdirilməsində istifadə edilən ağrıkəsicilər effektivliyinə görə şərti olaraq üç qrupa bölünür: zəif analgetiklər, kafi effektli analgetiklər və güclü analgetiklər.

Zəif təsirli ağrıkəsicilərə parasetamol, aspirin və qeyri-stereoid iltihabəleyhinə preparatlar (indometasin, ibuprofen və s.) aiddir. Bunların əsas yan təsirləri dispepsiya və qastrointestinal qanaxmadır. Ona görə uzun müddət istifadə edilə bilmirlər. Bu preparatlar zəif ağrılar zamanı istifadə edilir və xüsusilə sümük ağrılarında effektivdirlər.

Kafi effektli ağrıkəsicilərə tramadol, oksikodon (oxycodone), pentazosin (pentazocine) və dipipanon (dipipanone) aiddir. Əsas yan təsirləri qəbizlikdir. Pentazosin halyusinasiya verdiyinə görə məhdud şəkildə istifadə edilə bilir. Bu qrupdan ən çox istifadə edilən preparat kodeinin sintetik analoqu olan tramadoldor. Gün ərzində 50-400 mg oral və parenteral yolla istifadə edilə bilir.

Güclü ağrıkəsicilərə morfin və onun yarımsintetik və sintetik analoqları aiddir. Bu qrup ağrıkəsicilər digər ağrıkəsicilərə tabe olmayan ağrılar zamanı istifadə edilir və demək olar ki, güclü ağrısı olan onkoloji xəstələrin hamısı bundan istifadə etmək məcburiyyətində qalır. Bu preparatlara morfin (morphine), diamorfin (diamorphine), kodein (codeine), fenilpiperidin (phenylpiperidine) törəmələri olan metadon (methadone), petidin (pethidine), fentanil (fentanyl), tebain (thebaine) törəməsi olan buprenorfin (buprenorphine) aiddir.

Opiat ağrıkəsicilərin dozası xəstənin ağrısının intensivliyindən irəli gələn ehtiyacına görə təyin edilir. Bəzi xəstələrdə morfin və diamorfinin hər 4 saatdan bir kiçik dozalarla (10-20 mg) verilməsi ağrını qənaətbəxş şəkildə kontrol edə bildiyi halda, digər xəstələrin ağrıları bundan 20 dəfə artıq doza tələb edir. Müntəzəm opioid preparatı qəbul edən xəstələrin hamısında qəbizlik ortaya çıxdığına görə müvafiq xəstələrə laksativ preparatlar da təyin edilməlidir.

Terminal mərhələli bədxassəli şişlərin səbəb olduğu ağrıların yüngülləşdirilməsi zamanı bir sıra qaydalara riayət olunması məsləhət görülür:

1. ağrının qənaətbəxş dərəcədə yüngülləşə bilməsi üşün ağrıkəsicilər lazım olduğu qədər yüksək dozada təyin edilməlidir. Ağrıların kəsilməsi üçün əvvəlcə daha zəif ağrıkəsicilərlə başlamaq lazımdır. Narkotik analgetiklər o zaman istifadə edilməlidir ki, digər qrupdan olan ağrıkəsicilər effekt vermir;
2. ağrıkəsiciləri tələb olunduğu hallarda deyil, müntəzəm şəkildə istifadə etmək lazımdır. Bu məqsədlə morfin və diamorfini lazımi dozada 4 saatdan bir təyin etmək daha məqsədəuyğundur;
3. opioid preparatları təyin edərkən xəstələri qəbizlik barədə xəbərdarlıq etmək lazımdır ki, liflə zəngin (bitki mənşəli) qidalardan çox istifadə etsin;
4. bir neçə ağrəkəsicini, mümkün olduğu qədər, kombinasiya olunmuş şəkildə təyin etməkdən qaçmaq lazımdır;
5. ağrıkəsiciləri alternativ yollarla istifadə etmək məqsədəuyğundur. Belə ki, analgetiklər dilaltı, oral, rektal, vaginal, dərialtı, əzələdaxili və venadaxili yollarla istifadə edilə bilir;
6. ağrının yüngülləşdirilməsi üçün, mümkün olduqda, alternativ müalicə üsullarından istifadə etmək lazımdır;

Ağrının azaldılması üçün uyğun xəstələrdə bir sıra alternativ ağrıkəsici proseduralardan istifadə edilə bilir. Bunlara simptomatik ra-

dioterapiya, sinir köklərinin və kələflərinin (qarın kələfi, bazu kələfi) təmiz alkoqolla, yaxud fenolla blokadası, cərrahi destruktiv proseduralar (spinotalamik traktotomiya, talamotomiya) aiddir. Simptomatik radioterapiya xüsusilə metastatik proses hesabına təzahür edən lokal sümük ağrıları zamanı qənaətbəxş effektivlik nümayiş etdirir. Radioterapiya effekt vermədikdə sinir köklərinin və kələflərinin təmiz alkoqolla, yaxud fenolla blokadası aparıla bilər. Bu üsul bu sahədə dərin təcrübəsi olan anesteziolog tərfindən aparılmalıdır. *Spinotatalamik traktotomiya* cərrahi proseduradır və bu zaman onurğa beynindən talamusa ağrı daşıyan liflər kəsilir. Anatomik olaraq qeyd edilən proseduraya imkan yaradan amil ondan ibarətdir ki, bu liflər arxa spinotalamik yolda qayda ilə yerləşir. Spinotalamik traktotomiya effekt vermədikdə daha yüksək səviyyədə *talamotomiya* yolu ilə liflər kəsilərək ağrı yüngülləşdirilə bilir.

Onkoloji xəstələrdə malnutrisiya və kaxeksiya

Bədxassəli şişlərin müalicəsində nail olunmuş bu qədər irəliləyilşərə baxmayaraq müvafiq xəstələrdə protein-kalori malnutrisiyası olduqca çox görünən bir ağırlaşmadır. Malnutrisiya təkcə bədxassəli şişin proqressivləşməsi zamanı deyil, ilk dəfə xərçəng diaqnozu qoyulan xəstələrdə də tez-tez müşahidə edilən bir problemdir. Onkoloji xəstələrin tez-tez şikayətləndiyi anoreksiya, erkən doyma malnutrisiyanın inkişafına yol açır və proqressiv arıqlama şəklində təzahür edir. Ümumiyyətlə, ilk dəfə diaqnoz qoyulan onkoloji xəstələrin təxminən 30-80%-i bu və ya digər dərəcədə arıqlamadan şikayət edirlər.

Malnutrisiya onkoloji xəstələrdə arıqlama ilə müşayiət olunduğu üçün deyil, xəstələrin şişəleyhinə müalicəyə dözümlülüyünə və müalicənin ağırlaşma faizinə birbaşa təsir etdiyi üçün ciddi klinik bir problemdir.

Malnutrisiyanın səbəbini iştah pozğunluğu (anoreksiya) və bədxassəli şiş hüceyrələrinin yüksək proliferasiya qabiliyyəti hesabına çox enerji sərfi təşkil edir. Onkoloji xəstələrdə iştah pozğunluğu xəstələrin aclıq hissinin itirilməsi, qidalanmadan fizioloji həzz almama, əvvəllər sevdikləri yeməklərə qarşı iyrənmə şəklində təzahür edir. Şiş hüceyrələrinin sürətli proliferasiyası orqanizmlə şiş toxuması arasında enerji uğrunda mübarizəyə səbəb olur və bu da son nəhayətdə onsuz da az qidalanan müvafiq xəstələrdə proqressiv arıqlamaya gətirib çıxarır.

Anoreksiya bədxassəli şişlər zamanı ən çox təzahür edən ümumi əlamətlərdəndir və ilk dəfə müraciət edən onkoloji xəstələrin 15-40%-də müşahidə edilr. Anoreksiyanın səbəbini şişlə əlaqəli biokimyəvi faktorlar və psixoloji amillər təşkil edir. Şişlə əlaqəli biokimyəvi faktorlara sirkulyasiya edən qanda interleykin-1-in (IL-1) səviyyəsinin artması, mərkəzi serotoninergik aktivliyin yüksəlməsi, satietinlərin produksiyası, hipotalamik Y neyropeptid reseptorlarının dəyişikliyə məruz qalması və s. aiddir.

Bütün bunlarla yanaşı, qastrointestinal trakt üzvlərinin bədxassəli şişləri zamanı xəstənin arıqlamasına səbəb olan yuxarıdakı amillərə müvafiq üzvlərin daralması hesabına ortaya çıxan daha ciddi ağırlaşmalar da qoşulur. Məsələn, udlaq şişləri odinofagiya və disfagiya, qida borusu və mədənin kardial hissəsinin xərçəngi disfagiya, mədənin antral hissəsinin və onikibarmaq bağırsağın şişləri konservativ müalicəyə tabe olmayan qusma, nazik və yoğun bağırsaq şişləri kəskin, yaxud xronik bağırsaq keçməzliyi yaradaraq xəstənin qidalanmasına sırf mexaniki əngəl yaratmaqla daha ciddi malnutrisiyaya səbəb olur.

Onkoloji xəstələrdə kaxeksiyaya səbəb olan amillərdən biri də şiş mənşəli katabolik faktorlar (neyrotenzin, bombezin, toksohormon-L) və sitokinlər (IL-1, IL-6, interferon-γ, TNF-α) hesabına sahib orqanizmin özündə də metabolik dəyişikliklərin baş verməsidir. Belə ki, normal orqanizm uzun müddət ac qaldıqda orqanizmin yeganə enerji mənbəyi kimi, piy

toxumasında depolaşmış yağlardan istifadə edir. Bu zaman sərbəst yağ turşuları ketonlara çevrilir və bu şəkildə enerji dövranında iştirak edir. Həmçinin, kompensator olaraq bazal enerji sərfiyyatı da azalır. Bu proseslər əzələ toxumasının lizisdən qorunmasını təmin edə bilir. Lakin onkoloji xəstəliklərdə metabolizmin dəyişməsi hesabına piy toxuması və əzələ toxuması enerji mənbəyi rolunda bərabər nisbətdə iştirak edir və ona görə də əzələ toxumasının kütləsi getdikcə azalır.

Onkoloji xəstələrdə kaxeksiyanın farmokoloji müalicəsində müxtəlif təsir mexanizmli iki qrup dərman preparatlarından istifadə edilir. Birinci qrupa təbii prohesteronun sintetik törəməsi olan megestrol asetat (megestrol acetate) və medroksiprohesteron (medroxyprogesterone) aiddir. Bunların hər ikisi iştah artıran preparatlardır və anabolik effektə malikdirlər. Qeyd edilən preparatlar gün ərzində 160 mg təyin edilir və 2 həftə müddətində effekt müşahidə edilməzsə doza artırılaraq hətta 800 mg-adək yüksəldilə bilər. İkinci qrupa kommersiya adı Dronabinol olan delta-9-tetrahidrokannabinol (delta-9-tetrahydrocannabinol) molekuludur. Qeyd edilən preparat *Cannabis sativa* (marijuana) adlı bitkidən əldə edilir. İştahı artırmaqla yanaşı, kimyəvi dərman müalicəsini müşayiət edən ürəkbulanma və qusmanı da azaldır.

Bədxassəli şiş hesabına malnutrisiyası olan xəstələrin qidalanmasına müdaxilə dörd yolla aparıla bilər: dieta barədə konsultasiyalar, oral qidaya əlavələr, enteral qidalanma və total parenteral qidalanma.

Dieta barədə konsultasiyalar o halda aparılır ki, xəstələr onkoloji xəstəliklərinə göstərdikləri psixoloji və emosional reaksiya nəticəsində adekvat qidalanmırlar. Bəzi xəstələr həkim olmayan tanışlarının, qohumlarının və s. ağızdan-ağıza eşitdikləri tövsiyələri ilə müəyyən dieta tutur və hətta ac qalmağa üstünlük verir. Xəstələrə xəstəliyin mahiyyəti izah edilərək anladılmalıdır ki, yaxşı qidalanma ümumi müalicə planının vacib tərkib hissəsidir. Bunlarla yanaşı, xəstəliyin lokalizasiyasına, aparılmış cərrahi əməliyyatın xarakterinə və digər müalicə üsullarının ağırlaşmalarına uyğun olaraq xəstəyə dieatanın tərkibi və qidalanma rejimi barədə konsultasiyalar verilmlidir.

Oral qidaya əlavələr o məqsədlə aparılır ki, bəzi onkoloji xəstələr oral yolla qidalana bilsələr də, tələb olunan kalorini almaq üçün lazımı həcmdə qida qəbul edə bilmirlər. Bunun üçün apteklərdə əldə edilə bilən bir sıra balanslaşdırılmış tərkibə malik kalori ilə zəngin (1-2 kkal/ml) qida əlavələri mövcuddur. Bunların şəkərli diabet (karbohidratı az olan), xronik böyrək çatışmazlığı (protein, natrium və kalium adekvat şəkildə balanslaşdırılmış), xronik qaraciyər çatışmazlığı (aromatik aminturşusu məhdudlaşdırılmış) kimi yanaşı xəstəlikləri olan xəstələr üçün nəzərdə tutulmuş tərkibdə olanları da vardır.

Nə dərəcədə düzgün balanslaşdırıla bilsə də, total parenteral qidalanma xəstəyə faydası baxımından enteral qidalanmanı əvəz edə bilmir. Enteral qidalanma təkcə bağırsaq selikli qişasının funksional morfologiyasının saxlanması baxımından deyil, həm də bağırsaq mikroflorasının translokasiya edərək sepsis verə bilməsi təhlükəsi baxımından da sahib orqanizmin müdafiə qüvvəsini artırır. Bununla yanaşı parenteral qidalanma ilə müqayisədə enteral qidalanma daha ucuzdur və ağırlaşma riski daha azdır. Eneral qidalanma o xəstədə təmin edilir ki, xəstənin qastrointestinal traktı funksional baxımdan yararlıdır, lakin xəstə qidalana bilmir. Bu zaman qidalanma bir neçə yolla təmin edilə bilir: nazoqastral boru, boru üzərində qoyulan qastrostoma, yaxud enterostoma vasitəsilə.

Total parenteral qidalanma onkoloji xəstələrdə o halda aparılır ki, enteral yolla qidalanma mümkün olmur. Odur ki, total parenteral qidalanmanın istifadəsinə daha çox terminal mərhələli xəstələrdə ehtiyac yaranır. Total parenteral qidalanma zamanı enerji mənbələri (karbohidratlar, amin turşuları, li-

pid), vitaminlər, elektrolitlər, mikroelementlər və su adekvat balanslaşdırılmalıdır. Lazım olduğu hallarda insulin və H2-reseptor blokatorları da istifadə edilə bilir.

Malnutrisiyası olan onkoloji xəstələrdə qanın ümumi və biokimyəvi analizi monitorlaşdırılaraq ehtiyac olduğu hallarda göstəriş üzrə eritrositar kütlə, plazma və albuminin də köçürülməsi aparılan simtomatik müalicə tədbirləri arasında tez-tez yer alır.

Onkoloji xəstəliklər zamanı şarlatan "müalicəsi"

Onkoloji xəstəliyin terminal dövrlərində bəzən müvafiq xəstələr müalicənin effektini hiss etmədiklərinə görə əsası olmayan müxtəlif "müalicə" üsullarından istifadə edirlər. Bunlara dieta üzərində manipulyasiya, müxtəlif ot dəmləmələri, homeopatik preparatlar, inam, immunizasiya, multivitaminlər, imalə və s. aiddir. Qeyd edilən vasitələrin tətbiqinə xəstələr onların qohumları, dostları, yaxud digər onkoloji xəstələr tərəfindən sövq edilirlər.

Bu işlərlə "şəfa" paylayan şəxslərin süni olaraq yaratdıqları ad-san, onların intelektual potensialından müqayisəolunmaz dərəcədə yüksək olur. Belə şəxslərin fəaliyyəti periferik əyalətlərdə həkim çatışmazlığından irəli gələn "canyananlıqdan" qaynaqlanmır. Bunlar ixtisaslaşmış xəstəxana və mütəxəssislərin bol olduğu iri şəhərlərdə heç də zəif fəaliyyət göstərmirlər. Belə fəaliyyətlə məşğul olanlar əksər hallarda tibbi təhsili olmayan şəxslər olsa da, bir çox hallarda peşəsində özünü doğrulda bilməyən həkimlər üçün də bu sahə cəlbedici görünür. Bəzən belə fəaliyyətlə məşğul olan şəxslərin yanında işləmiş xadimələr belə, kifayət qədər "təcrübə" topladıqları qənaətinə gələrək sərbəst olaraq bu işlərlə məşğul olma qərarına gəlir və yeni "şəfa ocaqları" yaradırlar.

Xəstələr üzərində eksperiment xarakterində tətbiq edilən bu tədbirlərin nəinki xəstəyə heç bir faydası olmur, hətta bir çox baxımdan zərərli olurlar. Bəzən xəstəyə içirilən vasitələr bütün etik və estetik normalardan kənara çıxır. Bir çox hallarda belə şəxslərə müraciət edən xəstələrdə proses kurabel mərhələdə ola bilir və qeyd edilən vasitələrin tətbiqi xəstələrin ixtisaslaşmış müalicə üçün müraciət etmələrini ləngidir. Bu ləngitmə bir çox hallarda həftələrdən deyil, aylardan ibarət olduğundan bu müddət ərzində xəstəlik proqressivləşir və nəticədə xəstələr ixtisaslaşmış müalicə ala bilmə şansını birdəfəlik itirmiş olurlar.

Onkoloji xəstələrin reabilitasiyası

Onkoloji xəstəliklərə görə aparılan radikal, yaxud palliativ cərrahi müalicə bir sıra hallarda şikəstedici cərrahi əməliyyatlardan (məsələn, mastektomiyadan, daimi kolostomanın, laringostomanın qoyulması ilə səciyyələnən cərrahi əməliyyatlardan və s.) ibarət olur. Belə hallarda xəstələrə preoperativ və postoperativ dövrdə adekvat məsləhətlərin verilməsi, cərrahi əməliyyatın xarakterinin izah edilməsi və xəstələrin razılığının alınması baxımından xəstələrlə hərtərəfli söhbətlərin aparılması vacibdir.

Müvafiq xəstələri bir çox hallarda şikəstedici əməliyyatların yaradacağı fiziki çətinliklərdən daha çox onun psixososial tərəfləri narahat edir. Belə ki, qeyd edilən əməliyyatlardan sonra xəstələrin əməyə yararlı olmayacağı, yaranan fiziki qüsurun onları bu və ya digər səbəbdən ictimaiyyətdən təcrid edəcəyi barədə fikirlər xəstələri qorxudur. Ona görə də xəstələrə bu əməliyyatların onlara əmək və sosial baxımdan düşündükləri qədər problem yaratmayacağı izah edilməlidir. Xəstənin mənsub olduğu regionun əhalisinin mentalitetinə bağlı olaraq şikəstedici əməliyyatların xarakterləri barədə digər qohumlara və tanışlara məlumat verməmələri barədə xəstənin və doğmalarının təlimatlandırılması bir sıra hallarda tərəddüd edən xəstəni müvafiq cərrahi əməliyyat üçün razı salmağa kömək edə bilir. Xəstələrə hərtərəfli izah edilməlidir ki, şikəstedici cərrahi əməliyyatın yaratdığı fiziki

məhdudiyyətləri aradan götürməyin müxtəlif yolları vardır və bunların köməkliyi ilə xəstə cəmiyyətdən təcrid edilməyəcəkdir və əmək qabiliyyətini davam etdirə biləcəkdir. Bəzən şikəstedici cərrahi əməliyyatların xarakteri xəstədən daha çox onun doğmalarını narahat edir.

Bütün bunlarla yanaşı xəstənin özünü şikəst qəbul etməsinə səbəb olan vəziyyətə qulluq da xəstəyə öyrədilməlidir ki, xəstə bunun üçün kimdənsə asılı vəziyyətə düşməsin. Stomaya necə qulluq etməyi asan öyrənmələri üçün xüsusi video filmlər də xəstələrə təqdim, yaxud tövsiyə edilə bilər. Xəstələrə ətraflı izah edildikdə heç bir çətinliksiz və kənar kömək olmadan stomalara (kolostoma, urostoma və s.) özləri qulluq edə bilir və bu da onların cəmiyyətdən təcrid edilməsinin qarşısını xeyli alır.

Mastektomiya planlaşdırılan, yaxud aparılmış xəstələrə rahat və praktik süd vəzi protezlərinin, xüsusi busthalterlərin, çimərlik dəstlərinin satışda olması və onlardan istifadənin estetik qüsurları aradan götürı bilməsi barədə ətraflı məlumat verilməlidir. Mastektomiya çox aparılan mərkəzlərdə hətta qeyd edilən protezlərin seçilməsi və istifadəsi üçün məsləhətlər verən ekspertlər fəaliyyət göstərir. Bütün bunlar xəstələrin cəmiyyətə inteqrasiyasını asanlaşdıran əhəmiyyətli amillərdir.

Səs protezlərinin mümkünlüyü izah edildikdə çox tərəddüd etmədən xəstələr laringektomiya əməliyyatına razılıq verə bilirlər. Analoji olaraq funksional baxımdan yararlı protezlərin mümkünlüyü izah edildikdə amputasiya əməliyyatlarının nəticəsindən xəstələr çox qorxmurlar. Bəzən əməliyyatdan əvvəl, yaxud sonra psixoterapevtlərlə konsultasiya zərurəti yarana bilir.

Oxşar narahatçılıqlar kimyəvi dərman müalicəsi planlaşdırılan, yaxud alan xəstələrdə də tüklərin tökülməsi baxımından müşahidə edilir. Tüklərin tökülməsinin istər bədənin açıq və istərsə də örtülü nahiyələrində baş verməsi xəstələrin çoxunun əhvalını ciddi şəkildə pozur. Odur ki, tüklərin tökülməsindən əvvəl saçlarının rənginə və stilinə uyğun parik istifadə etmələri qadınlara tövsiyə edilməlidir. Parikin tüklərin tam tökülməsindən əvvəl istifadəsi psixososial uyğunlaşma baxımından daha məqsədəuyğundur. Bu məqsədlə baş örtüyündən istifadə bəzi qadınlar üçün daha rahat olur. Kişilərdə isə müalicə müddətində başın müntəzəm olaraq keçəlləşdirilməsi tövsiyə edilə bilər.

Hospis xidməti

Onkoloji xəstəliklərin terminal dövrlərində müvafiq xəstələr mümkün olduqca evdə qalmaq və doğmalarının əhatəsində vəfat etmək istəyirlər. Belə xəstələrin qulluğu da kifayər qədər tələbkarlıq tələb edir və bunu uğurla təşkil edə bildikdə xəstələr üçün rahatlıq yaradır. Xəstələrə qulluğun evdə təşkil edilməsinə bir sıra amillər təsir edir: xəstənin tək yaşayıb-yaşamaması, doğma adamların, qohumların çoxluğu, evdə qulluq tələb edən körpə uşaqların olması və s. Xəstəyə evdə qulluq edilərkən evdə tibb bacısı xidmətindən də istifadə etmək mümkün ola bilir. Lakin bir sıra hallarda evdə xidməti təşkil etmək çətin olur, yaxud vəziyyətin dəyişilməsi ilə əlaqədar müəyyən müddətdən sonra xəstəxana, yaxud hospis xidmətindən istifadə etmək zərurəti yaranır. Bu məqsədlə bir çox ölkələrdə hospis xidməti təşkil edilmişdir. Hospislərdə terminal ağır xəstələr üçün istər tibb bacısı xidməti, istərsə də tibbi xidmət qulluğu daha da səmərəli edə bilir. Hospis xidməti olmayan yerlərdə bu məqsədlə ümumi profilli xəstəxanalardan istifadə edilir.

10. BƏDXASSƏLİ ŞİŞƏ GÖRƏ APARILAN SPESİFİK MÜALİCƏNİN AĞIRLAŞMALARI

Bədxassəli şişdən sağalan xəstələrin faizi ardıqca, müvafiq xəstələrdə istifadə edilmiş müalicə üsullarının kumulyativ effektinin sonrakı nəticələrinə diqqət daha da artır. Bədxassəli şişlərin əksəriyyətinə qarşı ideal – yaxın və uzaq nəticədə toksik effekt nümayiş etdirmədən sağalmaya zəmanət verə bilən müalicə üsulu yoxdur. Odur ki, bədxassəli şişə görə tətbiq edilən müalicə üsulunun verə biləcəyi zərər onun faydası ilə balanslaşdırılmalıdır. Bu fəsildə müalicə üsullarının yaxın və uzaq nəticələrdə ortaya çıxara biləcəyi ağırlaşmalar və onların müalicəsinə aydınlıq gətiriləcəkdir.

RADİOTERAPİYANIN YAN TƏSİRLƏRİ VƏ AĞIRLAŞMALARI

Əksər hallarda radioterapiyanın yan təsiri radiasiyaya məruz qalmış toxumada çıxan funksional və patomorfoloji dəyişikliklərlə məhdudlaşır. Bu yan təsirlər fraksiya dozasından və summar dozadan asılı olaraq kəskin, yaxud xronik ola bilər. Çoxsaylı portallar istifadə etməklə və ətraf normal toxumaları şüalanmadan qorumaqla radioterapiyanın yan təsirlərini azaltmaq mümkündür. Kimyəvi dərman müalicəsi kimi, radioterapiya da daha kəskin şəkildə sürətlə reproduksiya edən toxumaları (qastrointestinal traktın selikli qişasını, sümük iliyi kök hüceyrələrini, reproduktiv toxumaları) zədələnməyə məruz qoyur. Lakin o toxumaların ki, yeniləşmə xüsusiyyəti çox zəifdir (məsələn, birləşdirici toxuma və əzələ toxuması) onlarda kəskin şüalanma əlamətləri təzahür etmir. Radioterapiyanın yan təsirləri kimyəvi dərman müalicəsi (eyni vaxtda, yaxud ardıcıl) alan xəstələrdə daha kəskin olur.

Orqanizmin istənilən toxumasının irradiasiyanı tolerasiya edə biləcəyi özünəməxsus maksimal doza vardır və qeyd edilən dozadan artıq şüalanmaya məruz qalma zədələnmə yaradır. Odur ki, şüa müalicəsi elə dozada verilməlidir ki, şişə qarşı maksimal səmərəni təmin etməklə yanaşı geridönməz ağırlaşmalar da ortaya çıxarmasın. Ona görə də kurativ məqsədlə radioterapiya aparılan xəstələrdə palliativ radioterapiya aparılan xəstələrlə müqayisədə daha çox ağırlaşma inkişaf edir, çünki radikal məqsədlə daha yüksək dozada şüa verilir. Hər bir orqanda istər kəskin və istərsə də xronik şüa zədələnməsi ortaya çıxa bilir. Kəskin şüa zədələnməsi orqanın parenxima hüceyrələrinin zədələnməsi ilə əlaqəli baş verir. Xronik şüa zədələnməsi isə orqanın, yaxud toxumanın kiçik damarlarının (stromasının) zədələnməsi ilə əlaqədar inkişaf edir.

Halsızlıq

Baxmayaraq ki, radioterapiya və kimyəvi dərman müalicəsi aparılan xəstələrin hamısında halsızlıq müşahidə edilir, radioterapiya mənşəli halsızlıq və onun müalicəsi barədə az məlumat mövcuddur. Xəstələr radioterarapiya mənşəli halsızlıq barədə məlumatlandırılmalıdırlar ki, bunu şişin proqressivləşməsinin nəticəsi kimi zənn etməsinlər.

Radioterapiya mənşəli halsızlıq xəstələrin istirahəti ilə keçib gedə bilir. Ona görə də xəstələrin fiziki fəaliyyətlərinin məhdudlaşdırılması, gündəlik işlərini ailə üzvlərinə və digər yaxınlarına tapşırması və daha çox istirahət etmələri vacibdir. İşləyən xəstələrdə iş saatlarının azaldılmasını tövsiyə etmək lazımdır. Adətən radioterapiya dayandırıldıqdan bir neçə həftə içərisində halsızlıq keçib gedir. Əgər bu müddətdən sonra halsızlıq qalarsa o zaman halsızlığa səbəb olan digər patologiyalar (anemiya, hipotireoidizm, qaraciyər və böyrəküstü vəz metastazları, depressiya və s.) axtarılmalıdır.

Dəri reaksiyaları

Radioterapiya dərinin bazal hüceyrələrinin mitotik fəaliyyətini artıraraq hüceyrə reproduksiyası və hüceyrə ölümü arasındakı balansı pozur. Bu disbalans kəskin dəri reaksiyalarına – dəri quruluğuna, qabıqlanmaya, qızartıya, qaşınmaya, dəri nəmliyi hesabına deskvamasiyaya və artmış piqmentasiyaya gətirib çıxarır. Zədələnməyə daha həssas zonalara sümük çıxıntıları zonaları, qoltuqaltı və süd vəzisi altı büküşlər, qasıq və aralıq kimi nəm zonalar aiddir. Radioterapiya mənşəli kəskin dəri reaksiyaları müvəqqətidir və bir neçə günün içərisində keçib gedir. Teleangiektaziya, fibroz və toxuma nekrozu kimi gec fəsadlar nadir hallarda ortaya çıxır və kapillyar keçiriciliyin azalması, birləşdirici toxuma zədələnməsi ilə əlaqədar inkişaf edir. Yulaf əsaslı kolloidal sabunların köpük şəklində zədələnmə nahiyəsinə çəkilməsi effektiv olur. Əgər qaşınma çox intensiv olarsa, yerli hidrokortizon losionu, aloe, vitamin E və sistemik şəkildə difenhidramin (dimedrol) istifadə edilə bilər. Zədələnmiş nahiyənin günəş şüasının təsirinə məruz qalması yolverilməzdir. Aktiv inqredientli məlhəmlərin və sabunların istifadəsi, zədələnmiş nahiyənin üzərinə kip geyim tövsiyə olunmur.

Alopetsiya

Tük follikullarının inkişafı aktiv (anagen) və passiv (telogen) fazalardan keçir. Aktiv fazadan sonra tük tökülür və tük follikullarında yeniləri inkişaf edir. Baş nahiyəsinin şüalandırılması tük follikullarının tsiklini pozur. Başqa sözlə, irradiasiya nəticəsində anagen fazada olan tük follikulu hüceyrələri vaxtından əvvəl yetkinliyə çatır və tüklər daha sürətlə tökülür. Tükün ciddi seyrəlməsi, yaxud tamamən tökülməsi 30 Qr şüa müalicəsindən sonra baş verə bilir. Müalicə dayandırıldıqdan 2-6 ay sonra müalicədən əvvəlki şəkildə inkişaf bərpa edilir. Baş nahiyəsinin yüksək dozada (>50 Qr) şüalandırılmasından sonra alopetsiya daimi xarakter də ala bilər.

Tüklərin tökülməsinin istər bədənin açıq və istərsə də örtülü nahiyələrində baş verməsi xəstələrin əhvalını pozur. Odur ki, qadınların tüklərin tökülməsindən əvvəl parik geyinməsi, xüsusilə saçlarının rənginə və stilinə uyğun parik istifadəsi məqsədə uyğundur. Parikin tüklərin tam tökülməsindən əvvəl istifadəsi psixososial uyğunlaşma baxımından daha əlverişlidir. Bu məqsədlə baş örtüyündən istifadə bəzi qadınlar üçün daha rahat olur.

Ağız boşluguna olan təsir

Ağız boşluğu və yuxarı aerodigestiv trakt selikli qişasının epitel hüceyrələri sürətli reproduksiya xüsusiyyətinə malik olduqlarına görə, müvafiq nahiyələrdə kəskin zədələnmə çox müşahidə edilir. Adətən, >30 Qr irradiasiya mukozit inkişaf etdirir, >45 Qr şüa müalicəsi isə ağız suyu vəzilərinə etdiyi təsir səbəbindən kserostomiyanın inkişafına gətirib çıxarır. Ağız dadının dəyişməsi, boğazağrısı, odinofagiya qida qəbulunu məhdudlaşdırdığına görə yekunda qidalanmaya təsir edərək sistemik təzahürlər ortaya çıxarır.

Baş və boyun nahiyəsi bədxassəli şişinə görə radioterapiya aparılmamışdan qabaq stomatoloq müayinəsi aparılmalı, kariesli dişlər müalicə edildikdən (yaxud çəkildikdən) sonra radioterapiya başlanmalıdır. Şüa terapiyası zamanı xəstəyə tövsiyə edilir ki, ağız boşluğunun qüsursuz gigiyenasını təmin etsin ki, ağızda quruluq inkişaf etməsin və mövcud karieslərin ağırlaşması baş verməsin. Qarqara məqsədilə qeyri-alkoqol tərkibli məhlullardan, o cümlədən çay sodasından istifadə etmək lazımdır. Qeyd edilən tədbirlər ağızda quruluq hissinin yüngülləşməsinə kömək edə bilir. Xəstələr instruksiya edilməlidir ki, qidanı qaynar qəbul etməsin, ədviyyatlı yeməklərdən qaçsın, alkoqollu içkilər qəbul etməsin. Çeynəmə və udma zamanı ağrısı olan xəstələrə izah edilməlidir ki, yeməkdən əvvəl lidokain tərkibli qatı topikal yerli keyləşdiricilərdən istifadə etsin ki, qida qəbulu zamanı ağrıları olmasın. Radioterapiyanın ağırlaşması kimi nadir hallarda müşahidə edilsə də, oral

kandidoz inkişaf edərsə, müvafiq antifunqal preparatların qəbulu tövsiyə edilməlidir.

Baş və boyun nahiyəsinə olan təsir

Baş və boyun nahiyəsinin limfomasına, nazofarinks xərçənginə və ağciyər xərçənginə görə şüa terapiyası almış xəstələrin bir qismində (5-50%-də) sonralar hipotireoidizm inkişaf edir. Ona görə də müvafiq nahiyələri irradiasiya edilmiş xəstələrin tireoid hormonları və TSH qan plazmasında dinamik olaraq yoxlanmalı və müvafiq müalicə aparılmalıdır.

Bəzi xəstələrdə baş və boyun nahiyəsinə verilən şüa terapiyasından sonra kəskin otit inkişaf edir. Müvafiq xəstələrə stereoid-antibiotik tərkibli qulaq damcılarının təyininə ehtiyac vardır. İrradiasiyadan sonra ortaya çıxan xarici qulaq keçəcəyinin gicişməsi və qulaq kirinin artıq akkumulyasiyası nəticəsində qulaq kirəclərinin inkişafı zamanı mineral yağlar (maye parafin) səmərəli olur. Xronik eşitmə pozğunluğu yüksək dozada aparılan radioterapiya zamanı inkişaf edir.

Kəskin konyuktivit də baş və boyun nahiyəsinə verilən radioterapiyadan sonra ortaya çıxan ağırlaşmalar arasındadır. Kəskin konyuktivit zamanı topikal preparatlardan istifadə edilməsi vacibdir. Quru göz sindromunun və kataraktanın inkişafının qarşısını almaq üçün şüalandırma zamanı gözlərin qoruyucularla bağlanması səmərəlidir.

Üst qastrointestinal trakta olan təsir

Qida borusunun və mədənin selikli qişasını örtən epitel hüceyrələri də yüksək reproduktiv aktivliyə malik olduqlarına görə 30-40 Qr şüalanmaya tab gətirə bilirlər. Disfagiya və döş sümüyü arxasındakı yandırma hissi yumşaq dieta, lidokain tərkibli qatı topikal anestetiklərlə, sukralfatla və maye antiasidlərlə aradan götürülə bilir. Müvafiq əlamətlərlə səciyyələnən qida borusunun kandidozunu inkar etmək üçün ezofaqoskopiyanın aparılması zəruridir. Kandidoz aşkar edildiyi halda adekvat antifunqal terapiya aparılmalıdır. Qida borusunun çapıq daralması kimi xroniki təsir 45-50 Qr şüa müalicəsi alan xəstələrdə inkişaf edə bilir. Sonuncu qrup xəstələrdə qida borusunun dilatasiyası səmərə verir.

Əgər şüanın keçdiyi yol mədə proyeksiyasından keçərsə ürəkbulanma və qusma kimi əlamətlər ortaya çıxır. Bu hallarda tietilperazin (thiethylperazine), proxlorperazin (prochlorperazine) kimi fenotiazin antiemetikləri, lazım olduqda isə ondansetron preparatlarının şüa müalicəsindən əvvəl istifadəsi səmərəlidir. Ürəkbulanması olan xəstələr instruksiya edilməlidir ki, proteinlə zəngin, qıcıqlandırıcı xüsusiyyəti olmayan dietadan istifadə etsin və maye qəbulunu artırsın.

Alt qastrointestinal trakta olan təsir

Diareya radioterapiyanın aşağı qastrointestinal üzvlərə olan təsirinin başlıca təzahürüdür. Müvafiq xəstələrdə diareya yağların, karbohidratların və proteinlərin nazik bağırsaqdan sorulmamasının nəticəsi kimi ortaya çıxır. Şüalandırmanın dozası artdıqca daha çox enterositlər məhv olur və nəticədə kriptal hüceyrələrin reproduktiv imkanları məhdudlaşır. Nəticədə nazık bağırsaq xovları kiçilir və sorucu xüsusiyyətə malik nazik bağırsağın epitel səthi ümumilikdə azalır. Bunun da nəticəsi olaraq yağların malabsorbsiyası baş verir, yağ turşuları reabsorbsiya oluna bilmir və yoğun bağırsağa keçərək həm suyun orada sorulmasını inhibisiya edir, həm də yoğun bağırsağın peristaltikasını artırır. Nazik bağırsaqda sorula bilməmiş karbohidratlar yoğun bağırsaqda bakterial fermentasiyaya məruz qalır, bunun da nəticəsi olaraq su və elektrolitlərin sorulması pozulur.

Radiasion diareya inkişaf etmiş xəstələrə tövsiyə edilməlidir ki, liflə zəngin, yağlı və laktozalı (südlü) qidaları məhdudlaşdırsın. Bundan başqa xəstələrə izah edilməlidir ki, nazik bağırsaq epitelinin qəbul edilmiş qidanı tam sorması üçün az-az, tez-tez qidalansın. Diareyanın dayandırılmasına difenoksilat

(diphenoxylate) və loperamid (loperamide) tərkibli dərman preparatları səmərəlidir. Çox ağır hallarda opium preparatlarından istifadəyə ehtiyac yaranır. Bağırsaqların çox qazlı olması ciddi problemlər yaradırsa simetikon (simethicone) tərkibli preparatlardan istifadə edilir. Müvafiq xəstələrin bir qismində ürəkbulanma və qusma da müşahidə edilə bilir.

Bağırsaqların xroniki şüa zədələnmələrinə nazik bağırsağın xoralaşması və strikturası aiddir. Şüalanmadan sonra inkişaf edən intensiv bitişmələr bağırsaq keçməzliyinin inkişafına səbəb ola bilir. Əgər total şüalanma dozası 45 Qr-dən azdırsa müvafiq ağırlaşmaların inkişaf riski aşağıdır. Yoğun bağırsaq nazik bağırsaqla müqayisədə şüalanmaya daha rezistent orqan olduğu üçün qeyd edilən zədələnmələr yoğun bağırsaqda inkişaf etmir. Şüalanmanın yoğun bağırsağa xroniki təsirinin nəticəsi kimi, defekasiya sayının artması və radiasion proktit müşahidə edilir. Sonuncu halda babasilə qarşı tətbiq edilən şamlar səmərə verir.

Sidik-ifrazat sistemi üzvlərinə təsir

Sidik kisəsi nazik bağırsaqla müqayisədə daha yüksək dozada irradiasiyanı tolerasiya edə bilir. Adətən 45-50 Qr şüa müalicəsi sidik kisəsi tərəfdən yan təsirlər ortaya çıxara bilmir. İrradiasiyanın sisik kisəsinə etdiyi yan təsirlər dizuriya əlamətlərindən ibarətdir. Qeyd edilən əlamətlər infeksion sistit əlamətlərinə çox bənzədiyindən sonuncunu inkar etmək üçün yaxşı olar ki, şüa terapiyasından əvvəl müvafiq müayinələr aparılsın. Radiasion kəskin sistit inkişaf etdikdə oksibutinin xlorid (oxybutinine chloride) kimi antixolinergik və fenazapiridin (phenazapyridine), yaxud flavoksat hidroxlorid (phlavoxate hydrochloride) kimi spazmolitiklərdən istifadə edilir. Sidik kisəsinə şüalanmanın xronik təsiri sidik kisəsi divarında intensiv fibroz toxumanın inkişafından ibarətdir. Xroniki radiasion sistit sidik kisəsi həcminin azalması hesabına urinasiyanın tez-tez icra edilməsi ilə səciyyələnir.

Böyrəklər şüalanmaya çox həssas üzvlərdir. Şüalandırma dozası 20-30 Gr-dən çox olduqda kəskin böyrək çatışmazlığı inkişaf edə bilir. Odur ki, qeyd edilən dozadan çox şüanın böyrək proyeksiyasından yönəldilmə zərurəti yaranarsa əks böyrəyin funksiyası irradiasiyadan əvvəl qiymətləndirilməlidir.

Ağciyərlərə təsir

Ağciyərlər şüa ekspozisiyasına davamlı orqan deyildir. Xronik zədələnmələr şüa təsirinə məruz qalmış ağciyər toxumasının həcmindən və total dozadan asılıdır. Selik hazırlayan və kirpikli epitel kəskin zədələnməyə məruz qalır, lakin ağciyər fibrozu radioterapiyanın xronik ağırlaşmalarındandır.

Radioterapiya müddətində ağciyər sekretinin qatılaşması hesabına öskürək baş verdiyinə görə müvafiq preparatların istifadəsinə ehtiyac yaranır. Müalicənin effektiv təsirindən obstruksiya edən şiş kiçildikcə obstruksiyadan distalda yığılmış qatı möhtəviyyatın çıxa bilməsi üçün ekspektorant qəbulu tövsiyə edilir. Çox hallarda öskürək quru və qeyri-produktiv olur və gecələr daha da intensivləşir. Belə xəstələrdə xəstənin çarpayısına hava nəmləndiricisinin quraşdırılması səmərəli olur. Quru öskürəyi olan xəstələrdə kodein (codeine) və oksikodon (oxycodone) tərkibli öskürəkəleyhinə preparatların təyin edilməsi daha məqsədəuyğundur. Bu müddət ərzində siqaret istifadəsi dayandırılmalıdır. Adətən radioterapiya alan xəstələrdə öskürək müvəqqəti xarakter daşıyır və şüa müalicəsi dayandırıldıqdan bir neçə həftə sonra keçib gedir.

Radiasion pnevmonit ağciyərlərə daha iri dozada şüa verdikdə (bir ağciyərə 40 Qr, yaxud ağciyərlərin hər birinə 20 Qr) inkişaf edir. Pnevmonit xarakterik olaraq, radioterapiya başa çatdıqdan 6-12 həftə sonra quru öskürək, zəif hərarət və gərginlik zamanı təngnəfəsliklə təzahür edir. Radiasion pnevmonitin diaqnostikası anamnezə, fizikal müayinənin və radioloji müayinələrin nəticələrinə (qumlu şüşə görüntüsü) əsaslanır. Ağciyər infeksiyası

piyasına dözüm göstərə bilirlər. Periferik nevropatiyanın inkişafı dozadan asılıdır, tədricən inkişaf edir və spontan olaraq keçib gedir.

KİMYƏVİ DƏRMAN MÜALİCƏSİNİN KƏSKİN TOKSİKİ TƏSİRLƏRİ

Kimyəvi dərman müalicəsinin digər müalicə üsulları ilə müqayisədə bir sıra Bir sıra hallarda kimyəvi dərman preparatlarının toksikliyi xəstənin yanaşı mövcud olan digər xəstəlikləri ilə əlaqədar, yaxud da ona qarşı istifadə edilən dərman preparatları ilə qarşılıqlı təsir nəticəsində daha da intensiv ola bilir. Məsələn, bir sıra kimyəvi dərman preparatlarının yaratdığı mielosupressiya əvvəllər böyük həcmli sümük toxuması proyeksiyasına şüa verilmiş xəstələrdə daha intensiv

80 mq prednizolonla uzunmüddətli stereoid terapiyanın aparılmasına zərurət yaranır. Diqqət yetirilməlidir ki, prednizolon dayandırılarkən dozası tədricən azaldılsın. Adətən xəstələr ağciyərlərdə heç bir patomorfoloji iz qoymadan sağalırlar. Qeyd etmək lazımdır ki, şüa terapiyasından əvvəl stereoid terapiyası alan xəstələrdə radiasion pnevmonitin inkişaf riski daha yüksəkdir və stereoid terapiyanın kəsilməsi kəskin əlamətlərin inkişafına səbəb olur.

Ağciyərlərin yüksək dozada irradiasiyası xroniki olaraq ağciyər fibrozunun inkişafına səbəb olur. Ağciyər fibrozu təngnəfəslik və sianozun inkişafı ilə təzahür edir və radioqrafiyada xarakterik dəyişikliklər müşahidə edilir. Baxmayaraq ki, kömək üçün verilən oksigen terapiyası xəstənin vəziyyətini yüngülləşdirir, patoloji dəyişikliklər geri dönməzdir. Kortikostereoid terapiyası effekt nümayiş etdirə bilmir.

Kardiovaskulyar sistemə təsir

Ağciyərin müvafiq zədələnməsi ilə müqayisədə ürəyin radiasion zədələnməsi nadir hallarda müşahidə edilir. Ürək əzələsi hüceyrələri bölünmə qabiliyyətinə malik olmadıqlarına görə kəskin radiasion zədələnmə baş verə bilmir. Zədələnməyə məruz qalan strukturlar perikard, miokard və qan damarları olur, endokard zədələnməyə məruz qalmır. Digər orqanlarda olduğu kimi, ürəkdə də erkən dövrün və uzaq dövrün radiasion təsirləri müşahidə edilir. Bu təsirlər müvafiq toxumaların qan damarlarında və birləşdirici toxumasındakı dəyişikliklərlə əlaqədar ortaya çıxır. Adətən 45 Qr-dən aşağı dozada ürəkdə dəyişikliklər ortaya çıxmır. Qeyd etmək lazımdır ki, əgər xəstə kardiotoksik kimyəvi preparatla müalicə edilmişdirsə doza modifikasiya edilməlidir.

perikarditlər kimi radiasion perikardit də döş qəfəsində ağrılar, qızdırma, taxikardiya, elektrokardioqrafik və radioqrafik dəyişikliklərlə səciyyələnir. Tamponada az hallarda inkişaf edir. Ümumiyyətlə, radiasion perikardit özü-özünə keçib gedə bilir və kortikostereoid terapiyasına yaxşı cavab verir. İrradiasiya və kardiotoksik kimyəvi dərman müalicəsi ilə müşayiət olunan miokard infarktı nadir hallarda müşahidə edilir.

Dayaq-hərəkət sisteminə təsir

Ürək əzələsi kimi, digər eninəzolaqlı əzələlər də radiasion təsirə dözümlü toxumadır. Eninəzolaqlı əzələlərin kəskin radiasion zədələnməsi nadir hallarda müşahidə edilir və adətən üzərindəki dəri zədələnməsi ilə əlaqəli baş verir. Uzaq dövrün təsirlərinə əzələ kütləsinin azalması və şüalandırılan sahədə intensiv fibroz aiddir. Əgər ətraflarda ödem inkişaf edərsə ətrafların yuxarı qaldırılması və yenicə başlandığı vaxtlar kompressiyaedici kip corabların geyilməsi tövsiyə olunur. Zədələnmiş nahiyənin güclü massajı və fizioterapiya xronik fibrozun və ödemin yüngülləşdirilməsinə kömək edə bilir.

Böyüyən sümüklərdə irradiasiya geridönməz dəyişikliklər əmələ gətirir. Sümüyə 20 Qr şüanın verilməsi böyüməni kəskin zəiflədir və sonralar ortopedik cərrahi korreksiyaya ehtiyac yaradır. Ona görə də uşaqlarda epifiz nahiyəsi mümkün olduğu qədər şüalanmadan qorunmalıdır. Skoliozun qarşısını almaq üçün bütün fəqərə sütunu şüalanmadan qorunması, yaxud bəzən hətta şülanmadan ümumiyyətlə istifadə edilməməsi qeyd edilən problemlərin inkişafının qarşısını almaq baxımından faydalıdır.

Yaşlı xəstələrin sümükləri irradiasiyaya davamlıdır və çox az hallarda ağırlaşmalar ortaya çıxır. Nadir hallarda sümükdə aseptik nekroz inkişaf edə bilir.

Hematopoietik sistemə təsir

Sümük iliyi şülanmaya çox həssasdır və mielosupressiya riski irradiasiyaya məruz qalmış sümük toxumasının həcmindən asılıdır. Ümumilikdə, sümük iliyi supressiyası 40 Qr-dən aşağı dozada müvəqqəti xarakter daşıyır. Əgər xəstə yanaşı olaraq kimyəvi dərman müalicəsi almamışsa skeletin böyük hissəsi şüalanma zonasında olmadıqda qan hüceyrələrinin sayında dəyişiklik müşahidə edilmir. Qan hüceyrələrinin sayının azaldığı hallarda qərar verilməlidir ki, şüalanma dayandırılsınmı, yoxsa inkişaf faktorlarımı təyin edilsin.

Reproduktiv funksiyalara təsir

Çanaq nahiyəsini irradiasiya etmək yolu ilə istər qadın və istərsə də kişilərdə sterilliyin yaradılması dozadan və yaşdan asılıdır. Qadınların 12-20 Qr dozada (qırx yaşlı qadınlarda daha az) çanaq irradiasiyası vaxtından əvvəl menopauza yarada bilir. Belə xəstələrdə menstruasiyanın kəsilməsi, ikincili cinsiyyət əlamətlərinin dəyişməsi, osteoporoz müşahidə edilir. Cinsi akt zamanı ağrı (dispareunia) menopauzanın başlanması ilə əlaqədar, yaxud irradiasiyanın cinsiyyət yolu selikli qişasına quruducu təsiri ilə əlaqəli baş verir.

Cinsi aktiv qadınlara şüa müalicəsi dövründə və ondan sonra da vaginal genişləndiricilərdən istifadə tövsiyə edilməlidir ki, sinexiyanın (synechiae vulvae) inkişafının qarşısı alınsın. Cinsiyyət yolu sağaldıqdan sonra aktiv cinsi həyat tərzinin aparılması sonrakı ağırlaşmaların qarşısının azaldılması baxımından vacibdir.

Kişilərdə də radiasiyanın yaratdığı steillik yaşdan və total dozadan asılıdır və 1-2 Qr qədər kiçik dozada şüalanma sterillik və xromosom abberasiyası yarada bilir. Sertoli və Leydyg hüceyrələri radiasiyaya daha rezistent olduğu üçün testosteron hasilatının azalması sterillik qədər çox müşahidə edilmir. Əgər xəstənin övlada sahib ola bilmə ilə bağlı narahatçılıqları varsa və sperma sayı kifayət qədərdirsə, o zaman radioterapiyadan əvvəl spermanın bankda saxlanılması tövsiyə edilməlidir. Bununla yanaşı, şülanma zamanı xüsusi qonadal qoruyuculardan istifadə etməklə xayaları zədələnmədən müəyyən dərəcədə qorumaq mümkün olur. Xəstələr instruksiya edilməlidir ki, müalicə dövründə və ondan bir neçə ay sonra mayalamadan uzaq olsun, çünki döl xromosom abberasiyası baş vermiş spermatozoidlərlə mayalana bilər.

Cinsi aktiv kişilərin təxminən yarısında, yaxud üçdə ikisində müalicə dayandırıldıqdan qısa bir müddət sonra potensiya bərpa edilə bilir. Potensiyası bərpa edilməyən xəstələrdə digər tədbirlərlə (süni penis implantatı, vakuum cihazları, prostaqlandin E-papaverinin mağaralı cismə yeridilməsi vasitəsilə) buna nail olmaq olur. Bu məqsədlə Viagra preparatının effektivliyi araşdırılmamışdır.

Sinir sisteminə təsir

Baş beynin irradiasiyasından sonra ən çox müşahidə edilən yan təsir beyin ödemidir. Şüalanma mənşəli beyin ödeminin inkişafı dozadan asılıdır və adətən müvəqqəti olur. Yüksək dozalı stereoidlərin sistemik istifadəsi qeyd edilən təsirin simtomatik olaraq aradan götürülməsini təmin edə bilir. Əgər xəstə şüa müalicəsi başlayanadək şiş kütləsinin səbəb olduğu ödemi azaltmaq məqsədilə stereoid terapiyası almışdırsa, o zaman radioterapiyanın ilk günlərində də bu, davam etdirilməlidir. Əgər radioterapiya zəminində intrakranial təzyiqin artması müşahidə edilmirsə, stereoid tədricən azaldılaraq kəsilməlidir.

Beyin toxuması hüceyrələrinin reproduksiya qabiliyyəti olmadığından yüksək doza şüa müalicəsini (baş beyin – 50-60 Qr, onurğa beyni 40-45 Qr) tolerasiya edə bilir və uzaq dövrün yan təsirlərinin inkişaf etmə riski minimal olur. Buna baxmayaraq inkişaf etməkdə olan uşaq beyni belə yüksək dozaya qarşı "kövrəkdir" və ona görə də daha az doza nəzərdə tutulmalıdır. Kranial şüa terapiyası almış xəstələrdə sonralar hipotalamo-hipofizar

sistemdə baş verən dəyişikliklərlə əlaqədar endokrin pozğunluqlar inkişaf edə bilir. Odur ki, müvafiq pediatrik xəstələrdə inkişafın normal getməsinə nəzarət etmək üçün dinamik olaraq qanda müvafiq hormonlar yoxlanmalıdır.

Çox yüksək dozada şüa müalicəsindən sonra beyin nekrozu kimi ağırlaşmanın ortaya çıxması nadir hallarda müşahidə edilir və baş verdikdə belə, xüsusi problem yaranmadan cərrahi yolla uğurla müalicə edilə bilir. Qeyd etmək lazımdır ki, bir sıra kimyəvi dərman preparatları beyin toxumasının tolerasiya edə bildiyi şüalandırma dozasının həddini aşağı salır. Qeyd edildiyi kimi onurğa beyni 45 Qr şüa müalicəsini heç bir arzuolunmaz yan təsir ortaya çıxarmadan tolerasiya edə bilir. *Lhermitte sindromu* onurğa beyninin boyun-döş hissəsinin irradiasiyası zamanı müşahidə edilən erkən, lakin müvəqqəti mielopatiyadır. Qeyd edilən sindrom şüa mülaicəsi dayandırıldıqdan 2-4 ay sonra ortaya çıxır və başı əyərkən yuxarı və aşağı ətraflarda ortaya çıxan paresteziya ilə xarakterizə olunur. Özü-özünə təxminən bir ay müddətində heç bir iz qoymadan keçib gedən bu sindrom xüsusi müalicə tələb etmir.

Onurğa beyninin geridönməz, daimi zədələnməsi olan mielit total və fraksiya dozasından asılı olaraq inkişaf edə bilir. Bu şikəstedici problemin təzahürləri adətən şüa terapiyası dayandırıldığı andan etibarən iki il müddətində üzə çıxmır və nevropatoloji əlamətləri baxımından Brown-Séquard sindromunu (onurğa beyninin hemiseksiyasını) xatırladır. Xüsusi müalicəsi mövcud deyildir.

Periferik sinirlər yüksək dozada şüa terapiyasına dözüm göstərə bilirlər. Periferik nevropatiyanın inkişafı dozadan asılıdır, tədricən inkişaf edir və spontan olaraq keçib gedir.

KİMYƏVİ DƏRMAN MÜALİCƏSİNİN KƏSKİN TOKSİKİ TƏSİRLƏRİ

Kimyəvi dərman müalicəsinin digər müalicə üsulları ilə müqayisədə bir sıra üstünlüklərinin olmasına baxmayaraq iki əsas çatışmazlığı mövcuddur: dərmana qarşı rezistentlik və yanaşı toksiki təsirlər. Kimyəvi dərman preparatlarının çoxu məhdud terapevtik diapazona malikdirlər və o səbəbdən də müvafiq müalicəni alan xəstələrdə bu və ya digər dərəcədə toksiki təsirlər ortaya çıxır. Bədxassəli şişə qarşı effekt əldə etmək üçün dərman preparatlarının dozası kritik əhəmiyyət daşıyır. Başqa sözlə, kimyəvi dərman preparatlarının yüksək dozası daha qənaətbəxş şiş-əleyhinə effekt nümayiş etdirsə də bir o qədər də orqanizm üçün toksiki olur.

Kimyəvi dərman müalicəsinin ümumi prinsipləri

Kimyəvi dərman preparatlarının əksəriyyəti DNT-nin zədələnməsinə, yaxud onun sintez mexanizmlərinin pozulmasına yönəldilmişdir. Ona görə də təəccüblü deyil ki, kimyəvi dərman preparatlarının kəskin yan təsirləri məhz orqanizmin o toxuma və hüceyrələri ilə əlaqədar ortaya çıxır ki, bu hüceyrələrin reproduksiya (yenilənmə) qabiliyyətləri yüksəkdir: gastrointestinal trakt selikli qişası, xayaların Sertoli hüceyrələri, tük follikulları, sümük iliyinin replikasiya edən hüceyrə elementləri. Hələ də tam aydın olmayan mexanizmlə kəskin toksiki zədələnməyə məruz qalan ikinci kateqoriya toxumalar parenximatoz üzvlərin (ağciyərlər, qaraciyər, ürək və s.) toxumalarıdır. Kimyəvi dərman preparatlarının sxemi və dozası onların klinik farmokoloji xüsusiyyətlərinə və toxumaların müvafiq toksiki effektdən nə qədər vaxt sonra bərpa oluna bilmə xüsusiyyətinə əsaslanır. Bir sıra hallarda kimyəvi dərman preparatlarının toksikliyi xəstənin yanaşı mövcud olan digər xəstəlikləri ilə əlaqədar, yaxud da ona qarşı istifadə edilən dərman preparatları ilə qarşılıqlı təsir nəticəsində daha da intensiv ola bilir. Məsələn, bir sıra kimyəvi dərman preparatlarının yaratdığı mielosupressiya əvvəllər böyük həcmli sümük toxuması proyeksiyasına şüa verilmiş xəstələrdə daha intensiv

təzahür edir. Yaxud əvvəllər doksorubitsinlə müalicə almış xəstələrdə divararalığı nahiyəsinə yönəldilən şüa terapiyası daha kiçik dozada kardiomiopatiya yarada bilir. Bunlarla yanaşı, bir sıra yanaşı mövcud olan patologiyalar kimyəvi dərman preparatlarının metabolizminə, yaxud ekskresiyasına mane olmaqla dərmanın kimyəvi toksikliyini artırır. Dərman preparatlarının bir çoxu qaraciyərdə metabolizmə uğramaqla orqanizmdən çıxarıldığına görə, hepatobiliar patologiyası olan xəstələrdə toksiklik daha yüksək olur. Analoji olaraq, böyrəklərdə ekskresiya olunan dərman maddələrinin böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə istifadəsi daha ciddi toksiklik ortaya çıxarır.

Qeyd edildiyi kimi, kimyəvi dərman preparatlarının toksikliyinə təsir edən amillərdən biri də başqa dərmanlarla qarşılıqlı təsirdir. Məsələn salisilatlarla metotreksat albuminin eyni lokusuna bağlanıb daşındığına görə, birinci qrup dərmanları istifadə edən şəxslərdə metotreksatin toksiki təsiri güclü olur. Yaxud 6-merkaptopurin normada ksantin-oksidaza (xanthine oxidase) enzimi ilə metabolizmə uğradığı üçün ksantin-oksidaza fermentinin blokatoru olan allopurinol istifadə edən xəstələrdə 6-merkaptopurinin toksiki effekti daha intensiv olur.

Kimyəvi dərman preparatları terapevtik rentgen və ultrabənövşəyi şüalarla sinergik təsir nümayiş etdirə bilərlər. Məsələn, radioterapiya kursundan qısa müddət sonra verilən doksorubitsin, yaxud daktinomitsin dərinin qızarması, yaxud iltihabı şəklində reaksiya ortaya çıxarırlar. Adətən bu reaksiya məhz radioterapiyanın verilmə proyeksiyasına uyğun gələn dəri nahiyəsində biruzə verir. 5-Flüorurasil və metotreksat kimi preparatlat fotosensibilizator effektə malikdir. O səbəbdən qeyd edilən preparatlarlar müalicə alan xəstələr günəş şüalarına çox həssas olurlar.

Ürəkbulanma və qusma

Qusma aktı istər qastrointestinal traktda, istərsə da uzunsov beyindəki qusma mərkəzində yerləşən reseptorlarla tənzimlənir. Beyində yerləşən trigger zona qandakı bir sıra kimyəvi stimullaşdırıcılara reaksiya verərək qusma yarada bilir. Beləliklə, zəhərli maddələr istər qastrointestinal traktdakı, istərsə də mərkəzi sinir sistemindəki müvafiq reseptorları qıcıqlandırmaqla qusma yaradır. Dopamin, asetilxolin, serotonin kimi kimyəvi strukturlar mərkəzi sinir sistemindəki müvafiq reseptorlara təsir edərək qusma törədir.

Kimyəvi dərman müalicəsi mənşəli qusmanın mexanizmi və müvafiq reseptor antoqonistlərinin müəyyənləşdirilməsi klinik praktikada müşahidə edilən qusmanın effektiv şəkildə aradan götürülməsini uğurla təmin edə bilir. Kimyəvi dərman müalicəsi alan xəstələrdə qusma *kəskin, növbəti müalicə kursundan əvvəlki* və *ləngimiş qusma* şəklində müşahidə edilə bilir. Xüsusi əhəmiyyət kəsb edən məsələlərdən biri də qusmanın sepsis, qastrit, kəskin bağırsaq keçməzliyi, intrakranial təzyiqin artması səbəbindən baş verdiyini aydınlaşdırmaqdan ibarətdir. Antiemetik vasitələrlə yanaşı xəstələrə yumşaq dieta, sakitlik də tövsiyə edilməlidir.

Kəskin qusmanın ağırlığı bir sıra faktorlardan, istifadə edilən xüsusilə kimyəvi preparatın emetik potensialından və xəstənin kimyəvi dərman müalicəsinə cavab reaksiyasından asılıdır. Preparatın həmçinin dozası və verilmə yolu da onun emetik tərzinə təsir edən amillərdəndir.

Serotonin antaqonistləri olan yeni nəsil antiemetik preparatlar istər təkbaşına, istərsə də stereoidlərlə kombinasiya edilmiş şəkildə qənaətbəxş effekt nümayiş etdirə bilirlər. Bu preparatlar ürəkbulanma və qusmada iştirak edən mərkəzi və periferik mexanizmlərə təsir etməklə qusmaəleyhinə effekti təmin edə bilirlər. Bu qrupdan olan preparatların klinik olaraq ən parlaq nümayəndəsi ondansetrondur. Qeyd edilən preparat istər oral, istərsə də venadaxili yolla verilə bilir. Ondansetron birdəfəlik yüksək dozada venadaxili də istifadə edilir, yaxud da kiçik dozalarla venadaxili, yaxud oral olmaqla 8 saatdan bir tətbiq edilir. Granisetron və anastrazol (anastrazole)

kimi yeni oral preparatların yarımparçalanma dövrü daha uzundur və ona görə də sutkada bir dəfə verilə bilir.

Antihistaminlər, fenotiazinlər, stereoidlər, trankvilizatorlar və anksiolitiklər də bu məqsədlə təkbaşına, yaxud kombinasiya edilmiş şəkildə uğurla istifadə edilir. Qeyd edilən preparatlar kimyəvi dərman müalicəsi başlamazdan əvvəl istifadə edildikdə xüsusilə effektiv olurlar.

Dopamin reseptor antoqonistlərindən metaklopramid (serukal) sisplatin mənşəli qusmaların aradan götürülməsində effektivdir. Adətən, 2-3 saatdan bir venadaxili olmaqla (2-3 mq/kq) tətbiq edilir. Qeyd edilən preparat ekstrapiramidal reaksiyalar, narahatlıq, diareya kimi yan təsirlər ortaya çıxara bilir. Haloperidol (venadaxili, yaxud oral) və droperidol (venadaxili) kimi preparatlar da bu məqsədlə istifadə edilə bilir. Bu preparatların yan təsirləri metaklopramiddə olduğu kimidir və əlavə olaraq yuxuculluq da yaradırlar.

Fenotiazinlər (proxlorperazin, xlorpromazin) də yuxarıda qeyd edilən preparatlar kimi təsir edirlər və venadaxili, oral, yaxud rektal şamlar şəklində istifadə edilə bilirlər. Ümumi götürdükdə, bu qrup preparatlar daha zəif antiemetik təsirə malikdirlər, lakin ambulator şəkildə istifadə etmək üçün daha rahatdırlar. Yan təsirləri yuxarıda qeyd edilənlərdən və əlavə olaraq, ortostatik hipotenziyadan ibarətdir.

Kortikostereoidlər naməlum mexanizmlə antiemetik təsir edir və istər oral, istərsə də venadaxili tətbiq edildikə effektiv olurlar.

Ən çox bu məqsədlə 4-20 mq dozada deksametazondan istifadə edilir. Kortikostereoidlər serotonin antaqonistləri ilə kombinasiya edildikdə daha effektiv olur. Kortikostereoidlər qısa müddətdə istifadə edildikdə ciddi əlavə təsirləri ortaya çıxmır.

Lorazepam və benzodiazepin digər antiemetiklərlə birlikdə kombinasiya edildikdə xüsusilə effektiv olurar. Ən çox venadaxili olmaqla 1.0-1.5 mq/m^2 dozada istifadə edilir.

Beləliklə, kimyəvi dərman preparatlarının yaratdığı qusmaya qarşı istifadə edilən dərmanlar çoxsaylıdır. Çalişmaq lazımdır ki, onların farmokoloji təsirləri nəzərə alınmaqla kombinasiya edilmiş şəkildə istifadə edilsin. Məsələn, dopamin reseptoru antagonistlərinin (metaklopramidin) stereoidlərlə, yaxud benzodiazepinlə kombinasiya edilməsi daha qənaətbəxş antiemetik effekt yaradır.

Növbəti müalicə kursundan əvvəlki ürəkbulanma və qusma əvvəlki kimyəvi dərman müalicəsindən sonra qusmanın qarşısının effektiv şəkildə alına bilməməsi nəticəsində ortaya çıxır. Belə xəstələrdə növbəti müalicə kursu üçün şöbəyə daxil olduqda, yaxud xəstələrin venasına düşərkən spirtin qoxusuna ürəkbulanma və qusma başlayır. Bunun qarşısını almaq üçün kimyəvi dərman müalicəsindən sonra ürəkbulanma və qusmaya qarşı maksimal effekt əldə etmək vacibdir. Əgər xəstədə bunlar ortaya çıxmışdırsa o zaman xəstələrin həssaslığını azaldan müxtəlif üsullardan, o cümlədən hipnozdan istifadə edilir.

Gecikmiş qusma xəstələrin qidalanmasına ciddi təsir etməklə malnutrisiya və dehidratasiyaya səbəb olur. Bu xarakterdə qusma adətən yüksək dozada kimyəvi dərman müalicəsi alan xəstələrdə ortaya çıxır və müvafiq preparatların, yaxud onların metabolizm məhsullarının orqanizmdən gec çıxması ilə əlaqədar inkişaf edir. Gecikmiş qusma kimyəvi dərman müalicəsindən təxminən iki sutka sonra başlayır və 5 gün və daha çox davam edir. Bu xarakterdə qusmanın effektiv müalicəsi oral deksametazonla kombinasiya edilmiş şəkildə metaklopramid və yaxud fenotiazindən ibarətdir.

Gastrointestinal infeksiya

Ağız boşluğu kandidozu (*Candida albicans* infeksiyası) kimyəvi dərman müalicəsinin ən çox müşahidə edilən fəsadlarındandır. Bu, xüsusilə immun sistemi zəifləmiş, kortikostereoid qəbul edən və geniş spek-

trli antibiotik alan xəstələrdə ortaya çıxır. Müvafiq xəstələr ağızda və udlaqda yandırma hissindən şikayətlənir və baxışda eritematoz fonda göbələkdən ibarət ağ ərp müşahidə edilir. Bəzən kandidoz həzm trakrının daha aşağı şöbələrini - qida borusunu və mədəni də zədələyir. Oral nistatin (nystatin), amfoteritsin (amphotericin) və mikonazol (miconazole) effektiv olur. Qida borusu kandidozu zamanı nistatin suspenziyası səmərəli olmadıqda ketokonazol (ketoconazole), yaxud qısa müddətli amfoteritsin istifadə edilir. Bağırsaqların kandidozu amfoteritsin ilə müalicə edilməlidir (digər qastrointestinal infeksiyalar barədə ətraflı bax: onkoloji xəstəliklərlə əlaqədar təcili yardım).

Hepatotoksiklik

Bir sıra kimyəvi dərman preparatları qaraciyər üçün bu və ya digər dərəcədə toksikliyə malikdir. Yüngül hepatotoksik effekt qaraciyər enzimlərinin yüksəlməsi ilə, ağır hepatotoksik təsir isə xroniki hepatit və qaraciyər sirrozu ilə nəticələnir. Nitrozuria qrupundan olan preparatlar (karmustin, lomustin) və streptozotsin qaraciyər fermentlərinin – qan plazmasında transaminazaların, qələvi-fosfatazanın, həmçinin bilirubin titrinin yüksəlməsi şəklində hepatotoksik təsirə malikdir. Lakin bu təsirlər preparat dayandırıldıqdan qısa müddət sonra aradan götürülə bilir.

Dihidrofolat-reduktaza fermentinin inhibitoru olan metotreksat (methotrexate) da qaraciyər enzimlərinin – aspartat aminotransferazanın və laktat-dehidrogenazanın titrinin yüksəlməsinə səbəb olur. Qeyd etmək lazımdır ki, metotreksatı oral yolla qəbul edən xəstələrdə venadaxili yolla müalicə edilənlərlə müqayisədə qaraciyər fibrozunun və sirrozunun inkişaf etmə riski iki dəfə çoxdur. Müalicə dayandırıldıqdan sonra metotreksatın yaratdığı qaraciyər fibrozu reqressiya etsə də, qaraciyər sirrozu geridönməz bir prosesdir.

Bəzi bədxassəli şişlərin müalicəsində istifadə edilən antimetabolitlərdən olan azatioprin (azathioprine) nəinki qaraciyər enzimlərinin titrini yüksəldir, hətta intrahepatik xolestaz və parenximal hüceyrə nekrozu yarada bilir. Antimetabolitlərdən sitozin arabinozid (cytosine arabinoside) də qaraciyər enzimlərinin titrini yüksəldə bilir.

Şişəleyhinə antibiotiklərdən olan mitramitsin (mithramycin) əvvəllər xaya karsinomalarına görə istifadə edilirdi. Lakin qeyd edilən preparat ən hepatotoksik kimyəvi dərman maddəsi olduğuna görə hazırda nadir hallarda istifadə edilir. Uşaqlarda kəskin limfoblast leykemiya zamanı istifadə edilən L-asparaginasa qaraciyərin piy distrofiyasını yaradır, qan plazması zülallarını və laxtalanma faktorlarını azaldır, qaraciyər enzimlərinin titrini yüksəldir. Bu dərman həmçinin kəskin pankreatit yarada bilir. Floksuridinin (floxuridine) qaraciyər arteriyası daxilinə yeridilməsi ciddi hepatotoksiklik nümayiş etdirir.

Mielosupressiya

Sümük iliyinin hemopoietik hüceyrələri insan orqanizmində ən sürətlə bölünən hüceyrələrdən biri olduğuna görə antineoplastik dərman preparatlarının bir çoxunun təsirinə çox həssasdırlar. Bəzi dərman preparatlarının (vinkristin, bleomitsin) mielotoksik potensialı zəif olduğu halda, doksorubitsinin mielotoksik xüsusiyyəti çox güclüdür. Beləliklə, sümük iliyi supressiyası bir çox dərman preparatlarının toksik təsirlərindən biri olmaqla yanaşı, kimyəvi dərman preparatlarının dozasının məhdudlaşdırılmasına səbəb olan başlıca amildir. Kimyəvi dərman müalicəsinin səbəb olduğu ölüm hadisələri ya leykopeniya ilə əlaqədar olan infeksion ağırlaşmalardan, yaxud da trombositopeniya ilə əlaqədar qanaxmalardan baş verir.

Baxmayaraq ki, mielosupressiyanın ümumi prinsipləri müəyyənləşdirilə bilmişdir, onun başlama tərzi dərmandan dərmana dəyişir. Belə ki, bəzi kimyəvi dərman preparatları qan hüceyrələrinin sümük iliyi prekursorlarının sürətlə bölünən elementlərinə

(mieloblastdan promielositlərədək) təsir edir. Mieloid prekursorların destruksiyası əvvəlcədən müəyyənləşdirilə biləcəyi tarixə müvafiq olaraq 10-14 günə leykopeniya yaradır və bu müddətdən sonra ağ qan hüceyrələrinin sayı sürətlə normallaşır. Başqa kimyəvi dərman preparatları isə sümük iliyinin kök hüceyrələrə təsir edir və ona görə də qan hüceyrələrinin normal sayının bərpa olunmasınadək çox vaxt tələb olunur. Başqa sözlə, müxtəlif sitotoksik dərman preparatları sümük iliyinin müxtəlif proliferativ elementlərinə təsir etdiyinə görə antineoplastik dərman preparatlarından sonra müşahidə edilən mielotoksiklik eyni tərz nümayiş etdirmir. Məsələn siklofosfamid venadaxili istifadədən 4-7 gün sonra qranulositopeniya yaratdığı halda, trombosit sayında ciddi azalmaya səbəb olmur. Əksinə melfalan və busulfan 7-8 gündən etibarən sümük iliyi supressiyası yaradır və maksimal təsir 2-3 həftədən sonra müşahidə edilir. Lakin nitrozoureazalar (CCNU) qan hüceyrələrinin sayına, xarakterik olaraq, 4-5 həftədən sonra təsir edir. Kimyəvi dərman müalicəsindən sonra yaranan leykopeniya, adətən, qısamüddətli olur və özü-özünə keçib gedir. Neytrofillərin mütləq sayının <1000 hüceyrə/mm^3 qiyməti xüsusilə yüksək infeksion ağırlaşma tezliyi ilə müşayiət olunur.

Neytropenik xəstələrin infeksion problemləri

Kimyəvi dərman müalicəsi ilə əlaqəli neytropeniyalı xəstələrdə infeksion ağırlaşmalar çox müşahidə edilir və müvafiq xəstələrdə ölümün səbəbini ən çox məhz infeksion ağırlaşmalar təşkil edir. İltihaba xas olan klinik təzahürlər (eritema, ağrı, pulmonar infiltrat, piuriya) neytropeniyalı xəstələrdə müşahidə edilmir. Çünki bu təzahürlərin inkişafına iltihab zonasına cəlb edilən polimorfhüceyrəli neytrofillər cavabdehdirlər və neytropeniyalı xəstələrdə onların defisiti olur. Qeyd edilən problem barədə daha ətraflı "Onkoloji xəstəliklərlə əlaqədar təcili yardım" fəslində oxumaq mümkündür.

Dəri və selikli qişalara təsirlər

Kimyəvi dərman müalicəsi ilə əlaqədar tüklərin tökülməsi (alopetsiya) tük soğanaqlarının germinal hissələrinin sürətlə bölünən hüceyrələrinin zədələnməsi hesabına baş verir. Tüklər bədənin bütün nahiyələrində - başın tüklü hissəsində, qaşlarda, qoltuqaltında, qasıqda və s. tökülür. Qeyd edilən fəsad ən çox müəyyən dərmanların (doksorubitsin, aktinomitsin, paklitaksel, vinblastin, vinkristin, izofosfamid və s.) istifadəsi zamanı baş verir (cədvəl 10.1). Metotreksat, sisplatin kimi preparatlar tam alopetsiya yaratmır, tüklərin seyrəlməsinə səbəb olur. Kimyəvi dərman müalicəsindən sonra tüklərin tökülməsi müvəqqəti xarakter daşıyır və müvafiq xəstələrin əksəriyyəti alopetsiyaya həssas münasibət göstərdiklərinə görə həkim onun müvəqqəti olduğunu əvvəlcədən izah etməlidir. Normal halda belə tüklərin uzanması çox ləng gedən prosesdir (həftə ərzində 2 mm) və ona görə də kimyəvi dərman müalicəsi dayandırıldıqdan sonra alopetsiya tədricən aradan qalxır. Bütün bunlara baxmayaraq, bəzi xəstələrdə gözlənilməli olan alopetsiya nəməlin səbəbdən inkişaf etmir və bəzən hətta tüklərin kimyəvi dərman müalicəsi dövründə uzanması davam edir.

Xəstələr tüklərin tökülməsi barədə müalicədən əvvəl məlumatlandırılmalıdır ki, saçının rənginə və teksturasına uyğun parik seçsin. Eyni zamanda xəstəyə izah edilməlidir ki, alopetsiyadan sonra saç inkişaf edərkən ola bilər ki, saçın rəngində və teksturasında dəyişikliklər olsun. Belə xəstələrin həmişə həkimi, ailə üzvləri və dostları tərəfindən mənəvi dəstəyə ehtiyacı olduğu da nəzərə alınmalıdır.

Zəif dozalı kimyəvi dərman müalicəsi aparılan xəstələrdə başın turniketi (başın soyudulması ilə, yaxud onsuz) alopetsiyanın qarşısının alınmasını təmin edə bilir. Yüksək dozalı kimyəvi dərman müalicəsi aparılan xəstələrdə göstərilən tədbirlər saçın tökülməsini zəiflədə bilir. Lakin leykemiya və xırda hüceyrəli ağciyər xərçəngi kimi

Cədvəl 10.1. Alopetsiya törədən dərmanlar və onların alopetsiya törətmə potensialı

Yüngül	Mülayim	Ağır
Bleomycin	Methotrexate	Cyclophosphamide
Carmustine	Mitomycin	Daunorubicin
5-fluorouracil	Actinomycin	Doxorubicin
Cisplatin	Teniposide	Paclitaxel
	Topotecan	Docetaxel
	İrinotecan	Vinblastine
		Vincristine
		Vindesine
		İfosfamide
		Etoposide

sürətlə disseminasiya edən bədxassəli xəstəliklər zamanı başın turniketi əks-göstərişdir. Turniketin məqsədi başı kompressiya etməklə başın dərisinə qan dövranını azaltmaq və beləliklə də tük follikullarına gəlib çata bilən dərmanın dozasını azaltmaqdan ibarətdir. Bu məqsədlə pnevmatik, yaxud rezin turniketlərdən istifadə edilir. Pnevmatik turniketlər daha idarə oluna biləndir, belə ki, bu zaman turniketin içərisində hava sistolik təzyiqdən 10-40 mm Hg sütunu (1 saat müddətində saxlanılan 150 mm Hg sütunu təzyiqin sinir hüceyrələrinə neqativ təsir baş vermir) çox olmaqla nizamlanır. Sistolik təzyiqdən >50 mm Hg sütunu çox olmaqla nizamlanan təzyiq tövsiyə edilmir. Bu zaman turniket kimyəvi dərman müalicəsindən 5 dəqiqə əvvəl qoyulur və müalicə başa çatdıqdan sonra da 30 dəqiqə saxlanılır.

Bir sıra kimyəvi dərman preparatları dəridə müxtəlif xroniki dəyişikliklərin inkişafına səbəb olur. Bleomitsin tərkibli müalicə hiperkeratozun və hiperpiqmentasiyanın yaranmasına gətirib çıxarır. Çünki bleomitsinin yastı epitel hüceyrələrində toplanmağa meylliyi vardır, xüsusilə əl və ayağın arxa səthlərində və travma nahiyələrində çox toplanır. Qeyd edilən preparatın müvafiq yan effektləri istər ümumi dozadan və istərsə də müalicə müddətinin uzunluğundan asılıdır. Göstərilən dəri dəyişiklikləri xəstələrə məyusedici təsir edir, xəstələrin eybəcərləşməsinə və bəzi hallarda sosial-psixoloji yararsızlığına gətirib çıxara bilir. Buna baxmayaraq, dərman preparatlarının istifadəsi başa çatdıqdan xeyli müddət sonra hiperpiqmentasiya tədricən keçib gedir. Nisbətən zəif hiperpiqmentasiya digər kimyəvi dərman preparatların, o cümlədən 5-Flüorurasilin tətbiqi zamanı da müşahidə edilir.

Əl-ayaq sindromu (yaxud palmar-plantar dizesteziya sindromu) bir sıra kimyəvi dərman preparatlarının – 5-Flüorurasil, kapesitabin tərkibli müalicə zamanı müşahidə edilir. Bu əlamətlər bəzən o dərəcədə kəskin ola bilir ki, barmaqların deskvamasiyasına gətirib çıxara bilir. Dərman preparatları dayandırıldıqdan sonra tədricən sindromun əlamətləri keçib gedir.

Mukozitlər şişəleyhinə müalicənin ən ağrılı fəsadlarından biridir. Kimyəvi dərman müalicəsi zamanı həmçinin leykopeniya və immunosupressiyanın ortaya çıxması mukozitlərin sepsislə nəticələnməsinə gətirib çıxara bilir. Xarakterik olaraq, mukozitlər 5-Flüorourasil və metotreksat kimi antimetabolitlərlə və doksorubitsin, daktinomitsin və bleomitsin kimi şişəleyhinə antibiotiklərlə müalicədən sonra müşahidə edilir. Bu ağırlaşma kimyəvi dərman müalicəsinin yaratdığı im-

munosupressiyadan tez ortaya çıxır və adətən, müalicədən sonrakı 4-6-cı sutka inkişaf edir. Oral mukozit zamanı ağzın yaxşı gigiyenası, antibiotik (tetratsiklin) və antifungal (nistatin) preparatların qarışığı olan məhlullarla ağzın qarqarası simptomatik olaraq effektiv olur. Lokal anestetiklər qısamüddətli və hissəvi fayda verir. Orofaringeal mukozitlər udma çətinliyi yaratdığından xəstələrin qidalanmasını kəskin pozur və ciddi nutrisional problemə yol açır. Ona görə bəzi xəstələrdə parenteral qidalanmanın aparılmasına ehtiyac yarana bilir. Adətən mukozitlər özü-özünə keçib gedir və spesifik müalicə tələb etmir.

Dərman ekstravazasiyası

Kimyəvi dərman müalicəsinin arzuolunmaz, lakin qaçılması mümkün olan ağırlaşmalarından biri dərman preparatlarının venadan çıxaraq dərialtı toxumaya keçməsi sayəsində inkişaf edən iltihablaşma və toxuma nekrozudur. Belə ağırlaşmanın inkişafına yol açan kimyəvi dərman preparatlarına doksorubitsin, daunorubitsin, daktinomitsin, mitomitsin C, dakarbazin, nitrogen mustard, BCNU, vinkristin, vinblastin və vinorelbin aiddir. Qeyd edilən dərman preparatlarının ekstravazasiyası nəticəsində inkişaf edən dəri xoralaşmasını və iltihablaşmasını müalicə etmək çox çətindir. Dərinin nekrotik prosesi aylarla davam edir və bir sıra hallarda sərbəst dəri köçürülməsinə ehtiyac yarana bilir.

Qeyd edilən ağırlaşmanın müalicəsi çətin olsa da baş verməsinin qarşısını almaq asandır. Bunun üçün dərmanın etibarlı intravenoz yolla (mərkəsi vena kateterindən) yeridilməsinə, azacıq infiltrasiya baş verdikdə dərhal infuziyanın dayandırılmasına çalışmaq lazımdır. Bəzi dərman preparatlarının xüsusi antidotu hazırlanmışdır və əl altında olduqda dərhal yeritmək lazımdır. Kortikostereoidlərin belə hallarda bir qayda olaraq istifadəsi tövsiyə edilmir.

Ağciyərlərə təsir

Baxmayaraq ki, bir çox dərman preparatlarının (siklofosfamidin, prokarbazinin, melfalanın, mitomitsin C-nin) ağciyərlərə yan təsiri vardır, ciddi pulmonar ağırlaşmalar bleomitsin və nitrozosidik cövhərinin nitrosorua istifadəsindən sonra müşahidə edilir. Qeyd edilən yan təsirin yekun nəticəsi pulmonar fibrozun inkişafıdır. Bleomitsinin ağciyərlərə təsiri onun yastı epitel hüceyrələri ilə yanaşı ağciyər toxumasında toplanmağa meylliyinin olması ilə bağlıdır.

Bleomitsinin ağciyərə təsiri təngnəfəsliklə müşayiət olunan quru, xırıltılı öskürəklə özünü biruzə verir. Müvafiq simptomlar müalicə müddətində başlayır və bleomitsin dayandırıldıqdan sonra 1-3 ayadək davam edir. Bleomitsinin pulmonar təsirinin erkən fizikal əlamətləri mülayim, bibazal xırıltılar və bəzən plevranın sürtünmə küyündən ibarətdir. Ağciyərlərin rentgenoloji mayinəsi zamanı hər iki ağciyər əsasında retikulyar, yaxud proses daha da inkişaf etdikcə alveolyar və interstitsial infiltrat, yaxud ağciyər konsolidasiyası müşahidə edilir. Qan qazlarının analizində oksigen və bikarbonat konsentrasiyasının azaldığı nəzərə çarpır.

Bleomitsinin yaratdığı pulmonar ağırlaşma dozadan asılı təsirdir və adətən, 500 vahiddən çox istifadə edildikdə baş verir. Risk amillərinə xəstənin yaşı, ağciyər xəstəliyi və radioterapiya anamnezi aiddir. Müalicə sxeminin tərkibində siklofosfamidin olması ağciyərlərin bleomitsinə qarşı həssaslığını daha da artırır. Maraqlıdır ki, bleomitsin davamlı infuziya şəklində yeridildikdə onun pulmonar toksikliyi aşağı olur.

Kardiotoksik təsir

Doksorubitsin və onunla oxşar kimyəvi quruluşa malik daunorubitsin ciddi ürək zədələnməsinə səbəb ola bilən yeganə kimyəvi dərman preparatlarıdırlar. Ürəyin EKQ vasitəsilə aşkar ediə bilən kəskin zədələnməsi müvafiq müalicə alan xəstələrin

40%-də müşahidə edilir. EKQ ilə müəyyən edilə bilən ciddi kardiomiopatiya əlamətləri olan xəstələrin 60%-ə qədərində ölüm müşahidə edilə bilir. Adı çəkilən preparatların yaratdığı kardiomipatiya dozadan asılı təsirdir və risk amillərinə yuxarı yaş, ürək xəstəliyi və doş qəfəsi nahiyəsinə verilmiş radioterapiya anamnezi aiddir. Daunorubitsinlə müalicə zamanı yanaşı paklitakselin (paclitaxel) təyini kardiomiopatiya riskini daha da artırır.

Doksorubitsin mənşəli kardiomiopatiyanın ilk əlamətlərinə taxikardiya, durğun ürək xəstəliyi əlamətləri, səthi tənəffüs və qeyri-produktiv öskürək aiddir. Miokarddan götürülmüş nazik iynə bioptatının patohistoloji müayinəsi zamanı müşahidə edilən dəyişikliklər qeyri-spesifikdir və digər kardiomiopatiyalar zamanı da müşahidə edilir.

Təəssüf ki, subklinik miokardial zədələnmələri, beləliklə də doksorubitsin mənşəli kardiomiopatiyanın inkişaf edə bilmə riskini müəyyənləşdirmək üçün etibarlı test inkişaf etdirilə bilməmişdir. Qeyd edilən ağırlaşmanın riskini azaltmağın ən etibarlı yolu mümkün olduğu qədər dərman dozasının adekvat müəyyənləşdirilməsidir. Dekstrazooksan (dekstrazooxane) kimi kardioprotektiv dərman preparatı bəzi xəstələrdə faydalı olsa da, bir qayda olaraq təyin edilməsi tövsiyə edilmir.

Genitourinar sistem üzvlərinə təsirlər

Bəzi kimyəvi dərman preparatları (sisplatin, metotreksat və streptozotsin) ciddi nefrotoksik xüsusiyyətlərə malikdirlər (borucuqların zədələnməsinə səbəb olurlar). Nefrotoksiklik kimyəvi dərman preparatının dozasından və yeridilmə yolundan asılıdır. Sisplatinin nefrotoksik təsirini gücləndirən risk amillərinə böyrək xəstəliyinin olması və yanaşı aminoqlükozidlərin təyini aiddir. Sisplatinin yeridilməsindən əvvəl fizioloji məhlul yüklənməsi (2000-3000 ml) onun nefrotoksik təsirini azaldır. Yüksək dozada istifadə edilən metotreksat da güclü nefrotoksik potensiala malikdir, lakin hidratasiya və qələviləşdirici preparatların istifadəsi (alkalinizasiya) yolu ilə bundan qaçmaq mümkün olur. Mədəaltı vəzi adacıq hüceyrəli şişlərinin müalicəsində istifadə edilən streptozosin kəskin tubulyar nekroz və tubulyar asidoz yaratmağa qadirdir və qeyd edilən effekt dozadan asılıdır.

Dərman preparatlarının yeridilməsindən əvvəl aparılan adekvat hidratasiya ilə siklofosfamidin və izofosfamidin sidikdə ekskresiya olunan metabolitləri hesabına yaranan sistitin inkişafından qaçmaq mümkündür. Adətən, qeyd edilən sistit dərman preparatlarının istifadəsi dayandırıldıqdan sonra özü-özünə 2-6 həftəyə keçib gedir. Bir sıra hallarda kəskin hemorragik sistit təcili tədbirlərin görülməsini tələb edir (bax: Onkoloji xəstəliklərlə əlaqədar təcili yardım). Xəstələrə müalicədən bir sutka əvvəl və sonra çoxlu maye qəbul etməsi, tez-tez miksiya aktları (xüsusən gecələr) tövsiyə edilir. Sintetik sulfidril molekulu olan mesna yüksək dozalı siklofosfamid və isofosfamid sayəsində yaranan hemorragik sistitin riskini əhəmiyyətli şəkildə azalda bilir.

Neyrotoksiklik

Neyrotoksik xüsusiyyətə malik əsas kimyəvi dərman preparatlarına vinca alkaloidləri, xüsusilə vinkristin aiddr. Qeyd edilən dərman preparatının neyrotoksik təsiri dozadan asılıdır. Vinkristinin neyrotoksik təsirinin erkən təzahürlərinə distal paresteziya və dərin vətər reflekslərinin itməsidir. Vincristinin daha yüksək kumulyativ dozasında kranial sinir iflici, avtonom sinir neyropatiyası və qeyri-adekvat antidiuretik hormon sekresiyası sindromudur. Xarakterik olaraq neyrotoksiklik simmetrik olur, dozadan asılıdır və geri dönə biləndir. Qeyd etmək lazımdır ki, neyrotoksiklik ümumi kumulyativ doza ilə müqayisədə birdəfəlik yüksək dozadan daha çox asılıdır.

Neyrotoksik xüsusiyyətə malik olan digər dərman preparatlarına sisplatin və karboplatin aiddir. Bu preparatlar, xüsusilə yüksək dozada,

simmetrik sensor neyropatiya əmələ gətirirlər. Sisplatinin neyrotoksik təzahürlərindən biri də tinnit (tinnitus) və eşitmənin itirilməsidir. Paklitaksel simmetrik polinevropatiya əmələ gətirir və sisplatinlə kombinasiya edildikdə bu, daha da kəskin olaraq təzahür edir.

5-Flüorurasilin serebellar ataksiya, L-asparaginasanın letargiya, huşun qarışması və dezorientasiya əmələ gətirdiyi barədə ədəbiyyatda məlumatlar mövcuddur.

KİMYƏVİ DƏRMAN MÜALİCƏSİNİN UZAQ DÖVRDƏ ORTAYA ÇIXARDIĞI AĞIRLAŞMALAR

Son illər onkoloji xəstələrin ömürlərinin uzanması ilə əlaqədar olaraq kimyəvi dərman müalicəsinin uzaq dövrdə ortaya çıxardığı ağırlaşmaların tezliyi əhəmiyyətli dərəcədə çoxalmışdır. Bu ağırlaşmalar onkoloji xəstəliklərin həyat keyfiyyətinə təsir edən ciddi bir sağlamlıq probleminə çevrilmişdir. Bu ağırlaşmalara gonadal problemlər və yeni bədxassəli şişin inkişafı aiddir.

Qonadal funksiya üzərində təsir

Qonadal disfunksiya kimyəvi dərman müalicəsinin ən çox müşahidə edilən uzaq dövr ağırlaşmalarındandır. Disfunksiyanın dərəcəsi xəstənin yaşından, cinsindən və kimyəvi dərman preparatının total dozasından asılıdır. Yaşın təsiri onunla bağlıdır ki, cinsi yetişkənlik dövründə qonadlar kimyəvi dərman preparatlarına qarşı daha kövrəkdirlər. Bu kövrəkliyin dərəcəsi kişi və qadın cinsində fərqlidir. Belə ki, kişilərdə dölsüzlük inkişaf etsə də Leydig hüceyrə funksiyası saxlanır. Lakin qadınlarda dölyaratma qabiliyyəti pozulsa da yumurtalıq fəaliyyətində çatışmazlıq inkişaf edir. Ayrı-ayrı kimyəvi dərman preparatının qonadal funksiyaya təsir etmə potensialı fərqlidir. Ən güclü qonadal disfunksiya yaratma potensialına malik olan preparatlar alkilləşdiricilərdir.

Prepubertat dövrünün uşaqlarında sirkulyasiya edən qonadotropin səviyyəsi aşağı olduğundan xayalar və yumurtalıqlar kimyəvi dərman preparatlarının təsirinə həssas deyildir. Buna baxmayaraq, bu resistentlik nisbi xarakter daşıyır. Belə ki, kimyəvi dərman preparatının yüksək kumulyativ dozası, xüsusilə radioterapiya ilə birlikdə aparıldıqda qonadal funksiyanın daimi itirilməsinə gətirib çıxara bilir.

Kişilərdə qonadal disfunksiya sperma sayının azlığı və dölsüzlüklə səciyyələnir. Kimyəvi dərman preparatları sperma produksiyasını təmin edən germinal epiteli kişi cinsiyyət hormonunun produksiyasını hasil edən Leydig hüceyrələri ilə müqayisədə daha çox zədələdiyinə görə hormonal funksiya və libido dəyişilməmiş qala bilir. Spermalarda təkcə kəmiyyət yox, həm də keyfiyyət dəyişiklikləri (hərəkətliliyin azalması, morfoloji dəyişiklik) müşahidə edilir. Hodgkin xəstəliyinə görə kombinasiya olunmuş kimyəvi dərman müalicəsi (mechloretamine, vincristine, procarbazine və prednizolon, yaxud MOPP) almış postpubertal dövrün kişilərinin 90%-də geridönməz sterillik yaranır. Leykemiyaya görə müalicə alan xəstələrdə qeyd edilən ağırlaşmanın riski xeyli azdır. Ona görə də geridönməz sterillik riski olan xəstələr kimyəvi dərman müalicəsindən əvvəl sperma bankından yararlanma barədə məlumatlandırılmalıdır.

Alkilləşdirici preparatlar irradiasiya kimi yumurtalıqları zədələmə xüsusiyyətinə malikdir. Kimyəvi dərman müalicəsi zamanı müşahidə edilən yumurtalıq disfunksiyası menstrual tsiklin pozulması ilə təzahür edir. Qəbul edilmiş dərman preparatının total dozasından, istifadə müddətindən asılı olaraq yumurtalıq funksiyası və döl yaratma qabiliyyəti bərpa oluna bilir. Lakin təbii menopauzaya az qalmış xəstələrdə qeyd edilən funsiya pozğunluqları geridönməz olur. Kimyəvi dərman müalicəsi zamanı oral kontraseptivlərin qəbulu zədələnmə riskini azaldır.

Baxmayaraq ki, heyvanlar üzərində aparılan eksperimental tədqiqatlar nəticəsində bir sıra kimyəvi dərman preparatlarının mutagen və teratogen təsiri təsdiq edilmişdir, kimyəvi dərman terapiyası almış qadınların çoxu normal uşaq dünyaya gətirə bilir. Bundan başqa, kimyəvi dərman müalicəsi almış xəstələrin nəsillərində xromosom və anadangəlmə pozğunluqlar çox müşahidə edilmir.

Yeni kanserogenez və digər pozğunluqlar

Kimyəvi dərman müalicəsi almış xəstələrdə inkişaf edən kəskin leykemiya ciddi problemə çevrilmişdir. Kimyəvi dərman müalicəsinin başlanmasından leykemiyanın inkişafına qədər olan dövr çox qısadır və 40-50 ay çəkir. Əksər hallarda pansitopeniya və sümük iliyində mieloblastların artması leykemiyanın aşkar inkişafından əvvəl diqqət çəkir.

Kimyəvi dərman müalicəsi hesabına inkişaf edən kəskin leykemiya çox sürətlə proqressivləşərək 1-2 ayın içərisində ölümə gətirib çıxarır. Çox az hallarda antileykemik dərman müalicəsi tam remissiyanı təmin edə bilir. Hodgkin xəstəliyinə görə radioterapiya ilə kombinasiya edilən kimyəvi dərman terapiyası sinergik təsir edərək kəskin leykemiya riskini daha da artıtır.

Kəskin leykemiyadan fərqli olaraq kimyəvi dərman müalicəsi almış xəstələrdə solid şişlərin inkişafı nadir hallarda müşahidə edilir. Ən çox müşahidə edilən solid şiş sidik kisəsinin sisplatin mənşəli xronik fibrozu fonunda inkişaf edən xərçəngidir. Bütün bunlara baxmayaraq, son illər aparılmış tədqiqatlar sübut edir ki, kimyəvi dərman müalicəsi almış xəstələrdə solid şişlərin tezliyi əvvəllər güman edildiyinə nisbətən daha yüksəkdir və müalicədən 15 il sonrayadək risk artmaqda davam edir. Qeyd edildiyi kimi radioterapiya ilə kombinasiya edilən kimyəvi dərman müalicəsindən sonra risk daha yüksəkdir. 16 yaşından kiçik dövrdə kimyəvi dərman terapiyası almış qızlarda süd vəzi xərçənginin inkişaf etmə riski çox yüksəkdir. Bu qrup şəxslərdə çox müşahidə edilən xərçənglərə həmçinin, qalxanvari vəzi xərçəngi, kolorektal xərçəng və beyin şişləri aiddir. Odur ki, sağalan xəstələrin qeyd edilən bədxassəli şişlərin inkişaf riskinə görə müntəzəm olaraq müvafiq müayinələrdən keçmələri tövsiyə edilməlidir. Vədverici haldır ki, sağalan şəxslərin uşaqları solid şişlərin inkişafı üçün yüksək risk daşımır.

Kimyəvi dərman preparatlarının bədxassəli şiş əmələ gətirməsi onların mutagen potensialı ilə izah edilir. Yeni bədxassəli şişlər adətən alkilləşdirici preparatlarla müalicədən sonra müşahidə edilir və qeyd edilən preparatların şişəleyhinə təsiri DNT-ni zədələməklə şiş hüceyrələrini ölümə məruz qoymaları ilə əlaqələndirilir. Eyni mexanizmlə şüa müalicəsi şiş destruksiyası yaradır və hər iki müalicə üsulundan sonra yaranan kəskin leykemiya da eyni tərz nümayiş etdirir.

Leykemiya və limfomalara görə intratekal kimyəvi terapiya və baş beyin irradiasiyası almış uşaqlarda sonralar emosional, koqnitiv və akademik funksiyalarda bir sıra pozğunluqlar ortaya çıxır. Çünki uşaqlarda baş beyin inkişaf dövründə olduğu üçün istər kimyəvi dərman preparatlarının və istərsə də irradiasiyanın zədələyici təsirinə qarşı çox həssasdır.

11. ONKOLOJİ XƏSTƏLİKLƏRLƏ ƏLAQƏDAR TƏCİLİ YARDIM

Radioterapiya, kimyəvi dərman müalicəsi və simptomatik müalicə sayəsində inkurabel xəstələrin ömürləri uzandıqca onkoloji xəstəliklərlə əlaqədar təcili yardım tələb edən hadisələrin də tezliyi artır. Bu kimi hallarda hətta xəstənin çox az ömrü qalsa belə, həyat keyfiyyətini yaxşılaşdırmaq məqsədilə palliasiyanı təmin etmək və simptomları aradan götürmək vacibdir. Ağırlaşma birbaşa ilkin ocaqla əlaqəlidirsə və proses rezektabeldirsə, o zaman xəstənin əzablarının azaldılmasının və ağırlaşmalarının aradan götürülməsinin ən effektiv yolu, xəstənin ümumi vəziyyəti imkan verdiyi hallarda, şişin özünün kəsilib götürülməsidir.

Onkoloji xəstəliklər zamanı şişin lokalizasiyasından, mərhələsindən, yanaşı xəstəliklərin xarakterindən və s. asılı olaraq bu və ya digər sistemlərdə müxtəlif xarakterli ağırlaşmalar ortaya çıxa bilər.

Tənəffüs yollarının obstruksiyası

Bədxassəli şiş zamanı tənəffüs yolları obstruksiyası endobronxial, yaxud endotraxeal şiş hesabına, yaxud da ağciyərin parenximal şişləri və ya böyümüş limfa düyünləri ilə sıxılma sayəsində baş verir. Endotraxeal obstruksiya əsasən baş və boyun şişləri hesabına inkişaf edir. Endobronxial obstruksiyanın səbəbini əsasən ağciyər xərçəngi təşkil edir. Diaqnostika zamanı ağciyərin yastı hüceyrəli xərçəngi olan xəstələrin 50%-də, adenokarsinomalı xəstələrin 25%-də, iri hüceyrəli anaplastik karsinomalı xəstələrin 30%-də və xırda hüceyrəli xərçəng hadisələrinin 40%-də rentgenoloji olaraq bronxial obstruksiya aşkar edilir. Bronxogen karsinomadan fərqli olaraq, endobronxial metastaz nadir hallarda müşahidə edilir. Qeyd etmək lazımdır ki, endobronxial metastatik şişlərin ilkin ocağını əsasən süd vəzi xərçəngi, kolorektal xərçəng, böyrək xərçəngi, sarkomalar, melanoma və yumurtalıq xərçəngi təşkil edir.

Fizikal müayinə zamanı traxeal və bronxial obstruksiyanı diferensiasiya etmək çox çətindir. Hər iki patoloji vəziyyət dispnoe, ortopnoe, öskürək, təngnəfəslik, stridoroz tənəffüs, xırıltılı səs, hemoptizlə səciyyələnir. Bakterial postobstruktiv pnevmoniya əlamətləri bronxların tam obstruksiyası zamanı müşahidə edilir. Boğulma əlamətləri və intensiv stridoroz tənəffüs qırtlaq və və traxea obstruksiya üçün səciyyəvidir. Əgər baş bronx əhəmiyyətli dərəcədə obstruksiya olunarsa traxea obstruksiya tərəfə yerini dəyişir.

Döş qəfəsinin rentgenoloji müayinəsi traxeyanın obstruksiyasını aşkar edə bilməsə də, obstruksiyanın səviyyəsindən və dərəcəsindən asılı olaraq ağciyərlərdə atelektaz yaxud seqmentar konsolidasiya görünə bilir. KT traxeal yaxud bronxial obstruksiyanı qiymətləndirməkdə informativdir və o səbəbdən müvafiq əlamətləri olan xəstələrdə aparılmasına göstəriş vardır. Radioloji müayinələrin nəticəsindən asılı olmayaraq tənəffüs yolları obstruksiyası əlamətləri olan xəstələrdə bronxoskopiyanın aparılması zəruridir. Bronxoskopiya həm də obstruksiyaya səbəb olan prosesdən biopsiyanın götürülməsini və bununla da diaqnozun dəqiq qoyulmasını təmin edir.

Yuxarı tənəffüs yolları obstruksiyası olan xəstələrdə postobstruktiv pnevmoniya və geri dönməyən ağciyər kollapsının, tənəffüs çatışmaslığının və ölümün qarşısını almaq üçün təcili müvafiq tədbirlər görülməlidir. Obstruksiya qırtlaq, yaxud traxeyanın yuxarı üçdə biri səviyyəsində olduqda təcili traxeostomiya aparılır. Traxeobronxial bədxassəli şişlər zamanı çox ciddi seçilmiş xəstələrdə endoskopik lazer müalicəsi uğurla tətbiq edilə bilir. Bunlarla yanaşı inrezektabel hadisələrdə endobronxial stentlər də istifadə olunur. Bu məqsədlə həm metal, həm də silikon stentlər və həm də onların hibrid modelləri tətbiq edi

lir. Boğulma əlaməti olan xəstələrdə tənəffüsü simtomatik olaraq rahatlandırmaq üçün Heliox (79% He, 21% O_2) adlı qaz qarışığından istifadə etmək səmərəlidir. Qeyd edilən qazın xüsusi çəkisi hava və oksigendən aşağı olduğundan onunla nəfəs alma yuxarı tənəffüs yolları obstruksiyası olan xəstələrdən tənəffüs üçün gərgin iş tələb etmir.

Obstruksiya aradan götürüldükdən sonra xəstələrin çoxunda təcili radioterapiyadan istifadə edilir. Bu məqsədlə distansion radioterapiya kimi endobronxial radioterapiyadan da geniş istifadə olunur. Belə xəstələrdə radioterapiyanın ilk günləri ödemi aradan götürmək üçün yüksək dozada kortikostereoid (deksametazon, gündə 10-16 mq) təyin edilir.

Endobronxial obstruksiya xırda-hüceyrəli ağciyər xərçəngi, limfoma mənşəli olduqda kimyəvi dərman və şüa müalicəsi qısa müddətdə qənaətbəxş effekt verə bilir. Bu məqsədlə bəzən intralüminal kimyəvi dərman terapiyasından da istifadə edirlər.

Təcili yardım tələb edən kardioperikardial ağırlaşmalar

Bədxassəli şişi olan xəstələrin 20%-də autopsiya zamanı ürək və perikard metastazları aşkar edilə bilir. Ağciyər və qida borusu xərçəngi irəliləmiş dövrlərdə perikarda birbaşa sirayət etdiyi halda, digər üzvlərdən bədxassəli şiş perikarda hematogen yolla metastaz verir.

Onkoloji xəstəlikərin kardioloji tərəfdən səbəb olduğu və təcili yardım tələb etdiyi ağırlaşmalar içərisində əsas yeri ürək tamponadası tutur. Qeyd edilən patoloji vəziyyətin səbəbini massiv perikardial effuziya təşkil edir. Perikardda maye hətta tədricən toplansa da sirkulyator kollaps anidən inkişaf edir. Ürək tamponadasının ağırlığı perikardda mayenin toplanma tezliyindən və mayenin həcmindən asılıdır. Bununla yanaşı, əgər ürək şiş toxuması, yaxud radioterapiyadan sonrakı fibroz hesabına sıxılırsa o zaman perikardda toplanmış azacıq maye ürək tamponadasına səbəb ola bilər. Perikardda toplanmış maye mədəciklərin qanla dolub genişlənməsinə mane olduğu üçün hipotenziya, kompensator taxikardiya baş verir, sol qulaqcıqda, ağciyər arteriyalarında, sağ mədəcik və qulaqcıqda, boş venalarda durğunluq əlamətləri başlayır. Taxikardiya və periferik vazokonstriksiya arterial təzyiqi saxlamaq, venalarla qayıdan qanı tənzimləmək məqsədilə inkişaf edir.

Əksər hallarda kəskin hemodinamik pozğunluq inkişaf etmədən və ölüm baş vermədən perikardın şiş prosesinə cəlb edildiyini müəyyənləşdirmək olmur. Ürək tamponadası və perikard boşluğu tərəfindən ürəyin sıxılması zamanı xəstələr önə doğru əyilərkən yüngülləşə bilən təngnəfəslikdən, retrosternal ağrılardan və öskürəkdən şikayət edirlər. Bəzən massiv plevral effuziya zamanı səsin xırıltılı olması, hıçqırıq, ürəkbulanma, qusma, epiqastral ağrı kimi qeyri-spesifik şikayətlər ortaya çıxır.

Fizikal müayinə zamanı vidaci venalarda durğunluq əlaməti, aşağı ətraflarda ödem, asit, hepatosplenomeqaliya, hepatoyuqular refluks əlamətləri diqqəti çəkə bilir.

Perikardial effuziyası olan xəstələrin yarısından çoxunda rentgenoloji müayinədə ürək kölgəliyinin genişlənməsi, divararalığının enlənməsi və hiliar adenopatiya əlamətləri müşahidə edilir. Toplanan mayenin həcmi artdıqca ürəyin silueti və divararalığının normal konturları itir. Elektrokardioqrafiyadakı dəyişikliklər spesifik deyildir. Exokardioqrafiya ən həssas və spesifik qeyri-invaziv müayinə üsuludur. Odur ki, klinik olaraq perikardial effuziya və ya ürək tamponadası diaqnozuna şübhə olduqda ləngimədən exokardioqrafiyanın aparılması lazımdır. Son illər qeyd edilən patoloji vəziyyətlərdə MRT müayinəsi də geniş tətbiq edilir.

Həm diaqnostik, həm də müalicə məqsədilə perikardiosentezin aparılması uğurlu taktikadır. Alınmış maye sitoloji müayinə və müvafiq kultura üçün göndərilməlidir. Əgər sitoloji müayinədə şiş hüceyrələri tapılmaz-

sa və bioptatın götürülməsinə mütləq ehtiyac olarsa yerli, yaxud ümumi anesteziya altında biopsiya aparıla bilər.

Təkrari tamponadanın baş verməsinin qarşısını alan həlledici lokal müalicənin tətbiq edilməsinə qədər ürəyin atma həcmini düzəltmək üçün ilk növbədə perikardiosentez aparılmalıdır. Xəstəyə oksigen verilməsi vacibdir, lakin onun müsbət təzyiq altında verilməsi tövsiyə edilmir. Çünki, intraperikardial yüksək təzyiq fonunda intraplevaral təzyiqin yüksəldilməsi ürəyə venoz qanın qayıtmasını daha da pisləşdirir.

Perikardiosentezdən sonra həlledici lokal və şişəleyhinə müalicə aparılmadıqda tamponada təkrar-təkrar başlayır. Odur ki, şişin kimyəvi dərman müalicəsi nə həssaslığından asılı olaraq fərqli effekt müşahidə edilə bilər. Müəyyən xəstələrdə radioterapiya da səmərəli ola bilir. Lokal müalicə üsullarından perikard boşluğuna sklerozlaşdırıcı maddələrin vurulması, perikardektomiya bir çox xəstələrdə uzunmüddətli palliasiyanı təmin edə bilir, xüsusilə şişəleyhinə müalicə üsulları (kimyəvi dərman müalicəsi, radioterapiya) ilə müştərək tətbiq edildikdə.

Effektiv perikardial skleroz kateterlə perikard boşluğuna bleomitsin (20 mg) yeritməklə də əldə edilə bilir. Perikard boşluğundan maye 24 saat ərzində çəkildikdən sonra kateterlə bleomitsin yeridilir, kateter 10 dəq müddətində sıxılır və sonra çıxarılır. Perikardial skleroz əmələ gətirmək üçün istifadə edilən bleomitsin tetratsiklindən bir sıra üstünlüklərə malikdir, xüsusilə bleomitsin az ağrılıdır.

Müvafiq xəstələrdə palliasiya perikard və plevral boşluqlar arasında pəncərənin açılması ilə də təmin edilə bilir. Bu müalicə üsulundan sonra xəstələrin çox az qismində (6%) tamponada residiv verə bilir. Pəncərə daha az invaziv olan və perkutan olaraq icra edilən balon genişlənməsi vasitəsilə də yaradıla bilir.

Yuxarı boş vena sindromu

Yuxarı boş vena qonşuluqda böyüməkdə olan şiş tərəfindən asanlıqla sıxıla bilir. Yuxarı boş vena sıxılarkən sifətdə, yuxarı ətraflarda, traxeyada ödem əlamətləri və plevral effuziya inkişaf edir. Yuxarı boş venanın tam obstruksiyası zamanı beyin ödemi və ürəyə qayıdan qanın və sol mədəciyin dolma həcminin azalması sayəsində beyin qan dövranının pozulması nəticəsində diffuz (başağrısı, bayılma və s.) və lokal beyin əlamətləri ortaya çıxır. Yuxarı boş vena sindromu zamanı həmçinin burun tutulması, burun qanaxması kimi əlamətlər də tez-tez müşahidə edilən simptomlardandır. Qeyd etmək lazımdır ki, yuxarı boş vena sindromu əlamətləri xəstə önə əyilərkən ortaya çıxır, yaxud daha da kəskinləşir. Hansı əlamətlərin ortaya çıxması yuxarı boş venanın hansı templə sıxılmasından asılıdır. Əgər yuxarı boş vena yavaş templə sıxılarsa, o zaman kollateralların inkişafı sayəsində müəyyən əlamətlər gizli ola bilər. Ümumiyyətlə, bədxassəli şişlər zamanı yuxarı boş vena sindromunun inkişafı qeyri-qənaətbəxş proqnozla səciyyələnir.

Yuxarı boş vena sindromu əksər hallarda bədxassəli şişlər hesabına inkişaf edir. Bədxassəli şiş hesabına inkişaf edən yuxarı boş vena sindromu müvafiq xəstələrin 75%-də ağciyər xərçəngi, 10-15%-də mediastinal limfoma (əsasən diffuz iri heceyrəli variant) hesabına inkişaf edir.

Kəskin yuxarı boş vena sindromu sifətdə ödem, üz və boyun venalarının şişkinləşməsi, huşun pozulması şəklində təzahür edir. Əlamətlər kompleksində yuxarı ətrafların ödemləşməsi, taxipnoe, disfoniya (səs tellərinin ödemləşməsi hesabına) də yer ala bilir.

Yuxarı boş vena sindromu əlamətləri olan xəstələrdə torakal KT ən çox üstünlük verilən müayinədir. KT yuxarı boş venanın kənardan sıxılmasını intralüminal trombdan yüksək dəqiqliklə diferensiasiya edə bilir. Bununla yanaşı, KT obstruksiyanın səviyyəsini və həmçinin obstruksiyaya səbəb olan şişin

mərhələsini də dəqiq müəyyənləşdirə bilir. Müvafiq xəstələrin əksəriyyətində sindrom inkişaf edənədək şişin histoloji təsdiqi aparılmamış olur. Belə hallarda prosesin verifikasiyası invaziv olmayan, yaxud az invazif olan üsullarla (bəlğəmin, bronxial yuyuntunun sitoloji müayinəsi, bronxoskopiya zamanı biopsiya, palpasiya edilən limfa düyünündən biopsiya və s.) aparılır. Ümumiyyətlə, çalışmaq lazımdır ki, müalicə başlayanadək obstruksiyaya səbəb olan şişin histoloji variantı müəyyənləşdirilmiş olsun. Qeyd etmək lazımdır ki, yuxarı boş vena sindromu zamanı müvafiq venaya açılan venoz damarlarda təzyiq yüksək olduğuna görə, göstərilən proseduralar qanaxma baxımından risk daşıyır. İnvaziv diaqnostik proseduraya ehtiyac olarsa traxeal obstruksiyası olmayan xəstələrdə aparıla bilər.

Yalnız yuxarı boş venanın kəskin obstruksiyası başlamış xəstələrin az bir hissəsində həyati təhlükəli ağırlaşmalar ortaya çıxır. Yuxarı boş vena sindromu nadir hallarda təcili müdaxilənin icrasını tələb edir. Əksər hallarda xəstənin vəziyyəti sonrakı müayinələrin aparılmasına imkan verir. Təcili müalicəyə göstəriş ciddi beyin əlamətləri ilə müşayiət olunan beyin ödemi, ürəyin atma həcminin azalması hesabına kəskin hemodinamik pozğunluqlar və yuxarı tənəffüs yollarının ödemi hesabına boğulma əlamətlərinin inkişafıdır. Belə hallarda intralüminal stentin qoyulması effektiv şəkildə qan axınını bərpa edərək müvafiq ağırlaşmaları aradan götürür.

Klinik əlamətlər qabarıq olduqda ilk yardım kimi xəstə ortostatik vəziyyətə keçirilməlidir. Xəstəyə oksigen verilməli və bölünmüş dozalarla gündə 12-16 mg deksametazon (antiasidlə birlikdə) təyin edilməlidir.

Həyati təhlükəli ağırlaşma olmadıqda əvvəllər birinci üç gün 4.0 Qr, sonrakı günlər 1.5-2.0 Qr olmaqla summar 30-50 Qr radioterapiya aparılırdı. Son illər birinci gün 8.0 Qr olmaqla üç həftəlik fraksiya ilə aparılan radioterapiya xəstələrin 50-60 %-da tam cavab, digər hissəsində hissəvi cavabın əldə edilməsini təmin edə bilir. Radioterapiyanın effektivliyi şişin histoloji variantından, şişin ölçüsündən asılıdır. Radioterapiya ağciyər xərçəngi hesabına inkişaf edən yuxarı boş vena sindromu olan xəstələrin 70%-də, limfoma hesabına müvafiq sindrom inkişaf etmiş xəstələrin 95%-də yuxarı boş venadakı obstruksiyanı aradan götürə bilir. Kimyəvi dərman müalicəsinin radioterapiya ilə müştərək istifadəsi cavab tezliyini artırmasa da, kortikosteroidlərin istifadəsi ödemin aradan götürülməsini təmin etməklə simptomların zəifləməsinə kömək edə bilir. Kimyəvi dərman terapiyası ağciyərin xırda hüceyrəli xərçəngi və limfoma hesabına yaranan yuxarı boş vena sindromunun aradan götürülməsində effektivlik nümayiş etdirir. Qeyd etmək lazımdır ki, ağciyər xərçəngi-nin səbəb olduğu yuxarı boş vena sindromu əlamətlərinin aradan götürülməsində radioterapiya və kimyəvi dərman müalicəsi eyni effektivlik nümayiş etdirsə də, Hockin xəstəliyi, qeyri-Hockin limfoması, ağciyərin xırda hüceyrəli xərçəngi hesabına yaranan müvafiq sindrom zamanı spesifik müalicə üsulu kimi kimyəvi dərman müalicəsinin başlanması daha məqsədəuyğundur.

Yuxarı boş vena sindromu zamanı antikoaqyulantların tətbiqinin effektivliyi barədə fikirlər ziddiyyətlidir. Antikoaqulantların yuxarı boş venada trombun yaranmasının qarşısını almaqla xəstələrin daha tez yaxşılaşmasına etdiyi kömək onun qanaxma vermə riski ilə qarşılaşdırılmalıdır.

Uyğun xəstələrdə sol vidacı, yaxud sol körpücükaltı vena ilə sol qulaqcıq arasında aparılan şuntlamanın səmərə verdiyi barədə ədəbiyyatda məlumatlar vardır. Yuxarı boş venaya stentin yerləşdirilməsi əlamətləri çox yüksək tezliklə aradan götürə bilir.

Kəskin diareya

Bədxassəli şişi olan xəstələrin bir çoxunda diareya inkişaf edir. Onların bir çoxunda ishalın səbəbini bədxassəli prosesin özü təşkil etdiyi halda, digər qrupunda isə o,

limfogen metastazları ola bilər.

Baxmayaraq ki, yuxarıda qeyd edilən lokalizasiyalı bədxassəli şişlər zamanı obstruktiv uropatiyalar tez-tez inkişaf edən patologiyalardır, diferensial diaqnostikada qeyri-şiş mənşəli obstruksiyalar (ureterolitiaz, ureter(lər)in strikturası, qan laxtaları hesabına kəskin sidik ləngiməsi, radioterapiyadan sonra uretranın fibroz toxuma hesabına daralması

susən nazık, yogun və duz bagırsaq xərçəngi zamanı şiş və onun ətrafındakı selikli qişanın ödemləşmiş zonasından baş verən ekssudasiya hesabına müşahidə edilə bilir. *Sekretor diareya* endokrin şişlərin (VİPoma, gastrinoma, karsinoid) səbəb olduğu hipersekretor vəziyyətlə əlaqəli inkişaf edir. Qeyd edilən şiş hüceyrələrinin hazırladığı substansiyalar su-elektrolit keçiriciliyində pozğunluq yaratmaqla bağırsaq mənfəzinə mayenin sekresiya olunmasına səbəb olur. Müalicə ilə əlaqəli diareya ya şiş prosesi ilə zədələnmiş bağırsağın bir hissəsinin rezeksiya olunması ilə əlaqədar bağırsağın qısalması nəticəsində (bağırsaq mənfəzindəki mayeni absorbsiya edə bilən selikli qişa səthinin azalması nəticəsində), yaxud kimyəvi dərman müalicəsinin toksiki təsiri sayəsində ortaya çıxa bilir. Kimyəvi dərman preparatlarından ən çox ishal verəni 5-Flüorurasildir. Bundan başqa, diareya tez-tez metotreksat, aktinomitsin D, leykovorin, doksorubitsin, mesna, daunorubitsin, topotekan, streptozotsin ilə aparılan müalicədən sonra da müşahidə edilir. Qarın boşluğu üzvlərinin bədxassəli şişlərinə görə aparılan radioterapiya bir çox hallarda diareya ilə müşayiət olunur. Bu, müalicənin erkən dövrlərində şüa enteriti (enterokoliti) hesabına, uzaq nəticədə isə selikli qişada baş verən atrofiyalaşma nəticəsində selikli qişanın sorucu qabiliyyətinin azalması sayəsində baş verir. Nəhayət, onkoloji xəstələrdə ishalın yaranmasının əsas səbəblərindən biri də kimyəvi dərman müalicəsi nəticəsində baş verən immunosupressiya və bağırsağa toksiki təsir edən mikrofloraya qarşı bağırsaq baryerinin zəifləməsi sayəsində bağırsaq infeksiyasının inkişaf etməsidir. *Shigella*, *Escherichia coli*, *Salmonella* bağırsaq selikli qişasına ivaziya edərək enterit yaratmaqla infeksion (ekssudativ) diarreyanın, *Clostridium dificille* və bəzi *E.colli* ştamları enterotoksinlər əmələ

dehidratasiyanın, elektrolit disbalansının və bir sıra həyati təhlükəli ağırlaşmaların yaranmasına səbəb olur. Odur ki, diareyanın tez qiymətləndirilməsi və adekvat müdaxilənin edilməsi həlledicidir. Səbəbindən və xəstənin somatik vəziyyətindən asılı olaraq bəzi xəstələr ciddi riskə malik olurlar. Xəstələrdən gün ərzindəki stulların sayı, stulun həcmi, konsistensiyası, tərkibində qanın olub-olmaması və s. barədə ətraflı məlumatlar toplanmalıdır. Bundan başqa, yaxın vaxtlarda antibiotik istifadəsi, səfərdə olması, ailə üzvlərindən kimdəsə diareyanın olub-olmaması barədə xəstə ətraflı sorğu-sual edilməlidir. Bu kimi məlumatların əldə edilməsi diferensiasiya edilməli xəstəliklərin siyahısını məhdudlaşdıra və düzgün səbəbin müəyyənləşdirilməsinə imkan yarada bilir.

Diareyanın səbəbini, dehidratasiyanın və elektrolit disbalansının dərəcəsini və onların səbəb ola bildiyi ağırlaşmaları aşkar etmək üçün adekvat laborator müayinələrin (qalıq azotunun, elektrolitlərin, bikarbonatın və s. təyini) aparılması vacibdir. Hemoqramma, neytrofil sayı və qaraciyər testləri diaqnostika üçün əhəmiyyətli laborator müayinələrdəndir. Stul kulturası və leykositlərin sayının qiymətləndirilməsi antibiotikoterapiyadan əvvəl aparılmalıdır. Bunlarla yanaşı, xəstənin vəziyyətindən asılı olaraq digər adekvat instrumental və laborator müayinələrin də aparılmasına zərurət yarana bilər.

Bədxassəli şişi olan xəstələrdə diarreyanın müalicəsi etiologiyasına və simptomotologiyasına uyğun aparılır. Kimyəvi dərman müalicəsinin səbəb olduğu yüngül dərəcəli ishalı olan xəstələrdə reseptsiz satılan antidiareal preparatlardan və maye-elektrolit balansının oral yolla təmin edilməsinə yönəlik tədbirlərdən istifadə məqsədyönlü yanaşmadır. C.difficile mənşəli direyalar zamanı simptomatik tədbirlərlə yanaşı met-

ronidazolun təyini effektivdir. Ağır dərəcəli diareyası olan şəxslərdə qısa müddət ərzində çoxlu maye və elektrolit itkisi həyati-təhlükəli ağırlaşmalara (kəskin böyrək çatışmazlığı, ürək-qan damarı çatışmazlığı və s.) səbəb ola bildiyindən su-duz balansının venadaxili infuziya yolu ilə tənzimlənməsi vacibdir. Süd məhsullarının, kofein tərkibli içki və qidaların qida rasionundan çıxarılması da məsləhət görülən tədbirlərdən biridir.

Farmakoloji preparatlardan ilk növbədə opioid difenoksilat və loperamid (2mg, gün ərzində 4 dəfə) təyin edilir və əksər hallarda qənaətbəxş effekt müşahidə edilə bilir. Sekretor diareyalar zamanı somatostatinin süni analoqu olan octreotid (sandostatin) qənaətbəxş səmərə verir. Qeyd edilən preparat diareya zamanı gündə 3 dəfə olmaq şərtilə dərialtı istifadə edilir və 6-8 saat müddətində effekt verir. Oktreotid həmçinin radiasiya və kimyəvi dərman müalicəsi mənşəli digər vasitələrlə tənzimlənə bilməyən diareyalarda da tətbiq edilə bilir. Qeyd etmək lazımdır ki, oktreotidin antidiareal effekti onun dozasından asılı olaraq dəyişir. Daha yüksək dozada toksikliyi artırmadan daha yüksək effekt nümayiş etdirir. Oktreotid loperamid effekt vermədiyi xəstələrdə istifadə edilir və başlanğıc olaraq gündə 3 dəfə 100-150 mkq doza ilə istifadə edilir və effekt alınmadıqca növbəti istifadədə 50 mkq olmaqla getdikcə artırılır və 5 gün istifadə edilir. VİPoma mənşəli diareyalarda qeyri-stereoid iltihabəleyhinə preparatlar da səmərə verir.

Neytropenik enterokolit

Neytropenik enterokolit (bəzən tiflit də adlandırılır) uzunmüddət davam edən neytropeniyanın həyati təhlükəli ağırlaşmasıdır. Qeyd edilən patologiya əksər hallarda autopsiya zamanı aşkar edildiyindən həqiqi rastgəlmə tezliyi dəqiq bilinmir. Qeyd edilən patologiya tipik olaraq ən azı 5-7 gün neytropenik vəziyyətdə olmuş xəstələrdə ortaya çıxır. Kor bağırsaq ən çox zədələnən nahiyə olsa da, yoğun bağırsağın istənilən şöbəsi prosesə cəlb oluna bilir. Patoloji müayinədə tipik olaraq zədələnmiş nahiyədə ödemləşmə, hemorragiya və fibrinoz ekssudat müşahidə edilir. Kor bağırsağın zədələnmə riskinin yüksək olması onun qan təchizatının zəifliyi və bakterialarla zəngin olması ilə izah edilir. Kimyəvi dərman müalicəsinin birbaşa səbəb olduğu neytrofil azlığı və by zəmində *Clostridia* və digər bakteriyaların ekzotoksinləri sayəsində yoğun bağırsaq selikli qişasının zədələnməsi baş verir və beləliklə enterokolit inkişaf edir. Bir sıra hallarda neytrofil enterokoliti toksiki meqokolonla ağırlaşa bilir. Neytrofil enterokolitli xəstələrin nəcisində və qanında ən çox aşkar edilən mikroorqanizmlər qram-neqativ (xüsusilə, *Pseudomonas aeruginosa*) və anaerob bakteriyalardır (tipik olaraq, *C.septicum və C.difficile*).

Klassik olaraq neytropenik enterokolit qarında ağrı, ürəkbulanma, qarında intensiv gurultular, hərarətin yüksəlməsi, diareya kimi qeyri-spesifik əlamətlərlə səciyyələnir. Xəstələrin üçdə birində qusma və qanlı nəcis də müşahidə edilə bilir. Abdominal ağrılar getdikcə sağ aşağı kvadratda lokalizasiya oluna bilır. Qeyri-spesifik əlamətlərin lokallaşmış simptomlara keçməsi bir neçə gün çəkə bilər. Şübhə olan şəxslərdə abdominal USM, KT aparılır və yoğun bağırsağın müvafiq şöbəsində divar qalınlaşması aşkar edilir. Kolonoskopiyanın aparılması perforasiya təhlükəsi baxımından risklidir.

Əvvəllər, xüsusilə cərrahi əməliyyat aparılan xəstələrdə neytropenik enterokolit çox yüksək ölüm faizi (30-50%) ilə müşayiət olunurdu. Son illər erkən dövrdə diaqnozun qoyula bilməsi hesabına aparılan medikamentoz müalicə ilə ölüm faizi əhəmiyyətli dərəcədə azaldılmışdır. Qeyd edilən müalicə nazoqastral zondun qoyulması, adekvat infuziya, antibakterial terapiyadan ibarətdir. Qeyd edilən müalicədən sonra belə, xəstələrin bir qismində proses getdikcə proqressivləşməkdə davam edir və bir sıra hallarda sepsislə

boyunun, prostat vəzinin, sidik kisəsinin, yu-
murtalıqların və düz bağırsağın xərçənginin limfogen metastazları ola bilər.

Baxmayaraq ki, yuxarıda qeyd edilən lokalizasiyalı bədxassəli şişlər zamanı obstruktiv uropatiyalar tez-tez inkişaf edən patologiyalardır, diferensial diaqnostikada qeyri-şiş mənşəli obstruksiyalar (ureterolitiaz, ureter(lər)in strikturası, qan laxtaları hesabına kəskin sidik ləngiməsi, radioterapiyadan sonra uretranın fibroz toxuma hesabına daralması

nostik vasitələrdir. Piuriya və bakteriuriya obstruksiyadan proksimalda infeksiyalaşmanın göstəricisidir və belə hallarda gecikdirmədən sidik yollarının müvafiq şöbəsi drenləşdirilməli (nefrostomiya, episistostomiya və s.) və antibiotikoterapiya başlanmalıdır.

Obstruksiyanın səviyyəsinin müəyyənləşdirilməsi müalicə tədbirlərinin adekvat aparılması baxımından çox vacibdir. USM kasa-ləyən sisteminin genişlənməsini, sidik

təşkil edən ağırlaşmanın xarakterindən və xəstənin ümumi vəziyyətindən asılıdır. Bütün bunlara baxmayaraq ildırımsürətli neytropenik enteropatiya yüksək ölüm faizi ilə müşayiət edilməkdə davam edir.

Neytropenik qızdırma və sepsis

Qızdırma onkoloji xəstəliklərə görə spesifik müalicə hesabına müdafiə qabiliyyəti zəifləmiş xəstələrdə tez-tez müşahidə edilən əlamətdir. Buna baxmayaraq, qızdırmanın onkoloji xəstəliyi olan, yaxud onkoloji xəstəliyə görə müalicə alan neytropeniyalı xəstələrdə müşahidə edilməsi, öhdəsindən çətin gəlinə bilən həyati təhlükəli infeksiyanın inkişafına gətirib çıxara bilər. Profilaktik antibiotikoterapiyanın tətbiq edildiyi eradan əvvəlki dövrlərdə müvafiq xəstələrin 95%-ə qədərində ölüm müşahidə edilridi. Odur ki, qızdırma ilə gedən neytropeniya (febril neytropeniya) onkologiyada təcili tibbi müdaxilə tələb edən ən ciddi problemlərdən biridir. Ona görə də neytropeniyalı xəstələrdə infeksiya simptomlarının bilinməsi, qısa müddətdə və dəqiq olaraq febril neytropeniya diaqnozunun qoyulması klinisist üçün çox vacib məqamdır. Belə diaqnoz təsdiqlənmiş xəstələrdə vaxtında müvafiq müalicənin başlanması müstəsna vacib məsələdir, çünki müvafiq xəstələrdə infeksiyanın proqressivləşməsi ölümlə nəticələnə bilər. Ümumiyyətlə, neytropeniyalı sepsis istənilən bədxassəli şişə görə aparılan kimyəvi dərman müalicəsindən sonra inkişaf edə bilsə də, əsasən limfoma və leykemiya zamanı tətbiq edilən intensiv mielosupressiv sxemlərdən sonra daha tez-tez müşahidə edilir.

Onkoloji xəstələrdə qızdırma nadir hallarda müşahidə edilməsə də, qızdırmaya səbəb ola biləcək digər səbəblər də nəzərdən keçirilməlidir. Bəzi preparatların (bleomitsinin,

onkolji xəstələrin təxminən 50-60%-də qızdırmanın səbəbini məhz aşkar və gizli infeksiya təşkil edir. Bütün bunlara baxmayaraq, febril neytropeniyanın infeksion mənşəli olduğu barədə klinisistə ipucu verə bilən etibarlı meyarlar mövcud deyildir. Odur ki, diaqnoz təsdiqlənənədək febril neytropeniyalı xəstələrin hər biri empirik olaraq standart qaydalarla müalicə edilir.

Neytrofil sayının 1000 / mm^3-dən aşağı olması infeksiyaya tutulma riskini artırır və qeyd edilən rəqəmin 100 / mm^3-dən az olması riski kəskin şəkildə yüksəldir. Bundan başqa, neytrofil sayının azalma tempi və neytropeniya müddəti də infeksiya riskinə təsir edən amillərdəndir. Qeyd etmək lazımdır ki, müvafiq xəstələr letallıq baxımından aşağı və yüksək riskli olmaqla iki qrupa ayrılır. Neytrofil sayının azalma tempi, neytropeniya müddəti, xəstənin ümumi vəziyyəti və infeksiya əlamətlərinin olub-olmaması riski şərtləndirən başlıca amillərdir.

Neytropenik xəstələrdə məhdud spektrli mikroorqanizmlər infeksiyanın səbəbini təşkil edir. 1960-1970-ci illərdə neytropenik xəstələrdə infeksiyanın səbəbini əsasən (70%-dən çox hallarda) qram-neqativ mikroorqanizmlər təşkil edirdi. Lakin 1980-ci illərdə adı çəkilən mikroorqanizmlər müvafiq xəstələrdə inkişaf edən infeksiyanın 30%-ni təşkil etməyə başladı. Qram-müsbət mikroorqanizmlər hazırkı dövrdə mikrobioloji olaraq sənədləşdirilmiş infeksiyanın 60-70%-ni təşkil edir. Hazırda aerob qram-müsbət (*Staphylococcus aureus*) və aerob qram-neqativ (*E.coli, Klebsiella pneumoniae, P.aeruginosa*) bakteriyalar əsas patogenlərdir. Neytropeniyalı xəstələrdə funqal infeksiyalar adətən uzun-müddət geniş spektrli antibiotik almış xəstələrdə müşahidə edilir. Buna baxmayaraq az hallarda funqal in-

feksiyalar birincili olaraq da inkişaf edə bilər.

Yüksək hərarət (hərarətin yüksəlməsi, qızdırma) anlayışını səciyyələndirən temperatur həddi institutdan instituta dəyişə bilir və daha geniş yayılmış baxışa əsasən qoltuqaltı temperaturun ≥37.8°C olması bədən hərarətinin yüksəlməsi kimi qəbul edilir. Neytropenik xəstələrə gəlincə ümumi qəbul edilmiş meyarlara əsasən bədən hərarətinin sutka ərzində bir dəfə 38.0 °C-dən, yaxud 4 saatlıq intervalla 3 dəfə 37.5 °C-dən yüksək olması qızdırma kimi qəbul edilir.

Bunun kimi, neytropeniya anlayışının meyarları da institutdan instituta dəyişir. Amerika Yoluxucu Xəstəliklər Cəmiyyətinə əsasən neytrofil sayının <500 / mm^3 olduğu vəziyyət, yaxud 500-1000 / mm^3 olub azalmağa meyllilik göstərərsə neytropeniya kimi qəbul edilir.

Neytropenik xəstələrdə infeksion zədələnməyə məruz qalan üzvlər məhdud və spesifikdir. İnfeksion zədələnməyə məruz qalan üzvlər ən çox yuxarı tənəffüs yolları, yaxud sitotoksik dərmanların hesabına zədələnmiş alimentar trakt olur. İnfeksiya dəri tamlığının pozulduğu yerlərdən, xüsusilə mərkəzi venoz kateter salınmış yerdən düşə bilir. Xəstələrdə infeksiya əlamətləri ilə yanaşı sepsisin səbəb olduğu vasodilatasiya hesabına inkişaf edən hipotenziya orqan və multiorqan (böyrək, qaraciyər, beyin) zədələnməsinə gətirib çıxara bilər və belə vəziyyət hətta ölümlə nəticələnə bilir.

Neytropeniyalı xəstələrdə iltihabi cavab zəiflədiyinə görə infeksion xəstəliklərin əlamətləri üzə çıxmaya bilər. Belə hallarda xəstənin qızdırma reaksiyasını azaldan dərman preparatları (qlükokortikoidlər, antipiretiklər) qəbul edib-etməməsinə diqqət yetirilməlidir. Xüsusi üzvlər və anatomik nahiyələr (diş əti, udlaq, qida borusunun distal hissəsi, ağciyərlər, aralıq nahiyəsi, dəridə punksiya və kateterizasiya nahiyələri) infeksiya mənbəyi, yaxud infeksion prosesə cəlb olunmuş nahiyələr kimi diqqətlə gözdən keçirilməlidir. Febril neytropeniya şübhəsi olan xəstələrə ağciyərlərin R-müayinəsi aparılmalı, qan analizləri, şübhəli nahiyələrdən kulturalar götürülməlidir.

Febril neytropeniyalı xəstələrdə antibiotikoterapiyanın başlanması, adekvat şəkildə modofikasiyası və lüzum olmadığı dövrdə dayandırılması həlledici əhəmiyyətə malikdir. Amerika Yoluxucu Xəstəliklər Cəmiyyətinin protokoluna əsasən neytrofil sayının 500 / mm^3 olduğu, yaxud 500-1000 / mm^3 olsa da azalmağa meylli olduğu hallarda antibiotikoterapiya başlanmalıdır.

İnfeksion agentin növü, antibiotikə həssaslığı aydınlaşdırılana qədərki dövrdə regionun epidemioloji xarakterinə əsaslanan geniş spektrli antibiotik mümkün olduğu qədər tez başlanmalıdır. Bu məqsədlə, ənənəvi olaraq iki və daha çox preparatın kombinasiya edilməsi zərirəti yaranmışdır. Daha çox istifadə edilən rejimlər aminoqlükozidlərlə müştərək aparılan sefalosporin, yaxud geniş spektrli penisillin kombinasiyasıdır. Hər hansı bir rejimin digərindən üstünlüyü sübut edilməmişdir. Bəzi hallarda vankomitsin təyinatı da geniş spektrli antibiotik kombinasıyasının adekvat tərkib hissəsi olur. Antibiotikoterapiyanın hansı müddətə aparılması məsələsi də mürəkkəb mövzulardan biridir. Daha geniş yayılmış protokol ondan ibarətdir ki, əgər antibiotikoterapiya başlandıqdan sonrakı üç gün ərzində hərarət normallaşarsa, o zaman oral antibiotikoterapiyaya keçilməlidir. Əgər hərarət üç gün ərzində normallaşmazsa etioloji amilə və onun antibiotikə həssaslığına uyğun olaraq venadaxili antibiotikoterapiya davam etdirilməlidir. 7 gün müddətində infeksiya mənbəyi aşkar edilmirsə neytrofil sayı >500 / mm^3 olan xəstədə antibiotikoterapiyanın dayandırılması tövsiyə edilir. Neytrofil sayı <500 / mm^3 olan yüksək riskli xəstələrdə antibiotik 7 gündən sonra belə, davam etdirilməlidir, yalnız bu müddətdə qızdırması düşmüş aşağı riskli xəstələrdə antibiotik dayandırıla bilər. Müalicəyə tabe olmayan qızdırma 3 gün müddətində davam

edərsə, xəstə yenidən qiymətləndirilməli və antibiotik kombinasiyası dəyişdirilməlidir. Belə xəstələrin bir çoxunda vankomitsinin dayandırılması ağıllı qərar ola bilər. 5-7 gündən çox davam edən qızdırma həkimi amfoteritsin B tətbiqinə istiqamətləndirməlidir. Əgər xəstələrdə yaxşılaşma və neytrofil sayı >500 / mm^3 olarsa antibiotik dayandırıla bilər, əks təqdirdə antibiotikoterapiya iki həftəyədək davam etdirilməlidir.

Qranulosit koloniyası stimuləedici faktor (GM-CSF, G-CSF) profilaktik olaraq tətbiq edildikdə yaranmış neytropeniya nisbətən qısa müddətli olur. Lakin qeyd edilən stimuləedici faktorların febril neytropeniyanın ölüm tezliyinə təsir etməməsi və bahalı olması seçilmiş çox az xəstələrdə (sümük iliyi transplantasiyası keçirmiş müvafiq xəstələrdə) onların profilaktik olaraq istifadəsinə göstəriş yaradır.

Obstruktiv uropatiyalar

Obstruktiv uropatiyalar intraabdominal, retroperitoneal və intrapelvik bədxassəli pro seslər zamanı inkişaf edir. Müvafiq xəstələrə adekvat yardım üçün aydınlaşdırılması zəruri olan əsas məsələ obstruksiyanın sidik kisəsinin boynunda, yoxsa ureter(lər)də olmasını müəyyənləşdirməkdir. Sidik kisəsi boynunda obstruksiya yaradan şişlər prostat vəzindən, uşaqlıq boynundan, sidik kisəsindən inkişaf edən bədxassli şişlər, yaxud prostatın xoşxassəli hipertrofiyasıdır. Lakin ureter(lər)in obstruksiyasına səbəb olan bədxassəli proseslər peritonarxası şişlər, limfomalar, uşaqlıq boynunun, prostat vəzinin, sidik kisəsinin, yumurtalıqların və düz bağırsağın xərçənginin limfogen metastazları ola bilər.

Baxmayaraq ki, yuxarıda qeyd edilən lokalizasiyalı bədxassəli şişlər zamanı obstruktiv uropatiyalar tez-tez inkişaf edən patologiyalardır, diferensial diaqnostikada qeyri-şiş mənşəli obstruksiyalar (ureterolitiaz, ureter(lər)in strikturası, qan laxtaları hesabına kəskin sidik ləngiməsi, radioterapiyadan sonra uretranın fibroz toxuma hesabına daralması və s.) da nəzərdən keçirilməlidir. Mərkəzi sinir sisteminə, onurğa beyninə metastaz da nevroloji disfunksiya hesabına sidik kisəsinin boşalması aktına təsir edə bilər ki, bu da obstruktiv uropatiya ilə qarışdırıla bilər. Səbəbindən asılı olmayaraq, obstruktiv uropatiyalar zamanı obstruksiyanın aradan qaldırılmasına yönəlik tədbirlər həyata keçirilməsə son nəticədə bu, böyrək çatışmazlığının inkişafına gətirib çıxara bilir.

Xəstələr sidik ləngiməsindən, hematomadan, bel ağrılarından, uzunmüddətli sidik yolları infeksiyasından şikayət edərsə, urinar obstruksiyadan şübhələnmək lazımdır. Təəssüf ki, bir çox hallarda böyrək çatışmazlığı, anuriya inkişaf etməyənədək urinar obstruksiya diaqnozu müəyyənləşdirilməmiş qalır. Urinar obstruksiyası olan xəstələr müxtəlif xarakterli dizuriya əlamətlərindən şikayət edirlər. Fizikal müayinədə böyümüş prostat vəzi, yaxud sidik kisəsi, çanaqda, bel nahiyəsində və ya böyrək proyeksiyasında şiş kütləsi əllənə bilər. Anal sfinkter tonusunun azalması, bulbokavernoz refleksin zəifləməsi problemin neyrogen mənşəli olduğunu düşünməyə əsas verir.

Obstruksiyanın sidik kisəsi boynu səviyyəsində olub-olmamasını sidik kisəsinə kateter salmaqla aydınlaşdırmaq mümkündür. Obstruktiv uropatiya diaqnozu və obstruksiyanın səviyyəsi, səbəbi USM, ekskretor uroqrafiya, KT və ya MRT vasitəsilə asanlıqla müəyyənləşdirilə bilir. Böyrək fəaliyyətini qiymətləndirmək üçün adekvat biokimyəvi analizlər və qanın ümumi analizi vacib diaqnostik vasitələrdir. Piuriya və bakteriuriya obstruksiyadan proksimalda infeksiyalaşmanın göstəricisidir və belə hallarda gecikdirmədən sidik yollarının müvafiq şöbəsi drenləşdirilməli (nefrostomiya, episistostomiya və s.) və antibiotikoterapiya başlanmalıdır.

Obstruksiyanın səviyyəsinin müəyyənləşdirilməsi müalicə tədbirlərinin adekvat aparılması baxımından çox vacibdir. USM kasa-ləyən sisteminin genişlənməsini, sidik

kisəsinin dolu olmasını dəqiq müəyyənləşdirməklə yanaşı, böyrək parenximasının qalınlığı barədə əhəmiyyətli məlumat verə bilir. Sonuncu informasiya obstruksiyanın hansı müddət ərzində inkişaf etməsi və müvafiq böyrəyin funksiyasını nə dərəcədə qənaətbəxş icra edə biləcəyi barədə mühakimə yürütməyə dolayı olaraq əsas verə bilir. Ekskretor uroqrafiya zamanı istifadə edilən kontrast maddə onsuz da funksiyası hidronefroz hesabına pozulmuş böyrəyə nefrotoksik təsir etməklə problemi daha da ciddiləşdirə bilər. KT əvvəlki müayinələrdən informativ olsa da kontrastın istifadə edilməsi baxımından ehtiyatla tətbiq edilən müayinədir. Son illər obstruktiv uropatiya diaqnozunun qoyulmasında MRT getdikcə daha geniş istifadə edilir. O səbəbdən MRT bu məqsədlə istifadə edilən invaziv müayinələri (anteqrad və retroqrad uroqrafiya müayinələrini) praktik fəaliyyətdən getdikcə sıxışdırıb çıxarmaqda davam edir.

Perkutan anteqrad pieloqrafiya həm diaqnozun qoyulması, həm də obstruksiyanın aradan götürülməsi (perkutan nefrostomiya) baxımından üstünlükləri olan bir müayinədir. Bununla yanaşı, qeyd edilən müayinə ümumi anesteziyanın aparılmasını da tələb etmir. Bu müayinə zamanı sidik bakterioloji analiz və urokultura məqsədilə aspirasiya edilib götürülməlidir. Perkutan anteqrad pieloqrafiya həm blokun səviyyəsini dəqiq müəyyənləşdirə bilir və həm də sistoskopun nəzarəti altında ureterə stentin qoyulmasınadək sidik yollarını effektiv dekompressiya edə bilir. Sidik kisəsi boynundakı obstruksiyanın təbiətini müəyyənləşdirmək və həmçinin nevrogen mənşəli urodinamik pozğunluqla diferensiasiya etmək üçün sistoskopiya informativ bir müayinədir.

Sidik yollarının aşağı hissələrinin (sidik kisəsi boynu, prostat vəzi səviyyəsində) obstruksiyası zamanı sidik kisəsinə kateter yeritməklə və ya episistostoma qoymaqla problemi müvəqqəti həll etmək mümkün olur. Episistostomiya xəstələr üçün daha rahatdır, infeksiyalaşma riski azdır, prostat vəzinin ödemləşməsinə səbəb olmur. Hissəvi denervasiya olunmuş sidik kisəsinin boşalma pozğunluğu zamanı parasimpatomimetik preparatlar (məsələn, bethanechol) sidik kisəsinin yığılmasını yaxşılaşdırmaqla sidik saxlamazlığını aradan götürə bilir. Sidik kisəsinin yığılma zəifliyi simpatomimetiklərlə (məsələn, efedrinlə) müalicə edilə bilər. Prostat səviyyəsindəki obstruksiyalar transuretral rezeksiya yolu ilə aradan götürülə bilir. Xəstələrdə həmçinin infeksiya, hiperkalemiya, asidoz da gecikdirilmədən müalicə edilməlidir. Urinar obstruksiya diaqnozu qoyulan kimi dərhal obstruksiyanın yaratdığı problem aradan qaldırılmalıdır, əks təqdirdə böyrək zədələnməsi geridönməz hala keçə bilər.

Urinar diversiya təmin edildikdən sonra onun kökündə duran onkoloji xəstəliyə görə müalicə başlanmalıdır. Bir sıra hallarda müvafiq müalicə şişi kiçiltməklə obstruksiya əlamətlərini aradan qaldıra bilir. Məsələn, irəliləmiş mərhələli prostat vəzi xərçənginə görə aparılan müalicə tədbirləri (orxektomiya, hormonal müalicə, kimyəvi dərman müalicəsi və ya radioterapiya) birincili şişi əhəmiyyətli dərəcədə kiçiltməklə sidik ifrazını yaxşılaşdıra bilər. Buna baxamayaraq hər bir halda qeyd edilən müalicə urinar diversiya tədbirlərindən sonra başlanmalıdır. Çünki, qeyd edilən müalicənin maksimal effektinin əldə edilməsi üçün həftələr lazım gəlir. Kimyəvi dərman preparatlarının dozaları, böyrək funksiyasının pozğunluğuna uyğun olaraq, korreksiya edilməlidir. Yüksək nefrotoksik xüsussiyyətləri ilə əlaqədar olaraq sisplatin və metotreksat kimi dərman preparatlarının istifadəsindən qaçmaq lazımdır. Siklofosfamid və izofosfamid preparatlarının metobolitlərinin uroepiteli zədələmə qabiliyyətləri olduğundan urinar obstruksiyalı xəstələrdə istifadələri tövsiyə olunmur. Obstruksiya aradan qaldırıldıqdan sonra postobstruktiv diurezi (poliuriyanı) kompensasiya etmək üçün intravenoz və oral mayenin miqdarı artırılmalıdır.

Hemorragik sistit

Hemorragik sistit sidik kisəsi selikli qişasının kəskin iltihabi prosesidir və istər bəzi onkoloji xəstəliklərin, istərsə də onkoloji xəstəliklərə görə aparılan müalicənin ağırlaşması kimi inkişaf edə bilir. Qeyd edilən vəziyyət kimyəvi dərman preparatlarının metobolitlərinin toksik effekti, irradiasiya, yaxud virus infeksiyası hesabına inkişaf edə bilər. Hemorragik sistit ən çox siklofosfamid və izofosfamid preparatlarının tətbiqindən sonra inkişaf edir. 8-ci fəsildə qeyd edildiyi kimi, sisklofosfamid aktiv preparat deyildir və orqanizmə yeridildikdən sonra qaraciyərdə 4-hidroksisiklofosfamidə çevrilir ki, sonuncu maddənin məhz özü alkilləşdirici metabolitə malikdir. 4-hidroksisiklofosfamid hüceyrələrə daxil olduqdan sonra spontan şəkildə fosforamid mustarda və akroleinə ayrılır. Şişəleyhinə effekti birinci maddə təmin etdiyi halda, ikinci maddə hemorragik sistitin inkişafına cavabdehdir. Siklofosfanın tətbiq edildiyi ilk dövrlərdə aparılan tədqiqatlara əsasən hemorragik sistit müvafiq xəstələrin 40-70%-də inkişaf edə bilir. İzofosfamidin akroleindən başqa digər metabolik məhsulu olan xlorasetaldehid də hemorragik sistitin yaranmasına səbəb olur. Hemorragik sistitin siklofosfamidlə müqayisədə izofosfamidin istifadəsindən sonra daha çox müşahidə edilməsi məhz sonuncu amillə əlaqələndirilir. Qeyd edilən maddələrin sidik kisəsi epitelini hansı mexanizmlə zədələməsinin mexanizmi tam aydın deyildir.

Genitourinar sistem üzvlərinin bədxassəli şişlərinə görə radioterapiya alan xəstələrin təxminən 20%-də hemorragik sistit inkişaf edə bilir. Radioterapiya nəticəsində sidik kisəsi divarındakı kiçik kalibrli damarların zədələnməsi sidik kisəsinin fibrozlaşmasına, sidik kisəsi tutumunun azalmasına və kövrək, telangiektatik damarların formalaşmasına gətirib çıxarır və sonuncuların divarlarının spontan olaraq dağılması massiv qanaxmalarla nəticələnə bilir.

Nəhayət, sümük iliyi transplantasiyası aparılmış xəstələrdə hemorragik sistitin inkişafı HPV (*human polyoma virus*) ailəsinin və xüsusilə də onun bir üzvü olan BK virusunun reaktivləşməsi nəticəsində inkişaf edə bilər. Sümük iliyi transplantasiyasına məruz qalmış xəstələrin 50%-ə qədərində sidikdə BK virusu aşkar edilir. Müvafiq xəstələrdə hemorragik sistitin 7 gündən çox davam etməsi hemorragik sistitin BK virusu ilə əlaqəli olduğunu düşündürür. Bundan başqa, sidikdə BK virusu olan sümük iliyi transplantasiyası keçirmiş xəstələrdə hemorragik sistit virus aşkar edilməyənlərlə müqayisədə 4 dəfə çox müşahidə edilir. Qeyd etmək lazımdır ki, köçürülmüş sümük iliyi mənbəyi hemorragik sistitin tezliyinə ciddi təsir edən amildir. Belə ki, hemorragik sistit autoloji sümük iliyi toxuması köçürülmüş və sidiyi BK+ olan xəstələrin 20-25%-də inkişaf etdiyi halda, allogenik sümük iliyi köçürülmüş müvafiq xəstələrin 70-75%-də müşahidə edilir.

Hemorragik sistitli xəstələrin əsas şikayətləri hematuriya və dizuriya əlamətləridir. Xəstələrin daha çox hissəsində mikrohematuriya müşahidə edilsə də, 20%-ə qədərində qanitirmə o dərəcədə çox olur ki, hemotransfuziyaya ehtiyac yaranır. Siklofosfamid intravenoz yolla qəbul edildikdə hemorragik sistit müalicədən qısa müddət sonra müşahidə edildiyi halda, oral yolla qəbuldan sonra gec də inkişaf edə bilər. Profuz hematuriya inkişaf edən xəstələrin təxminən yarısında konservativ müalicə effekt vermədiyindən sistektomiya əməliyyatının icrasına ehtiyac yaranır. Qeyd etmək lazımdır ki, hansı xəstələrdə hemorragik sistitin inkişaf edəcəyini əvvəlcədən xəbər verən klinik meyarlar mövcud deyildir.

Hemorragik sistitin həm qarşısını ala bilən tədbirlər görmək və həm də xəstəliyik başlayan kimi erkən dövrdə müdaxilə etmək əsas müalicə strategiyasıdır. Akrolein mənşəli hemorragik sistitin müalicəsi üçün Mesna (Natrium-2-mercapto-etan sulfat) adlı prepa-

rat icad edilmişdir. Qeyd edilən preparat alkilləşdirici preparatların metabolitləri ilə sidik kisəsində birləşərək zərərsiz birləşməyə çevirir. İstər oral və istərsə də intravenoz olaraq orqanizmə daxil olmuş mesna əvvəlcə inaktiv disulfid formaya çevrilir, böyrəklərdən ekskresiya olunduqdan sonra sidik kisəsində yenidən qlütation reduktaza fermenti vasitəsilə əvvəlki aktiv formaya çevrilərək müvafiq metabolitlərlə birləşir. Mesna zərərsiz dərman olub çox az hallarda diareya, başağrısı, ayaqlarda ağrı kimi yanaşı təsirlə səciyyələnir. Mesnanın oral qəbul edilə bilən forması işlənib hazırlanmışdır. Qeyd edilən dərman həzm traktından yaxşı sorulsa da kükürd dadlı olması səbəbindən onun qəbulu xəstələrin bir hissəsində ürəkbulanma və qusma ilə müşayiət olunur. Onsuz da kimyəvi dərman preparatlarının emetogenik təsiri zəminində qeyd edilən preparatın qəbulu qayğı yaradıcıdır.

Hemorragik sistit riski olan xəstələrdə metabolit neytrallaşdıran preparatlarla yanaşı hidratasiyanın aparılması zəruridir. Hidratasiya həm metabolitlərin konsentrasiyasını aşağı salır və həm də miksiya aktlarının sayı artdığına görə metabolitlərlə sidik kisəsi selikli qişasının kontakt müddətini qısaldır. Qeyd etmək lazımdır ki, hidratasiyanın mesna ilə kombinə edilməsi mövcud müalicə üsulları arasında ən səmərəli taktikadır. Adekvat hidratasiya zəminində diurezi artırmaq üçün sidikqovucuların istifadəsi də effektiv yanaşmadır. Uroprotektant kimi N-asetil-sisteinin və sidik kisəsinin formalinlə müntəzəm yuyulmasının da müəyyən dərəcədə effektiv olduğu sübut edilmişdir.

Şiş lizis sindromu

Şiş lizis sindromu bədxassəli şiş hüceyrələrinin sürətli lizisi nəticəsində hüceyrədaxili metabolitlərin böyrəklərin ekskresiya edə bildiyi miqdardan daha yüksək templə qan dövranına atılması nəticəsində ortaya çıxan əlamətlər kompleksidir. Şiş lizis sindromu nəticəsində baş verən əsas metabolik pozğunluqlara hiperkalemiya, hiperurikemiya, hiperfosfatemiya və hipokalsemiyadır. Şiş lizis sindromu adətən o şişlər zamanı inkişaf edir ki, şiş hüceyrələrinin çoxalma sürəti, yaxud da onların şişəleyhinə müalicə üsullarına həssaslığı yüksəkdir. Odur ki, nadir hallarda spontan olaraq inkişaf etsə də, şiş lizis sindromu adətən şişəleyhinə müalicədən sonra ortaya çıxır. Sürətli hüceyrə ölümü sidik turşusu produksiyasını artırır və bu da öz növbəsində hiperurikemiyaya və sidik yollarında sidik turşusu kristallarının depolaşmasına gətirib çıxarır. Şiş lizis sindromu ən çox limfoma, leykemiya, mieloma (multiple myeloma) zamanı müşahidə edilsə də, ağciyər xərçəngi, süd vəzi xərçəngi və baş-boyun nahiyəsinin yastı hüceyrəli xərçəngi kimi solid bədxassəli şişlər zamanı da ortaya çıxa bilir.

Hiperurikemiya və böyrəklərdə sidik turşusu depolaşması sidik turşusu nefropatiyası yaradır. Sidik turşusu nefropatiyası əksər hallarda efektiv kimyəvi dərman müalixəsi, yaxud radioterapiyadan sonra inkişaf etsə də, limfoma və leykemiya kimi bədxassəli xəstəliklərdə spontan olaraq da ortaya çıxa bilir. Əvvəllər hiperurikemik nefropatiyalar 50-100%-ə çatan ölüm tezliyi ilə nəticələnsə də, son illər aparılan bir neçə günlük müalicədən sonra böyrəklərin funksiyasını bərpa etmək mümkün olur.

Qeyd edildiyi kimi, şiş lizis sindromu çoxsaylı hüceyrə ölümü hesabına hüceyrədaxili möhtəviyyatın massiv şəkildə sürətlə qan dövranına keçərək həyati təhlükəli konsentrasiyaya çatması nəticəsində inkişaf edir. Sindrom hiperurikemiya, hiperkalemiya, hiperfosfatemiya və hipokalsemiya ilə səciyyələnir. Odur ki, müvafiq xəstələrdə dəfələrlə qanda elektrolitlərin, qalıq azotunun, kreatinin, kalsiumun, fosforun və sidik turşusunun analizi aparılmalıdır.

Hiperkalemiya hesabına letal ürək aritmiyası ən ciddi ağırlaşmalardan biridir. Hiperfosfatemiya kəskin böyrək çatışmazlığı ilə nəticələnə bilər. Hiperfosfatemiya hesabına yaranan hipokalsemiya ürək aritmiyasına, əzələ qıcolmalarına, tetanik vəziyyətə gətirib çıxara bilər.

Şiş lizis sindromu zamanı böyrəyin prosesə cəlb edilməsinin təzahürləri ürəkbulanma, qusma, letargiya və oliquriya kimi uremiya əlamətləridir. Bir sıra hallarda sidik turşusu nefropatiyasını digər mənşəli böyrək çatışmazlığından diferensiasiya etmək çətin olur. Hiperurikemiyalı xəstələrdə venadaxili kontrastlı müayinələrdən qaçmaq lazımdır, çünki hiperurikemiya kontrast mənşəli böyrək disfunksiyalarının tezliyini artırır. Sidikdə sidik turşusunun kreatininə ninsbətinin >1 olması hiperurikemik nefropatiya üşün çox xarakterikdir.

Şiş lizis sindromu zamanı əsas müalicə hiperurikemiyanın və digər metabolik dəyişikliklərin qarşısının alınmasına yönəldilir. Yüksək riskli xəstələrə sitotoksik terapiyadan ən azı 48 saat əvvəl allopurinol, hidratasiya və sidiyin qələviləşdirilməsini təmin edən müalicə aparılmalıdır. Sidik turşusunun tubulyar reabsorbsiyasını bloklaşdıran dərman preparatlarının (aspirinin, radioqrafik kontrastların, probenesidin, tiazid diuretiklərin) istifadəsindən qaçmaq lazımdır. Sitotoksik terapiya başladıqdan sonrakı 3-4 gün ərzində hər bir neçə saatdan bir qan plazmasında elektrolitlər, sidik turşusu, kalsium və kreatinin yoxlanmalıdır. Qeyd edilən analizlərin nə qədər vaxtdan bir təkrarlanması xəstənin ümumi vəziyyətindən asılıdır. Hiperkalemiya və hipokalsemiyası olan xəstələrdə ürək ritmini monitorlaşdırmaq və elektrokardioqrafiya aparmaq lazımdır.

Kimyəvi dərman müalicəsindən əvvəl qan plazmasında sidik turşusu normal hüdudlarda, sidiyin pH-ı >7 olmalıdır. Venadaxili hidratasiya (infuziya) aparılmalıdır ki, diurez artırılsın. Sidiyin qələviləşməsini təmin etmək üçün natrium-bikarbonat (100 mEq/m^2) venadaxili təyin edilməlidir. Qan plazmasında pH >7.5 olduqda sidik turşusunun həll edilə bilmə qabiliyyəti maksimuma çatdığı üçün natrium-bikarbonat dayandırılmalıdır, çünki bu, klinik vəziyyəti çətinləşdirə bilər. Qan plazmasında kalium və magnezium dinamik nəzarətdə saxlanılmalı, sidik turşusu produksiyasını azaltmaq məqsədilə ksantin-oksidaza enzimini inhibisiya etmək üçün sutkada 300-800 mq olmaqla allopurinol təyin edilməlidir. Allopurinol tətbiq edilən xəstələrdə kolxisin istifadə etməyə lüzum yoxdur, çünki müvafiq xəstələrdə nadir hallarda kəskin podaqra artriti inkişaf edir.

Əgər xəstədə oliquriya, yaxud anuriya mövcuddursa o zaman ilk növbədə urinar obstruksiya inkar edilməlidir.

Sual: şiş lizis sindromu əlamətləri olan xəstədə oliquriya, yaxud anuriya mövcuddursa diferensial diaqnostikada urinar obstruksiyanı inkar etmək üçün niyə ultrasəs müayinəsinə üstünlük verilməlidir?

Bu məqsədlə ultrasəs müayinəsinə üstünlük verilsə daha məqsədəuyğun olar, çünki uroqrafiya (pieloqrafiya) zamanı istifadə edilən kontrast maddələrin əksəriyyəti nefrotoksik olur. Əgər urinar obstruksiya inkar edilərsə o zaman diurezi artırmaq, yaxud stimulyasiya etmək üçün mannitol, yaxud furosemid təyin edilməlidir. Diurezi kontrol etmək üçün sidik kisəsinə Foley kateterinin salınması zəruridir. Əgər bir neçə saat ərzində diurez əldə edilə bilməzsə böyrəklərdə borucuqların sidik turşusu duzları ilə obstruksiyasının qarşısını almaq üçün təcili hemodializə ehtiyac yarana bilər.

Hipotenziyası olan xəstələr hemodializi tolerasiya edə bilmədiyi hallarda davamlı arteriovenoz hemofiltrasiya, yaxud ənənəvi

davamlı arteriovenoz hemodializ effektiv ola bilər. Xəstələrə böyrəklərin funksiyasını bərpa etmək üçün bir neçə gün dializin davam etdirilməsinə ehtiyac yarana bilər. Xoşbəxtlikdən diaqnozun erkən dövrdə qoyulduğu və adekvat müalicənin dərhal başlandığı hallarda kəskin sidik turşusu nefropatiyası hazırkı dövrdə çox aşağı ağırlaşma və ölüm tezliyi ilə müşayiət olunur.

Onurğa beyni kompressiyası

Onurğa beyni kompressiyası həmişə təxirəsalınmaz tədbirlərin görülməsini tələb edir, xüsusilə nevroloji əlamətlər sürətlə kəskinləşirsə. Əgər xəstədə artıq paraplegiya inkişaf etmişdirsə itirilmiş motor funksiyaların bərpası şansı çox azdır. Onurğa beyni kompressiyası ilə ən çox müşayiət olunan bədxassəli şişlər süd vəzisi xərçəngi, ağciyər xərçəngi, prostat vəzi xərçəngi, mielom xəstəliyi və limfomalardır. Autopsiya zamanı metastatik prosesi olan xəstələrin 5%-də epidural metastatik ocaq mövcud olur və əksər hallarda proses fəqərə cismindən başlanğıc götürür və epidural sahə ilə onurğa beyninə doğru inkişaf edir. Paravertebral bədxassəli şişlər (limfomalar) bir sıra hallarda fəqərəarası dəliklərdən epidural sahəyə metastaz verə bilir. Onurğa beyni və sinir kökləri kompressiyası sümük metastazı hesabına fəqərələrin destruksiyası nəticəsində də inkişaf edə bilər.

Onurğa beyni kompressiyası əlamətləri bir sıra qeyri-mexaniki səbəblərdən – paraneoplastik sindrom, karsinomatoz miopatiya və mielopatiya, şüa mielopatiyası, herpes zoster, ön spinal arteriya ok luziyası və sitotoksik dərmanların toksikliyi hesabına da inkişaf edə bilər. Bunlarla yanaşı bədxassəli şişi olan xəstələrdə də digər insanlar kimi başqa səbəblərdən (disk yırtığı, osteoporotik fəqərə sınığı, intraspinal abses) də inkişaf edə və onurğa beyni kompressiyası yarada bilər.

Onurğa beyni kompressiyası olan xəstələrin 95%-dən çoxu sentral və ya radikulyar tip bel ağrılarından şikayət edir. Ağrılar uzanıqlı vəziyyətdə, arxaya doğru qatlandıqda, ağır yük götürdükdə, asqırdıqda, öskürdükdə daha da güclənir, oturaq vəziyyətdə isə yüngülləşir. Erkən əlamətlər keyləşmə, paresteziya şəklinə təzahür edən sensor pozğunluqlardan ibarət olur. Son illər diaqnozun daha erkən dövrdə qoyulması və müalicənin daha tez başlanması səbəbindən motor pozğunluqların tezliyi əhəmiyyətli dərəcədə azalmağa başlamışdır. Baxmayaraq ki, sidik kisəsi və bağırsaq disfunksiyası əlamətləri erkən dövrdə nadir hallarda müşahidə edilir, at quyruğu səviyyəsində kompressiya tipik olaraq, uretral, vaginal, rektal hissiyat pozğunluqları yaradır və lumbosakral dermatomda hissiyyatın zəifləməsinə səbəb olur. Onurğa beyni kompressiyasının səviyyəsini klinik-nevroloji müayunə ilə müəyyənləşdirmək mümkündür. Sensor pozğunluq səviyyəsinin yuxarı kənarı əksər hallarda kompressiya yerindən bir-iki fəqərə cismi qədər aşağı olur. Düz bağırsaq tonusunun azalması və perianal hissiyyat pozğunluğu avtonom disfunksiya zamanı müşahidə edilir. Dərin vətər reflekslərı onurğa beyni kompressiyası zamanı canlı, sinir köklərininin sıxılması zamanı isə zəif olur.

Onurğa beyni kompressiyasının klinik əlamətləri müşahidə edildikdə diaqnozu təsdiq, yaxud inkar etmək məqsədilə xəstənin vəziyyəti rentgenoloji müayinə, mieloqrafiya, MRT, yaxud KT ilə qiymətləndirilir. Onurğa beyni kompressiyası yaradan solid şişləri, adətən düz rentgenoloji müayinə vasitəsilə aşkar etmək olur. Hematoloji bədxassəli xəstəliklərlə müqayisədə solid şişlər daha yüksək tezliklə sümüyü zədələyir. Hockin limfoması, qeyri-Hockin limfomaları, yaxud mielom xəstəliyi olan xəstələrin üçdə birində sümük radioqrafiyasında dəyişiklik müşahidə edilə bildiyindən daha dəqiq müayinələrin aparıl-

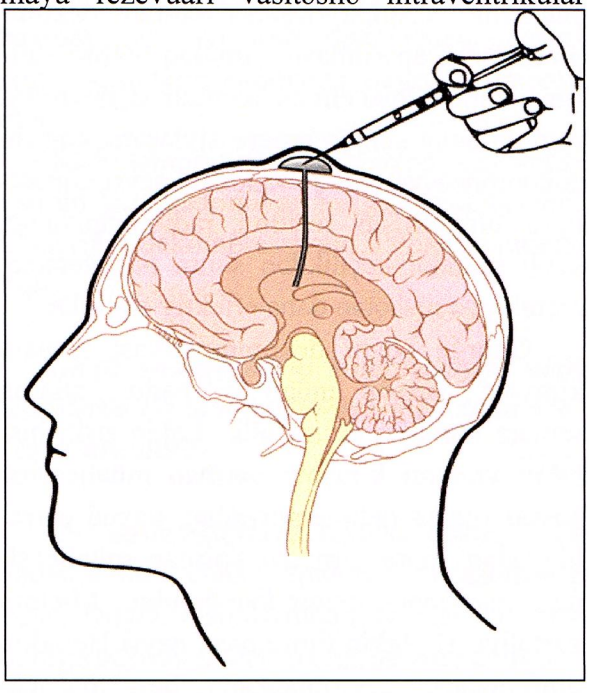
edilən zədələnmə əlamətləri diplopiyadan, bulanıq görmədən, qulaqlarda səs-küydən və sifətin dərisinin keyləşməsindən ibarət olur. Xəstələrin 70%-dən çoxunda onurğa beyni və periferik sinir kökləri prosesə cəlb edildiyindən müvafiq əlamətlər mövcud olur və onurğa beyninin kompressiyası simptomları müşahidə edilə bilir.

Karsinomatoz meningiti diaqnozu serebrospinal mayenin sitoloji müayinəsinin nəticəsinə əsasən qoyulur. Ən azından 5 ml serebrospinal maye alınaraq sitoloji müayinəyə göndərilir. Birinci dəfə götürülən serebrospinal maye diaqnostik baxımdam informativ olmaya bilər. Təkrari lumbar punksiya müayinənin informativliyini artırır və əksər hallarda buna ehtiyac yaranır. Birinci punksiyada götürülən mayenin sitoloji müayinəsinin həssaslığı təxminən 40-50%, ikinci punksiyada 60-70%, üçüncü punksiyada isə 80-90% olur. Başqa sözlə, karsinomatoz meningiti hallarında hətta təkrari punksiyalarda götürülən serebrospinal mayenin sitoloji müayinəsinin nəticəsi mənfi ola bilər.

Karsinomatoz meningiti olan xəstələrin yarısından çoxinda serebrospinal mayedə aşağıdakı dəyişikliklər müəyyən edilir: açılma təzyiqinin 160 mm su sütunundan yüksək qiyməti, leykosit sayının yüksəlməsi, reaktiv limfositoz, protein titrinin yüksəlməsi, qlükozanın aşağı səviyyəsi.

KT və MRT zamanı meningeal qişanın və periventrikular sahənin kontrastla güclənmiş görüntüsü, hidrosefaliya, baş beyin metastazları aşkar edilə bilir. Ümumiyyətlə, karsinomatoz meningitli xəstələrin 20%-də yanaşı baş beyin metastazı aşkar edilir. Mieloqrafiya, yaxud onurğa MRT-si onurğa beyninə, yaxud at quyruğuna metastaz olan xəstələrdə aparılır.

Sistemik kimyəvi dərman terapiyası zamanı mərkəzi sinir sistemində dərmanın terapevtik səviyyəsi əldə edilə bilmədiyindən karsinomatoz meningitinin müalicəsi intratekal kimyəvi dərman müalicəsindən (radioterapiya ilə, yaxud onsuz) ibarətdir. Müalicə aparılmadıqda xəstələrin orta ömrü 4-6 həftə olur. Kimyəvi dərman müalicəsi yaxşı effekt verdikdə belə xəstələrin ömrü 6-10 aydadək uzadıla bilir. Ommaya rezevuarı vasitəsilə intraventrikular kimyəvi dərman müalicəsi intratekal müalicəyə nisbətən daha səmərəli üsuldur (şəkil 11.1). Çünki, intratekal yolla yeridilən dərman preparatı epidural və subdural sahəyə çata bilir. Subaraxnoid sahəyə dərman preparatı çata bilsə belə, terapevtik səviyyəyə qalxa bilmir. Dərman preparatlarının Ommaya rezevuarı vasitəsilə intraventrikular yeridilməsi lumbar punksiyaya nisbətən daha az ağrılıdır və dərmanın serebrospinal mayenin axını vasitəsilə daha effektiv konsentrasiyaya çatmasına imkan yaradır. Eyni zamanda dərman preparatlarının Ommaya rezevuarı vasitəsilə intraventrikular



Şəkil 11.1. Ommaya rezervuarının sxematık şəkli. Kəllə sümüyünü örtən aponevrozun altına rezervuar yerləşdirilir və kateter vasitəsilə rezervuar beynin yan mədəciklərinin biri ilə əlaqələndirilir. İlk dəfə 1963-cü ildə Pakistan neyrocərrahi Ayub Ommaya tərəfindən tətbiq edilmişdir

yeridilməsi daha yüksək faizlə və daha uzun müddətə cavabın alınmasını təmin edə bilir.

Ən çox istifadə edilən intratekal preparat metotreksat, tiotepa, və sitozin arabinoziddir. Hər 6 saatdan bir oral yolla verilən Leykovorin (fol turşusu) sistemik metotreksatın yan təsirlərini azalda bilir. Fol turşusu hematoensefalik baryeri keçə bilmədiyinə görə metotreksatın effektivliyini azaltmır. Metotreksat və tiotepa solid şişləri müşayiət edən karsinomatoz meningiti zamanı, sitozin arabinozid isə tək, yaxud metotreksatla birlikdə leykemik və limfomatoz meningit zamanı istifadə edilir. İntratekal terapiya həftədə 2 dəfə olmaqla neqativ sitologiya əldə edilənədək davam etdirilir. Neqativ sitologiya əldə edildikdən sonra həftədə bir dəfə davam etdirilir və sonra ayda bir dəfəyədək azaldılır.

Tam-beyin radioterapiyası serebral yaxud kəllə sinirlərində problem olduqda tətbiq edilir. Əgər onurğa beyninə, yaxud at quyruğuna xas nevroloji pozğunluqları varsa o zaman onurğa beyninə 2 həftə müddətinə 30 Qr olmaqla radioterapiya aparıla bilər.

Limfomatoz və leykemik meningit intratekal müalicəyə çox həssas olmaqla yanaşı metotreksatla aparılan sistemik terapiyaya (leykovorinlə birlikdə) da həssaslıq nümayiş etdirir. Kəskin leykemik leykemiya, kəskin limfoblast limfoma, Burkitt limfoması zamanı yüksək tezliklə leptomeningeal metastaz (kanseromatoz meningiti) inkişaf edə bildiyi üçün lumbar punksiya yolu ilə profilaktik intratekal kimyəvi dərman müalicəsi və tam remissiya əldə edildikdən sonra tam-beyin irradiasiyası aparılır.

12. BİRİNCİLİ OCAĞI MƏLUM OLMAYAN METASTATİK ŞİŞLƏR

Histoloji olaraq metastaz təsdiq edildiyi halda, xəstənin şikayəti və anamnestik məlumatlar, fizikal müayinə, instrumental müayinələr, bazal qan analizləri və daha dərin patohistoloji müayinələrlə ilkin ocaq aşkar edilə bilmirsə belə bədxassəli proses birincili ocağı məlum olmayan metastatk şiş (BOMŞ) adlanır. BOMŞ ABŞ-da yeni diaqnoz qoyulmuş bədxassəli şiş hadisələrinin 5%-ni təşkil edir.

BOMŞ təcrübəli klinisisti və diaqnostikləri belə, bir çox hallarda çətin vəziyyətdə qoyur. Bir sıra hallarda daha invaziv və bahalı müayinələrin istifadəsinə belə müraciət edilsə də ipucu əldə edilə bilmir. Bu da xəstə və qohumlarının narahatçılıqlarını daha da artırır. Klinisist üçün xüsusi çətinlik və pessimizm yaradan məqamlardan biri də ondan ibarətdir ki, bu halda, bu konkret xəstədə hansı müalicə taktikası daha effektiv ola bilər? Çünki BOMŞ-li xəstələr üçün bir sıra hallarda palliativ tədbirlər optimal olduğu halda, digər hallarda xəstə kurativ müalicə şansına malik olur.

Ümumiyyətlə, BOMŞ-li xəstələr əksər hallarda yaşlı olduqlarına görə onlar somatik vəziyyətlərini ağırlaşdıran yanaşı digər xəstəliklərə də malik olurlar. Bununla yanaşı, BOMŞ-li xəstələrin əksəriyyətində metastaz çoxsaylı olur, yaxud yanaşı visseral karsinomatozla müşayiət olunur. Odur ki, xəstələrin bir qismi bu və ya digər səbəbdən kimyəvi dərman müalicəsindən, yaxud radioterapiyadan faydalana bilmir. Beləliklə, klinisist qarşısında duran ən vacib tapşırıq xəstələrin vəziyyətini düzgün qiymətləndirib, optimal müalicə taktikasını müəyyənləşdirmək və kurativ müalicə şansı olan kiçik qisim xəstələri seçməkdən ibarətdir.

Diaqnostik qiymətləndirmə

BOMŞ-in tipik klinik əlaməti metastatik ocağa xas olan klinik əlamətlərdir. Lakin rutin fizikal müayinə, döş qəfəsi rentgenoloji müayinəsi, qarın boşluğu parenximatoz üzvlərinin və generativ üzvlərin ultrasəs müayinəsi, rutin qan analizləri ilkin ocağı aşkar etməkdə uğursuzluq nümayiş etdirir. Bəzən sonra tətbiq edilən müvafiq qeyri-invaziv, yaxud invaziv müayinələr nəhayət, ilkin ocağı aşkar edə bilir. Lakin rutin və xəstənin şikayətlərinə uyğun aparılan spesifik müayinələr əsasında BOMŞ kimi qiymətləndirilən hadisələrin yalnız 20%-də birincili ocaq daha dərin və invaziv müayinələrlə aşkar edilə bilir. Autopsiya zamanı əlavə olaraq müvafiq xəstələrin 60%-da ilkin ocaq tapıla bilir və ümumiyyətlə, yekunda 20% xəstədə təşrih zamanı belə, birincili ocaq müəyyən edilə bilmir. Ümumiyyətlə, BOMŞ-in ilkin ocağını ən çox mədəaltı vəzi və ağciyər xərçəngləri təşkil edir. Nisbətən daha az hallarda isə birincili ocağı digər gastrointestinal bədxassəli şişlər (hepatosellular, kolorektal və mədə xərçəngi) və böyrək xərçəngi təşkil edir.

BOMŞ zamanı müayinə üsulları tətbiq edilərkən invaziv, ağırlaşma tezliyi ilə müşayiət olunan və bahalı müayinə üsulları ilk tətbiq edilən müayinələr olmamalı, mümkün qədər ehtiyatda saxlanmalıdır.

BOMŞ zamanı müayinə ardıcıllığının nə şəkildə formalaşdırılması metastatik ocağın histoloji variantı ilə çox əlaqədardır. Əgər metastazın histoloji variantı adenokarsinoma olarsa, o zaman döş və qarın boşluqlarının KT-si (torakoabdominal KT), qadınlarda mammoqrofiya, kişilərdə isə PSA müayinəsi aparılmalıdır. Yastı hüceyrəli xərçəng zamanı isə boyun limfa düyünləri zədələnərsə panendoskopiya aparılmalı, qasıq limfa düyünləri zədələnərsə çanaq üzvləri və düz bağırsaq yoxlanmalıdır. Diferensiasiya olunmamış karsinoma zamanı döş və qarın boşluqlarının KT-si aparılmalı, qan plazmasında İXQ və AFP analiz edilməlidir.

BOMŞ zamanı klinisist qarşısında duran vəzifələrdən biri də müsbət və mənfi proqnostik amilləri qiymətləndirməkdir. Histoloji variantın adenkarsinoma olması, parenximatoz üzvlərin və sümüklərin zədələnməsi, 3-dən artıq metastazın olması mənfi proqnostik amillərdir.

Anamnez və fizikal müayinə

BOMŞ-lı xəstələrin əksəriyyətinin həkimə müraciə etməsinə səbəb metastatik ocaqla əlaqəli bu və ya digər əlamətlərdir. Bu əlamətlərin təzahür etməsinə səbəb əksərən qaraciyər, ağciyər, sümük və limfa düyünü metastazları olur. Xəstənin ümumi vəziyyəti ilə əlaqəli BOMŞ mənşəli əlamətlərə arıqlama, anoreksiya və halsızlıq aiddir. Bir çox hallarda klinik əlamətlər bi neçə günün içərisində sürətlə, digər hallarda isə bir neçə ay ərzində yavaş-yavaş inkişaf edir. Birinci hal şişin sürətli inkişafının, ikinci hal isə ləng inkişafının dolayı əlamətidir.

Məqsədyönlü toplanmış geniş anamnez bir sıra hallarda şişin mənşəyi barədə qaranlıq düşüncələrə işıq sala bilir. Hər hansı bir bədxassəli şiş üçün ipucu verə bilən bütün informasiyalar – xəstənin özündə və birinci dərəcələ qohumlarında əvvəllər bədxassəli şişin olub-olmaması, sosial həyat tərzi, peşə xüsusiyyətləri barədə hərtərəfli məlumatlar toplanmalıdır. Əvvəllər aparılmış hər hansı cərrahi əməliyyat, yaxud biopsiya məlumatları, mümkündürsə materialları hərtərəfli araşdırılmalıdır.

Fizikal müayinə dərinin, qalxanvari vəzinin, limfa düyünlərinin, süd vəzisinin, çanaq üzvlərinin, xayaların, prostat vəzinin və düz bağırsağın diqqətli müayinəsini ehtiva etməlidir. Bəzən regressiya etmiş birincili melanoma Wood lampası müayinəsi ilə aşkar edilə bilir (şəkil 12.1). Yuxari orta boyun limfa düyünlərində böyümə müşahidə edilərsə baş və boynun gizli bədxassəli şişləri baxımından xəstəyə müvafiq müayinələr aparılmalıdır. Sonuncu bədxassəli şişlərin əksəriyyəti yastı hüceyrəli karsinomadan ibarət olur. Körpücüküstü limfa düyünləri böyüdükdə ağciyərlər, sol tərəfli olduqda isə həm də gastrointestinal üzvlər birincili ocaq baxımından diqqətlə müayinə edilməlidirlər. Böyümüş qasıq limfa düyünlərində yastı hüceyrəli xərçəng metastazı aşkar edilərsə müvafiq regionun dərisi, anal kanal və genital üzvlər yoxlanmalıdır. Sonuncu halda anoskopiya və kolposkopiya aparılması zəruri olan müayinələrdir.

BOMŞ zamanı rutin müayinələrə hemoqramma, qanın biokimyəvi müayinəsi (qaraciyər funksiyası daxil olmaqla), sidiyin analizi və mikroskopiyası, nəcisin gizli qanitirməyə görə analizi aiddir. Ümumiyyətlə, BOMŞ zamanı qanın şiş markerlərinə görə analizi informativ olmur, çünki əksər hallarda şiş hüceyrələri bir neçə marker hasil edir. Bununla yanaşı, bir çox hallarda yüksəlmiş antigen titri ilkin ocağın mənşəyindən daha çox şişin parenximal invaziyasının göstəricisidir. Məsələn, istərə alfa-fetoprotein, istərsə laktat-dehidrogenaza qaraciyərə metastaz zamanı yüksəlir. Bununla yanaşı, bəzi hallarda klinik mənzərə ilə koordinasiya olunan şiş markerinin titri diaqnostika baxımından çox əhəmiyyətli olur. Məsələn 70 yaşlı kişidə prostat spesifik antigenin titrinin yüksəlməsi prostat vəzi xərçəngini düşündürür. Yaxud



Şəkil 12.1. Wood lampasının görünüşü. Ultrabənövşəyi şüalardan istifadə etməklə dərini daha dərindən müayinəyə imkan verir.

beta-insan xorionik qonadotropinin (β-İXQ) və ya alfa-fetoproteinin (AFP), yaxud hər ikisinin titrinin mülayim dərəcədə yüksəlməsi bir çox şişlər zamanı müşahidə edilsə də, gənc xəstələrdə çox yüksək olması germ-hüceyrəli bədxassəli şişi düşündürməlidir.

Anemiya bir sıra bədxassəli şişlər zamanı müşahidə edisə də, digər qan hüceyrələrinin də ciddi dəyişməsi, yaxud periferik qan yaxmasında aydın leykoeritroblastik dəyişikliklərin mövcudluğu sümük iliyinin prosesə cəlb edilməsinin göstəricisidir. Belə hallarda sümük iliyində metastazın olub-olmamasını aydınlaşdırmaq üçün sümük iliyinin aspirasiyası, yaxud biopsiyası aparıla bilər. Qeyd etmək lazımdır ki, sümük iliyi metastazı ən çox süd vəzisinin, ağciyərlərin, qastrointestinal trakt üzvlərinin, mədəaltı və prostat vəzilərin xərçəngi zamanı inkişaf edir.

Radioqrafik müayinələr

BOMŞ-lı xəstələrdə ön və yan proyeksiyalardan keyfiyyətli döş qəfəsi rentgenoqrammalarının alınması vacibdir. Döş qəfəsinin rentgenoloji müayinəsi spesifik olmasa da, ağciyərlərdə solitar kölgəliklər, ağciyər qapısında kütlə görüntüsü, plevtal effuziya ağciyər xərçənginin, yaxud ağciyər metastasının əlamətləridir. Çoxsaylı düyünlər isə metastatik prosesi düşündürən görüntüdür. Rentgenoloji müayinədə aşkar edilən bu kimi dəyişikliklərin daha da dəqiqləşdirilməsi üçün KT müayinəsi aparıla bilər. Bronxoskopiya uzunmüddətli siqaret çəkmə anamnezi olanlarda, körpücüküstü limfa düyünləri böyüdükdə və KT zamanı şübhəli mərkəzi kölgəliklər müşahidə edildikdə aparılır. Beyin metastazları olan xəstələrdə döş qəfəsi üzvlərinin rentgenoloji müayinəsi zəruridir, çünki beyin metastazlarının birincili ocağını əksər hallarda ağciyər xərçəngi təşkil edir.

BOMŞ olan xəstələrin hamısında qarın boşluğunun və çanağın KT müayinəsinin aparılması zəruridir. Qeyd edilən müayinə bir sıra hallarda ilkin ocağın tapılmasına imkan yarada bilməklə yanaşı metastatik prosesin nə dərəcədə yayılması da ortaya çıxa biləcək, yaxud artıq ortaya çıxmış ağırlaşmalar barədə də informasiya verə bilir.

BOMŞ olan qadın xəstələrin hamısında ikitərəfli mammoqrammaların alınması vacibdir. Mammoqrafiyanın əhəmiyyəti qoltuqaltı limfa düyünləri böyümüş qadınlarda, xüsusilə yüksəkdir. Ümumiyyətlə, süd vəzi xərçənginin çoxocaqlı metastatık xərçəngi zamanı ilkin ocaq aşkar edilə bilməsə də, əksər hallarda ipsilateral qoltuqaltı limfa düyünləri, demək olar ki, həmişə böyüyür. Süd vəzisinin mammoqrafiya ilə aşkar edilə bilməyən kiçik ölçülü xərçənglərinin aşkar edilməsində süd vəzisinin gadolinlə gücləndirilmiş MRT-sı həssaslıq nümayiş etdirə bilir, lakin qeyd edilən müayinənin bahalı olması onun istifadəsini belə hallarda məhdudlaşdırır.

İlkin klinik təzahürdən asılı olaraq digər müayinələr də əhəmiyyətli ola bilir. Məsələn gənc xəstədə peritonarxası, mediastinal böyümüş limfa düyünlərinin kəskin böyüməsi ilk növbədə germ-hüceyrəli karsinoma, yaxud limfomanı düşündürməli və müvafiq müayinələr aparılmalıdır. Bu cür gənc kişi xəstələrdə xayaların ultrasonoqrafiyası zəruri müayinədir.

İntrakranial kütlə effektini düşündürən nevropatoloji əlamətləri olan xəstələrdə baş beynin KT, yaxud MRT müayinəsinin aparılması vacibdir. Baş beynə metastaz verən şişlər ən çox hallarda ya ağciyər xərçəngi, yaxud bədxassəli melanoma olur. Süd vəzisi, böyrək, qastrointestinal trakt xərçəngi, germ hüceyrəli şişlər nadir hallarda baş beyin metastazlarının birincili ocağını təşkil edir. Əgər başqa şiş ocağı (birincili, yaxud metastatik) aşkar edilmirsə intrakranial metastaz ocağından biopsiyanın götürülməsi vacibdir. Əgər şişi cərrahi yolla götürmək mümkündürsə, o zaman bioptat əvəzinə şişin özünün tamamən götürülüb patohistoloji müayinəyə göndərilməsi daha məqsədəuyğundur.

Yalnız boyun limfa düyünlərinin

böyüdüyü hallarda baş və boynun KT-si istər birincili ocağın aşkar edilə bilməsi və istərsə də limfoadenopatiyanın nə dərəcədə ekstensiv olması baxımından əhəmiyyətlidir. Belə hallarda burun-udlağın, qırtlağın, dilin əsasının və hipofarinksin fiberoptik müayinə ilə diqqətlə qiymətləndirilməsi, şübhəli görünən istənilən sahədən bioptatın götürülməsi zəruridir.

Sümük ağrıları BOMŞ-ın ilk təzahürü ola bilər. Klinik müayinə əasasında sümük metastazına şübhə olarsa, müvafiq sümüyün rentgeneoloji müayinəsi və digər sümüklərdə güman edilən metastazların olub-olmamasını dəqiqləşdirmək üçün sümüklərin ssintiqrafiyası zəruridir. Bel ağrıları olan xəstələrdə onurğa beyni kompressiyasının olub-olmamasını aydınlaşdırmaq üçün spinal KT, yaxud MRT-nin aparılması vacibdir. Sümük metastazları olan hallarda yaşlı kişilərdə ilk növbədə ilkin ocağı prostat vəzidə axtarmaq lazım gəlir.

Son illər onkologiyada bir sıra problemlərin həllində PET-in imkanlarından istifadə etməyə cəhdlər edilir. BOMŞ-ın diaqnostikasında qeyd edilən müayinənin əhəmiyyətinə dair tədqiqat işləri aparılmaqda davam edir.

Patomorfoloji müayinə

BOMŞ-ın diaqnostikasında patohistoloji müayinə həlledici rol oynayır. Toxuma materialının götürülməsi məsələsində onkoloq, radiodiaqnostik və patohistoloq arasında bir kooperasiya olmalıdır ki, mümkün qədər tam və dəqiq informasiya əldə edilə bilsin. Bioptat tikəsinin götürülmə yeri, həcmi, götürüldükdən sonra saxlanma və hazırlanma texnikası informativlik baxımından çox əhəmiyyətlidir. Ümumiyyətlə, tikə informativliyi təmin edə biləcək qədər iri ölçülü olmalıdır və götürüldükdən sonra üç hissəyə bölünsə daha məqsədəuyğun olar. Birinci hissə təcili patohistoloji müayinə üçün ayrılmalı, ikincisi rutin patohistoloji müayinə üçün formalinə qoyulmalı, üçüncüsü isə qlütaraldehidə qoyulub elektron mikroskopiya üçün hazırlanmalıdır. Parafinə qoyulmuş hissə, lazım gələrsə immunoperoksidaza üçün, işlənməmiş təzə toxuma sitogenetik tədqiqat üçün də istifadə edilə bilər.

Son iki onilliyi əhatə edən tədqiqatların nəticələrinə görə, işiq mikroskopiyasının nəticələrinə əsasən BOMŞ-ın 60%-də yüksək və kafi diferensiasiyalı adenokarsinoma, 30%-də az diferensiasiya etmiş adenokarsinoma, 5%-fə diferensiasiya etməmiş bədxassəli şiş və 5%-də yastı hüceyrəli xərçəng aşkar edilmişdir. Az diferensiasiya etmiş karsinoma (yaxud adenokarsinoma) olan xəstələr yüksək və kafi diferensiasiyalı adenokarsinomalı xəstələrlə müqayisədə daha gənc olur və daha sürətli proqressivləşmə ilə səciyyələnir. Retroperitoneal və mediastinal limfa düyünlərinin extensiv olaraq prosesə cəlb edilməsi daha çox az diferensiasiya etmiş karsinomanı (yaxud adenokarsinomanı) düşündürdüyü halda, qaraciyərə, ağciyərlərə və sümüklərə metastaz yüksək və kafi diferensiasiyalı adenokarsinomanı zənn etməyə əsas verir.

Baxmayaraq ki, adenokarsinoma və yastı hüceyrəli xərçəngin diferensiasiyası çətinlik yaratmır, qeyd edilən şişlərin başlanğıc götürdüyü orqana xas xüsusiyyətləri məhduddur. O səbəbdən də birincili şişin məhz hansı orqandan başlanğıc götürdüyünü düşünməyə etibarlı ipucu verə bilmir. Nadir hallarda histoloji görüntü ilkin ocağın inkişaf etdiyi orqana istiqamət verə bilir. Məsələn, karsinomanın papillyar histoarxitektonikası qalxanvari vəziyə, qaşlı-üzük hüceyrəli xərçəng isə mədə-bağırsağa və süd vəzisinə xasdır.

İmmunoperoksidaza, elektron-mikroskopiya və sitogenetik tədqiqatlatlar BOMŞ zamanı əhəmiyyətli patoloji informasiya verə bilir. İmmunoperoksidaza müayinələri konkret hüceyrə enzimlərinə (prostat mənşəli turş fosfataza, PSA, neyron-spesifik enolaza), struktur komponentlərinə (sitokeratin, desmin, vimentin), hüceyrəyə xas komponentlərə (leykositlərin ümumi antigeni, epi-

telial membran antigeni, xromoqranin, S-100 zülalı), hormonlara (insan xorionik qonadotropin, kalsitonin, tireoqlobulin), hormon reseptorlarına (estrogen və progesteron reseptorları) və onkofetal antigenlərə (karsinoembrionik antigen və alfa-fetoprotein) yönəlmiş analizləridir.

İmmunoperoksidaza müayinəsi planlaşdırılarkən xüsusi diqqət verilməlidir ki, aparılan analiz sağala bilən şişlərin aşkar edilməsinə yönəldilsin. Leykositlərin ümumi antigeni (LCA – leukocyte common antigen) az diferensiasiya etmiş şişlərin tədqiqi üçün çox əhəmiyyətlidir. Xarakterik olaraq, LCA-pozitiv olan qeyri-Hodgkin limfoması müvafiq xəstələrin əhəmiyyətli bir qismini təşkil edir və xəstələrin əksəriyyəti adekvat müalicə ilə sağala bilir.

Sitokeratin və epitelial membran antigenə qarşı boyanmada müsbət nəticə bədxassəli prosesin karsinoma olduğunu düşündürür. Nadir hallarda sarkomalar və germ-hüceyrəli şişlər sitokeratinə qarşı boyanmada müsbət nəticə nümayiş etdirir. Diferensiasiya etməmiş bədxassəli şişin mutsinə qarşı boyanması adenokarsinomaya uyğun gəlir. Yaxud PSA-ya qarşı boyanma prostat vəzi xərçənginin, tireoqlobulin və kalsitoninə boyanma isə qalxanvari vəzi xərçənginin metastazının olduğunu düşünməyə əsas verir. Estrogen və prohesteron reseptoruna qarşı boyanma metastatik ocağın süd vəzi xərçəngi mənşəli olduğunu təsdiq edir. Metastatik şiş toxumasının AFP-yə qarşı boyanması istər germ-hüceyrəli şişlərin, istərsə də hepatosellular karsinomanın metastazını düşünməyə əsas verir. Lakin yanaşı İXQ-yə qarşı boyanma birinci şişin olduğunu təsdiq edir. HMB-45 (human melanoma black-45) və S-100-ə qarşı boyanmanın müsbət nəticəsi melanomanı düşündürür. Desmin və VIII antigenə qarşı boyanma rabdomiosarkomaya, yaxud angiosarkomaya xasdır.

Əhəmiyyətinə baxmayaraq, immunohistokimyəvi (immunositokimyəvi) müayinənin bir sıra çatışmazlıqları mövcuddur. Birincisi, alınan nəticələri şərh etmək üçün patohistoloq xüsusi təcrübəyə malik olmalıdır. İkincisi, qeyd edilən müayinə zamanı müvafiq positiv və neqativ kontrollar da istifadə edilməlidir.

Elektron mikroskopiya

Rutin histoloji müayinələr və immunositokimyəvi müayinələr lazım olan informasiyaların əldə edilməsində qeyri-qənaətbəxş nəticə nümayiş etdirdikdə elektron mikroskopiyanın aparılmasına ehtiyac yarana bilir. Bir sıra hüceyrə ultrastrukturlarının görüntüsü konkret bədxassəli şiş hüceyrələri üçün xarakterik olur: premelanosomlar melanoma üçün, miofibrillər sarkoma üçün, desmosomlar yastı hüceyrəli xərçəng üçün, mikroxovlar adenokarsinoma üçün və neyrosekretor qranulalar neyroendokrin şişlər üçün xarakterikdir.

BİRİNCİLİ OCAĞI MƏLUM OLMAYANMETASTATİKŞİŞLƏRİNMÜALİCƏSİ

BOMŞ-li xəstələr olduqca heterogen bir xəstə qrupudur. Ona görə də aparılacaq müalicə geniş spektri əhatə etməlidir. Müalicə kurativ məqsədlə aparılan kimyəvi dərman müalicəsindən, palliativ hormonal, yaxud radioterapiyadan və ya simptomatik müalicədən ibarət ola bilər. Əgər şişin histoloji variantı onu düşündürürsə ki, effektiv spesifik müalicə aparmaq mümkündür, o zaman xəstənin ümumi vəziyyətinin seçilən müalicəyə uyğun olub-olmaması müzakirə edilməlidir. Limfomalı və germ-hüceyrəli metastatk şişi olan xəstələrin hətta disseminasiya olunmuş mərhələdə belə kombinasiya edilmiş kimyəvi dərman müalicəsi ilə sağalma şansı qalır.

Zəif diferensiasiya etmiş karsinoma, adenokarsinoma və neyroendokrin şişi olan xəstələrin müalicəsi

Zəif diferensiasiya etmiş karsinomalı, zəif diferensiasiya etmiş adenokarsinomalı və zəif diferensiasiyalı neyroendokrin şişlər zamanı

sisplatin tərkibli kimyəvi dərman müalicəsi effektli müalicə üsuludur və hətta xəstələrin təxminən 15%-də sağalmanı təmin edə bilir.

Orta və yüksək diferensiasiyalı adenokarsinomalı xəstələrin müalicəsi

Orta və kafi diferensiasiyalı adenokarsinomalı xəstələrin əksəriyyəti yaşlı olduqlarına görə müvafiq olaraq somatik vəziyyətləri də spesifik müalicə üsulları üçün qaneedici olmur. Odur ki, birincili ocağı məlum olmayan orta və yüksək diferensiasiyalı metastatik adenokarsinomaların proqnozu qeyri-qənaətbəxş olur. Bununla yanaşı, xəstələrin bir qismində effektiv müalicə aparıla bilir və bir sıra hallarda kurativ nəticə əldə etmək mümkün olur.

Qoltuqaltı limfa düyünlərində adenokarsinoma aşkar edilmiş qadın xəstələr, fizikal və instrumental müayinələrin nəticəsinə əsasən, müvafiq süd vəzisində şiş aşkar edilməsə belə, süd vəzi xərçəngi kimi müalicə ediməlidirlər.

Müalicənin adekvatlılığına bir daha əmin olmaq üçün müvafiq limfa düyünləri estrogen və prohesteron reseptorlarına görə immunhistokimyəvi müayinəyə götürülə bilər. Lakin bu halda limfa düyünündəki metastazın reseptor-müsbət olması süd vəzisi xərçəngi diaqnozuna güman etməyə əsas verdiyi halda, müayinənin nəticəsinin reseptor-mənfi olması süd vəzi xərçəngini inkar etmir. Ona görə də reseptor statusu müalicə taktikasına təsir etməməlidir. İzolyasiya olunmuş qoltuqaltı limfa düyünü metastazı potensial kurabel vəziyyətdir və bunun müalicəsinin nəticəsi II mərhələli süd vəzisi xərçənginin proqnozu ilə uyğunluq təşkil edir. Ənənəvi olaraq, birincili ocağı tapıla bilməyən qoltuqaldı limfa düyünlərində adenokarsinoma metastazı olan xəstələrdə ipsilateral mastektomiya aparılır və müvafiq xəstələrin 70%-ə qədərində rezektatın patohistoloji müayinəsi zamanı gizli ilkin ocaq aşkar edilir. Müvafiq xəstələrdə süd vəzisinin irradiasiyası və qoltuqaltı limfa düyünlərinin disseksiyası da hazırda istifadə edilən müalicə taktikalarından biridir. Adyuvant kimyəvi dərman müalicəsi və / ya hormonal müalicə müvafiq xəstələrdə göstərişdir.

Birincili ocağı tapıla bilməyən peritoneal karsinomatoz qadınlarda süd vəzi xərçəngi və qastrointestinal xərçənglər zamanı müşahidə edilə bilsə də ən çox yumurtalıq xərçəngi zamanı inkişaf edir. Odur ki, naməlum mənşəli peritoneal karsinomatozlu xəstələrdə birincili ocağın yumurtalıq xərçəngi mənşəli olduğu güman edilir. Hətta müvafiq xəstələrdə oofarektomiya anamnezi olsa və ya patohistoloji müayinədə yumurtalıqlarda xərçəng ocağı tapılmasa belə yumurtalıq xərçəngi kimi müalicə edilir. Əgər xəstələrin ümumi vəziyyəti imkan verirsə o zaman agressiv sitoreduktiv cərrahi əməliyyat aparılır və sonra sisplatin tərkibli sxemlərlə müalicə davam etdirilir. Bu üsulla xəstələrin bir çoxunda hətta uzunmüddətli yaşamanı təmin etmək mümkün olur. Qeyd etmək lazımdır ki, naməlum mənşəli peritoneal karsinomatozlu qadınların proqnozu yumurtalıq xərçənginə görə müalicə alan qadınların proqnozuna uyğun olur.

Sümükdə metastaz(lar)ı olan kişilərdə metastazın histoloji variantını adenokarsinoma təşkil edərsə ilkin ocağın prostatda olması düşünülür və empirik hormonal terapiya başlanır. Qan plazmasında PSA titri yüksək olan, yaxud prostata xas markerlərə qarşı boyanma reaksiyalarında müsbət olan metastazlar zamanı da (hətta visseral metastazlar olsa belə) prostat vəzi xərçəngində olduğu kimi hormonal müalicə aparılmalıdır. Bu taktika ilə xəstələrin əksəriyyətində əhəmiyyətli yaxşılaşma əldə etmək mümkün olur.

Əgər yüksək və orta diferensiasiyalı adenokarsinoma metastazının birincili ocağının güman edilməsi üçün ciddi bir əsas olmazsa, o zaman xəstənin somatik vəziyyəti imkan verərsə empirik kimyəvi dərman müalicəsi düşünülə bilər. Bu məqsədlə istifadə oluna biləcək optimal dərman müalicəsi sxemi hələ də müəyyənləşdirilə bilməsə də, doksorubitsin tərkibli sxemlər daha ümidverici görünür. Bəzi mütəxəssislər bu məqsədlə

doksorubitsinə sisplatin də əlavə etməyin effektiv ola biləcəyini tövsiyə etsələr də, onun əhəmiyyəti hələ də birmənalı təsdiq edilə bilməmişdir. 5-Flüorurasil və Leykovorin tərkibli müalicə sxemləri mədə bağırsaq adenokarsinomalarının metastazları zamanı effektiv olduğundan yüksək və orta diferensiasiyalı adenokarsinoma zamanı qeyd edilən sxem də bu məqsədlə istifadə edilən müalicə üsullarından biridir. Bir çox bədxassəli şişlərin müalicəsində paklitakselin effektiv olduğu əsas gətirilərək bu məqsədlə qeyd edilən preparatın səmərəli ola biləcəyi zənn edilsə də, onun əhəmiyyətli effekti hələ də təsdiqlənməmiş qalır.

Yastı hüceyrəli karsinoma

Birincili ocağı bilinməyən servikal limfa düyünlərində yastı hüceyrəli karsinoma metastazı zamanı radikal boyun disseksiyası, radioterapiya, yaxud hər iki müalicə variantı birlikdə istifadə edilə bilər. Yalnız radikal boyun disseksiyası aparılmış xəstələrin 40%-ə qədərində sonralar birincili ocaq təzahür etdiyinə görə daha effektiv müalicə radioterapiyadır (radikal boyun disseksiyası ilə birlikdə, yaxud onsuz). Qeyd edilən sonuncu müalicə vasitəsilə xəstələrin 30-50%-də 5-illik yaşamanı təmin etmək mümkün olur. Qeyd edilən lokal müalicə üsullarının sisplatin əsaslı kimyəvi dərman müalicəsi ilə kombinasiya edilməsi yaşama göstəricilərini daha da artırır.

Oxşar müalicə taktikası qasıq limfa düyünlərinin metastatk yastı hüceyrəli xərçəngi zamanı da tətbiq edilir. Müvafiq xəstələrdə radioterapiya (limfa düyünlərinin disseksiyası ilə, yaxud onsuz) 40%-ə çatan 5-illik yaşamanı təmin edə bilir.

Simptomatik müalicə

BOMŞ olan xəstələrin əksəriyyətinin bu və ya digər məqsədlə simptomatik müalicə almağa ehtiyacı olur. Qeyd edilən müalicəyə xəstələrin spesifik müalicəyə hazırlanması üçün adekvat infuzion tarapiyadan tutmuş müxtəlif üsullarla ağrıların aradan götürülməsi (ağrıkəsicilərin tətbiqi, intensiv ağrı verən sümük metastazlarına radioterapiya və s.) tədbirləri daxildir (həmçinin bax: onkoloji xəstəliklər zamanı simptomatik müalicə və reabilitasiya).

13. PARANEOPLASTİK SİNDROMLAR

Bədxassəli şişlər simptomlarını iki əsas yolla üzə çıxarırlar. Birincisi, birincili şiş ocağının, yaxud onun metastazlarının şiş kütləsinin invaziya, kompressiya, destruksiya etmək yolu ilə toxuma disfunksiyası əmələ gətirməklə müvafiq əlamətlərin ortaya çıxmasına səbəb olur. İkincisi isə, birincili şiş ocağının, yaxud onun metastazlarının hüceyrələrində hazırlanan bioloji aktiv maddələr qana keçərək uzaq toxumalara təsir etməklə patofizioloji dəyişikliklərə yol açır. Bu uzaq effektlər yığcam şəkildə *paraneoplastik sindromlar* adlanır.

Paraneoplastik sindromlar bədxassəli şiş diaqnozundan aylarla, hətta bəzən illərlə əvvəl təzahür edə, yaxud xəstəliyin əsas klinik təzahürünü təşkil edə bilər. Bəzən də paraneoplastik sindrom diaqnoz müəyyən edildikdən müəyyən müddət sonra xəstəliyin klinik gedişatında ortaya çıxa bilir. Onkoloji xəstələrin 50%-ə qədərində xəstəliyin müəyyən dövründə ən azından bir paraneoplastk sindrom inkişaf edir. Odur ki, belə simptomokompleksin həkim tərəfindən vaxtında bilinməsi şişə xas spesifik əlamətlərin təzahür etmədiyi erkən dövrdə bədxassəli şişin aşkar edilməsinə imkan yarada bilər. Bəzi hallarda kökündə duran bədxassəli şişi müalicə etmək mümkün olmasa da xəstənin vəziyyətini daha da ağırlaşdıran paraneoplastik sindromu müvəffəqiyyərlə müalicə etmək olur. Eyni zamanda paraneoplastik sindromu yaradan bədxassəli şişə qarşı effektiv müalicə üsulu vardırsa klinik sindromun gedişatına görə, yaxud əgər mümkündürsə bu sindroma səbəb olan bioloji aktiv substratları qanda analiz etməklə şişə qarşı aparılan müalicənin səmərəliliyini qiymətləndirmək mümkün olur.

Paraneoplastik sindromların bəziləri konkret olaraq şiş hüceyrələrində hasil edilən hər hansı humoral substratlarla əlaqəlidir. Məsələn, antidiuretik hormon, adenokortikotrop hormon, insulinəbənzər inkişaf faktoru və s. Bəzi sindromları (hipertrofik pulmonar osteoartropatiya) yaradan amillərin isə şiş hüceyrələrində hazırlanan, lakin hələ də aydınlaşdırılmamış bioloji aktiv maddələrlə əlaqəli olduğu düşünülür. Şişin xəstənin immun sisteminin fəaliyyətinə təsirinin (autoimmun təsir, immunosupressiya) özü ayrıca bir sıra digər paraneoplastik sindromların inkişafına yol açır.

Endokrin toxumalardan inkişaf edən şişlər funksional baxımdan daha aktiv olurlar. Şiş toxuması hüceyrələrinin hazırladığı normal fizioloji məhsulların (polipeptidlərin, katexolaminlərin, kortikostereoidlərin) həddən ziyadə çox hasil edilərək qana atılması kəskin təzahür edə bilən klinik sindromların inkişafına səbəb olur. Nəticədə, qeyd edilən mexanizmlə bəzən şişin sistemik effekti xəstənin somatik vəziyyərinin ağırlaşması baxımından onun lokal təsirindən daha təhlükəli olur.

Endokrin toxumadan inkişaf edən şişdən hazırlanan hormon *eutopik*, normada hormon hazırlamayan toxumadan başlanğıc götürən şiş hüceyrələri tərəfindən hasil edilən hormon isə *ektopik* hormon adlanır. Bir vaxtlar ektopik hormon produksiyası nadir hal kimi zənn edilsə də, bu gün bu, çox təsadüf edilən klinik fenomen kimi qəbul edilir.

Şiş toxumasında hormonal maddələrin produksiyası bir neçə mexanizmlə baş tutur. Bu mexanizmlərdən biri APUD sistem hüceyrələrindən başlanğıc götürən şiş toxumasında qeyd edilən aktivliyin davam etməsi, yaxud güclənməsidir. Melanositlər, qalxanvari vəzinin C hüceyrələri, mədəaltı vəzinin adacıq hüceyrələri, tənəffüs və mədə-bağırsaq sisteminin bir sıra ixtisaslaşmış hüceyrələri APUD sistemə aiddir. Bu hüceyrələrin bir hissəsi ümumi embrioloji mənşəyə (nevral daraq) malikdir və normal endokrin toxumanın başlanğıc götürdüyü hüceyrələrlə mənşəcə əlaqəlidirlər. Odur ki, APUD sistem hüceyrələrindən başlanğıc götürən müxtəlif lokali-

zasiyalı şişlər intensiv hormon hasil etməklə müxtəlif hormonal sindromun inkişafına səbəb olurlar. Anatomik olaraq fərqli şişlərin oxşar hormonlar hazırlaması bu mexanizmlə izah oluna bilir.

Paraneoplastik fenomenin digər mexanizmi isə bədxassəli şiş hüceyrələrində gen aktivasiyası ilə əlaqədardır. Baxmayaraq ki, orqanizmdəki hüceyrələrin hamısı bütün genlərin hamısına malikdir, hüceyrənin funksiyasından asılı olaraq yalnız müəyyən genlər aktiv olur. Normal hüceyrə bədxassəli transformasiyaya məruz qalarkən normada ekspressiya olunmayan (aktiv olmayan) müəyyən genlərdə aktivləşmə baş verir. Nəticədə hansı genin aktivləşmə xüsusiyyəti əldə etməsindən asılı olaraq şiş hüceyrələrində onkofetal antigendən tutmuş polipeptid hormonlara qədər müxtəli xarakterlı məhsullar hasil edilə bilir. Bu məhsullardan bəziləri inkişaf faktoru kimi təsir edərək şişin sonrakı sürətli inkişafına təkan verir. Bioloji aktiv polipeptidlərin çox hazırlanması paraneoplastik sindromların inkişafına gətirib çıxarır.

Tibbi texnologiyanın inkişafı sayəsində bu gün hətta paraneoplastik sindrom inkişaf etmədiyi hallarda şiş hüceyrələrində hazırlanan bir sıra substansiyaları qanda aşkar etmək mümkündür. Bu substansiyaların bəziləri şiş markeri kimi diaqnostikada uğurla istifadə edilə bilir. Şişin hansı hüceyrələrdən başlanğıc götürməsindən asılı olaraq istər eutopik, istərsə də ektopik hormonların diaqnostik əhəmiyyəti ola bilər və onların monitorlaşdırılması (müntəzəm yoxlanması) şiş proqressivləşməsi və residivi barədə əhəmiyyətli məlumat verə bilir. Bu gün insan xorionik qonadotropinin radioimmunoloji təyini xoriokarsinomanın və xayanın bədxassəli şişlərinin müalicəsi baxımından əvəzsiz əhəmiyyətə malikdir. Bununla yanaşı, alfa-fetoprotein və karsinoembrional antigen kimi onkofetal proteinlərin monitorlaşdırılması bir sıra bədxassəli şişlərin müalicəyə cavabını qiymətləndirmək üçün çox əhəmiyyətlidir. Gələcəkdə də bu və ya digər ektopik olaraq hasil edilən polipeptidlərin daha dəqiq qiymətləndirilməsi bədxassəli şişlərin diaqnostikasında və müalicəsində onların qiymətli bir üsul kimi istifadə ediləcəyinə vəd verir.

Onkoloji xəstədə hər hansı simtomokompleksin olması mütləq olaraq onu göstərmir ki, bu sindrom məhz bədxassəli şişin uzaq effektinin təzahürüdür. Odur ki, klinisist bədxassəli şişi müşayiət edə bilən bir sıra patoloji vəziyyətlərin (məsələn, infeksiya, malnutrisiya, dərman toksikozu və s.) oxşar simtomokompleksə malik olması, belə simtomokomplekslərin müalicəyə daha yaxşı tabe olması barədə məlumatlı olmalıdır.

Yüksək titrdə aşkar edilmiş hormonun mövcud şiş toxumasından hazırlanmış olduğunu müəyyənləşdirmək üçün Kox postulatından çıxan nəticələrdən istidadə etmək təklif edilir: 1) yüksək titrdə tapılmış hormonun konsentrasiyası şiş toxumasında ətraf normal toxumadan yüksək olsun; 2) şiş toxumasından gedən venoz qanda hormonun konsentrasiyası ona gələn arterial qandakına nisbətən yüksək olsun; 3) şişə qarşı aparılan uğurlu müalicədən sonra qanda hormonun titri azalsın və müvafiq klinik təzahürlər sönsün.

Qeyd etmək lazımdır ki, yuxarıda göstərilən meyarlar hərtərəfli öyrənilmiş hormonların normadan artıq produksiyası ilə əlaqəli sindromlar üçün etibarlıdır. Müvafiq hallarda klinik təzahürlərin hormonal dəyişikliklərə işarə etməsinə baxmayaraq, bəzi vəziyyətlərin, xüsusilə nevroloji və muskuloskeletal sindromların paraneoplastik mənşəli olması bu sindromların bədxassəli şişlərlə assosiasiyasına əsasən zənn edilir.

ÜMUMİ SİNDROMLAR

Yüksək hərarət

İnfeksiyanı müşayiət etməyən yüksək hərarət bədxassəli şişin sistemik təzahürü ola bilər. Daha çox hallarda bu, böyrək xərçəngi, limfoma (xüsusilə Hodgkin limfoması) və gastrointestinal adenokarsinomaların qaraci-

yərə metastazı zamanı müşahidə edilir. Bunun inkişafına səbəb olan mexanizmin şiş hüceyrələri və ya reaktiv makrofaqlar tərəfindən hasil ediliən limfokinlə əlaqəli olduğu güman edilir. Ümumiyyətlə, səbəbi məlum olmayan qızdırma hadisələrinin 20%-ə qədərinin məhz limfoma ilə əlaqəli olduğu aşkar edilir. Bütün bunlara baxmayaraq, bədxassəli şiş diaqnozu qoyulmuş xəstələrin çoxunda yüksək hərarət infeksiya ilə əlaqəli olur. Bədxassəli şişlərin ümumi təzahürü kimi ortaya çıxan yüksək hərarət simtomatik olaraq antipiretik və iltihabəleyhinə preparatlarla müalicə edilir. Kökündə duran bədxassəli şiş uğurla müalicə edildikdə şişlə əlaqədar olan yüksək hərarət də keçib gedir.

Kaxeksiya

Kaxeksiya daha çox hallarda ağciyər və qastrointestinal üzvlərin (xüsusilə, qeyri-kolorektal) bədxassəli şişləri olan xəstələrdə müşahidə olunur. Lakin limfoma və süd vəzisi xərçəngi nadir hallarda kaxeksiya ilə müşayiət edilir. Buna baxmayaraq, gecikmiş mərhələdə istənilən bədxassəli şişlər zamanı kaxeksiya müşahidə edilə bilir. Eksperimental və klinik araşdırmalar müvafiq xəstələrdəki kaxeksiyanın səbəbinin şiş tərəfindən hasil edilən humoral substansiyaların təşkil etdiyini göstərir. İnsan şiş-nekroz faktoru (TNF) ilə yaxın əlaqəsi olan və monositlər tərəfindən hasil edilən kaxektinin də prosesdə iştirak etdiyi zənn edilir.

Onkoloji xəstələrdə kaxeksiya adətən iştahsızlıq və tez doyma əlamətləri ilə müşayiət olunur. Xəstələrin qidalanmaya həvəsi azalır, qida onlara çox dadsız gəlir və çox az miqdarda qida qəbul edirlər. Bir çox hallarda çox miqdarda yemək görüntüsü və xörək bişirilərkən onun ətri xəstələrdə ürəkbulanma, qusma yaradır. Fizikal müayinə zamanı diffuz olaraq piy toxumasının tükənməsi və əzələ toxumasının həcminin azalması diqqəti çəkir və gecikmiş mərhələlərdə "bədxassəli şişin Hippokrat sifəti" müşahidə edilir. Beləliklə, kaxeksiyanın yaranmasında həm anoreksiyanın və həm də bədxassəli ocaq(lar)da baş verən hiperkatabolik effektin rolu vardır.

Kaxektik xəstələrin müalicəsi çox çətin bir problemdir. Şişin tamamən götürülməsi kaxeksiyanı aradan götürə bilir, lakin bu olduqca az ehtimallı bir məsələdir, çünki kaxeksiya baş verən xəstələrin əksəriyyərində şiş prosesi artıq gecikmiş mərhələdə olur. Simptomatik olaraq, parenteral qidalanma, kortikostereoidlər, anabolik preparatlar və progestinlər istifadə edilsə də əksər hallarda az effektlidir və bəzən onların yanaşı effektləri verdiyi faydadan zərərli olur. Enteral və parenteral qidalanma bir sıra əlamətlərin aradan götürülməsini təmin edə bilir və buna baxmayaraq bəzi xəstələrdə hiperalimentasiyanın məhdudlaşdırılmasına ehtiyac yarana bilir.

Endokrin sindromlar

Hormonal aktiv substansiyalar hesabına inkişaf edən klinik sindromlar paraneoplastik sindromlar arasında ən çox müşahidə edilən və daha asan tanına bilənlərdəndir. Şiş hüceyrələri tərəfindən ektopik olaraq hasil edilən hormonlar yalnız polipeptidlərdir. Katexolaminlərin və stereoid hormonların ektopik produksiyası müəyyən edilməmişdir. Faktiki olaraq normada endokrin hüceyrələr tərəfindən hasil edilən bütün polipeptid hormonların ektopik olaraq şiş hüceyrələri tərəfindən produksiya edildiyi təsdiq edilmişdir.

Baxmayaraq ki, ektopik hormonlar bəzən quruluşca təbii hormonla identik də ola bilir, əksər hallarda şiş hüceyrələri başqa quruluş tərzinə malik hormon hazırlayırlar. Normada polipeptid hormonlar peptid kaskad adlandırılan yolla biokimyəvi təkmilləşmə prosesinə məruz qalaraq konkret yekun quruluşda və ölçüdə sintez edilirlər. Lakin şiş toxumasında gedən ektopik hormon hasilatı prosesi zamanı bu ardıcıl mərhələlər baş vermir, ona görə də yekunda fərqli ölçüdə və quruluşda hormon hasil edilir. Bunun sayəsində hormonun kimyəvi və bioloji xarakteristikası,

o cümlədən bioloji aktivliyi dəyişmiş olur. İki popipeptid hissədən ibarət hormonların sintezi zamanı gen aktivliyində əhəmiyyətli qeyri-mütənasiblik ola bildiyindən polipeptid hissələrindən birinin quruluşundə ciddi fərq ola bilir. Bu molekullar radioimmun analiz zamanı çarpaz-reaksiya nümayiş etdirə bilir. Bunun nəticəsində qanın müvafiq analizi zamanı sirkulyasiya edən qanda hormonun miqdarının yüksək olduğu qeydə alınır, lakin onun hədəf toxumadakı bioloji aktivliyi ya çox zəif nümayiş olunur, ya da ki, heç nümayiş olunmur. O səbəbdən də bir çox hallarda ektopik hormon produksiyasının klinik təzahürləri müşahidə edilməsə də, immunoloji olaraq təsdiq edilə bilir.

Qeyri adekvat antidiuretik hormon sekresiyası sindromu

Qeyri adekvat antidiuretik hormon sekresiyası sindromu (beynəlxalq terminologiyada SİADH) ilk dəfə təxminən 60 il əvvəl ağciyər xərçəngli xəstədə təsvir edilmişdir. Hal-hazırda bu sindrom ən çox rast gəlinən və yaxşı ayırd edilə bilən ektopik hormon sindromlarından biridir. SİADH bir sıra bədxassəli şişləri – ağciyər xərçəngini, timomanı, mədəaltı vəzi xərçəngini və digərlərini müşayiət edə bilir. Beləliklə, bu sindrom ən çox ağciyərin xırda hüceyrəli xərçəngi zamanı müşahidə edilir. Qeyd edilən bədxassəli şiş olan xəstələrin 10%-ə qədərində xəstəliyin klinik gedişi ərzində adı çəkilən sindromun təzahürləri müşahidə edilir, 70%-də isə provokativ su ilə yüklənmə testi zamanı su mübadiləsində pozğunluq aşkar edilə bilir. Xəstələrin az bir qismində SİADH xırda hüceyrəli ağciyər xərçənginin ilk təzahürü kimi ortaya çıxır və şişə qarşı aparılan müalicə zamanı bu sindromun əlamətlərinin keçməsi prosesin spesifik müalicəyə yaxşı tabe olmasının göstəricisi kimi qəbul edilir.

SİADH-ın klinik əlamətləri onu müşayiət edən hiponatriemiyanın nə dərəcədə sürətlə başlanma dərəcəsindən asılıdır. Yüngül hiponatremiyası olan xəstələr zəiflikdən və letargiyadan şikayət etdiyi halda ağır hiponatriemiya (qan plazmasında natrium səviyyəsi <115 mEq/litr) hallarında koma və generalizə olunmuş qıcolmalar ortaya çıxır. Hiponatriemiya ilə yanaşı ekstrasellular mayenin hipoosmolyarlığı da SİADH üçün diaqnostik meyarlardan biridir.

SİADH sindromu zamanı patofizioloji pozğunluğun əsasında suyun məhdud ekskresiyası (suyun orqanizmdə tutulub saxlanması) durduğuna görə yüngül dərəcəli xəstələrdə maye qəbulunun məhdudlaşdırılması (<1 litr/sutka) müalicə üçün kifayət edir. Daha ağır hallar natrium-xlorid məhlulu (hiponatremiyanı aradan götürmək üçün) və furosemid (maye yüklənməsinin qarşısını almaq üçün) təyininə ehtiyac yaradır. Prosesin əsasında duran bədxassəli şişə görə aparılan effektiv müalicə (cərrahiyyə, radioterapiya, yaxud kimyəvi dərman müalicəsi) sindromun aradan götürülməsini uğurlu şəkildə təmin edir.

Ektopik AKTH sindromu

Ektopik adrenokortikotrop hormon xırda hüceyrəli ağciyər xərçəngi, bronxial karsinoid, mədəaltı vəzi adacıq hüceyrə şişləri, medullar karsinoma, feoxromositoma, yumurtalıq xərçəngi, adrenoblastoma da daxil olmaqla bir çox bədxassəli şişlər tərəfindən hazırlana bilir. Bu sindrom zamanı ektopik peptid (AKTH) ilə davamlı stimulyasiya nəticəsində normal böyrəküstü vəz toxuması tərəfindən artıq miqdarda adrenokortikal hormonlar hazırlanır. Yavaş sürətlə böyüyən şişləri müşayiət edən müvafiq sindromun klassik təzahürü Cushing sindromudur. Qeyd edilən sindrom gövdənin piylənməsi, nov şəklində zolaqlar və "camış donqarı" ilə səciyyələnir. Buna baxmayaraq daha çox xırda-hüceyrəli xərçəng zamanı müşahidə edilən müvafiq sindrom klassik Cushing sindromuna tamamən bənzəmir. Ektopik AKTH sindromu əzələ zəifliyi ilə, halsızlıqla, arıqlama ilə və hipokale-

miya və metabolik asidoz şəklində metabolik pozğunluqlarla təzahür edir. Qlükozaya qarşı tolerantlıq və hipertenziya da müşahidə edilə bilir. Qeyd edilən hormonu hasil edən şişlər avtonom olduqları üçün sindromun əlamətləri deksametazonla supressiya edilə bilmir.

Sual: ektopik AKTH sindromu zamanı xəstələrdə niyə hiperpiqmentasiya da mövcud olur?

EKTOPİK AKTH melanosit-stimulyasiya edən hormonun analoqu olduğu üçün müvafiq xəstələrin hamısında hiperpiqmentasiya da müşahidə edilir. Ektopik AKTH sindromunun müalicəsi müvafiq bədxassəli şişin eradikasiyasını, yaxud həcminin kiçildməsini təmin edən müalicə və kalium preparatlarının təyinindən ibarətdir (itirilən kaliumun yerini doldurmaq üçün). Bəzi hallarda adrenal hormon sintezini blokada edən preparatlar (məsələn, metyrapone, aminoglutethimide, ketoconazole) simptomatikanın yüngülləşməsini təmin edə bilir.

İnsan Xorionik Qonadotropinin ektopik sekresiyası

İnsan xorionik qonadotropinin (İXQ) ektopik sekresiyası ilə əlaqəli iki klinik sindrom ortaya çıxa bilir. Bunlardan biri ağciyər və xaya xərçəngi zamanı bəzi xəstələrdə müşahidə edilən ginekomastiyadır. Digər sindrom isə nadir hallarda görünən vaxtindan əvvəl cinsi yetişkənlikdir. Sonuncu sindrom prepubertal dövrün hepatoblastomalı oğlan uşaqlarında müşahidə edilir. Bir sıra bədxassəli şişlər (ağciyər xərçəngi, yumurtalıq xərçəngi, mədə xərçəngi, melanoma və s.) zamanı klinik sindrom olmadan qanda İXQ-nin titrinin yüksəlməsi biokimyəvi olaraq təsdiq edilir.

Paraneoplastik tireotoksikoz

Bəzi trofoblastik şişlər – beçəxor və xoriokarsinoma tiroid-stimulyasiya edici substansiya hazırlaya bilir. Paraneoplastik tireotoksikoz yüngül hipertireodizm əlamətləri – kirpiklərin inkişafdan qalması, taxikardiya, zəiflik, hiperaktiv refleks və zobla təzahür edir, lakin Grave xəstəliyindən fərqli olaraq ekzoftalmiya müşahidə edilmir. Qeyd etmək lazımdır ki, trofoblastik şişlər tərəfindən böyük miqdarda hazırlanan İXG hormonunun da tireoid-stimulyasiya edici aktivliyi vardır, lakin bu aktivlik çox zəifdir. Tireotoksik kriz paraneoplastik tireotoksikoz üçün qeyri-adi haldır. Paraneoplastik tireotoksikoz zamanı qanda triyodtironin (T3) və tiroksin (T4) səviyyəsi artır, tiroid skannerləşdirmə zamanı qalxanvari vəzi aktivliyinin diffuz olaraq artdığı müşahidə edilir. Qeyd edilən vəziyyət müvafiq şiş toxumasının cərrahi yolla götürülməsi, yaxud kimyəvi dərman terapiyası ilə müalicə edilir.

Eritrositoz

Eritrositoz qırmızı qan hüceyrələri kütləsinin mütləq artımına deyilir və kişilərdə bədən çəkisinə münasibətdə 30 ml/kg, qadınlarda isə 25 ml/kg miqdarı eritrositoz kimi qəbul edilir. Eritrositoz Wilms şişi, sarkomalar, hepatoma, serebellar hemangioblastoma, uşaqlıq leyomioması, nadir hallarda timoma və qaraciyər angiosarkoması zamanı müşahidə edilir. Eritrositozlu xəstələr başağrısından, başgicəllənmədən, qulaqlarda küy və fiziki gərginliyə dözümsüzlükdən şikayət edirlər. Xəstələr tromblaşma fenomeninə meylli olurlar. Eritrositozun tezliyi şişin növündən asılıdır və serebellar hemangioblastomalı xəstələrin 25%-ə qədərində, hepatomalı xəstələrin 5-10%-də, böyrək xərçəngli xəstələrin 1-5%-də müşahidə edilir.

Eritrositozun baş verməsində bir sıra mexanizmlər rol oynaya bilər: şiş toxuması

tərəfindən hazırlanan eritropoietin, eritropoietinəbənzər substansiyalar, şiş hesabına stimulyasiya nəticəsində (o cümlədən kütlə effekti sayəsində) böyrək toxumasından eritropoietin hasilinin artması, eritropoezin eritropoietindən kənar mexanizmlərlə stimulyasiyası və s. hesabına. Bir qayda olaraq, paraneoplastik sindrom kimi ortaya çıxan eritropoez şişə qarşı aparılan uğurlu müalicədən sonra aradan götürülür.

Əgər kişilərdə hematokrit 54%-dən, qadınlarda isə 47%-dən yuxarıdırsa, güman edilə bilən onkoloji xəstəliklər də nəzərə alınmaqla səbəb ciddi araşdırılmalıdır. Radioimmun analizlə qan plazmasında eritropoietinin təyini həqiqi polisitemiya (*polycythemia vera*) ilə ikincili polisitemiyanı diferensiasiya etməyə imkan verir. Bir qayda olaraq, ikincili polisitemiya zamanı leykosit və trombosit sayı normal, amma birincili polisitemiya zamanı yüksəlmiş olurlar. Onkoloji xəstəliklər zamanı leykositlər nadir hallarda yüksəlir, yüksəldikdə isə yanaşı mövcud olan digər iltihabi-infeksion səbəblərdən olur. Eyni zamanda leykosit mənşəli qələvi-fosfataza həqiqi polisitemiya zamanı yüksəlir, lakin onkoloji xəstəliyin səbəb olduğu ikincili polisitemiya zamanı yanaşı infeksion proseslər mövcud deyilsə bu, müşahidə edilmir.

Əgər xəstəyə planlı cərrahi əməliyyat nəzərdə tutulursa (radikal, yaxud palliativ) hematokrit 46%-dən aşağı salınmalıdır ki, normal serebral qan axını yaxşılaşsın, çünki hematokrit yüksək olduqda beyin qan dövranı pozulur. İnkurabel xəstələrdə simptomatik yaxşılaşmanın əldə edilməsini təmin etmək üçün flebotomiya, yaxud flebopunktura ilə qan buraxılmasına ehtiyac yarana bilir.

METABOLİK SİNDROMLAR

Hiperkalsemiya

Bədxassəli şişi olan xəstələrdə hiperkalsemiya nisbətən çox müşahidə edilən vəziyyətdir. Onkoloji xəstəliklərdə hiperkalsemiya iki mexanizmlə inkişaf edə bilir: sümüklərə metastaz hesabına osteoklastik-osteolitik proses nəticəsində və humoral mexanizmlə (həqiqi paraneoplastik effekt).

Ən çox hiperkalsemiyanın müşahidə edildiyi onkoloji xəstəliklərdən biri süd vəzisi xərçəngidir və müvafiq xəstələrin 10-15%-də xəstəliyin gedişatının müəyyən mərhələsində hiperkalsemiya aşkar edilir. Belə xəstələrin çoxunda hiperkalsemiyadan əvvəl sümüklərdə metastaz aşkar edilir. Sümüklərə metastazla əlaqədar olmayan hiperkalsemiya ən çox ağciyər xərçəngi (xüsusilə yastı hüceyrəli xərçəng) zamanı müşahidə edilir. Başboyun, böyrək, yumurtalıq, uşaqlıq boynu, qaraciyər və mədəaltı vəzi şişlərində də humoral mexanizmlə hiperkalsemiya inkişaf edə bilir. Humoral mexanizmlə inkişaf edən hiperkalsemiya şiş toxuması tərəfindən hasil edilən bir sıra hormonların, hormonabənzər substansiyaların, prostoqlandinlərin və çox güman ki, hələ də müəyyən edilməmiş maddələrin sayəsində inkişaf edir. Bu hormon aktivliyinə malik amillər qrupuna, həmçinin şiş inkişaf faktoru, interleykin-6 və şiş nekroz faktoru da daxildir. Məlumdur ki, bəzi şişlər bioloji olaraq parathormonabənzər polipeptidlər produksiya edirlər. Məsələn, ağciyər xərçəngi 16.000 kD ağırlığında (parathormondan iki dəvə ağır) protein hasil edir və bu, bir çox xüsusiyyətlərinə görə təbii parathormona bənzəyir. Qeyd edilən polipeptid parathormon reseptoru ilə birləşir və bu da öz növbəsində klinik olaraq, hiperkalsemiyanın baş verməsinə səbəb olur.

Paraneoplastik hiperkalsemiya qan plazmasında kalsium, fosfor səviyyəsinin yüksəlməsi, sidikdə kalsium, fosfor və siklik adenozin monofosfat konsentrasiyasının artması ilə səciyyələnir. Onkoloji xəstəliklə əlaqəli hiperkalsemiyanın klinik gedişatı birincili hiperparatireoidizmlə müqayisədə daha sürətlidir. Süd vəzisi xərçəngi nadir hallarda parathormonabənzər substansiyalar hasil etdiyinə görə, hiperkalsemiyalı müvafiq xəstələrdə sümüklərdə metastaz aşkar edilməzsə bi-

rincili hiperparatireoidizm baxımından xəstə hərtərəfli müayinə edilməlidir.

Hipoqlikemiya

Mədəaltı vəzinin β-hüceyrələrindən inkişaf edən şişlərdən – insulinomadan fərqli olaraq, onkoloji xəstələrdə humoral mənşəli hipoqlikemiya nadir hallarda müşahidə edilir. Şişlə əlaqəli qeyri-pankreas mənşəli hipoqlikemiyalar əsasən hepatomalar və peritonarxası şişlər (fibrosarkomalar, mezotelioma və s.) zamanı müşahidə edilir. Sindromun klinik təzahürü ac qalarkən və gecələr yaddaş zəifləməsi, yuxuculluq, huşun itməsi, letargiya, hətta komadan ibarətdir. Neyropsixiatrik pozğunluqlar yavaş-yavaş dərinləşir və müntəzəm qəbul edilən şirin içkilər və qida simptomokompleksin dərinləşməsinin qarşısını ala bilir.

Paraneoplastik hiporqlikemiyanın mexanizmi tam aydın olmasa da bir sıra hallarda şiş toxumasının insulin aktivliyinə malik substansiyalar hazırladığı aşkar edilir. Şiş toxumasının radikal götürülməsi hipoqlikemiyanı aradan götürsə də, şişin residiv verməsi hipoqlikemiyanın yenidən baş qaldırmasına rəvac verir. Paraneoplastik hipoqlikemiyanın mümkün mexanizmlərindən biri də şiş toxuması tərəfindən qlükozanın çox utilizasiyasıdır. Qeyd etmək lazımdır ki, əksər hallarda paraneoplastik hipoqlikemiya şiş prosesinin gecikmiş dövrlərində ortaya çıxır və ona görə də palliasiyanı təmin etmək mümkün olmur. Qlükoza infuziyası, qlükokortikoidlər, antihipertenziv preparat olan diazoksid simptomatik məqsədlə istifadə edilir və müxtəlif dərəcəli effekt əldə etmək olur.

QASTROİNTESTİNAL HORMONAL SİNDROMLAR

Qastrointestinal sistem üzvlərində normada hasil edilən hormonlar bəzi spesifik şişlər tərəfindən produksiya edilə və müvafiq hormonun fizioloji xüsusiyyətlərindən irəli gələn endokrinoloji pozğunluqlar ortaya çıxara bilir. Bəzi hallarda qeyd edilən şişlərin kütlə effekti ortaya çıxmamışdan xeyli qabaq məhz endokrinoloji əlamətləri təzahür edir. Beləliklə, qastrointestinal hormonal sindromlar dedikdə aşağıdakı sindromlar nəzərdə tutulur. Burada fəslin mövzusuna uyğun olaraq müvafiq sindromlar barədə qısaca məlumat veriləcək, onlarla hərtərəfli tanışlıq üçün müvafiq ədəbiyyatlara müraciət edilə bilər.

Zollinger-Ellison sindromu

Zollinger-Ellison sindromu şiş hüceyrələri tərəfindən həddən ziyadə qastrin hormonunun hasil edilməsi nəticəsində ortaya çıxır. Qeyd edilən sindrom onikibarmaq bağırsağın soğanaqdan distal hissələrində və acı bağırsağın proksimalında konservativ müalicəyə çətin tabe olan peptik xora, yaxud xoraların inkişafı ilə səciyyələnir. Xora daha effektiv şəkildə H2-reseptor blokatorları ilə müalicə edilə bilir. Bir sıra hallarda gastrin hazırlayan şiş müəyyənləşdirilərək (qastrinoma ən çox *qastrinoma üçbucağı* adlandırılan nahiyədə inkişaf edir) radikal cərrahi əməliyyatla uğurlu müalicə təmin edilə bilir.

Hipoqlikemiya sindromu

Hipoqlikemiya sindromu mədəaltı vəzinin β-hüceyrələrindən inkişaf edən şiş – insulinoma zamanı ortaya çıxır. Yuxarıda qeyd edildiyi kimi, əsas klinik təzahürləri neyropsixiatrik pozğunluqlarla səciyyələnir. Effektiv müalicəsi insulinoma ocağını tapıb enukleasiya, yaxud rezeksiya ilə götürməkdən ibarətdir. Şiş inrezektabel olduqda palliasiya məqsədilə streptozocin verilə bilir. Qeyri-diuretik tiazidlərdən olan diazoksid qan plazmazında qlükoza səviyyəsini yüksəldə bilir.

Hiperqlikemik-dəri sindromu

Hiperqlikemik-dəri sindromu nadir hallarda rast gəlinən sindrom olub, mədəaltı vəzinin α-hüceyrələrindən inkişaf edən şişlər – qlükaqonomalar zamanı müşahidə edilir. Qeyd edilən sindrom zamanı xəstədə xarakterik səpgilər (nekrolitik miqrasiya edən erite-

ma) və mülayim şəkərli diabet müşahidə edilir. Bu, eyni zamanda 4D sindromu (diabet, dermatoz, diareya, demensiya) da adlanır.

Verner-Morrison sindromu

Verner-Morrison sindromu profuz su şəklində diareya, hipokalemiya və axlorhidriya ilə səciyyələnən sindromdur. Sindromun əmələ gəlməsinə səbəb vazointestinal peptid hazırlayan şişlər (VİPoma, feoxromositoma ,nadir hallarda ağciyər xərçəngi) tərəfindən artıq miqdarda adı çəkilən hormonun hasil edilərək qana buraxılmasıdır. Bu sindrom həmçinin ədəbiyyatlarda pankreatik xolera, yaxud WDHA (Watery Diarrhea, Hipokalemia, Achlorhydria) sindromu da adlandırılır.

Xəstəliyin həlledici müalicəsi vazointestinal peptid hazırlayann şişi aşkar edib cərrahi yolla götürməkdir. Simptomatik olaraq diareyanın aradan götürülməsində somatostatin, prednizolon və qeyri-stereoid iltihabəleyhinə preparatlar bəzi hallarda səmərə nümayiş etdirə bilirlər. Şiş prosesinin kiçildilməsində, beləliklə də sindromun klinik təzahürlərinin söndürülməsində streptozocin də effektiv ola bilir.

Karsinoid sindromu

Karsinoid sindromunun klinik təzahürü müşayiət etdiyi karsinoid şişin lokalizasiyasından, argirofil, yaxud argentaffin olmasından asılı olaraq çox dəyişkəndir. Ürəkdöyünmə, sifətin qızarması, diareya, abdominal sancılar və təngnəfəsliklə səciyyələnən klassik karsinoid sindromu əsasən qaraciyərə metastaz vermiş ileal karsinoidlər zamanı müşahidə edilir. Karsinoid sindromunun inkişafına səbəb olan amil karsinoid şiş hüceyrələri tərəfindən hasil edilən serotonin, kinin, histamin və prostoqlandin kimi substansiyalardır. Serotonin metaboliti olan 5-hidroksiindolasetat turşusunun sidikdə normadan artıq ekskresiyası karsinoid şişləri üçün çox əhəmyyətli markerdir.

Sindromun yaranmasının əsas səbəbi qaraciyərdə inkişaf etmiş metastazlar olduğu üçün birincili şişin cərrahi yolla götürülməsi sindromun aradan götürülməsi baxımından səmərə vermir. Methisergide və cyproheptadine abdominal sancıları aradan götürə bilir. Karsinoid sindromunu aradan götürmək məqsədilə aparılan kimyəvi dərman müalicəsi, xüsusilə, metastatik prosesə qarşı streptozocin məhdud effekt nümayiş etdirə bilir. Somatostatin analoqu olan oktreotid bədxassəli karsinoid sindromunun aradan götürülməsində effekt verə bilir.

HEMATOLOJİ SİNDROMLAR

Eritrosit pozğunluqları

Paraneoplastik eritrositozdan sonra onkoloji xəstəliklərdə ən çox rast gəlinən eritrositlə bağlı pozğunluqlardan biri də yüngül, yaxud mülayim anemiyadır. Anemiya onkoloji xəstələrdə (şiş ocağından qanitirən xəstələr istisna olmaqla) xronik xəstəlik anemiyası və mieloftizik anemiya şəklində təzahür edir. Xronik xəstəlik anemiyası adətən normoxrom, normositik tərz nümayiş etdirir. Qan plazmasının dəmir bağlama qabiliyyətinin azalması, dəmir azlığı və ferritinin artması ilə birlikdə hipoxromiya nadir hallarda görünür. Sümük iliyi analizi zamanı makrofaqlarda hemosiderinin artması müşahidə edilir. Onkoloji xəstələrdə görünən xronik anemiyanın dəqiq səbəbi bəlli olmasa da, güman edilir ki, bu, eritrositlərin ömrünün qısalması, sümük iliyinin anemiyaya reaksiyasının pozulması və dəmirin makrofaqlardan azad olunması prosesindəki pozğunluqlarla əlaqəlidir.

Mieloftizik anemiya şiş prosesinin birbaşa sümük iliyinə infiltrasiya etməsi ilə əlaqədar inkişaf edir. Qeyd edilməlidir ki, bədxassəli şiş prosesinin sümük iliyinə infiltrasiyası olan xəstələrdə hər zaman sümük iliyi biopsiyasında müvafiq şiş hüceyrələri aşkar edilmir.

Qeyd etmək lazımdır ki, dəmir və digər qida maddələrinin çatışmazlığı hər iki növ anemiyanı ağırlaşdıra və onların morfologiyasını dəyişdirə bilər. Ekzogen eritropoietin təyini anemiyanı aradan götürə və bunun

nəticəsində xəstələrin həyat keyfiyyətlərini dəyişə bilir.

Bəzən limfoma və xronik limfositar leykemiya zamanı anticisimlərin yaratdığı hemolitik anemiya şəklində eritrosit pozğunluğu da müşahidə edilir. Qeyd edilən pozğunluq nadir hallarda solid şişlər (yumurtalıq xərçəngi) və metastatik mədə xərçəngi zamanı da müşahidə edilir.

Leykosit pozğunluqları

Bədxassəli şişi olan xəstələrdə ağ qan hüceyrələrinin, xüsusilə neytrofil sayının yüksəlməsi ilə təzahür edən leykemoid qan reaksiyası inkişaf edə bilir. Bəzi hallarda qanda yetişməmiş hüceyrələr o dərəcədə artır ki, vəziyyət leykemik prosesi xatırladır. Baxmayaraq ki, leykemoid reaksiya bir çox bədxassəli şişlər zamanı təzahür edə bilir, o, ən çox peritonarxası şişlər, süd vəzisi, mədə və ağciyər xərçəngi zamanı müşahidə edilir. Leykemoid reaksiyanın yaranmasına səbəb olan amil şiş tərəfindən hazırlananan koloniya-stimuləedici faktordur. Bu morfoloji şəklə malik kəskin leykemiya üçün xarakterik marker olan Auer cisimcikləri paraneoplastik leykemoid reaksiya zamanı tapılmır.

Baxmayaraq ki, bir sıra bədxassəli şişlər zamanı eozinofiliya görünür, bu, ən çox Hodgkin xəstəliyi və ağciyər xərçəngi zamanı müşahidə edilir (xəstələrin, təxminən 1%-dən az qismində). Paraneoplastik eozinofiliyanın dəqiq mexanizmi müəyyənləşdirilməmiş qalsa da, bunun şiş nekrozu ilə əlaqəli ortaya çıxdığı güman edilir. Monositoz bir sıra bədxassəli şişlər zamanı, xüsusilə mədə, süd vəzisi, yumurtalıq xərçəngi və bədxassəli melanoma zamanı müşahidə edilə bilir.

Trombosit pozğunluqları

Trombositoz (trombosit sayının 400 000/ mm^3-dən yüksək qiyməti) bir sıra bədxassəli şişlər - xüsusilə ağciyər xərçəngi, Hodgkin xəstəliyi, mieloproliferativ pozğunluqlar zamanı müşahidə edilir. Trombositoz şiş prosesi sümük iliyinə infiltrasiya etmədən inkişaf edir və şiş radikal olaraq eradikasiya edildikdən sonra trombosit sayı normaya düşür. Şişə qarşı aparılan müalicə zamanı trombosit sayının dəyişməsi daha çox Hodgkin limfoması zamanı müşahidə edilir və xəstəliyin aktivliyi barədə həssas göstərici kimi çıxış edir. Paraneoplastik trombositoz tromboz tezliyini yüksəltmədiyinə görə, trombosit sayının azaldılması üçün əlavə cəhdlərin edilməsinə ehtiyac olmur.

Trombositopeniya da onkoloji xəstəliklər zamanı tez-tez meşahidə edilən haldır. Trombositopeniya, adətən, bədxassəli şişin ağırlaşması (disseminasiya olmuş damardaxili koaqulayasiya, sümük iliyi invaziyası) ilə, yaxud aparılan spesifik müalicə ilə əlaqədar ortaya çıxır.

Laxtalanma pozğunluqları

Onkoloji xəstələrdə laxtalanma pozğunluğunun klinik və laborator təzahürləri olduqca çox rast gəlinən haldır. Bu pozğunluqlar tromboz fenomenindən tutmuş istifadə koaqulopatiyasına qədər dəyişə bilər. Bədxassəli şişlə əlaqəli hiperkoaqulyasiyanın zahirən təzahür edən formalarından biri mədəaltı vəzi xərçəngi zamanı müşahidə edilən *miqrasiya edən səthi tromboflebitdir* (*Trousseau sindromu*). Bəzi hallarda səbəbi izah edilə bilməyən tromboflebit, yaxud pulmonar emboliya hələ aşkar edilməmiş bədxassəli şişin ilk təzahürü olur. Qeyri-bakterial trombotik endokardit də müşahidə edilən təzahürlər arasındadır. Bəzən də həddən artıq fibrinoliz, yaxud hemorragiya klinik şəkildə dominant olur.

Laxtalanma pozğunluğu ilə bədxassəli şiş arasındakı dəqiq əlaqələr müəyyənləşdirilməmişdir. Bəzi bədxassəli şişlər, xüsusilə selik hazırlayan adenokarsinomalar laxtalanma sistemini aktivləşdirən tromboplastik maddələr hazırlayırlar. Buna əlavə olaraq, şiş hüceyrələri X faktoru fəallaşdırma qabiliyyəti olan proteinlərə malikdirlər. Bunlarla yanaşı, şiş hüceyrələri tərəfindən fibrino-

lizin aktivləşməsi də təsdiq edilmişdir.

Bədxassəli şişlər zamanı, xüsusilə metastaz vermiş hallarda xronik subklinik disseminasiya olmuş damardaxili laxtalanma hədsiz çox təsadüf edilən vəziyyətdir. Belə xəstələr laxtalanma baxımından asimptomatik olduqları üçün xüsusi müalicənin aparılmasını tələb etmirlər. Simptomatik tromboz ağırlaşmaları zamanı heparinlə, yaxud varfarinlə aparılan müalicə problemi kontrol edə bilir. Kəskin disseminasiya olmuş damardaxili laxtalanma sindromu təcili olaraq, tək, yaxud heparinlə birlikdə laxtalanma faktorlarının köçürülməsini tələb edir. Nəhayət, prosesin kökündə duran bədxassəli şişin eradikasiyası paraneoplastik laxtalanma pozğunluqlarının müalicəsində əhəmiyyətli ola bilir.

DƏRİ VƏ BİRLƏŞDİRİCİ TOXUMA SİNDROMLARI

Qara akantoz

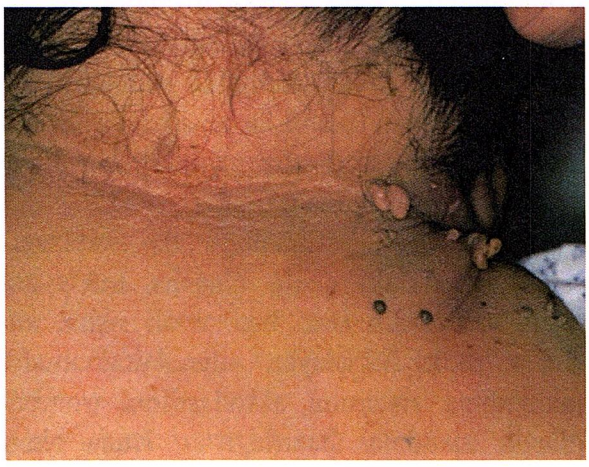
Qara akantoz (*acanthosis nigricans*) əsasən dəri büküşlərinin və aralığın verrukoz (ziyilli) və papillar şəkildə zədələnməsi ilə səciyyələnən dərinin piqmentli hiperkerotozuna deyilir (şəkil 13.1). Adətən, bu zədələnmələr simmetrik olaraq və müşahidə olunur. Qara akantoz ən çox visseral adenokarsinomalar, xüsusilə mədə xərçəngi zamanı müşahidə edilir. Qeyd edilən dəri zədələnməsi ya daxili orqanların bədxassəli şişlərindən əvvəl, ya da bədxassəli şişlərlə eyni vaxtda biruzə verir. Bədxassəli şişin uğurlu müalicəsi aparıldıqda qara akantoz tamamən reqressiya edə bilir.

İxtioz

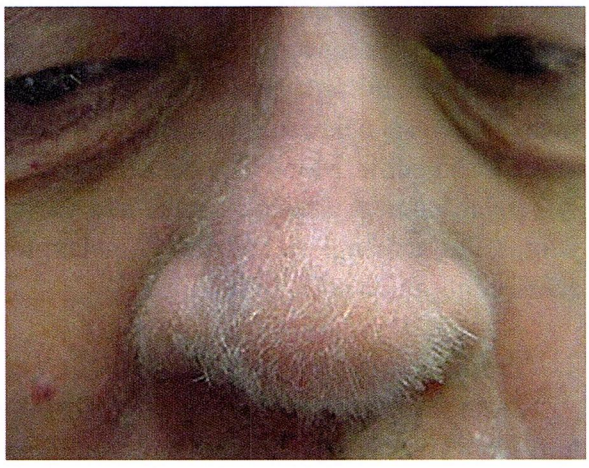
İxtioz dərinin generalizə olunmuş quruluğu və qabıqlanması ilə səciyyələnən dəri patologiyasıdır. Qeyd edilən patologiya irsi sindromlar da daxil olmaqla bir sıra səbəblərdən inkişaf edir. Yaşlı şəxslərdə ixtioz limfomaları, xüsusilə Hodgkin xəstəliyini müşayiət edə bilir.

Bədxassəli narın tüklənmə

Bədxassəli narın tüklənmə (hypertrichosis lanuginosa acquisita) nadir hallarda müşahidə edilən patoloji hal olub narın tüklərin həddən ziyadə inkişafı ilə səciyyələnən paraneoplastik sindromdur (şəkil 13.2). Bədxassəli tüklənmə ən çox ağciyər, süd vəzisi, yoğun bağırsaq, uşaqlıq, sidik kisəsi xərçəngi və limfomalar zamanı müşahidə edilir. Bədxassəli tüklənmə əksər hallarda bədxassəli şişin gecikmiş mərhələlərində biruzə versə də, bəzən bədxassəli şiş diaqnozunun qoyulmasından 2 iləddək əvvəl də təzahür edə bilir.



Şəkil 13.1. Qara akantoz (acanthosis nigricans).



Şəkil 13.2. Bədxassəli narın tüklənmə (hypertrichosis lanuginosa acquisita)

Leser-Trélat əlaməti

Leser-Trélat əlaməti qısa müddət ərzində çoxsaylı seborroik keratozların – çoxsaylı piqmentli dəri zədələnmələrinin təzahür etməsi ilə səciyyələnir (şəkil 13.3). Bu əlamət visseral bədxassəli şişlərlə əlaqədar təzahür edir. Leser-Trélat əlaməti bir çox hallarda qara akantozla birlikdə müşahidə edilir. Qeyd etmək lazımdır ki, çoxsaylı seborroik keratozlar qara akantozla birlikdə tez-tez görünə bilir. Bu müştərəklik heç də həmişə daxili orqanların bədxassəli şişinə işarə etmir. Leser-Trélat əlaməti paraneoplastik spektrin bir hissəsi kimi o vaxt düşünülür ki, o bədxassəli şiş qara akantozla müşayiət oluna bilmə xüsusiyyətinə malikdir. Qeyd etmək lazımdır ki, xoşxassəli şişlər zamanı müşahidə edilən seborroik keratozlar Leser-Trélat əlaməti meyarlarına uyğun gəlmir. Adı çəkilən əlamət yalnız xarakterik bədxassəli şişlər zamanı müşahidə edilən seborroik keratozlara şamil edilir.

Sweet sindromu

Sweet sindromu kəskin febril neytrofil dermatozudur. Dəri zədələnmələri əsasən qollarda, kürək nahiyəsində, sifətdə və boyunda təsadüf edilir və ağrılı olur (şəkil 13.4). Qeyd edilən sindrom xüsusilə orta yaşlı qadınlarda rast gəlinir. Kişilərdə, uşaqlarda və yaşlılarda da nadirən rast gəlinə bilir. Ən çox HLA B54 genetik marker daşıyıcılarında müşahidə edilir. Sweet sindromu olan şəxslərin 20%-ə qədərində yanaşı bədxassəli şiş (leykemiya, limfoma, solid şiş) mövcud olur. Digər hallarda sindromun inkişafına başqa amillər – yuxarı tənəffüs yolları infeksiyası, iltihabi bağırsaq xəstəliyi (xoralı kolit, yaxud Crohn xəstəliyi), qastrointestinal infeksiya (campilobacter), kollagen xəstəlikləri (revmatoid artrit, qırmızı qurdeşənəyi və s.), hamiləlik, vaksinasiya, bəzi dərman preparatları (azatiopirin, qeyri-stereoid iltihabəleyninə preparatlar, kotrimoksazol və digər antibiotiklər, karbamazepin və s.), immun çatışmazlıq və s. səbəb ola bilir.

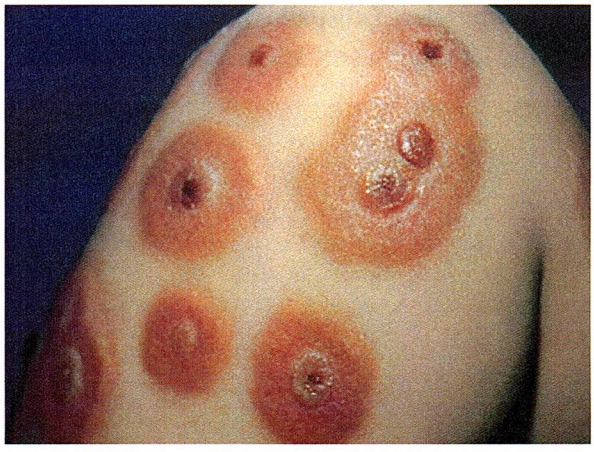
Sindromun klinik təzahürlərinin inkişafına səbəb olan amillər tam məlum olmasa da interleykin-1 (İL-1) və şiş nekroz faktorunun (TNF) əhəmiyyətli rol oynadığı təsdiq edilmişdir. Maraqlı haldır ki, sindromun kökündə duran bədxassəli şişin şişəleyhinə müalicəyə reaksiyasından asılı olmayaraq sindromun xarakterik təzahürləri olan istər qızdırma, istərsə də dəri zədələnməsi kortikostereoid terapiyasına yaxşı həssaslıq nümayiş etdirir.

Hiperpiqmentasiya

Generalizə olunmuş hiperpiqmentasiya bir çox bədxassəli şişlər zamanı, o cümlədən ağciyər, qaraciyər mədəaltı vəzi xərçəngi zamanı müşahidə edilir. Qeyd edilən sindrom müvafiq dəyişikliyə məruz qalmış nahiyə (sifət, boyun, kürək, əl arxası və s.) dərisinin



Şəkil 13.3. Leser-Trélat əlaməti (kolorektal xərçəng zamanı)



Şəkil 13.4. Sweet sindromu

rənginin diffuz tündləşməsi ilə səciyyələnir. Demək olar ki, həmişə paraneoplastik hiperpiqmentasiya yuxarıda qeyd edilən AKTH sindromu ilə müşayiət olunur. Müvafiq xəstələrdə melanositlər tərəfindən melanin hasilatını stimulyasiya edən substansiya AKTH üçün xas olan polipeptid ardıcıllığına malik iri ölçülü prekursor molekuldan ayrılır. Sindromun əsasında duran bədxassəli şiş uğurla eradikasiya edildikdə paraneoplastik hiperpiqmentasiya da keçir.

Dermatomiozit

Dermatomiozit proksimal əzələ zəifliyi və bədənin zədələnməyə məruz qalmış nahiyəsi dərisinin, xüsusilə gicgah, göz qapağı, əl falangaarası oynaq nahiyəsinin bənövşəyi eriteması (Gottron papulaları) ilə təzahür edən polimiozitdir (şəkil 13.5). Qeyd edilən patologiyanın rastgəlmə tezliyi çox aşağıdır və ildə təxminən hər 100 000 insanın birində təsadüf edilir. Dermatomiozit ümumi olaraq idiopatik iltihabi miopatiya kimi qəbul edilir. Lakin müvafiq yaşlı xəstələrin 15-30%-də adı çəkilən patologiyanın inkişafının səbəbini bədxassəli şişlər təşkil edir. Dermatomiozitli 45-75 yaşlı xəstələrdə bədxassəli şişin olma riski xüsusilə yüksəkdir. Əzələ zədələnməsi bir neçə həftədən bir neçə ayadək çəkən müddətdə simmetrik və proqressiv olaraq inkişaf edir və spontan şəkildə qeyd edilən müddətdə remissiya verə, yaxud kəskinləşə bilir.

Xəstələr əzələ ağrısından, həssaslıqdan və ödemləşmədən (xüsusilə periorbital) şikayət edirlər. Disfagiya çox müşahidə edilir və respirator əzələlər zəifləyir. Ona görə də xəstələrdə bir çox hallarda nazal requrqitasiya və bunun nəticəsi olaraq aspirasion pnevmoniya inkişaf edir. Laborator müayinələr əzələ enzimlərinin (kreatin fosfokinazanın, aldolazanın və transaminazanın) titrinin qan plazmasında və kreatininin sidikdə yüksəldiyini aşkar edir.



Şəkil 13.5. Dermatomiozitli xəstədə periorbital ödem və Gottron papulası (ox).

Əzələ biopsiyası əzələ liflərinin fokal, yaxud diffuz nekrozunu, zədələnmiş əzələ liflərinin bazofiliya ilə təzahür edən regenerativ aktivliyinin artmasını, limfosit və plazma hüceyrələrinin interstitsial və perivaskulyar infiltrasiyası ilə səciyyələnən iltihabi reaksiyanı təsdiq edir. Paraneoplastik dermatomiozitlə müşayiət edilən bədxassəli şişlər, xüsusilə mədədən, mədəaltı vəzidən, yoğun bağırsaqdan, yumurtalıqlardan, ağciyərlərdən, süd vəzilərindən inkişaf edən adenokarsinomalar və qeyri-Hodgkin limfomalarıdır.

Əvvəlki qeyd edilən paraneoplastik dəri zədələnmələri kimi, paraneoplastik dermatomiozit də onun kökündə duran bədxassəli şişlərdən əvvəl, hətta bəzən illərlə əvvəl təzahür edir. Xəstələrin çoxunda müvəqqəti olaraq kortikostereoid müalicəsindən effekt almaq olur. Dermatomiozitin inkişafına səbəb olan bədxassəli şiş uğurlu müalicə edildikdə əzələ zədələnmələri keçib gedr, lakin bir sıra hallarda bu iki patologiyanın səbəb-nəticə əlaqəsi olmur.

Hipertrofik pulmonar osteoartropatiya

Hipertrofik pulmonar osteoartropatiya asimptomatik *clubbing* (barmaqların çomaq, yaxud sancaq başı şəklində qalınlaşması) əlamətindən tutmuş kəskin periostit və poliartikulyar artritədək müxtəlif patoloji variasiyalarla təzahür edə bilər. Clubbing dırnaq yatağı kapillyar şəbəkəsində izafi kollagen depolaşması hesabına interstitsial ödem və kapillayarların özlərinin proliferasiyası nəticəsində inkişaf edir. Bu sindrom intratorakal bədxassəli şişlər, xüsusilə ağciyər xərçəngi zamanı müşahidə edilir. Baxmayaraq ki, clubbing bədxassəli proseslə əlaqəsi olmayan bir sıra patoloji proseslər (sistik fibroz, biliar sirroz, Fallot triadası, qazanılmış ürək çatışmazlığı,

bakterial endokardit, asbestoz) zamanı da müşahidə edilir, *clubbing*, *artrit*, *periostal proliferasiyanın* birlikdə təzahür etməsi əksər hallarda bədxassəli proseslər zamanı müşahidə edilir. Artikulyar əlamətlər clubbing və periostal dəyişikliklərdən əvvəl biruzə verir (şəkil 13.6). Prosesə ən çox cəlb edilmiş oynaqlar diz, baldir, dirsək, bilək, daraq-falanqa oynaqlarıdır. Oynaqlar adətən simmetrik zədələnir.

Xəstələrin əsas şikayəti müvafiq sümük və oynaqlardakı ağrılardandır. Rentgenoloji müayinə üsulları sümüklərdəki dəyişiklikləri aşkar edə bilir. Qələvi fosfataza enziminin qan plazmasındakı titri adətən normal hüdudlarda olur.

Hipertrofik pulmonar osteoartropatiya, adətən onu müşayiət edən bədxassəli şiş uğurlu müalicə edildikdə keçib gedir. Simtomatik olaraq oynaq və sümük əlamətləri salisilat və qlükokortikoidlər vasitəsilə söndürülə bilir.

NEVROLOJİ SİNDROMLAR

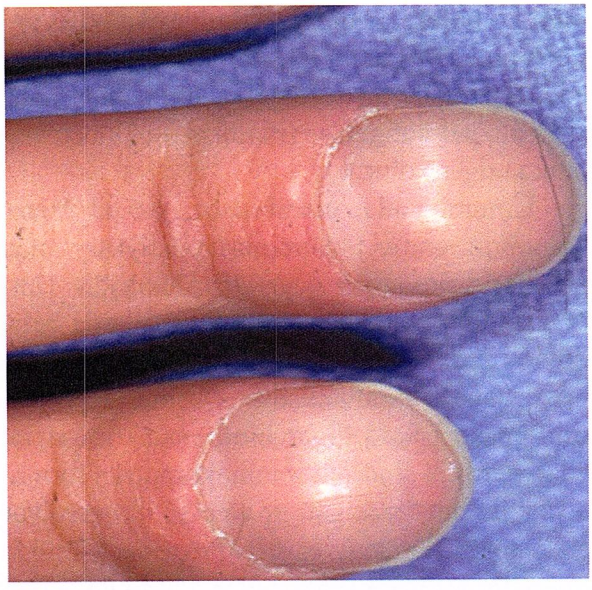
Bədxassəli şişlərin sinir sisteminə uzaq təsiri bir sıra nevropatoloji əlamətlərin təzahürünə yol açа bilər. Bu pozğunlulqarın səbəbi tam aydın olmasa da şiş toxumasında hasil edilən humoral amillərin rolunun olduğunu sübut edən etibarlı dəlillər mövcuddur.

Yarımkəskin serebellar degenerasiya

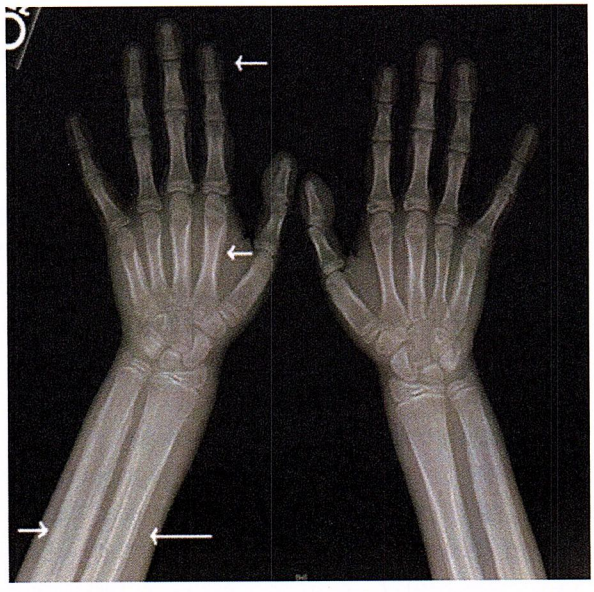
Yarımkəskin serebellar degenerasiyası olan xəstələrdə serebellar ataksia, dizartria, disfagiya və bəzən demensiya təzahür edir. Serebrospinal mayedə pleositoz və yüksək protein titri aşkar edilir, lakin bu əlamətlər diagnostik deyildir. Patoloji müayinə zamanı serebellumun kortikal degenerasiyası və Purkine hüceyrələrinin hemisferik olaraq yox olması müşahidə edilir. Sindromun səbəbi tam aydın olmasa da, bu, ən çox ağciyər xərçəngi (xüsusilə xırda-hüceyrəli), yumurtalıq xərçəngi, süd vəzisi xərçəngi və limfoma zamanı müşahidə edilir.

Eaton-Lambert sindromu

Klassik miasteniya qravis xoşxassəli və bədxassəli timoma zamanı müşahidə edilir və digər bədxassəli şişlər zamanı nadir hallarda görünür. Lakin miasteniyanın bir variantı olan yüngülləşən, yaxud *tərs miasteniya* və ya Eaton-Lambert sindromu demək olar ki, həmişə xırda hüceyrəli ağciyər xərçəngi zamanı təsadüf edilir. Bu sindrom klassik miasteniyadan bir çox xüsusiyyətlərinə görə fərqlidir.



Şəkil 13.6.A. Hipertrofik pulmonar osteoartropatiyanın klinik təzahürü.



Şəkil 13.6.B. Hipertrofik pulmonar osteoartropatiyanın rentgenoloji şəkli.

Miasteniya qravis əsasən gənc qadınlarda müşahidə edildiyi halda, Eaton-Lambert sindromu əsasən 40 yaşdan böyük kişilərdə görünür. Klassik miasteniya zamanı bulbar (göz alması) və okulyar əzələlər ən birinci cəlb edilən əzələlərdir. Lakin Eaton-Lambert sindromu zamanı əvvəlcə zəifləyən əzələlər proksimal əzələlərdir (ona görə tərs miasteniya da adlandırılır). Klassik miasteniya zamanı əzələ zəifliyi asetilxolin reseptorlarının anticisimlər hesabına blokada edilməsi nəticəsində inkişaf etdiyi halda, Eaton-Lambert sindromu zamanı motor sinir ucluqlarında asetilxolinin azad edilməsində pozgunluq yaranır. Başqa sözlə, əzələ zəifliyinin səbəbini Eaton-Lambert sindromu zamanı presinaptik, klassik miasteniya zamanı isə postsinoptik pozğunluq təşkil edir. Odur ki, klassik miasteniyadan tam fərqli olaraq, Eaton-Lambert sindromu zamanı təkrari stimullar impulsu yüngülləşdirir (yüngülləşən miasteniya adı ona görə verilmişdir). Lakin klassik miasteniyada təkrari stimullar əzələdə halsızlıq yaradır. Klassik miasteniya zamanı effekt verən antixolinesteraza preparatları Eaton-Lambert sindromu zamanı effekt nümayiş etdirə bilmir. Sonuncu sindrom zamanı bəzən quanidin səmərəli ola bilir.

Retinal degenerasiya

Bədxassəli şişlə, xüsusilə xırda hüceyrəli ağciyər xərçəngi ilə müşayiət edilən retinal degenerasıyanın səbəb olduğu progressiv korluq sindromu rast gəinə bilən paraneoplastik sindromlardandır. Paraneoplastik retinopatiyası olan xəstələrin bir hissəsində qan plazmasında istər retinal qanqliona, istərsə də şiş hüceyrələrinə reaksiya verə bilən İgG aşkar edilə bilir ki, bu da retinal degenerasiyanın autoimmun mexanizmlə inkişaf etdiyini düşünməyə əsas verir.

Karsinomatoz neyropatiyalar

Motor, sensor və qarışıq neyropatiyalar bədxassəli şişi olan xəstələrdə ən çox təsadüf edilən nevroloji pozğunluqlardandır. Mülayim, simmetrik, sensor periferik neyropatiyalar şəklində təzahür edən bu sindrom, əksər hallarda gecikmiş mərhələli bədxassəli şişlər zamanı müşahidə edilir. Qeyd edilən nevroloji pozğunluğun bədxassəli şiş prosesi hesabına ümumi zəifləmənin (daha doğrusu üzülmənin) nəticəsi, yoxsa bədxassəli şişin ayrıca bir paraneoplastik effekti olduğunu aydınlaşdırmaq üçün xüsusi tədqiqat işinin aparılmasına ehtiyac vardır.

RENAL SİNDROMLAR

Bədxassəli şişin uzaq effekti müxtəlif mexanizmlərlə böyrək disfunksiyalarının ortaya çıxmasına səbəb ola bilir. Bədxassəli şişlə əlaqəli hiperkalsemiya və hiperurikemiya kimi metabolik pozğunluqlar böyrəyi zədələnməyə məruz qoya bilər. Çoxsaylı mielomalı və Bence Jones proteinuriyalı xəstələr böyrək disfunksiyası üçün ən yüksək riskli xəstələrdir və müvafiq hallarda böyrək amiloidozu (renal amiloidoz) nəticəsində zədələnməyə məruz qalır. Glomerulyar zədələnmə ekstensiv proteinuriya nəticəsində bir çox bədxassəli şişlər zamanı, xüsusilə süd vəzisi, yoğun bağırsaq və ağciyər xərçəndi zamanı müşahidə edilə bilir. Bir sıra hallarda nefrotik sindrom ortaya çıxır. Patohistoloji müayinə zamanı, əksər hallarda membranoz, yaxud membranoproliferativ qloremurulopatiya müşahidə edilir ki, bunlar da immun komplekslərin qlomerulyar membran üzərində depolaşması ilə əlaqədardır. Bu immun komplekslər qanda sirkulyasiya edən antigen-anticisim kompleksilərilə əlaqəli təzahür edir. Bəzi hallarda qeyd edilən antigenlər məhz şişlə əlaqəli antigenlər (məsələn karsinoembrionik antigen) olur.

Ümumiyyətlə, membranoz, yaxud membranoproliferativ qloremurulopatiyası olan xəstələrin proqnozu qeyri-qənaətbəxşdir. Hətta şişin tam eradikasiya edildiyi hallarda belə, böyrək zədələnməsinin remissiya verməsi hadisəsi qeydə alınmamışdır. Əksinə, Hodgkin limfoması, yaxud digər limfomaları müşayiət edən nefrotik sindrom immunkompleks formasiyası ilə müştərək getmir və cüzi qlomerulyar zədələnmə nümayiş etdirir. Prosesin əsasında duran limfoma uğurla müalicə edildikdə dərhal böyrək disfunksiyası remissiya əldə edilir.

14. BƏDXASSƏLİ ŞİŞLƏRİN PROFİLAKTİKASI VƏ SKRİNİNQ

Əvvəlki fəsillərdə qeyd edildiyi kimi, bədxassəli şişlərin yaranmasında rol oynayan əksər kanserogen amillər xarici mühit faktorlarıdır və qeyd edilən amillərin əksəriyyəti insan fəaliyyətinin nəticəsi kimi ortaya çıxmış, yaxud intensivləşmişdir. İnsan fəaliyyəti genişləndikcə, istehsal sahələri şəbəkələndikcə və sənayeləşmə artdıqca qeyd edilən amillərin spektrinin və intensivliyinin artmasını gözləmək məntiqlidir. Bütün bunlar o deməkdir ki, kanserogen amillərlə kontakt bizim həyatımızın ayrılmaz tərkib hissəsidir, başqa sözlə, bəşəriyyət həmişə kanserogen amillərin intensiv olduğu mühitdə yaşamaq məcburiyyətindədir. Odur ki, bədxassəli şişlərin yayılması, onları əmələ gətirən amillər barədə geniş maariflənmə işləri aparılmalıdır ki, insanlar kanserogen amillərlə kontaktın intensivliyini müəyyən qədər azaltmağa nail ola bilsinlər. Müvafiq hesablamalarla müəyyən edilmişdir ki, bədxassəli şişlərin yaranmasında məsuliyyətin 80%-ə qədəri xarici mühit amillərinin üzərinə düşür və bunların da əksəriyyəti həyat tərzi ilə əlaqədardır. Müəyyən edilmişdir ki, bu istiqamətdə verilən tövsiyələrə riayət etməklə, bədxassəli şişin yaranma riskini təxminən 50% azaltmaq mümkündür.

Əvvəlki fəsillərdə qeyd etdiyimiz kimi, xarici mühitin kanserogen amilləri bədxassəli şişi qısa müddət ərzində əmələ gətirmə potensialına malik deyildir. Başqa sözlə, ekzogen kanserogen amillərin təsiri ilə bədxassəli şişin aşkar təzahürü arasında 20-30 il vaxt keçir. Kanserogen amillər əvvəlcə xronik fon xəstəliyi yaradır, sonra bu xroniki xəstəlik zonasında metaplaziya ocağı inkişaf edir və nəhayət metaplaziya ocağı displaziyaya məruz qalaraq bədxassəli şişin yaranmasının başlanğıcını qoyur. Odur ki, səhiyyə təşkilatçıları, həkimlər bu məsələlərin də qayğısına qalmalıdırlar ki, xərçəngönü xəstəlik dövründə xəstələr aşkar edilə bilsinlər və adekvat tədbirlərlə bədxassəli şişə aparan yoldan proses geri döndərilə bilsin.

Beləliklə, bədxassəli şişlərin profilaktikasının təşkil edilməsi səhiyyə təşkilatçıları və mütəxəssislər qarşısında duran ən akual məsələlərdən biridir. Bədxassəli şişlərin tezliyinin azaldılması baxımından aparılan profilaktika tədbirləri üç növə ayrılır: birincili profilaktika, ikincili profilaktika və üçüncülü profilaktika.

Birincili profilaktika zamanı kanserogen amillərin təsirinə məruz qalmanın məhdudlaşdırması (kanserogenlə kontaktın, kanserogen faktorların intensivliyinin və ekstensivliyinin azaldılması) və insanların qeyd edilən amillərə rezistentliyinin artırılması (vaksinasiya, preventiv dərman təyini) nəzərdə tutulur. Birincili profilaktika səhiyyə təşkilatçılarından, müvafiq mütəxəssislərdən başqa digər dövlət qurumlarından da asılı olan bir məsələdir. Belə ki, müəyyən kanserogen amillərlə kontaktın azaldılması məqsədilə mütəxəssislər tərəfindən maarifləndirmə işləri aparıla, yaxud insanların kanserogen amillərə qarşı rezistentliyini artırmaq üçün müvafiq kompaniyalar keçirilə bilər. Lakin bu amillərin intensivliyinin, yaxud ekstensivliyinin azaldılması həkim-mütəxəssislərin və səhiyyə təşkilatçılarının fəaliyyəti çərçivəsində deyildir. Məsələn, atmosferdə benzpiren konsentrasiyasının yüksək olması ağciyər xərçənginin yaranması üçün ciddi amildir. Yaxud atmosferdə ozon təbəqəsinin seyrəlməsi ultrabənövşəyi şüaların daha kanserogen fraksiyalarının yer kürəsi səthinə gəlib çatmasına imkan yaradır. Lakin istər atmosferdə benzpiren konsentrasiyasının azaldılması, istərsə də ozon təbəqəsinin seyrəlməsinin qarşısının alınması səhiyyə təşkilatçılarının fəaliyyəti, səlahiyyəti və potensialı daxilində deyildir. Analoji olaraq, kənd təsərrüfatında nitratların gübrə kimi istifadə edilməməsi, yax-

ud normadan artıq istifadə edilməməsi barədə tədbirlərin təşkili və icrası digər dövlət qurumlarının səlahiyyəti və fəaliyyəti daxilindədir.

Qeyd etmək lazımdır ki, birincili profilaktika tədbirləri tətbiq edilməmişdən əvvəl müvafiq kanserogen amillərin intensivliyi, ekstensivliyi və onların hər hansı bədxassəli şişin inkişafı üçün nə dərəcədə risk yaratması müvafiq epidemioloji tədqiqatlarla araşdırılmalı və risk əhəmiyyətli olarsa o halda birincili profilaktika tətbiq edilməlidir.

Səhiyyə təşkilatçılarından asılı olan birincili profilaktika tədbirlərinə hepatit B və C viruslarına qarşı sanitar-gigiyenik tələblərə nə dərəcədə adekvat riayət olunmasına nəzarəti misal göstərmək olar. Müəyyən xidmət sahələrində – tibb müəssisələrində, stomatoloji kabinetlərdə, gözəllik salonlarında, bərbərxanalarda sanitar-gigiyenik tələblərə düzgün riayət olunmama qeyd edilən virusların əhali arasında geniş yayılmasına imkan yaradan səbəbdir. Bu işlər qaraciyər sirrozunun yayılmasını azalda bildiyi kimi, hepatosellular xərçəngin rastgəlmə tezliyini də aşağı salmağa qadirdir.

Səhiyyə təşkilatçıları, həmçinin mütəxəssislər tərəfindən əhalinin kanserogen amillərdən uzaq durmaları baxımından maarifləndirilməsini təşkil edə bilər. Məsələn, əhali maarifləndirilə bilər ki, bədxassəli şişlərdən ölüm hadisələrinin 30-35%-i məhz siqaretin payına düşür. Siqaretəleyhinə kampaniyanın uşaq və yeniyetmələr arasında aparılması xüsusilə vacibdir, cünki siqaret çəkməyə nə qədər erkən yaş dövrlərindən başlanılarsa, bədxassəli şişə tutulma riski də bir o qədər yüksək olur. Yaxud mütəxəssislər əhalini maarifləndirilə bilər ki, tərəvəzlərdə nitratların yol verilən həddən çox olması mədə turşuluğu az olan şəxslər üçün mədə xərçəngi baxımından təhlükəlidir. Odur ki, müvafiq şəxslərə məsləhət görülə bilər ki, tərəvəzlərdə nitrat konsentrasiyasını azaltmaq üçün xörəyə, yaxud salata atılmamışdan əvvəl tərəvəz nisbətən kiçik ölçüdə doğranıb 20-30 dəqiqə suda saxlanılsın. Qeyd edilən müddətdə suda saxlandıqda tərəvəzin tərkibindəki nitratların böyük bir hissəsi diffuziya edərək suya çıxa bilir. Müvafiq şəxslərə həm də nitritlərdən uzaq durmaları üçün kolbasa-sosiska məhsullarının az istifadə edilməsi tövsiyə edilə bilər.

Ekzogen kanserogenlərin bir hissəsi orqanizmə qida ilə daxil olduqlarına görə, dietanın sağlam qurulmaması bir çox bədxassəli şişlərin inkişaf riskini artırmağa qadirdir. Qida rasionunda bitki mənşəli qidaların çatışmazlığı bir çox antioksidant aktivliyi olan vitaminlərin (B qrupundan olan bəzi vitaminlərin, C, E, A,) və mikroelementlərin (Mn, Zn, Se), antioksidantların (karotenlərin, flavonoidlərin və s.) defisiti səbəbindən bütün bədxassəli şişlərin yaranmasına imkan yaradır. Çünki orqanizmin antioksidantlarla adekvat təchizatı DNT-ni zədələmə potensialı olan üzvi radikalların neytrallaşmasını təmin edə bilir, əks təqdirdə isə DNT zədələnməsinə, mutasiyaya və kanserogenezə şərait yaranır. Yoğun bağırsaq xərçənginin yaranmasına qarşı müstəsna əhəmiyyətli qoruyucu amillərə folatlar və selluloza aiddir. Orqanizm üçün hər iki kimyəvi birləşmənin mənbəyi bitki qidalarıdır. Heyvani qidaların defisiti protein disbalansı səbəbindən bir çox bədxassəli şişlərin (qida borusu xərçəngi, hepatosellular xərçəng və s.) yaranmasında əhəmiyyətli rol oynadığı kimi, qida rasionunda onların çox olması da bəzi bədxassəli şişlərin, xüsusilə yoğun bağırsaq və süd vəzisi xərçənginin yaranması üçün risk yaradır. Süd vəzisi xərçənginin yaranmasında heyvani qidaların rolu xolesterinin orqanizmə çox daxil olması ilə əlaqədardır. Ətin bişirilməsi zamanı heterotsiklik aminlər əmələ gəlir və qeyd edilən kimyəvi birləşmə yoğun bağırsaq selikli qişası üçün kanserogen aktivliyə malikdir. Eyni zamanda, heyvani qidalarla orqanizmə xolesterinin çox daxil olması son nəticədə nəcisin tərkibində ikincili öd turşularının konsentrasiyasını artırır və ikincili öd turşuları da öz növbəsində yoğun bağırsaq epiteli üçün potensial kanserogen-

lərdir. Beləliklə sağlam, balanslaşdırılmış qidalanma bir çox bədxassəli şişlərin riskini azaltma baxımından çox əhəmiyyətlidir.

Süd vəzisi xərçənginin azaldılması baxımından əhəmiyyətli birincili profilaktika tədbirlərinə ailə həyatını çox gecikdirmədən qurma, uşaqları 30 yaşından tez dünyaya gətirmə, abortların sayının az, doğuşların sayının çox olması, südvermə dövrünü sonadək çatdırma və s. kimi reproduktiv amillər aiddir. Gənc qadınlar arasında çox təsadüf edilən uşaqlıq boynu xərçənginin tezliyinin azaldılmasında əhəmiyyətli olan birincili profilaktika tədbirlərinə ailə həyatı qurma, multipartnyorluqdan uzaq durma, partnyorda HPV virusunun olmasına əminlik olmadıqda prezervativlərdən istifadə etmə və s. kimi tədbirlər aid edilə bilər.

Uşaqlıq boynu xərçənginin yaranmasının əsasında xəstələrin 70%-də HPV virusunun 16 və 18 ştammları (HPV-16 və HPV-18) səbəbkar olduğu üçün müvafiq xərçəngin riskini və tezliyini azaltmaq məqsədilə son illər müvafiq viruslara qarşı vaksin (Gardasil) inkişaf etdirilmiş və hazırda klinik praktikada geniş tətbiq edilməkdədir. Gardasil vaksini həmçinin genital papillomaların 90% hallarda səbəbini təşkil edən HPV-6 və HPV-11 ştammlarını da hədəfə götürür. Qeyd edilən viruslara yoluxma cinsi yolla baş tutduğuna görə müvafiq vaksinasiya cinsi həyata başlamamışdan əvvəl (9-26 yaşlar arasında) aparılır. Amerika Pediatriya Akademiyası tövsiyə edir ki, Gardasil vaksinasiyası üçün optimal yaş 11-12-dir. Əgər bu yaşlarda vaksinasiya aparılmamışdırsa 13-26 yaş arasında da aparıla bilər. Vaksinasiya ilk vurulduğu andan 2 və 6 ay sonra təkrarlanmaq şərtilə 3 dəfədə aparılır və əzələ daxili təyin edilir.

Birincili profilaktika tədbirlərinə həmçinin aktiv həyat tərzi və bədən kütləsinin artmasından yayınma aiddir. Bədən kütləsinin artıq olmasının yoğun bağırsaq xərçənginin, qida borusu adenokarsinomasının və süd vəzi xərçənginin riskini fərqli mexanizmlərlə artırdığı sübut edilmişdir. Aktiv həyat tərzi, o cümlədən idmanla məşğul olma bədən çəkisinin normada saxlanmasına kömək etməklə yanaşı, həm də immun sistemin fəaliyyətinə müsbət təsir edir. Sonuncu amil bədxassəli şişlərin profilaktikasında heç də az rol oynamır.

Dəri xərçəngi, melanoma kimi bədxassəli şişlərin inkişafı üçün yüksək risk daşıyan şəxslərin (orqan transplantasiyasına məruz qalmış, nevuslu, piqmentli sklerodermiyalı insanların) günəş şüalarının ekspozisiyasından qorunması, yaxud bədənin ekspozisiyaya məruz qalan nahiyələrinə müvafiq qoruyucu kremlərin tətbiqi əhəmiyyətli profilaktik tədbirlərdir.

İkincili profilaktikaya xərçəngönü xəstəliklərin müalicə edilərək xərçəngə keçməsinin qarşısını almaq üçün tətbiq edilən tədbirlər aiddir. Yoğun bağırsağın adenomatoz polipi xəstələrin hamısında bir neçə ildən sonra xərçəngə transformasiya edir. Analoji olaraq, sidik kisəsi papillomaları müvafiq üzvün xərçənginin obliqat xərçəngönü xəstəliyidir. Yoğun bağırsaq adenomasının, yaxud sidik kisəsi papillomasının müvafiq üzvlərin xərçənginə keçməsinin qarşısını almaq üçün qeyd edilən xoşxassəli şişlərin kolonoskopun, yaxud sistoskopun nəzarəti altında elektroekssiziyası adekvat ikincili profilaktika tədbirləridir.

Bəzi bədxassəli şişlər üçün yüksək risk daşıyıcısı olan əhali qrupu arasında preventiv məqsədlə dərman terapiyasının aparılması da müvafiq bədxassəli şişlərin yaranma riskini və rastgəlmə tezliyini əhəmiyyətli dərəcədə azaldır. Məsələn kolorektal xərçəng riski yüksək olan şəxslərdə profilaktik məqsədlə aspirin (sutka ərzində 400-600 mq) istifadəsi yoğun bağırsaq xərçənginin tezliyini əhəmiyyətli dərəcədə azalda bilir. Yaxud yüksək riski olan qadınlarda uzunmüddətli tamoskifen qəbulu süd vəzi xərçənginə tutulma riskini 50%-dək azalda bilir.

İkinci profilktika həmçinin hər hansı bir bədxassəli şişin inkişafı üçün son dərəcə

yüksək risk yaradan irsi genetik mutasiyası olan şəxslərdə müvafiq üzvün preventiv olaraq götürülməsini də nəzərdə tutur. Məsələn, irsi APC gen mutasiyası olan şəxslərin hamısında yoğun bağırsağın adenomatoz polipozu və bu fonda yoğun bağırsaq xərçəngi inkişaf edir. Odur ki, müvafiq irsi genetik mutasiyası olan şəxslərdə yoğun bağırsaq xərçənginin inkişafının qarşısını almaq üçün ən etibarlı profikaktik tədbir kimi total kolektomiya əməliyyatı tövsiyə edilir. Analoji olaraq, irsi BRCA1 və BRCA2 gen mutasiyası olan qadınlarda süd vəzisi xərçənginin inkişafının qarşısını almaq üçün müvafiq qadınların gecikmədən ailə qurub uşaq dünyaya gətirməsi və bundan sonra ikitərəfli preventiv mastektomiyanın aparılması məsləhət görülür.

Qeyd etmək lazımdır ki, ikincili profilaktika mütəxəssislərdən asılı olan tədbirlərdir. Bunun üçün ayrı-ayrı ixtisas həkimlərinin məşğul olduqları xəstəliklərin hansının bədxassəli şişə nə dərəcədə keçmə riskinin olduğu barədə adekvat biliyə malik olmaları vacib şərtdir.

Üçüncülü profilaktika tədbirlərinə radikal cərrahi əməliyyatdan sonra residiv və metastazların inkişafının qarşısının alınması məqsədilə tətbiq edlən adyuvant müalicə üsulları aiddir (bax: bədxassəli şişlərin müalicə üsulları).

Bədxassəli şişlərin skrininqi

Bədxassəli şişlərin skrininqinin məqsədi bədxassəli şişi daha erkən dövrdə aşkar etmək və beləliklə də qeyd edilən xəstəlikdən sağalma faizini artırmaqdan ibarətdir. "Screening" sözü ingilis dilində *eləmə, ələkdən keçirmə* deməkdir. Skrininq müəyyən coğrafiyada, yaxud müəyyən əhali qrupu arasında çox rast gəlinən bədxassəli şişlərə görə aparılır. Az rastgəlmə tezliyi ilə səciyyələnən bədxassəli şişlərə görə skrininqin təşkil edilməsi ciddi fayda ortaya çıxara bilməz.

Skrininqin aparılmasının vacibliyini əsaslandıran arqument ondan ibarətdir ki, bədxassəli şişin hər bir mərhələsinin proqnozu özündən sonrakı mərhələnin proqnozundan daha qənaətbəxşdir. Məsələn, birinci mərhələli süd vəzi xərçənginin radikal cərrahi əməliyyatdan sonrakı yaşama göstəriciləri ikinci mərhələyə nisbətən, sonuncunun müvafiq göstəriciləri isə üçüncü mərhələ ilə müqayisədə daha yüksəkdir. Beləliklə, bədxassəli şişləri olan xəstələrin sağalma faizini artırmağın ən etibarlı yollarından biri məhz skrininq vasitəsilə bədxassəli şişi daha erkən mərhələdə aşkar etməkdən ibarətdir.

Skrininqin vəzifəsinin çox sadə olmasına baxmayaraq, bununla bağlı bir sıra problemlər mövcuddur. *Birincisi*, skrininq üçün istifadə edilən test çox həssas, spesifik və ucuz olmalıdır. Bu şərtlərin hamısını qarşılaya bilən müayinənin müəyyənləşdirilməsi hər zaman mümkün olmur. Testin spesifikliyinin yüksək olmaması bir sıra problemlərə yol açır: 1) testin spesifikliyinin 99% olması belə (baxmayaraq ki, bu qədər yüksək spesifiklikdə testi hər bir bədxassəli şiş üçün tapmaq çətindir) 100000 nəfər əhali arasında aparılan skrininq nəticəsində 1000 nəfərin yanlış olaraq şiş şübhəsi ilə sonrakı bahalı və spesifik müayinələr üçün seçilməsinə səbəb olur; 2) bu həm də bədxassəli şiş olmayan 1000 xəstənin və onların qohumlarının nə şəkildə maddi və psixoloji problemlərə məruz qalacağı deməkdir. *İkincisi,* skrininq zamanı bir məsələ nəzərə alınmalıdır ki, bədxassəli şişin daha erkən dövrdə aşkar edilməsi müvafiq xəstəlikdən sağalma faizini yüksəldəcəkmi? Bu, konkret bədxassılı şişin klinik əlamətlərinin daha çox hansı mərhələdə biruzə verməsindən asılıdır. Yoğun bağırsaq xərçəngi erkən xərçəng mərhələsində aşkar edildikdə 90-95%-ə çata bilən sağalma faizi ilə səciyyələnir və bu mərhələdə xəstəliyin klinik əlamətləri mövcud olmur. Qeyd edilən xərçəngin klinik əlamətləri çox gec biruzə verir. Odur ki, yoğun bağırsaq xərçəngi üçün skrininq tətbiq edilərsə, ola bilər ki bu, xəstəliyin azacıq erkən aşkar edilməsi ilə nəticələnsin və yekunda sağalma faizini

əhəmiyyətli dərəcədə artırmasın. *Üçüncüsü*, skrininq rastgəlmə tezliyi yüksək olan bədxassəli şişlər üçün tətbiq edilməlidir. Məsələn, süd vəzi xərçəngi, prostat xərçəngi, uşaqlıq boynu xərçəngi müəyyən yaşlarda şox rast gəlinir və qeyd edilən şişlərə görə skrininq müvafiq yaş dövrlərində tətbiq edilməlidir.

Müvafiq hesablamarla müəyyən edilmişdir ki, nəcisin gizli qanitirmə baxımından 2 ildən bir aparılan müayinəsi kolorektal xərçəngdən ölüm riskini 15% azalda bilir. Yaxud erkən mərhələli (T1) mədə xərçənginə görə aparılan radikal cərrahi əməliyyatdan sonra xəstələrin 10 illik yaşama göstəricisi >90% olduğu halda, müvafiq T2 xərçəng üçün 5 illik yaşam göstəricisi 60-65%, T3 üçün isə 40-45% təşkil edir.

Tərəfimizdən aparılan araşdırma nəticəsində inamla belə qənaətə gəldik ki, skrininq sayəsində bədxassəli şişin erkən dövrdə aşkar edilmə tezliyi yüksəldikcə, təkcə erkən (I mərhələdə) dövrdə aşkar edilmiş xəstələrin deyil, daha irəliləmiş mərhələli (II-III mərhələli) xəstələrin də sağalma faizi artır. Bu fenomen dünyada ilk dəfə ATU-nun onkologiya kafedrasının əməkdaşları kimi bizim tərəfimizdən irəli sürülmüş, onun əhəmiyyəti və ayrı-ayrı aspektləri ESMO-nun (European Society of Medical Oncology) Qastrointestinal Bədxassəli Şişlər üzrə 14-cü Dünya Konqresində (Barselona, İspanya, 2012), ESSO-nun (European Society of Surgical Oncology) 34-cü Dünya konqresində (Liperpool, BB, 2014) tərəfimizdən məruzə edilmişdir. Fenomen bizim tərəfimizdən "erkən xərçəng proporsiyası effekti" adlandırılmışdır.

ƏDƏBİYYAT

1. **Ə.T.Əmiraslanov, R.B.Bayramov.** Abdominal Onkologiya. Baki, Təhsil nəşriyyatı, 2004; 320 səh.

2. **C.Ə.Əliyev, T.H.İsayev.** Bədxassəli şişlərin şüa müalicəsi. Nəzəri əsasları, tətbiqi, nəticələri. Bakı, 2012; 1226 səh.

3. **R.B.Bayramov, R.T.Abdullayeva.** Proportion of early gastric cancer is indirectly correlated with survival after radical surgery for gastric cancer at any resectable stage. Annals of Oncology, 2012; vol 23; suppl 4: P-0019.

4. **R.B.Bayramov, R.T.Abdullayeva.** The impact of proportion of early gastric cancer on survival following radical surgery for T2-4 gastric cancer. How reliable factor is it? European Journal of Surgical Oncology; 2014; Vol 40 (11); S 22-23.

5. **Tobias J., Hochhauser D.** Cancer and its management. Wiley-Blackwell, 2005; 578 p.

6. **Greene F.L., Compton C.C., Fritz A.G.** et al. AJCC cancer staging atlas. Springer, 2006; 328 p.

QEYD ÜÇÜN

RAMİZ BAYRAMOV

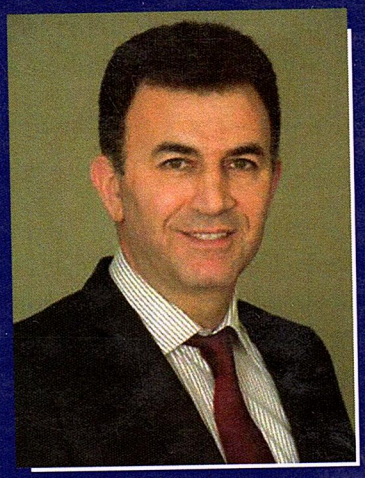
ONKOLOGİYA

AZƏRBAYCAN TİBB UNİVERSİTETİNİN TƏLƏBƏLƏRİ ÜÇÜN DƏRSLİK

Naşir Xəlil HƏSƏNOĞLU
Redaktor Hafiz RÜSTƏMOV
Texniki redaktor Əfqan MƏMMƏDOV
Dizayner Tural SƏFİYEV
Korrektor Billurə ƏLƏKBƏROVA

Çapa imzalanıb 06.06.2016. Kağız formatı 57/82 1/8.
Ofset çapı. Ofset kağızı. Fiziki və şərti çap vərəqi 21.
Sifariş 32. Tirajı 500. Müqavilə qiyməti ilə.

"KÖVSƏR"
NƏRİYYATI
AZ–1010, Bakı şəhəri,
Dilarə Əliyeva küçəsi, 251A/8A.
Telefon: (+994 12) 496 54 44, 496 53 33.
www.kovsernesriyyat.com, kovserneshriyyat@gmail.com



Tibb üzrə elmlər doktoru, Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkologiya kafedrasının professoru Ramiz Bəxtiyar oğlu Bayramov.

R.B.Bayramov 21 fevral 1970-ci ildə Ermənistan SSR-nin Vardenis rayonunun (Basarkeçər rayonunun) Zərkənd kəndində dünyaya gəlmişdir.

1987-ci ildə Nəriman Nərimanov adına Azərbaycan Dövlət Tibb Institutunun müalicə-profilaktika fakültəsinə daxil olmuşdur. Azərbaycan Tibb Universitetini Mustafa Topçubaşov adına təqaüdlə oxumuş və 1994-cü ildə qeyd edilən universiteti fərqlənmə diplomu ilə bitirmişdir. 1996-cı ildə Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkologiya kafedrasında klinik ordinaturanı, 2000-ci ildə Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkologiya kafedrasında aspiranturanı bitirmişdir.

2000-2007-ci illərdə Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkologiya kafedrasında assistent, 2007-2014-cü illərdə Onkologiya kafedrasında dosent kimi fəaliyyət göstərmiş, 2007-ci ildən etibarən Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkoloji Klinikasının torakoabdominal şöbəsinin rəhbəri və 2014-cü ildən etibarən Azərbaycan Tibb Universitetinin Onkologiya kafedrasında professor vəzifəsində çalışır.

1996-1997-ci illərdə İstanbul Universiteti İstanbul Tibb Fakültəsinin Hepato-pankreatobiliar Cərrahiyyə Mərkəzində ixtisaslaşma, 2003-cü ildə N.N.Bloxin adına Rusiya Onkoloji Elmi Mərkəzinin Torakoabdominal şöbəsində ixtisaslaşma, 2013-cü idə İtaliyanın Roma şəhərində Cattolica del Sacro Cuore Universitetinin A.Gemelli Hospitalında Avropa Cərrahi Onkologiya Cəmiyyətinin (ESSO) mütəxəssislər üçün təşkil etdiyi ixtisaslaşma kursunu, 2014-cü ildə Koreyanın Seul şəhərində Yonsei Universitetinin Yonsei Onkoloji Mərkəzində mədə xərçənginə görə laparoskopik və robotik cərrahiyyəyə dair tam ixtisaslaşma kursu, 2014-cü ildə Almaniyanın Köln Universitetində Visseral və Onkoloji Cərrahiyyə Mərkəzində qida borusu və kardioezofageal xərçəngin laparoskopik cərrahi müalicəsinə dair ixtisaslaşma keçmişdir.

2000-ci ildə "Düz və çənbər bağırsaq karsinoidlərinin diaqnostikası, müalicəsi və proqnozu" mövzusunda tibb elmləri namizədliyinə iddia olunan dissertasiyasını, 2011-ci ildə "Mədəaltı vəzi xərçənginin müayinə və müalicə prinsiplərinin optimallaşdırılması" mövzusunda tibb üzrə elmlər doktorluğuna iddia olunan dissertasiyasını uğurla müdafiə etmişdir. Azərbaycanın, MDB ölkələrinin və Avropanın elmi-tibbi jurnallarında mədə bağırsaq sisteminin xoş və bədxassəli şişlərinə həsr edilmiş 100-ə yaxın elmi əsərləri dərc edilmişdir. Müvafiq mütəxəsisilər üçün nəzərdə tutulmuş "Abdominal Onkologiya" kitabının həmmüəllifidir.

Dəfələrlə ölkədaxili və regional elmi konfranslara, Qastrointestinal Onkologiyaya dair ESMO-nun 14-cü Dünya Konqresinə (Barselona, İspanya, 2012), Qastrointestinal Onkologiyaya dair ESMO-nun 15-ci Dünya Konqresinə (Barselona, İspanya, 2013), Qastrointestinal Onkologiyaya dair ESMO-nun 16-cı Dünya Konqresinə (Barselona, İspanya, 2014) və ESSO-nun Cərrahi Onkologiyaya dair 34-cü Dünya Kongresinə (Liverpul, Böyük Britaniya, 2014), Qastrointestinal Onkologiyaya dair ESMO-nun 17-ci Dünya Konqresinə (Barselona, İspanya, 2015), Bədxassəli Şişlərə dair ECCO-nun 18-ci, ESSO-nun 40-cı Avropa Konqresinə (Vyana, Avstriya, 2015) Qastrointestinal Onkologiyaya dair ESMO-nun 18-ci Dünya Konqresinə (Barselona, İspanya, 2016) çıxış üçün dəvətlər almış və qeyd edilən konqreslərdə həzm sistemi üzvlərinin onkoloji xəstəliklərinin cərrahi müalicəsinə dair elmi məruzələr etmişdir.

Avropa Medikal Onkologiya Cəmiyyətinin (ESMO), Avropa Cərrahi Onkologiya Cəmiyyətinin (ESSO), Avropa Digestiv Onkologiya Cəmiyyətinin (ESDO) tam hüquqlu üzvüdür. Rus, ingilis, ispan, alman dillərində sərbəst danışır.