***Hemoblastozlar***

***Hemoblastoz-*** qan sisteminin xəstəliyi olub, hemopoetik toxumanın qanyaradıcı hüceyrələrindən inkişaf edən bədxassəli şişdir. Qan sistemi xəstəlikləri arasında ən çox ölümə səbəb olan xəstəlikdir. Hemoblastozların əmələ gəlməsinin konkret səbəbi müəyyən edilməyib.Lakin diğər şiş xəstəliklərində olduğu kimi hemoblastozların da virusların(DNT və RNT tərkibli onkoviruslar,Epşteyn-Barr virusu), radiaktiv maddələrin və kimyəvi kanserogenlərin təsirindən əmələ gəldiyi güman edilir. Bundan əlavə genetik amillər,irsiyyət (Daun sindromu, Filadelfiya xromosomu),anadangəlmə və qazanılmış immun çatışmazlıq sindromu da hemoblastozların inkişafında böyük rol oynayır.

  **Hemoblastozları təyin etmək üçün bir neçə laborator diaqnostik** **üsullardan istifadə edilir**:

-**morfoloji üsul**-periferik qanın və sümük iliyinin morfoloji cəhətdən tədqiq edilməsində, leykoz diaqnozunun qoyulmasında istifadə olunan əsas üsullardan biri hesab edilir.Bu üsul xronik leykozun bütün növlərini, kəskin leykozun isə növlərinin 60-70%-ni təyin etməyə imkan verir.Bu üsulla hüceyrənin ölçüsü, nüvənin forması, nüvə-sitoplazma nisbəti, sitoplazmanın dənəliyi öyrənilir.

**-sitokimyəvi reaksiya**- bu üsulda mieloperoksidaza,lipid, qlikogen, qeyri-spesifik esteraza, turş-fosfataza ilə reaksiyalar aparılır. leykemik hüceyrələrin diferensə etmək qabiliyyəti öyrənilir.

**-immunofenotipik üsul–**kəskin leykozun növləri ( diferensə klasterləri CD) müəyyən edilir

**-sitogenetik üsul** –xromosomlarda gedən dəyişikliklər öyrənilir

**-molekulyar- bioloji üsul –** şiş hüceyrələrinin genomu öyrənilir

 **HEMOBLASTOZLARIN TƏSNİFATI**

Şişlərin birincili lokalizasiyasından asılı olaraq, hemoblastozlar iki böyük qrupa bölünür: **Leykozlar** (leykemiya) və **hematosarkomalar** (limfosarkoma və ya limfoma )

**Leykoz** (leykemiya)- qırmızı sümük iliyindən inkişaf edən bədxassəli şişdir. **Limfoma** ( hematosarkoma) isə sümük iliyindən kənarda yerləşən regionar qanyaradıcı hüceyrələrdən inkişaf edən bədxassəli şişdir.

Leykozları təsnif etmək üçün leykoz hüceyrələrinin strukturu,funksional xüsusiyyətləri və diferensə etmək qabiliyyətləri nəzərə alınmalıdır.Ona görə də leykozları **kəskin** və **xronik** olmaqla 2 qrupa bölürlər.

 **Kəskin (blast ) leykozlara** kəskin mieloblast və kəskin limfoblast leykozlar aid edilir.

1. **Kəskin mieloblast leykozlar:**

-diferensə etməmiş kəskin mieloleykoz-MO

-yetişməmiş (formalaşmamış) kəskin mieloblast leykoz-M1

-bəzi qranulaları formalaşmış mieloblast leykoz -M2

-kəskin promieloblast leykoz -M3

-kəskin mielomonoblast leykoz -M4

-kəskin monoblast leykoz - M5

-kəskin eritromieloblast leykoz -M6

-kəskin meqakarioblast leykoz -M7

1. **Kəskin limfoblast leykozlar :**

 -mikrolimfoblast leykoz -L1

 -müxtəlif ölçülü limfoblastları olan leykoz -L2

 -makro - və ya prolimfoblast leykoz -L3

**Xronik (sitar) leykozlara limfositar,monositar və mielositar mənşəli leykozlar aiddir.**

**1.Xronik limfositar mənşəli leykozlar:**

- xronik limfoleykoz

- dəri limfomatozu və ya Sezari xəstəliyi

-paraproteinemik leykozlar

Bunlara mieloma xəstəliyi (plazmasitoma),birincili makroqlobulinemiya (Valdenstrem xəstəliyi ),ağır zəncirlər xəstəliyi (Franklin xəstəliyi ) aiddir.

**2.Xronik monositar mənşəli leykozlar:**

- xronik monositar leykoz

-histiositozlar

1. Eozinofil qranuloma
2. Letterer-Zive xəstəliyi
3. Hend-Şuller-Kriscen xəstəliyi

**3.Xronik mielositar mənşəli leykozlar:**

- xronik mieloid leykoz

- həqiqi polisitemiya ( Vakez- Osler sindromu )

- xronik meqakariositar leykoz ( idiopatik trombositemiya )

və ya hemorragik trombositemiya xəstəliyi )

**LİMFOMALAR**

**Histogenezinə görə:**

-B-hüceyrə mənşəli limfomalar

-T-hüceyrə mənşəli limfomalar

**Klinik morfoloji xüsusiyyətlərinə görə:**

1. Limfosarkoma

-nodulyar(düyünlü)

-diffuz Qeyri-Hockin limfoması

1. Retikulosarkoma
2. Göbələyəbənzər sarkoma
3. Limfoqranulomatoz(Hockin xəstəliyi)

-lokal

-yayilmiş

**Qanın vahid həcmində olan leykositlərin ümumi miqdarına görə leykozların aşağıdakı növləri ayırd edilir:**

1. **Leykemik leykoz-** leykositlərin ümumi miqdarı 30-50 x109 /l-dən çox olur.Leykoz hüceyrələrinin blast formaları artmış olur.
2. **Subleykemik leykoz**- leykositlərin ümumi miqdarı 30x109/l-dən çox olmur.Blast hüceyrələr çoxluq təşkil edir.

**3.Aleykemik leykoz** - leykositlərin sayı normada olur.Blast leykositlər periferik qanda olmur.lakin atipik leykoz hüceyrələri , onların cavan və blast formaları sümük iliyində , limfa düyünlərində olur

**4. Leykopenik leykoz** - leykositlərin sayı normadan az olur.Blast leykoz hüceyrələri az miqdarda tapılır.

 **LEYKOZLARIN FƏRQLƏNDİRİCİ XÜSUSİYYƏTLƏRI**

**Leykozlar -** sümük iliyinin birincili zədələnməsi nəticəsində qanyaradıcı hüceyrələrdən inkişaf edərək, leykositozdan,leykemoid reaksiyalardan və sümük iliyindən kənarda yerləşən qanyaradıcı toxumaların çoxalması ilə gedən proseslərdən,digər bədxassəli şişlərdən fərqlənir.leykoz zamanı hüceyrələrin tənzimləyici sistemə tabe olmadan ,məhdudiyyətsiz olaraq bölünüb çoxalması, diferensə etmək ,yetişmək və apaptoza uğramaq qabiliyyətinin pozulması müşahidə olunur. Leykoz dalğavari gedişə malik olur, yəni kəskinləşmə və remissiya dövrləri bir - birini əvəz edir.Leykemik infiltrat toxumaya metastaz versə də onu zədələmir,yalnız parenximanı sıxışdırır.

**Leykositoz** müstəqil patologiya deyil,müxtəlif xəstəliklərin gedişini müşayiət edən əlamətdir.Leykositozun inkişaf mexanizmi sümük iliyinin leykopoetik funksiyasının artması ilə əlaqədardır.

**leykemoid reaksiyalar** isə periferik qanda baş verən leykozabənzər dəyişikliklərlə ( leykositlərin miqdarı 30x109 /l-dən çox olması, onların yetişməmiş formalarının artması ) xarakterizə olunur.Leykozdan fərqli olaraq , bu dəyişikliklər ,reaktiv xarakter daşıyır, yəni infeksion xəstəliklərdə,irinli- iltihabi proseslərdə müşahidə olunur.Reaktiv leykositoz zamanı leykopoetinlərin artması, leykopoezi inhibə edən amillərin azalması müşahidə olunur. Reaktiv leykositoz zamanı leykozdan fərqli olaraq ,anemiya və trombositopeniya müşahidə olunmur.

**Digər** **bədxassəli şişlərdən** fərqli olaraq,leykoz zamanı şişin yerləşdiyi yeri müəyyən etmək mümkün olmur.Çünki şiş hüceyrələri qan vasitəsi ilə bütün orqanizmə yayıla bilir.Leykoz hüceyrələri əvvəlcə sümük iliyində proliferasiya edir, sonra isə periferik qana, dalağa, limfa düyünlərinə və digər toxumalara disseminasiya edirlər.**Limfomalar** isə əvvəlcə limfa düyünlərində əmələ gəlir,sonra isə qana və sümük iliyinə keçirlər.Leykozlar yalnız qanyaradıcı sıraya mənsub olan hüceyrələrdən, yəni hemopoezin sxemində təsvir edilmiş hüceyrələrdən inkişaf edirlər.

**LEYKOZUN LEYKEMOİD REAKSİYALARDAN FƏRQİ**

|  |  |
| --- | --- |
| **Leykemoid reaksiyalar** | **Leykozlar** |
| -qeyri-kanserogen amillər əmələgətirir. | -kanserogen amillərin təsirindən əmələ gəlir. |
| -nomal hemopoezin fəallaşması qeyd olunur,transformasiya baş vermir. | -normal hemopoetik hüceyrələr şiş hüceyrələrinə transformasiya olunur. |
| -normal hemopoetik hüceyrələrin ocaqlı hiperplaziyası müşahidə olunur. | -hemopoetik şiş hüceyrələrinin yayılmış hiperplaziyası müşahidə olunur. |
| -anemiya və trombositopeniyamüşahidə olunmur.Çünki sümük iliyində eritroid hüceyrələr sıxışdırılmır və zədələnmir .  | -anemiya və trombositopeniya müşahidə olunur.Leykemik infiltrat eritrositlərin və trombositlərin inkişafına mane olur, onları sıxışdırır. |
| -leykositlərdə degenerativ dəyişikliklər(toksiki dənəlilik,Knyazkov-Dele cisimciyi,nüvənin piknozu,sitoplazmanın vakuolizasiyası) baş verir. | -blast hüceyrələrin artması müşahidə olunur. |
| -leykositlərin artması reaktiv xarakterlidir.Bakterial infeksion xəstəliklərdə müşahidə olunur. | -blast hüceyrələr tənzimləyici sistemə tabe olmur,məhdudiyyətsiz bölünür və çoxalır, diferensə etmək qabiliyyəti zəifləyir. |
| -digər orqanlarda leykemik infiltrat əmələ gətirmir. | -leykemik infiltrat qaraciyərə, dalağa, limfa düyünlərinə, ağciyərə və digər orqanlara yayılır. |

 **Kəskin leykozun ən çox yayılmış növləri**

**1.Kəskin mieloblast leykoz –(M1)** -buna kəskin mieloleykoz da deyilir.Çox sürətlə inkişaf edən sümük iliyi şişlərinə aiddir. Hemopoezin blast mərhələsinin mieloblast hüceyrələrindən öz başlanğıcını götürür. Xəstəliyin inkişafı zamanı qanda anomal blast hüceyrələr tapılır. Morfoloji analiz zamanı bunlar mieloblastlar, promielositlər, monositlər şəklində təyin olunur.Adətən blast hüceyrələr infeksiya ilə mübarizə aparmad məqsədi ilə artırlar.Lakin əmələ gələn hüceyrələr anomal olduqları üçün onların infeksiya ilə mübarizə aparmağa gücü çatmır. Digər tərəfdən də sümük iliyi anomal eritrosit və trombosit yaradır. Belə xəstələrdə protoporfirinlə (Fe və qlobulinlə birləşib hemoqlobin əmələ gətirir)əlaqədar olaraq,sümük iliyi yaşıl- irinli rəng aldığı üçün ona “ pioid sümük iliyi”, yəni irinli sümük iliyi deyilir. KML zamanı immunofenotipik üsulla CD13,CD33,CD14,CD65 markerləri təyin edilir.

**2.Bəzi qranulaları formalaşmış mieloblast leykoz (M2)-**blast hüceyrələrin populyasiyası morfoloji olaraq qanda və sümük iliyində müəyyən qədər mieloblastları xatırladır.Fərq ondadır ki,xromatin daha kobud struktura və dəqiq görünən nüvəciklərə , ensiz sitoplazmaya malik olur.Yaxşı hazırlanmış yaxmada şiş hüceyrələrini limfoid hüceyrələrdən fərqləndirmək olur.Şiş hüceyrələrinin xromatini torlu quruluşa malik olur.Bəzən sitoplazmada kristal şəkilli azurofil və promielositar dənələr olur. Sitokimyəvi tədqiqatlar vasitəsi ilə blastların 3%-də peroksidaza reaksiyası müsbət olur.

**3**.**Kəskin** **promieloblast** **leykoz** (**M3**)- hüceyrələrdə iri nüvələr, quruluşu aydın olmayan xromatin, çoxlu miqdarda promielositar qranulalar və Auer çubuqları görünür.Peroksidaza reaksiyası müsbət olur.

**4.Kəskin eritromieloblast leykoz (M6)–**buna Di-Qulyelmo xəstəliyi və ya kəskin eritremiya da deyilir.Bu zaman sümük iliyində atipik eritroblastlarla yanaşı atipik mieloblastlar, monoblastlar və digər diferensə etməmiş blast hüceyrələr tapılır.

**5.Kəskin meqakarioblast leykoz (M7)–** öz başlanğıcını meqakarioblastlardan götürür.

**6.Kəskin limfoblast leykoz-( KLL)** hemopoezin blast mərhələsinin limfoblast hüceyrələrindən öz başlanğıcını götürür. Xəstəlik kəskin leykemiya adlanir. Bu zaman qranulositlərin, trombositlərin və eritrositlərin kəskin azalması müşahidə olunur.Mononuklear hüceyrələrin artması hesabına yüksək leykositoz qeyd olunur. Qan yaxmasında o qədər də sıx olmayan, sərt strukturlu nüvə xromatini tapılır. Leykositlərin çox olması leykoz diaqnozunu təsdiq etməyi asanlaşdırır. Leykoz üçün xarakterik olan blast hüceyrələrdən əlavə seqmentnüvəli neytrofillər də müşahidə olunur.Blast hüceyrələr ilə yetişmiş hüceyrələr arasında yetişməkdə olan hüceyrələrin olmaması **“leykemik uçurum”**un olduğunu təsdiq edir.

**Kəskin leykozun əsas xüsusiyyətləri :**

- Ən çox uşaqlarda və gənclərdə inkişaf edir;

- blast hüceyrələrdə nüvə çox iri olur,xromatini zərif-torlu quruluşa malik olur;

-“leykemik uçurum” müşahidə olunur ki, bu da diaqnozun qoyulmasında böyük əhəmiyyət kəsb edir;

 -klinik mənzərəsi-zəiflik,qızdırma, qanaxmaya meyillilik,limfa düyünlərinin böyüməsi, bəzi orqanlara (qaraciyərə,dalağa,böyrəyə, ürəyə və digər orqanlara) leykoz infiltratının yayılması müşahidə olunur;

-qanın analizi -hemoqlobin,eritrositlər və trombositlər azalır,leykositlər çox vaxt 80%-ə qədər artır. Leykositar formulada blast hüceyrələr üstünlük təşkil edir. Lakin aleykemik leykoz müstəsnalıq təşkil edir.Bu növ leykozda leykopeniya,anemiya, trombositopeniya fonunda periferik qanda blast hüceyrələr demək olar ki,olmur.Onlar külli miqdarda sümük iliyində tapılırlar;

-sidik turşusunun artması müşahidə olunur;

 -sümük iliyində və limfoid orqanlarda hiperplaziya, anaplaziya və metaplaziya aşkar edilir.leykoz blast hüceyrələri çoxalır, 30-90% olur,eritroid, meqakariositar və qranulositar hüceyrələr isə azalır.

 **XRONİK LEYKOZLAR**

 ***Xronik limfoleykoz***

 XLL xəstəliyi limfoblastlardan inkişaf edir, B-hüceyrə mənşəli və T-hüceyrə mənşəli olur.Əsasən B-hüceyrə mənşəli XLL(95% hallarda) müşahidə olunur.Qanın leykoz hüceyrələrinin əsas kütləsini limfositlər(80-90%) təşkil edir.

 XLL öz başlanğıcını limfopoezin V sinfindəki yetişməkdə olan hüceyrələrdən götürür.Bu növ şişlər tədricən inkişaf edir.Çünki anomal hüceyrələr tədricən artırlar.Qan yaxmasında nüvələri parçalanmış limfosit qalıqlarının–**Botkin**-**Qumprext** kölgələrinin aşkar edilməsi xronik limfoleykozun səciyyəvi xüsusiyyətidir.Digər qan hüceyrələri (eritrositlər,trombositlər,qranulositlər,monositlər) az miqdarda olur.Bu xəstəlikdə B- limfositlərin anticisim sintez etmək qabiliyyəti zəifləyir.Eritropoez zəifləsə də xəstələr uzun müddət yaşaya bilirlər. Sümük iliyinin punksiyası zamanı mieloqramda limfositlər 30%-dən çox olur.Punktatda prolimfositlər və Botkin-Qumprext kölgələri müşahidə olunur. XLL zamanı B- hüceyrə mənşəli limfositlərdə CD19,CD20, CD23, CD5 antigenlərinin ekspressiyası müşahidə olunur.Xəstələrin bir hissəsində sitogenetik pozulma (13-cü xromosomun patologiyası,12-ci xromosomun isə trisomiyası) qeyd olunur.

 Xəstəlik uzun müddət simptomsuz keçir.Yalnız periferik qanda hüceyrələri tədqiq edərkən,mütləq limfositozun aşkarlanması həkimin diqqətini cəlb edə bilər.

**XLL-un diaqnostikası**

-periferik qanda limfositoz olur;

-sümük iliyində limfositoz 30%-dən çox olur;

-B-hüceyrə mənşəli limfositlərdə antigenlər (CD19,CD23,CD5) aşkar edilir.CD5-in ekspressiyası B-hüceyrə mənşəli XLL –in olmasını immunoloji olaraq bir daha təsdiq edir;

-terminal mərhələdə -anemiya,qranulositopeniya, trombositopeniya inkişaf edir.

T-hüceyrə mənşəli XLL nadir hallarda (3-5%) müşahidə edilir.Əsas xüsusiyyətlərinə aiddir: leykoz infiltratı ilə dərinin tez-tez zədələnməsi, polimorf nüvələrin (lobya şəkilli )olması,qıvrım (beyinə bənzər)xromatinin müəyyən edilməsi və T-hüceyrə mənşəli limfositlərdə CD2,CD3,CD4 aşkar edilməsi.

**Dəri limfomatozu və ya Sezari xəstəliyi**

Dərininbədxassəlişişidir**.** ÖzbaşlanğıcınıT**-** limfositlərdəngötürür**.** DərinizədələyənSezarixəstəliyizamanı3klinikəlamətmüşahidəolunur**:** eritrodermiya**,** limfodenopatiyavəqandaspesifikbüküşlünüvələriolanhüceyrələrintapılması**.** Xəstəliyindiaqnozuklinikəlamətlərə**,**qananalizinəvədərininbiopsiyasınaəsasənqoyulur**.** Göbələyəbənzərmikozdanfərqliolaraq**,** dəridisxromiyasıdahaaydınnəzərəçarpır**.**

Xəstədə limfadenopatiyanın ,eritrodermiyanın olması,qan analizində isə **Sezari** hüceyrələrinin tapılması diaqnozun qoyulmasında böyük əhəmiyyət kəsb edir. Bu hüceyrələr ağ qan hüceyrələrinin xüsusi növü olub, o qədər də iri olmayan , qeyri- düzgün formalı nüvəyə malik olan limfositlərdir.Xarakterik əlaməti : 10-cu və 17-ci xromosomlarda DNT-nin itirilməsi və ya 8-ci,17-ci xromosomlarda DNT-nin əlavə olunması müşahidə olunur.

Diferensial diaqnoz xoşxassəli dermatoloji xəstəliklərlə aparılmalıdır. Əsasən atopik dermatit, psoriaz, həqiqi ekzema, sistem qurd eşənəyi xəstəlikləri ilə diferensə olunur. Bu xəstəliklərdə eritrodermiya əlamətləri ikincili xarakter daşıyır.

 **PARAPROTEİNEMİK HEMOBLASTOZLAR**

**Paraproteinemik hemoblastozlara**- B-hüceyrə mənşəli şişlər-mieloma xəstəliyi, Valdenstrem makroqlobulinemiyası və ağır zəncirlər xəstəliyi aiddir. Bu növ leykozlarda B-limfositlərin immunoqlobulin sekresiya edən hüceyrələrə qədər diferensasiya etmək qabiliyyəti saxlanılır. Lakin sekresiya olunan immunoqlobulinlər strukturuna görə fərqlənirlər.Leykoz hüceyrələrinin sintez etdiyi bu zülallar ya immunoqlobulinlərin ağır və ya yüngül zəncirindən, ya da ki, strukturu dəyişmiş immunoqlobulinlərdən ibarət olur.

**Mieloma xəstəliyi**

B- hüceyrə mənşəli şişlərə aiddir. Buna generalizə olunmuş plazmasitoma, Rustiskiy-Kaler xəstəliyi də deyilir. Xəstəlik zamanı sekresiya olunan immunoqlobulinlər strukturuna görə fərqlənir. Xəstəlik limfoplazmositar sıra hüceyrələrinin şiş mənşəli proliferasiyası nəticəsində əmələ gəlir.

 Xəstəlik sümük iliyində anormal plazmatik hüceyrələrin toplanması və qanda zülalların miqdarının çox olması ilə xarakterizə olunur.Mieloma xəstəliyi zamanı 20% hallarda şiş hüceyrələri immunoqlobulinlərin yalnız yüngül zəncirini sintez edə bilir. Mieloma xəstəliyinin patogenezində İL-6 böyük rol oynayır. İL-6 plazmatik hüceyrələrin bölünməsini stimulə edir,onların apoptozunu isə inhibə edir.Güman edilir ki,İL-6 sümük toxumasının lizisinə və osteoklastların (osteositləri dağıdan makrofaqlar) fəallaşmasına səbəb olur.Hiperkalsiemiya yarandığı üçün sümüklərdə, böyrəklərdə, sinir və ürək-damar sistemində zədələnmələr baş verir. Sümük toxuması çoxlu Ca itirdiyi üçün xəstədə patoloji sınıqlar əmələ gəlir. Mielomanın gecikmiş formalarında sidiklə Ca xaric olması sürətlənir,böyrək borucuqlarına kalsium duzlarının çökməsi nəticəsində borucuqların epitel hüceyrələri kirəcləşir. Bu dəyişikliklər oliqouriyaya, ağır hallarda isə anuriyaya səbəb olur.

***Mieloma xəstəliyi zamanı qanda olan dəyişikliklər****-* xəstəliyin başlanğıcında Hb və eritrositlərin miqdarı normada olur, trombositlər isə arta bilər. Xəstəlik proqressivləşdikcə Hb qanda konsentrasiyası, eritrositlərin və trombositlərin miqdarı azalır, anemiya inkişaf edir, EÇS kəskin artır (50-70 mm/saat).Bu əlamətlər varsa, mieloma xəstəliyindən şübhələnmək olar. Lakin hər qanazlığı çoxsaylı mieloma xəstəliyi demək deyil.Ona görə diaqnozu dəqiqləşdirmək üçün sümük iliyinin punksiyası aparılmalıdır.Əgər punktatda plazmatik hüceyrələr 30 % -dən çoxdursa, mieloma xəstəliyinin olması ehtimalı artır.

 Əgər diaqnozun dəqiqliyinə şübhə varsa, sümük iliyinin punksiyası ya təkrar olunur, ya da ki, tripanobiopsiya tədbiq edilir.

 Morfoloji cəhətdən plazmatik şiş hüceyrələrini tədqiq edərkən, qan yaxmasında çox nüvəli hüceyrələr aşkar edilir.Xəstələrdə şiş hüceyrələrinin polimorfizmi və atipikliyi müşahidə olunur. Nüvənin forması eybəcərləşir, nüvəciklər iriləşir, sitoplazmada dənəciklər olur.

Mieloma xəstəliyinin əsas xüsusiyyətlərindən biri də xəstələrin sidiyində **Bens- Cons** zülalının ,qanda isə immunoqlobulinlərin yüngül zəncirinin tapılmasıdır.Molekul çəkisi kiçik olan paraproteinlər böyrək yumaqcıqlarından süzülərək, asanlıqa sidiyə keçə bilirlər (Bens-Cons proteinuriyası). Bens-Cons paraproteinlərinin böyrəkdə toplanması mieloma nefropatiyasının inkişafı ilə nəticələnir.Xəstələrdə ikincili amiloidoz əmələ gəlir.

**Mieloma xəstəliyinin diaqnostik meyarları**:

-sümük iliyində plazmatik hüceyrələr 10- 30%-dən çox olur;

-qanda paraprotein tapılır;

-elektroforez üsulu ilə sidikdə Bens-Cons zülalı təyin edilir;

-hiperkalsemiya müşahidə olunur;

-böyrək çatışmazlığı inkişaf edir, kreatinin qanda miqdarı artır;

-anemiya müşahidə edilir,hemoqlobin 100qr/l-dən az olur;

-infeksiyaya qarşı həssaslıq yaranır;

-qanda Ca miqdarı çoxalır;

-qanda zülalların miqdarı artır;

-əsasən yastı sümüklər (qabırğalar, kəllə sümükləri) və fəqərələr zədələnir ,osteoliz ocaqları yaranır.

Şiş mənşəli olmayan paraproteinemiyalar zamanı sümük iliyində plazmatik hüceyrələrin proliferasiyası və osteoliz ocaqları olmur.Sidikdə Bens- Cons zülalı tapılmır.

**Birincili** **makroqlobulinemiya**

 Buna Voldenstrem xəstəliyi də deyilir. B-hüceyrə mənşəli bədxassəli şişlərə aiddir. Şiş hüceyrələri qana çoxlu miqdarda patoloji IgM sintez edir.Qanın qatılığı, özlülüyü artır, hepatosplenomeqaliya, yayılmış limfadenopatiya, slac fenomeni , anemiya ,EÇS – nin artması, damarların zədələnməsi, qanaxmalar müşahidə olunur.Xəstələr infeksiyaya tutulmağa meyilli olurlar.Bəzən xəstənin sidiyində Bens-Cons zülalı aşkar edilir. Lakin mieloma xəstəliyindən fərqli olaraq onun miqdarı cüzi olur.Diaqnoz sümük iliyinin müayinəsi və protein M-in çoxalması əsasında təsdiqlənir.

Bens-cons zülalları sidikdə olan digər zülallar ilə (çox vaxt Tamm-Xorsfall zülalı ilə) birləşərək , kristal silindrlər formasında olur

 **Ağır zəncirlər xəstəliyi**

Bu xəstəlik zamanı atipik B- limfositlər immunoqlobulin siniflərindən birinin ağır zəncirini sintez edir. Xəstəlik neoplastik plazmatik hüceyrə patologiyasına aid olub, monoklonal immunoqlobulinlərin ağır zəncirinin həddən artıq miqdarda sintez olunması ilə xarakterizə olunur.

Çox vaxt plazmatik hüceyrə xəstəlikləri zamanı monoklonal immunoqlobulinlər( M-proteinlər )sintez olunur. Ağır zəncirlər xəstəliyində isə quruluşu dəyişilmiş, tam olmayan monoklonal immunoqlobulinlər (həqiqi paraproteinlər )əmələ gəlir. Bunlar yalnız ağır zəncirlər komponentindən ( alfa, qamma və ya delta) ibarət olur.

 **Qanın** **ümumi** analizində anemiya, leykopeniya, trombositopeniya, eozinofiliya, atipik limfositlər və plazmatik hüceyrələr qeyd olunur. Diaqnoz qanda və sidikdə monoklonal alfa zəncirinin tapılmasına əsasən təsdiqlənir. Əgər qanda və sidikdə tapılmazsa,onda bağırsaqların biopsiyası aparılır. Bəzən anomal zülal bağırsaq şirəsində də tapılır. Bens-Cons zülalı sidikdə tapılmır.

**Xronik** **mielositar** **leykoz**

 **XML** - mieloid toxumanın şişidir. Şişin morfoloji substratını yetişməkdə olan və yetişmiş qranulositlər təşkil edir. Kəskin mieloblast leykozdan fərqli olaraq “ leykemik uçurum” müşahidə olunmur. Şiş klonunun xromosom markeri filadelfiya (Ph ) xromosomudur. 85-95% hallarda qranulosit, eritrosit və meqakariositlərdə bu spesifik xromosom markeri tapılır. Ph-markeri 22-ci cüt xromosomun delesiyası və ya 22-ci xromosomun uzun qolunun distal hissəsinin 9-cu xromosoma translokasiyası t (9:22) nəticəsində meydana çıxır. Xəstəlik inkişaf etdikcə yeni şiş klonları və əlavə xromosom anomaliyaları yaranır. Xəstəlik 3 faza üzrə inkişaf edir:

1. xronik faza
2. akselerasiya (proqressivləşən) fazası
3. terminal faza(blast krizi)

**XML -in xronik fazasının meyarlarına aiddir**:

-kliniki mənzərə - xəstənin əhval -ruhiyyəsinin nisbətən yaxşı olması, dalaq, bəzən də qaraciyərin bir qədər böyüməsi, leykositozun olması ( qranulasitlərin artması hesabına );

*-neytrofillərin sola meyilliliyi (promielositlərə qədər);*

-neytrofillərdə kobud degenerativ dəyişikliklərin olmaması (toksik dənəlilik);

-eozinofillərin və ya bazofillərin artması;

-sümük iliyində qranulositar törəmələrin hiperplaziyası;

-Ph-xromosomunun olması;

**XML zamanı akselerasiya fazasının diaqnostik meyarlarına aiddir:**

\*qanda və ya sümük iliyində blast hüceyrələrinin sayı 10-19 % -ə qədər olur;

\*qanda və ya sümük iliyində bazofillərin sayı 20%-dən çox olur;

\*müalicəyə tabe olmayan trombositopeniya və ya trombositoz inkişaf edir;

\*müalicəyə tabe olmayan, proqressivləşən splenomeqaliya müşahidə edilir;

#### \*əlavə xromosom anomaliyaları yaranır.

**XML zamanı terminal mərhələnin diaqnostik meyarlarına** **aiddir**:

\*qanda və sümük iliyində blast hüceyrələrin miqdarı 20 %- dən çox olur;

\*trepanobioptatda iri blast hüceyrələrin toplanması müşahidə olunur;

\*əlavə anomal xromosomlar tapılır;

***Həqiqi polisitemiya (eritremiya)***

Buna Vakez- Osler xəstəliyi də deyilir.Şiş mənşəli olsa da xoş xassəli gedişə malikdir. Xəstəlik uzun müddət əlamətsiz keçir. Etiologiyasında kötük hüceyrələrin transformasiyasının rolu olduğu qeyd edilir. Tirozinkinazanın mutasiyası, valinin fenilananil ilə əvəz olunması baş verir. Xəstəlik mielopoez hüceyrələrdən əmələ gəlir.Şiş hüceyrəsinin əsas substratı -eritrositlərdir.

***Xəstəliyin əsas hematoloji göstəriciləri:***

-eritrositar kütlənin artması.Eritrositlər 6-8×1012/l və daha çox ,Hb 180-220q/l, rəng göstəricisi 0,7- 0,6 olur.Eritrositlərin artması hesabına dövr edən qanın həcmi artır;

-hemoqlobinin konsentrasiyasının artması;

-hematokrit indeksinin artması və 65%- dən çox olması müşahidə olunur;

-eritrositlərin regenerasiyası hesabına qanda retikulositlərin miqdarı 15- 20% -dən çox artır;

-neytrofillər hesabına leykositlərin miqdarı 1,5- 2 dəfə çox olur.Leykositlərin nüvə təmayülü sola meyilli olur;

-trombositlərin miqdarı artır (400-600×109/l və daha çox olur);

-qanın qatılığının artması qeyd olunur;

-EÇS azalması (1-2mm/saat),sidik turşusunun artması müşahidə olunur.

***Polisitemiyanın ağırlaşmaları***

Beyin damarlarının, dalağın, qaraciyərin, aşağı ətrafların trombozu və emboliyası hesabına ağırlaşmalar baş verə bilər. İşemik insult, miokardın və dalağın infarktı, qaraciyər sirrozu , bud venasının trombozu inkişaf edə bilər. Trombozla yanaşı 12 b.bağırsağın və mədənin xorası, qanaxması da qeyd olunur. Çox vaxt öd kisəsində, böyrəkdə daşlar da əmələ gəlir, nefroskleroz müşahidə olunur.

**Xəstəliyin diaqnozu aşağıdakı əlamətlərə əsasən qoyulur**:

-hematoloji və biokimyəvi göstəricilər dəyişir (eritrositlərin,Hb-nin, leykositlərin,retikulositlərin,trombositlərin artması );

-xəstənin dərisi və görünən selikli qişaları hiperemiyalaşmış olur;

-dalaq və qaraciyər böyüyür;

-xəstə tromboza meyilli olur;

-xəstənin çəkisi azalır;

-tər ifrazı artır;

-sümük iliyində genetik anomal hüceyrələr ( filadelfiya xromosomları müstəsna olmaqla) tapılır;

-qələvi fosfataza artır ( infeksiya olmadıqda belə );

-eritropoetinin miqdarı az olur;

-tripanobiopsiya zamanı punktatın histoloji müayinəsi meqakariositlərin artmasını göstərir.

 **Həqiqi polisitemiyanın ikincili mütləq və nisbi eritrositozdan**

 **fərqi**

 **Həqiqi polisitemiya**

-sümük iliyində mieloid hüceyrələrin şiş mənşəli proliferasiyası müşahidə olunur;

-qanda və sidikdə eritropoetinin səviyyəsi normal və ya azalmış olur;

-periferik qanda trombositoz, neytrofiliya, monositoz olur;

-eritroid sıra hüceyrələrinin proliferasiyasının sürəti ilə hemoqlobinin sintezi arasında mütənasiblik pozulduğundan rəng göstəricisi azalır;

- sümük iliyində anomal hüceyrələr tapılır;

-dalaq və qaraciyər böyüyür;

-xəstənin dərisi və görünən selikli qişaları qırmızı rəngdə olur.

 **İkincili mütləq eritrositoz**

-hipoksiya, böyrəklərin işemiyası, ürək-damar sisteminin patologiyaları zamanı müşahidə olunur;

-eritropoetinin sintezi artır;

-sümük iliyində eritroid hüceyrələrin qeyri -şiş mənşəli proliferasiyası müşahidə olunur;

-trombositoz və leykositoz müşahidə olunmur;

-nisbi eritrositoz müvəqqəti xarakter daşıyır,qanın qatılaşmasına səbəb olan patoloji proseslər (arasıkəsilməz qusma,güclü ishal və s.) zamanı müşahidə olunur;

-eritrositlərdə 2,3 difosfoqliseratın çatışmazlığı və hemoqlobin molekulunda qlobinin genetik qusuru nəticəsində eritrositozun irsi forması da inkişaf edir.Oksigenin Hb ilə birləşmə qabiliyyəti artır ,nəticədə hipoksiya inkişaf edir.

**Xronik leykozun diaqnostikası**

Xronik leykozun ən çox yayılmış forması xronik mieloleykozdur. Bu zaman hüceyrə elementləri diferensə etmək və yetişmək qabiliyyətlərini uzun müddət saxlaya bilirlər. Şiş hüceyrələri həm sümük iliyində, həm də periferik qanda toplanmış olur. Sümük iliyinin punktantında mielokariositlər çox olur. Meqakariositlər isə sümük iliyində demək olar ki, tapılmır. Əgər blast hüceyrələr 30%-dən çoxdursa kəskin leykozun olması,30%-dən azdırsa xronik leykozun inkişaf etməsi təsdiqlənir. Xronik mieloleykoz zamanı şiş klonunun xromosom markeri filadelfiya xromosomu( Ph) olur.

**Xronik mieloleykoz ilə xronik limfoleykoz arasında olan fərqlər**

## XML XLL

-40-60 yaşda inkişaf edir;

-sümük iliyi qırmızı ( moruq ) rəngdə olur;

-Ph-xromosomu olmur ;

 -dalaq böyüyür,hemolitik

 anemiya,trombositopeniya qeyd

 olunur;

-qaraciyərin portal traktları boyunca leykoz infiltratları olur.

-30-40 yaşda inkişaf edir;

-pioidli (irinli) sümük iliyi müşahidə olunur;

-hüceyrələrdə 100% Ph- xromosomu olur ;

-dalaq çox böyüyür,blast krizi inkişaf edir;

-qaraciyərdə leykoz infiltratları olur.

**Kəskin və xronik leykozun əsas xüsusiyyətləri**

 **Kəskin Xronik**

-orta və ahıl yaşlı insanlar xəstələnirlər;

-bütün hüceyrələr(yetişmiş,yetişməkdə olan)olur.Blast hüceyrələr normadan çox olur;

-hemorragik sindrom və selikli qişalarda xoralı- nekrotik proseslər yalnız xəstəlik kəskinləşəndə müşhidə olunur (blast hüceyrələrin krizi);

-dalaq,qaraciyər,limfa düyünləri çox böyümüş olur;

-şiş hüceyrələri diferensə etmək qabiliyyətinə malik olur;

-morfoloji tədqiqatlar əsasında blast hüceyrənin hansı sıra hüceyrələrinə məxsus olduğu təyin edilir.

-uşaqlar və gənclər xəstələnirlər;

-”leykemik uçurum” olur;

-hemorragik sindrom və selikli qişalarda xoralı- nekrotik proseslər aydın müşahidə olunur;

-dalaq, qaraciyər, limfa düyünləri bir qədər böyümüş olur;

-sümük iliyində və periferik qanda olan şiş hüceyrələri diferensə etməmiş və ya çox az diferensə etmiş blast hüceyrələrdən ibarət olur;

-morfoloji tədqiqatlar əsasında blast hüceyrələrinin mieloid və ya limfoid sıra hüceyrələrinə məxsus olmasını təyin etmək mümkün olmur.

**LİMFOMALAR**

**Limfoma**  - limfoid toxumanın neoplastik transformasiyası nəticəsində əmələ gələn şiş xəstəliyi olub, limfa düyünlərinin böyüməsi, “ şiş “ limfasitlərinin müxtəlif daxili orqanlarda toplanması və onların zədələməsi ilə xarakterizə olunur.

Limfomalar iki qrupa bölünür: **Hockin** və **qeyri-** **Hockin** limfoması.

**Hockin limfoması-** buna limfoqranulomatoz da deyilir.Bu xəstəliyin etiologiyasında Epşteyn-Barr virusunun və irsi amillərin böyük rolu olduğu güman edilir.Xəstəlik B-limfoid mənşəli hüceyrənin mutasiyasından sonra inkişaf edir və neoplastik xüsusiyyətə malik olur.Şiş hüceyrələri əvvəlcə limfogen, sonra isə hematogen yolla yayılır.

Limfoqranulomatozun ən xarakterik xüsusiyyəti polimorf (müxtəlif formalı,quruluşlu və ölçülü) hüceyrəli qranulemalarla birlikdə nəhəg hüceyrələr olan Rid- -Şternberq hüceyrələrinin də aşkar edilməsidir.Bu hüceyrələr B-limfositlərin sələflərinə aid olan hüceyrələrdir.

Hockin xəstəliyi zamanı geniş sitoplazmaya və iri nukleolaya malik olan qiqant mononuklear hüceyrələr (Hockin hüceyrələri) və ya nəhəng ikinüvəli Rid- Şternberq hüceyrələri görünür.

Limfosarkoma diaqnozu döş qəfəsinin rentgen müayinəsi əsasında qoyulur.Plevral mayenin sitoloji müayinəsi zamanı Rid- Şternberq hüceyrələri tapılır. Xəstəliyin diaqnozunu bioptatın morfoloji quruluşunu öyrənməklə təsdiq etmək olar.

Qeyri –Hockin limfomasına limfosarkoma, retikulosarkoma və göbələyəbənzər sarkoma aiddir. Qeyri-Hockin xəstəliyində bütün limfa düyünləri zədələndiyi üçün effektli müalicənin aparılması çətinləşmiş olur.

**Hockin limfomasının qeyri- Hockin limfomasından fərqi**

**Hockin** **limfoması**

-90%-hallarda boyun limfa düyünləri zədələnir;

-hüceyrə populyasiyası polimorfdur;

-gənc yaşlarda müşahidə olunur;

-proqnozu 80% hallarda yaxşıdır;

-Epşteyn - Barr virusu yaradır;

-zədələnmiş limfa düyünündə Rid-Şternberq hüceyrələri tapılır.

**Qeyri**-**Hockin** **limfoması**

-prosesə müxtəlif lokalizasiyalı limfa düyünləri qoşulur.Hansı limfoid toxumanın limfopoetik hüceyrəsindən

başlandığı məlum deyil;

-hüceyrə populyasiyası monomorfdur;

-çox vaxt 40 yaşından sonra yaranır;

-proqnozu pisdir.

**Proqnostik olaraq əlverişli olmayan əlamətlər:**

* periferik limfa düyünlərində çoxlu konqlomeratların (diametri 5sm-dən çox) olması;
* eyni vaxtda 3-dən çox limfa düyününün zədələnməsi;
* intoksikasiya əlamətlərinin olması və EÇS-in 50mm/saat –dan çox olması;
* xəstənin yaşının 40-dan çox olması.

**YAYILMIŞ DAMARDAXİLİ LAXTALANMA SİNDROMU**

Yayılmış damardaxili laxtalanma sindromu (YDL-sindrom) damar daxilində qanın yayılmış laxtalanması olub, orqan və toxumalarda mikrosirkulyasiyanı pozan çoxlu miqdarda mikrotrombların və mikroaqreqatların əmələ gəlməsi ilə xarakterizə olunur.

YDL-sindrom digər xəstəliklərin ağırlaşması olub, klinik gedişinə görə kəskin, yarımkəskin və xronik formaları ayırd edilir. Kəskin YDL-sindrom qəflətən 24 saat ərzində inkişaf edir, yarımkəskin YDL-sindrom 1-3 həftə, xronik gedişli YDL-sindromu isə 1 aydan çox davam edir. Kəskin gedişli YDL-sindrom aşağıdakı patologiyaların ağırlaşması olaraq yaranır:

* MAMALIQ AĞIRLAŞMALARI:
* Plasentanın vaxtından əvvəl ayrılması;
* Dölyanı su emboliyası;
* Ana və dölün rezus uyğunsuzluğu;
* Septik abort;
* Uşaqlıqdankənar hamiləlik;
* DAMAR PATOLOGİYALARI
* Anevrizma
* Aortanın koartktasiyası
* Anadangəlmə ürək qüsurları
* Ağciyər arteriyasının tromboemboliyası
* Cərrahi angioplastika və s.
* Sepsis
* Şok (travmatik, hemorragik, septik, yanıq, anafilaktik)
* Uyğun olmayan qanın köçürülməsi
* Kraş sindromu, cərrahi əməliyyatlar zamanı toxumaların massiv zədələnməsi
* Kəskin damardaxili hemoliz
* Massiv hemotransfuziyalar

Yarımkəskin gedişli YDL-sindromun inkişaf səbəblərinə aiddir:

* Yarımkəskin qlomerulonefrit
* Hemorragik vaskulit
* İmmunkompleks vaskulitlər və s.

Xronik gedişli YDL-sindrom isə aşağıdakı patologiyaların ağırlaşması kimi yarana bilər:

* Sistem qırmızı qurdeşənəyi
* Şiş xəstəlikləri (leykoz, xərçəng)
* Orqanizmin susuzlaşması
* Ürək qapaqlarının süni protezləri
* Xronik hemoliz və s.

YDL-sindromun patogenezində hiperkoaqulyasiya, sərfedilmə koaqulopatiyası və hipokoaqulyasiya mərhələləri ayırd edilir.

Hiperkoaqulyasiya mərhələsi – aktiv tromboplastininin yaranması sürətləndikdə qanda olan protrombinin çox hissəsi trombinə çevrilir. Trombin isə fibrinogenin fibrinə çevrilməsini sürətləndirir, eyni zamanda digər laxtalanma amillərini aktivləşdirir və trombositləri aqreqasiyaya uğradır;

Sərfedilmə koaqulopatiyası – damarlara çoxlu miqdarda tromboplastin daxil olduqda qan plazmasının laxtalanma amillərinin çox hissəsi sərf edilir, fibrinogenin çox hissəsi fibrinə çevrilir. Bu zaman damarlarda sirkulyasiya edən mikroaqreqatlar və mikrotromblar əmələ gəlir. Həmçinin fibrinogenin miqdarı azaldığına görə qan laxtalanmır.

Hipokoaqulyasiya mərhələsi – qanaxmalar baş verir. Qanaxmaların səbəbi isə trombositlərin, laxtalanma amillərinin və plazminogenin fəallaşaraq sərf olunmasıdır.

YDL-sindromun diaqnostikası qanın ümumi müayinəsi, koaquloqrammanın təyin edilməsinə əsaslanır.

Hiperkoaqulyasiya mərhələsinin laborator diaqnostikasında aşağıdakı göstəricilərdə baş verən dəyişikliklər böyük əhəmiyyət kəsb edir:

* Qanın laxtalanma müddəti **↓**
* Aktivləşmiş hissəvi tromboplastin müddəti **↓** (45” -dən az)
* Ht **↑** (40 və ± )
* Fibrinogen **↑**
* Plazmanın rekalsifikasiya müddəti **↑** (45” -dən çox)
* Trombin müddəti **↑**(10” -dən çox)
* Fibrinin deqradasiya məhsulları ±
* Fibrin monomerlərinin həll olan kompleksləri ±
* Testlər: etanol, protaminsulfat ±

Sərfedilmə koaqulopatiyası üçün xarakterikdir:

* Trombositlər **↓**
* Fibrinogen **↓**
* Antitrombin III **↓**
* Hipoproteinemiya, hipoalbuminemiya
* Fibrinin deqradasiya məhsulları **↑**
* Aktivləşmiş hissəvi tromboplastin müddəti **↑** (≥ 65” )
* Plazmanın rekalsifikasiya müddəti **↑**
* Protrombin və trombin müddəti **↑**
* Qanın laxtalanma müddəti, qanaxma müddəti və Ht ya azalır, ya da normanın aşağı və yuxarı həddidə olur

Hipokoaqulyasiya mərhələsinin laborator diaqnostikası aşağıdakı göstəricilərə əsaslanır:

* Qanın laxtalanma müddəti, qanaxma müddəti **↑**
* Fibrinolitik aktivlik **↑**
* Fibrinogen **↓**
* Hb **↓** Ht **↓**
* Eritrositlər **↓**
* Antitrombin III **↓**
* I, II, IV, V, VIII, XIII laxtalanma amilləri **↓**
* Plazminogen **↓**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Laborator göstəricilər** | **Norma** | **I mərhələ** | **II mərhələ** | **III mərhələ** |
| **Trombositlərin sayı (x109/l)** | 150-400 | 300 | 150 | ≤100 |
| **Laxtalanma müddəti (dəq)** | 5-10 | <4 | 10-20 | 12-20 |
| **Protrombin müddəti (san)** | 12-15 | ≤12 | ≥15 | 18-22 |
| **Aktivləşmiş hissəvi tromboplastin müddəti (san)** | 45-55 | <40 | 50 | >60 |
| **Trombin müddəti (san)** | 18-20 | <18 | 25-28 | 30-35 |
| **Fibrinogen (q/l)** | 2-4 | 2-3 | <2 | <1,5 |
| **Fibrinin deqradasiya məhsulları (mkq/ml)** | 0-10 | ≥20 | ≥15 | 20-25 |
| **D-dimer (mkq/ml)** | <0,5 | 5-10 | 10-20 | 10-20 |