

RESPUBLİKA ELMİ TƏDQİQATLARIN ƏLAQƏLƏNDİRİLMƏSİ ŞURASI

<i>Təşkilatın adı</i>	Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Azərbaycan Tibb Universiteti
<i>Sənədin növü</i>	Tibb üzrə elmlər doktoru elmi dərəcəni almaq üçün Dissertasiya işinin ANNOTASIYASI
<i>Tədqiqat işinin adı</i>	Mədə xərçənginin proqnozlaşdırılmasında və residivlərin erkən diaqnostikasında mikro-RNT-lərin əhəmiyyəti
<i>Tədqiqatmövzusunun aid olduğu elmi problemin adı</i>	Mədənin bədxassəli şişlərində, total qastrektomiya ,D1-D2 limfa düyünlərinin (LD) disseksiyası,preoperativ neoadjuvan terapiyanın tətbiqi və mikro-RNT (miRNT) səviyyələrinin xəstəliyin proqnozlaşdırılmasında və residivlərin erkən diaqnostikasında rolu
<i>Qeydiyyatda alındığı Elmi Şuranın adı</i>	Azərbaycan Tibb Universitetinin I Müalicə -profilaktika fakultəsi
<i>Qeydiyyat tarixi</i>	
<i>Etika Komissiyasının qərarı</i>	
<i>İxtisas şifri</i>	3213.01
<i>İxtisasın adı</i>	Cərrahlıq
<i>İcarçının statusu</i>	Dissertant
<i>İcraçı</i>	İsmayılov İlkin Yusub oğlu
<i>Təvəllüdü</i>	1985
<i>Cinsi</i>	Kişi
<i>İş yeri və vəzifəsi</i>	Gəncə Beynəlxalq Xəstəxanasının Baş həkimi
<i>Əlaqə</i>	e-mail:dr.ilkin1@hotmail.com
<i>Elmi rəhbər</i>	
<i>Elmi məsləhətçilər</i>	ATU-nun Onkologiya kafedrasının müdiri ,akademik Ə.T.Əmiraslanov ATU-nun I Cərrahi xəstəliklər kafedrasının professoru, t.ü.e.d. , S.M.Zeynalov
<i>Sponsor</i>	Yoxdur
<i>Tədqiqatın yerinə yetiriləcəyi yeri</i>	Tədqiqatın yerinə yetirilməsi üçün lazım olan maddi və texniki avadanlıqlar və onların təmini ATU-nun

<i>təşkilat</i>	cərrahiyyə klinikasında cərrahi xəstəliklər kafedrası, e-mail:rector@amu.edu.az Gəncə Beynəlxalq Xəstəxanası tərəfindən təşkil ediləcəkdir. e-mail:www.gbx.com
<i>Tədqiqatın yerinə yetiriləcəyi xarici təşkilat (lar)</i>	Türkiyə Respublikasını Qazi Universitetinin Tibb Fakültəsi tərəfindən təşkil ediləcəkdir.
<i>Şəhər və il</i>	Bakı-2020
<i>Koordinasiya şurasına ilkin və sonrakı müraciət tarixi</i>	
<i>AMEA qeydiyyat nömrəsi</i>	
<i>Qeydiyyat tarixi</i>	
<i>Maraqların toqquşması</i>	Yoxdur

TƏDQIQATIN MƏZMUNU

<i>İşin adı</i>	Mədə xərçənginin proqnozlaşdırılmasında və residivlərin erkən diaqnostika sında mikro-RNT-lərin əhəmiyyəti
<i>Abstrakt</i>	
<i>Problem</i>	Mədənin bədxassəli şişləri onkoloji xəstəliklər arasında ölüm faizinə görə dünyada 3-cü yerdə durur. Ona görə də bu vəziyyət yeni diaqnostik və müalicə metodlarının işlənməsini vacib edir. Hazırda mədə xərçəngi xəstələrində istifadə olunan qeyri-invaziv seroloji göstəricilər (məsələn, CEA, CA 19-9) diaqnozun qoyulmasında və proqnozlaşdırmasında istifadə edilsə də, bu markerlər aşağı həssaslığa və spesifikliyə malikdirlər. Bu səbəbdən də mədənin bədxassəli şişlərinin diaqnozunda, müalicənin gedişatında və təkrarlanma ehtimalının aşkarlanması məqsədilə başqa biomarkerlərə ehtiyac duyulur. Son dövrlərdə müxtəlif bədən mayələrindəki mikroRNT (miRNT) səviyyələri və xərçəngin patoloji xüsusiyyətləri arasında sıx əlaqə olduğu göstərilir. Lakin miRNT molekulları ilə mədənin bədxassəli şişlərinin cərrahi müalicəsinə təsir göstərən digər parametrlər arasındakı əlaqə barədə məlumatlar çox məhduddur. Xüsusən də, D1-D2 limfa düyününün disseksiyasından əməliyyatlarından öncə neoadjuvan terapiyanın tətbiqinin rolunun səmərəliliyi barədə olan məlumatlara rast gəlinmir. Ona görə də, mədə xərçəngi olan

	<p>xəstələdə ümumi qastrektomiya, D1-D2 limfa düyününün disseksiyasından əvvəl neoadjuvan terapiyanın tətbiqinin və miRNT səviyyələrinin qanunauyğunluqlarının patoloji xüsusiyyətlər arasındakı kompleks şəkildə əlaqənin kompleks şəkildə müəyyənləşdirilməsi mədə xərçənginin proqnozlaşdırılmasında və residivlərin erkən diaqnostikasında mikro-RNT-lərin əhəmiyyəti miRNT zərdabı molekulalarının ekspressiyanın səviyyələri ilə mədə xərçənginin diaqnozu, cərrahi nəzarəti və proqnozuna təsir edən patoloji xüsusiyyətlər arasındakı əlaqəni və erkən diaqnozu və müalicəsi üçün səmərəli üsul axtarışı vacibdir.</p>
Məqsəd	<p>Mədə xərçəngində total qastrektomiya və D1-D2 LD icra edilən xəstələrdə: mikroRNT zərdab molekulalarının səviyyələri ilə mədə xərçənginin diaqnozu, cərrahi müalicəsinə və prognoza təsir edən patoloji xüsusiyyətləri arasındakı əlaqəni müəyyən etməkdir.</p>
Obyekt və müdaxilələr – (xəstə qrupları və müdaxilələr/prosedurlar)	<p>Mövzu üzrə araşdırmalar aparmaq üçün mədə xərçənginə görə total qastrektomiya D1 və D2 LD disseksiyası həyata keçiriləcək. 150 xəstənin və 30 nəzarət qrupunun zərdab miRNT molekulalarının ekspressiya səviyyələri müqayisə ediləcəkdir. Əməliyyatdan əvvəl neoadjuvan kimyəvi terapiyası aparılacaqdır. miRNT molekulalarının ifadə səviyyələri ilə əməliyyat nəticəsində əldə olunan patoloji proqnostik amillər arasındakı əlaqə qiymətləndiriləcəkdir. Bunu araşdırmaq üçün mədə xərçəngi aradan götürmək üçün cərrahi əməliyyat aparılacaq, medikamentoz müalicə tətbiq ediləcək və əməliyyatın nəticələri (əməliyyat müddəti, yatış müddəti, əməliyyatdan sonrakı ağırlaşmalar, maliyyət və s) müqayisə olunacaqdır. Bu müqayisə əsasında müalicənin nə dərəcədə faydalı və zərərli olduğu qəanətinə gəlinəcəkdir. Bütün bunlar klinik, laborator, histoloji, USM, KT, MRT, genetik, biokimyəvi, müayinə üsulları ilə öyrəniləcəkdir.</p>
Əsas qiymətləndirilmə kriteriyası və onun ölçmə metodu	<p>Mədə xərçənginə görə ümumi gastroektomiya və D1-D2 LD disseksiyası həyata keçirilən xəstələrdə əməliyyatdan əvvəl mədənin bədxassəli şişlərinə neoadjuvan kimyaterapiya nəticələri müqayisə ediləcəkdir. Mədə xərçəngi xəstələrində nəzarət qrupunun müvafiq markerləri müqayisə ediləcəkdir. Mədə xərçəngi xəstələrində zərdab miRNT qandakı səviyyələri diaqnostik və proqnostik olaraq erkən qiymətləndiriləcəkdir.</p>
Əlavə qiymətləndirilmə	<p>Qanda interleykinlərin immunoferment üsulla təyini; bəzi qaraciyər markerlərinin təyini</p>

<i>kriteriyalar ı və onların ölçmə metodları</i>	
<i>Açar sözlər</i>	Mədə xərçəngi, limfa düyünü metastazı, CEA, CA 19-9 ,mikroRNT, ümumi qastrektomiya və D1-D2 limfa düyünü disseksiyası, neoadjuvan kimyəvi terapiya
<i>Obyektinə görə işin növü</i>	Klinik
<i>Məqsədinə görə işin növü</i>	Müalicə; Diaqnostika; Reabilitasiya; Elmi-nəzəri
<i>Vaxta görə işin növü</i>	Prospektiv ; Randomizə
<i>Klinik tədqiqatın modeli</i>	Total qastrektomiya, D1-D2 LD disseksiyası; Qanda mikroRNT-nin səviyyəsinin təyini
<i>Obyekt – xəstələr (material)</i>	Tədqiqatda mədə xərçəngi olan hər iki cinsə aid 150 xəstədə aparılan əməliyyatlar və müayinələr 30 sağlam insanın göstəriciləri Preoperativ dövrdə molekullarının təyini Gastroektomiyanın növü və cərrahi LD disseksiyası Mədə xərçənginin diaqnostikasında və cərrahi müalicəsində yeni müayinə və müalicə sxemi Xəstəliklə əlaqəli xərçəngin ağırlıq dərəcəsini müəyyən edilməsi Mədə xərçəngi ilə əlaqədar xəstəliyin erkən diaqnozunda qanda biomarkerlərin təyini ilə yanaşı əməliyyatdan öncə KT-nin arasında əlaqənin öyrənilməsi
<i>Daxil etmə kriteriyalar ı</i>	Tədqiqata histopatoloji mədə xərçəngi diaqnozu qoyulan, qastrektomiya və D1-D2 limfa düyününün disseksiyası tətbiq olunan, 18 yaşdan yuxarı, Şərq Kooperativ Onkoloji Qrupuna (ECOG) əsasən performans göstəricisi 0,1 və yaxud 2 olan, uzaq metastaz və peritoneal yayılması olmayan, həmçinin neoadjuvan kimyəvi terapiya qəbul etməyən xəstələr daxil edildi. Nəzarət qrupu xəstəxanamızda işləyən 18 yaşdan yuxarı bədxassəli və ya xroniki xəstəlik tarixçəsi olmayan sağlam insanlardan və qeyri-səciyyəvi simptomları ilə poliklinikamıza müraciət edən şəxslərdən könüllülük əsasında təşkil edildi.

	<ul style="list-style-type: none"> - Mədə xərçəginin növü; - Mədə xərçəginin ölçüsü; -Yanaşı xəstəliklər; -Xəstələrin cinsi; -Əməliyyatın növü; -Xəstələrin yaşı;
Çıxarma kriteriyaları	Uzaq metastazı və peritoneal yayılması olan, əvvəllər mədə xərçəngi və yaxud xərçəngin hər hansı bir növünə tutulmuş, 18 yaşına çatmayan, əməliyyat olunmayan, ECOG 3, 4, 5, limfa düyününün disseksiyası tətbiq olunmayan və məlumatları natamam olan xəstələr tədqiqatdan xaric ediləcəkdir və bu xəstələr tədqiqat qrupuna daxil edilməyəcəkdir .
Randomizasiya üsulu	Klinik çalışmadır,
Müdaxilənin növü	<ul style="list-style-type: none"> • Dərman • Cihaz • Əməliyyat • Diaqnostik test • Kombinasiya
Müdaxilənin açıqlaması	<p>Tədqiqatda iştirak edən bütün xəstələrə tədqiqat protokolu barədə məlumat veriləcək, razılıq alınacaq və qeyri-invaziv kliniki tədqiqatlar üçün təfərrüatlı könüllülük ərizəsi imzalanacaqdır .Bundan əlavə, sağlam könüllülərdən ibarət nəzarət qrupu yaradılacaqdır. Mədə xərçəngi xəstələrinin və nəzarət qrupuna daxil olanların zərərli miRNK qandakı səviyyələri müqayisə ediləcəkdir.Qastrektomiya və D1- D2 limfa düyününün disseksiyası tətbiq olunan, 18 yaşdan yuxarı, Şərq Kooperativ Onkoloji Qrupuna (ECOG) əsasən performans göstəricisi 0,1 və yaxud 2 olan, uzaq metastaz və peritoneal yayılması olmayan, həmçinin neoadjuvan kimyəvi terapiya qəbul etməyən xəstələr daxil ediləcəkdir. Nəzarət qrupu xəstəxanamızda işləyən 18 yaşdan yuxarı bədxassəli və ya xroniki xəstəlik tarixçəsi olmayan sağlam insanlardan və qeyri-səciyyəvi simptomları ilə poliklinikamıza müraciət edən şəxslərdən könüllülük əsasında təşkil ediləcəkdir.</p> <p>Mədə xərçənginin endoskopik və histopatoloji diaqnozu qoyulan xəstələr adi görüntüləmə üsulları ilə əməliyyatdan əvvəl qiymətləndiriləcəkdir.Uzaq metastaz və peritoneal yayılması olmayan müalicəvi qastrektomiya və D2 disseksiya planlaşdırılan xəstələr tədqiqata daxil ediləcəkdir. Daxiletmə meyarlarına cavab verən xəstələrə tədqiqat barədə məlumat veriləcək və</p>

	<p>razılıq alınacaqdır. Daha sonra əməliyyatdan əvvəl anesteziya üçün götürülmüş qan nümunələri ilə yanaşı 2 sınaq şüşəsi (cəmi 18 cc) periferik venoz qan götürüləcəkdir. Qastrektomiya və D2 limfa düyününün disseksiyası-Şişin histopatoloji differensiasiyasına və lokalizasiyasına uyğun olaraq ümumi qastrektomiya, proksimal qastrektomiya, distal qastrektomiya, D2 limfa düyününün disseksiyası və müvafiq rekonstruksiya həyata keçiriləcəkdir. Əməliyyatdan əvvəlki dövrdə uzaq metastaz və peritoneal yayılma olmayan, lakin cərrahi tədqiqatdan sonra uzaq metastaz ilə peritoneal yayılma aşkarlanan, palliativ əməliyyat və ya məhdud D1 limfa düyününün disseksiyası olan xəstələr tədqiqatdan kənarlaşdırılacaqdır. Nümunələr müntəzəm müayinə üçün Patoloji Şöbəsinə təhvil veriləcəkdir. Histopatoloji müayinədən sonra xəstələr qastrektomiya növünə, şişlərin lokalizasiyasına, şişlərin differensiasiyasına, patoloji TNM mərhələsinə, şişin diametrinə, Lauren təsnifatına, Borman təsnifatına, anqiolimfatik invaziyaya, metastatik limfa düyünlərinin sayına, disseksiya edilmiş limfa düyünlərinin ümumi sayına, c-erbB2 və qarın yuma sitologiyasına görə qruplaşdırılacaqdır. .</p> <p>Nümunələr otaq temperaturunda 10 dəqiqə ərzində 2000 dövr/dəqiqə sürətdə sentrifuqa ediləcəkdir. Bundan sonra təxminən 1-1,3 ml zərdab steril eppendorf sınaq şüşələrinə köçürüləcəkdir. 5 dəqiqə 8000 dövr/dəqiqə sürətdə yenidən otaq temperaturunda sentrifuqa edildikdən sonra təzə steril eppendorf sınaq şüşəsinə köçürüləcəkdir. Zərdab nümunələri -80 ° C-də saxlanılacaqdır. Tədqiqatda araşdırılan diaqnostik və ya müalicəvi müdaxilənin (proseduarının) metodikası geniş şəkildə yazılır</p>
<p>Statistik və riyazi işləmlər</p>	<p>Bütün məlumatlar IBM SPSS Statistics v.22.0 proqramı vasitəsilə təhlil ediləcəkdir. Xəstə və nəzarət qruplarını müqayisə edən məlumatlar proqram üzərində istifadə ediləcəkdir. Kəmiyyət dəyişənləri orta, standart yayınma, median (minimum-maksimum dəyərləri) formasında veriləcəkdir. İki qrupun müqayisəsi üçün Mann-Whitney-U testindən istifadə ediləcəkdir. Səhvinin hesablanmış forması olan p-dəyəri <0.05-də əhəmiyyətli kimi qəbul ediləcəkdir</p>
<p>Aktuallığı</p>	<p>Abdominal cərrahiyyənin və intensiv terapiyanın nəliyyətləri nə baxmayaraq mədə xərçəngi hələ də bədxassəli xəstəliklər arasında aktual bir problem olaraq qalmaqdadır [2,3,19].2018-ci ildə “GLOBOCAN”-dan əldə olunan məlumata əsasən həmin ildə 1 milyondan çox insan mədə xərçənginə tutulmuş və təxminən 783000 nəfərin ölümü ilə nəticələnmişdir[3]. 2018-ci ilin statistikasına görə mədə xərçəngi ən çox diaqnoz qoyulan xərçəng növləri içərisində 5-ci, xərçəngə görə ölüm halları arasında isə 3-cü yeri tutur [3]. Mədə xərçənginin ən çox rast gəlinən metastazları qaraciyər, peritoneal boşluq</p>

və uzaq limfa düyün ləridir (LD). Bu xəstəliyə kişilərdə qadınlara nisbətən 2 dəfədən çox rast gəlinir [3,19]. Mədə xərçənginə görə ölüm nisbəti azalsa da, klinik simptomların kifayət qədər olmaması və buna görə xəstəxanaya gec müraciət olunması nəticəsində, bu xəstələrin əksəriyyətinə xəstəliyin sonrakı mərhələlərində diaqnoz qoyulur. Mədə xərçənginin klinik xüsusiyyətlərinin diaqnozu zamanı xəstələrin təxminən 25%-də mədə xorası olur. Diaqnoz qoyulduğu vaxtda xəstələrin təxminən 50%-də lokoregional yayılma müşahidə edilir. Bu xəstələrin sadəcə yarısında müalicəvi rezeksiya həyata keçirmək mümkün olur [2, 3]. Klinikalarda qastroskopiya və biopsiya ən çox istifadə olunan diaqnostik metodlardır, lakin bunlar az həssaslığa malik olduqları, baha başa gəldikləri və qeyri-kafi performans göstərdikləri üçün zəif proqnoz ilə nəticələnmə bilirlər [2,4,9, 16,19]. Mədə xərçəngi olan xəstələrdə karsinoembriogenik antigenin (CEA), qlipoprotein CA 125 antigeni (CA 125), karbohidrat antigeni 19-9 (CA 19-9) və xərçəng antigeninin 72-4 (CA 72-4) zərərli səviyyələri seroloji marker kimi arta bilər, lakin həssaslıq və spesifikliklərinə görə onları mədə xərçəngi diaqnozunda istifadə etməirlər [4, 10,12,19,20]. Buna görə də xəstəliyin diaqnozu, müalicənin gedişatı və təkrarlamanın aşkarlanması məqsədi ilə daha faydalı biomarkerlərə ehtiyac var [8]. Son dövrdə mikroRNT(miRNT) molekullarının kəşfi nəticəsində onların şişlərin progressiya müddətində onkogen genlərə və ya şiş supressor genlərə təsir etməklə böyük əhəmiyyət kəsb edir və müxtəlif xəstəliklərlə əlaqəsi sübut edilmişdir [1,17,25,28]. miRNT molekulları onkogen və yaxud anti-onkogen funksiya daşıyır. Bu funksiyalar şişdə aberrant DNT metilasiyası və histon modifikasiyası ilə tənzimlənir [11,21,24] və miRNT- DNT qarşılıqlı təsirləri kimi müxtəlif mexanizmlər vasitəsilə xərçəngdəki hədəf genin ifadə səviyyəsinə təsir göstərir [22,24]. Bugünə dek müəyyən edilmiş miRNT molekullarının 38589 alt növlərinin bəzilərinin qandakı səviyyələrinin xərçəngin biogenezi, progressiya və miqrasiya kimi hüceyrə tsiklidəki funksiyalarına görə xərçəngin diaqnozu, müalicəsi və proqnozu üçün biomarker rolunu oynayır [5, 21,22, 23,24]. miRNT molekullarının yük sək spesifikliyi və həssaslığı, qeyri-invazivliyi, xəstəliyin erkən mərhələlərində aşkar edilməsinin mümkünlüyü, yüksək temperaturun, onların otaq temperaturun da uzun müddət dağılmayan sabit formada saxlanması, pH dəyişməsinin, təkrar donma-ərimənin təsir göstərməməsi, nümunələrdə uzun ömürlünlüyü, sürətli və dəqiq aşkarlanması biomarkerdən gözlənilən meyarlara cavab verir [8,14]. Bunla bərabər, miRNT molekullarının cərrahi parametrlər (məs., LD metastazı, cərrahi disseksiyanın genişliyi) ilə əlaqəsi haqqında çox az məlumat vardır [4, 10]. CAF-lar şişin vacib stromal hüceyrələridir. Onlar sitokin ifrazını və hüceyrələrarası qarşılıqlı təsiri tənzimləyərək şişin böyüməsində və metastazında mühüm rol oynayır [6,18,19,22,27,28]. Mədə xərçəngindəki LD metastazların da KT-nin

həssaslığı 65-97%, spesifikliyi isə 49-90%-dir [14,26].Bəzi mərkəzlər rezeksiya aparılması mümkün olan kliniki T2N0 və daha qabaqcıl mərhələlərdə neoadjuvan terapiyanı tövsiyə edir [9]. Əməliyyatdan sonrakı adjuvan terapiyanı neoadjuvan terapiya ilə müqayisə edən təsadüfi tədqiqat yoxdur, lakin bəzi tədqiqatçılar əməliyyatdan əvvəlki dövrdə sistemli müalicə təmin etmək şansını artırdığına görə neoadjuvankimyəvi terapiyanı dəstəkləyir. Bu na baxmayaraq, neoadjuvan terapiyaəsasən cərrahi distal, kliniki mərhələsi tam müəyyənləşdirilmiş, böyük olmayan T2 şişlər və aşkar periqastrik LD olmayan xəstələr üçün ən uyğun yanaşmadır [9]. Neoadjuvan və yaxud başqa ad ilə perioperativ kimyəvi terapiya müalicəvi rezeksiyadan əvvəl lokal cəhətdən inkişaf etmiş şişin mərhələsinin aşağı salınması məqsədilə tətbiq olunur. Neoadjuvan kimyəvi terapiyanın digər üstünlüyü metastaz riski yüksək olan xəstələri (T3, T4 şişlər, regional LD metastazı, plastik linit və s.) kimyəvi terapiyadan sonra uzaq metastaz vəziyyətində lazımsız qastr ek tomiya xəstəliyindən azad etməkdir. Əməliyyatdan əv vəl qiymətləndirmə də qeyri-rezektabellik şübhəsi olduğu halda mərhələləşdirmə laparoskopiyası və laparoskopiyanın nəticəsinə görə neoadjuvan kimyəvi terapiya və ya kombinasiya edilmiş müalicə aparılması cərrahi rezeksiyadan daha təsirli ola bilər[18]. D1 disseksiyası ilə müqayisədə D2 limfadenektomiyasının sağqalma nisbətində əhəmiyyətli təsir göstərdiyini nəzərə alaraq əksər mərkəzlərdə D2 limfadenektomiyası həyata keçirilir və əməliyyatdan sonra xəstə lənmə və ölüm və sağ qalma baxımından daha əlverişlidir [6,7]. D1 qrupunda mədə xərçəngi ilə bağlı ölüm faizi daha yük səkdir (48%; 37%). Milli Hərtərəfli Xərçəng Şəbəkəsinin təlimatlarında D1 LD ilə yanaşı cəmi 15 və yaxud daha çox D2 LD çıxarılması tövsiyə edilir [6,7]. Lakin bəzi tədqiqatlarda D2 limfadenektomiyaya sınıf sağ qalma üçün əhəmiyyətli fərq yaratmadığı, ancaq əməliyyat sonrası xəstəlik və ölüm nisbətini artırdığını göstərdi[13,18]. Bundan başqa, D3 (paraaortik) limfadenektomiyasının D2 disseksiyası ilə müqayisə də daha yaxşı sağqalma təmin etdiyinə dair sübut olmasa da perioperativ artan ölüm nisbətlərinə malik olduğu məlumdur. Buna baxmayaraq, cərrahi idarəetməyə təsir göstərən parametrlər(məs., lokalizasiya, T mərhələsi, differensiasiya, LD metastazı) ilə əlaqəsi haqqında məlumatlar çox məh duddur. Bundan əlavə, mədə xərçənginin proqnozu populyasiyaya görə dəyişir, bu da miRNT molekulları kimi genetik əsaslı markerlərdə dəyişikliklərin ola biləcəyi ehtimalını irəli sürür [15, 25,28]. Azərbaycanda mədə xərçəngi xəstələrində miRNT səviyyələri haqqında tədqiqatlar aparılmamışdır. Bu patologiyanın təhlükəli olmasına baxmayaraq müasir dövrdə ağırlıq dərəcəsinin obyektiv, tez, sadə və yüksək informativ intiraoperasyon qiymətləndirilməsi işlənməmişdir.Mədə xərçənginin genetik dəyişikliklərinin hərtərəfli başa düşülməsi və təsnifatı gələcəkdə daha optimal müalicə və daha yaxşı proqnoz aparılmasını təmin edə bilər [7].

	<p>Beləliklə, miRNT ekspressiya səviyyələri ilə mədə xərçəngi diaqnozu, cərrahi idarəetmə və proqnoza təsir edən patoloji xüsusiyyətlər arasındakı əlaqəni qiymətləndirməyi və əldə ediləcək nəticələri cari ədəbiyyat məlu matları baxımından müzakirə etməyi hədəf aldığımız. Ona görə də mədə xərçənginin diaqnozuna və müalicə taktikasına kompleks şəkildə yanaşmalar tələb olunur. Xəstəliyin erkən laborator diaqnostikası ilə yanaşı, müasir tibbi texnologiyalardan istifadə edərək mədə xərçəngi dərəcəsini, diaqnostik alqoritmini və müalicəsinin yollarını müəyyən etməyi məqsədə uyğun hesab etdik.</p>
<p>Vəzifələr</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tədqiqat kontingentinə daxil olan sağlam şəxslərin və mədənin bədxassəli şişləri olan xəstələrin qanında biomarkerlərin səviyyəsini müəyyən etmək; 2. Cərrahi əməliyyatdan sonra qanda tədqiq edilən markerlərin diaqnostikasını müəyyən etmək; 3. Qanda öyrəndiyimiz markerlərlə mədənin bədxassəli şişlərinin mərhələsini müəyyən etmək, onların diaqnostik və proqnostik əhəmiyyətini qiymətləndirmək; 4. Mədənin bədxassəli şişlərində neoadjuvan kimyaterapiya müalicəsinin lokal nüxs, uzaq metastaz, yaşamaya təsirlərini müəyyən etmək; bu xəstələrdə mikroRNT-nin diaqnostik və proqnostik əhəmiyyətini aşkarlamaqdır. 5. Mədənin bədxassəli şişlərində 12A, 12B, 12P və 13 saylı LD diseksiyasının yaşamaya təsirlərini və bu xəstələrdə mikroRNT-nin diaqnostik və proqnostik əhəmiyyətini aşkarlamaqdır. 6. Mədənin bədxassəli şişlərində bürsektomiyanın lokal nüxs və yaşamaya təsirlərini araşdırmaq; Bu xəstələrdə mikroRNT-nin diaqnostik və proqnostik əhəmiyyətini aşkarlamaqdır.
<p>Orijinallıq (yeniliyi)</p>	<p>Abdominal cərrahiyyənin və intensiv terapiyanın nəliyyətləri nə baxmayaraq mədə xərçənginin bəzi aspektləri hələ də araşdırılmamışdır [2,3,19]. Bu günə qədər aparılan tədqiqatların əsas hissəsi mədə xərçəngi xəstələrində diaqnozu və proqnozunda istifadə edilən aşağı həssaslığa və spesifikliyə malik qeyri-invaziv seroloji göstəricilərin öyrənilməsinə həsr olunmuşdur [4,10,19]. Lakin genetik əsaslı markerlərin LD metastazı ilə əlaqəsi haqqında məlumat azlıq təşkil edir [4, 7,10,17,25,28]. Ədəbiyyat mənbələrində əməliyyatdan əvvəl və sonra neoadjuvan kimya terapiyanın cərrahi idarəetməyə təsir göstərən parametrlər ilə əlaqəsi haqqında məlumatlar çox məhduddur [6,7, 9]. Aparılacaq tədqiqatın əvvəlki çalışmalardan fərqi ondadır ki, mədənin bədxassəli şişlərində erkən residivləri mikroRNT-lərin köməyi ilə müəyyən etməkdir.</p>

<p>Gözlənilən nəticələr və onların elmi-praktik əhəmiyyəti</p>	<p>Tədqiqatın elmi əhəmiyyəti ondan ibarət olacaqdır ki, mədə xərçəngi ilə əlaqədar olan şişlərin erkən diaqnozu və cərrahi müalicəsi üçün səmərəli üsul aşkarlanacaqdır. İlk dəfə olaraq mədə xərçəngi olan xəstələrdə LD çıxarılan zaman kimyaterapiyadan əvvəl və sonra yeni onkomarkerlərin qandakı səviyyəsi aşkarlanacaq. Bir çox xərçəng növündə olduğu kimi miRNT molekulaları mədə xərçənglərinin kanserogenezdə mühüm rol oynayır. Bir çox tədqiqatçılar miRNK-ların diaqnostik və proqnostik biomarkerlər kimi istifadə edilməsini təklif edir. Zərdab miRNK molekulaları qeyri-invazivdir və təkrarlamaq mümkündür. Buna görə, preoperativ dövrdə bu miRNT molekulalarının ekspressiya səviyyələrinin yüksək olduğu xəstələrdə qastrektomiyanın növü və cərrahi limfa düyünü disseksiyası əhatə dairəsinin yenidən nəzərdən keçirməyin lazım gəldiyinə inanırıq. Ədəbiyyat ilə bu tədqiqat işi arasındakı fərqlərə yenidən baxılması, zərdab miRNK ekspressiya səviyyələrinin mədə karsinogenezdəki səbəb-nəticə əlaqəsinin yerini aydınlaşdırmaq üçün əlavə tədqiqatlar lazımdır. İnanırıq ki, tədqiqatımız mədə xərçənginin yeganə müalicəvi üsulu hesab olunan cərrahi idarəetmə sahəsində növbəti tədqiqatlara səbəb olacaq. Mədə xərçəngi əlaqədar sitokinlərin qandakı səviyyəsinin öyrənilməsi xəstəliyin kompleks müalicəsində onların rolunun qiymətləndirilməsinə imkan yaradacaqdır.</p> <p>Mədə xərçənginin diaqnostikasında və cərrahi müalicədə yeni məyünə və müalicə sxemi işlənəcəkdir. Bu xəstəliklə əlaqəli xərçəngin ağırlıq dərəcəsini vaxtında müəyyən etməyə imkan yaradacaqdır.</p> <p>Mədə xərçəngi ilə əlaqədar xəstəliyin erkən diaqnozunda qanda biomarkerlərin təyini ilə yanaşı əməliyyatdan əvvəl və sonra kimya terapiyanın arasında əlaqənin öyrənilməsi, xəstələrin kompleks müalicəsində bu paraleliyi nəzərə alaraq aparılan diaqnostikanın və müalicənin nəticələri optimallaşdırılacaqdır. Fəsadların öyrənilməsi kompleks müalicənin effektivliyi baxımından daha effektiv olmasını dəqiqləşdirməyə əsas verəcək və bu müalicədə onların rolunu qiymətləndirməyə imkan yaradacaqdır.</p>
<p>Maddi və texniki imkanlar</p>	<p>Tədqiqatın yerinə yetirilməsi üçün lazım olan maddi və texniki avadanlıqlar və onların təmini ATU-nun cərrahiyyə klinikasında cərrahi xəstəliklər kafedrası, ATU-nun Onkologiya klinikasında, Gəncə Beynəlxalq Xəstəxanası və Türkiyə Respublikasını Qazi Universitetinin Tibb Fakültəsi tərəfindən təşkil ediləcəkdir.</p>
<p>Tədqiqatın yerinə yetiriləcəyi yer</p>	<p>Bir neçə müəsisə Xarici müəsisə ilə birlikdə</p>

İşibaşlam a vaxtı	2020
İşin bitirmə vaxtı	2024
İşin müddəti	5 ildir
İşin mərhalələri	<p>I mərhələ (2020-ci il)</p> <p>Problemə aid ədəbiyyatların toplanması və onların təhlili. Annatasianın tərtib edilməsi və dissertasiyanın mövzusunun və planını təsdiqi. Əməliyyatların və müayinələrin aparılması üçün lazım olan üsulların mənimsənilməsi. Cərrahi əməliyyatlara başlanılması.</p> <p>II mərhələ(2021-ci il)</p> <p>Cərrahi əməliyyatları davam etdirilməsi. Xəstələrlə işləməli, qruplara qanda bəzi markerlərin müayinəsini aparılması. Genetik markerləri təyininə başlamalı. Mövzu üzrə məqalələrin hazırlanması və çapa təqdim edilməsi.</p> <p>III mərhələ(2022- ci il)</p> <p>Cərrahi əməliyyatları davam etdirmək. Alınmış nəticələrin statistik təhlilini aparmaq . Qanda onkomarkerlərin, genetik markerlərin və digər əsas markerlərin təyininini davam etdirmək. Alınmış nəticələrin statistik təhlilini aparmaq .</p> <p>Mövzu üzrə məqalələrin hazırlanması və çapa təqdim edilməsi.</p> <p>IV mərhələ(2023- ci il)</p> <p>Klinik tədqiqatları davam etdirilməsi. Dissertasiya mövzusu üzrə məqalə və tezislərin çapa hazırlanması. Yerli və beynəlxalq konfranslarda məruzə etmək. Alınmış nəticələrin statistik təhlilini aparmaq .</p> <p>Alınmış nəticələrin yekun təhlilini aparmaq . Dissertasiyanın əsas mövzusu üzrə metodik tövsiyənin çap olunması.</p> <p>V mərhələ(2024-ci il)</p> <p>Dissertasiyanın yazılması..Dissertasiyanın ilkin müzakirəsi və rəsmi müdafiə üçün təqdim edilməsi. Sənədlərin ARPY AAK təqdimi üçün hazırlanması</p>
Ədəbiyyat	1..Azarbarzin S.The Value of MiR-383, an Intronic MiRNA, as a Diagnostic and

- Prognostic Biomarker in Intestinal//Type Gastric Cancer. *Biochem Genet*, 2017,vol.55,№3, p.244-252.
2. Annie On On Chan, B.W., Epidemiology of gastric cancer, in in UpToDate, /Waltham, MA. Sep 07, 2017.
 3. Bray F. Global cancer statistics,2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries//*CA Cancer J Clin*, 2018,vol.68,№6, p. 394-424.
 4. Cancer Genome Atlas Research N., Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma//*Nature*, 2014,vol.513(7517), p. 202-209
 5. Chang P.Y., et al., MicroRNA-223 and microRNA-92 in stool and plasma samples act as complementary biomarkers to increase colorectal cancer detection. *Oncotarget*, 2016, vol.7№9, p.10663-106756.
 6. Cuschieri, A., et al., Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. *The Lancet*, 1996. 347(9007): p. 995-999.
 7. Cuschieri A. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. *Surgical Co-operative Group//British journal of cancer*, 1999, vol. 79,№9-10, p. 1522-1530.
 8. Fabris L. , Calin G.A Circulating free xeno-microRNAs - The new kids on the block// *Molecular oncology*, 2016, vol.10,№3, p. 503-508.
 9. Harvey Mamon P.C.E., Adjuvant and neoadjuvant treatment of gastric cancer/UpToDate, Waltham, MA, Jan 18, 2019..
 10. He C. Z. Combined use of AFP, CEA, CA125 and CA19-9 improves the sensitivity for the diagnosis of gastric cancer// *BMC gastroenterology*, 2013, vol.13, p. 87-878.
 11. Huang Q., MicroRNA-10b and the clinical outcomes of various cancers: A systematic review and meta-analysis// *Clin Chim Acta*, 2017, vol.474, p. 14-22.
 12. Ishigami S. Clinical Importance of Preoperative Carcinoembryonic Antigen and Carbohydrate Antigen 19-9 Levels in Gastric // *Cancer*. 2001, vol. 32,№1, p. 41-44.
 13. Japanese Gastric Cancer, A., Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition// *Gastric Cancer*, 2011, vol.14,№2, p. 101-112.
 14. Lee I.J., et al., Diagnostic Performance of 64-Channel Multidetector CT in the Evaluation of Gastric Cancer: Differentiation of Mucosal Cancer (T1a) from Submucosal Involvement (T1b and T2)// *Radiology*, 2010, vol. 255,№3, p. 805-814.
 15. Liu H. Genome-wide microRNA profiles identify miR-378 as a serum biomarker for early detection of gastric cancer// *Cancer Letters*, 2012, vol.316,№2, p. 196
 16. Morgan D., Early gastric cancer: Treatment, natural history, and prognosis,

	<p>/UpToDate, Waltham, MA. Apr 24, 2018.</p> <p>17.Mansfield P.F., Surgical management of invasive gastric cancer/UpToDate, Waltham, MA, Oct 15, 2018.</p> <p>18.Mansfield P.F., Clinical features, diagnosis, and staging of gastric cancer/UpToDate, Waltham, MA, Nov 14, 2017.</p> <p>19.deMartel C. P.J., Stomach cancer. In: Thun MJ, Linet MS, Cerhan JR, Haiman CA, Schottenfeld D, eds. Cancer Epidemiology and Prevention. 4th ed./ New York: Oxford University Press, 2018,p. 593-610.</p> <p>20.Mi L., Ji X. , Tuf J.J. , Ji G.C. Prognostic biomarker in advanced gastric cancer//CA Cancer J Clin,. 2016, vol. 5,№1, p. 16-29.</p> <p>21.Powrózek T.,et al., PlasmacirculatingmicroRNA-944 andmicro RNA-3662as potential histologic type-specific earlylung cancer biomarkers //Translational Research,2015,vol.166,№4,p.315-323.</p> <p>22.Rupaimoole R. miRNA Deregulation in Cancer Cells and the Tumor Microenvironment//Cancer Discovery, 2016,vol. 6,№3, p. 235.</p> <p>23.Shekari N. Circulating MicroRNAs: Valuable Biomarkers for the Diagnosis and Prognosis of Gastric Cancer// Curr Med Chem, 2018,vol. 25, №6, p. 698-714.</p> <p>24.Toscano-Garibay J.D . Aquino-Jarquín G. Transcriptional regulation mechanism mediated by miRNA–DNA•DNA triplex structure stabilized by Argonaute. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) // Gene Regulatory Mechanisms, 2014,vol. 1839,№11, p. 1079- 1083.</p> <p>25..Xia T. Long noncoding RNA FER1L4 suppresses cancer cell growth by acting as a competing endogenous RNA and regulating PTEN expression// Scientific reports, 2015, № 5, p. 13445-13445.</p> <p>26.Yan C. Value of multidetector-row computed tomography in the preoperative T and N staging of gastric carcinoma: A large-scale Chinese study//Journal of Surgical Oncology, 2009,vol. 100,№3, p. 205-214.</p> <p>27.Yan Y., Wang L. F ,Wang R. F.Roleofcancer-associated fibroblasts ininvasion and metastas is ofgastric cancer// World journal of gastroenterology,2015,vol.21,№33, p.9717-9726.</p> <p>28.Yan Y. Roles of microRNAs in cancer associated fibroblasts of gastric cancer//Pathol Res Pract, 2017,vol. 213,№7, p. 730-736.</p>
<i>Tədqiqatın hazırkı vəziyyəti</i>	Başlanma, davama edir , tamamlanıb və s.
<i>İşlə əlaqədar çap olunan</i>	1. CARDIA (Z.Ferahkose,O.Yuksel,I.Ismayilov,M.Akin,E.Karaahmetli – 10 th international Gastric Canser 2013 VERONA)

<p><i>məqalələr</i></p>	<p>2. İlkin İsmayilov, Mahir Nasirov, Aydın Yavuz, Çağrı Büyükkasap, Kürsat Dikmen, Hasan Bostancı, Osman Yüksel. Proksimal Gastrektomilerde double trakt rekonstruksiyon tekniği / Araşdırma Kongresi, 14 Noyabr 2015.s. – 6.</p> <p>3. İlkin İsmayilov, Mahir Nasirov, Aydın Yavuz, Çağrı Büyükkasap, Kürsat Dikmen, Hasan Bostancı, Osman Yüksel. Mide kanserlerinde neodjuvan kemoratiyiya sonrası cerrahi tedavinin yeri/ Araşdırma Kongresi, 14 Noyabr 2015.s.– 6.</p> <p>4. İlkin İsmayilov, Mahir Nasirov, Çağrı Böyükkasap, Aydın Yavuz, Kürsat Dikmen, Osman Yüksel .Mide gastrointestinal stromal tümörlerinde tedavi sonuçlarımız/ Türk Cerrahi Kongresi ,Ankara, 14 Nisan Antalya 2016,s. - 20.</p> <p>5. İlkin İsmayilov, Mahir Nasirov, Çağrı Böyükkasap, Aydın Yavuz, Kürsat Dikmen, Osman Yüksel. T1-T2 Mide kanserlerinde nüks ve sağkalımla ilişkili faktörler/ Türk Cerrahi Kongresi ,Ankara, 14 Nisan Antalya 2016,s. - 20.</p> <p>6. Mahir Nasirov, Çağrı Böyükkasap, İlkin İsmayilov, Aydın Yavuz, Cihangir Emral, Osman Yüksel. Mide kardiya kanserlerinde küratif cerrahide splenektomi yapılmalı mı? / Türk Cerrahi Kongresi ,Ankara, 14 Nisan Antalya 2016,s. - 20.</p> <p>7. Mahir Nasirov, İlkin İsmayilov, Çağrı Böyükkasap, Aydın Yavuz, Hasan Bostancı, Osman Yüksel T1-T2 mide kanserlerinde uygulanan cerrahi yanaşma/ Türk Cerrahi Kongresi ,Ankara, 14 Nisan Antalya 2016,s. – 20.</p> <p>8. Hasan Bostancı, Osman Yüksel, İlkin İsmayilov - Mide Kanseri ve Cerrahi Tedavisi 3, Palyatif Girişimler, Baskı – 2018</p> <p>9.İsmayilov İ. Y.Mədə xərcəngi xəstələrinin diaqnozunun və cərrahi müalicəsinin proqnozunda limfa düyünləri və mikroRNT səviyyələri arasındakı qarşılıqlı əlaqənin rolu//Azərbaycan Təbabətinin Müasir Naliyyətləri,2021,№ 2,s.157-159</p>
<p>Abstrakt (Azərbaycanca)</p>	

İşin adı:	Mədə xərçəngi xəstələrində mikroRNT zərdabı molekullarının səviyyələri ilə proqnostik amillər arasında əlaqə
Problem:	Mədə xəstəliklərinin diaqnostikası və yeni müalicə üsullarının işlənməsi
Məqsəd:	Mədə xərçəngində total gastroektomiya və D1-D2 LD disseksiyası icra edilən xəstələrdə: mikroRNT zərdab molekullarının səviyyələri ilə mədə xərçənginin diaqnozu, cərrahi müşahidəsi və prognoza təsir edən patoloji xüsusiyyətləri arasında əlaqəni müəyyənləşdirməklə, mədə xərçəngi xəstələrinin əməliyyatdan əvvəl və sonra neoadjuvan terapiyanın tətbiqinin aşkar xəstəliyin müalicəsində səmərəliliyini aşkarlamaq və mövcud üsullardan nə dərəcədə fərqləndiyini göstərməkdir.
Material və metodlar:	Tədqiqatda mədə xərçəngi olan hər iki cinsə aid 150 xəstədə aparılan əməliyyatlar və müayinələr 30 sağlam insanın göstəriciləri Preoperativ dövrdə mikroRNT zərdab molekullarının təyini Gastroektomiyanın növü və cərrahi LD disseksiyası Mədə xərçənginin diaqnostikasında və cərrahi müalicəsində yeni müayinə və müalicə sxemi Xəstəliklə əlaqəli xərçəngin ağırlıq dərəcəsini müəyyən edilməsi Mədə xərçəngi ilə əlaqədar xəstəliyin erkən diaqnozunda qanda biomarkerlərin təyini ilə yanaşı əməliyyatdan öncə KT-nın arasında əlaqənin öyrənilməsi
Əsas qiymətləndirmə kriteriyaları:	Mədə xərçənginə görə ümumi gastroektomiya və D1 və D2 LD disseksiyası həyata keçirilən xəstələrdə əməliyyatdan əvvəl və sonra mədənin bədxassəli şişlərin də neoadjuvan kimyaterapiya nəticələri müqayisə ediləcəkdir. Mədə xərçəngi xəstələrinə nəzarət qrupunun müvafiq markerləri müqayisə ediləcəkdir. Erkən mədə xərçəngi xəstələrində zərdab miRNT ifadə səviyyələri diaqnostik qiymətləndiriləcəkdir.
Əlavə qiymətləndirmə kriteriyaları:	Qanda interleykinlərin immunoferment üsulla təyini; bəzi qaraciyər markerlərinin təyini
Açar sözlər:	Mədə xərçəngi, limfa düyün metasdazi, CEA, CA 19-9 ,mikroRNT, ümumi qastrektomiya və D1 və D2 limfa düyün disseksiyası, neoadjuvan kimyəvi terapiya
İşin növü və dizaynı:	Klinik

Abstract (in english)	
Name of study:	Relationship between levels of microRNA serum molecules and prognostic factors in gastric cancer patients
Background:	Diagnosis of gastric diseases and development of new treatments
Objective:	Total gastrectomy in gastric cancer and D1-D2 LD dissection performed in patients: Diagnosis of gastric cancer with levels of microRNA serum molecules, by determining the relationship between surgical observation and the pathological features that affect the prognosis, to determine the effectiveness of the use of neoadjuvant therapy in the treatment of overt disease in patients with gastric cancer before and after surgery, and to show how different it is from existing methods.
Material and methods (patient groups and interventions):	Surgery and examination of 150 patients of both sexes with gastric cancer in the study Indicators of 30 healthy people Determination of microRNA serum molecules in the preoperative period Type of gastrectomy and surgical LD dissection New examination and treatment scheme in the diagnosis and surgical treatment of gastric cancer Determining the severity of cancer-related disease Study of the relationship between preoperative CT, along with the determination of biomarkers in the blood in the early diagnosis of gastric cancer
Primary outcome:	The results of neoadjuvant chemotherapy in malignant tumors of the stomach before and after surgery in patients undergoing general gastrectomy for gastric cancer and D1 and D2 LD dissection will be compared. Relevant markers of the control group for gastric cancer patients will be compared. Serum miRNA expression levels in patients with early gastric cancer will be diagnostically assessed.
Secondary outcome:	Determination of interleukins in the blood by enzyme-linked immunosorbent assay; determination of some liver markers
Key words:	Gastric cancer, lymph node metastasis, CEA, CA 19-9, microRNA, general gastrectomy and D1 and D2 lymph node dissection, neoadjuvant chemotherapy
Study type and design:	Clinical