

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI

Əlyazması hüququnda

VAXTINDAN ƏVVƏL DOĞULAN UŞAQLARDA NEKROTİK ENTEROKOLİTİN DİAQNOSTİKASI VƏ GEDİŞİNİN PROQNOZLAŞDIRILMASINDA ABDOMİNAL OKSİMETRİYANIN ƏHƏMİYYƏTİ

İxtisas: 3220.01 – Pediatriya

Elm sahəsi: Tibb

İddiaçı: **İlahə İlqar qızı Hüseynova**

Fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi almaq üçün
təqdim olunmuş dissertasiyanın

AVTOREFERATI

Bakı – 2025

Dissertasiya işi Azərbaycan Tibb Universitetinin I Uşaq xəstəlikləri kafedrasında yerinə yetirilmişdir.

Elmi rəhbərlər:

tibb elmləri doktoru, professor
Səfixan Şamil oğlu Həsənov

tibb elmləri doktoru, dosent
Rauf Oruc oğlu Bəylərov

Rəsmi opponentlər:

tibb elmləri doktoru, dosent
Fatimə Oqtay qızı Seyidbəyova

tibb elmləri doktoru, dosent
Adilə Sabir qızı Hacıyeva

tibb üzrə fəlsəfə doktoru
Səmayə Fərzulla qızı Əlizadə

Azərbaycan Respublikasının Prezidenti yanında Ali Attestasiya Komissiyasının Azərbaycan Tibb Universitetinin nəzdində fəaliyyət göstərən ED 2.27 Dissertasiya şurası

Dissertasiya şurasının sədri:

tibb elmləri doktoru,
professor
Vəsadət Əli oğlu Əzizov

Dissertasiya şurasının elmi katibi:

tibb üzrə fəlsəfə doktoru,
dosent
Törə Akif qızı Sadıqova

Elmi seminarın sədri:

Əməkdar elm xadimi,
tibb elmləri doktoru, professor
İbrahim İsa oğlu İsayev

İŞİN ÜMUMİ SƏCİYYƏSİ

Tədqiqatın aktualığı. Son illərdə tibbi texnologiyanın sürətli inkişafı və modernləşdirilməsi, perinatal yardımın üç səviyyəli sistem üzrə təşkili və təkmilləşdirilməsi vaxtından əvvəl doğulan uşaqların sağ qalmasını əhəmiyyətli dərəcədə artırmışdır.

Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatının (ÜST) məlumatına görə dünyada hər il vaxtından əvvəl 15 milyon körpə doğulur və bu rəqəm artmaqda olaraq qalır¹. Vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda əsasən hipoksiya nəticəsində formalaşan perinatal patologiyalar yüksək rastgəlmə tezliyinə malikdir².

Perinatal hipoksiyaya məruz qalan vaxtından əvvəl doğulanlarda nekrotik enterokolit (NEK) daha çox rast gəlinir², onun rastgəlmə tezliyi doğum zamanı az çəkili vaxtından əvvəl doğulanlarda - 1%, çox az çəkili (<1500 q) - 11%, ekstremal az çəkili (<1000 q) vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda isə - 22% təşkil edir³.

Yenidoğulanlarda nekrotik enterokolit əsasən vaxtından əvvəl doğulanlarda rast gəlinən bağırsaq divarının iltihabı və nekrozu ilə müşayiət olunan həyatı təhlükəli xəstəlik olub klinik mənzərəsi qeyri-spesifik və müxtəlif olduğu halda patofiziologiyası sona qədər öyrənilməmişdir, lakin inkişafında üç əsas risk faktoru: yetişməzlik, bağırsaqların bakterial kolonizasiyası və süni qidalanma qeyd edilir^{4,5}.

¹ Baran, J. Preterm Birth and the Type of Birth and Their Impact on the Incidence of Overweight and Obesity in Children / J. Baran, A. Weres, R. Baran [et al.] // [Electronic resource] International Journal of Environmental Research and Public Health, –2022. 19(19). URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9566099/pdf/ijerph-19-12042.pdf>

² Есиркепова, А.Д., Сейдинов Ш.М. Оптимизация лечения некротического энтероколита у новорожденных / А.Д. Есиркепова, Ш.М. Сейдинов // – Алматы: Вестник Казахского Национального медицинского университета, – 2018. №1, – с.134-136.

³ Hu, X. Necrotizing enterocolitis: current understanding of the prevention and management / X Hu, H.Liang, F.Li [et al.] // [Electronic resource] Pediatr Surg Int., –2024. 40(1):32. URL: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10776729/pdf/383_2023_Article_5619.pdf

⁴ Kaplina, A. Necrotizing Enterocolitis: The Role of Hypoxia, Gut Microbiome, and Microbial Metabolites / A.Kaplina, S.Kononova, E.Zaikova, [et al.] // [Electronic resource] International journal of molecular sciences, –2023. Jan; 27. 24(3), - 2471. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9917134/pdf/ijms-24-02471.pdf>

⁵ Zuiderwijk, M.O. Cell in Development and Prediction of Necrotising Enterokolitis in Preterm Neonates: A Scoping Review / M.O.Zuiderwijk, van der M.Burg, V.Bekker [et al.] // [Electronic resource] International Journal of Molecular Sciences, – 2022. 23 (18), -10903. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9504949/pdf/ijms-23-10903.pdf>

Bağırsaq divarının tamlığının itirilməsi, o cümlədən sıx əlaqələrin pozulması, bağırsaq zədələnməsinin erkən mərhələsidir⁶. Sıx əlaqə zülallarında dəyişikliklər mukozal baryerin dağılmasına, patogen və yad cisimlərin epitelial baryerdən keçməsi mexanizminə səbəb ola bilər, bu da nekrotik enterokolitin patogenezində mühüm addım sayılır⁷.

Klaudin-3 mühüm birləşdirici klaudindir və onun bağırsaqda çox ifraz olunması, kiçik ölçüsü, parasellulyar yerləşməsi sıx əlaqələrin pozulmasının sidikdə erkən, qeyri-invaziv aşkarlanması üçün uyğundur⁸.

Oksimetriya hipoksik vəziyyətlərin, beyin və qarın boşluğunun oksigenlənməsinin qiymətləndirilməsində perspektivli bir üsul olaraq geniş istifadə olunmaqdadır⁹. Oksimetriya yaxın infraqırmızı spektroskopiyaya (Near infrared spectroscopy-NIRS) üsulu istifadə edərək həyata keçirilir. NIRS qeyri-invazivliyi, istifadəsinin asanlıqı və göstəricilərin real zaman ərzində təhlili ilə bir çox üstünlüklərə sahibdir¹⁰. Vaxtından əvvəl hipoksiya ilə doğulan uşaqlarda nekrotik enterokolit zamanı qarın boşluğunun oksimetriyasının diaqnostik və proqnostik dəyəri öyrənilməmiş olaraq qalır. Bütün qeyd olunanlar hazırkı tədqiqat işinin aktuallığını təsdiq edir və bu aspektdə tədqiqatın aparılmasına zəmin yaradır.

Tədqiqatın obyektı və predmeti:

Tədqiqatın müşahidə obyektı nekrotik enterokolit şübhəsi ilə stasionara qəbul olunmuş vaxtından əvvəl doğulan uşaqlar, tədqiqat predmeti isə bu uşaqlarda nekrotik enterokolitin erkən diaqnostikası və proqnozlaşdırılması məqsədilə bağırsağın hipoksik-işemik zədələnmələrinin abdominal oksimetriya üsulu ilə və intestinal baryer pozulmalarının klaudin-3-ün təyini vasitəsilə müayinəsi seçilmişdir.

⁶ Thuijls, G. Non-invasive markers for early diagnosis and determination of the severity of necrotizing enterocolitis / G. Thuijls, J.P. Derikx, K.van Wijck [et al.] // *Annals of Surgery*, – 2010. 251(6), – p. 1174-80.

⁷ Borys, F. The role of intestinal tight junctions in pathogenesis of necrotizing enterocolitis/ F. Borys, G. Sibrecht, D. Naskręć // *Postępy biologii komórki*, –2018. 45 (4), – p.269–282.

⁸ Thuijls, G. Urine-based detection of intestinal tight junction loss / G. Thuijls, J.P. Derikx, J.J. de Haan [et al.] // *Journal of Clinical Gastroenterology*, – 2010. 44(1), – p. 14-19.

⁹ Franzini, S. Use of combined cerebral and somatic renal near infrared spectroscopy during noncardiac surgery in children: a proposed algorithm. *Paediatr Anaesth* / S.Franzini, M.Brebion, A.M.Crowe [et al.] // *Paediatr Anaesth.*, –2022.Sep; 15. 32(12), -p.1278-1284.

¹⁰ Гуськов, Д.А. Регионарная оксиметрия во время кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения: / дис. Кандидата медицинских наук. – Москва, 2018, – 24 с.

Tədqiqatın məqsədi. Vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda abdominal oksimetriyanın nekrotik enterokolitin erkən diaqnostikası və proqnozlaşdırılmasında informativliyini müəyyənləşdirmək.

Tədqiqatın vəzifələri.

1. Vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda nekrotik enterokolitin risk amillərini öyrənmək;
2. Vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda nekrotik enterokolitin gedişinin xüsusiyyətlərini və mərhələlərini təyin etmək;
3. Vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda abdominal və serebral oksigenasiya səviyyələrini müqayisəli təhlil etmək;
4. Nekrotik enterokolitə klinik şübhə əlamətləri olan vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda sıx əlaqə zülalı - klaudin- 3-ün NEK-in diaqnostikasında rolunu öyrənmək;
5. Vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda serebral və abdominal oksimetriya parametrləri ilə – sıx əlaqə zülalı – klaudin-3 arasında korrelyasion əlaqəni öyrənmək;
6. Vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda nekrotik enterokolitin diaqnostik və proqnostik alqoritmini hazırlamaq.

Tədqiqatın metodları

- Anamnestik;
- Klinik;
- Laborator;
- Instrumental müayinə metodları (mədə-bağırsaq traktının rentgenoloji, ultrasəs və oksimetrik müayinəsi);
- Riyazi-statistik hesablama metodları.

Tədqiqatın yerinə yetirildiyi yer. Elmi-tədqiqat işi 2020-2023-cü illər ərzində K.Y.Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutunun yenidoğulanların anesteziologiya, reanimasiya və intensiv terapiya şöbəsi, vaxtından əvvəl doğulan uşaqlar şöbəsi, Baku Medical Plaza, Respublika Perinatal Mərkəz, Ş.Ələsgərova adına 5 saylı Doğum Evi, laborator tədqiqatlar TET LAB klinik və biokimyəvi laboratoriyalarında yerinə yetirilmişdir.

Dissertasiyanın müdafiəyə çıxarılan əsas müddəaları:

1. Vaxtından əvvəl doğulanlar arasında mədə-bağırsaq traktında gedən iltihabi-nekrotik dəyişikliklərin inkişafı abdominal oksimetriya parametrləri ilə səciyyələnir.

2. Vaxtından əvvəl doğulanlarda abdominal oksimetriya müayinə metodu nekrotik enterokolitin erkən diaqnostikasında və xəstəliyin proqnozlaşdırılmasında xüsusi əhəmiyyət kəsb edir.

3. Vaxtından əvvəl doğulanlarda mezenterial qan cərəyanının vəziyyəti ilə bağırsağın müdafiə mexanizminin səviyyəsi nekrotik enterokolitin inkişafı və nəticəsini müəyyən edir.

4. Oksimetrik parametrlərin və sıx əlaqə zülallarının təyini əsasında hazırlanan alqoritm vasitəsilə nekrotik enterokolitin diaqnostikası və proqnozlaşdırılması mümkündür.

Tədqiqatın elmi yeniliyi.

- Vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda nekrotik enterokolitin erkən diaqnostikasında anamnestik, klinik, laborator və instrumental müayinələrin müqayisəli rolu öyrənilmiş və risk amillərinin NEK-in inkişafı ilə assosiasiyasının xüsusiyyətləri təhlil olunmuşdur.

- Mezenterial qan cərəyanının vəziyyəti və intestinal müdafiə arasındakı əlaqə, həmçinin, oksimetriya göstəricilərinin və intestinal müdafiəni əks etdirən sıx əlaqə zülallarının hematoloji göstəricilərlə əlaqəsi təyin edilmişdir; beyin və bağırsaq işemiyaları arasında olan əlaqənin oksimetrik meyarları müəyyən edilmişdir.

- Vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda nekrotik enterokolitin erkən diaqnostikasında yaxın infraqırmızı spektroskopiyanın və klau-din-3 göstəricilərinin əhəmiyyəti, oksimetriya parametrlərinin proq-nostik rolu müəyyənləşdirilmiş; laktat səviyyəsinin letal nəticələrdə proqnostik əhəmiyyəti aşkarlanmışdır.

- Yaxın infraqırmızı spektroskopiya parametrləri, sıx əlaqə zülalı və laktat səviyyəsinə əsasən nekrotik enterokolitin diaqnostikası və proqnozlaşdırılması alqoritmı hazırlanmışdır.

Tədqiqatın təcrübi əhəmiyyəti:

- qeyri-invaziv, asan icra olunan yaxın infraqırmızı spektrosko-piya müayinə metodu ilə birgə sidikdə klau-din-3 səviyyəsinin təyini vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda nekrotik enterokolitin inkişafının erkən diaqnozu və proqnozunu müəyyən edərək, praktik təcrübədə müayinə və müalicə taktikasının vaxtında aparılmasını təmin edir;

- vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda nekrotik enterokolitin erkən diaqnostikasını yaxşılaşdırmaq və xəstəliyi daha dəqiq proqnoz-laşdırmaq üçün təqdim edilən təcrübi əhəmiyyətli diaqnostik və

proqnostik alqoritm NEK ilə əlaqəli letallığı və xəstəliyin gedişatı zamanı yarana biləcək fəsadları azaltmağa kömək edəcək.

Tədqiqat işinin nəticələrinin tətbiqi. Tədqiqat işinin nəticələri Azərbaycan Tibb Universitetinin I Uşaq xəstəlikləri kafedrasının tədris prosesində və K.Y. Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutunun şöbələrində tətbiq olunmuşdur.

Tədqiqatın aprobasiyası. Tədqiqatın nəticələri məruzə edilmişdir:

“Pediatriyanın aktual problemləri” Beynəlxalq Elmi praktik Konqres (Azərbaycan, Bakı, 11-13 oktyabr, 2022); EIP - Excellence In Pediatrics (Amsterdam, 2022, 1-3 dekabr) konfrans; Ümummilli Lider H.Əliyevin anadan olmasının 100 illiyinə həsr olunmuş Beynəlxalq elmi-praktiki konqres (Azərbaycan, Bakı, 3-6 may, 2023); LXXVIII Beynəlxalq elmi-praktiki konfrans “Современная медицина. Новые подходы и актуальные исследования”, Москва, 2023.

Dərc olunmuş işlər. Dissertasiya mövzusu üzrə 16 elmi iş, onlardan 11 məqalə və 5 tezis çap olunmuşdur.

Dissertasiyanın həcmi və strukturu. Dissertasiya Azərbaycan dilində 169 səhifədə (217950 işarə) təqdim edilmiş, giriş (9800 işarə), I fəsil ədəbiyyat icmal (45000 işarə), II fəsil tədqiqatın material və metodları (17500 işarə), şəxsi tədqiqatları əhatə edən III fəsil (42000 işarə), IV fəsil (26500 işarə), V fəsil (25600 işarə), Yekun (49000 işarə), Nəticələr (1800 işarə), Praktiki tövsiyələr (750 işarə), ədəbiyyat siyahısı və əlavələrdən ibarətdir.

Dissertasiyanın yazılışında 211 ədəbiyyat mənbəyindən istifadə olunmuşdur, onlardan 9 Azərbaycan, 30 rus və 172 xarici ölkə alimlərinin əsərlərinə istinad olunub. Dissertasiya işi 24 cədvəl, 18 qrafik və 22 şəkillə illüstrasiya olunmuşdur.

TƏDQİQATIN MATERIAL VƏ METODLARI

Tədqiqat işi 2020-2023-cü illərdə Azərbaycan Tibb Universitetinin 1-ci Uşaq xəstəlikləri kafedrasının klinik bazası olan K.Y.Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutunda, Respublika Perinatal Mərkəzində, Ş.Ələsgərova adına 5 saylı Doğum evi və Baku Medical Plaza Özəl tibb müəssisəsində aparılmışdır. Hər bir uşaq üçün tibbi kart tərtib edilmişdir.

Tədqiqat işi Azərbaycan Tibb Universitetinin Etik Komitəsinin tələblərinə görə 18 saylı protokoluna uyğun həyata keçirilmişdir. Tədqiqata 118 vaxtından əvvəl doğulan uşaq cəlb olunmuşdur. Bu uşaqlardan 30-u şərti sağlam vaxtından əvvəl doğulanlar, 88 uşaq isə nekrotik enterokolitə şübhə olan uşaqlardır. Nekrotik enterokolitə ilkin şübhəsi olan 88 vaxtından əvvəl doğulan uşaqların dinamik müşahidəsi aparılmış və mərkəzi sinir sisteminin hipoksik zədələnməsi əlamətlərinin olmasından asılı olaraq əsas – (mərkəzi sinir sisteminin hipoksik zədələnməsi əlamətləri olan 32 uşaq) və müqayisə (mərkəzi sinir sisteminin hipoksik zədələnməsi əlamətləri olmayan 56 uşaq) qruplarına bölünmüş; eyni zamanda nekrotik enterokolit diaqnozunun təsdiq olunmasından asılı olaraq A (NEK diaqnozu təsdiq olan), və B (NEK diaqnozu təsdiq olmayan) qruplarına bölünmüşdür. Klinik, laborator və instrumental müayinələrə əsasən nekrotik enterokolit diaqnozu 88 uşaqdan 29 –da (qrup A) təsdiq olunmuş, 59 uşaqda (qrup B) isə nekrotik enterokolit diaqnozu təsdiq olunmamışdır.

Həmçinin, əsas və müqayisə qruplarına daxil olan uşaqlar nekrotik enterokolit diaqnozunun təsdiq edilməsinə əsasən 2 yarımqrupda: A – nekrotik enterokolit diaqnozu təsdiq edilən və B – nekrotik enterokolit diaqnozu təsdiq edilməyən yarımqruplarda müqayisə edilmişdir. Belə ki, əsas qrupda: IA yarımqrupu – 9 uşaq, IB – 23 uşaq; müqayisə qrupunda: IIA yarımqrupu – 20 uşaq, IIB – 36 uşaq təşkil etmişdir.

Müayinə olunan 118 uşaqdan 60-ı oğlan və 58-i qız olmuşdur. 15 uşaq tələf olmuşdur. Onlardan 2-si gec, 13 uşaq isə erkən neonatal dövrdə tələf olmuşdur. Tələf olan uşaqlardan 5-də (17,2%) NEK diaqnozu təsdiqlənmiş, digər 10-u isə (16,9%) sepsis diaqnozundan tələf olmuşdur.

Bütün uşaqların orta hestasiya yaşı (Mean±SD) – $31,9 \pm 2,90$ həftə; min 26 həftə; max 36 həftə (Median 32 həftə); bədən kütləsi (Mean±SD) - $1621,8 \pm 502,6$ q, min 800 q, max isə 2500q; boyları (Mean±SD) – $40,9 \pm 4,2$ sm, min 30 sm, max 48sm olmuşdur.

Nəzarət qrupuna Apqar şkalası Idəq-də 5 baldan çox və adaptasiya dövrünün fizioloji gedişi olan, həyatlarının 2-3-cü sutkalarında ana ilə birgə evə yazılmış şərti sağlam vaxtından əvvəl doğulan uşaqlar daxil olmuşdur.

Tədqiqat işinə daxil edilmə meyarları:

- valideynlərdən yazılı razılığın alınması;
- nekrotik enterokolitə şübhəsi olan vaxtından əvvəl doğulanlar;
- vaxtından əvvəl doğulan uşaqlar (hestasiya yaşı <37 həftə);
- hestasiya yaşına uyğun yenidoğulanlar.

Tədqiqatdan çıxarılma meyarları:

- vaxtında doğulan uşaqlar (hestasiya yaşı ≥ 37 həftə);
- hestasiya yaşı üçün az çəkili uşaqlar;
- anadangəlmə və xromosom anomaliyaları;
- ilk 3 həftə müddətində nekrotik enterokolitə şübhəsi olmayan uşaqlar.

Müayinə metodları

Kompleks müayinə proqramına uyğun olaraq anamnestik məlumatların, laborator və instrumental müayinə metodlarının nəticələrinin analizi təhlil olunmuşdur.

NEK diaqnozu klinik, laborator və instrumental müayinələrə əsasən təsdiqlənmişdir.

Laborator müayinələr.

Laborator müayinələrdən qanın ümumi və biokimyəvi müayinəsi, qan qazları və elektrolitlərin təyini, sidik və nəcisin müayinəsi təhlil edilmişdir.

Tədqiqatın vəzifələrinə uyğun olaraq bağırsaq baryerinin zədələnməsinin müəyyən edilməsi məqsədilə 69 uşaqda sidikdə klaudin-3 səviyyəsi öyrənilmişdir. Tədqiqat işi TET-LAB tibbi elmi-tədqiqat laboratoriyasında icra olunmuş, IFA (immunoferment analiz) metodu ilə aparılmış və BT LAB firmasına məxsus Human klaudin-3 reaktiv dəstlərindən istifadə edilmişdir.

Instrumental müayinələr. NEK-ə şübhə olan uşaqlarda ultrasəs müayinəsi, rentgenoloji müayinə, neyrosonografiya, exokardioqrafiya və yaxın infraqırmızı spektroskopiya (NİRS) müayinəsi aparılmışdır.

Tədqiqat işində vaxtından əvvəl doğulanlarda nekrotik enterokolitə ilkin şübhə əlamətləri meydana çıxdığı zaman diaqnostik və proqnostik məqsədlə toxuma oksigenasiyası yaxın infraqırmızı spektroskopiya üsulundan istifadə etməklə ölçülmüşdür. Oksimetrlə pediatrik somasensorlar vasitəsilə həm qarın (infraumbilikal), həm də

alın (frontoparietal) nahiyyəsində 2 saat müddətində ölçmələr aparılmış, eyni zamanda xəstəyə davamlı pulsoksimetriya tətbiq edilmişdir.

Serebral və abdominal toxumaların oksigenlə saturasiyası (uyğun olaraq r_cSO_2 və r_sSO_2) ölçülmüş, SCOR və FTOE kimi göstəricilər təyin edilmişdir.

$$FTOE = \frac{(SaO_2 - rSO_2)}{SaO_2} \text{ (toxumalardan oksigenin fraksional ekstraksiyası),}$$

SaO_2 -arterial qanda saturasiya

$$SCOR = \frac{r_sSO_2}{r_cSO_2} \times 100\% \text{ (splanxnik -serebral oksigenasiya əmsalı)}$$

Tədqiqatın nəticələrinin statistik metodları

Göstəricilərin statistik işlənməsi Windows SPSS20 sistemində həyata keçirilmişdir. Göstəricilər normal paylandığı halda parametrik, qeyri-normal paylandığı halda isə qeyri-parametrik testlərdən istifadə edilmişdir. Bununla yanaşı tendensiyanı öyrənmək üçün bəzən median göstəricisi ilə yanaşı mean göstəricisini də vermişik. Göstəricilərin təsvirindən sonra bir-biri ilə əlaqəli olmayan və əlaqəli olan qruplar arasında müqayisə aparılmışdır. Əgər normal paylanma göstərilirsə bu zaman bir - biri ilə əlaqəli olmayan qruplar T-Student, qeyri-normal paylanma göstərdiyi halda isə Mann Witney U üsulundan istifadə etməklə P dəyərinə əsasən H_0 hipotez qəbul edilmiş və ya inkar edilərək, alternativ hipotez təsdiqlənmişdir.

İki dəyişənin bir-birilə əlaqəsini öyrənmək üçün korrelyasiya əmsalı hesablanmışdır. Bu zaman göstəricilərin normal və ya qeyri-normal paylanma göstərməsindən asılı olaraq Pearson və ya Spearman testindən istifadə edilmişdir. Bizim tədqiqatda daha çox qeyri - normal paylanma olduğundan Spearman testindən daha çox istifadə edilmişdir.

Bundan əlavə nekrotik enterokolitin inkişafını müəyyən etmək üçün göstəricilərin ROC əyrləri öyrənilmişdir. Kateqorik dəyişənlərin müqayisəsi üçün Chi-square testindən (χ^2) istifadə edilmişdir.

ŞƏXSİ TƏDQIQATIN NƏTİCƏLƏRİ

Vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda nekrotik enterokolitin diaqnostikasında klinik, laborator və instrumental müayinələrin rolu

Bu yarımfəsildə nekrotik enterokolitə şübhəli uşaqların analarının somatik, hamiləlik, mamalıq anamnezi, həmçinin yenidogoğulanın erkən neonatal dövrdə fiziki inkişaf göstəriciləri, Apqar şkalası ilə qiymətləndirmə, klinik müayinə, instrumental müayinənin nəticələri araşdırılmış və qruplar, yarımqruplar üzrə müqayisə aparılmışdır.

Qruplar üzrə ekstrakorporal mayalanma (EKM) ilə baş verən hamiləlikdən doğulan uşaqların tezliyini araşdırarkən xüsusilə, müqayisə qrupunda bu uşaqlar daha çox rast gəlinmiş ($n=9,16,1\%$), əsas qrupda isə yalnız 1 uşaqda (3.1%) EKM ilə doğulma qeyd edilmişdir ($\chi^2=8,125$; $p=0.017$). EKM ilə doğulan uşaqlar əsasən NEK şübhəsi olan uşaqlar arasında olmuşdur ($\chi^2=3,725, p=0,054$). Lakin, NEK diaqnozunun təsdiq olunması ilə və ya nekrotik enterokolitin nəticəsi, yəni əməliyyat və ya ölüm ilə nəticələnmə ilə EKM arasında əlaqə qeyd edilməmişdir.

NEK şübhəsi olan qrupda fəsadlaşmış mamalıq anamnezli anaların III (12%) və daha çox hamiləlikdən olan uşaqları üstünlük təşkil etmişlər ($\chi^2=14,5, p=0,024$). NEK diaqnozu təsdiq olan uşaqlar arasında da III və daha çox hamiləlikdən olan uşaqlar digər yarımqrupla müqayisədə üstünlük təşkil etmişdir ki, ($\chi^2=20,7, p=0,004$) bu qrup analarda fəsadlaşmış mamalıq anamnezi (əvvəlki hamiləliklərin düşük və abortla nəticələnməsi) digər qrup uşaqların anaları ilə müqayisədə təxminən iki dəfə çox rast gəlinmişdir, belə ki, NEK diaqnozu təsdiq olan uşaqların analarında $33,3\%$, diaqnoz təsdiq olmayan uşaqların analarında isə $16,4\%$ fəsadlaşmış mamalıq anamnezi qeyd olunmuşdur. Uşağın üçüncü və daha çox hamiləlikdən doğulması NEK inkişafını 4,5 dəfəyə kimi artırmışdır ($p=0,001$).

Lakin, NEK diaqnozu təsdiq olunan uşaqlarda doğuşun sayı ilə əlaqə qeyd edilməmişdir ($\chi^2=11.20, p=0,082$). Həmçinin doğuşun sayı ilə qruplar və yarımqruplar arasında, eyni zamanda NEK-in nəticəsi arasında əlaqə qeyd edilməmişdir ($p>0,05$).

Çox dövlü hamiləliyə görə də qruplar arasında fərq qeyd edilməmişdir ($\chi^2=2,939, p=0,23$).

Hamiləliyin gedişi zamanı preeklampsiya ($\chi^2=1,34$, $p=0,512$) və anemiyanın ($\chi^2=0,072$, $p=0,965$) olması ilə qruplar və yarımqruplar arasında əlaqə aşkarlanmamışdır.

Əsas qrup uşaqların analarında laxtalanma ilə bağlı pozulma 1 (3.1%) halda, hipotireoz 1 (3.1%) halda qeyd edilib, müqayisə qrupunda isə 1 halda hipotireoz (1,8%), HELLP sindromu 1 halda (1,8%), ürək damar sistemi xəstəlikləri 2 (3,6%) anada qeyd edilmişdir ($\chi^2=7.18$, $p=0,304$).

Həmçinin, doğuşun təbii və ya qeysəriyə kəsiyi ilə baş verməsi ilə nekrotik enterokolitin inkişafı arasında əlaqə aşkarlanmamışdır ($\chi^2=0,88$, $p=0,64$).

Fiziki inkişaf göstəriciləri müqayisə və əsas qruplar arasında statistik fərqlənməmiş, lakin kontrol (nəzarət) qrupla hər iki qrup arasında statistik düürst fərqlənmə qeyd edilmişdir. Kontrol qrupu uşaqların fiziki inkişaf göstəriciləri digər iki qrupun uşaqlarının göstəricilərindən yüksək olmuşdur ($p=0,001$).

Nekrotik enterokolitə şübhəli olan 88 uşaqda diaqnozun təsdiqinə görə fiziki inkişaf göstəricilərini müqayisə etdikdə yalnız boy göstəricisinə görə statistik fərq qeyd edilmişdir. Nekrotik enterokolit diaqnozu təsdiq olunmayan uşaqlarda boy $38,9\pm 0,5$ sm (min 30-max 47), NEK diaqnozu təsdiq olan uşaqlarda isə $41,2\pm 0,7$ sm (min 34-max 48) olmuşdur ($p=0,019$).

Tədqiqatımızda Apqar şkalası ballarına görə kontrol qrupu uşaqları digər qruplarla statistik düürst fərqlənsə də ($p=0,001$), əsas və müqayisə qrupları arasında statistik düürst fərq olmamışdır.

Vaxtından əvvəl doğulanların cinsiyyətinə görə qruplar arasında statistik fərq qeyd edilməmişdir ($\chi^2=0,038$; $p=0,981$). NEK diaqnozu təsdiq olan qrupda da cinsiyyətə görə fərq qeyd edilməmişdir ($\chi^2=0,012$; $p=0,913$).

NEK diaqnozunun təsdiq edilməsi uşaqların erkən və gec neonatal dövrdə olmasından asılı olmayaraq baş vermişdir ($\chi^2=1,539$, $p=0,215$). Nekrotik enterokolitə şübhə yaranan zaman uşaqların vəziyyəti ağır, çox ağır və preaqonal olaraq qiymətləndirilmişdir. Çox ağır vəziyyətdə olan uşaqlar NEK təsdiq olan uşaqlar arasında üstünlük təşkil etmişdir ($n=6$, 66,7%-IA y/qrup, $n=13$, 65%-IIAy/qrup, $\chi^2=40,2$, $p=0,001$).

NEK-ə şübhə olan uşaqlar arasında respirator terapiya alan uşaqlar araşdırılmışdır, belə ki, qruplar üzrə respirator terapiya növü olan CPAP terapiyaya görə müqayisə etdikdə statistik dürüst fərq qeyd olunmamışdır ($x^2=0,104$, $p=0,747$). Eyni zamanda ASV-ilə respirator dəstək aparılmasına görə də, əsas və müqayisə qrupu arasında fərq qeyd edilməmişdir ($x^2=1,339$, $p=0,247$). CPAP terapiya 1A y/qrupunda və 2 B y/qrupunda üstünlük təşkil etmişdir ($x^2=9,7$, $p=0,021$).

Exokardioqrafiya müayinəsi zamanı ürək patologiyaları - oval və Botal axacağın açıq qalması ilə nekrotik enterokolit diaqnozunun təsdiqi arasında əlaqə müəyyən etməmişik. Eyni zamanda ölən uşaqlarda da belə bir əlaqə qeyd edilmədi. Exokardioqrafiya müayinəsində daha çox rastlanan trikuspid çatmazlığı qeyd edildiyindən bu patologiyanın da yarımqruplar arasında paylanmasını araşdırdıq və əlaqə müəyyən edilmədi ($p>0,05$).

Tədqiqat işi zamanı əsas qrup uşaqlarda NEK-in daha çox müşahidə olunacağını düşünərək NEK diaqnozunun təsdiq edilməsinə görə əsas və müqayisə qruplarının müqayisəsi aparılmış, lakin statistik dürüst fərq qeyd olunmamışdır ($p>0,05$).

NEK-in ilkin klinik əlamətlərindən sayılan nəcisdə gizli qanın olması araşdırılmış, lakin NEK diaqnozu təsdiq olan uşaqlarda digər qrupla müqayisədə nəcisdə gizli qana görə statistik fərq qeyd olunmamışdır ($x^2=1.88$, $p=0.596$).

Uşaqlarda qarın boşluğu ultrasəs və rentgenoloji müayinələri dinamik olaraq həyata keçirilmişdir.

Rentgenoloji müayinələrin nəticələrinə görə əsas və müqayisə qrupu bir-birindən statistik dürüst fərqlənməmişdir ($x^2_{R1}=1.009$; $p=0.799$; $x^2_{R2}=1.394$; $p=0.707$). (R_1 -ilkin, R_2 -dinamikada rentgen)

İlkin rentgenoloji müayinə zamanı rentgenoloji əlamətlər nekrotik enterokolit diaqnozunun təsdiqində statistik əhəmiyyətli olmamışdır ($x^2=3.377$; $p=0.337$). Dinamikada rentgenoloji müayinə daha çox statistik əhəmiyyətli olmuş, bağırsaq divarı qalınlaşmasının olması daha çox kliniki əlamətlərlə üst-üstə düşmüş və bağırsaq divarı qalınlaşması qeyd olunan 10 uşaqlardan 7-də (70%) NEK diaqnozu qoyulmuşdur ($x^2=8.476$; $p=0.037$).

Nekrotik enterokolit diaqnozu klinik təsdiq edilən uşaqlarda dinamikada rentgenoloji olaraq 24 halda I mərhələ, 1 halda II mərhələ,

3 halda isə III mərhələ qeyd edilmişdir. 1 uşaqlarda isə rentgenoloji dəyişiklik qeyd olunmamışdır (82,8 %-I, 3,4%-II, 10,3%-III) ($\chi^2=36,7$, $p=0,001$).

Əməliyyat olan 3 uşaqlarda nekrotik enterokolitin III mərhələsi müşahidə olunmuşdur ($\chi^2=45$, $p=0,000$). Ölənlər uşaqlardan 3-ü I mərhələdə ürək-damar çatışmazlığının inkişafı ilə, 2-si isə III mərhələ əməliyyatdan sonra tələf olmuşdur ($\chi^2=5,98$, $p=0,113$).

Nekrotik enterokolitə şübhə olan bütün uşaqlarda qarın boşluğu ultrasəs müayinəsi NEK şübhəsi qeyd olunan günü və dinamikada aparılmışdır. Ultrasəs əlamətlərinin qruplarda paylanmasına görə statistik dürüst fərq qeyd edilməmişdir ($\chi^2=3,72$; $p=0,875$).

NEK inkişafına görə araşdırma apardığında isə USM göstəricilərinin diaqnozun təsdiqində rolunun da az əhəmiyyətli olduğunu görürük ($\chi^2=11,906$; $p=0,104$).

Nekrotik enterokolit şübhəsi olan vaxtından əvvəl doğulanlarda hematoloji göstəricilərin xarakteristikası

Hematoloji göstəricilərin, xüsusilə, anemiyanın nekrotik enterokolitin inkişafındakı rolunu və eyni zamanda, müşahidə edilən pozulmaları araşdırmaq məqsədilə NEK-ə şübhə olan körpələrdə ilk gündə və dinamikada 5-7 gündə qanın ümumi analiz göstəriciləri kontrol qrupu ilə, həmçinin, NEK-in inkişafına görə yarımqruplarda müqayisə edilmişdir.

Kontrol qrupu ilə müqayisədə ciddi statistik fərqlər qeyd edilərsə də, əsas və müqayisə qrupları arasında statistik dürüst fərq yoxdur. Dinamik göstəricilər də əsas və müqayisə qrupları arasında fərqlənməmişdir. Əsas və müqayisə qrup uşaqlarda qrup daxili dinamik dəyişməni araşdırdıqda isə xüsusilə Hb, Hct, MCV, MCH, RDW-SD dinamikada statistik dürüst azalmışdır ($p<0,05$). Trombositlərin sayı isə həm əsas, həm də müqayisə qrupunda artaraq statistik əhəmiyyət daşımışdır ($p<0,05$) Limfositlər dinamikada artmış, xüsusilə müqayisə qrupunda statistik dürüst olmuşdur ($p<0,05$). PDW-nin artması da bu qrup uşaqlarda qeyd edilmişdir ($p<0,05$).

Xüsusilə, NEK-ə şübhəli uşaqlarda nekrotik enterokolit diaqnozunun təsdiq edilməsində hematoloji göstəricilərin rolunu araşdırmaq üçün yarımqruplar üzrə dinamik dəyişmələr öyrənilmişdir. B

yarımqrupunda eritrosit, Hb, Hct, MCV, MCH və RDW-SD dinamika azalaraq statistik dürüst olmuşdur ($p<0,05$). Limfositlər isə dinamika artmışdır ($p<0,05$). A yarımqrupunda da eyni dəyişikliklər statistik dürüst dəyişmiş, eyni zamanda bu uşaqlarda PDW-trombositlərin paylanma genişliyi artmışdır ($p<0,05$).

Tədqiqat işi zamanı Hct göstəricilərinə əsasən anemiyanın dərəcələri təsnif edilmiş, NEK-in inkişafında rolunu öyrənməyə çalışmışıq. Anemiyanın həm ilkin, həm də dinamik müayinənin nəticələrinə əsasən yarımqruplar arasında paylanmasına görə fərq qeyd edilməmişdir ($p>0,05$).

NEK-ə şübhəli olan uşaqlarda qan qazları və turşu-qələvi vəziyyətinin davamlı olaraq monitorinqi aparılmışdır. I və II qruplar (əsas və müqayisə) üzrə qan qazları və turşu-qələvi vəziyyətində statistik dürüst fərq qeyd edilməmiş, lakin yarımqruplar üzrə müqayisə aparıldıqda xüsusilə PvO_2 A yarımqrupunda artmışdır ($p=0,022$). Qan qazları müayinəsində maraq doğuran məqamlardan FO_2Hb -nin I və II A yarımqrup yenidoğulanlarda statistik dürüst fərqlənməsidir (IA yarımqrupunda $84,45\pm6,17$; IIA yarımqrupunda isə $91,8\pm3,53$; $p=0,001$). IA yarım qrupunda FHHb daha çox olmuşdur (IA y/q-da $11,69\pm6,50$; IIA y/q-da isə $4,23\pm3,58$; $p=0,008$). Dinamikada FHHb₂ II A yarımqrup uşaqlarda yüksəlmiş, I B yarım qrup uşaqlardan statistik fərqlənmişdir ($p=0,049$).

C-reaktiv zülalın təyini ilkin müayinədə və dinamikada aparılmış, qruplar və yarımqruplar üzrə müqayisə olunaraq nekrotik enterokolitin erkən diaqnozunda rolu öyrənilmiş, qruplar üzrə statistik dürüst fərq qeyd edilməmişdir.

I qrup daxilində yarımqruplar arasında CRZ-nin dinamika göstəricilərində statistik fərq qeyd edilmişdir (dinamikada I Ay/q-da CRZ səviyyəsi $13,5$ mg/l; IB y/q-da isə $4,46$ mg/l) ($p<0,05$).

Nekrotik enterokolitə şübhə olan bütün uşaqlarda Na^+ , K^+ , Ca^{++} və Cl^- ionlarının səviyyəsi öyrənilmişdir. I və II qruplarda mikroelementlərin səviyyəsində ciddi fərq qeyd edilməmişdir. A yarımqrupunda dinamika Ca səviyyəsi aşağı olmuşdur (ilkin $1,13\pm0,06$; dinamika $1,06\pm0,06$, $p=0,04$). Eyni zamanda I B yarım qrupu ilə II A yarım qrupları arasında Ca səviyyəsi fərqlənmişdir (IB y/q-da $Mean\pm SD$ $1,3\pm0,32$; IIAy/q-da isə $1,12\pm0,37$ mmol/l) ($p=0,038$). Nekrotik

enterokolit diaqnozu təsdiq olan uşaqlarda Cl^- ionunun da səviyyəsi aşağı olmuşdur (ilkin müayinədə Ay/q-da $106,7 \pm 1,49$; B y/q-da isə $111,7 \pm 1,13 \text{ mmol/l}$, $p=0,025$). Ümumilikdə, NEK-ə şübhəli uşaqlarda diaqnozun təsdiqində K^+ ionunun səviyyəsi əhəmiyyətli olmamışdır.

Ca^{++} ionunun dinamikada NEK diaqnozu təsdiq olan uşaqlarda səviyyəsinin digər uşaqlarla müqayisədə aşağı olması və fərqin statistik dürüstlüyünü nəzərə alaraq ROC əyrisini qurduq.

Əyri altındakı sahə NEK diaqnozu təsdiq olmayan uşaqlar üçün daha böyük olmuş və statistik əhəmiyyət kəsb etmişdir. Sahə=0,643, standart xəta (SE)=0,68, Etibarlılıq intervalı (Cİ) (95%)=0,51-0,76, $p=0,043$. Kəsmə səviyyə isə 1.25 mmol/L olmuşdur, həssaslıq-66,7%, spesifiklik-67%. Bu da onu göstərir ki, Ca^{++} ionunun səviyyəsi $1,25$ dən çox olan halda 66,7% halda NEK diaqnozu təsdiq olunmur. Nekrotik enterokolit diaqnozu təsdiq olan uşaqlarda Cl^- ionunun da səviyyəsi aşağı olmuş ($p=0,025$), ROC əyrisi və kəsmə səviyyə müəyyənləşdirilmişdir.

Cl^- ionunun ROC əyrisi altındakı sahə=0,651, st.xəta=0,064, etibarlılıq intervalı(95%)=0,525-0,777 olmuş və statistik əhəmiyyət kəsb etmişdir $p=0,025$. Kəsmə səviyyə $110,5 \text{ mmol/l}$ olmuş, həssaslıq-53,8%, spesifiklik isə 79,3% olmuşdur.

Vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda nekrotik enterokolitin erkən diaqnostikasında yaxın infraqırmızı spektroskopıyanın rolu

Bu fəsilə periferik bağırsaq toxuma oksigenizasiyasını NIRS-lə ölçərək nekrotik enterokolitin diaqnostikasında və proqnozlaşdırılmasında rolu öyrənilmişdir.

Bağırsaq toxumasının oksigen saturasiyası pediatrik somasensor vasitəsilə göbəkaltı nahiyədən, beyin toxumasının saturasiyası isə frontoparietal bölgədə ölçülmüş və eyni anda pasiyentə davamlı pulsoksimetriya tətbiq edilmişdir; beyin və abdominal toxumanın oksigenlə doyması (müvafiq olaraq $r_c\text{SO}_2$ və $r_s\text{SO}_2$) ölçülmüş, splanxnik serebral oksigenləşmə əmsalı SCOR (müayinə olunan bölgənin perfuziya və metabolizminin qiymətləndirilməsində geniş istifadə olunur: $r_s\text{SO}_2/r_c\text{SO}_2 \times 100\%$) və FTOE (Fractional Tissue Oxygen Extraction / Toxumalardan oksigenin fraksional ekstraksiyası: $\text{SpO}_2 - r\text{SO}_2/\text{SpO}_2$) dəyərləndirilmişdir. Nekrotik enterokolitə şübhə olan bütün uşaqlarda NIRS göstəriciləri kontrol qrup uşaqlarla müqayisə olunmuşdur.

Tədqiqatdan alınmış dəlillərin müqayisəsində NEK-ə şübhə olan uşaqlarda $r_c\text{SO}_2$ göstəricilərinin kontrol qrup ilə müqayisədə güclü statistik dürüst aşağı olduğu aşkara çıxır ($74,13\% \pm 10,09$; $80,66\% \pm 4,53$; $p=0,000$).

cFTOE və sFTOE göstəriciləri isə NEK-ə şübhə olan uşaqlarda kontrol qrup uşaqlarla müqayisədə xeyli yüksək olmuşdur (uyğun olaraq; cFTOE $0,25 \pm 0,11$; kontrol qrup $0,218 \pm 0,17$; $p=0,003$ və sFTOE $0,59 \pm 0,17$; kontrol qrupda $0,222 \pm 0,89$; $p=0,000$). SCOR göstəriciləri isə, NEK-ə şübhə olan uşaqlarda kontrol qrup uşaqlara nisbətən çox aşağı olmuşdur, (uyğun olaraq $0,53 \pm 0,21$ və $0,95 \pm 0,11$). $r_s\text{SO}_2$ səviyyəsi NEK-ə şübhə olan uşaqlarda təxminən 2 dəfə aşağı olmuşdur, lakin statistik dürüst fərqlənməmişdir.

Qruplar üzrə NİRS göstəricilərinin təhlilinə gəldikdə yaxın infraqırmızı spektroskopıyanın bütün ölçmələrinin göstəriciləri kontrol qrup uşaqlarda digər qruplarla müqayisədə statistik dürüst fərqlənmişdir. Əsas və müqayisə qrupları arasında fərq olmamışdır ($p>0,05$). Müqayisə qrupunda $r_c\text{SO}_2$ –nin kontrol qrup uşaqlarla müqayisədə statistik dürüst aşağı olması qeyd olunur ($73,29\% \pm 10,54$; $80,66\% \pm 4,53$; $p=0,000$).

cFTOE və sFTOE parametrlərinin qiymətləndirilməsi zamanı müqayisə və kontrol qrup arasında çox yüksək statistik fərq olması qeyd olunur (müqayisə qrup $0,270 \pm 0,116$; kontrol qrup $0,22 \pm 0,17$; $p=0,001$ və müqayisə qrup $0,595 \pm 0,167$; kontrol qrup isə $0,23 \pm 0,09$, $p=0,000$).

SCOR indeksinə gəlinə, müqayisə qrupunda kontrol qrup uşaqlara nisbətən aşağı olmuşdur ($0,55 \pm 0,21$ və $0,95 \pm 0,11$ müvafiq olaraq), lakin statistik dürüst fərqlənməmişdir. Müqayisə qrupunda $r_s\text{SO}_2$ səviyyəsi, təxmini olaraq, 2 dəfə aşağı olmuş, lakin statistik dürüst fərqlənməmişdir ($p>0,05$).

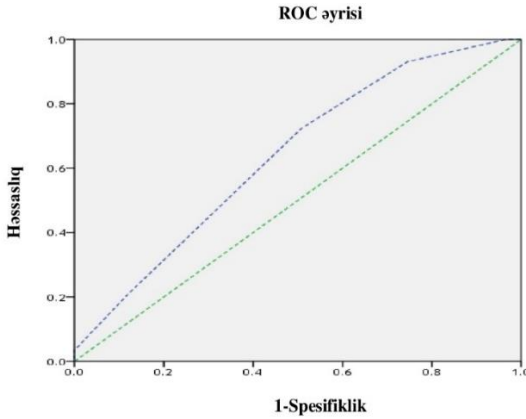
Əsas qrup uşaqlarda da kontrol qrup ilə müqayisədə oksimetriya göstəriciləri xüsusilə $r_c\text{SO}_2$ -nin əhəmiyyətli dərəcədə aşağı olduğu qeyd edilmişdir ($p=0,007$). cFTOE və sFTOE qiymətləndirilərkən isə kontrol qrupla müqayisədə yüksək olduğunu görürük ($p=0,001$).

NEK-ə şübhəli olan uşaqların bütünlükdə NEK təsdiqinə görə NİRS göstəricilərini analiz etdikdə görürük ki, NEK təsdiq olan uşaqlarda $r_c\text{SO}_2$ göstəriciləri NEK təsdiq olmayanlarla müqayisədə statistik

dürüst aşağıdır (NEK təsdiq olanlarda $70,83 \pm 7,97$; NEK təsdiq olmayanlarda isə $75,76 \pm 10,68$) ($p=0,049$).

cFTOE göstəriciləri isə nekrotik enterokolit təsdiq olan uşaqlarda diaqnoz təsdiq olmayanlarla müqayisədə yüksək olmuşdur (NEK təsdiq olanlarda $0,297 \pm 0,11$; NEK təsdiq olmayanlarda isə $0,234 \pm 0,11$) ($p=0,026$).

Digər oksimetriya göstəricilərinə gəldikdə isə, onlar arasında statistik dürüst fərq qeyd olunmamışdır ($p>0,05$). cFTOE-nin daha çox statistik fərqlənməsinə əsaslanaraq, NEK diaqnozunun təsdiqlənməsində rolunu aydınlaşdırmaq məqsədilə ROC əyrisini qurduq (şəkil1).



Şəkil 1. Nekrotik enterokolit təsdiq olan uşaqlarda cFTOE-nin ROC əyrisi

Bu zaman əyri altında qalan sahənin ölçüsü statistik əhəmiyyətli olmuşdur. cFTOE üçün kəsmə səviyyə 0,250; həssaslıq 72%, spesifikklik isə 49% olmuşdur. Əyri altındakı sahə (AUC) göstəriciləri cFTOE üçün 0,639 ($p=0,035$) olmuşdur. Əyri altındakı sahənin cFTOE-də daha yuxarı olması bu göstəricinin daha yüksək proqnostik gücə malik olduğunu göstərir .

Bir sıra çalışmalarda r_sSO_2 -nin variabelliynin də NEK diaqnozu zamanı diaqnostik və proqnostik əhəmiyyəti göstərilmişdir. Biz də tədqiqatımızda 2 saat müddətində NIRS ölçməsinə həyata keçirərək variabelliği öyrənməyə çalışdıq ($r_sCoVAR=SD/Mean$);

NEK diaqnozu təsdiq olan vaxtından əvvəl doğulanlarda abdominal variabellik NEK təsdiq olmayanlarla müqayisədə aşağıdır və statistik dürüst fərq qeyd olunur ($p=0,043$; $p<0,05$).

Biz eyni zamanda hestasiya yaşından asılı olaraq müayinə etdiyimiz uşaqlarda NIRS göstəricilərinin müqayisəsini aparmışıq. Belə ki, hestasiya yaşı <28 həftə, 28-30 həftə, 31-33 həftə və 34-36 həftə olmaqla 4 qrupa ayrılmış və NIRS göstəricilərinin bu qruplar üzrə müqayisəsi aparılmışdır. Həm abdominal, həm də serebral oksimetriya göstəriciləri hestasiya yaşından asılı olaraq dəyişmişdir. Belə ki, hestasiya yaşı artdıqca $r_c\text{SO}_2$ və $r_s\text{SO}_2$ göstəriciləri artmışdır. Qrupları müqayisə edərkən (I-III, II-IV) oksigenin visseral toxumalara daşınmasının – $r_s\text{SO}_2$ -nin 2 dəfə daha çox artdığını görürük. Bundan fərqli olaraq FTOE göstəriciləri hestasiya yaşı artdıqca azalır. SCOR göstəricisi də hestasiya yaşı artdıqca yüksəlməyə meylli olmuşdur, xüsusilə IV qrupda daha yüksək səviyyə qeyd edilmişdir ($p<0,05$).

$r_c\text{SO}_2$ IV qrupda daha yüksək olmuş, I qrup uşaqlarda isə serebral oksimetriya digər qruplarla müqayisədə aşağı olmuş, IV qrup uşaqlarla müqayisədə statistik əhəmiyyət kəsb etmişdir ($p<0,05$). Abdominal oksimetriya göstəriciləri I qrupda digər qruplardan statistik dürüst aşağı olmuşdur ($p<0,05$). Eyni zamanda sFTOE göstəricisi I qrupla, III və IV qrup arasında kəskin fərqlənmişdir ($p<0,05$). SCOR göstəricisi isə bütün qruplarda statistik dürüst fərqlənmişdir ($p<0,05$).

Həmçinin, bütün uşaqlarda NIRS göstəricilərinin fiziki inkişaf göstəriciləri və hestasiya yaşı ilə korrelyasiya əlaqələri araşdırılmışdır. Bu zaman bütün uşaqlarda abdominal və serebral oksimetriya göstəriciləri ilə hestasiya yaşı arasında güclü düz korrelyasiya əlaqəsi ($p<0,01$) və eyni zamanda SCOR göstəricisi ilə güclü düz korrelyasiya əlaqəsi ($p<0,01$) qeyd edilmişdir. Lakin həm abdominal, həm serebral FTOE göstəriciləri ilə hestasiya yaşı arasında tərs korrelyasiya əlaqəsi qeyd edilmişdir ($p<0,01$).

Bədən kütlə göstəriciləri ilə NIRS göstəriciləri arasında eyni korrelyasiya əlaqələri qeyd edilmişdir. Kütlə ilə abdominal və serebral oksimetriya göstəriciləri və SCOR göstəriciləri arasında düz korrelyasiya əlaqəsi ($p=0,001$) və həm serebral ($p=0,003$), həm də abdominal FTOE göstəriciləri ($p=0,001$) ilə tərs korrelyasiya əlaqəsi qeyd edilmişdir.

Boy göstəricilərinə nəzər saldıqda eyni vəziyyətin burada da qeyd edildiyinin şahidi olururuq ($p < 0,01$).

Qan göstəriciləri ilə r_cSO_2 arasında daha çox korrelyasiya qeyd edilmişdir. Belə ki, r_cSO_2 ilə RBC, Hb, Hct arasında düz (uyğun olaraq $r = 0,360, p = 0,001$; $r = 0,412, p = 0,001$; $r = 0,365, p = 0,001$), PDW ilə isə tərs ($r = -0,314, p = 0,019$) korrelyasiya qeyd edilmişdir.

Həmçinin dinamikada CRZ ilə r_cSO_2 arasında tərs ($r = -0,322, p = 0,005$) korrelyasiya əlaqəsi qeyd edilmişdir.

Vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda nekrotik enterokolitin erkən diaqnostikasında klaudin-3 zülalının rolu

Tədqiqat işimizdə müəyinə qrupları üzrə klaudin-3 səviyyəsinin müqayisəsi öyrənilmişdir.

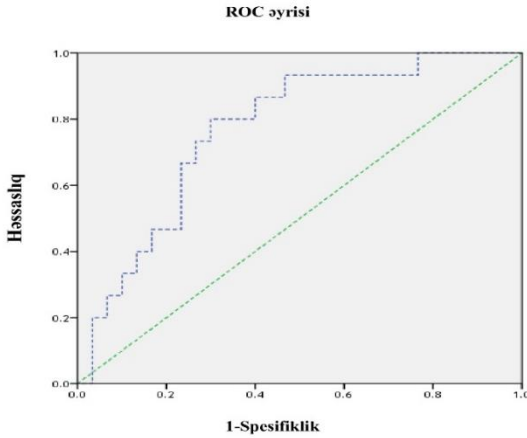
Ümumilikdə 69 uşaqda sidikdə klaudin-3 səviyyəsi təyin edilmişdir. Onlar arasında 45 uşaq nekrotik enterokolitə şübhə olan, 24 uşaq isə kontrol qrup olmuşdur. 45 uşaqdan 30 halda NEK diaqnozu təsdiq edilməmiş, 15 halda isə təsdiq edilmişdir.

Şərti sağlam vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda klaudinin səviyyəsi (Mean $\pm$ SD) $10,90 \pm 1,63$ ng/ml, min 7,90, max isə 13,80 ng/ml digər qruplarla müqayisədə 3 dəfə az olmuşdur. Əsas qrupda (Mean $\pm$ SD) $30,28 \pm 6,72$ ng/ml, min 22,10, max isə 48,80 ng/ml), müqayisə qrupunda isə (Mean $\pm$ SD) $31,39 \pm 4,83$ ng/ml, min 22,60, max isə 39,60 ng/ml olmuşdur və fərqi statistik dürüstlüyü ($p < 0,001$) təşkil etmişdir.

Hər 3 qrup arasında (kontrol, NEK diaqnozu təsdiq edilən və NEK diaqnozu təsdiq edilməyən) statistik dürüst fərq qeyd olunmasına baxmayaraq, NEK təsdiq olan uşaqlarda kontrol qrupla müqayisədə klaudin-3 dəyərləri 3 dəfədən çox artmışdır (uyğun olaraq $34,03 \pm 4,20$ ng/ml; $10,9 \pm 1,63$ ng/ml) ($p < 0,05$). Qruplar arasında belə güclü statistik fərqi olması baxımından klaudin-3 zülalının NEK diaqnozunun təsdiqi zamanı əhəmiyyətinin həssaslıq və spesifikliyini tapmaq üçün ROC əyrisini qurduq (şəkil 2).

Əyri altındakı sahənin nəticəsinin yüksək olması (0,769) klaudinin yüksək diaqnostik əhəmiyyətə malik olduğunu göstərir. Biz həssaslıq və spesifikasiylik göstəricilərinə əsasən orta xəttədən ən uzaq məsafədə olan göstəricini tapmaqla diaqnostik kəsmə səviyyəsini (cut off level) təyin etdik. Klaudin-3 səviyyəsinin 31,5 ng/ml-dan yüksək

olması 80 % həssaslıqla NEK diaqnozunu təsdiq etmişdir. Klaudin-3 səviyyəsi 31,5 ng/ml-dan aşağı olması zamanı isə 70% spəsifikliklə diaqnoz inkar edilə bilər.



Şəkil 2. Klaudin -3 ROC əyrisi.

Klaudin-3 səviyyəsi ilə NIRS göstəriciləri və eyni zamanda qanın hematoloji göstəriciləri arasında korrelyasiya əlaqələri araşdırılmışdır.

Bədən kütləsi ,boy və hestasiya yaşı ilə klaudin-3 arasında tərs korrelyasiya əlaqələri mövcuddur(uyğun olaraq $r=-0,647$, $r=-0,654$, $r=-0,628$, $p=0,001$). NIRS göstəricilərindən cFTOE və sFTOE ilə arasında düz korrelyasiyanın olması (uyğun olaraq $r=0,288$, $p=0,016$; $r=0,636$, $p=0,001$) hipoksiya şəraitində oksigen ekstraksiyasının artmasını və bağırsaq zədələnmələrinin daha çox rast gəldiyini əks etdirir. SCOR göstəricilərinin bağırsaq perfuziyası pozulmalarının markeri olduğunu nəzərə alsaq, bu göstəricinin azalması zamanı klaudin-3 göstəricilərinin artması anlaşılandır ($r=-0,602$, $p=0,001$). Qan göstəricilərindən Hb,Hct və RBC arasında güclü tərs korrelyasiya əlaqəsi(uyğun olaraq $r=-0,537$, $r=-0,484$, $r=-0,490$, $p=0,001$) qeyd olunmuşdur.

Fiziki inkişaf göstəricilərindən kütlə və yaxın infraqırmızı spektraskopiya göstəricilərindən SCOR səviyyəsi ilə klaudin-3 səviyyəsi arasında güclü korrelyasiya əlaqəsi qeyd olunduğundan NEK şübhəsi

olan uşaqlarda xətti reqresiya əlaqəsi araşdırılmış. $y=a+b_1 X_{x_1}+b_2 X_{x_2}$ formulasına əsaslanaraq model hazırlanmışdır ($p<0,001$):

$$\text{Klaudin-3}=49-(0,011 \times \text{kütlə})-(11,2 \times \text{SCOR})$$

Bədən kütləsi daha çox əhəmiyyət daşıyaraq 0,504 standartlaşmış koefisientə, NİRS isə 0,281 standartlaşmış koefisientə malik olmuşdur. Modelin $R^2=0,531$ olmuşdur, buradan da Cohen effekt ölçüsünü hesablasaq Cohens $f=\sqrt{0,531/(1-0,531)}=\sqrt{1,132}=1,06$. Cohens rəqəminin 0,4-dən yüksək olması effekt ölçüsünün yüksək olmasını göstərməklə, kütlə və SCOR-un klaudin səviyyəsi üçün əhəmiyyətini əks etdirir.

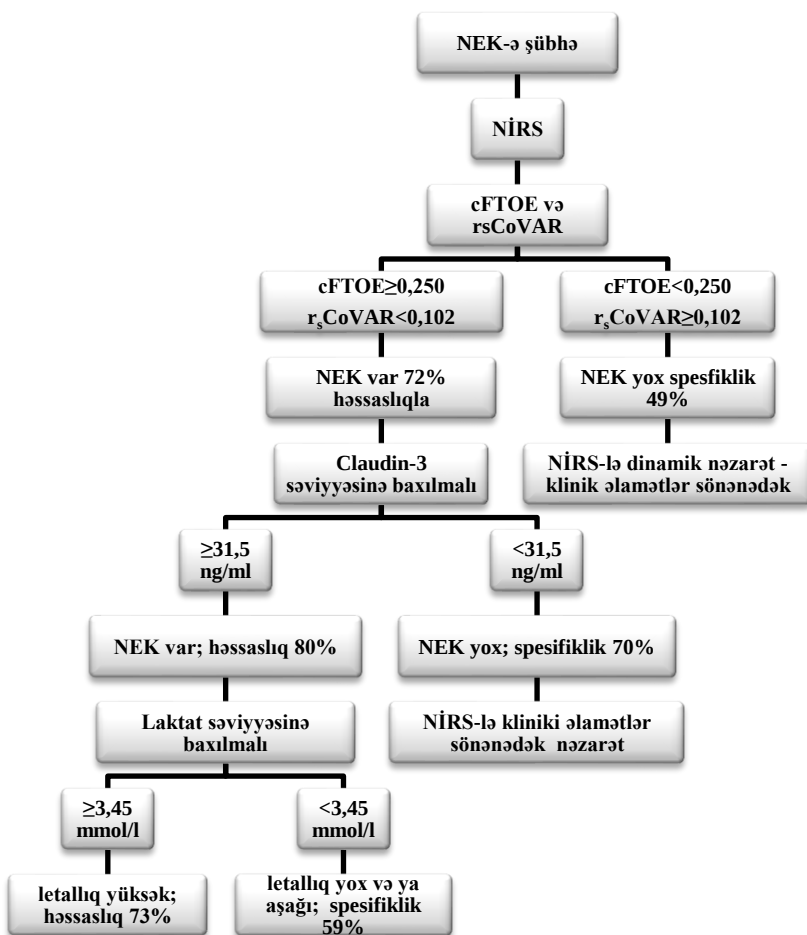
Tədqiqatımızda qarşıya qoyduğumuz məqsədlərdən biri də NEK-in nəticələrini proqnoz etməkdən ibarət olmuşdur. Xəstəliyin ölümlə nəticələnməsi halında markerlərimizin proqnostik əhəmiyyətini öyrənərkən laktat səviyyəsi xüsusilə maraq doğurmuşdur.

Belə ki, laktatın həm ilkin, həm dinamik səviyyəsi ölən uşaqlarda kəskin yuxarı olmuşdur. Ölənlərdə ilkin Lac (Mean $\pm$ SD) $5,2\pm4,5$ mmol/l, min 0,9, max 20, sağ qalanlarda isə ilkin Lac $3,2\pm1,9$ min 0,6, max 10,5; $p=0,005$. Dinamikada Lac ölənlərdə $9,7\pm8,5$ mmol/l, min 1,6, max 27, sağ qalanlarda isə $2,6\pm1,8$, min 0,6, max 13,50 ($p=0,001$) olmuşdur.

NEK-ə şübhə olan uşaqlarda ilkin Lac səviyyəsinə əsasən ölümü proqnoz etmək üçün ROC analizini apardıq. ROC əyrisi altında sahə 0,672, $p=0,037$; $p<0,05$, (area $\pm$ SE) $0,672\pm0,08$ olmuşdur. Kəsmə səviyyəsi isə 3,45 mmol/l təyin edilmişdir, həssaslıq 73%; spesifiklik isə 59% təşkil etmişdir. NİRS göstəricilərindən isə xüsusilə $r_c\text{SO}_2$ ölən və sağ qalanlar arasında statistik əhəmiyyət daşımışdır, (ölən uşaqlarda $68,2\pm8,8\%$, sağ qalanlarda isə $75,4\pm9,9\%$; $p=0,012$). $r_s\text{SO}_2$ kəskin aşağı olmuş, lakin statistik fərqlənməmişdir ($p=0,78$).

Klaudin-3 səviyyəsi letal nəticənin proqnoz edilməsində statistik əhəmiyyətli olmamışdır ($p>0,05$).

Şəkil 3-də NEK-in diaqnostik və proqnostik alqoritmi göstərilmişdir. Alqoritmə əsasən NEK şübhəsi ilə başlanılır və diaqram mərhələlərində müxtəlif testlər və meyarlar istifadə edilərək NEK-in varlığı və gedişi proqnozlaşdırılır.



Şəkil 3. NEK-in diaqnostik və proqnostik algoritmi

İlk olaraq NEK şübhəsi olan xəstə NİRS (Near-Infrared Spectroscopy) müayinə üsulu ilə qiymətləndirilir.

Burada cFTOE və $r_s\text{CoVAR}$ dəyərlərinə baxılır və cFTOE və $r_s\text{CoVAR}$ qiymətləndirilir. $c\text{FTOE} \geq 0.250$ və $r_s\text{CoVAR} < 0.102$: NEK-in 72% həssaslıqla mövcudluğunu göstərir, $c\text{FTOE} < 0.250$ və $r_s\text{CoVAR} \geq 0.102$ dəyərləri nekrotik enterokolitin olmadığını təsdiq edir. NEK NİRS göstəricilərinə əsasən mövcuddursa bu zaman klau-din-3 səviyyələrinə baxılmalıdır: klau-din-3 ≥ 31.5 ng/ml dəyərinə

80% həssaslıqla NEK mövcuddur; klaudin-3 < 31.5 dəyəri isə NEK-in olmadığını göstərir, klaudin-3 ≥ 31.5 ng/ml olduqda isə laktat səviyyəsinə baxılır. Laktat ≥ 3.45 mmol/l dəyəri 73% həssaslıqla letallığı proqnoz edir; Laktat < 3.45 dəyəri qənaətbəxş nəticəni proqnozlaşdırır. Klaudin-3 < 31.5 olduqda isə NIRS müayinəsi ilə kliniki əlamətlər azalanadək xəstəyə nəzarət davam etdirilir.

Təqdim olunmuş model NEK şübhəsi olan xəstələrin diaqnostikası və proqnozlaşdırılması üçün nəzərdə tutulmuş bir alqoritmdir.

NƏTİCƏLƏR

1. NEK diaqnozu təsdiq olunan körpələrin analarında fəsadlaşmış mamalıq anamnezi 2 dəfə çox qeyd edilmiş (uyğun olaraq 33.3% və 16,4%; $\chi^2=3,04, p=0,08$) və əsasən III və daha çox hamiləlikdən doğulan körpələr olmuşdur ($\chi^2=20,7, p=0,004$). [15].

2. Vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda nekrotik enterokolit diaqnozu 82,8% halda xəstəliyin I mərhələsində, 3,40% halda II mərhələ, 10,3% halda isə III mərhələdə qoyulmuşdur [16].

3. Nekrotik enterokolitin ilkin mərhələsində NIRS göstəricilərindən serebral oksimetriya- r_cSO_2 əhəmiyyətli dərəcədə azalmışdır ($p<0,05$); cFTOE isə yüksək olmuşdur ($p<0,05$). Abdominal oksimetriya göstəricilərindən isə abdominal variabelliyn (r_sCoVAR) əhəmiyyətli azalması erkən diaqnostik əhəmiyyət daşımışdır ($p<0,05$) [7,14].

4. Vaxtından əvvəl doğulan və nekrotik enterokolitə şübhə olan uşaqlarda sidikdə klaudin-3 səviyyəsinin yüksək olması NEK-in inkişafı ilə uyğun gəlmişdir (NEK diaqnozu təsdiq olanlarda Mean±SD 34,03±4,20 ng/ml, min 24,5, max 41,20 ng/ml; nekrotik enterokolit diaqnozu təsdiq olmayanlarda 29,3±5,82 ng/ml, min 22,1, max 48,8 ng/ml; kontrol qrup uşaqlarda isə 10,9±1,63 ng/ml, min 7,90, max 13,80 olmuşdur, bütün qruplar arasında müqayisədə $p<0,05$) [3,6].

5. Bağırsağın baryer funksiyasının pozulmasını əks etdirən klaudin-3 səviyyəsi ilə cFTOE və sFTOE NIRS göstəriciləri arasında güclü düz ($p=0,001$), SCOR göstəricisi ilə isə tərs korrelyasiya ($p=0,001$) əlaqəsi müəyyən edilmişdir [5].

6. Aldığımız nəticələr əsasında diaqnostik və proqnostik alqoritm hazırlanmışdır. Belə ki, vaxtından əvvəl doğulanlarda sidikdə klaudin-3 səviyyəsinin $\geq 31,5 \text{ ng/ml}$ olması (80% həssaslıq, 70% spesifiklik, $p < 0,05$), NIRS göstəricilərindən $\text{cFTOE} \geq 0,250$ olması (72% həssaslıq, 49% spesifiklik), splanxnik variabelliyyənin ($r_s \text{CoVAR}$) $< 0,102$ olması nekrotik enterokolitin diaqnostik və proqnostik meyarları hesab olunmuş, ilkin laktat səviyyəsinin $3,45 \text{ mmol/l}$ -dən yüksək olması (73% həssaslıq və 59% spesifiklik) qeyri-qənaətbəxş nəticənin proqnostik göstəricisi kimi dəyərləndirilmişdir [6,7,14,15,16].

PRAKTİK TÖVSIYƏLƏR

1. Vaxtından əvvəl doğulanlarda nekrotik enterokolitin inkişafının erkən diaqnostikası və proqnozu, praktik təcrübədə müayinə və müalicə taktikasını müəyyənləşdirmək məqsədi ilə qeyri-invaziv, asan icra olunan yaxın infraqırmızı spektroskopiya müayinəsinin aparılması tövsiyə olunur.

2. Vaxtından əvvəl doğulanlarda sidikdə klaudin-3 səviyyəsinin $\geq 31,5 \text{ ng/ml}$ olması nekrotik enterokolitin erkən diaqnostikası, qanda ilkin laktat səviyyəsinin $3,45 \text{ mmol/l}$ -dən yüksək olması xəstəliyin qeyri-qənaətbəxş nəticəsinin proqnozlaşdırılması üçün tövsiyə edilir.

3. Vaxtından əvvəl doğulanlarda nekrotik enterokolitin qiymətləndirilməsi üçün hazırladığımız diaqnostik və proqnostik alqoritmın istifadə edilməsi praktikada neonatoloqların işini asanlaşdırmaq məqsədilə məsləhət görülür.

Dissertasiya mövzusu üzrə çap olunmuş elmi işlər

1. Hüseynova İ.İ. Vaxtından əvvəl doğulanlarda nekrotik enterokolitin biomarkerləri və monitorinqi haqqında təsəvvürlər // Azərbaycan Perinatologiya və Pediatriya Jurnalı (Elmi-praktik Jurnal). 2021, Cild 7, №1, səh.70-77.

2. Hüseynova İ.İ. Yenidoğulanlarda nekrotik enterokolit: diaqnostik və proqnostik problemləri // Azərbaycan Təbabətinin müasir nailiyyətləri, 2022, №4, səh.16-21.

3. Hüseynova İ.İ. Claudin-as a biomarker for early diagnosis of necrotizing enterocolitis in preterm infants / 14th Excellence in Pediatrics, Abstract Book, Cogent Public, Health 9, Amsterdam, Netherland.1-3 december, 2022, page 103 of 155.

4. Hüseynova İ.İ. Значение абдоминальной оксиметрии в диагностике некротизирующего энтероколита у недоношенных детей // «Медицинские новости». Ежемесячный научно-практический информационно-аналитический журнал, 2023, 2 февраль, №2 (341), стр. 62-65.

5. Hüseynova İ.İ. Vaxtından əvvəl doğulmuş uşaqlarda nekrotik enterokolit zamanı abdominal oksigenasiya ilə intestinal zədələnmə arasında əlaqə // Azərbaycan Tibb Jurnalı, 2023, №2, səh.55-60.

6. Hüseynova İ.İ., Həsənov S.Ş. Vaxtından əvvəl doğulanlarda nekrotik enterokolit zamanı klauidin-3-ün erkən diaqnostik əhəmiyyəti // Azərbaycan Təbabətinin müasir nailiyyətləri, 2023, №1, səh.105-109.

7. Hüseynova İ.İ., Həsənov S.Ş. -Yenidoğulanlarda nekrotik enterokolit zamanı erkən diaqnostik və proqnostik oksimetriya meyarları // Azərbaycan Perinatologiya və Pediatriya Jurnalı (Elmi-praktik Jurnal), 2023, Cild 9, №1, səh.27-33.

8. Hüseynova İ.İ., Orucova P.Ə.Hüseynova S.A. Muxtarova S.N. Nekrotik enterokolit olan vaxtından əvvəl doğulanlarda perinatal ensefalopatiyanın oksimetriya göstəricilərinə təsiri // Sağlamlıq jurnalı, 2023, Cild 33 №2, səh.72-78.

9. Hüseynova İ.İ. Диагностическое значение оксиметрии при подозрении на некротический энтероколит у недоношенных с перинатальной энцефалопатией // “Репродуктивное здоровье”,

Международный научно-практический журнал. Восточная Европа. 2023, том 13, №2, стр.185-190.

10. Hüseynova İ.İ., [Həsənov S.Ş.], Hüseynova S.A. Muxtarova S.N. Vaxtından əvvəl doğulanlarda nekrotik enterokolitin diaqnostik prediktorları // Müasir ginekologiya və perinatologiyanın aktual məsələləri, 2023, Cild 10, №02, səh.33-37.

11. Hüseynova İ.İ. Vaxtından əvvəl doğulan körpələrdə abdominal oksimetriya göstəriciləri ilə fiziki inkişaf göstəriciləri arasında korrelyasiya əlaqələri / Ümummilli Lider H.Əliyevin anadan olmasının 100 illiyinə həsr olunmuş “Təbabətin aktual problemləri” adlı Beynəlxalq elmi-praktiki konqres, 2023, 3-6 may, səh.181.

12. Hüseynova İ.İ., [Həsənov S.Ş.] Yenidoğulanlarda nekrotik enterokolit zamanı abdominal oksimetriyanın klinik əhəmiyyəti / Ümummilli Lider H.Əliyevin anadan olmasının 100 illiyinə həsr olunmuş “Təbabətin aktual problemləri” adlı Beynəlxalq elmi-praktiki konqres, 2023, 3-6 may, səh.177.

13. Гусейнова И.И., Бегляров Р.О. Сравнительная характеристика показателей оксиметрии у недоношенных детей с подозрением на некротический энтероколит / Современная медицина: Новые подходы и актуальные исследования, сб.ст.по материалам LXXVIII междунар.научн.-практ. конф., - Москва. 2023, ноябрь, №11 (71), стр.20-23.

14. Hüseynova İ.İ., Bəylərov R.O. Vaxtından əvvəl doğulanlarda nekrotik enterokolit zamanı oksimetriya göstəricilərinin proqnostik və diaqnostik əhəmiyyəti/ ATU, Təbabətin aktual problemləri, Beynəlxalq Elmi-praktiki Konqres, 2024, 6-8 may, səh.130-131.

15. Huseynova I.I., Baylarov R.O., Orujova P.A. Necrotizing enterocolitis in premature infants: the importance of risk factors in its development // Сучасна педіатрія. Україна, - 2024. № 5(141), p.55-59.

16. Hüseynova İ.İ., Bəylərov R.O. Vaxtından əvvəl doğulanlarda nekrotik enterokolit: diaqnostik və proqnostik prediktorlar. Azərbaycan Təbabətinin müasir nailiyyətləri, 2024, №4, səh.33-36.

İxtisarlara siyahısı

ASV	- ağciyərlərin süni ventilyasiyası
CPAP	- continuous positive airway pressure (davamlı müsbət hava yolu təzyiqi)
FTOE	- fractional tissue oxygen extraction (fraksional toxuma oksigen ekstraksiyası)
NEK	- nekrotik enterokolit
NIRS	- Near Infrared Spectroscopy (Yaxın infraqırmızı spektroskopiya)
$r_c\text{SO}_2$	- serebral regional toxuma oksigen saturasiyası
$r_s\text{SO}_2$	- splanxnik regional toxuma oksigen saturasiyası
$r_s\text{CoVAR}$	- Abdominal variabellik
RDS	- Respirator distress sindrom
ROC	- Receiver operating characteristic (həqiqi nəticələrlə yalan nəticələrin nisbətinin qiymətləndirilməsi analizi üsulu)
SCOR	- splanchnic-cerebral oxygenation ratio (splanxnik serebral oksigenasiya əmsalı)
USM	- ultrasəs müayinəsi
ÜST	- Ümumdünya Səhiyyə Təşkilatı
VƏD	- vaxtından əvvəl doğulanlar

Dissertasiya müdafiəsi “_____” _____ 2025-ci il tarixində saat “_____” - də Azərbaycan Respublikasının Prezidenti yanında Ali Attestasiya Komissiyasının Azərbaycan Tibb Universitetinin nəzdində fəaliyyət göstərən ED 2.27 Dissertasiya Şurasının iclasında keçiriləcəkdir.

Unvan: AZ 1022 Bakı şəh., Ə. Qasımzadə küç. 14, (konfrans zalı).

Dissertasiya işi ilə Azərbaycan Tibb Universitetinin kitabxanasında tanış olmaq olar.

Dissertasiya və avtoreferatın elektron versiyaları Azərbaycan Tibb Universitetinin rəsmi internet saytında yerləşdirilmişdir (www.amu.edu.az)

Avtoreferat “_____” _____ 2025-ci il tarixdə zəruri ünvanlara göndərilmişdir.

Çapa imzalanıb: 02.04.2025.
Kağızın formatı: 60 x 84¹ / 16
Həcm: 39 500 işarə
Tiraj: 70
Sifariş:223
“TƏBİB” nəşriyyatı