

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI

Əlyazması hüququnda

NEKROTİK ENTEROKOLİTİN İMMUNOGENETİK MEYARLARI.

İxtisas: 3220.01 – Pediatriya

Elm sahəsi: Tibb

İddiaçı: Təranə Süleyman qızı Hübətova.

Fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi almaq üçün
təqdim edilmiş dissertasiyanın

AVTOREFERATI

Bakı – 2025

Dissertasiya işi K.Y. Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutunda yerinə yetirilmişdir.

Elmi rəhbər:

əməkdar elm xadimi
tibb elmlər doktoru, professor

**Nəsib Cəfər oğlu
Quliyev**

Rəsmi opponentlər:

professoru, t.e.d.
**Ələkbər Qəzənfər oğlu
Həsənov**

tibb elmləri doktoru
**Hüseynağa Əli oğlu
Qurbanov**

tibb üzrə fəlsəfə doktoru
**Səmayə Fərzulla qızı
Əlizadə**

Azərbaycan Respublikası Prezidenti yanında Ali Attestasiya Komissiyasının Azərbaycan Tibb Universiteti nəzdində fəaliyyət göstərən ED 2.27 Dissertasiya Şurası

Dissertasiya Şurasının sədri:

tibb elmlər 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 elmlər doktoru, professor
İbrahim İsa oğlu İsayev

İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

Problemin aktualığı. Nekrotik enterokolit (NEK) yenidoğulanların, xüsusilə, vaxtından əvvəl doğulan uşaqların ən ağır gastrointestinal xəstəliklərindən biridir. Bu xəstəlik, bir sıra tədqiqatçıların fikrincə qeyri-spesifik iltihabi xəstəlik olub, yerli müdafiə mexanizmlərinin yetkinsizliyi fonunda infeksiyon agentlər tərəfindən törədilən və bağırsağın selikli qişasının hipoksik-işemik zədələnməsi nəticəsində iltihabi reaksiyaların generalizasiyası ilə gedən xəstəlikdir^{1,2}. NEK inkişaf edən körpələr hestasiya müddətinə görə müqayisə edilən körpələrə nisbətən böyük sayda infeksiyalara yoluxma riskinə məruz qalırlar, qida maddələrini daha aşağı səviyyədə mənimsəyirlər, yavaş böyüyürlər, intensiv terapiyanın davam etmə müddəti və xəstəxanada qalma müddəti daha uzun sürür³.

Dünya üzrə doğulan 6-15% yenidoğulanlarda nekrotik enterokolit inkişaf edir⁴. Nekrotik enterokolit bütün vaxtından əvvəl doğulan uşaqların 2%-dən 5%-ni müşahidə edilir və demək olar ki, 8%-nin səbəbi yenidoğulanların intensiv terapiya şöbəsinə hospitalizasiya edilməsi sayılır. Ümumilikdə ölüm səviyyəsi 10% ilə 50% arasında dəyişir. Lakin perforasiya, peritonit və sepsis ilə müşayiət olunan daha ağır hallarda letallıq 100%-ə yaxınlaşır.

¹ I. Cuna A. Genetic predisposition to necrotizing enterocolitis in premature infants: Current knowledge, challenges, and future directions / A. Cuna, L. George, V. Sampath // *Semin Fetal Neonatal Med.*, - 2018. Dec; 23(6), -p.387-393.

² Afzal B. Early onset necrotizing enterocolitis (NEC) in premature twins/ B. Afzal, V. Elberston, C. McLaughlin [et all.] // *J Neonatal Perinatal Med.*, -2017. 10(1), - p.109-112.

³ Battersby C. Incidence of neonatal necrotising enterocolitis in high-income countries: a systematic review/ C. Battersby, T. Santhalingam, K. Costeloe// *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition*, -2018. 103(2), -p.182-9. [DOI: 10.1136/archdischild-2017-313880].

⁴ Caplan M, Portman R. Second Annual Neonatal Scientific Workshop at the EMA Report. London: International Neonatal Consortium, -2016.

NEK-də dəqiq, erkən diaqnostika və müalicənin vaxtında başlaması həlledici əhəmiyyət daşıyır. NEK-in diaqnostika və müalicəsində müəyyən uğurlar qazanılmasına baxmayaraq, erkən mərhələlərdə NEK olan yenidoğulanlarda ağırlaşmaların inkişafını aşkar etməyə və proqnozlaşdırmağa imkan verəcək vahid spesifik və həssas metodlar yoxdur^{5,6}.

Az çəkiyə malik uşaqlarda xəstəliyin erkən mərhələlərinin diaqnostikası son dərəcə çətindir. Xəstəliyin erkən mərhələlərində ən mühüm diaqnostik amillərin aktiv şəkildə öyrənilməsi neonatoloqların ilkin vəzifələrindən biri sayılır⁷.

Son onillikdə əldə olunan uğurlara baxmayaraq, NEK-in patofizioloji aspektləri hələ də aydınlaşdırılır. Belə ki, yüksək aktiv immun cavab NEK-in bir çox simptomlarının başlıca amili sayılır⁸.

Həzm sisteminin bakteriyaları tərəfindən bağırsağın immun reaksiyalarının aberrant aktivləşməsi NEK zamanı selikli qişanın iltihablaşmasını və zədələnməsini törədə bilər. Yetkin olmayan bağırsaqda patogen mikroorqanizmləri tanıyan reseptor ailəsi (tooll

⁵ Абдуманов А. "Оптимизация лечения некротизирующего энтероколита у новорожденных" // -Ukraine: Science and innovation, -2022. Vol. 1, no. D8, - p.653-657. doi:10.5281/zenodo.7433165.

⁶ Alsaied A. Global incidence of necrotizing enterocolitis: A systematic review and meta-analysis / A. Alsaied, N. Islam, L. Thalib // BMC Pediatr., -2020. 20:344. doi: 10.1186/s12887-020-02231-5.

⁶ Абдуманов А. "Оптимизация лечения некротизирующего энтероколита у новорожденных" // -Ukraine: Science and innovation, -2022. Vol. 1, no. D8, - p.653-657. doi:10.5281/zenodo.7433165.

⁶ Alsaied A. Global incidence of necrotizing enterocolitis: A systematic review and meta-analysis / A. Alsaied, N. Islam, L. Thalib // BMC Pediatr., -2020. 20:344. doi: 10.1186/s12887-020-02231-5.

⁷ Кучеров Ю.И. Диагностика и лечение некротического энтероколита недоношенных / Ю.И.Кучеров, Ю.В.Жиркова, Т.Н.Шишкина // Российский вестник перинатологии и педиатрии, - Москва: -2014. Vol. 59, no. 6, -pp. 18-24.

⁸ Pang Y. Impairment of regulatory T cells in patients with neonatal necrotizing enterocolitis / Y. Pang, X.Du, X.Xu [et all.] // Int Immunopharmacol., -2018. Oct; 63, -p.19-25. doi:10.1016/j.intimp.2018.07.029.

bənzər reseptorlar- TBR) bakterial tolerantlıq və müqavimət arasında kritik tarazlığı saxlayır⁹.

Bir çox genlərdə binukleotid polimorfizmlər NEK riski və ağırlıq dərəcəsinə təsir göstərilir. Ona görə də, müasir dövrdə genlərin variasiyaları geniş şəkildə öyrənilir – onlar ya NEK zamanı xüsusi olaraq identifikasiya edilmişlər, ya da bağırsağın digər iltihabi xəstəlikləri zamanı oxşar histopatoloji kənarəxımlarla qeydə alınmışlar¹⁰.

NEK-in patogenezinin dərinədən öyrənilməsi baxımından molekulyar və hüceyrə səviyyəsində aparılan elmi - tədqiqat işləri diqqət mərkəzindədir. Belə ki, son illərdə NEK-in patogenezinə bir sıra informativ laborator göstəricilərin iltihab və iltihabönü mediatorların öyrənilməsinə xüsusi əhəmiyyət verilir. Aparılan tədqiqat işi də məhz bu istiqamətə yönəldilmişdir.

Tədqiqatın obyektı və predmeti.

Tədqiqat çərçivəsində nekrotik enterokolit olan 80 yenidoğulmuş uşaq müayinə edilmişdir (əsas qrup). Hestasiya yaşına görə əsas qrupda 37 nəfər vaxtında doğulmuş və 43 nəfər vaxtından əvvəl doğulmuş uşaqlar təşkil edir. Nəzarət qrupuna 17 həzm orqanlarının patologiyası olmayan praktiki sağlam yenidoğulmuş daxil edilmişdir, onlardan 7 nəfər vaxtında və 10 nəfər vaxtından əvvəl doğulmuş uşaqlardır.

Tədqiqatın məqsədi: Yenidoğulanlarda NEK-in erkən diaqnostikasında klinik və immunogenetik meyarların öyrənilməsidir. Məqsədə müvafiq olaraq aşağıdakı vəzifələr qarşıya qoyulmuşdur.

⁹ Sampath V. A functional ATG16L1 (T300A) variant is associated with necrotizing enterocolitis in premature infants / V.Sampath, V.Bhandari, J.Berger [et all.] // *Pediatr Res.*, -2017. Ap; 81(4),-p.582-588. doi:10.1038/pr.2016.260. Epub 2016 Nov 28.

¹⁰ 51.Donda KT. Single Nucleotide Polymorphisms in Neonatal Necrotizing Enterocolitis / KT.Donda, BA.Torres, M.Khashu [et all.] // *Curr Pediatr Rev.* -2022. 18(3), -p.197-209. doi:10.2174/1573396318666220117091621

Tədqiqatın vəzifələri:

1. Yenidoğulanlarda hestasiya yaşından (vaxtında və vaxtından əvvəl doğulma) asılı olaraq nekrotik enterokolitin risk faktorlarının və klinik formalarının xüsusiyyətlərinin öyrənilməsi.

2. Yenidoğulanlarda nekrotik enterokolit zamanı prosesin gedişinə təsir göstərən humoral immunitet göstəricilərinin (immunoqlobulin A (İgA) və immunoqlobulin G (İgG) qan zərdabında səviyyələrinin qiymətləndirilməsi.

3. Yenidoğulanlarda nekrotik enterokolit zamanı prosesin gedişinə təsir göstərən iltihabönü və iltihabəleyhinə mediatorların Trombosit aktivedici faktor (TAF), interleykin-8 (İL-8), interleykin-10 (İL-10) göstəricilərinin qan zərdabında səviyyələrinin qiymətləndirilməsi.

4. Yenidoğulanlarda nekrotik enterokolit zamanı İL-10 geninin vahid nukleotid polimorfizminin İL-10 sitokininin ifrazına təsirinin öyrənilməsi.

Tədqiqat metodları.

İmunoloji müayinə metodları.

Genetik müayinə metodları.

Statistik müayinə metodları

Müdafiyyə təqdim olunan əsas müddəalar:

– NEK olan xəstələrdə hestasiya yaşından asılı olaraq antenatal risk amilləri fərqlidir.

– NEK olan xəstələrdə sitokin statusunun (TAF, İL-8 və İL-10) öyrənilməsi diaqnostik əhəmiyyətə malikdir

– İL-10 sitokin genin 1082 A/G mövqeyində vahid nukleotid polimorfizmi genin məhsuluna təsir edir.

Elmi yenilik. İlk dəfə:

– Hestasiya yaşından asılı olaraq nekrotik enterokolitin risk amilləri və klinik formalarının xüsusiyyətləri öyrənilmişdir.

– Yenidoğulanlarda nekrotik enterokolitin klinik gedişindən asılı olaraq humoral və hüceyrə immunitetinə aid göstəricilərin (TAF, İL-8, İL-10, İgA, İgG) qanda baş verən dəyişiklikləri öyrənilmişdir.

– Nekrotik enterokolit olan xəstə yenidoğulanlarda İL-10 geninin 1082 A/G mövqeyində vahid nukleotid polimorfizmi öyrənilmişdir.

İşin praktik əhəmiyyəti: Nekrotik enterokolitin inkişafına zəmin yaradan antenatal risk amillərinin neonatoloqlar tərəfindən düzgün qiymətləndirilməsinin, NEK-in yaranma ehtimalı olan yenidoğulanların vaxtında aşkar edilməsində sitokin statusunun (TAF, İL-8, İL-10 qan zərdabında səviyyəsinin) öyrənilməsinin və NEK-in ağırlıq dərəcəsinə uyğun olaraq onların dəyişən səviyyələrinin etibarlı meyar kimi istifadə olunmasının məqsədə uyğunluğu və praktik əhəmiyyəti sübut edilmişdir. Gələcəkdə NEK xəstələri üzərində aparılan elmi tədqiqat işlərində iltihab reaksiyasını azaltmaq və ya qarşısını almaq məqsədi ilə əks iltihabi sitokin olan İL-10-nun və onun rekombinat gen məhsulunun istifadəsinin səmərəliliyi genetik müayinə nəticələri ilə əsaslandırılmışdır.

Tədqiqatın nəticələrinin tətbiqi. Dissertasiya işinin nəticələri K.Y. Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutunun (ETPİ) klinik təcrübəsində tətbiq edilmişdir.

Aprobasiya. Tədqiqatın nəticələri 2018-ci ildə Şimali Kipr Türk Respublikasında təşkil olunan 26-cı Beynəlxalq Neonatoloji Konfransında - UNEKO-2018-də, 2018-ci ildə Penza şəhərində təşkil olunan Beynəlxalq İştiraklı Ümumrusiya Elmi-Praktik Konfransda, 2018-ci ildə Antalya şəhərində keçirilən 62-ci Türkiyə Milli Pediatriya konfransında, 2018-ci ildə İzmir şəhərində Katib Çelebi universitetinin sağlq bilimləri fakültəsinin təşkil etdiyi “Sağlqlı Böyüyən Uşaqlar” konfransında, 2019-cu ildə Bakı şəhərində keçirilən XVIII Avropa Asiya Cərrahiyyə və Hepatoqastroentirologiya həsr olunmuş beynəlxalq konfransda, 2019-cu ildə Azərbaycan milli elmlər akademiyasında professor Dəmir Hacıyevin 90 illik yubleyinə həsr olunmuş konfransda, 2020-ci ildə TOBB ETÜ pediatriya simpoziumunda, 2020-ci ildə Əziz Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutunda Əziz Əliyevin doğum gününə həsr olunmuş elmi-praktik konfransda, ATU, 2024-cü ildə S. Əliyevin 80 illik yubileyinə həsr olunmuş elmi-praktik konfransda müzakirə edilmişdir.

Dissertasiyanın ilkin müzakirəsi K.Y. Fərəcova adına Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutu Elmi Şurasının iclasında keçirilmişdir (protokol №1).

Dissertantın tədqiqatda şəxsi iştirakı. Tədqiqatın bütün mərhələləri şəxsən tədqiqatçı tərəfdən yerinə yetirilmişdir.

Dərc olunmuş elmi işlər:

Dissertasiya işinə həsr edilmiş 16 elmi əsər çap olunmuşdur. Bunlardan 6-sı məqalə 10-u tezis şəklində olmuşdur.

Dissertasiyanın yerinə yetirildiyi təşkilat.

K.Y. Fərəcova adına ETPİ

Dissertasiyanın həcmi və strukturu. Dissertasiyanın həcmi 157 səhifə (190848 işarə) təşkil etmişdir, giriş (7354 işarə), ədəbiyyat icmalı (48147 işarə), material və müayinə üsulları II fəsil (22291 işarə), şəxsi tədqiqatları əks etdirən III fəsil (58472 işarə), IV fəsil (21032 işarə), yekun (30736 işarə), nəticələr (2028 işarə), praktik tövsiyələr (788 işarə) və istifadə edilmiş ədəbiyyatların siyahısından ibarətdir.

Dissertasiya işi 14 şəkil, 2 qrafik və 31 cədvəllə əyaniləşdirilmişdir. 152 mənbədən ibarət ədəbiyyat siyahısında olan istinadların 7-i azərbaycan, 11-rus, 134-ü isə xarici dillərdədir.

TƏDQIQATIN MATERIAL VƏ METODLARI

Dissertasiya işi 2016-2018-ci illərdə K.Y. Fərəcova adına Elmi Tədqiqat Pediatriya İnstitutunun bazasında aparılmışdır. Tədqiqatın klinik hissəsi reanimasiya və intensiv terapiya, vaxtında doğulmuş yenidoğulanların patologiyası və erkən yaşlı uşaq cərrahiyyəsi şöbələrində, laboratoriya hissəsi isə adıçəkilən institutun elmi diaqnostik laboratoriyasında aparılıb. Nekrotik enterokolit olan 80 yenidoğulmuş uşaq müşahidə edilmişdir (əsas qrup). Hestasiya yaşına görə əsas qrupda 37 nəfər vaxtında doğulmuş və 43 nəfər vaxtından əvvəl doğulmuş uşaqlar təşkil edir. Nəzarət qrupuna 17 həzm orqanlarının patologiyası olmayan praktiki sağlam yenidoğulmuş daxil edilmişdir, onlardan 7 nəfər vaxtında və 10 nəfər vaxtından əvvəl doğulmuş uşaqlardır.

Tədqiqatın əsas qrupuna daxil olma meyarları:

– radioloji metodları ilə təsdiq edilmiş əsas klinik diaqnoz nekrotik enterokolit olan yenidoğulmuşlar;

– intensiv terapiya və reanimasiya şöbəsinə qəbul olmuş və yenidoğulmuşların patologiyası şöbəsində neonatal dövrdə nekrotik enterokolit diaqnozu olan pasiyentlər;

– tədqiqatda iştirak üçün valideynlərdən razılıq alınması;

Tədqiqatdan kənar edilmənin meyarları isə:

– mədə bağırsaq sisteminin anadangəlmə inkişaf qüsuru olan yenidoğulmuşlar;

– valideynlərin tədqiqatda iştiraklarından imtina etmələri.

– Nəzarət qrupuna daxil olma meyarları:

– fizioloji gediqli hamiləlikdən doğulmuş körpələr;

– müxtəlif hestasiya yaşı;

– doğularkən hestasiya yaşına uyğun antropometrik göstəricilər;

– erkən neonatal dövrün ağırlaşmasız keçməsi;

– tədqiqatda iştirak üçün valideynlərdən razılığı;

– Nəzarət qrupuna çıxarılma meyarları:

– perinatal patologiyaların olması;

– valideynlərin tədqiqatda iştiraklarından imtina etmələri.

Nekrotik enterokolitin klinik təsnifatı BELL təsnifatına uyğun aparılmışdır. Bell təsnifatına əsasən əsas qrupa daxil olan xəstələr aşağıdakı qruplara bölünmüşdür:

I qrup - NEK I (NEK-ə şübhə) olan 29 xəstə;

II qrup - NEK II (aşkar NEK) olan 26 xəstə;

III qrup - NEK III (proqressivləşən NEK) olan 25 xəstə.

Müayinəyə cəlb olunan bütün xəstələrdə neyrosonografiya, exokardioqrafiya, qarın boşluğunun ultrasəs müayinəsi və döş qəfəsi və qarın boşluğunun rentgenoqrafiyası, göstəriş olduqda isə kontrast rentgenoqrafiya olunmuşdur.

Laborator üsullar. Müayinəyə cəlb edilən yenidoğulanlarda biokimyəvi, seroloji, bakteroloji müayinələr aparılmışdır. Belə ki, əsas qrup yenidoğulanlarda K.Y.Fərəcova adına ETPİ–nın klinik və bakteroloji laboratoriyasında qanın, nəcisin ümumi və bakteroloji müayinəsi, qanın qaz tərkibinin təyini həyata keçirilmişdir.

İmmunoloji müayinə metodları. İmmunoloji müayinələr ETPİ–nın klinik-diaqnostik laboratoriya şöbəsinin immunoloji laboratoriya bölməsində immunoferment analiz (İFA) metodu ilə Elisys UNO–Human İFA tam avtomat analizatorunda aparılmışdır. Müayinə olunan

yenidoğulanlarda NEK-in klinik əlamətləri müşahidə olunan gün (həyatın 7-10 günlərində), nəzarət qrupuna daxil olan yenidoğulanlardan isə postnatal 3-cü günündə periferik venadan EDTA-lı sınaq şüşələrində 2ml qan götürülərək -20°C -də saxlanılmış və bütün materiallar hazır olandan sonra qan otaq temperaturunda isidilərək müayinə olunmuşdur. Müayinələrin ölçülməsində əsas filtr kimi 450nm dalğa uzunluğu seçilmişdir. Müayinə edilən yenidoğulanların periferik qanında sitokinlərin təyini üçün : TAF –in təyini üçün “Human (PAF) ELİSA Kit (Sun Red Bio Biotech Co.Ltd Shanghai Shanghond) reaktiv dəstindən, İgA-nın təyini üçün “Human (İgA) ELİSA Kit (Sun Red Bio Biotech Co.Ltd Shanghai Shanghond.)” reaktiv dəstindən, İgG –in təyini üçün “Human (İgG) ELİSA Kit (Sun Red Bio Biotech Co.Ltd Shanghai Shanghond.)” reaktiv dəstindən, İnterleykin-8in təyini üçün “ Human(İL-8) ELİSA Kit (Sun Red Bio Biotech Co.Ltd Shanghai Shanghond.)” reaktiv dəstindən, İnterleykin-10un təyini üçün isə “İL-10 EASIA (DİA Source. Louvain is-Neuve Belgium.)” reaktiv dəstindən istifadə olunmuşdur. Sitokinlərin səviyyəsi istehsalçı firmaların protokollarına uyğun ölçülmüşdür.

Humoral immunitet markerləri İg G və İg A seroloji müayinələr üsulu ilə tədqiq olunmuşdur.

Genetik müayinə metodları. İnterleykin -10 geninin -1082 A/G mövqeyində vahid nukleotid polimorfizmi Elm və Təhsil Nazirliyi Genetik Ehtiyatlar İnstitutunda PZR-RFLP (Polimeraza Zəncirvari Reaksiya Restriksiya fraqmentlərinin uzunluğunun polimorfizmi) metodu ilə öyrənilmişdir.

Statistik müayinə metodları. Məlumatların statistik işlənməsi MS Excel -2010 proqram təminatının köməyi ilə aparılmış, nəticələr cədvəllərdə əks olunmuşdur. Alınan göstəricilər variasiya sırası ilə düzülmüş və hər bir sıra üçün orta ədədi qiymət (M) və bu qiymətin orta xətası (m) hesablanmış, minimal (min) və maksimal (mak) qiymətlər göstərilmişdir.

Statistik analizin ilkin mərhələsində parametrik (Student Fişer) üsullar tətbiq edilmişdir. Sonradan qruplardakı göstəricilərin sayı nəzərə alınaraq alınmış nəticələri dəqiqləşdirmək üçün qeyri-parametrik üsullar tətbiq edilmişdir. Qruplar arasındakı fərqin statistik

dürüslüyü Pirsonun X^2 meyarı ilə müəyyən edilmiş və fərq $p < 0,05$ göstəricisində dürüst hesab edilmişdir. Qruplarda kəmiyyət göstəricilərinin işlənməsində isə qeyri-parametrik üsullar (ANOVA, Mann Whitney U, Univariate Analysis of Variance) tətbiq edilmişdir. İki dəyişənin əlaqəli miqdarını müəyyən etmək məqsədi ilə isə Sperman's Rho testindən istifadə edilmişdir. Fərqlər müqayisə olunan göstəricilərin səviyyələri $p < 0,05$ olduqda statistik cəhətdən əhəmiyyətli hesab edilmişdir.

NEK xəstələrdə və nəzarət qrupunda IL-10 geninin tədqiq olunan mövqeyində polimorf allel tezliklərinin statistik təhlili SPSS komputer programında χ^2 testinin köməyi ilə aparılmışdır.

TƏDQIQATIN NƏTİCƏLƏRİ VƏ ONLARIN MÜZAKİRƏSİ

Cari tədqiqat işində biz vaxtında doğulan NEK ilə xəstə yenidoğulanın göstəricilərinin hestasiya həftəsi 38 həftə və 38 həftədən yuxarı olan vaxtında doğulan sağlam uşaqlardan ibarət nəzarət qrupu göstəriciləri ilə müqayisəli təhlilini apardıq. Statistik təhlil nəticəsində müəyinə olunan vaxtında doğulan uşaqların doğulan zaman nəzarət qrupunda bədən kütləsinin orta göstərici $3600 \pm 81,5$ (min 3300- mak 4000) qr, NEK qrupunda isə 2930 ± 102 (min 1700- mak 4200) qr, doğularkən boy uzunluğu nəzarət qrupunda $51,4 \pm 0,5$ (min 50- mak 54) sm, NEK qrupunda isə $49,2 \pm 0,4$ (min 44- mak 56) sm olmuş və göstəriciləri müqayisə etdikdə bədən kütləsi və boy göstəricilərinə görə NEK qrupunun nəzarət qrupu arasında dürüst fərq aşkar edilmişdir ($p < 0,05$). Belə ki, NEK ilə xəstə vaxtında doğulan uşaqların sağlam yenidoğulanlarla müqayisədə doğularkən bədən kütləsi və boy göstəriciləri aşağı olmuşdur. Bu nəticəni biz NEK inkişaf edən vaxtında doğulan yenidoğulanların analarının ağırlaşmış mamalıq anamnezi ilə izah etdik. İşin sonrakı etapında bizim tərəfimizdən müəyinəyə daxil edilmiş vaxtında doğulan sağlam və NEK ilə xəstə yenidoğulanların analarının mama-ginekoloji və hamiləlik ağırlaşmalarını araşdırdıq. Nəticələrə əsasən nəzarət qrupu yenidoğulanların analarından fərqli olaraq, NEK inkişaf etmiş vaxtında doğulan uşaqların analarının 89,2 % -ində anemiya, 81,1% -ində preeklampsiya, 43,2% -ində xorioamniyonit 37,8% -ində somatik

xəstəliklər, 24,3%-ində nefropatiya, TORCH (toksoplazmoz, rubella, siromeqalovirus və herpes) infeksiyalarından isə 70,3%-ində toksoplazmoz, 26%-ində sitomeqalovirus və 19,7 %-ində herpes qeyd edilmişdir. Xüsusən də vaxtında doğulan NEK ilə xəstə yenidoğulanların analarında, vaxtında doğulan sağlam yenidoğulanların anaları ilə müqayisədə preeklampsiya, anemiya və toksoplazmozun rastgəlmə tezliyi yüksək dürüstlüklə fərqlənmişdir ($p < 0,001$).

Məlumdur ki, hamiləlik dövründə anaların qeyd olunan patologiyaları preeklampsiya (hamiləliyin 20-ci həftəsindən etibarən sistolik arterial təzyiqin 140 mm.c.süt –dən artıq olması və proteinuriya), ağır anemiya ($Htc < 30\%$), bətdaxili infeksiyalar və xorioamnionit (cifti və fetal membranı əhatə edən antenatal iltihabözü mərhələ) ciftin funksiyasında pozğunluğa, ana- cift-döl qan dövrənində yəni fetal qan axınında azalmaya və nəticə etibarlı ilə dölün xroniki hipoksiyasına, bətdaxili inkişafın ləngiməsinə səbəb olur. Hamiləlik prosesinin əvvəlində ciftin funksiyasında baş verən pozğunluqlar zamanı ana-cift-döl qan dövrəninin adaptasiya imkanlarının yüksək olması hesabına, dölün həyat fəaliyyəti təmin oluna bilir. Lakin patoloji faktorların təsirlərinin artması və uzun müddət davam etməsi ilə dərinləşən hipoksiya nəticəsində əvvəlcə uşaqlığın spiral arteriyasında, sonra isə ciftin döl hissəsində periferik damarların müqaviməti artır ki, bu da ciftin perfuziyasında və eyni zamanda göbək venasında qan axınının azalmasına səbəb olur. Bu mərhələdə döl orqanizmində qanın mərkəzləşməsi kompensator xarakter daşıyır. Belə ki, əsasən həyati vacib orqanların baş beyinin, miokardın və böyrəküstü vəzin qan dövrəninin sürətlənməsi baş verir. Qarın boşluğu orqanlarına, eləcədə bağırsqalara sərf olunan qanın miqdarı azalır. Bu isə son nəticədə həmin sahələrdə hipoksik-işemik zədələnmələrə səbəb olur. Təsadüfi deyil ki, apardığımız tədqiqat işində də tədqiqat qrupunun yəni vaxtında doğulan NEK ilə xəstə yenidoğulanların ante-intra və postnatal klinik xüsusiyyətlərinə nəzər yetirdikdə NEK üçün risk yaradan əsas perinatal faktorlar –artan hipoksiya fonunda inkişaf edən perinatal hipoksik-işemik ensefalopatiya (59,5%) və bətdaxili inkişafın ləngiməsi (45,9%) oldu. Qeyd edilən hər iki patoloji prosesin analarda ağır anemiya

(89,2%), preeklampsiya (81,1%) və toksoplazmoz infeksiyası (70,3%) fonunda meydana çıxması müəyyən edildi. Belə ki, anaların ağırlaşmış hamiləlik patologiyaları ilə yenidoğulanların qeyd edilən erkən neonatal dövr ağırlaşmaları arasında korrelyasiya əmsali yüksək dürust fərqləndi ($r=0,8$ $p<0,001$). Vaxtında doğulan NEK xəstələrdə daha çox müşahidə etdiyimiz digər perinatal ağırlaşmalar doğuş asfiksiyası (40,5%), respirator terapiya (35,1%) və açıq botal axar (37,8%) olmuş, sağlam qrup ilə müqayisədə bu göstəricilər NEK xəstələrdə dürust fərqlənmişdir ($p<0,05$).

Cari tədqiqat işində vaxtında doğulan NEK xəstələr həm də aşağı Apqar şkalası ilə doğulan uşaqlar olmuş, onlarda birinci dəqiqə Apqar göstəricisi ($6\pm0,3$ min 0-mak 8) sağlam qrupla ($7,9\pm0,1$ min 7-mak 8) müqayisədə dürust ($p<0,05$), beşinci dəqiqə göstəricisi isə ($7,1\pm0,2$ min 3-mak 9) daha aşağı qeydə alınmış və sağlam qrupla ($8,7\pm0,2$ min 8-mak 9) müqayisədə yüksək dürust fərqlənmişdir ($p<0,001$). Doğuş asfiksiyasına məruz qalan, doğularkən Apqar şkalası ilə aşağı balla qiymətləndirilən yenidoğulanlarda isə qanın həyati vacib orqanlara cəlb olunması ilə bağırsağ selikli qişası postnatal dövrdə də hipoksiyaya məruz qalır.

Tədqiqat qrupuna daxil edilmiş NEK xəstələrinin klinik xüsusiyyətlərinə nəzər yetirdikdə isə vaxtında doğulan xəstələrdə ən çox müşahidə olunan qarın şişkinliyi (94,6%), ödlü mədə möhtəviyyəti (91,9%), qusma (73%), palpasiyada qarının ağırlı olması (51,4%), nəcisdə qan (51,4%), bağırsağ səslərinin auskultasiyada zəifləməsi əlamətləri (40,5%) olmuşdur. Diqqət çəkən tərəf isə apardığımız tədqiqat işində vaxtında doğulan uşaqlarda NEK-in klinik əlamətlərinin daha tez - həyatın ilk 8-9 cu sutkasında meydana çıxması olmuşdur. Məlumdur ki, NEK-in klinik əlamətləri adətən doğuşdan sonrakı ilk 14 gündə, əsasən enteral qidalanmanın başlanması ilə inkişaf edir. Lakin qeyd etdiyimiz kimi, tədqiqat işində biz vaxtında doğulan NEK xəstələrində klinik əlamətlərin enteral qidalanma ilə əlaqəsini müşahidə etmədik və klinik əlamətlər həyatın ilk 8-9 cu sutkasında müşahidə edildi. Klinik əlamətlərin erkən meydana çıxmasını biz tədqiqat qrupundakı xəstələrin bağırsağ toxumasında hipoksik -işemik proseslərin daha erkən vaxtda- bətdaxili və intranatal dövrdə başlaması ilə əlaqələndiririk.

Apardığımız elmi tədqiqat işində vaxtından əvvəl doğulan NEK xəstələrdə isə doğulan zaman bədən kütləsi $1926 \pm 64,3$ qr (min 1000- mak 2300) doğularkən boy uzunluğu $44,4 \pm 0,3$ sm (min 40- mak 43) olmuş, nəzarət qrupu ilə müqayisədə ($2325 \pm 96,5$ qr (min 1800- mak 2670), $46,6 \pm 0,5$ sm (min 43- mak 49)) antropometrik göstəricilərdə dürüst fərq aşkar edilmişdir ($p < 0,05$). Yəni vaxtında doğulanlarda olduğu kimi vaxtından əvvəl doğulanlarda da NEK inkişaf etmiş, xəstə qrupunun nəzarət qrupu ilə müqayisəsində bədən kütləsi və boy göstəriciləri aşağı olmuşdur. NEK-in risk faktorlarının müəyyənləşdirmək məqsədi ilə aparılan çoxsaylı klinik və demoqrafik yönümlü elmi tədqiqat işlərində də NEK üçün risk faktorlarından vaxtından əvvəl doğulma və doğularkən bədən kütləsinin az olması xüsusi qeyd edilir.

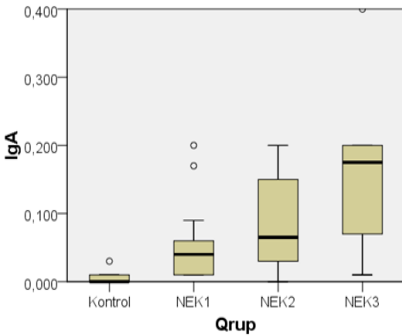
Tədqiqat işində maraq doğuran tərəf NEK inkişaf etmiş vaxtından əvvəl doğulanların analarının nəzarət qrupu anaları ilə müqayisəsində xəstə qrupun analarında bətdaxili infeksiyaların müşahidə edilmə ehtimalı daha çoxdur. Belə ki, tərəfimizdən aparılan cari tədqiqat işində NEK ilə xəstə vaxtından əvvəl doğulanların 65,1%-ində sitomeqalovirus infeksiyası ilə, 60,5%-ində isə toksoplazmoz infeksiyası ilə xəstələnmə halı müşahidə edilmiş və bu göstəricilərin nəzarət qrupu ilə müqayisəsində dürüst fərq aşkar edilmişdir ($p < 0,05$). Deməli anaların hamiləlik dövründə müşahidə olunan və döldə bir çox orqan və sistemlərin funksiyasında ciddi dəyişikliklərə səbəb olan bətdaxili infeksiyaları yenidə doğulma dövründə, xüsusən də, vaxtından əvvəl doğulanlarda NEK-in inkişafına səbəb ola bilər.

Cari tədqiqat işində NEK ilə xəstə vaxtından əvvəl doğulanlarda daha çox müşahidə etdiyimiz yanaşı xəstəliklər yenidə doğulanlarda anemiya (67,4%) və perinatal hipoksik-işemik ensefalopatiya (65,1%) olmuş, statistik təhlildə yüksək dürüstlüklə ($p < 0,001$), doğuş asfiksiyası (51,2%), respirator distress sindromu (46,5%), sepsis (34,9%) və eritositar kütlə transfuziyası (30,2%) rastgəlmə tezliyi isə dürüstlüklə fərqlənmişdir ($p < 0,05$). Yanaşı olaraq respirator distress sindromu olan NEK xəstələrin 37,2%-i surfaktant müalicəsi almışdır.

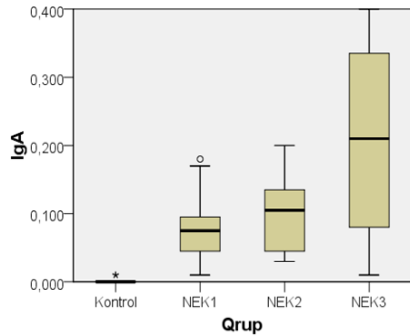
Apardığımız elmi-tədqiqat işində bizim tərəfimizdən NEK-lə xəstələrdə humoral immunitet göstəricilərindən sitokinlərin

(iltihabönu (TAF, IL-8 və iltihab əleyhinə sitokinlərin (IL-10)) və hücrə immunitetinin amillərindən immunoqlobulinlərin səviyyələrində dəyişikliklər aşkar edilmişdir. Bu dəyişikliklər həm NEK ilə xəstə yenidoğulanların sağlam qrupla müqayisəsində, həm də NEK-in klinik mərhələlərinə uyğun müqayisə apardığımız NEKI, NEKII və NEKIII qruplarında qeydə alınmışdır.

Belə ki, cari tədqiqat işində biz vaxtında doğulan NEK qrupunda İgA səviyyəsinin ($0,085 \pm 0,014 \text{ mg/ml}$ (min 0,00-mak 0,4)) sağlam qrup ($0,007 \pm 0,004 \text{ mg/ml}$ (min 0,00-mak 0,03)) ilə müqayisədə əhəmiyyətli şəkildə yüksəlməsini və dürüst fərqin olduğunu müşahidə etdik ($p < 0,05$). Qruplar arası müqayisədə isə vaxtında doğulan NEK xəstələrdə İgA səviyyələri arasında dürüst fərq aşkar etdik ($p < 0,05$). NEK III qrupda ($0,172 \pm 0,055 \text{ mg/ml}$ (min 0,01-mak 0,4)) İgA səviyyəsi NEK I qrupdan ($0,053 \pm 0,014 \text{ mg/ml}$ (min 0,01-mak 0,2)) əhəmiyyətli dərəcədə 2 dəfədən çox yüksəlmiş olması diqqəti cəlb etmişdir (qrafik 1a).



a)



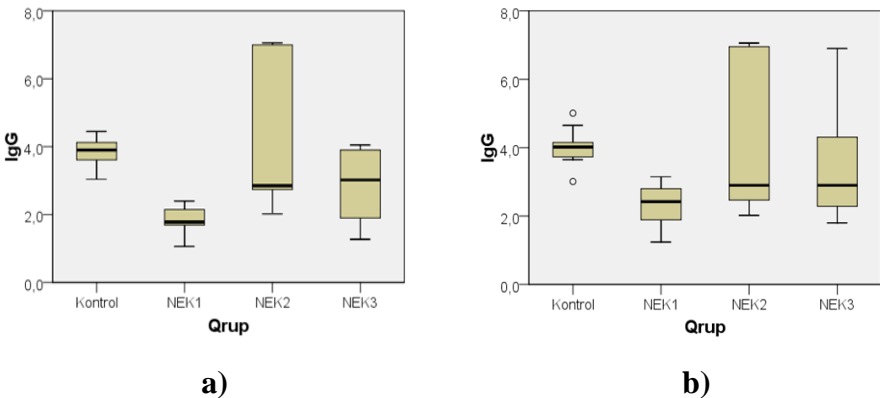
b)

Qrafik 1. Vaxtında (a) və vaxtından əvvəl (b) doğulan nəzarət və NEK qruplarında İgA-nın qanda orta səviyyəsi (mg/ml).

Vaxtından əvvəl doğulan NEK xəstə qrupunda İgA-nın qan plazmasında orta səviyyəsi $0,143 \pm 0,018 \text{ mg/ml}$ (min 0,01-mak 0,4), nəzarət qrupunda isə $0,002 \pm 0,001 \text{ mg/ml}$ (min 0,00-mak 0,01) müəyyən edilmiş və nəticələr müqayisədə yüksək dürüst fərqlənmişdir ($p < 0,001$). NEK-in ağırlıq dərəcəsinə uyğun təşkil etdiyimiz qruplar

arasında İgA səviyyələrinin müqayisəsində isə dürüst fərq aşkar edilmişdir ($p < 0,05$) (qrafik 1b).

İgG səviyyələrinə nəzər yetirdikdə isə vaxtında doğulan NEK qrupunda $2,91 \pm 0,29$ mg/ml (min 1,06-mak 7,06)) sağlam qrup ($3,84 \pm 0,18$ mg/ml (min 3,04-mak 4,45)) ilə müqayisədə dürüst fərq aşkar olunmadı ($p > 0,05$). Qruplar arası müqayisədə isə İgG-nin səviyyəsi NEK II qrupda ($3,20 \pm 0,58$ mg/ml (min 2,02-mak 7,06)) NEK I qrupdan ($1,87 \pm 0,08$ mg/ml (min 1,06-mak 2,4)) əhəmiyyətli dərəcədə yüksək, NEK III qrupda ($3,86 \pm 0,45$ mg/ml (min 1,27-mak 4,05)) isə NEK II qrup ($3,20 \pm 0,58$ mg/ml (min 2,02-mak 7,06)) ilə müqayisədə mühüm şəkildə artmışdır və bu nəticə diqqəti cəlb etmişdir (qrafik 2a).

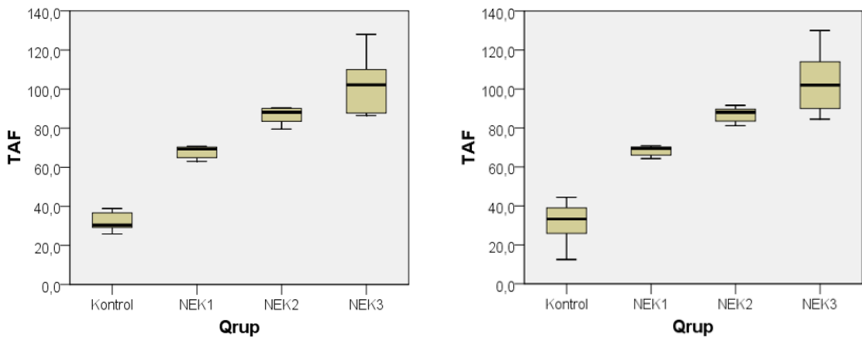


Qrafik 2. Vaxtında (a) və vaxtından əvvəl (b) doğulan nəzarət və NEK qruplarında İg G-nin qanda orta səviyyəsi (mg/ml).

Vaxtından əvvəl doğulan NEK xəstə qrupunda İgG-nin qan plazmasında orta səviyyəsi $3,24 \pm 0,24$ mg/ml (min 1,24-mak 7,06) mg/dl, nəzarət qrupunda $4,02 \pm 0,17$ mg/ml (min 3,01-mak 5,01) müəyyən edilmiş və nəticələr müqayisədə dürüst fərqlənməmişdir ($p > 0,05$). NEK-in ağırlıq dərəcəsinə uyğun təşkil etdiyimiz qruplar arasında İgG səviyyələri NEK I qrupda $2,33 \pm 0,17$ mg/ml (min 1,24-mak 3,15), NEK II qrupda $3,06 \pm 0,64$ mg/ml (min 2,02-mak 7,06) NEK III qrupda isə $3,31 \pm 0,31$ mg/ml (min 1,80-mak 6,90) müəyyən olunmuş, vaxtından əvvəl doğulan NEK xəstələrdə də klinik gediş

ağırlaşdıqca İgG səviyyəsində müqayisədə dürüst fərq aşkar edilmişdir ($p>0,05$) (qrafik 2b).

Müasir dövrdə NEK-in patogenezi öyrənmək üçün aparılan elmi-tədqiqat işlərində TAF prespektivli biomarker kimi qəbul edilməyə başlanılmışdır. Belə ki, heyvan modelləri üzərində aparılan tədqiqatlarda lipopolisaxaridlər vasitəsi ilə TAF stimülasıyası nəticəsində hüceyrənin immün siqnalizasiyası aktivləşmiş və TBR4-ün anormal dərəcədə ekspressiyası baş vermiş, TAF-ın artan səviyyəsi ilə histoloji olaraq bağırsağ toxumasında baş verən işemik zədələnmə arasında paralellik müşahidə olunmuşdur. Lakin yenidoğulanlar üzərində NEK zamanı TAF –in qanda səviyyəsini öyrənən elmi-tədqiqat işlərinin sayı azdır. Cari tədqiqat işində biz NEK ilə xəstə vaxtında doğulan uşaqların qan plazmasında TAF səviyyəsinin sağlam yenidoğulanların eyni göstəriciləri ilə müqayisəli təhlilini apardıq. Əldə etdiyimiz nəticələrə əsasən TAF-ın qanda orta səviyyəsi nəzarət qrupunda $32,4 \pm 1,9$ ng/ml (min 25,9-mak38,9) NEK-in klinik gedişinə uyğun NEK I qrupda $68,0 \pm 0,7$ ng/ml (min 63-mak70,7), NEK II qrupda $86,5 \pm 1,1$ ng/ml (min79,5-mak 90,5) NEKIII qrupda isə $102,8 \pm 6,5$ ng/ml (min 86,5-mak128) müəyyən olunmuşdur (qrafik 3a).



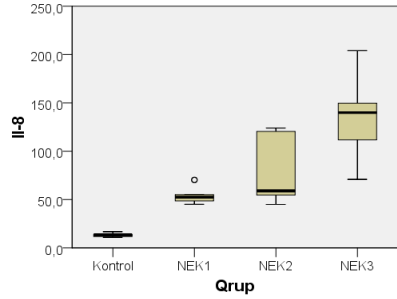
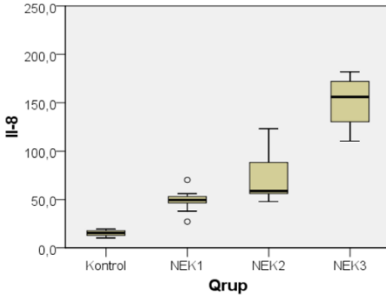
a) b)
Qrafik 3. Vaxtında (a) və vaxtından əvvəl (b) doğulan nəzarət və NEK qruplarında TAF-ın qanda orta səviyyəsi (ng/ml).

Vaxtından əvvəl doğulanlarda isə TAF-ın qanda orta səviyyəsi NEK qrupunda $89,3 \pm 2,8$ ng/ml (min64,3-mak130), nəzarət qrupunda

31,4±3,1ng/ml (min12,5-mak44,4) NEK-in klinik gedişinə uyğun NEK I qrupda 68,4±0,7ng/ml (min 64,3-mak70,9), NEK II qrupda 86,7±1,1ng/ml (min 81,2-mak 91,6) NEK III qrupda isə 104±3,5 ng/ml (min84,5-mak130) müəyyən olunmuşdur. Əldə olunan nəticələr həm vaxtında həm vaxtından əvvəl doğulan NEK xəstələrin nəzarət qrupu ilə müqayisəsində həm də klinik formalar üzrə təşkil etdiyimiz NEK qrupları arasında statistik təhlildə yüksək dürüst fərqlənmişdir (<0,001) (qrafik 3b).

Deməli, vaxtında doğulan NEK xəstələrdə olduğu kimi, vaxtından əvvəl doğulan NEK xəstələrdə də erkən diaqnostika və klinik gedişi qiymətləndirmədə TAF perspektivli biomarkerdir. Əldə olunan nəticələrdə diqqət çəkən tərəf isə vaxtında doğulan NEK xəstələrdə TAF-ın plazma səviyyəsinin orta göstəricisi (80,6(63-128) ng/ml), vaxtından əvvəl doğulan NEK xəstələrdə TAF-in plazma səviyyəsinin orta göstəricisi (89,3 (64,3-130) ng/ml) ilə müqayisədə daha yüksək qeydə alınmışdır. Biz bu nəticəni vaxtından əvvəl doğulan yenidoğulanlar üzərində aparılan tədqiqat işlərində onlarda TAF-AH fermentinin səviyyəsinin vaxtında doğulanlarla müqayisədə aşağı olduğu və 36 həftəsiyə həftəsindən sonra TAF-AH-fermentinin qan plazmasında normal səviyyəyə çatması ilə əlaqələndiririk.

Tədqiqat işində öyrəndiyimiz digər iltihabiönü marker İL-8-in də təhlilinə əsasən vaxtında doğulan NEK xəstə qrupunda İL-8-in səviyyəsi 74,5±6,8 pg/ml (min 27,1-mak 182) olmuşdur ki, bu da nəzarət qrupu ilə müqayisədə 15,1±1,4 pg/ml (min10,2-mak19,5) yüksək dürüst fərqlənmişdir (p<0,001) və nəticələrimiz ədəbiyyatlardakı nəticələr ilə uyğun olmuşdur. NEK qrupları arasında isə İL-8-in səviyyəsi klinik gedişə uyğun olaraq dəyişmişdir. Belə ki, NEK-in klinik gedişi ağırlaşdıqca İL-8-in qan plazmasında konsentrasiyası yüksək dürüstlüklə artmışdır (p<0,001). İL-8-in ən yüksək konsentrasiyası NEK III qrupda müəyyən olunmuşdur. NEKIII qrupda İL-8 səviyyəsi 151,1±11,4pg/ml (min 110,3-mak182), NEKII qrupda 72,4±7,5 pg/ml (min 47,8-mak 123,2), NEK I qrupda isə 49,1±2,1pg/ml (min27,1-mak70,2) (p<0,001) müəyyən olunmuşdur (qrafik 4a).



a) **b)**
Qrafik 4. Vaxtında (a) və vaxtından əvvəl (b) İL-8-in qanda orta səviyyəsi (pg/ml)

Nəticələrimizə əsasən vaxtından əvvəl doğulan yenidoğulanlarda da NEK qrupunda İL-8-in səviyyəsi ($96,6 \pm 7,2$ pg/ml (min 45,1-mak 204)) nəzarət qrupu ($13,4 \pm 0,6$ pg/ml (min 11-mak 16,8)) ilə müqayisədə yüksək dərüst fərqlənmişdir ($p < 0,001$) (qrafik 4b).

Nəticələrimizdə maraqlı doğulan tərəf isə vaxtında doğulan sağlam yenidoğulanlarda İL-8-in plazma orta göstəricisi ($15,1$ pg/ml) vaxtından əvvəl doğulan nəzarət qrupu yenidoğulanlarda İL-8-in plazma orta göstəricisindən ($13,4$ pg/ml) yüksək olmasıdır. Biz əldə olunan bu nəticəni müayinəyə daxil etdiyimiz nəzarət qrupu yenidoğulanların doğuşun hansı yolla aparılması ilə əlaqələndiririk. Belə ki, ədəbiyyatlarda cərrahi yolla doğulanlarla müqayisədə təbii yolla doğulan yenidoğulanlarda İL-8-in plazma səviyyəsi doğuş stressi ilə əlaqədar daha yüksək səviyyədə müəyyən edilmişdir. Bizim elmi tədqiqat işinə daxil etdiyimiz vaxtında doğulan uşaqların 80%-i təbii yolla doğulmuşdur. Vaxtından əvvəl doğulanların 20%-i təbii yolla, 80%-i isə cərrahi doğuş ilə doğulmuşdur. Yəni tərəfimizdən aparılan elmi-tədqiqat işində nəzarət qrupunda vaxtında doğulan yenidoğulanlar arasında təbii yolla doğum halı faiz etibarlı ilə yüksək olduğundan onlarda İL-8-in plazma səviyyəsində yüksək müəyyən edilmişdir. Nəticələrimizdə vaxtından əvvəl doğulan NEK ilə xəstə yenidoğulanlarda da İL-8-in səviyyəsi klinik gedişə uyğun olaraq dəyişmişdir. Belə ki, NEK-in klinik gedişi ağırlaşdıqca İL-8-in qan

plazmasında konsentrasiyası dürüst artmış ($p<0,05$) və onun ən yüksək konsentrasiyası yenə də NEK III qrupda müəyyən olunmuşdur. NEKIII qrupda İL-8 səviyyəsi $135,7\pm 8,8$ pg/ml (min70,9-mak204), NEK II qrupda $77,1\pm 9,7$ pg/ml (min45,1-mak124), NEK I qrupda isə $54,3\pm 2,3$ pg/ml (min45,2-mak70,5) müəyyən olunmuşdur.

Əldə olunan nəticələr göstərir ki, İL-8-in qan plazmasında artan konsentrasiyası həm vaxtında həm də vaxtından əvvəl doğulan NEK ilə xəstə yenidoğulanlar üçün diaqnostik marker kimi əhəmiyyətli potensiala malikdir və NEK-in ağırlıq dərəcəsini və proqnozunu qiymətləndirməkdə mühüm vasitəçi ola bilər. Bu sitokinin aktiv forması neytofilləri aktivləşdirir, onların hərəkətini, xüsusi ilə də yönəldilmiş hərəkətini (xemotaksis) təmin edir. Bir çox elmi tədqiqat işlərində İL-8-in artan plazma səviyyəsinin yenidoğulanlarda bakterial infeksiyanın erkən diaqnostikası üçün əhəmiyyətli göstərici olduğu göstərilmişdir. Lodha və həmmüəllifləri NEK xəstələrdə ŞNF, İL-6 və İL-8-in qan plazmasında səviyyələrini təhlil etmiş, həmçinin bu sitokinlərin plazma səviyyəsinin xəstələrin gələcək fiziki və psixomotor inkişafı ilə müqayisəli təhlilində dürüst fərq aşkar etmişdir. Dembinski və həmmüəllifləri isə vaxtında və vaxtından əvvəl doğulanlarda göbək ciyəsinə alınan qanda İL-8-in səviyyəsini öyrənmişdir. Lakin tibbi ədəbi mənbələrdə təqdim olunan tədqiqat işində öyrəndiyimiz kimi, NEK xəstələrdə hestasiya yaşına uyğun və NEK-in ağırlıq dərəcəsindən asılı olaraq İL-8-in plazma səviyyəsini öyrənən tədqiqat işlərinə rast gəlinmir. Digər tərəfdən, biz həm də İL-8-in NEK xəstələrdə plazma səviyyəsini TAF-ın plazma səviyyəsi ilə birlikdə öyrənib təhlil etdik. Həm vaxtında, həm də vaxtından əvvəl doğulan NEK xəstələrin NEK-in ağırlıq dərəcəsinə uyğun aparılan qruplar arasındakı müqayisəsində TAF, İL-8 səviyyələri yüksək dürüst fərqləndi ($r=0,698$ $p<0,001$) onların qanda artan səviyyələri arasında güclü düz korrelyativ əlaqə qeyd edildi. TAF və İL-8-in paralellik göstərən bu artan səviyyələri NEK-in ağırlıq dərəcəsini xarakterizə edir. Deməli erkən diaqnostika üçün, yəni NEK xəstələri aşkar etmək və eyni zamanda bu xəstələrdə klinik gedişi qiymətləndirmək üçün TAF və İL-8 prespektivli biomarkerdir.

NEK-də müalicənin vaxtında başlanması və nəticə üçün erkən diaqnozun əhəmiyyəti vacibdir. Bu mediatorların antoqonistlərinin

istifadəsi gələcəkdə TAF və İL-8-in ilkin istehsalını uyğun bir şəkildə modulyasiyasıya etməklə, NEK-in inkişafının qarşısının alınması üçün faydalı ola bilər.

NEK xəstələrdə TAF və İL-8 -in laborator nəticələrinin sağlam qrupla müqayisədə dəyişməsi, həm də xəstəliyin klinik forma və ağırlıq dərəcəsindən asılı olaraq dəyişməsi bizdə böyük maraq doğurdu. Bu səbəbdən tədqiqat işimizə NEK-in klinik gedişinə uyğun olaraq əks iltihab sitokin olan İL-10-nun plazma səviyyəsini öyrənməyi məqsəduyğun bildik.

Çoxsaylı elmi tədqiqat işlərində bağırsağ toxumasında da İL-10-nun əks iltihabi sitokin kimi qoruyucu rol oynadığı göstərilmiş, onun çatışmazlığının isə toxumalarda iltihabın dərəcəsini daha da artırması müəyyən edilmişdir. Aparılan digər tədqiqat işlərində isə TNF- α və İL-6 kimi iltihabönü sitokinlərin NEK patogenezinə əhəmiyyətli rol oynadığı, iltihab ələhinə sitokinlərdən isə İL-10-nun potensial qoruyucu rola malik ola biləcəyi göstərilmişdir. Belə ki, eksperimental elmi-tədqiqat işlərində heyvan modellərində İL-10 genin hədəflənmiş silinməsi NEK-in inkişafı ilə nəticələnmişdir. İL-10 çatışmazlığı bağırsaqda iltihabın şiddətini əhəmiyyətli dərəcədə artırmış, ölüm faizinin artmasına, enterositlərin apoptozuna, NEK-in ağırlıq dərəcəsinə uyğun makroskopik və mikroskopik toxuma dəyişikliklərinin əmələ gəlməsinə səbəb olmuşdur. İL-10 nun ekzogen tətbiqi isə həmin morfoloji dəyişiklikləri bərpa etmişdir. Lakin insanlar üzərində NEK inkişaf edən xəstələrdə İL-10 qoruyucu rolunu öyrənən tədqiqat işi yoxdur. Tərəfimizdən aparılan tədqiqat işi NEK-in patogenezinə İL-10 sitokininin qoruyucu rolunu araşdıran və İL-10 geninin vahid nukleotid polimorfizmini öyrənən ilk tədqiqat işidir.

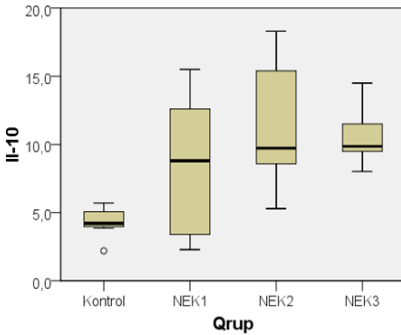
Nəticələrimizə əsasən NEK inkişaf edən vaxtında doğulan yenidoğulanlarda İL-10-un səviyyəsinin nəzarət qrupu ilə müqayisədə dürüst artması aşkar edilmişdir ($p < 0,05$). Belə ki, İL-10 NEK inkişaf edən vaxtında doğulan xəstələrdə $9,71 \pm 0,72$ pg/ml (min2,29-mak18,30), nəzarət qrupunda isə $4,31 \pm 0,43$ pg/ml (min2,20-mak5,70) olmuşdur. Qruplar arasında İL-10 səviyyələrini müqayisə etdikdə NEK I qrupda İL-10 səviyyəsi $8,34 \pm 1,13$ pg/ml (min2,29-mak15,5), NEK II qrupda $9,03 \pm 1,2$ pg/ml (min5,3-mak18,3), NEK III qrupda isə

9,54±0,91pg/ml(min 8,02-mak 14,5) müəyyən olunmuşdur (qrafik 5a).

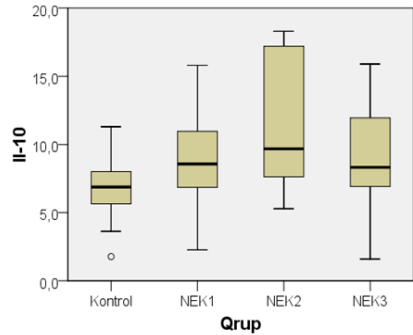
Qruplar arası müqayisədə İL-10 səviyyəsində dürtüst fərq aşkar edilməmişdir ($p>0,05$). Lakin, İL-10-nun səviyyəsinin II qrupda nəzarət qrupu ilə müqayisədə yüksək səviyyəsi və II qrupda I qrup ilə müqayisədə daha yüksək olması NEK-in patogenezinə immun reaksiyaların sistemli iştirakını göstərmişdir.

NEK inkişaf edən vaxtından əvvəl doğulan xəstələrdə isə İL-10-nun səviyyəsi 9,65±0,64 pg/ml (min1,6-mak18,3), nəzarət qrupunda isə 6,58±0,82pg/ml (min1,78-mak11,3) olmuşdur.

Digər tərəfdən əldə olunan nəticələrimizdə vaxtında doğulan nəzarət qrupu yenidoğulanların vaxtından əvvəl doğulan nəzarət qrupu yenidoğulanlar ilə müqayisəsində İL-10-nun plazma səviyyəsində orta göstəricisinin aşağı səviyyədə olması müşahidə edilmişdir. Belə ki, vaxtında doğulan nəzarət qrupu yenidoğulanlarda İL-10-nun orta göstəricisi 4,31 pg/ml, vaxtından əvvəl doğulan nəzarət qrupu yenidoğulanlarda isə orta göstərici 6,58 pg/ml müəyyən edilmişdir ki, bu da ədəbi mənbələrdə göstərilən nəticələrə uyğundur.



a)



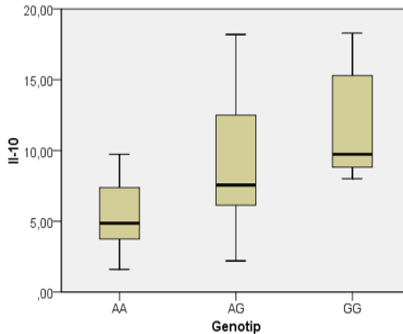
b)

Qrafik 5. Vaxtında (a) və vaxtından əvvəl (b) İL-10-un qanda orta səviyyəsi (pg/ml)

Blanco-Quiros və həmkarlarının apardığı tədqiqat işində İL-10-nun vaxtında və vaxtından əvvəl doğulanların göbək ciyəsi qanında plazma səviyyələri ölçülmüş və vaxtından əvvəl doğulan körpələrdə

onun səviyyəsi, vaxtında doğulan körpələrlə müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə yüksək olduğu müəyyən edilmişdir. Onlar bu nəticəni vaxtından əvvəl doğulanların yetkinsizliyi və hamiləlik vaxtı yaranan immunosupresiya ilə əlaqələndirmişlər. Müəyyən edilmişdir ki, həmin körpələrdə İL-10-nun səviyyəsinin artması hestasiya həftəsi ilə tərs mütənasibdir və İL-10-nun ən yüksək səviyyələri hesatsiya yaşı ən aşağı olan yenidoğulanlarda qeydə alınmışdır. Yəni əldə etdiyimiz nəticələr ədəbiyyat mənbələrinə uyğun nəticələndir. Vaxtından əvvəl doğulan NEK olan xəstələrdə qruplar arasında İL-10 səviyyələrini müqayisə etdikdə isə NEKI qrupda İL-10 səviyyəsi $8,91 \pm 1,01$ pg/ml (min2,27-mak15,8), NEKII qrupda $10,33 \pm 1,44$ pg/ml (min5,29-mak18,3), NEKIII qrupda isə $9,05 \pm 0,91$ pg/ml (min1,6-mak15,9) aşkar olunmuşdur. Vaxtından əvvəl doğulan NEK xəstələrdə də İL-10 səviyyəsində I, II və III qruplar arası müqayisədə dürüst fərq aşkar edilməmişdir ($p > 0,05$) (qrafik 5b).

Aparılan elmi tədqiqat işində biz həm də İL-10 sitokini immunogenetik aspektdə araşdırdıq (qrafik 6).



Qrafik 6. Sağlam və NEK ilə xəstə yenidoğulanlarda İL-10 geninin 1082 mövqeyi üzrə aşkar olunan genotipin İL-10 səviyyəsinə təsiri.

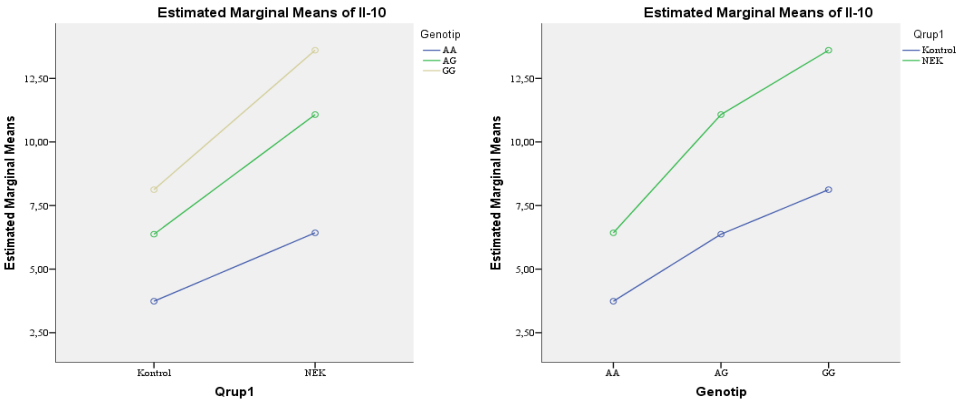
Nəticələrimizdə müəyyən edildi ki, İL-10 geninin tədqiq olunan promotor sahəsinin 1082 mövqeyində adeninin guaninlə əvəz olunması, NEK ilə xəstə yenidoğulanlarda İL-10 zülalının miqdarının artmasına səbəb olmuşdur. İL-10 səviyyəsi AA genotipinə malik

homoziqot fərdlərdə ən aşağı səviyyədə $5,35 \pm 0,69$ pg/ml (min1,6-mak9,73), AG genotipinə malik heteroziqot fərdlərdə orta səviyyədə $9,38 \pm 0,86$ pg/ml (2,2-18,2), GG genotipinə malik homoziqot fərdlərdə ən yüksək səviyyədə $12,04 \pm 1,57$ pg/ml (8,01-18,3) müəyyən edilmiş və nəticələr müqayisədə statistik olaraq dürüst fərqlənmişdir ($p < 0,05$).

Xəstə və sağlam qrup nəzərə alınaraq aparılan statistik təhlildə həm NEK, həm də sağlam qrupda AA allel daşıyan homoziqot fərdlərdə İL-10 səviyyəsi aşağı, GG allel daşıyan homoziqot fərdlərdə isə İL-10 səviyyəsi yüksək qeyd olunmuşdur (qrafik 7).

İltihab əleyhinə sitokin olan İL-10-nun məlum gen polimorfizmi bu sitokinin ekspresiyasının azlmasına və iltihab mediatorlarının artan səviyyəsinə səbəb olmuşdur.

Eyni şəkildə genotip nəzərə alınaraq aparılan statistik təhlildə AA allel daşıyan homoziqot fərdlərdən GG allel daşıyan homoziqot fərdlərə doğru həm NEK həm sağlam qrupda İL-10 səviyyəsində yüksəlmə qeyd olunmuşdur (qrafik 7).



Qrafik 7. Xəstə və sağlam qrup nəzərə alınaraq İL-10 geninin 1082 mövqeyi üzrə 2-faktrolu analiz (uANOVA) nəticələri.

Beləliklə müəyyən edilmişdir ki, orqanizmin cavab reaksiyası normadan artıq iltihabi reaksiyası ilə onun qarşısını alan əksiltihabi cavab reaksiyası arasındakı tarazılıqdan asılıdır. NEK patogenezində

də xəstəliyin inkişaf etməsi və prosesin dərinləşməsi bu tarazılıqdan asılı olub, yenidoğulanlarda iltihabi prosesin reqlulyasiyasının fərqli olduğunu göstərir. Belə ki, normalda iltihabönü sitokinlərin artması müəyyən səviyyəyə çatdıqda iltihab əleyhi sitokinlər aktivləşir və iltihabi proses sağalmağa doğru gedir. Yenidoğulanlarda isə immun yetkinsizliklə əlaqəli iltihabi prosesin reqlulyasiyası pozulur, həm də genetic fərqliliklə əlaqəli bəzi fərdlərdə iltihabönü sitokinlərin miqdarı artdıqca cavab reaksiyası olaraq iltihab əleyhi sitokinlərin miqdarı arta bilmir və son nəticədə bu ağır iltihabi prosesin inkişafına səbəb olur. Bu baxımdan gələcək üçün NEK-li xəstələrdə iltihabönü və iltihabəleyhi sitokinlər arasındakı tarazılığı öyrənən daha genişmiqyaslı elmi tədqiqat işlərinə ehtiyac duyulur.

NƏTİCƏLƏR

1. Vaxtında doğulan NEK-li xəstələrdə nəzarət qrupu ilə müqayisədə, analarında anemiya (89,2%), preeklampsiya (81,1%), toksoplazmoz infeksiyası (70,3%) yüksək dərüslüklə ($p<0,001$), vaxtında əvvəl doğulan NEK xəstələrdə isə nəzarət qrupu ilə müqayisədə analarda sitomeqalovirus (65,1%) və toksoplazmoz (60,5%) infeksiyası, ananın somatik xəstəlikləri (41,9%), xorioamnionit (39,5%) dərüst fərqlənmişdir ($p<0,05$) [9].
2. Vaxtından doğulan NEK-li xəstə yenidoğulanlarda perinatal hipoksik-işemik ensefalopatiya (59,5%) bətdaxili inkişafın ləngiməsi (45,9%), doğuş asfiksiyası (40,5%) rast gəlir ($p<0,05$). Vaxtında əvvəl doğulan NEK ilə xəstə yenidoğulanlarda anemiya (67,4%) və perinatal hipoksik-işemik ensefalopatiya (65,1%) doğuş asfiksiyası (51,2%), respirator distress sindromu (46,5%), sepsis (34,9%) rast gəlir ($p<0,05$). Vaxtından əvvəl doğulan NEK xəstə qrupunda klinik əlamətlər erkən neonatal dövrün sonunda müşahidə edilmişdir [14].
3. Bütün NEK xəstə qruplarında qanda İgA göstəricilərinin səviyyəsi yüksəlmiş və bu göstəricilərdən nəzarət qrupu ilə müqayisədə dərüslüklə ($p<0,05$) fərqlənmişdir. Vaxtında doğulan NEK xəstələrin NEK-in ağırlıq dərəcəsinə uyğun olaraq aparılan qruplar arası müqayisəsində İgG- göstəriciləri yüksək dərüst ($p<0,001$), vaxtından əvvəl doğulan NEK xəstələrin NEK-in ağırlıq dərəcəsinə uyğun olaraq aparılan qruplar arası müqayisəsində İgG göstəriciləri dərüst fərqlənmişdir ($p<0,05$) [10].
4. Bütün NEK xəstə qruplarında qanda TAF, İL-8, IL-10 göstəricilərinin səviyyəsi yüksəlmiş və nəzarət qrupu ilə müqayisədə bu göstəricilərdən TAF, İL-8 yüksək dərüslüklə ($p<0,001$), IL-10 göstəriciləri isə dərüslüklə fərqlənmişdir ($p<0,05$). Həm vaxtında, həm də vaxtından əvvəl doğulan NEK xəstələrin NEK-in ağırlıq dərəcəsinə uyğun aparılan qruplar arası müqayisəsində TAF, İL-8 səviyyələri yüksək dərüst fərqlənir ($r=0,698$ $p<0,001$) onların qanda artan səviyyələri

arasında güclü düz korrelyativ əlaqə qeyd edilir. TAF və İL-8-in paralellik göstərən bu artan səviyyələri NEK-in ağırlıq dərəcəsini xarakterizə edir [2,3,5,6,8,12] .

5. İL-10 geninin -1082A/G promotor sahəsində adeninin quaninlə əvəz olunması həm nəzarət qrupunda həm NEK ilə xəstə qrupda İL-10 zülalının miqdarının artmasına səbəb olmuş, NEK xəstələrdə İL-10-nun qan zərdabında səviyyəsi AA allel daşıyan fərdlərdə GG allel daşıyan fərdlərdən aşağı olmuşdur[11,13,16].

PRAKTİK TÖVSIYƏLƏR

1. Nekrotik enterokolitin yaranma ehtimalını azaltmaq məqsədi ilə antenatal risk amillərinin vaxtında aşkar edilməsi, perinatal hipoksik-işemik ensefalopatiya, bətn daxili inkişafın ləngiməsi, doğuş asfiksiyası, anemiya, respirator distress sindromu və sepsis keçirən yenidoğulanlarda NEK-in profilaktik və müalicə tədbirlərinin vaxtında aparılması, düzgün qidalanma strategiyalarının xüsusilə də ana südü ilə qidalanmanın tətbiqi tövsiyə edilir.
2. Nekrotik enterokolit ilə xəstə yenidoğulanlarda sitokin statusunun – TAF, İL-8 və İL-10 səviyyəsinin öyrənilməsi və NEK-in ağırlıq dərəcəsinə uyğun olaraq onların artan səviyyələrinin diaqnostik meyar olaraq dəyərləndirilməsi tövsiyə edilir.
3. İL-10 sitokini nekrotik enterokolitin patogenezdə mühüm rolə malik olduğundan AA allel daşıyan fərdlərdə bu sitokinin aşağı olan səviyyəsi nekrotik enterokolitin diaqnostik meyarı kimi tövsiyə olunur.

DISSERTASIYA MÖVZUSU ÜZRƏ ÇAP EDİLMİŞ İŞLƏRİN SİYAHISI

1. **Quliyev N.C.**, Hübətova.T.S. Nekrotik enterokolitin immunogenetik aspektləri // Azərbaycan Perinatologiya və Pediatriya Jurnalı, Bakı, Azərbaycan. 2016 cild 2, №1.səh.96-102.
2. **Quliyev N.C.**, Hübətova.T.S. The central role of PAF in necrotizing enterocolitis development // Всероссийская научно-практическая конференция «Фармакотерапия и диетология в педиатрической практике 2018. г Пенза2018 səh 11-13.
3. Hübətova.T.S. Yenidoğanda Nekrotizan Enterokolit Zamanı İnterlökin-8 ve İnterlökin-10 Sitokin Seviyelerinin Değerlendirilmesi // Sağlıklı Büyüyen Çocuk Kongresi 2018 №1 səh.200
4. **Quliyev N.C.**, Ağayev G.X., Hübətova.T.S Spontan intestinal perforasiya // Azərbaycan Perinatologiya və Pediatriya Jurnalı, Bakı, Azərbaycan 2018 cild 4, №1 səh.91-94.
5. Nəsirova S.R., Mustafayeva N.M, Hübətova.T.S. Nekrotik enterokolitin patogenezində və diaqnostikasında sitokinlərin rolu. // Azərbaycan Perinatologiya və Pediatriya Jurnalı, Bakı, Azərbaycan 2018 cild 4, №2 səh 43-47.
6. **Quliyev N.C.**, Hübətova.T.S.Pro and Counterinflammatory Cytokine Levels in Necrotizing Enterocolitis. // Tezis 62 Türkiye Milli Pediatri Kongresi. Belek/Antalya 2018
7. Hübətova.T.S. Yenidoğulanlarda SİP ve nekrotizan enterokolitin klinik farkı // Şimali Kıpr Türk Respublikası UNEKO-2018.26-ci Beynəlxalq Neonatoloji Konfrans 2018.
8. Prof. Dr. Ayla Günlemez. Hübətova. T.S Nekrotizan Enterokolitli Hastalarda; IgA, IgG, PAF, IL-8 ve IL-10 düzeylerinin klinik ile ilişkisi // Klinik Tıp Pediatri Dergisi. 2019 Cild 11 №-1səh 16-21.
9. Hübətova.T.S. Anaların ağırlaşmış mama-ginekoloji və hamiləlik anamnezinin yenidoğulanlarda nekrotik enterokolitin

- inkışafına təsiri // Müasir ginekologiya və perinatologiyanın aktual məsələləri, 2019 Cild 6 №-2 səh43-46.
10. **Quliyev N.C.**, Hübətova.T.S. Nekrotik Enterokolit olan yenidoğulanlarda immunoqlobulin səviyyələrinin təyini // AMEA müxbir üzvü, ə.e.x., prof. D.V.Hacıyevin anadan olmasının 90 illik yubileyinə həsr olunmuş konfransın materialları, Bakı, Azərbaycan 2019 səh.144-145.
 11. **Quliyev N.C.**, Bayramov B., Hübətova.T.S. Interleukin-10 gene polymorphism and necrotizing enterocolitis // XVIII International Euroasion Congress of Surgery and Hepatogastroenterology 2019 BAKU. AZERBAIJAN 2019 səh.
 12. **Quliyev N.C.**, Hübətova.T.S. Yenidoğulanlarda NEK zamanı trombosit aktivləşdirici faktorun klinik və diaqnostik əhəmiyyət // Tezis Dünya Birincili İmmun çatışmazlığı Həftəsi çərçivəsində "İmmunpatoloji Xəstəliklər" mövzusunda 1-ci Beynəlxalq Konfrans 17-18 may 2019.
 13. **Гүлиев Н.Л.**, Гумбатова.Т.С. Нуклеотидый полиморфизм интерлейкина–10 в позиции-1082 новорождённых некротическим энтероколитом // Вестник. Новых медицинских технологий. 2020 №3 səh 38-41.
 14. Hübətova.T.S. Nekrotik Enterokolitin İmmunogenetik meyarları // Əziz Əliyev Adına HTİ Əliyev.Ə.M doğum gününə həsr olunmuş Elmi praktik konfrans. 2020
 15. Hübətova.T.S. Term ve pretermli nekrotizan enterokolitli yenidoğanlarda interlökin-10 düzeylərinin tanısıl önemi //TOBB ETÜ pediatriya simfoziumu 22 şubat 2020.
 16. Poluxova A.Ə., Hübətova T.S., Nəsirova S.R. Yenidoğulanlarda NEK zamanı iltihabönü və iltihabəleyhinə mediatorların səviyyələrinin qiymətləndirilməsi. ATU, 2024-cü ildə S. Əliyevin 80 illik yubileyinə həsr olunmuş elmi-praktik konfrans, Bakı, 2024

İXTİSARLARIN SİYAHISI

ETPİ	Elmi-Tədqiqat Pediatriya İnstitutunun
IgA	İmmunqlobulin A
IgG	İmmunqlobulin G
İFA	immunoferment analiz
IL-8	İnterleykin -8
IL-10	İnterleykin -10
NEK	Nekrotik enterokolit
PCR RFLP	Polimerase Chain Reaction- Restriction Fragment Lenght Polymorphism
TAF	Trombosit aktivator faktor
TBR	Toll-bənzər reseptor

Dissertasiyanın müdafiəsi « _____ » _____ « _____ » 2025-ci il tarixində saat “ _____ ” -də Azərbaycan Tibb Universiteti nəzdində fəaliyyət göstərən ED 2.27 Dissertasiya şurasında keçiriləcək.

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

Dissertasiya işi ilə Azərbaycan Tibb Universitetinin kitabxanasında tanış olmaq mümkündür.

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

Avtoreferat “ _____ ” _____ -ci ildə zəruri ünvanlara göndərilmişdir.

Çapa imzalanıb: 26.02.2025
Kağızın formatı: 60x84 1/16
Həcm: 36976 işarə
Tiraj:70

“TƏBİB” nəşriyyatı