

PERİNATAL ASFİKSİYA İLƏ VAXTINDAN ƏVVƏL DOĞULAN KÖRPƏLƏRDƏ BAŞ BEYİN QANSIZMALARINDA ERİTROPOETİN VƏ S100 ZÜLALININ MÜQAYİSƏLİ ROLU

Məmmədova N.V., Orucova P.A.

Azərbaycan Tibb Universitetinin II uşaq xəstəlikləri kafedrası, Bakı

Perinatal asfiksiya (PA) ilə vaxtından əvvəl doğulan körpələrdə baş beyin qansızmalarında eritropoetin və S100 zülalının müqayisəli rolunu öyrənmək məqsədiylə 46 uşaqdan 1-3 və 5-7ci günlərdə qan nümunələri götürülmüş. Onların 2 qrupda qansızması olan 11 və qansızması olmayan 35 uşaqda qanda səviyyələri öyrənilmiş. 1-ci əsas qrupda S100 həm ilk sutkada, həm də dinamikada qansızması olan uşaqlarda yüksək olub, eritropoetin isə ilk sutkada yüksək olsa da statistik dürüst fərqlənməmişdir, lakin dinamikada artım daha çox olmuş və statistik əhəmiyyət kəsb etmişdir.

Açar sözlər: asfiksiya, qansızma, eritropoetin, S100.

Müasir dövrdə də perinatal nevrologiyanın problemləri elmi və praktiki təbabətin diqqət mərkəzindədir. Məlumdur ki, yenidoğulanlarda baş beyinin reparativ imkanlarının geniş olmasına baxmayaraq, məhz perinatal dövr onun inkişafında ən əhəmiyyətli, məsuliyyətli dövrdür. Çünki, məhz bu dövrdə yüksək inkişaf tempinə malik olan beyin toxuması zədələyici faktorlara qarşı olduqca həssasdır. Bu baxımdan da, beyin zədələnməsini erkən müəyyən etmək müasir neonatologiyanın qarşısında olan əsas məsələlərdən birinə çevrilmişdir. Bu istiqamətdə son illər klinik təcrübəyə aktiv daxil olan EPO və S100 zülalının səviyyələrinə böyük əhəmiyyət verilir [1, 2].

EPO – eritropoezin stimulyatoru olmaqla yanaşı, son illər aparılan tədqiqatlarda onun neyroprotektor kimi də əhəmiyyətli olması böyük marağa səbəb olmuşdur. EPO –nin bioloji rolu çox mürəkkəbdir, hemopoezdə iştirakından başqa, EPO və onun EpoR reseptoru dölün erkən inkişafında beyin toxumasında ekspressiya olunur və dölün hipoksiyası zamanı daha çox aktivləşir [3].

EPO öz antiapoptik, neyrotrofik, antioksidant təsirlərinə və angiogenezi və neyrogenezi stimule etdiyinə görə neyroprotektor hesab edilir [4].

Tədqiqatlar zamanı aşkar edilmişdir ki, MSS -nin hipoksik və işemik patologiyaları zamanı endogen EPO konsentrasiyasının artması beyin toxumasını hipoksik –işemik zədələnmələrdən qoruyur [5, 6].

Beyin sitomembranının struktur-funksional və destruktiv pozğunluqlarının dərinliyini və intensivliyini aşkar etmək üçün S100 zülalının səviyyəsini müəyyən etməyə böyük əhəmiyyət verilir. Zülal S100B - kalsium birləşdirici S100 qrupuna aiddir, glial hüceyrələrdə, əsasən astrotsitlərdə, həm də mərkəzi sinir sisteminin xaricində, adipositlərdə istehsal olunur. S100-ün qanda müəyynəsinə əsasən HEB-in vəziyyətini qiymətləndirmək, həmçinin sinir sisteminin funksiyasının formalaşmasına cavabdeh olan hüceyrələri aşkar etmək olar [7, 8].

Məlumdur ki, keçirilmiş asfiksiya hüceyrə membranının keçiriciliyini artırır, neyronların tələf olmasına və qlial hüceyrələrin yaranmasına gətirib çıxarır. Eyni zamanda, HEB-in tamlığını pozur və sistem qan dövrünə beyin antigenlərin daxil olması baş verir. S100 zülalın miqdarı beyin zədələnməsi zamanı erkən diaqnostik meyar olmaqla yanaşı patoloji prosesin ağırlıq dərəcəsini müəyyən etməyə imkan verir. S100 zülalın tədqiqi həm monitorinq, həm də xəstəliyin gedişini proqnozlaşdırmaq üçün vacibdir [9].

Hal-hazırkı işin məqsədi də perinatal asfiksiyaya (PA) məruz qalmış və ensefalopatiya qeyd edilən yenidoğulanlarda EPO və S100 zülalının müqayisəli diaqnostik və proqnostik əhəmiyyətini öyrənməkdən ibarət olmuşdur.

Material və metodlar

Tədqiqata PA ilə vaxtından əvvəl doğulmuş 46 körpə daxil edilmişdir. Bunlarda öz növbəsində 2 qrupa bölünmüşdür. 1ci əsas qrup – PA asfiksiya keçirən qansızması olan

11 uşaq və 2ci müqayisə qrupu – PA asfiksiya keçirən qansızması olmayan 35 uşaq.

Hər bir yenidoğulan uşaq doğularkən keçirilmiş hipoksiyanın ağırlıq dərəcəsini müəyyən etmək üçün doğulandan sonra I və V dəqiqələrdə və XV dəqiqədən sonra Apqar şkalasına görə qiymətləndirilmişdir. Həmçinin bu uşaqlarda qansızmanı aşkarlamaqdan ötrü uşağın həyatının 1-3, 5-7-ci günlərində neyrosonografik müayinə aparılmışdır.

Tədqiqata daxil olan uşaqlarda qanda Epo və S100 zülalının konsentrasiyaları immunferment analizi ilə müvafiq dəstdən istifadə etməklə neonatal dövrün 1-3 və 5-7ci günündə təyin edilmişdir.

Belə ki, planlı şəkildə biokimyəvi müayinələr üçün götürülmüş qandan eyni zamanda tədqiq edilən markerlər EPO və S100 zülalının səviyyəsini müəyyən etmək üçün istifadə edilmişdir.

Statistik işləmələr Microsoft Windows 7 sistemində SPSS 20 statistik paketi ilə aparılmışdır. Qrupların müqayisəsi üçün Mann-Vitney, korrelyasiya əlaqələrini aşkarlamaq üçün Spearman testindən istifadə edilmişdir. Eyni zamanda markerlərin sensitivlik və spesifiklik dərəcəsi müəyyənləşdirilmiş, kəsmə səviyyəsinin təyini üçün ROC analiz üsulu tətbiq edilmişdir [10].

Qansızması olan yenidoğulanlarda S100 və EPO –nun dinamik səviyyələrinin müqayisəli xarakteristikası nəticələr cədvəl 1 də verilmişdir.

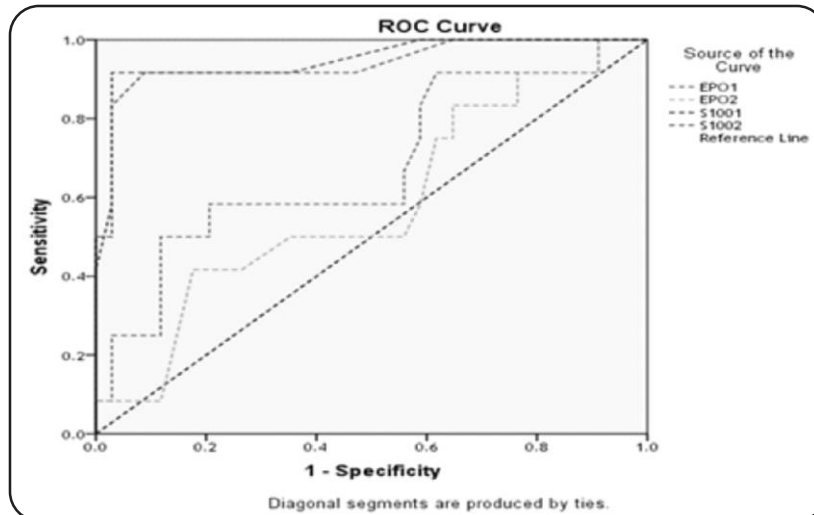
Cədvəl 1.

Baş beynə qansızması olan körpələrdə S100 və EPO səviyyəsinin müqayisəli xarakteristikası.

	I qrup	II qrup	P
S 100 1-3 gün M±m ,Min- Max	6.0±0.3 4.0-12.0	12.9±1.4 6.0-25.0	<0,01
S 100 5-7 gün M±m ,Min- Max	8.4±0.2 7.0-14.0	14.9±1.4 8.0-26.0	<0,01
Epo 1-3gün M±m ,Min- Max	3.5±0.4 1.0-14.6	8.2±3.1 1.2-41.1	>0,05
Epo 5-7 gün M±m ,Min- Max	12.9±0.8 5.6-22.0	16.0±2.8 6.4-44.0	<0,05

Baş beynə intraventrikulyar qansızması olan körpələrdə S100, EPO dəyərləri müqayisəli öyrənildik də isə görürürki, S100 həm ilk sutkada, həm dindinamikada qansızması olan uşaqlarda yüksək olub, EPO isə ilk sutkada yüksək olsa da statistic dürüst fərqlənməmişdir, lakin dinamikada artım daha çox olmuş və statistic əhəmiyyət kəsb etmişdir.

EPO və S100 zülalının sensitivliyi və spesifikliyini əks etdirən ROC əyriyələri şəkil 1-də əks edilmişdir. Sensitivlik və spesifiklik dərəcələri isə cədvəl 2-də verilmişdir.



Şəkil 3. Qansızma qeyd edilən uşaqlarda eritropoetin və S100 zülalının ROC analizi

Erkən neonatal dövrdə qansızma üçün EPO və S100 zülalının kəsmə səviyyəsinin həssaslıq və spesifiklik faizləri.

Göstəricilər	Gün	Sensitivlik	Spesifiklik	Kəsmə səviyyəsi
S100 mkq/L	1-3	60%	90%	8,4
	5-7	92%	70%	10,5
EPO IU/mL	1-3	66%	72%	4,26
	5-7	50%	65%	16

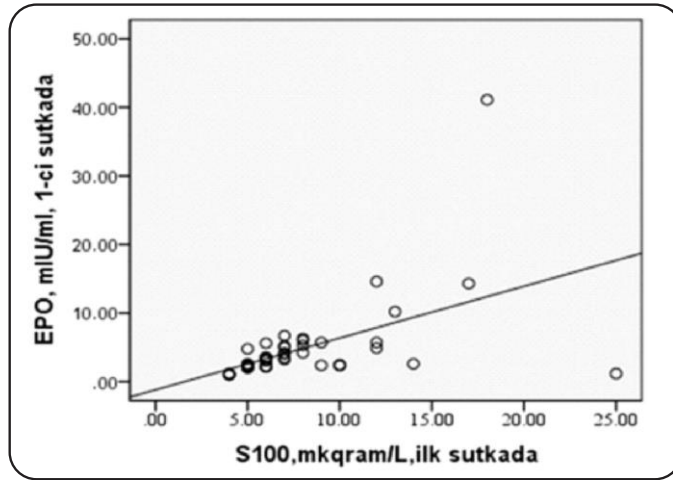
ROC əyriyinə diqqətə diqdə, erkən neonatal dövrdə qansızmalar üçün daha çox S 100 zülalının həm ilk sutkada, həm də dinamikada əhəmiyyət kəsb etdiyi görünür. Sensitivlik və spesifiklik göstəricilə də bunu bir daha sübut edir. Belə ki, PA keçirən uşaqlarda baş beyinə qansızma olan halda S100 zülalının ilk sutkada kəsmə səviyyəsi 10,5 mIU/ml olmuş və bu halda sensitivlik 92% spesifiklik isə 70 % təşkil etmişdir ($p < 0,05$).

İlk sutkada EPO səviyyəsinin yüksək olması baş beyinə qansızma ilə müşayət olunmuşdur (p

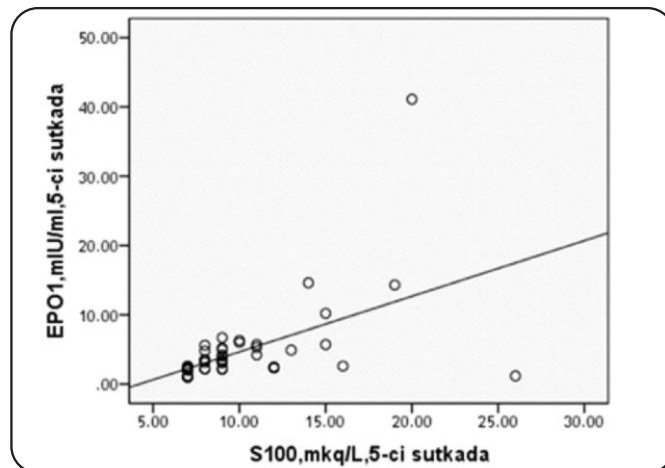
$< 0,05$). Roc analizinin nəticəsinə görə qansızmanın baş verməsi üçün ilk sutkada EPO –nun kəsmə səviyyəsi (cut of) 4,26 mIU/ml dan yüksək olması qeyd edilmişdir, bu zaman sensitivlik 66% spesifiklik isə 72 % olunmuşdur ($p < 0,05$).

EPO ilə S100 arasında da həm ilk sutkada, həm də dinamikada düz koorelyasiyon əlaqənin olması diqqəti çəkmişdir. Bu da çox güman ki, hipoksiya ilə bağlı olaraq həm Epo-nun həm də S100 səviyyəsinin artması ilə əlaqəlidir.

Şəkil 2 və 3.



Şəkil 2. İlk sutkada EPO və S100 arasında korelyasiya əlaqəsi.



Şəkil 3. Dinamikada EPO və S100 arasında korelyasiya əlaqəsi.

Beləliklə, bizim körpələrdə də EPO-nun və S100 zülalının həm ilk gündən həm dinamika-da yüksək olması çox güman ki, ilk növbədə hipoksiyanın və daha sonra baş beynə qansızmanın nəticəsidir. EPO-nun birbaşa antioksidant effekti barədə də məlumatlar mövcuddur. EPO-nun başbeynəqoruyucusu təsiri tam . Lakin güclü neyroprotektiv təsiri məlumdur, endotel hüceyrələrini stimulyasiya etməklə neyronlar işemik zədələnmədən qoruyur. EPO-nun MS S-nə təsirini öyrənərkən məlum olur ki, EPO həm neyronlar, həm də astrositlər tərəfindən sintez olunur və bioloji aktiv təsir göstərir. EPO beyin sistemində parakrin sistemdə reseptorlarla əlaqəyə girir və qan sirkulyasiyasına daxil olur. Yetkin beyin toxumasında EPO-ya qarşı olan reseptorlar hemopoetik toxumadan 30

dəfə azdır. EPO-nun antiapoptik təsiri neyronlarla və endotel hüceyrələrlə əlaqəli olub, DNT-nin fraqmentasiyası və hüceyrə ölümünün qarşısını almaqla baş verir. EPO-nun eyni zamanda apoptoza təsir edən genləri tənzimləməklə təsir göstərməsi ilə bağlı məlumatlar mövcuddur. Bu məlumatlar onu deməyə əsas verir ki, EPO səviyyəsinin vaxtından əvvəl doğulanlarda dinamikada yüksəlməsi kompensator əhəmiyyət daşıyır.

Tədqiqatımızın nəticələrinə uyğun olaraq müəyyən edilmişdi ki, patoloji mexanizmlərin həssas markeri olan S100 zülalı beynin müxtəlif xarakterli zədələnmələri zamanı xüsusilə, patoloji prosesin ağırlıq dərəcəsinin dərinliyindən asılı olaraq qan zərdabında yüksək konsentrasiyada aşkar edilir.

ƏDƏBİYYAT:

1. Summanen M. · Seikku L.^c · Rahkonen P.^{c,d} · Stefanovic V.^c · Teramo K.^c · Andersson S.^d · Kaila K.^{a, b} · Rahkonen L.^c Erythropoietin and S100B as Asphyxia Biomarkers at Birth. *Neonatology* 2017;112:60-66
2. Əyyubova, A.A. Uşaq xəstəlikləri. Dərslik. / A.A.Əyyubova, H.H.Qabulov, N.H. Sultanova - Bakı: Təbib, - 2018. - 569 s.
3. Logan JW, Allred EN, Fichorova RN, Engelke S, Dammann O, Leviton A, et al. Endogenous erythropoietin varies significantly with inflammation-related proteins in extremely premature newborns. *Cytokine*. 2014;69(1):22–8. doi: 10.1016/j.cyto.2014.04.009 pmid:25022958; PubMed Central PMCID: PMC4285695
4. Maiese K (2016a) Charting a course for erythropoietin in traumatic brain injury. *J Transl Sci* 2:140-144.
5. Iliana Bersani, Francesca Pluchinotta, Andrea Dotta, Immacolata Savarese, Francesca Campi, Cinzia Auriti, Natalia Chuklantseva, Fiammetta Piersigilli, Francesca Gazzolo, Alessandro Varrica, Angela Satriano and Diego Gazzolo. Early predictors of perinatal brain damage: the role of neurobiomarkers. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM) Volume 58: Issue 4* DOI: <https://doi.org/10.1515/cclm-2019-0725> Published online: 19 Dec 2019
6. Nancy M. Fahim, Michael K. Georgieff, Lei Zhang, Scott Naisbitt, Raghavendra B. Rao, Terrie E. Inder Endogenous erythropoietin concentration and association with retinopathy of prematurity and brain injury in preterm infants. Published online 2021 Jun 2.
7. Hacıyeva A. Yarımçıq doğulan uşaqlarda beynin perinatal periventrikulyar zədələnmələrinin erkən diaqnostikası və gedişinin proqnozlaşdırılması. Dissertasiya Bakı 2009. 120 s.2.
8. Zaigham M, Lundberg F, Olofsson P. Protein S100B in umbilical cord blood as a potential biomarker of hypoxic-ischemic encephalopathy in asphyxiated newborns. *Early Hum Dev*. 2017 Sep;112:48-53.
9. Iliana Bersani, Cinzia Auriti, Maria Paola Ronchetti, Giusi Prencipe, Diego Gazzolo, Andrea Dotta, "Use of Early Biomarkers in Neonatal Brain Damage and Sepsis: State of the Art and Future Perspectives", *BioMed Research International*, vol. 2015, Article ID 253520, 10 pages, 2015.
10. Qafarov, İ.A. Biostatistika / İ.A. Qafarov. – Bakı, - 2020. - 236 s.

SUMMARY

Comparative role of erythropoietin and S-100 protein in cerebral hemorrhage in premature infants with perinatal asphyxia

Mammadova N.V., Orucova P.A.

Azerbaijan Medical University, Department of Childrens Diseases II

Key words: *asphyxia, cerebral hemorrhage, erythropoietin, S100.*

Blood samples were taken from 46 children on days 1-3 and 5-7 to study the comparative role of erythropoietin and S100 protein in cerebral hemorrhage in premature infants with perinatal asphyxia. Blood levels were studied in 11 children with anemia and 35 children without hemorrhage in 2 groups. In the first major group, S100 was higher in children with hemorrhage on both the first day and in the dynamics, and erythropoietin, although high on the first day, was not statistically significant, but the increase in dynamics was greater and was statistically significant.

РЕЗЮМЕ

Сравнительная роль эритропоэтина и белка S100 при кровоизлиянии в мозг у недоношенных детей перинатальной асфиксией

Мамедова Н.В., Оруджева П.А.

Ключевые слова: *асфиксия, кровоизлияние, эритропоэтин, S100.*

Образцы крови были взяты у 46 детей на 1-3 и 5-7 сутки для изучения сравнительной роли эритропоэтина и белка S100 у недоношенных детей в кровоизлиянии в мозг, перенесших перинатальную асфиксию. Уровень крови исследовали в двух группах: у 11 детей с анемией и у 35 детей без кровоизлияния. В первой основной группе S100 был выше у детей с кровоизлияниями как в первые сутки, так и в динамике, уровень эритропоэтина хотя и был высоким в первые сутки, но статистическая значимость не выявлена. Изучение этого маркера в динамике показало статистическое повышение его уровня.

Məmmədova Nərqiz Vidadi qızı

Azərbaycan Tibb Universitetinin II uşaq xəstəlikləri kafedrası

E-mail: memnara@mail.ru.

Redaksiyaya daxil olub: 11.02.2022

Çapa tövsiyə olunub: 01.03.2022.