

MOLİBDEN KOFAKTOR ÇATMAMAZLIĞI: KLİNİK MÜŞAHİDƏ

Pənahova N.F.^{1,2}, Musayev A.A.¹, Məmmədova T.D.¹, Gülməmmədova L.Ə.¹.

K.Y.Fərəcova adına Elmi Tədqiqat Pediatriya İnstitutu¹

Azərbaycan Tibb Universiteti, II uşaq xəstəlikləri kafedrası², Bakı, Azərbaycan

Məqalədə genetik analiz əsasında molibden kofaktor çatmamazlığı (MOCS 1 genində homoziqot mutasiya) təsdiqlənən körpə haqqında məlumat verilir. Xəstə erkən neonatal dövrdə refrakter qıcolmalar, sonrakı aylarda dismorfik əlamətlər, psixomotor inkişafın ciddi ləngiməsi, rekurrent tənəffüs yolu infeksiyası səbəbindən təkrari hospitalizasiya məruz qalması, neyrovizualizasiyada döyənək cisminin hipoplaziyası, mega sisterna magnanın aşkarlanması ilə səciyyələnir. Nadir təsadüf edən və ölümlə nəticələnən bu xəstəlik asanlıqla nəzərdən qaçırıla və hipoksik işemik ensefalopatiya (HİE) ilə qarışıq salına bilər. Neonatoloq və pediatrların bu patologiya barəsində kifayət qədər məlumatlı olması genetik müayinənin vaxtında aparılmasına və ailədə növbəti uşağın bu patologiya ilə doğulma ehtimalını müəyyənləşdirərək hamiləliklərin planlaşdırılmasına və xəstəliyin qarşısının alınmasına səbəb ola bilər.

Açar sözlər: irsi mübadilə xəstəliyi, molibden kofaktor çatmamazlığı, qıcolma.

Giriş. Molibden kofaktor çatmamazlığı (MOCD) epileptik tutmalar, kəllə-üzdismorfizmi, sinir-psixi inkişafın qabarıq ləngiməsi kimi əlamətlərlə səciyyələnən və erkən ölümlə nəticələnən autosom-recessiv yolla ötürülən ağır metabolik, neyrodegenerativ bir xəstəlikdir. Molibden kofaktor çatmamazlığı əsasən Cənubi Amerikada, Mərkəzi və Şərqi Avropada, Cənubi Afrikada, Asiyada və Türkiyədə təsadüf edir, oğlanlar və qızlar arasında eyni tezliklə rast gəlinir [1]. İnsanlarda molibden kofaktoru üç fermentin (sulfidoksidaza, ksantinoksidaza, aldehidoksidaza) işi üçün zəruridir. Sulfidoksidazanın aktivliyinin itməsi beyin toxumasında sulfitin toplanmasına və neyronların eksaytotoksik zədələnməsinə səbəb olur. Ksantinoksidazanın çatmamazlığı isə qan zərdabında sidik turşusunun azalmasına gətirib çıxarır. Sidik turşusunun aşağı konsentrasiyası öz növbəsində sərbəst radikalların eksaytotoksikliyi azaldır və molibden kofaktor çatmamazlığının klassik biokimyəvi əlaməti hesab edilir. Aldehid oksidazaisə aldehidlərin turşulara çevrilməsində katalizator rolunu oynayır [2]. Xəstəlik 90% hallarda ilk sutkalardan terapiyaya refrakter olan qıcolmalar, əzələ hipertoniyası, qidalanmada çətinlik kimi əla-

mətlərlə meydana çıxır. Kəllə-üzdismorfizmi üçbucaq sifət, geniş burun yəhəri, qısa bifrontal diametr, dolğun yanaqlar, uzunsov göz yarıqları, yumşaq damağın yarığı kimi əlamətlərlə xarakterizə olunur[3,4]. Klinik simptomlar və neyrovizualizasiyanın nəticələri yenidoğulanların hipoksik-işemik ensefalopatiyasının əlamətlərinə bənzər olduğundan diaqnostik səhvlərə yol verilir [5]. Klinik əlamətlərin manifestasiya vaxtından asılı olaraq erkən və gec başlanğıçlı formalar ayırd edilir. Erkən başlanan forma 75% halda ilk aylarda inkişaf ləngiməsi və nevroloji problemlərə ikincili olaraq baş verən fəsadlarla (məsələn, pnevmoniya) səciyyələndiyi üçün daha ağır proqnoza malikdir. Gec başlanın formalarda nevroloji dekompensasiya (huşun itirilməsi, distoniya, xoreoatetoz, ataksiya, nistaqm, hipov və hipertonusun bir-birini əvəz etməsi) infeksiyon prosesin inkişafı fonunda baş verir. Infeksiyon prosesin sönməsi molibden kofaktor çatmamazlığı simptomlarının daha mülayim xarakter daşmasına gətirib çıxarır. Lakin bəzi uşaqlarda nevroloji əlamətlərin həyat boyu progressivləşməsi baş verə bilər.

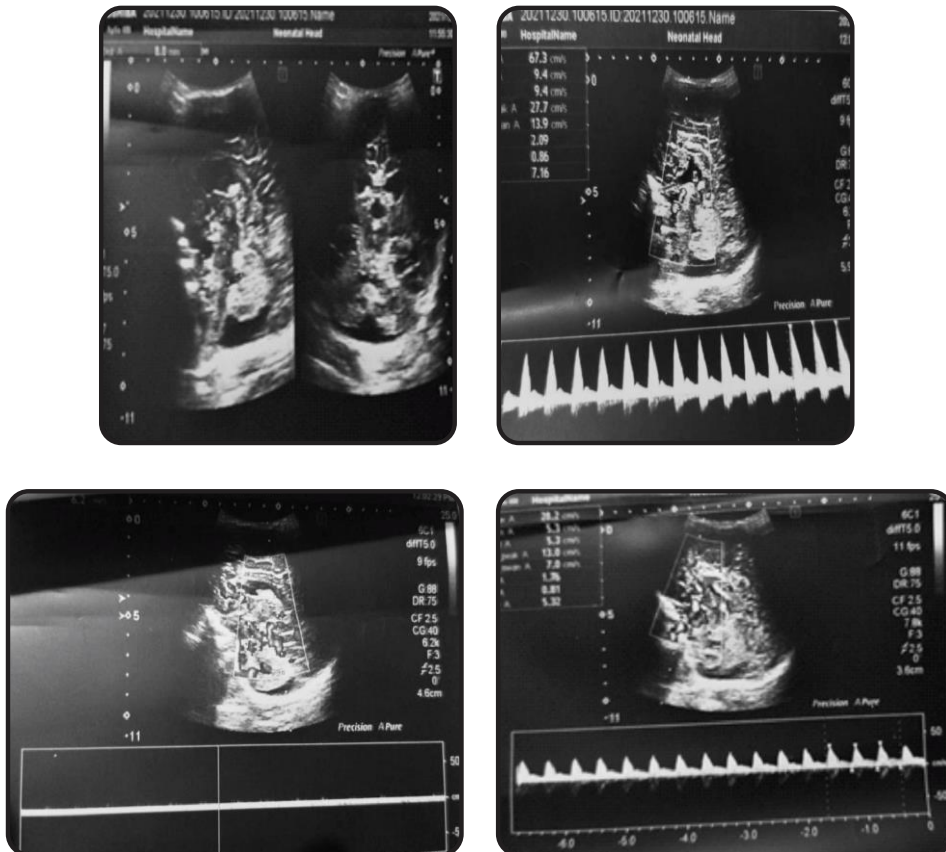
Bu klinik müşahidədə genetik testlərlə molibden kofaktor çatmamazlığı təsdiq olun-

muş bir körpənin klinik xüsusiyyətlərini, neyrosonografiyasının, elektroensefaloqrafiyasının və 1 illik təqibinin nəticələrini diqqətinizə çatdırırıq.

Klinik müşahidə.

Uşaq II hamiləlik I doğuşdandır. Ananın 23, atanın 29 yaşı var. Valideyinlər yaxın qohumdurlar (xala uşağı). Ananın irsiyyətində talassemiya daşıyıcılığı və 1 uşaqda lal-karlıq var. I hamiləlik 2-ci ayında düşüklə nəticələnib. Hazırkı hamiləlik anemiya və trombofiliya ilə fəsadlaşıb. Hamiləliyin boyu ana kleksan ilə müalicə alıb. Hamiləlik zamanı allergik rinitdən əziyyət çəkib. Hamiləliyin 8-ci ayında kəskin respirator xəstəlik keçirib. Uşaq hamiləliyin 37-ci həftəsində keysəriyyə kəsiyi vasitəsi ilə doğulub. Apqar cədvəli ilə 6/7 balla qiymətləndirilib. Doğum çəkisi 3100 qr, boyu 48 sm olub. Həyatının 2-ci sutkasında K.Fərəcova adına Elmi Tədqiqat Pediatriya İnstitutuna köçürülüb. Daxil olarkən ön planda nevroloji simptomatika dururdu. Müalicəyə çətin tabe olan qıcolmalar qeyd olunurdu. 20 gün reanimasiya və intensiv terapiya şöbəsində, növbəti 11 gün isə vaxtında doğulanların patologiya şöbəsində müalicə alıb.

Hospitalizasiya dövründə laborator müayinələrdə *elektrolit pozğunluqlar* qeyd olunmadı. Həyatının 3-cü sutkasında (23.11.2021) aparılan *baş beyin USM-də* Beyin ödemi? Beyin qan dövranının pozulması izləndi. 17.12.2021-ci il tarixdə dinamik USM-də nəzərə çarpan ventrikulomeqaliya (8/7 mm), meqasisterna maqna görüntüsü və periventrikulyar dərin ağ maddədə exogenliyin artması (işemiya) müəyyənəldirildi. 30.12.2021-ci il tarixində dinamik USM-də yan mədəciklər: ön buynuzların dərinliyi (N 2-4 mm qədər) sağ-8.8 mm, sol-9.0 mm, cisimlərin dərinliyi (4 mm qədər) sağ-9mm, sol-10.8 mm. Şəffaf arakəsmənin eni – 7.2 mm, üçüncü mədəciyin eni (N 3 mm qədər) 4.1 mm. Periventrikulyar nahiyənin (corpus callosum, thalamus optikus, bazal qanqliomalar) exostrukturu -sağ tərəfdə-9.7x4.5 mm, sol tərəfdə-17.2x17.1mm ölçüdə hierexogen əlavə izlənilir (PVQ-sorulma mərhələsində). Doppleroqrafik müayinədə baş beyin damarlarının hemodinamik göstəricilərinin artması (şəkil 1).



Şəkil 1.

24.01.2022-ci il aparılan USM-nin nəticəsi: yan mədəciklərin frontal buynuzunun eni sağda 7.2 mm, solda 8.4 mm, cisim sağda 8.7 mm solda 9.5 mm olub, normadan bir miqdar artıqdır. Periventrikulyar dərin ağ maddədə hipoxogen görüntü mövcuddur (periventrikulyar leykomalasiya). Korpus kollozumun gövdə posterior və splenium kəsimi incəlmiş görünür (hipoplaziya) (Şəkil-2).



Şəkil 2.

Metabolik skriningində patologiya aşkarlanmadı.

Qanda amonyakın (NH₃) səviyyəsi 341 µq /dl (normal aralıq 90-300 µq/dl).

Nevroloq tərəfindən konsultasiya olundu.

Diaqnoz: Yenidoğulanlarda hipoksik ensefalopatiya. Yenidoğulmuşda qıcolmalar. Fenobarbital və Epinekslə müalicə təyin edildi.

1 aylığında (20.12.2021) yaxşılaşma ilə evə yazıldı.

28.12.2021-ci il tarixdə aparılan *yuxu və provokasiya EEG-də* bir neçə saniyyədə bir hər iki fronto-temporal nahiyədə yüksək amplitudalı kəskin dalğa, spayk ləng dalğa deşarjları izləndi (50-70 mkv, 95-120 mkv). Nəticə: serebral bioelektrik aktivliyin kortikal zonadan qaynaqlanan fokal epileptiform anormallığı.

05.07.2022-ci il tarixdə aparılan *audioloji müayinədə* normal eşitmə təsdiqləndi.

Dinamikada (01.08.2022) aparılan *EEG-də* paroksizmal epiaktivliyin itməsi, minimal desinxronizasiya əlamətləri izləndi.

8 aydan sonra (23.08.2022) uşaq yüksək hərəkət, tənəffüs çatmamazlığı və təkrarlanan qıcolma şikayətləri ilə yenidən ETPİ-nə hospitalizasiya olundu. Aparılan müayinələrdə iltihabi markerlərin (CRP - 144,6 mg/l, prokalsitoninin - 19,23 ng/ml) yüksəlməsi qeyd olundu. *Döş qəfəsinin rentgenoloji müayinə-*

sində sol aşağı payda daxilində hava bronxogramları olan konsolidasiya izləndi. *Baş beyin USM-də* döyənək cisminin hipogeneziyası, yan mədəciklərin orta dərəcəli (sağda - 9 mm, solda - 9,3 mm) dilatasiyası izləndi (böyük əmgəyin açıqlığı yetərli olmadığı üçün müayinə suboptimal dəyərləndirildi). Antibakterial terapiya fonunda dinamikada aparılan rentgenoloji müayinələrdə konsolidasiya sahəsinin sorulması müəyyən edildi. 06.09.2022-ci il tarixdə uşaq yaxşılaşma ilə evə yazıldı.

04.10.2022-ci il tarixdə 10 ay 16 günlüyündə yuxarı tənəffüs yollarının çox lokalizasiyalı digər kəskin infeksiyası, uşaq serebral iflici diaqnozu ilə təkrari ETPİ-nin pediatriya şöbəsinə daxil olur. 17.10.2022-ci ildə yaxşılaşma ilə evə yazılır.

1 yaşına qədər aparılan nəzarət uşaqda psixomotor inkişafın ciddi geriliyini (nitq inkişafı yoxdur, başını dik tuta bilmir, köməksiz çevrilə bilmir, spastik tipli əzələ tonusu), qidalanmada olan çətinlik, qusma və qaytarma halları ilə əlaqəli təkrarlanan tənəffüs yolları infeksiyasının olmasını göstərdi.

Psixomotor inkişafın ləngiməsini, göz təmasıının olmamasını, dismorfik əlamətlərin (şəkil 3) və valideynlərin yaxın qohum olmasını nəzərə alaraq uşaqdan 8 aylığında molekulyar genetik müayinə üçün periferik qan

nümunəsi götürülmüşdü (08.08.2022). 26.09. 2022-ci il tarixdə *ekzom senkvensləmə* müayinəsində xəstədə - Molibden kofaktor çatmamazlığı A patologiyası aşkarlanmışdı

(MOCS 1 genində c.199_202delesiya (p. Arg 67SerfsTer28)).



Şəkil 3.

Müzakirə. Molibden kofaktor çatışmazlığı MOCS1, MOCS2, and GPHN genlərində baş verən mutasiya nəticəsində inkişaf edən, neonatal dövrün ilk günlərindən şiddətli nevroloji əlamətlər, səciyyəvi neyroradioloji görüntülərlə meydana çıxan bir patologiyadır [6]. Bu genlər molibden kofaktorunun biosintezinə cavabdeh olaraq ondan asılı olan enzimlərin sintezini təmin edir. Ədəbiyyatda bildirilən molibden kofaktor çatışmazlığı hallarının 2/3 MOCS1 variantının payına düşür və təsvir olunan halların əksəriyyətində xəstəliyin səciyyəvi əlamətləri müşahidə edilir [7]. Klinik diaqnoz MRT-nin tipik (beyin ödem, kistoz ensefalomalyasiya, beyin qabığı və ağ maddənin atrofiyası, qlabus pallidus və talamusun fokal və ya bilateral dəyişiklikləri) nəticələrinə əsasən qoyulur, genetik və biokimyəvi testlərlə təstiqlənir [8]. Təqdim etdiyimiz klinik müşahidədə qeyd edilən klinik və sonoqrafik əlamətlər pasientdə müəyyən edilsədə ilkin diaqnoz perinatal ensefalopatiya olmuşdur. Bəzi hallarda bu patologiyanın nevroloji manifestasiyası ağır hipoksik-işemik ensefalopatiya ilə üst-üstə düşür, qıcolma, inkişaf ləngiməsi və MRT-də kistoz ensefalomalyasiya kimi təzahür edir. Lakin molibden kofaktor çatmamazlığı

daha aqressiv nevroloji simptomatika ilə qarşımıza çıxır [9]. Sidikdə pozitiv sulfat testi, qan zərdabında və sidikdə sidik turşusunun azalması diaqnozun qoyulmasını dəstəkləyir [10]. Bunlarla yanaşı molibden kofaktor çatmamazlığında prenatal və doğum anamnezi əlamətdar deyil, lakin xəstələrin təxminən 40%-də Apqar cədvəli ilə 1-ci dəqiqədə qiymətləndirmə 7 baldan aşağı olur və 5 və 10-cu dəqiqələrdə yaxşılaşma müşahidə edilir. Perinatal dövrdə ciddi fəsadlaşdırıcı təsirlərin olmaması və simptomların doğuşdan dərhal sonra inkişaf etməməsi molibden kofaktor çatmamazlığını neonatal hipoksik işemik zədədən ayırmağa kömək edir [11]. Neyrovizualizasiyada mega sisterna magna və ya Dandy-Walker malformasiyası, corpus callosum və ya beyincik hipoplaziyası və ya atrofiyası molibden kofaktor çatmamazlığına dələlət edir [2]. Lakin bu radioqrafik tapıntıların olmaması MoCD istisna etmir. Xəstəmizin baş beyin USM də həyatının ilk günlərində beyin ödemini göstərmişdi. Dinamikada aparılan neyrovizualizasiyada isə nəzərə çarpan ventrikulomeqaliya, meqasisterna magnum görüntüsü, döyənək cismin hipogeneziyası aşkarlandı. Xəstəmizin EEG-da müəyyən olunan spayk ləng dal-

ğa deşarjları, corpus callozumun ageneziası erkən mioklonik ensefalopatiya (Aykardi sindromu) üçün də xarakterikdir [12].

Yuxarıda qeyd edilənlər nadir təsadüf edən irsi mübadilə xəstəliyi olan MoCD-nin diaqnostikasının çətinliyini göstərir. MoCD olan xəstələrin HİE olan yenidoğulanlardan seçilməsi böyük əhəmiyyət kəsb edir. 1-si, MoCD əvəzinə HİE diaqnozunun qoyulması valideynlərin növbəti hamiləliklərdə xəstəliyin təkrarlanma ehtimalı barəsində məlumatlandırmasına imkan vermir və statik beyin zədələnməsi barəsində səhv mülahizə olduğundan xəstəliyin progresivləşən dinamikası diqqətsiz qalır. 2-si, müasir dövrdə əvəz edici terapiya kimi təmizlənmiş siklik piranopterin monofosfatın (cPMP) ömür boyu venadaxili yeridilməsi xəstəliyin kəskin dövründə klinik, laborator və radioloji göstəricilərin müsbət dinamikasına və neyrodegenerativ proseslərin irəliləməsinin qarşısını almağa imkan verir. Etiotrop terapiya yalnız MOCS 1 mutasiyası olanlarda mövcuddur. Lakin effektiv nəticənin alınması üçün vacib şərtlərdən biri terapiyanın beyin zədələnməsindən öncə başladılmasıdır [13]. Terapavtik pəncərənin dar olmasını nəzərə alaraq xəstəliyin erkən diaqnostikası zəruridir. Prenatal diaqnostika məqsədi ilə xorionun xovlarında fermentin aktivliyinin, dölyanı mayədə isə s-sulfosisteinin konsentrasiyasının təyini və ya DNT analizi aparılır [14]. Bununla yanaşı xəstəliyin erkən aşkarlanması üçün irsi mübadilə pozğunluğu şübhəsi olan yenidoğulanlarda (naməlum mənşəli qıcolmalar) sidi-

yin skriningi və mass spektrometriya aparılmalıdır.

Sonunda qeyd etmək istəyirik ki, bizim xəstəmizin genotipik müayinəsində MOCS 1 genində c.199_202delesiyası (p.Arg67 SerfsTer28) müəyyənləşdirilmişdi. Bildiyimiz kimi bu yeni mutasiyadır və bu növün xəstənin yaşama müddətinə təsiri məlum deyil. Hal hazırda xəstəmizin 1 yaşı var. Bu xəstəlikdə ortalama sağ qalma müddəti isə 36 ay təşkil edir [15]. Lakin bəzi mutasiyalar (c.1338delG, c.1165+6T>C, c.377G>A, c.949 C>T, c.394C>T, c.1000dupT və c.1102+1G>A MOCS1-də və c.3G>A, c.57A>T MOCS2-də) xəstəliyin gecikmiş (postneonatal dövrdə) manifestasiyası və daha uzun sağ qalma müddəti ilə xarakterizə olunur [8].

Nəticə. Hazırkı məqalədə molibden kofaktor çatmamazlığının səciyyəvi klinik və radioloji əlamətləri olan körpədə yeni mutasiya haqqında məlumat verildi. Anamnezdə perinatal hipoksiyaya səbəb olan ciddi bir faktor olmadığı halda terapiyaya rezistent olan qıcolmalar, ensefalopatiyanın digər əlamətləri, neyroradioloji müayinədə ağ maddənin destruksiyası, xüsusən də ailə anamnezində molibden kofaktor çatışmazlığı olanda bu patologiyandıraqnostikası aparılmalıdır.

Etik bəyanat. Təqdim olunan klinik müşahidənin çap edilməsi (o cümlədən bütün məlumatlar və şəkill) barəsində pasientin valideynlərindən yazılı sürətdə razılıq alınmışdır.

ƏDƏBİYYAT:

1. Coşkun T., Yetük M., Yurdakök M., Tekinalp G. Blood uric acid as a pointer to the diagnosis of molybdenum cofactor deficiency //ActaPaediatr1998; 87(5);e714
2. Misko A., Mahtani K., Abbott J., et al. MolybdenumCofactor Deficiency. Gene Reviews 2021, Dec 2.
3. Fathalla WM., Mohamed KA., Ahmed E. Molybdenum Cofactor Deficiency: Report of a New Case and Literature Review //Ibnosina Journal of Medicine and Biomedical Sciences 2010, 2(3):133-138.
4. Wu L.,J JangY., Hu Y. Molybdenum cofactor deficiency caused by MOCS1 gene mutation: a case report // Zhongguo Dang Dai ErKeZaZhi, 2021 Apr;23(4):416-419.
5. Vidanapathirana DM., Jayasena S., Jasinge EA et al. A case of molybdenum cofactor deficiency // Sri Lanka Journal of Child Health,2017; 46(3): 273-274.

6. Atwalabc PS., Scagliaa F. Molybdenum cofactor deficiency. Molecular Genetics and Metabolism. Volume 117, Issue 1, January 2016, Pages 1-4.
7. Mayra SJ., Mendelb RR., Schwarz G. Molybdenum cofactor biology, evolution and deficiency. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research Volume 1868, Issue 1, January 2021, 118883
8. Spiegel R., Schwahn BC., Nils LS Confer. Molybdenum cofactor deficiency: A natural history // J Inherit Metab Dis. 2022;45:456–469.
9. Yoganathan S., Sudhakar S., Thomas M et al. Novel Imaging Finding and Novel Mutation in an Infant with Molybdenum Cofactor Deficiency, a Mimicker of Hypoxic-Ischaemic Encephalopathy // Iran J Child Neurol., 2018;12(2):107-112.
10. Bender D, Kaczmarek AT, Santamaria-Araujo JA. et al. Impaired mitochondrial maturation of sulfite oxidase in a patient with severe sulfite oxidase deficiency // Hum. Mol. Genet. 2019, 28, 2885–2899.
11. Johnson JL., Duran M. Molybdenum cofactor deficiency and isolated sulfite oxidase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. 8 th ed. New York, NY; McGraw-Hill;2001;3163-77.
12. Малов А.Г., Каракулова Ю.В., СевериноМ., Кравцов Ю.И. Сложности диагностики эпилепсии, обусловленной дефицитом кофактора молибдена: клинический случай // Русский журнал детской неврологии 2019;14(2):29–34.
13. Veldman A, Santamaria-Araujo JA, Sollazzo S. Successful treatment of molybdenum cofactor deficiency type A with cPMP // Pediatrics 2010 May;125(5):e1249-54.
14. Johnson JL. Prenatal diagnosis of molybdenum cofactor deficiency and isolated sulfite oxidase deficiency // Prenat Diagn, 2003 Jan;23(1):6-8.
15. Mechler K, Mountford WK, Hoffmann GF, Ries M. Ultra-orphan diseases: a quantitative analysis of the natural history of molybdenum cofactor deficiency // Genet Med 2015;17(12):965-70.

РЕЗЮМЕ

Дефицит кофактора молибдена: клинический случай

Панахова Н.Ф^{1,2}, Мусаев А.А¹, Мамедова Т.Д¹, Гюльмамедова Л.А¹.

*Научно-исследовательский Институт Педиатрии им. К. Фараджевой¹
Азербайджанский Медицинский Университет, кафедра детских болезней И²*

Ключевые слова: наследственное метаболическое заболевание, дефицит кофактора молибдена, судороги.

В статье изложена информация о младенце с диагнозом дефицита кофактора молибдена, подтвержденного на основании генетического анализа (гомозиготная мутация в гене MOCS 1). Заболевание дебютировало рефрактерными судорогами в раннем неонатальном периоде, с последующим появлением признаков дизморфии, выраженного отставания психомоторного развития, госпитализации в виду рекуррентных заболеваний респираторного тракта, с гипоплазией мозолистого тела и наличием мега цистерна магна при нейровизуализации. Редко встречающееся заболевание с фатальным исходом может быть с легкостью упущено или замаскировано гипоксически-ишемической энцефалопатией. Достаточная информированность неонатологов и педиатров о данной патологии позволит за счет своевременного генетического обследования и определения вероятности рождения последующего ребенка в семье с данной патологией провести планирование беременности с предупреждением развития данного заболевания.

SUMMARY

Molybdenum Cofactor Deficiency: Case Report

Panahova N.F.^{1,2}, Musayev A.A.¹, Mammadova T.D.¹, Gulmammedova L.A.¹

*Scientific Research Institute of Pediatrics named after K.Y.Farajova¹
Azerbaijan Medical University, II Department of Children's Diseases².*

Key words: *inherited metabolic disease, molybdenum cofactor deficiency, seizures.*

The article provides information about an infant who diagnosed with molybdenum cofactor deficiency based on genetic analysis (homozygous mutation in the MOCS 1 gene). The disease observed as refractory convulsions in the early neonatal period, followed by dysmorphic features, severe psychomotor retardation, hospitalization due to recurrent respiratory tract infection, corpus callosum hypoplasia and presence of mega cisterna magna on neuroimaging. A rare disease with a fatal outcome can be easily missed or masked by hypoxic-ischemic encephalopathy. Adequate awareness of neonatologists and pediatricians about this pathology will allow, due to timely genetic examination and determination of the probability of the birth of a subsequent child in a family with this pathology, planning a pregnancy to prevent the development of this disease.

Pənahova Nüşabə Fərhad qızı

*K.Y.Fərəcova adına Elmi Tədqiqat Pediatriya İnstitutu
Azərbaycan Tibb Universiteti, II uşaq xəstəlikləri kafedrası
E-mail:nushaba2009@yandex.ru*

Redaksiyaya daxil olub: 12.11.2022

Çapa tövsiyə olunub: 28.12.2022