



EŞLİK EDEN ENFEKSİYONLARIN YÖNETİMİ --MİKROBAKTERİLER--

Doç.Dr. Dilek YAĞCI ÇAĞLAYIK

EKMUD 2021

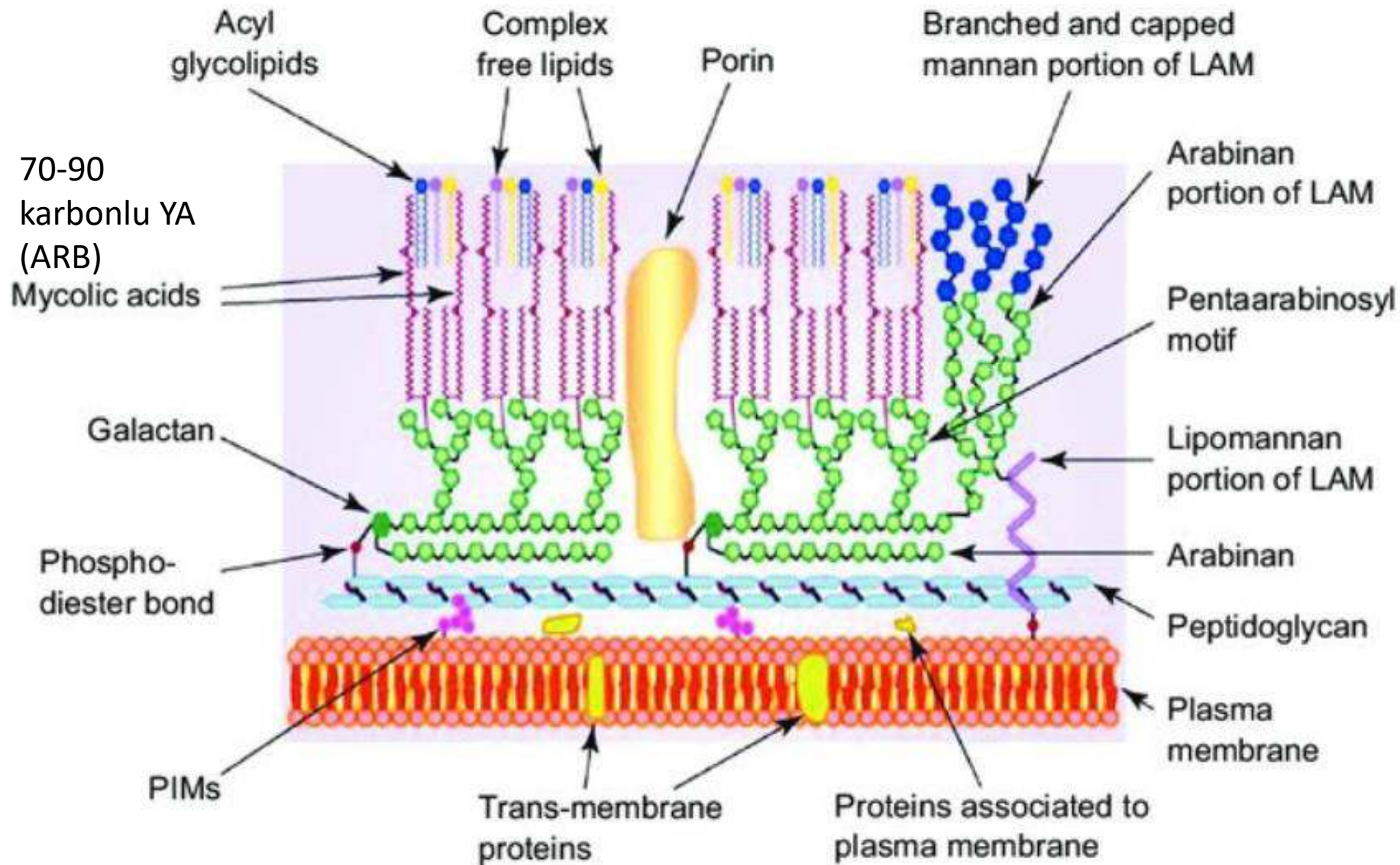
20 Mayıs 2021, Online Kongre



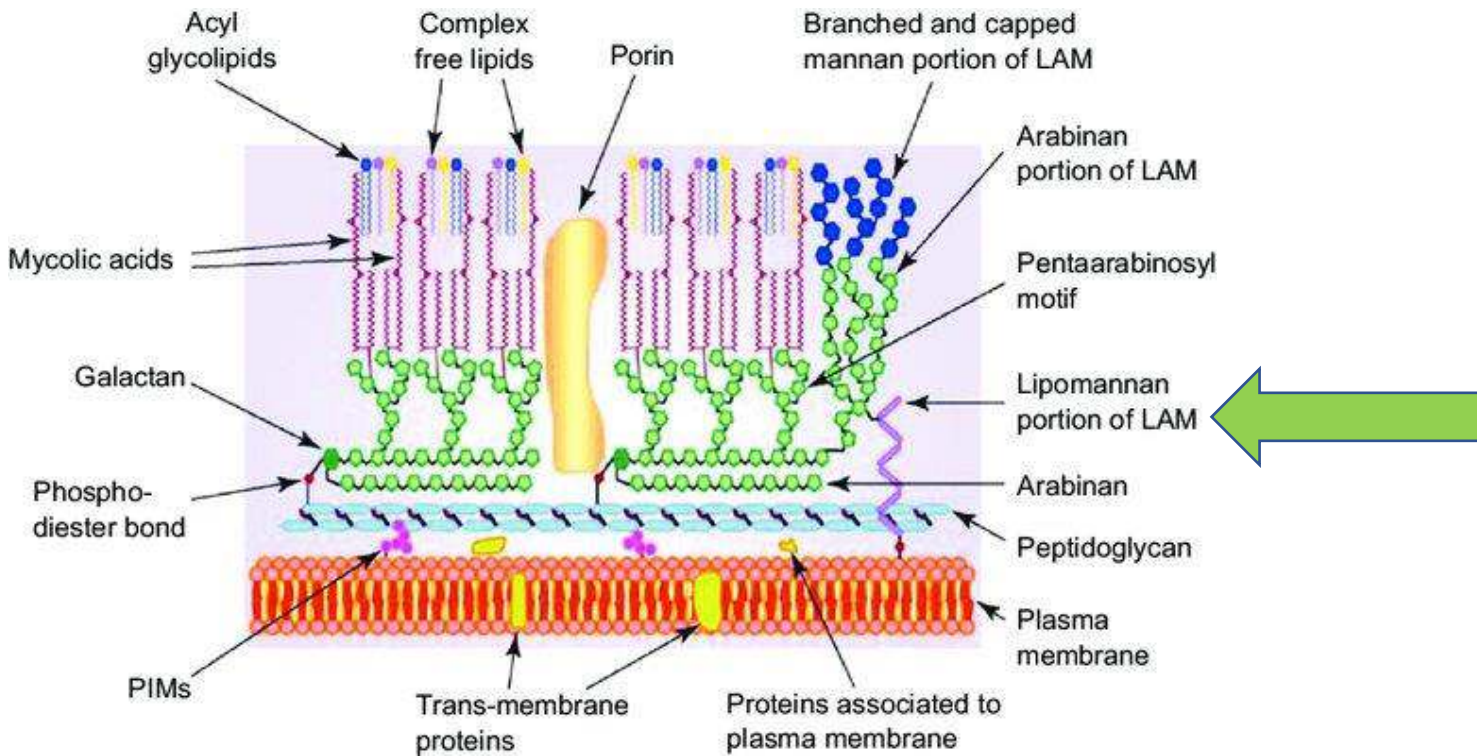
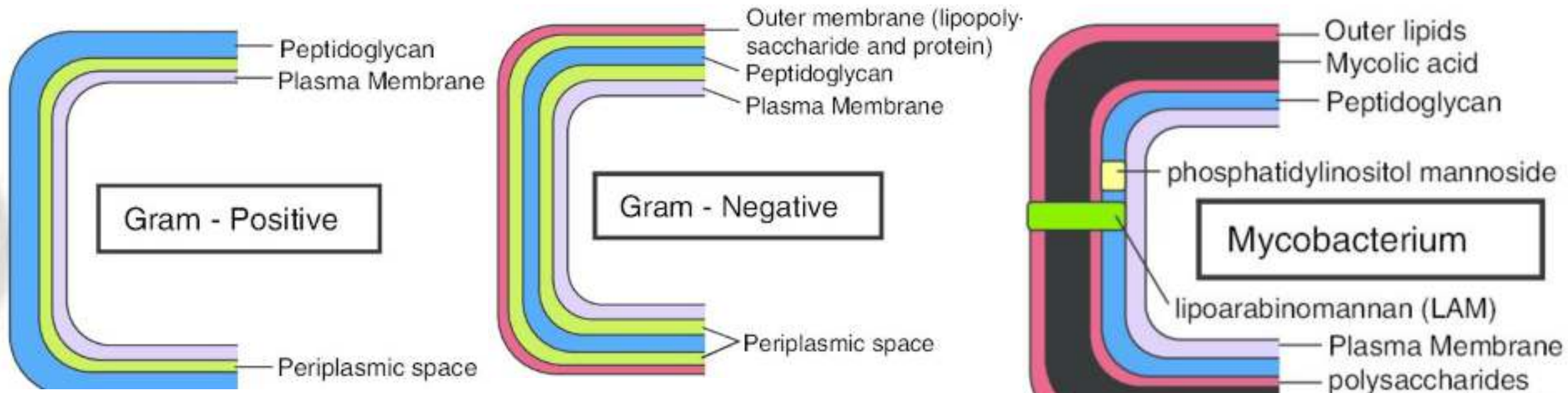
CLINICAL INFO
HIV.gov



Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, U1-8, V1-8



- Hareketsiz,
- Sporsuz,
- Aerob basiller
- UV'e hassas
- Isiya hassas



- Plasma membranı ve peptidoglikan tabakası var.
- Dış membran bulunmamaktadır.
- LAM virulansta önem taşır, O₂ radikallerini bağlar, oksidatif strese karşı korur. Makrofaj yanıtının inh eder. Lizozomdan koruyarak fakültatif intraselüler yapar.

Liu TY, 2012, Journal of Nanoscience and Nanotechnology, 5004-8

Mikobakterilerin Sınıflandırılması

1. *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTBC):

M. tuberculosis, M. africanum, M. bovis, M. canettii, M. caprae

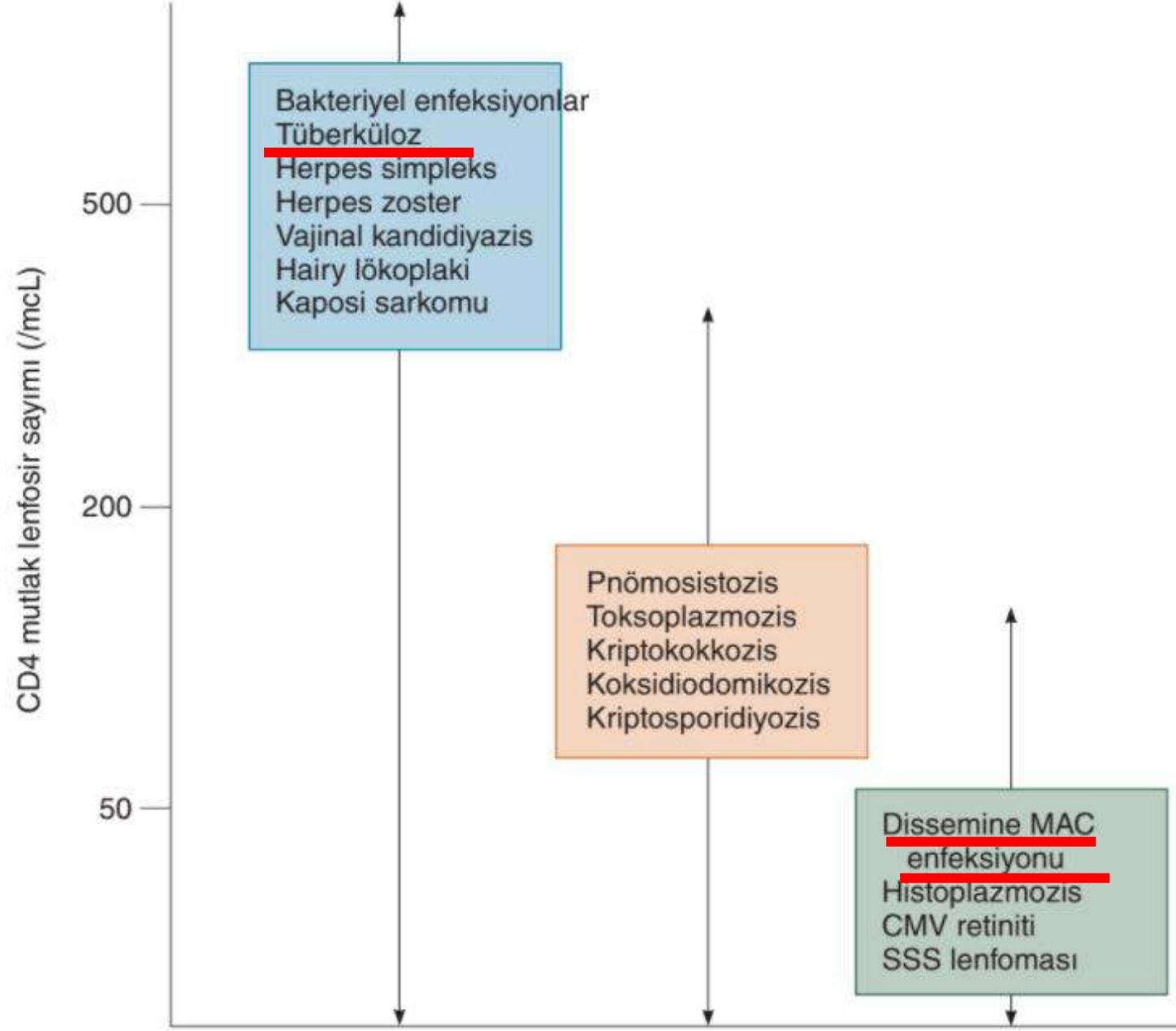
12-24 saat bölünme, *izolasyon için 3-8 hafta gerekir.*

2. TB dışı mikobakteriler (NTM=TDM)

Yavaş üreyenler: *M. kansasii, M. marinum, M. scrofulaceum, M. avium intracellulare*

Hızlı üreyenler (7gün): *M. fortuitum, M. abscessus,*

3. *M. leprae*



CURRENT, 2020

▲ **Şekil 31-1.** CD4 sayısının fırsatçı enfeksiyonların gelişimi ile ilişkisi. MAC, *Mycobacterium avium* kompleks; CMV, sitomegalovirüs; SSS, santral sinir sistemi

Non-tüberküloz Mikobakteriler (NTM)

Yavaş üreyenler: *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. scrofulaceum*, *M. avium intracellulare*

Hızlı üreyenler (7gün): *M. fortuitum*, *M. abscessus*,

• **Mycobacterium avium Complex Hastalığı (MAC): En yaygın NTM**

• *M. avium*,

• *M. intracellulare*

• *M. chimaera*



M. avium-intracellulare

MAC Epidemiyoloji

- *Mycobacterium avium* complex (MAC) bakterileri toprakta, suda (doğal kaynak suyu, havuz), hayvanlarda bulunur.
- Virulansları çok düşük olduğundan insandan insana geçiş olası değildir.
- Erişkinlerin %7-12'si daha önce MAC ile karşılaşmıştır.
- Dissemine MAC hastalığının >%95'in üzerinde sebebi, ART öncesi dönemde *Mycobacterium avium* idi.

MAC geçiş yolu

- İnhalasyon
 - Ađız yoluyla yutularak mideye geçme
 - Solunum sistemine orofarenksten mikroaspirasyon
 - Gastrointestinal sisteme inokulasyon
-
- Ev içi veya yakın temas ile risk artmamaktadır.

Patogenez

- Sıklıkla bağırsağa alınan bakteri, aylar içinde intestinal villuslara penetre olup makrofajlarca ve RES hücreleri tarafından fagosite edilir.
- Bağırsak duvarında inflamasyon ve kalınlaşma görülebilir.
- Mezenterik LAP görülebilir.
- Hematolojik disseminasyon ile en çok dalak, karaciğer ve kemik iliğine olmak üzere pek çok organa yayılır.
- Bakteriyeminin neden olduğu IL-6 ve TNF- α artışı; ateş, gece terlemesi, kilo kaybı nedenidir.

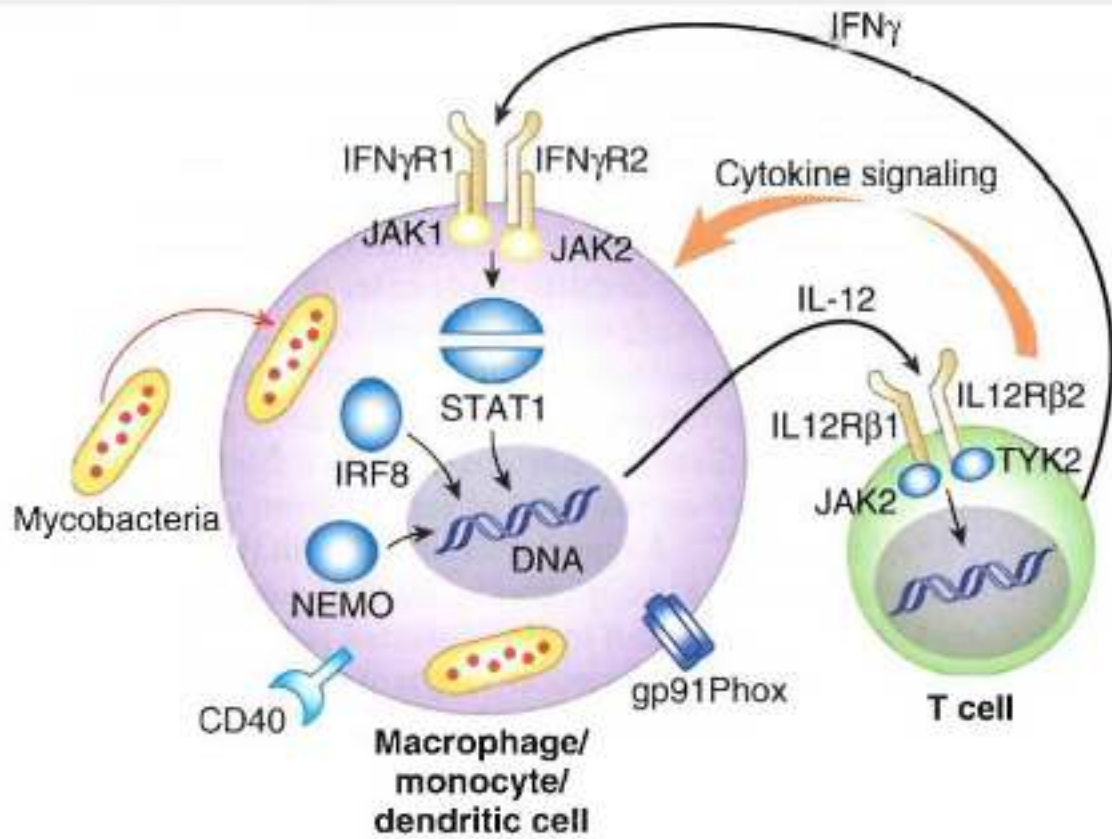


FIG. 251.1 Impaired cytokine production by T cells in patients with HIV/AIDS leads to failure of macrophage activation to eliminate intracellular *Mycobacterium avium* complex. CD40, Cluster of differentiation 40; gp91Phox, glycosylated polypeptide 91^{phox}; IFN γ , interferon- γ ; IFN γ R1, interferon- γ receptor 1; IFN γ R2, interferon- γ receptor 2; IL-12, interleukin-12; IL12R β 1, interleukin-12 receptor β -1; IL12R β 2, interleukin-12 receptor β -2; IRF8, interferon regulatory factor 8; JAK1, Janus kinase 1; JAK2, Janus kinase 2; NEMO, nuclear factor kappa B essential modulator; STAT1, signal transducer and activator of transcription 1; TYK2, tyrosine kinase 2. (Modified from National Jewish Health. NTM-TB insights. <https://www.nationaljewish.org/NJH/media/ProEd/NTM-TB-INSIGHTS-March-2016.pdf>. Accessed May 13, 2019.)

- T hücrelerinin azalması,
- Sitokinlerin azalmasına,
- Makrofaj aktivasyonunun azalması
- Hücre içi MAC'ın replikasyonunun durdurulması ve yok edilmesinin azalması

- MAC hastalığı, tipik olarak CD4 < 50 /mm³ (median:13) olan kişilerde gelişir.
- Tedavi almayan AIDS hastalarında dissemine MAC insidansı %20-40'tır.
- İnsidans, ART ile <2 vaka/1000 kişi-yıla düşmüştür. MAC hastalığı için artmış riskler;
 - --HIVRNA >1000 kopya/mL,
 - --ART'e rağmen viral replikasyonun devam etmesi,
 - --geçirilmiş fırsatçı enfeksiyon varlığı,
 - --T hücre repertuarındaki eksikliği yansıtacak şekilde *M.avium* antijenine karşı invitro azalmış lenfoproliferatif cevap olması

KLİNİK

- Dissemine hastalıkta

- ateş

- kilo kaybı

- iştahsızlık

- gece terlemesi

- Yaygın LAP, HSM

- İntraabdominal LAP

- Alt GIS tutulumu nedeniyle karın ağrısı, ishal

görölmektedir.

KLİNİK-LAB

dMAC'ta

- Kİ tutulumuna bağlı derin anemi, lökopeni görülebilmektedir.
- ALP'da belirgin artış izlenir.

- Akciğer tutulumu <%10 beklenir.
- SSS tutulumu nadiren beklenir.

NTM Profilaksi

- ART başlandı → Profilaksi önerilmez.

FAKAT

- CD4 < 50/mm³ ve
- ART altında viremik (Dirençli HIV, kontrol altında tutma imkanı yoksa)



Dissemine MAC dışlanarak profilaksi verilebilir.
(Kan kültürü ile dışlanmalıdır)

EACS, 2020

NTM Primer profilaksi

- Azitromisin 1200-1250 mg/hf
- Klaritromisin 2x 500 mg/gün
- Rifabutin 300 mg/gün

TANININ ÖNEMİ

- Ampirik tx başlanmaması önerilmektedir. Sadece klinik, tanı için zayıf bir prediktördür.
- Makrolid direnci %15-20'yi bulmaktadır.
- Balgam, GIS kolonizasyonu tx edilmemelidir fakat ART verilmediği takdirde 1 yıl içinde bakteriyemik olabilirler.

NTM (dMAC) Tanı

- Klinik
+
- Kültür (kan, LN, Ki, KC, Dalak, steril spesmen)

MAC standart kan kültüründe
üremez!!!



Mycobacterium Media



Bottle Type	Media Formulation	Specimen Type	Specimen Volume	
 Show in media library:	BACT/ALERT[®] MP Mycobacteria Process - Ref. 259797 Use with ref. 259760	10 ml supplemented Middlebrook 7H9 broth.	Processed specimen or <u>SBF other than blood.</u>	0.5 ml



MGIT= Mycobacterial Growth Indicator Tube



Controlled Comparison of BACTEC 13A, MYCO/F LYTIC, BacT/ALERT MB, and ISOLATOR 10 Systems for Detection of Mycobacteremia

John A. Crump,^{1,2} David C. Tanner,³ Stanley Mirrett,¹ Celeste M. McKnight,¹ and L. Barth Reller^{1,2,4*}

Clinical Microbiology Laboratory, Duke University Medical Center,¹ and Departments of Pathology⁴ and Medicine,² Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina 27710, and Clinical Microbiology Laboratory, Carolinas Medical Center, Charlotte, North Carolina 28203³

Ortalama süre: 11-12 gün

VOL. 41, 2003

DETECTION OF MYCOBACTEREMIA 1989

TABLE 3. Comparative times to detection of MAC from BACTEC 13A, MYCO/F LYTIC, BacT/ALERT MB, and ISOLATOR 10 systems

Bottle pair (bottle 1, bottle 2)	No. of pairs	Mean (range) time (days) to positivity		P value
		Bottle 1	Bottle 2	
BACTEC 13A, MYCO/F LYTIC	33	15.3 (6-42)	12.8 (7-21)	NS ^a
BACTEC 13A, BacT/ALERT MB	38	14.1 (6-39)	11.6 (1-42)	0.035
BACTEC 13A, ISOLATOR 10	26	12.6 (6-32)	20.0 (8-42)	<0.001
MYCO/F LYTIC, BacT/ALERT MB	33	12.8 (7-23)	11.0 (5-26)	0.038
MYCO/F LYTIC, ISOLATOR 10	24	13.2 (7-23)	20.4 (8-42)	<0.001
BacT/ALERT MB, ISOLATOR 10	24	9.9 (1-17)	19.0 (8-42)	<0.001

MAC adlandırması

- DNA sekanslama
- MALDI-TOF (matrix-assisted laser desorption/ionization timeof-flight) mass spectrometry

MAC Tedavi

- Direnç gelişimini önlemek için 2-3 aktif ajan gereklidir.
- İnvitro aktivitesi çok iyi olan makrolidler mutlaka yer alır.

Doku penetrasyonunun iyi olması, tek doz olması ve ilaç etkileşiminin daha az olması nedeniyle Azitromisin > Klaritromisine tercih edilebilmektedir.

- Makrolide direncin gelişimini engelleyebilen ETM mutlaka olmalıdır.
- Üçüncü ajan olarak Rifabutin kullanılabilir.
- AG, FQ (makrolid direnci gelişimini engellemez), linezolid

MAC Tedavi

- Klaritromisin 2x500mg

+

Tx süresi: 12 ay, daha sonra sekonder profilaksiye geçilir.

- Etambutol 15-20 mg/kg/gün

±

- Rifabutin 300 mg/gün (+ LVX/MXF veya AK, refrakter vakalarda

-Makrolid ve ETM' e direnç şüphesi veya

-CD4<50/mm³, yüksek bakteriyel yük (kanda >2 log cfu)

ve ART verilemiyorsa

MAC Tedavi-2

- Azitromisin 1x500mg
+
- Etambutol 15-20 mg/kg/gün
±
- Rifabutin 300 mg/gün (+ LVX/MXF veya AK, refrakter vakalarda)

-Makrolid ve ETM' e direnç şüphesi veya

-CD4<50/mm³, yüksek bakteriyel yük (kanda >2 log cfu)

ve ART verilemiyorsa

MAC Tedavi-3

Sekonder profilaksi= idame tedavi

- Klaritromisin 2x500mg
- +
- Etambutol 15-20 mg/kg/gün

VEYA

- Azitromisin 1x500mg
- +
- Etambutol 15-20 mg/kg/gün

TAKİP

- 2-4 hafta içinde gece terlemesi ve ateş ortadan kalkar.
- 4-8 hafta içinde kanda klirens sağlanır.
- Klinik düzelme varsa kontrol KK gerekli değildir.
- Klinik düzelme yoksa 4-8. haftada KK tekrarlanması ve duyarlılık çalışılması gerekir. (Tx uyumunun sorgulanması önemlidir)

MAC Tedavi-4

Sekonder profilaksi (= idame tedavi) kesme kriteri:

CD4>100 /mm³ ve HIVRNA negatifse (> 6 ay)

+

MAC tedavisi en az 12 ay verildiyse

M. kansasii

- Rifampisin 600 mg/gün (Rifabutin 300mg/gün)

+

Tx süresi: Negatif kültürden sonra 12 ay

- Etambutol 15-20 mg/kg/gün

+

- İsoniyazid 300 mg/gün

M. kansasii-2

- Rifampisin 600 mg/gün (Rifabutin 300mg/gün)
+
- Etambutol 15-20 mg/kg/gün
+
- Klaritromisin 2x500 mg

IRIS

- ART başladıktan sonra ilk 3 ayda %25 beklenir.

--Ağrılı LAP

--HSM

--Karın ağrısı

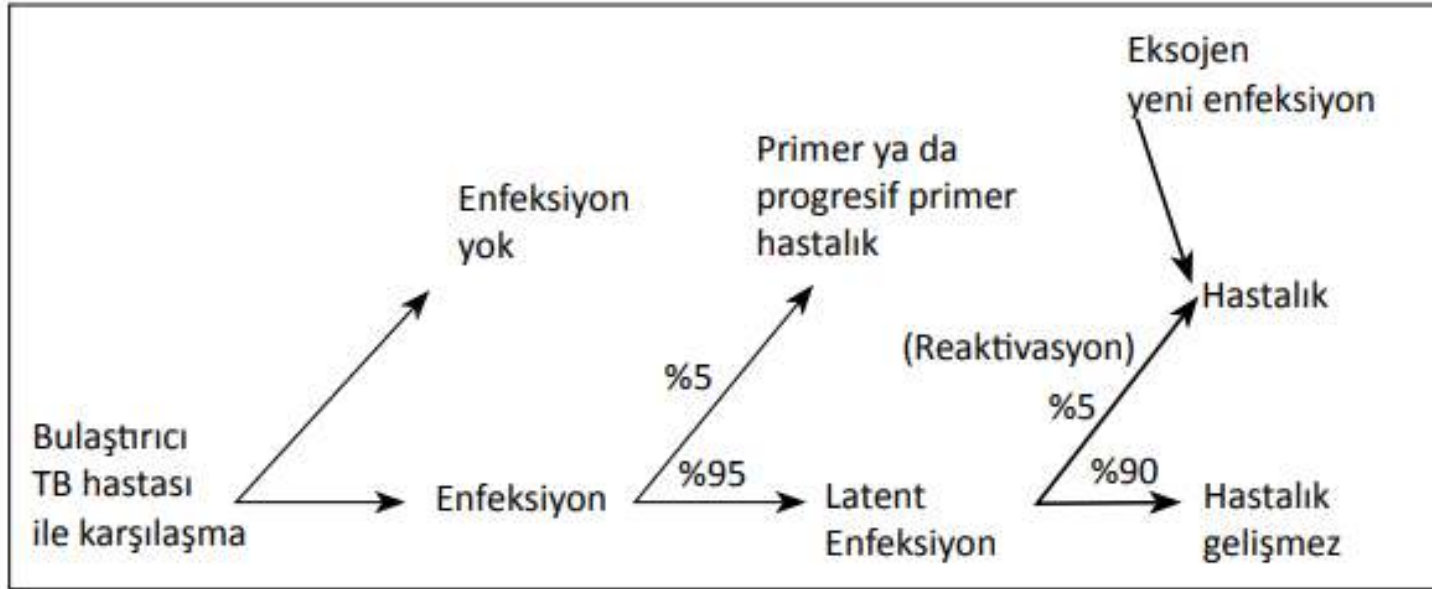
--Ateş beklenir. Fakat kilo kaybı, gece terlemesi genellikle beklenmez.

--Kültürde MAC üremez

TB

- Türkiye'de insidans 14/100.000

 **Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi**



Şekil 3. TB Enfeksiyonu ve Hastalığının Gelişimi

Tablo 5. Tüberküloz Enfeksiyonunun Tüberküloz Hastalığına Dönüşmesini Artıran Durumlar (14, 44'den Uyarlanmıştır).

	Risk faktörü olmayan kişilere göre tahmini TB risk oranı	Kaynak No.
TB MARUZİYETİNE GÖRE		
Bulaştırıcı bir TB hastasının yakın teması	16-46	45
Yüksek prevalanslı yerden yeni göçle gelmek	15	46
Fibronodüler lezyonlar olan akciğer filmi	6-19	47-49
YÜKSEK RİSK		
HIV enfeksiyonu olan kişiler	50-110	50, 51
Yaş: 0-2 yaşındaki temaslı	>10	52, 53
TNF alfa inhibitörleri	10	54, 55
Hemodiyaliz yapılan kronik böbrek yetmezliği	8	56
Organ transplantasyonu	70-300	57-59
Kök hücre transplantasyonu	20	59
Son 2 yılda gelişen yeni TB enfeksiyonu	15	60
ORTA-DÜŞÜK DERECEDE RİSK		
Yaş: 3-5, 10-15 yaş gruplarındaki temaslılar	>3	52, 53
Silikoz	1,4-30	61-63
Sistemik kortikosteroid tedavisi 1 aydan uzun süreli (≥ 15 mg prednizon)	3-8	64
İdeal vücut ağırlığından %10 daha zayıf olanlar (vücut kitle indeksi olarak ≤ 20)	2-3	65
Alkol kullanım bozukluğu	3-4	66, 67

TÜBERKÜLOZ-HIV

- İlk vizit sırasında tarama amaçlı gerekenler;
 1. Akciğer grafisi
 2. Ppd (> 5 mm ise pozitif kabul edilir)
 3. IGRA (ppd öncesi yapılmalıdır--yanlış pozitiflikten kaçınmak için)
- TB teması söz konusu ise tekrar tarama gerekir
- CD4>200/mm³ olduğunda ppd tekrarı gerekir.

KLİNİK

- CD $>$ 200 ise üst lobları tutan ve immunsuprese olmayan kişilerdekine benzer klasik semptomlar
- $<$ 200 olduğunda klinik bulguların tanıda prediktif değeri daha azdır. Ekstrapulmoner ve dissemine olma ihtimali artar. Granulomların görülme ihtimali azalır

TB-Tanı

- ARB= 10.000 organizma/mL



- GeneXpert MTB/RIF (Ultra): 100 cfu/mL



- Kültür=10-100 organizma/mL (LJ, Middlebrook, BACTEC (MGIT=radyometrik CO₂ üretimi ve O₂ tüketimi)
- İdrarda LAM ag testi özellikle AIDS hastaları için sensitif Mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir.



mycobacterial
growth indicator
tube

Latent TB tanı-tedavisi

%5 hastalık,
%90 hastalık
gelişmez

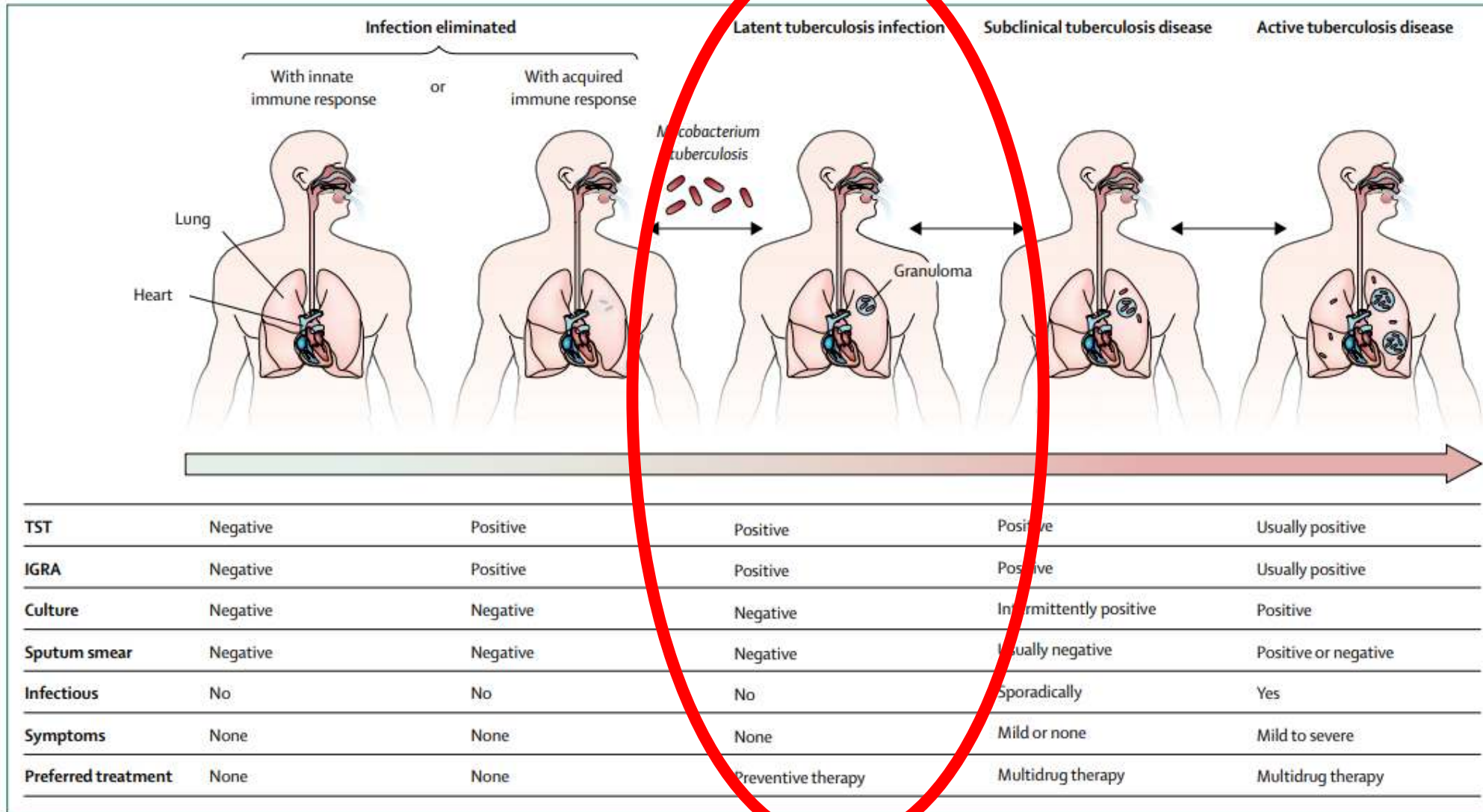


Figure 1: Spectrum of tuberculosis infection and disease

Reproduced from Pai et al,¹⁴ by permission of Springer Nature. IGRA=interferon- γ release assay. TST=tuberculin skin test.

Latent TB TEDAVİ

- İsoniazid 5 mg/kg/gün (max 300 mg)
+
• B6 vitamini 25 mg/gün } 9 ay
- Rifampicin 600 mg 4 ay
- H+R+ B6 3 ay

TB TEDAVİ

- Dörtlü anti-TB (H,R,Z,E) 2ay...>ikili (H,R) 4 ay
- Akciğer TB: 6 ay
- Akciğer TB, 8. hafta ARB pozitif: 9 ay
- Ekstrapulmoner TB (SSS veya dissemine): 9-12 ay
- Ekstrapulmoner TB (kemik-eklem tutulumu): 6-9 ay

İLAÇ DOZLARI

TB ilaçları hakkında ayrıntılı bilgi Ek 5'de yer almaktadır.

Tablo 6. Birinci Seçenek TB ilaçlarının Günlük Erişkin Dozları

	mg/kg	Maksimum doz, mg
H (İzoniyazid)	5 (4-6)	300
R (Rifampisin)	10 (8-15)	600
Z (Pirazinamid)	25 (20-30)	2.000
E (Etambutol)	20 (15-20)	1.500
RBT (Rifabutin)	5	300
SM (Streptomisin)	15 (12-18)	1.000

(Erişkinler için akılda kalacak bir doz şeması: H: 5; R: 10; S: 15; E: 20
Z: 25 mg/kg)



Hastalara bir günlük ilaçların tümü bir defada ve tercihen aç karnına verilmelidir.

Tablo 8. TB Tedavisinde Yapılması Gereken Değerlendirme ve Testlerin Zamanları (Gri Alanlar, Özel Durumlarda Yapılması Gereken Testleri Gösterir) (11'den uyarlanmıştır).

	Başlangıç	Tedavisi tamamlanan aylar						Sonraki aylar ⁶	Tedavi sonu
		1	2	3	4	5	6		
Balgam yayma ve kültür	X ¹	X	X ²	X ³					X
İlaç duyarlılık testi ⁴	X			X					
Kilo	X	X	X	X	X	X	X	X	
Tedavi uyumu ve semptom	X	X	X	X	X	X	X	X	
Görme değerlendirmesi ⁵	X	X	X	X	X	X	X	X	
HIV, Hepatit B ve C taraması	X								
HbA1c (diyabet taraması)	X								
ALT, AST, bilirubin, ALP, Hb, Hct, trombosit sayımı, kreatinin	X	X	X	X	X	X	X	X	

¹ Başlangıçta yayma, katı ve sıvı kültür, İDT yapılır. Bir hızlı moleküler test yapılması idealdir. İlaç direnci şüphesi varsa moleküler İDT yapılır.

² İkinci ay sonunda yayma pozitif ise, üçüncü ay sonunda tekrarlanır.

³ Üçüncü ay sonunda da yayma pozitif ise hasta, dirençli TB tedavisi yapan bir merkeze sevk edilir.

⁴ Başlangıçta HREZ için İDT yapılır, üçüncü ayda kültür pozitif ise İDT tekrarlanır.

⁵ E kullanan hastalarda yapılmalıdır.

⁶ Tedavi süresi 6 aydan uzun sürenlerde (9-12 ay).

Hepatotoksisite (INH, R, PZA)

- Transaminaz değerlerinin normalin üst sınır değerinin 5 katını aşması
- Hepatit semptomu olan hastada transaminaz değerlerinin normalin üst sınırının 3 katını aşması durumlarında
- Bilirubin değerinin 1,5mg/dl üzerine çıkması
- İki katının altına düşünce aynı ilaçlara aynı dozlarla tekrar başlanır.
- Hepatotoksik olmayan rejim: Etambutol, streptomisin, moksifloksasin, sikloserin (sikloserin ile birlikte yüksek doz pridoksin) başlanır.

Drug-drug Interactions between ARVs and non-ARVs

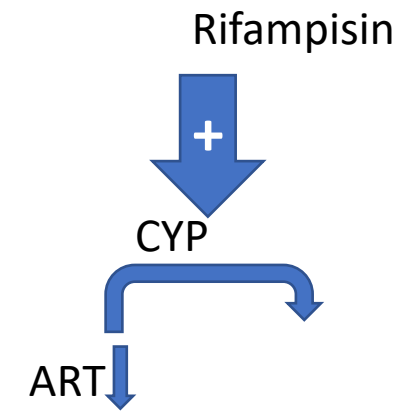
Non-ARV drugs		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	BIC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF
Anti-infe	rifabutin	↑D	↑	↑D	↑E50%	↑	D50%	↓38%	↓17% D37%	↑17%	D42%	e	D38%	↔	↑D	E19%	↔	↔	↔	D f	↔
	rifampicin	D	D72%	D	D57%	D75%	D82%	D26%	D	D58%	D80%	D	D75%	D54%g	D	D40%b	D	↔	↔	D f	D12%

Colour legend

- No clinically significant interaction expected
- These drugs should not be co-administered
- Potential clinically significant interaction that is likely to require additional monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration
- Potential interaction likely to be of weak intensity. Additional action/monitoring or dosage adjustment is unlikely to be required

Legend

- ↑ Potential elevated exposure of the non-ARV drug
- ↓ Potential decreased exposure of the non-ARV drug
- ↔ No significant effect
- D Potential decreased exposure of ARV drug
- E Potential elevated exposure of ARV drug



EACS, 2020

AntiTB -ART

Rifampisinle verilebilecek ART

1- TDF/FTC veya TDF/3TC + EFV

2- TDF/FTC/EFV

3-ABC/3TC + EFV

EFV HIV-2'ye etkili değildir!

*HLA-B*57:01 negatif

*HBsAg negatif

*HIV-RNA < 100.000 kopya/mL

EACS, 2020

AntiTB –ART-2

Rifampisinle verilebilecek ART

1- TDF/FTC veya TDF/3TC + DTG (**2x1**)

2- TDF/FTC veya TDF/3TC + RAL 2x1

3-ABC/3TC + RAL 2x1

*HLA-B*57:01 negatif

*HBsAg negatif

EACS, 2020

AntiTB –ART-3

Rifabutin 150 mg ile verilebilecek ART

1- TDF/FTC veya TDF/3TC + DRV/r, ATV/r,LPV/r

3-ABC/3TC + RAL 2x1

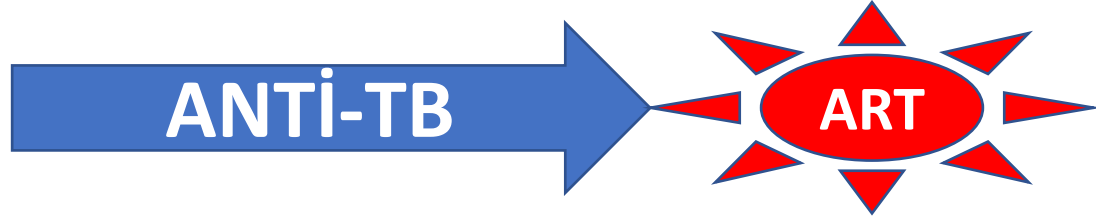
*HLA-B*57:01 negatif

*HBsAg negatif

EACS, 2020

Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS) «Bağışıklığın düzelmesine bağı enflamatuvar sendrom»

- PARADOKSİK IRIS



ART'nin sağladığı immun iyileşme ile TB'a bağı semptomların şiddetlenmesi (paradoks--çelişki)

- UNMASKING IRIS



ART'nin sağladığı immun iyileşme ile TB'a bağı YENİ semptomların başlaması

IRIS bulguları,

- Yüksek ateş,
- Solunum semptomlarının kötüleşmesi,
- Tutulan lenf bezlerinin boyut ve enflamasyonunda artış,
- Yeni lenfadenopati,
- Santral sinir sistemi lezyonlarının büyümesi,
- Akciğer parankim infiltrasyonlarının kötüleşmesi,
- Yeni ya da artan plevra sıvısı ve karın içi ya da retroperiton bölgede apse gelişimidir.
- IRIS tanısı öncesi ayırıcı tanı gereklidir (örneğin: tedavi başarısızlığı, lenfoma, enfeksiyon).

Table 1 Key features common to both the TB and cryptococcal IRIS case definitions of the INSHI^a

Paradoxical IRIS

- Reliable diagnosis of the OI^b prior to initiating ART
- Improvement on treatment for the OI prior to ART
- Clinical deterioration within the first months of ART (first 3 months for TB-IRIS; first 12 months for cryptococcal IRIS)^c
- Deterioration with inflammatory manifestations related to the OI
 - Alternative explanations for deterioration excluded (OI drug resistance, poor adherence to OI treatment, another infection or neoplasm, and drug toxicity or reaction)

IRIS---ART ZAMANLAMASI

- CD4 < 50 / μ l ise bir an evvel başlanmalı (2 hafta içinde)
- CD4 \geq 50 / μ l ise; TB tedavisine başladıktan sonra 8 haftaya kadar ertelenebilir.
- ART ile eşzamanlı prednizon kullanımı CD4 < 100 / μ L olan ve AntiTB tx.nin ilk 30 gününde olan kişilerde IRIS riskini %30 azaltmıştır.
- 2 hafta 40 mg..>2 hafta 20 mg, toplam 4 hafta

Meintjes, G., Stek, C., Blumenthal, L., et al. Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS. *New England Journal of Medicine* 2018, 379(20), 1915–1925.

Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS*. 2010; 24:2381-90

IRIS TEDAVİSİ

- Prednizon 1.5 mg/kg/gün 2 hafta



- 0.75 mg/kg/gün 2 hafta

1,5 mg deksametazon= 8 mg metilprednizolon= 10 mg prednizon =40 mg hidrokortizon

- Sabrınız için teşekkür ederim.