



KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUK HEMATOLOJİ BİLİM DALI OLGU SUNUMU

18 EKİM 2023

ARAŞ. GÖR. DR. SEVGİ TALE



Olgu

7 yaş 3 ay kız hasta

şikayet: Kusma, sarılık

Hikaye

- Bilinen down sendrom tanılı hasta 05.09.2023 tarihinde kusma ve sarılık şikayeti olması nedeniyle dış merkeze başvurmuş.
- Kan sayımında lökosit: 11.970 μ l, nötrofil: 9240 μ l ,Hb:8,8 g/dl, MCV 89 fL, PLT 141.000 μ l, üre 55 mg/dL, kreatinin 0,68 mg/dL, Total bilirubin:3,54 mg/dL, D. Bil:0,46 mg/dL, CRP:14 mg/dL. Kan gazı normalmiş.
- Batın USG de safra kesesinde 12 mm taş izlenmiş, duvar kalınlığı normal bulunmuş.
- Safra kesesinde sorun olduğu söylenip hidrasyonla izlenmiş. Hastanın sarılık ve solukluğu artması üzerine 3 gün sonra dış merkeze başvurmuş.

Klinik izlem;

- Dış merkezde taşikardisi, solukluğu, halsizliği ve sarılığı olan hastanın kan sayımında :
- **WBC: 12.000 μ l**, ANC: 8990 μ l, **Hb: 5 g/dL**, MCV: 97,7 fL, MCHC: 33,2 g/dl, RDW: 15,3 fL, **PLT: 222.000/mm³**
- Biyokimyasında:
- **T. Bilirubin: 4,4 mg/dL**, D. Bilirubin: 0,57 mg/dL, AST:34 U/L, ALT:16 U/L, **Üre: 47 mg/dl**, Kreatinin:0,55 mg/dl, **CRP 20 mg/L**, **LDH: 830 U/l**
- Periferik yaymada **yaygın hemoliz** ve **normoblast** görülmüş.

Özgeçmiş

- **Doğum:** Miad ,NSVY, 2800 gr doğmuş. Yenidoğan döneminde sarılık ve YDYB yatış öyküsü yok.
- **Doğum sonrası dönem:** Down sendrom tanısı konulmuş. 07.09.2016 kardiyak operasyon geçirmiş. (VSD kapatılması,ASD onarımı,hipoplastik aortik ark,otojen/prostetik materyal ile onarım)
- Aşuları sağlık bakanlığı takvimine uygun olarak yapılmış.
- Bilinen allerji öyküsü yok.

Soygeçmiş

- **Anne:**46 yaş, sağ sağlıklı, aritmi ile takipli
- **Baba:** 49 yaş, sağ sağlıklı

Kardeşler;

- **1.çocuk:** 26 yaş, erkek, sağ sağlıklı
- **2.çocuk:** 21 yaş, kız, sağ sağlıklı
- **3.çocuk:** 13 yaş, erkek, sağ sağlıklı
- **4.çocuk:** Hastamız.
- Anne baba arasında akrabalık yok.

Fizik Muayene

- Genel durum iyi.
- **Deri:** Deri rengi **ikterik**, Deri altı yağ dokusu yeterli, turgor normal.
- **Lenf düğümleri:** Palpe edilmedi.
- **Baş ve boyun:** Kafa yapısı simetrik, toplardamar dolgunluk yok.
- **Gözler:** Işık refleksi her iki yanlı var. **Gözler hafif ikterik**. Pupiller izokorik, gözlerin her yöne hareketi doğal.
- **Kulak, burun, boğaz dizgesi:** Doğal
- **Dolaşım dizgesi:** **Taşikardik**, S1, S2 doğal, **2/6 sistolik üfürüm duyuldu**.
- **Solunum dizgesi:** Ral ve ronküs duyuldu. Her iki akciğer solunuma eşit katılıyordu.
- **Karin:** Bağırsak sesleri doğal. Duyarlılık, defans, rebound yok. Organomegali palpe edilmedi.
- **Kas-iskelet dizgesi:** Kas kitlesi ve tonusu doğal. Tırnaklar doğal. Kapiler dolum zamanı <2 sn
- **Sinir dizgesi:** Bilinç açık. Zihinsel durumunda özellik yok. Kafa çifti sinirlerinin muayenesi doğal

Patolojik Bulgular

- Deri rengi ve gözler ikterik ,taşkardik
- WBC: 12.000 μ l,Hb: 5 g/dL , PLT: 222.000/mm³ T. Bilirubin: 4,4 mg/dL , CRP 20 mg/L, LDH: 830 U/l, Üre: 47 mg/dl
- Periferik yaymada yaygın hemoliz ve normoblast

- **Hastanın tanısı?**
- **İstenilecek öncelikli tetkikler nelerdir ?**



Klinik izlem;

- **D. Combs: Pozitif**
- Kan grubu: 0 Rh (-)
- Retikulosit: %15,3 (160.000/mm³)
- Haptoglobin:< 0.1
- Akc grafisi: Normal
- EKO: Hafif mitral yetmezlik dışında normal
- Hasta derin anemi nedeniyle yoğun bakıma alınmış. 1 Ü eritrosit transfüze edilmiş ve 2 mg/kg/günden metilprednizolon ,folbiol ve vitamin B12(280 ng/L) başlanmıştır.

Klinik izlem;

- Hastanın aynı gün transfüzyon sonrası bakılan kan sayımında **Hemoglobin:3,9 g/dl** gelmesi üzerine 2 Ü daha ES verilmiş. Kontrol **Hemoglobin:8,3 g/dl** ye yükselmiş.
- Takiplerinde 12 saat içinde **hemoglobin tekrar 6,9 gr/dl** düşmüş. Tekrar ES verilmiş.

SORU: Uygun dozda steroide rağmen hemolizi devam eden hastada bundan sonra ne yaparsınız?

SORU: Uygun dozda steroide rağmen hemolizi devam eden hastada bundan sonra ne yaparsınız?

- A) Anemi için başka nedenler ararım.
- B) Steroid dozunu arttırırım.
- C) IVIG veririm.
- D) Pulse steroid veririm.



Klinik izlem;

- Hastaya yüksek doz steroid başlanmış. (3 gün 30 mg/kg/gün, 4 gün 20 mg/kg/gün, 7 gün 10 mg/kg/gün ve 5 gün 5 mg/kg/gün verilmiş.)
- **Aneminin diğer nedenleri tetkik edilmiş:**
 - 1- **KİA:** Hafif hipersellüler, eritroid hiperplazi, normoblastik eritropoez, az miktarda binükleer normoblast görülmüş. Megakaryositler görülmüş. %6 promyelosit, %6 myelosit, %4 metamyelosit, %5 çomak, %5 PNL, %1 eozinofil, %65 normoblast, %6 lenfosit, %2 monosit görülmüş. Blast görülmemiş.
 - 2- Viral seroloji, ANA, anti dsDNA negatif; immunglobulinler normal olarak sonuçlanmış.
 - 4- **Batın BT:** Normal
 - 5- **Toraks BT:** Normal
 - 6- **Pelvis BT:** Normal

Klinik izlem;

- Hastaya iki kez 1 gr/kg/gün IVIG verilmiş.

Halen transfüzyon ihtiyacı -3 günde bir devam eden, retikülosit %30-40, LDH:1500, indirekt bilirubin yüksekliği devam eden hastada bundan sonra ne yaparsınız?

Halen transfüzyon ihtiyacı -3 günde bir devam eden, retikülosit %30-40, LDH:1500, indirekt bilirubin yüksekliği devam eden hastada bundan sonra ne yaparsınız?

- A) Plazmaferez
- B) Rituximab
- C) Splenektomi
- D) Siklofosfamid



Klinik izlem;

- Rituksimab onamı alınmış.
- 15.09.2023 ve 22.09.2023'te 2 doz 375 mg/m² rituksimab verilmiş.
- Hasta iki doz rituksimab tedavi sonrası toksik hepatit (**AST: 829 U/L, ALT: 842 U/L, T. bilirubin: 8.5 mg/dL, direkt bilirubin: 4 mg/dL**) olması nedeniyle NAC ve ursodeoksikolik asit tedavisi almış.
- 1 gün sonra (23.09.2023) bakılan **AST: 84 U/L, ALT: 405 U/L**, Total bilirubin: 1.6 mg/dL, direkt bilirubin: 0.5 mg/dL olarak görülmüş.
- Hastanın transfüzyon sıklığı 4 günde bire gerilemiş.

Kocaeli Üniversitesi İzlem;

- **Tanı: Steroide dirençli hemolitik anemi.**
- **Tedavi:** steroid 2,5 mg/kg/gün ve rituximab almakta
- 29/09/10 tarihinde tarafımıza başvurdu.
- **Fizik Muayene:** sarılık, solukluk yok. Kardiyak 2/6 sistolik üfürüm var. HSM yok.
- **LABARATUVAR:**
 - Hb:9,8 g/dL, MCV: 109 fL, Retikulosit:% 22,6 (589900/mm³)
 - **D.Combs:** IgG+ C3d -, PY: hemoliz yok
 - T bil: 8,36 mg/dL , Direkt Bilirubin:7,59 mg/dL, LDH: 712, AST: 471 U/L ALT: 486 U/L, GGT: 878 ,Albumin: 2,9 gr/dL, INR:0,89

Kocaeli Üniversitesi İzlem;

- Hastaya rituksimab 3. doz verildi.
- Çocuk Gastroenteroloji'ye toksik hepatit yönünden konsülte edildi.
- NAC infüzyonu ve ursodeoksikolik asit başlandı,
- Safra yolları patolojileri açısından çekilen batın USGde;Karaciğer boyutları artmış. Safra kesesi subhidropiktir. Lümeninde yaklaşık **17 mm kalınlığa ulaşan ekojen safra çamuru-kalkül** kompleksi izlenmektedir. Koledok çapı 7,5 mm ölçülmüş olup hafif artmıştır. İntrahepatik safra yolları dilate görünümündedir. **Dalak boyutları artmıştır (112mm).**

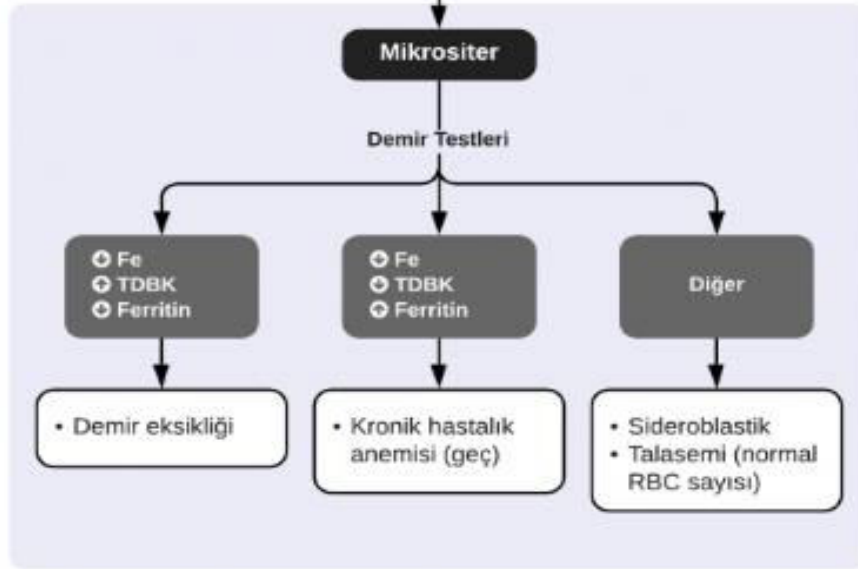
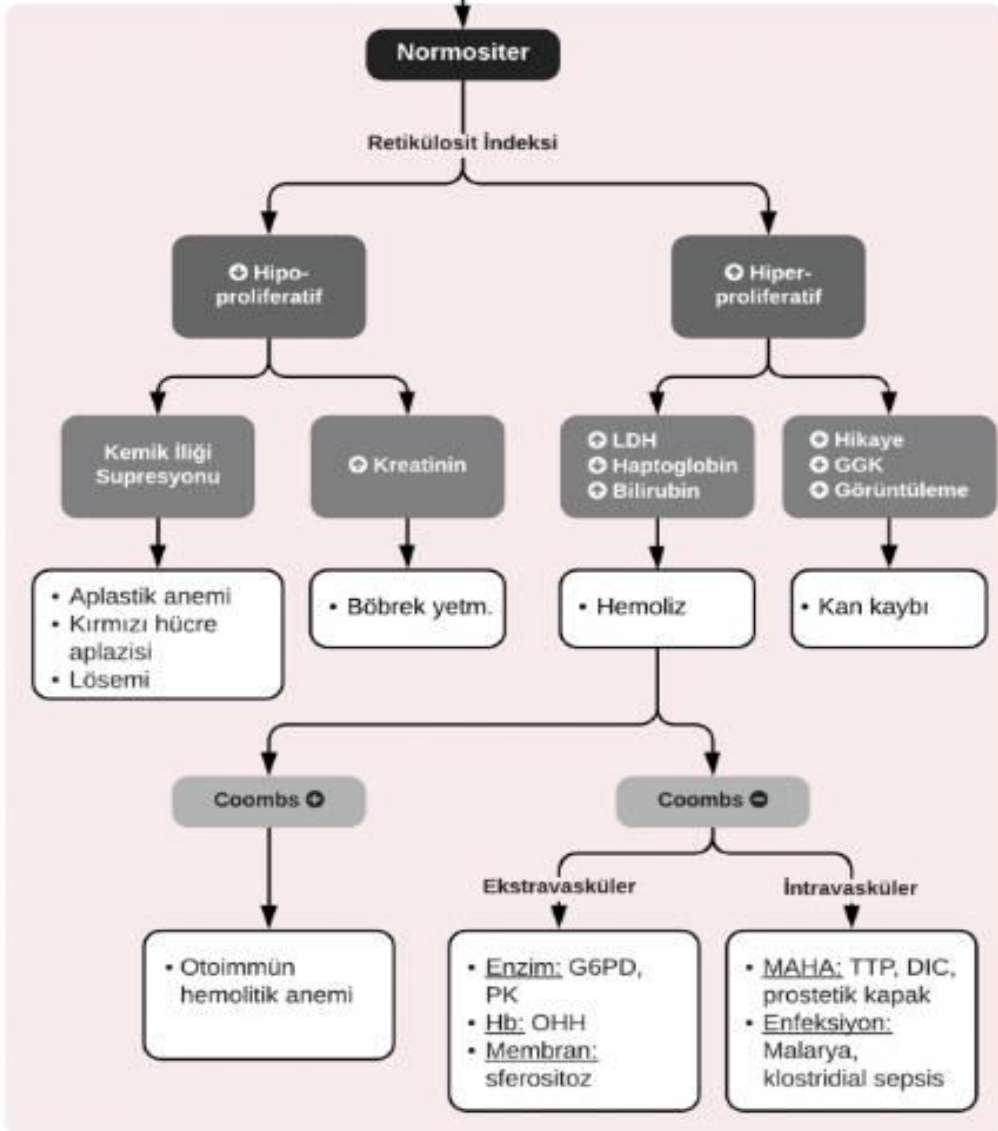
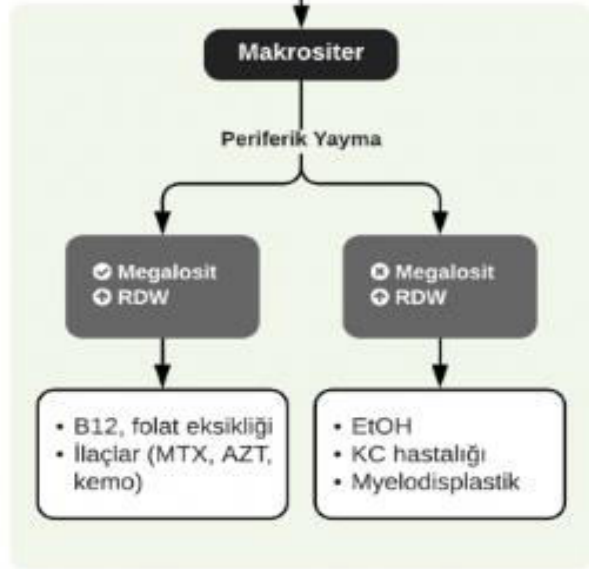
Klinik Seyir

- 3. Doz rituximab sonrası steroid azaltmaya başlandı.
- NAC 2x900 mg, Ursosalk 3x250 mg devam edildi.
- Hasta 4. rituximab dozunu sorunsuz aldı.
- Transfüzyon ihtiyacı olmadı.
- **Son kan sayımı (16.10.2023)**
- Hb: 12,4 g/dl, MCV: 99,2 fL, Retikulosit: %14,75 (539900/mm³) ,
Direkt Coombs: +
- AST: 59 U/L, **ALT: 215 U/L**, LDH 286, Total bilirubin: 0,85 mg/dL, Direkt Bilirubin: 0,36 mg/dL

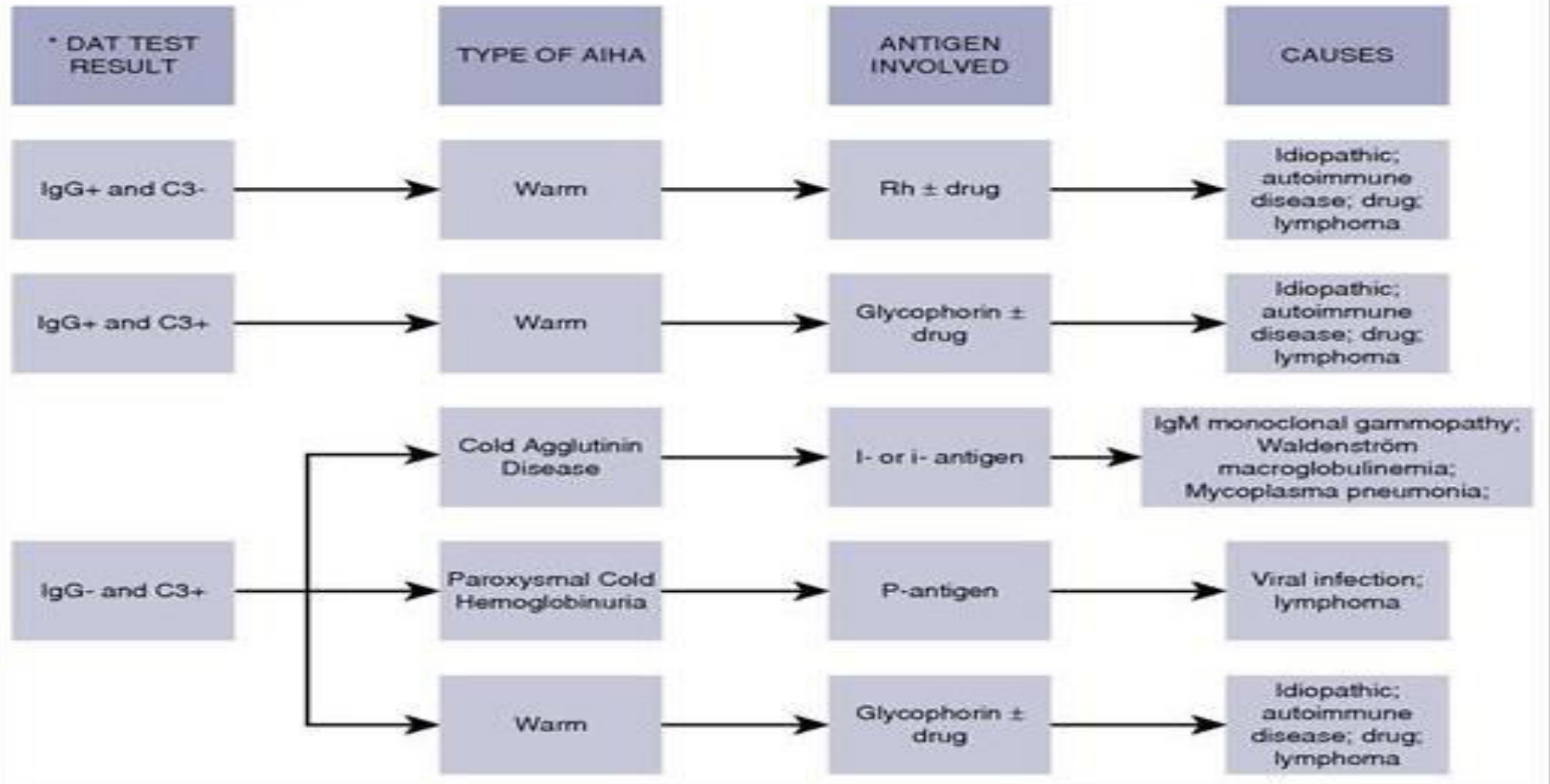
Otoimmün Hemolitik Anemi

- Hastanın kendi eritrositlerine karşı antikor üretmesi sonucunda, eritrositlerin parçalanması ve anemi ile karakterize bir hastalıktır.

Anemi



AIHA SEROLOGY AND CLINICAL CAUSES



Klinik bulgular:

- Klinik olarak aşağıdaki bulguların varlığında OİHA'dan şüphelenilir:
 - Anemiye ait bulgular (solukluk, sarılık, takipne, taşikardi v.b.)
 - Splenomegali: idyopatik veya sekonder şekilde olabilir.
 - Soğukla karşılaşınca oluşan akrosiyanoz, kol ve bacaklarda livedo retikularis
- Anemi, splenektomi, kolesistektomisi olan pozitif aile öyküsü

Otoimmün hemolitik tanısında kullanılan laboratuvar testleri



Tetkik	Açıklama	Özel durumlar
Tam kan sayımı	<p>*Hemoglobin veya hematokrit düzeyi yaşa ve cinse göre düşük bulunur.</p> <p>*Anemi genellikle normokrom ve normositerdir.</p> <p>*Sferositoz nedeniyle MCHC, retikülositoz nedeniyle MCV artabilir.</p>	<p>*Lökosit ve trombosit sayısı genellikle normaldir.</p> <p>*Trombosit sayısı düşük ise immün trombositopeninin de eşlik ettiği düşünülür (Evans sendromu).</p>
Periferik kan yayması	<p>*Ilık bir otoantikör varsa, polikromatofili ve sferositler;</p> <p>*Soğuk otoantikör varsa, aglütinasyon yapmış eritrositler</p>	<p>*Lenfoproliferatif hastalıklarda patolojik lenfoid hücreler görülebilir. *Altta yatan nedene uygun değişiklikler görülebilir</p>
Retikülosit	<p>*Genellikle artar</p> <p>*Düzeltilmiş retikülosit sayısı >%5'dir</p> <p>*Retikülosit üretim indeksi artar</p> <p>*Mutlak retikülosit sayısı artar (> 150 x 10³ /mm³)</p>	<p>*Retikülositoz yapan diğer nedenler dışlanır (akut bir kanama sonrası, demir, folat veya B12 vitamini eksikliği tedavisi sonrası)</p> <p>*İntramedüller hemoliz de varsa hemolize rağmen retikülosit normal olabilir. Bu durumda diğer hemoliz kriterleri önem kazanır.</p>

Tetkik	Açıklama	Özel durumlar
Kan biyokimyası	Serum indirekt bilirubin ve laktik dehidrogenaz düzeyi yükselir	
Haptoglobin	Genellikle düşük bulunur	. *Akut faz reaktanı olduğu için, hastada inflamasyon varsa yüksek bulunabilir. *Otoimmün hemolitik anemi de olay daha çok ekstravasküler bölgede olduğu için normal de olabilir. *Kan transfüzyonu sonrası alındıysa, transfüzyon nedeniyle de düşük bulunabilir. Bu durumda testin değeri sınırlıdır.
Direkt antiglobulin testi = Direkt Coombs testi (DAT)	*Tanısal tetkiktir. *Genellikle IgG ve C3 tabiatında ılık antikorlar nedeniyle oluştuğu için kullanılan ayıraç bu antikor ve komplemanı saptayacak polispesifik ayıraç olmalıdır. *Testin sonucu “+, ++, +++, +++++” şeklinde verilir. *İlaç haptentipi otoimmün hemolitik anemi yapıyorsa test için kullanılacak eritrositler önce ilgili ilaçla inkübe edilir.	*Hiçbir hemoliz belirtisi göstermeyen bazı kişilerde (bazı kan donörleri gibi) direkt antiglobulin testi pozitif bulunabilir. Bu nedenle klinik paralellik önemlidir. *Yalancı negatif sonuçlar olabilir. Klinik tablo ısrarla hemolizi düşündürüyorsa ileri teknikler kullanılabilir. *Nadiren hastada otoimmün hemolitik anemi olduğu halde DAT negatif bulunabilir. *Bu durumda IgG ve C3 dışı antikorlar için (IgA veya IgM gibi) monospesifik ayıraçlar kullanılarak testler yapılabilir.

Tetkik	Açıklama	Özel durumlar
İndirekt Coombs testi	Direkt Coombs testi pozitif çıkan hastanın, serumunda ayrıca serbest otoantikör olup olmadığı indirekt Coombs testiyle aranır.	Tüm otoantikörler eritrositlere bağlı ise test negatif bulunur
Antikör tanımlaması	İndirekt Coombs pozitif olgularda antikörün hangi eritrosit antijenine karşı olduğunu saptamak için yapılır.	*Hastaların otoantikörleri genellikle pan-reaktiftir. Bu nedenle tanımlanamayabilir. *İndirekt Coombs testi negatifse ileri tetkikler gerekebilir (elüsyon)
Soğuk aglütinasyon testi	Soğuk aglütinin hastalığından şüpheleniyorsa, testler soğuk ortamda (+4° ve +220 C) çalışılır.	
Elüsyon + Adsorbsiyon testi	Otoimmün hadiseye ayrıca alloantikörler de eşlik ediyorsa (%32 oranda görülür), bu alloantikörleri saptamak için yapılır.	Özelleşmiş laboratuvarlarda yapılır.

Hastada OİHA olduğu halde, DAT'ın negatif olduğu durumlar:

- Eritrosit başına düşen Ig G molekül sayısının düşüklüğü,
- Otoantikorların Ig A veya M şeklinde olması
- Otoantikorların afinitelerinin düşük olması.

İdyopatik OİHA'yi sekonder nedenlerden ayırmak için yapılacak testler:

- 1. Kollajen doku hastalıklarından ayırmak için:** ANA, Anti DNA, lupus antikoagülanı, antifosfolipid antikorları, C3, C4, CH50
- 2. Kalıtsal immun yetersizliklerden ayırmak için:** Kantitatif IgA, G, M, C3, C4, CH50, lenfosit alt grup analizi, çift negatif T hücre analizi
- 3. Lenfoproliferatif hastalıklardan ayırmak için:** Lenfosit alt grup analizi, çift negatif T hücre analizi, akciğer grafisi, abdominal ultrasonografi, Gerekirse kemik iliği aspirasyonu incelenmesi
- 4. Enfeksiyonlardan ayırmak için:** Mikrobiyolojik seroloji tetkikleri

TEDAVİ

Hastalığın tedavisi;

- hastalığın şiddeti,
- hastanın yaşı,
- hastanın altta yatan diğer hastalıkları,
- tedaviye bağlı yan etkilerin varlığı ve şiddeti,
- vücudun hastalığı kompanse etme yeteneğine göre ayarlanmalıdır.

Sıcak antikorlu OİHA tedavisi

- a. **Sekonder** (altta yatan bir hastalığa bağlı) ise bu durum tedavi edilmelidir.
- b. **Kortikosteroid tedavisi:** Tedavide ilk seçenektir.
- c. **İmmunsupresif tedavi :** Çocuk ve yetişkin hastalarda immunsupresif tedavi ikinci seçenek olarak kullanılabilir.
- d. **Splenektomi**
- e. **Eritrosit transfüzyonu**
- f. **Diğer immunsupresif tedaviler:**
- g. **İntravenöz immunoglobulin tedavisi:**
- h. **Plazmaferez**
- i. **Hematopoietik kök hücre transplantasyonu**

b. Kortikosteroid tedavisi

- Tedavide ilk seçenektir.
- Prednizolon veya metilprednizolon 1-2 mg/kg/gün dozunda bir veya ikiye bölünerek ağızdan veya parenteral başlanır.
 - İstenen cevap elde edilemezse veya çok ağır anemi mevcutsa steroid dozu arttırılabilir.
- Hemoglobin düzeyi 10 g/dl ulaştığında doz yavaş olarak azaltılır. Genellikle önerilen, dozun 4-6 haftada 0,5 mg/kg/güne düşülmesidir. Bu doza ulaşıldıktan sonra günlük dozun 3-4 ay gibi bir sürede azaltılarak kesilmesi önerilir.

b.Kortikosteroid tedavisi

- Tedavi, hastaya göre 3- 12 ay ya da daha uzun sürebilir.
- Hastanın tedaviye cevabını takip etmek için aralıklı olarak tam kan sayımı, retikülosit ve Coombs testi yapılır.
- Direkt antiglobulin testi negatifleşmeden tedavi kesilmez.
- Steroid tedavisi kesildikten sonra otoimmün hemolitik anemi nüks edebilir. Bu nedenle hastalar tedavi kesildikten sonraki birkaç yıl izlenirler.

c. İmmünsüpresif tedavi

- **Siklosporin:** 5-10 mg/kg/gün PO dozunda ikiye bölünerek başlanır. Siklosporin kan düzeyine göre doz ayarlanır. Standart tedaviye dirençli hastalarda kullanılabilir.
- **Ritüksimab:** 375 mg/m² /hafta İV infüzyon, hastanın cevabına göre 4 hafta uygulanır. Standart tedaviye dirençli hastalarda kullanılabilir

d. Splenektomi

- Hastanın anemisi yüksek doz steroid tedavisine rağmen düzelmiyorsa,
- Aneminin düzelmesine karşın kullanılan steroid dozuna bağlı ağır yan etkiler varsa,
- Sık tekrarlayan ve yüksek doz steroid gerektiren hemoliz mevcutsa splenektomi önerilebilir
- Splenektomi öncesi, hastalar, pnömokok, meningokok ve H. İnfluenza'ya karşı aşılanır.

e.Eritrosit transfüzyonu

- Mümkmn olduğunca transfüzyondan kaçınılmalı. Ancak, hastanın hemoglobini kritik düzeye düştüğünde, tıbbi tedaviye cevap beklenirken hayat kurtarıcı olarak verilebilir

f. Diğer immunsupresif tedaviler

- **Danazol:** 50-800 mg/gün dozunda ağızdan verilebilir.
- **Siklofosamid:** 50-100 mg/gün ağızdan, her 3-4 haftada bir olacak şekilde verilebilir.
- **Azatiyoprin:** 25-200 mg/gün dozunda ağızdan verilir.
- **Mikofenolat mofetil (MMF):** 30-40 mg/kg/gün dozunda ikiye bölünerek ağızdan, Standart tedaviye dirençli hastalarda kullanılabilir.
- **Vinkristin:** 1 mg/m² dozunda İV haftada bir verilebilir.

h. Plazmaferez

- Verilen tedavilere cevap vermeyen hastalarda denenebilir.

i. Hematopoietik kök hücre transplantasyonu

- Tedaviye cevap vermeyen hastalar bu tedavi için değerlendirilir

Soğuk antikorlu otoimmün hemolitik anemi tedavisi

Tedavi	Açıklama	Özel durumlar
Nedene yönelik tedavi	Altta yatan hastalığın tedavisi	Örnek; enfeksiyon, lenfoproliferatif hastalık
Hastanın sıcak ortamlarda tutulması ve/veya hastanın ısıtılması	Özellikle hafif bir hemoliz varsa tek başına yeterli olur	
İmmünesupresif tedavi	Siklofosfamid 100-150 mg/gün dozunda verilir. Klorambusil 2-4 mg/gün dozunda verilir. Rituksimab 375 mg/ m ² /hafta İV infüzyon, 4 hafta uygulanabilir.	
Plazmaferez	İmmünesupresif tedaviye ek olarak yapılabilir.	Bu hastalarda, plazmaferez yapılırken, kanın ısısının düşürülmemesine dikkat edilir
Transfüzyon desteği	Verilecek kan ile ilgili tüm testler 37°C'de yapılır. Uygunluk testleriyle saptanan en uygun kan verilir.	Kan verilirken, kanı 37°C'de tutabilecek bir ısıtıcı kullanılması önerilir.

İlacı bağlı otoimmün hemolitik anemi

- Her ilacın hemoliz yapma potansiyeli vardır.
- Bu duruma sebep olan ilacın bulunması ve kesilmesi tedavinin temelini oluşturur.

Otoimmün hemolitik anemiye neden olan ilaçlar:

Penisillin G	Eritromisin	D-Metildepo	Streptomisin	Seftriakson	Metotreksat	Metisilin	Sefotaksim
Dlietilstilbestero	Fenasetin	Rifampin	Seftazidim	Sefoksitin	Diklofenak	Sefaloridin	Suramin
Omeprazol	p-aminosalisilik asid	Sefotetan	İzoniazid	Levodopa	Mefenamik asid	Sulindak	Tiopental sodyum
Alfa-interferon	Amfoterisin B	5-florourasil	Probenesid	Ampisilin	Hidralazin	Prokainamid	Metadon
Doksepin	Karbenisilin	Hidrokloratiiazid	Kinidin	Karbimazol	İbuprofen	Tiazidler	Triamteren
Asetaminofen	İnsulin	Karboplatin	Kinin	Nalidiksik asid	Mesantoin	Klorambusil	Melfalanzin
Aminopirin	Ranitidin	Tiorida Stibofen	Sisplatin Nafsilin	Klorpropam	Sefalotin	Teniposid	Sulfonilüre türevleri

IV. Kronik hemolizi olan hastalar:

- Folik asit desteđine ihtiyaç duyulur.
- Aralıklı olarak demir eksikliği anemisi açısından da takip edilirler

Sonuç

- Anemi birçok nedenden kaynaklanabilir ve bu nedenler çocukluk çağında yenidoğan doneminden itibaren yaša göre farklılık gösterir. Hastaların ilk yaklaşımda ayrıntılı öykü ve fizik muayene ile değerlendirilmesi çok önemlidir.
- Anemisi olan her hastada ilk aşamada istenmesi gereken tetkikler; tam kan sayımı, retikulosit ve periferik yayma incelemesidir. yku, fizik muayene ve elde edilen laboratuvar verileri ile kesin tanı için daha ileri tetkikler istenir.

Kaynaklar:

Olgu sunumları ile çocuk hastalıkları , Anemisi olan hastaya yaklaşım , Prof.Dr.Salih Kavukçu.Syf 839
Otoimmün hemolitik anemi tanı ve tedavi kılavuzu,VII.Bölüm ,Türk Hematoloji Derneği

Dinlediđiniz için teŖekkürler