

Mikroskobik Tehditler, Makroskobik Sonuçlar: İnvazif Fungal İnfeksiyonların Klinik Yönetimi

Kriptokokkoz

Dr. Öğr. Üyesi Aysun BENLİ

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Olgu

- 43 yaşında kadın
- Otoimmün hepatite sekonder dekompanse siroz
- 5 yıldır takrolimus + prednizolon (2 x 5 mg)

Şikayeti

- Şiddetli baş ağrısı
- Denge bozukluğu (son 1 ay)
- Konuşmada bozulma (son 1 ay, giderek kötüleşen)

Hikayesi

- Ev hanımı, Tunceli'li, İstanbul-Alibeyköy'de yaşıyor
- Evli, 1 çocuk
- Seyahat öyküsü yok
- Taze peynir - pastörize edilmemiş süt tüketimi yok
- Tüberküloz geçirme öyküsü yok, ailede yok
- **2 ay önce ÜSYİ** geçirmiş, yakın zamanda hastane yatışı yok

Fizik Muayene Bulguları

- Ateş: 36.5°C
- Nabız:80/dakika
- Tansiyon: 130/80 mmHg
- **Konfüzyon**
- **Dizartri**
- **Ataksik yürüme**
- **Ense sertliği**

Geliş Laboratuvar Bulguları

- Lökosit: **16950 hc/μL**
- Nötrofil: **11620 hc/μL**
- Lenfosit: 3010 hc/μL
- Trombosit: 264000 hc/μL
- CRP: **33 mg/L**
- GFR: **37**
- AST: 28 U/L
- ALT: 34 U/L

Hepatik ensefalopati? MSS infeksiyonu?

LP yapılmasına karar verildi

BOS Bulguları

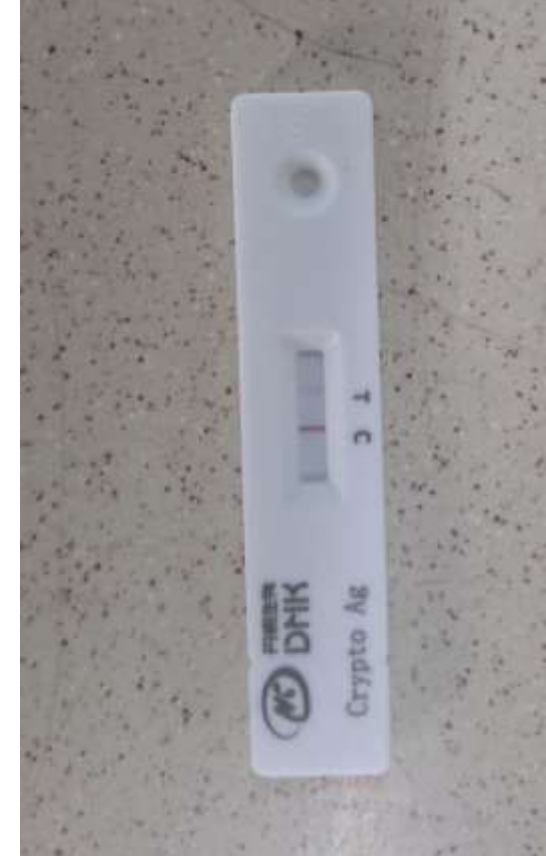
- Hücree sayımı: **263 lenfosit/mm³**
- BOS/kan glukozu: **27/118 mg/dL**
- BOS proteini: **1.9 g/L**
- BOS laktatı: **4.65 mmol/L**



BOS Bulguları

- Çini mürekkebi: **kapsüllü maya**
- Gram boyama :
tomurcuklanan maya
- Kriptokok antijeni: **pozitif**
- BOS kültüründe üreme olmadı

→ *Kriptokok meningoensefaliti*



Radyolojik Bulgular

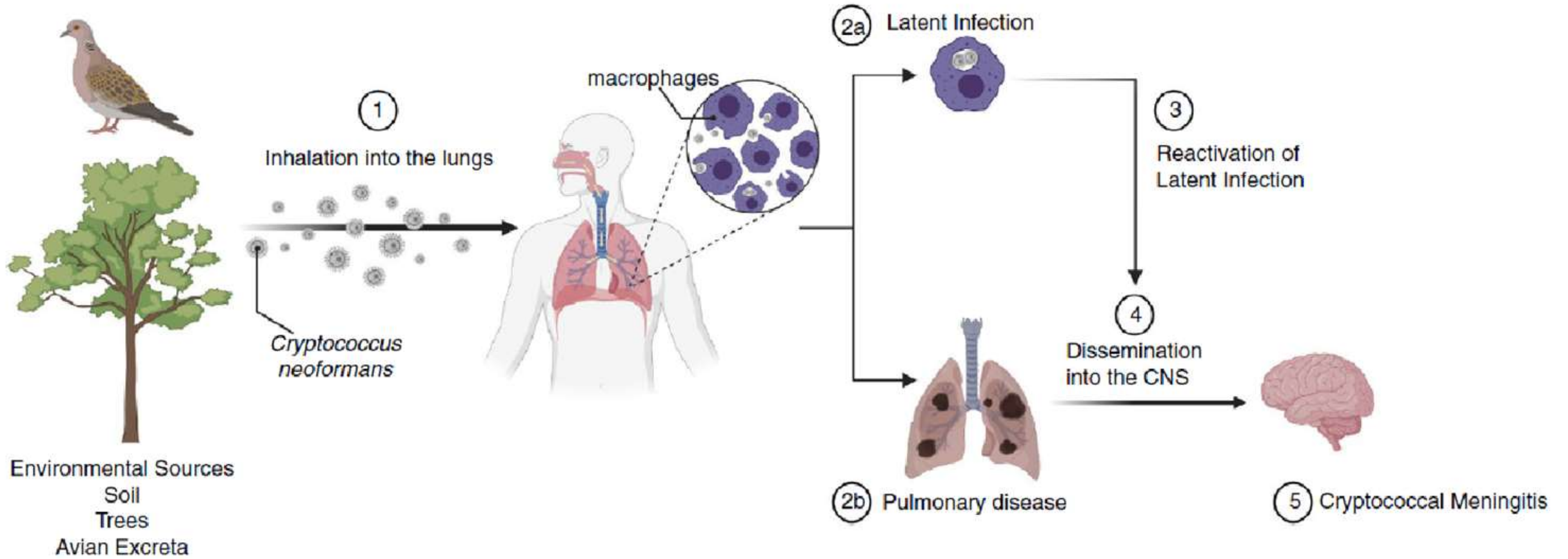
Toraks BT:

Parankim tutulumu yok,
efüzyon yok, patolojik
LAP yok

Kontrastlı kraniyal MR:

Posterior fossada
leptomeningeal
kontrast tutulumu



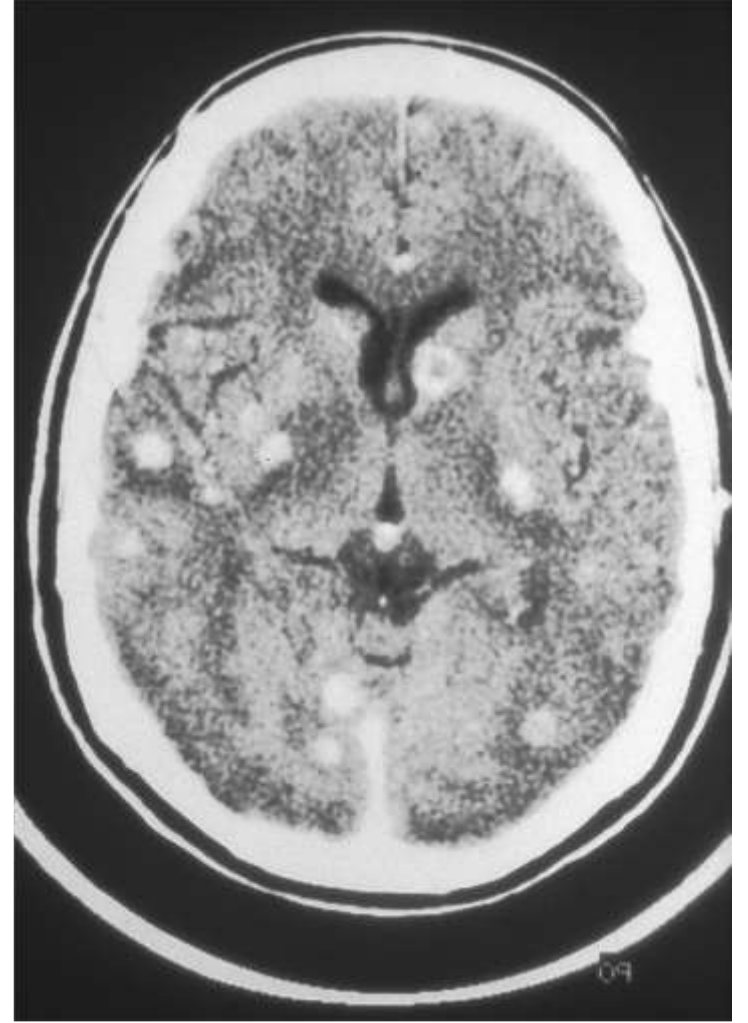


Etken çevrede bulunan basidiosporların ve maya hücrelerinin inhalasyonuyla bulaşır

- Elimine edilir
- Latent kalır
- Pulmoner infeksiyona yol açar
- Disemine infeksiyona yol açar (tipik olarak MSS tutulumu)

Patogenez

- **MSS'ye tropizm nedenleri:**
 - BOS'un uygun bir üreme ortamı olması
 - Serumda kriptokok üremesini inhibe eden faktörlerin (kompleman yolağı) BOS'da az olması ya da hiç olmaması
 - Dopaminin kriptokok virulans faktörlerinden biri olan melanin üretimi için substrat oluşturması



Virulans faktörleri: Kapsül, melanin, yüksek sıcaklıkta üreme, üreaz, fosfolipaz

Epidemiyoloji - Risk Faktörleri

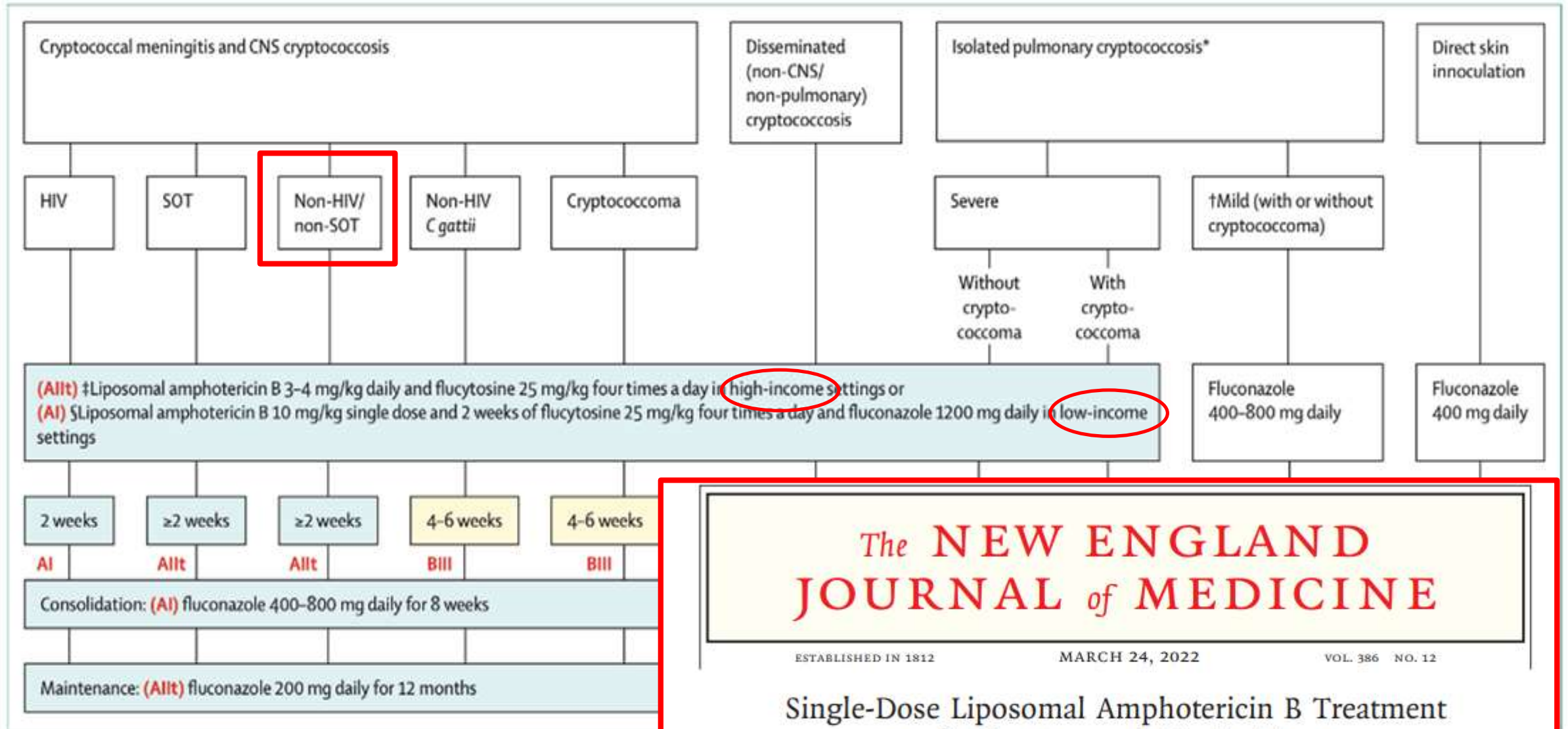
HIV infeksiyonu	CD4+ lenfopenisi
Tranplantasyon	Periton diyalizi
Lenfoproliferatif hastalıklar	SLE
Sarkoidoz	Monoklonal antikörler (İnfliksımab, etanersept, adalimumab ,alemtuzumab)
Kortikosteroid tedavisi	GM-CSF'ye karşı antikörler
Siroz	Tirozin kinaz inhibitörleri (İbrutinib)
Hiper-IgM ve Hiper-IgE sendromu	Diabetes mellitus

** Perfect JR, Mandell. 2020; 3148-65.*

Tedavi

- Hastaya rehberlere uygun indüksiyon tedavisi başlandı
 - Liposomal Amfoterisin B (L-AMP-B): 4 mg/kg/gün İV
 - Flukonazol (FLU): 800 mg/gün İV
- Flusitozin erişiminin olmaması ülkemizde sorun

ASM/ECMM/ISHAM Global Guideline for the Diagnosis and Management of Cryptococcosis, 2024



The **NEW ENGLAND**
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 MARCH 24, 2022 VOL. 386 NO. 12

Single-Dose Liposomal Amphotericin B Treatment
for Cryptococcal Meningitis

Antifungal availability

All available	*Liposomal amphotericin B 3-4 mg/kg daily and flucytosine 25 mg/kg four times a day for 2 weeks AIII		†Single dose 10 mg/kg liposomal amphotericin B with 14 days of flucytosine 25 mg/kg four times a day and fluconazole 1200 mg daily AI
No liposomal amphotericin B available	Amphotericin B lipid complex 5 mg/kg daily and flucytosine 25 mg/kg four times a day for 2 weeks BII		
No liposomal amphotericin B or amphotericin B lipid complex available	‡Amphotericin B 0.7-1 mg/kg daily and flucytosine 25 mg/kg four times a day for 2 weeks BI	‡Amphotericin B 1 mg/kg daily and flucytosine 25 mg/kg four times a day for one week, followed by fluconazole 1200 mg for one week BI	
No flucytosine available	Liposomal amphotericin B 3-4 mg/kg daily and §fluconazole 800-1200 mg daily for 2 weeks BIII	Amphotericin B lipid complex 5 mg/kg daily and §fluconazole 800-1200 mg daily for 2 weeks BIII	†Amphotericin B 0.7-1 mg/kg daily and §fluconazole 800-1200 mg daily for 2 weeks BI
No ¶polyene antimycotic available	Flucytosine 25 mg/kg four times a day and §fluconazole 800-1200 mg daily for 2 weeks BI		
Only fluconazole available	§Fluconazole 800-1200 mg daily for 2 weeks CI		

Grades of recommendation

- A. Strongly recommended
- B. Moderately recommended
- C. Marginally recommended

	Tedavi	Süre
MSS, İndüksiyon	Liposomal amfoterisin B (L-AMP-B) (3–4 mg/kg/gün) veya AMB lipid kompleks (5 mg/kg/gün) veya AMB deoksikolat (0.7–1.0 mg/kg/gün) + Flusitozin (100 mg/kg/gün), 4 eşit dozda veya Flukonazol (FLU) 800-1200 mg/gün	en az 2 hafta (<i>nörolojik komplikasyon halinde 6 haftaya uzatılabilir</i>)
MSS, Konsolidasyon	FLU günlük 400 mg/gün veya <i>(indüksiyonda FLU kullanıldıysa günlük doz 800 mg)</i> İtrakonazol 200 mg iki kere/gün	en az 8 hafta
MSS, İdame	FLU 200 mg/gün	6-12 ay
MSS dışı tutulum	sadece FLU 400 mg/gün	6-12 ay
Pulmoner kriptokokoz <i>(bağıışıklığı baskılanmamış konak)</i>	FLU'un bulunmadığı ya da kontrendike olduğu durumlarda vorikonazol (200 mg iki kere/gün), itrakonazol (200 mg/gün) veya posakonazol (400 mg iki kere/gün)	6-12 ay
Şiddetli pulmoner tutulum ve disemine hastalık <i>(en az iki farklı bölge tutulumu ya da kriptokok antijeni $\geq 1/512$)</i>	Tedavi yaklaşımı MSS tutulumunda olduğu gibi	

Takip

- **3.gün:**

- Ataksi artışı
- Horizontal nistagmus
- Dizartri kötüleşmesi

- **5.gün:**

- Nöbet
- Papilödem (evre 1)
- Ateş (38°C)
- Baş ağrısında artış
- Konfüzyonda kötüleşme

Erken dönemde kötüleşme

- İnfeksiyon progresyonu mu?
- KIBAS mı?

5.Gün Laboratuvar Bulguları

- Lökosit: **18470 hc/ μ L**
- Nötrofil: **12650 hc/ μ L**
- Lenfosit: 2820 hc/ μ L
- Trombosit: 188000 hc/ μ L
- CRP: **63 mg/L**
- GFR: **35**
- AST: 24 U/L
- ALT: 29 U/L
- BOS basıncı: **30 cm H2O**
- Hücre sayımı: **220 lenfosit, 59 nötrofil/mm³**
- BOS/kan glukozu: **45/118 mg/dL**
- BOS proteini: **2.67 g/L**
- BOS laktatı: **3.81 mmol/L**
- BOS Çini mürekkebi: **Pozitif**
- BOS kriptokok antijeni: **Pozitif**
- BOS kültürü: **MRKNS**

Takip

- **8-13. günler:**
 - Günlük boşaltıcı LP (15-20 cc)
 - 6 gün intratekal L-AMP-B
 - *2 cc L-AMP-B (10 mg) + 3 cc %5 dekstroz*
- Bu hastada hızlı klinik kötüleşme nedeniyle agresif yaklaşımı tercih ettik
 - Seri LP ve intratekal tedavi
 - 4 gün boyunca 4 x 4 mg İV deksametazon
 - Antiepileptik tedavi
 - Nozokomiyal menenjit için İV Vankomisin

	BOS hücre sayımı (hücre/mm ³)	BOS/Kan glukozu (mg/dL)	BOS proteini (g/L)	BOS laktatı (mmol/L)	BOS kriptokok antijeni	BOS Çini mürekkebi boyaması
1.gün	263 lenfosit	27/118	1.9	4.65	Pozitif	Pozitif
5.gün	220 lenfosit, 59 PNL	45/118	2.67	3.81	Pozitif	Pozitif
Seri LP + İntratekal L-AMP-B + İV deksametazon						
13.gün	116 lenfosit, 136 PNL	55/151	0.65	6	Pozitif	Negatif
28.gün	34 lenfosit, 54 PNL	27/150	1.8	6.85	Pozitif	Negatif

İntratekal Tedavi Sonrası (15. gün)

Çini mürekkebi ile boyamada maya görülmedi

- Hastanın ateşi geriledi, baş ağrısı azaldı, konfüze hali toparladı, konuşması daha akıcı hale geldi
- İV L-AMP-B, FLU ve vankomisin tedavisine devam edildi

Kriptokok Meningoensefaliti ve KİBAS

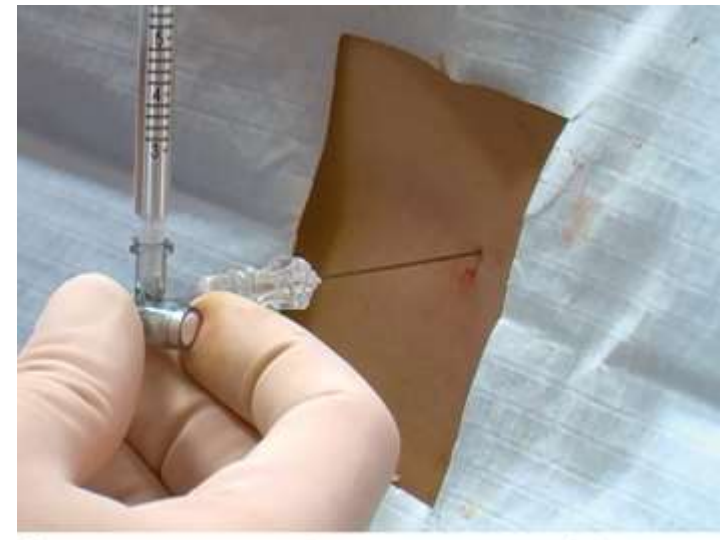
- Araknoid granülasyonlarda bulunan organizma miktarı ve kapsülün (polisakkarid) boyutuyla ilişkilidir
- Buradaki kümelenme, BOS akışını engeller, emilim azalır bu da KİBAS ile sonuçlanır
- **Mortalite ve nörolojik sekel oranı yüksektir**

- **Klinik belirtiler:**
 - Şiddetli baş ağrısı
 - Bulantı (\pm kusma)
 - Görme-işitme problemleri
- **Bulgular:**
 - Konfüzyon
 - Papilödem
 - Nöbet
 - Kraniyal sinir felçleri
 - Diğer fokal nörolojik defisitler

KİBAS yönetimi

- **IDSA ,Güney Afrika ve WHO Rehberleri'ne göre konsensus önerileri**

- Başlangıç açılış BOS basıncı >25 cm H₂O ise, <20 cm H₂O'ya normalleşene kadar BOS'u boşaltılmalı
- Açılış BOS basıncı ölçülemiyorsa, semptom ve bulgular tamamen geçinceye kadar günlük 20-25 ml BOS boşatılması önerilir
- KİBAS tedavisinde mannitol, asetazolamid ve kortikosteroid kullanılmamalı
- Tekrarlayan LP'yi tolere edemeyenlerde EVD ile drenaj, VP şant, endoskopik üçüncü ventrikülostomi uygulanabilir



Southern African HIV Clinicians Society guideline for the prevention, diagnosis and management of cryptococcal disease among HIV-infected persons: 2019 update



- Manometrenin olmadığı durumlarda, yüksek BOS basıncını (> 25 cm H₂O) düşündüren durumlar:
 - 22 gauge spinal iğne kullanılarak **60 saniyede ≥ 40 damla serbest akışlı BOS** elde edilmesi
 - LP iğnesinden **güçlü bir BOS fışkırması**
- **Intravenöz hat setleri** açılış basıncını cm H₂O cinsinden tahmin etmek için kullanılabilir, ancak bu setler **açılış basıncını genelde düşük tahmin eder**

Intratekal (IT) tedavi →

- İV L-AMP-B'nin BOS penetrasyonu zayıf
- Boşaltıcı LP'nin yanı sıra intratekal antifungaller de kullanılabilir
 - IT olarak AMP-B deoksikolat formu irritan
 - **IT L-AMP-B daha güvenilir**

Hangi durumlarda?

- Klinik kötüleşme
- Sistemik tedaviye yanıtızsızlık
- Persistan fungal yük
- KİBAS kontrol edilemiyorsa

Intratekal tedavi - L-AMP-B

- Standart bir yaklaşım değil, ancak şu şekilde uygulanabilir:
 - En az 15-20 ml BOS boşaltılır
 - **2 ml L-AMP-B (10 mg)** hazırlanır
 - **3 ml %5 dekstroz** ile sulandırılıp, 5 ml'lik solüsyon elde edilir
 - 2 dakika içinde yavaş infüze edilir
 - Hastanın 1 saat supin pozisyonda yatması istenir
- Nörotoksisite ve nozokomiyal menenjit açısından dikkatli olunmalı !!

Short-Course Induction Treatment with Intrathecal Amphotericin B Lipid Emulsion for HIV Infected Patients with Cryptococcal Meningitis

Gerardo Alvarez-Uria,¹ Manoranjan Midde,¹ Raghavakalyan Pakam,¹
Pradeep Sukumar Yalla,¹ Praveen Kumar Naik,¹ and Raghuprakash Reddy²

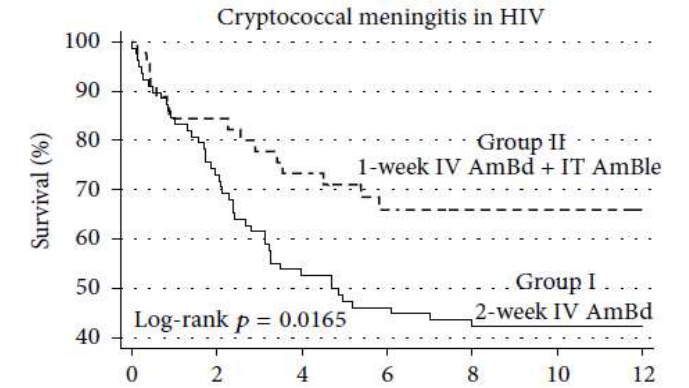
J Trop Med. 2015;2015:864271

- **Amaç:** Kısa süreli IV tedavi mümkün mü?
- **Grup 1:** 2 hf İV AMPd (78 hasta, mortalite %57)
- **Grup 2:** 1 hf İV AMBd + IT AMP-B lipid emülsiyon (45 hasta, mortalite %33)
- IT tedavi verilen grupta ölüm riski %60 daha düşük
- IT tedavi yüksek BOS ilaç düzeyi, daha hızlı fungal klirens, eş zamanlı basınç azaltıcı tedavi
- **SONUÇ: Sağkalım artışı**

TABLE 2: Univariate and multivariate analysis of factors associated with mortality using Cox proportional hazard methods.

	Hazard ratio	Adjusted hazard ratio
Female	0.794 (0.442–1.424)	0.800 (0.431–1.484)
AMS or seizures	2.337* (1.394–3.918)	1.716 (0.982–2.998)
CD4 count (cells/mcl)		
0–25	1 (reference)	1 (reference)
26–50	1.115 (0.551–2.255)	0.875 (0.405–1.892)
51–100	0.903 (0.395–2.064)	1.116 (0.476–2.614)
>100	1.020 (0.522–1.993)	0.970 (0.487–1.934)
On ART	0.896 (0.54–1.486)	1.012 (0.588–1.739)
Age (years)	1.015 (0.989–1.043)	1.013 (0.985–1.042)
WBC (cells/nL)	1.097* (1.054–1.143)	1.147* (1.092–1.204)
Haemoglobin (g/dL)	0.922 (0.820–1.036)	0.860* (0.758–0.976)
CSF WC (cells/mL)	0.995* (0.991–0.999)	0.995* (0.992–0.999)
Treatment		
Standard	1 (reference)	1 (reference)
Short I.T. course	0.496* (0.276–0.890)	0.403* (0.215–0.756)

* P value < 0.05. AMS: altered mental status; ART: antiretroviral therapy; CSF WC: cerebrospinal fluid white cells; I.T.: intrathecal; Rx: treatment; WBC: white blood cells.



	Number at risk						
Weeks	0	2	4	6	8	10	12
Group I	78	57	41	36	34	33	33
Group II	45	38	33	26	24	24	22

FIGURE 1: Kaplan-Meier survival estimates by treatment group. IV AmBd, intravenous amphotericin B deoxycholate. IT AmBle, intrathecal amphotericin B lipid emulsion.

Yeniden Kötüleşme (28.gün)

Baş ağrısı

Dengesiz yürüme

Konfüzyon

Konuşmada bozulma ve
yavaşlama

Kontrastlı kranial MR'da
FLAIR sekansda ventriküler
sistem ve serebellar
bölgede **kontrastlanma**



	BOS hücre sayımı (hücre/mm³)	BOS/Kan glukozu (mg/dL)	BOS proteini (g/L)	BOS laktatı (mmol/L)	BOS kriptokok antijeni	BOS Çini mürekkebi boyaması
1.gün	263 lenfosit	27/118	1.9	4.65	Pozitif	Pozitif
5.gün	220 lenfosit, 59 PNL	45/118	2.67	3.81	Pozitif	Pozitif
13.gün	116 lenfosit, 136 PNL	55/151	0.65	6	Pozitif	Negatif
28.gün	34 lenfosit, 54 PNL	27/150	1.8	6.85	Pozitif	Negatif

PIIRS düşünülerek 4 x 4 mg İV deksametazon

Post-infeksiyöz İnflamatuar Yanıt Sendromu (PIIRS)

	Post-infeksiyöz İnflamatuar Yanıt Sendromu (PIIRS)
Tanı	Uygun antifungal tedavi sonrası BOS kültüründe negatifleşme + Semptomların başka aktif infeksiyon, malignite veya ilaçlarla açıklanamaması + Ana veya destekleyici kriterlerden <u>en az birinin</u> varlığı
Ana Kriterler	<ul style="list-style-type: none">• Mental durumun / bilişsel becerilerin düzelmemesi veya kötüleşmesi• Görme bozukluğu• İşitmede değişiklik
Destekleyici Kriterler	<ul style="list-style-type: none">• BOS'ta artmış lökosit ve protein, azalmış glukoz• Artmış inflamatuvar belirteçler: <i>IL-6, çözünür CD25</i>• Artmış aktive immün hücreler: <i>HLADR+ CD4, HLADR+ CD8, NK hücreleri, monositler</i>• Beyin MRG (post-kontrast FLAIR) anormallikleri: <i>leptomeningeal tutulum, koroidit, ependimit, parankimal lezyonlar, hidrocefali</i>

Post-infeksiyöz İnflamatuvar Yanıt Sendromu (PIIRS)

- İmmün restorasyon sonrası oluşan HIV-IRIS'in aksine, PIIRS, tedavi sırasında salınan persistan **mantar antijenlerine** bir yanıttır
- PIIRS sırasında, interferon (IFN)- γ ve interlökin (IL)-6'yı içeren proinflamatuvar sitokin yanıtı, T-helper hücrelerini uyararak immün aracılı konak hasarına yol açar
Orta düzeyde kronikleşen bir sitokin yanıtı vardır
Steroidle uzun süreli tedavi
- Akson hasarının bir biyobelirteci olan **nörofilament hafif zincir** düzeylerinin, PIIRS'de **önemli ölçüde yüksek olduğu** bulunmuştur; bu da patojenik bir bağışıklık tepkisinin göstergesidir

Outcomes in Previously Healthy Cryptococcal Meningoencephalitis Patients Treated With Pulse Taper Corticosteroids for Post-infectious Inflammatory Syndrome

Seher Anjum,¹ Owen Dean,¹ Peter Kosa,¹ M. Teresa Magone,² Kelly A. King,³ Edmond Fitzgibbon,² H. Jeff Kim,³ Chris Zalewski,³ Elizabeth Murphy,² Bridgette Jeanne Billioux,⁴ Jennifer Chisholm,³ Carmen C. Brewer,³ Chantal Krieger,² Waleed Elsegeiny,¹ Terri L. Scott,¹ Jing Wang,⁹ Sally Hunsberger,⁵ John E. Bennett,¹ Avindra Nath,⁴ Kieren A. Marr,⁶ Bibiana Bielekova,¹ David Wendler,⁷ Dima A. Hammoud,⁸ and Peter Williamson¹

Daha önceden sağlıklı ve antifungal tedavi sonrası PIIRS gelişen 15 hastada **pulse ve taper kortikosteroid tedavisi nörolojik, oftalmolojik ve laboratuvar parametrelerinde iyileşme sağlamış**

Corticosteroid Therapy and Long-Term Outcomes of Post-Infectious Inflammatory Syndrome in Non-HIV Immunosuppressed Cryptococcal Meningitis: A Multicenter Case Series

Yuya Ito,¹ Tracey-Ann Hoeltermann,¹ Seher Anjum,¹ Londyn Robinson,² Jessica S. Little,^{3,4} Michael Kiritsy,⁵ Julie M. Steinbrink,⁵ Andrea Finocchi,^{6,7} Lorne W. Walker,⁸ Robin K. Avery,⁹ Shmuel Shoham,⁹ Omer E. Beard,¹⁰ Song C. Ong,¹¹ Cornelius N. Van Dam,¹² Ina Stej Ambar Haleem,¹⁴ and Peter R. Williamson¹

Multicenter Study > J Infect Dis. 2026 Feb 18;233(2):e553-e560. doi: 10.1093/infdis/jiaf620.

HIV-negatif, bağışıklığı baskılanmış hastalarda (n=13) gelişen PIIRS durumunda **kortikosteroidler, nörolojik ve inflamatuvar iyileşme sağlar ve kurtarma tedavisi olarak düşünülebilir**

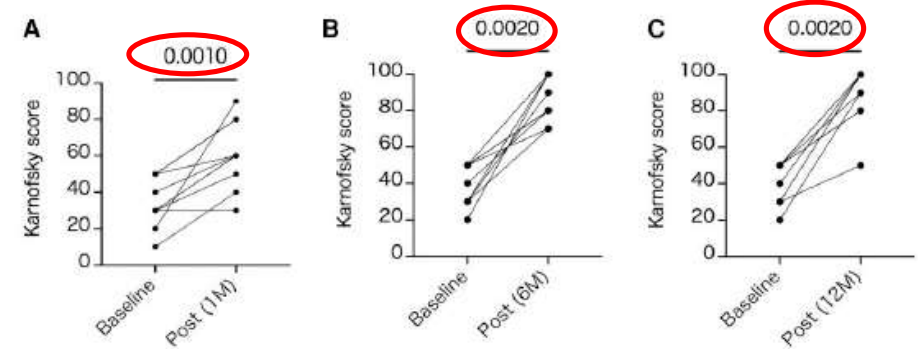


Figure 1. Corticosteroid therapy improves Karnofsky performance scores in patients with cryptococcal PIIRS. Karnofsky scores for the indicated number of patients were obtained at baseline and at A, 1 m (n = 12), B, 6 m (n = 10), and C, 12 m (n = 10) following initiation of corticosteroid therapy. Abbreviations: PIIRS, post-infectious inflammatory response syndrome.

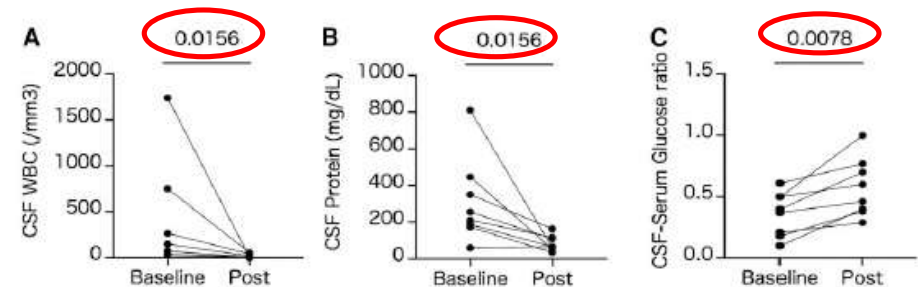


Figure 2. Improvements in CSF parameters are noted at 1 m following corticosteroid therapy. A, CSF WBC (n = 7), B, protein (n = 8), and C, CSF/serum glucose ratio (n = 8). Abbreviations: CSF, cerebrospinal fluid; WBC, white blood cells.

Steroid Tedavisinin Yeri

- Sistemik kortikosteroid **rutin tedavide önerilmemekte;** kriptokok menenjitinde görülen inflamatuvar süreçlerde **hayat kurtaran bir tedavi***
 - Yaşamı tehdit eden nörolojik bozulma varsa derhal başlanmalı
 - BOS mantar kültürü negatif olduğu belgelenmiş ve diğer etyolojiler dışlanmış hastalarda tercihen kullanılması gerekir
 - **Prednizolon 1 mg/kg/gün** veya **eşdeğer dozda deksametazon**, 2-6 hafta boyunca doz azaltılarak kullanılabilir
 - Dozun miktarı, süre ve prednizolon-deksametazon kullanımı daha fazla çalışma gerektiren belirsizlikler

* Perfect JR, Fungal Genet. Biol. 2015;78:49–54
S Afr J HIV Med. 2019;20(1), a1030.

Yatış Sürecinde Gelişen Komplikasyonlar

- Nozokomiyal menenjit (14 gün İV vankomisin)
- Aspirasyon pnömonisi (10 gün İV meropenem)
- Juguler ven trombozu (DMAH)
- GIS kanama
- Konjonktival kanama
- Heparinin indüklediği trombositopeni (HIT)
 - DMAH kesilip fondaparinuxs
- Assit, plevral efüzyon (Parasentez, torasentez)
- Hepatik ensefalopati (Hepa-Merz)
- Akut böbrek yetmezliği
- HSV gingivostomatiti (10 gün İV asiklovir)

Sonuç

- 55 gün İV L-AMP-B (+6 gün intratekal)
- 65 gün İV Flukonazol
- 36 gün sistemik steroid (taper dahil)
- Klinik iyileşme sonrası
 - Flukonazol 400 mg ile taburcu edildi, 5 ay poliklinik takibi sorunsuz devam etti
- Takibinin 6.ayında yaygın ödem, assit ile acile başvurdu, parasentezle 3 L assit boşaltıldı, genel durum bozukluğu hipotansiyonu olan hasta entübe YBÜ takibine alındı ancak hasta ertesi gün siroz komplikasyonları ile kaybedildi



**Take home message*

- KIBAS, kriptokok menenjitinde mortalitenin ana belirleyicisidir
- Seri LP hayat kurtarıcıdır
- Seçilmiş olgularda intratekal tedavi fayda sağlayabilir
- Tedavisi iyi giden, kültür veya boyamaları negatifleşen HIV-dışı hastalarda yeni gelişen nörolojik, nöroradyolojik ve inflamatuvar bulgular PIIRS'i düşündürmeli
- PIIRS'da uzun süreli steroid tedavisi gerekmektedir
- Özellikle HIV-dışı hastalarda kriptokok infeksiyonu zorlayıcı olabilir, yönetimi multidisipliner olmalıdır

TEŞEKKÜRLER..