



Türkiye
ÇOCUK NÖROLOJİSİ
Derneği



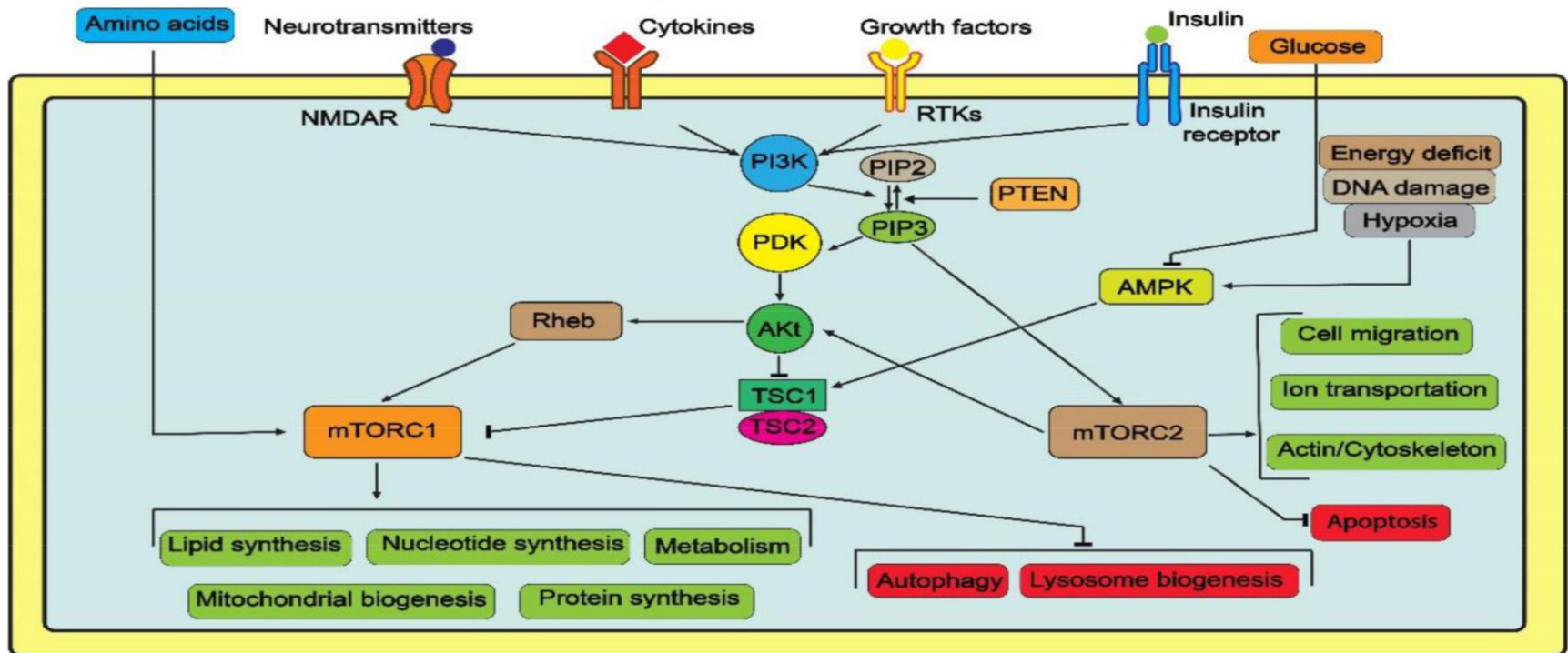
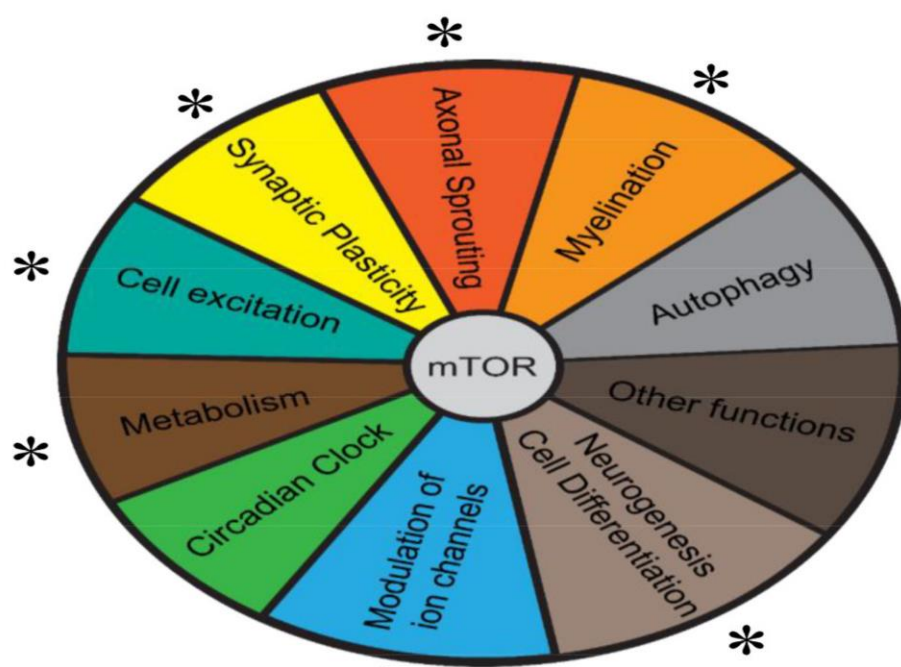
26. Ulusal Çocuk Nörolojisi Kongresi

30 Nisan - 04 Mayıs 2025
Sueno Hotels Deluxe Belek / Antalya



mTORopatilerde Klinik ve Tedavi

Prof. Dr. İlknur Erol



Santral Sinir sistemi ve mTOR yolağı

- mTOR yolunun **hipoaktivasyonu** azalmış hücre **proliferasyonu ve büyümesiyle** mikrosefaliye neden olur
- mTOR yolunun **hiperaktivasyonu** artmış hücre **proliferasyonu ve büyümesiyle** megalensefaliye ve artmış korteks kalınlığına neden olur

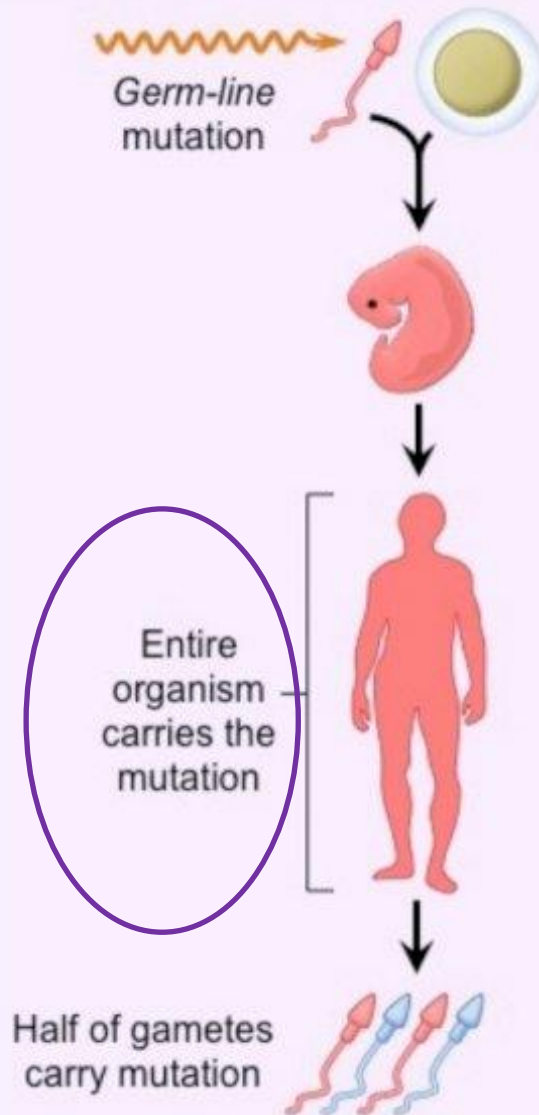
Santral Sinir sistemi ve mTOR yolağı

- mTOR yolunun **hem negatif (işlev kaybı mutasyonları)** (örn. **TSC1/2, DEPDC5, PTEN**) **hem de pozitif (işlev kazanımı mutasyonları)** (örn. **MTOR, AKT, PI3K**) nedeniyle **mTORC1 hiperaktivasyonuna yol açarak hastalıklarla ilişkilendirilmiştir**
- mTOR düzenleyicilerini kodlayıp, hiperaktivasyonuna neden olan genlerdeki mutasyonlar topluca **monogenik mTORopatiler** olarak adlandırılıyor

mTORopatiler

- **Homozigot** (hom) veya **heterozigot** (het)
mTOR yalağı genlerindeki
 - **Germ hattı mutasyonları**
 - **Somatik mutasyonlar**

GERM-LINE MUTATIONS



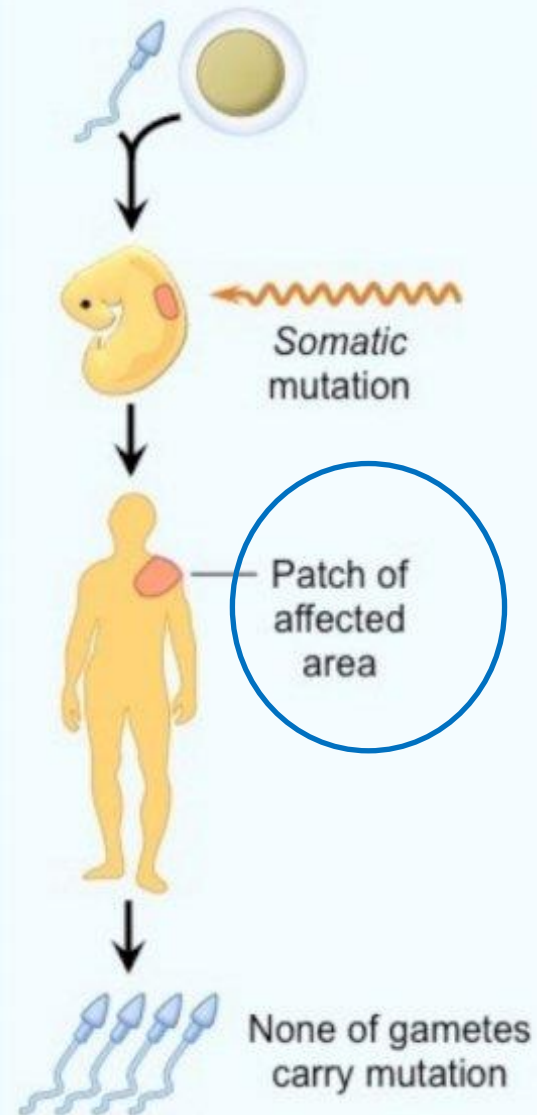
Parental
Gametes

Embryo

Organism

Gametes of
Offspring

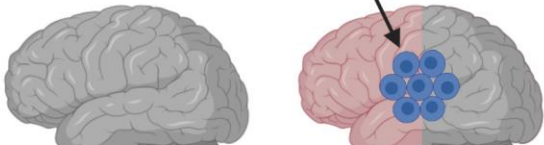
SOMATIC MUTATIONS



Somatic
mutation

Patch of
affected
area

None of gametes
carry mutation

Germline		Germline + Somatic		Somatic	
Intrinsically vulnerable cells, enriched in human development e.g. CLIP cells, oRG 		Somatic mutation Developmental stage Cell type affected 		Somatic mutation Developmental stage Cell type affected 	
Epilepsy e.g. PMSE Epilepsy e.g. TSC		↓ Epilepsy e.g. TSC ↑ Epilepsy e.g. TSC		↓ Epilepsy e.g. TSC, FCD ↑ Epilepsy e.g. TSC, HMEG, DMEG	

mTORopatiler

- mTORopatilerde organ tutulumunun modelini belirleyen mekanizmalar yeterince anlaşılmamıştır
 - **Mutasyon tipi**
 - **Organa özgü gen ifadesi, mTOR kaskadı içindeki hatalı proteinin normal işlevi ve mutagenезin zamanlaması ile ilgili olabilir**

'Brain only' mTORopathies

- GATOR1-related focal epilepsy
- Focal cortical dysplasia type II
- Hemimegalencephaly (somatic)
- Infantile-onset developmental delay

Kortikal gelişimin malformasyonları (MCD)

Epilepsi, DEE

Nörogelişimsel bozukluklar

Multisystem mTORopathies

- Tuberous sclerosis complex (germline and somatic *TSC1* and *TSC2*)
- Smith-Kingsmore syndrome (germline and somatic *MTOR*)^a
 - Dysmorphic facial features, intellectual disability, herniae, hypomelanosis, small thorax
- Polyhydramnios, megalencephaly, and symptomatic epilepsy (germline *STRADA*)^a
 - Polyhydramnios, facial dysmorphism, intellectual disability, skeletal deformity, cardiac anomalies
- Megalencephaly capillary malformation syndrome (germline and somatic *PIK3CA*)^a
 - Cutaneous vascular malformations, intellectual disability, digital abnormalities, cardiac anomalies
- Megalencephaly Polymicrogyria-Polydactyly Hydrocephalus (germline *AKT3* and *PIK3R2*)^a
 - Intellectual disability, postaxial polydactyly, facial dysmorphism

Multisystem mTORopathies

- Proteus syndrome (somatic *AKT1*)^a
 - Patchy or segmental overgrowth and hyperplasia of multiple tissues
- Bannayan–Riley–Ruvalcaba syndrome
 - Childhood onset, macrocephaly
- Cowden syndrome (germline *PTEN*)
 - Adult onset, multiple hamartomas
- CLOVES syndrome (somatic *PIK3CA*)
 - Lipomatous overgrowth, lymphatic malformations
- TBC1D7-related macrocephaly (germline *TBC1D7*)^a
 - Patellar dislocation, osteoarticular anomalies, coeliac disease, intellectual disability

Kortikal gelişimin malformasyonları (MCD)

Epilepsi

Nörogelişimsel bozukluklar

Makrosefali

mTORopatiler

- **Nörolojik bulgular**
 - Kortikal gelişimin malformasyonları (MCD)
 - Epilepsi
 - Nörogelişimsel bozukluklar

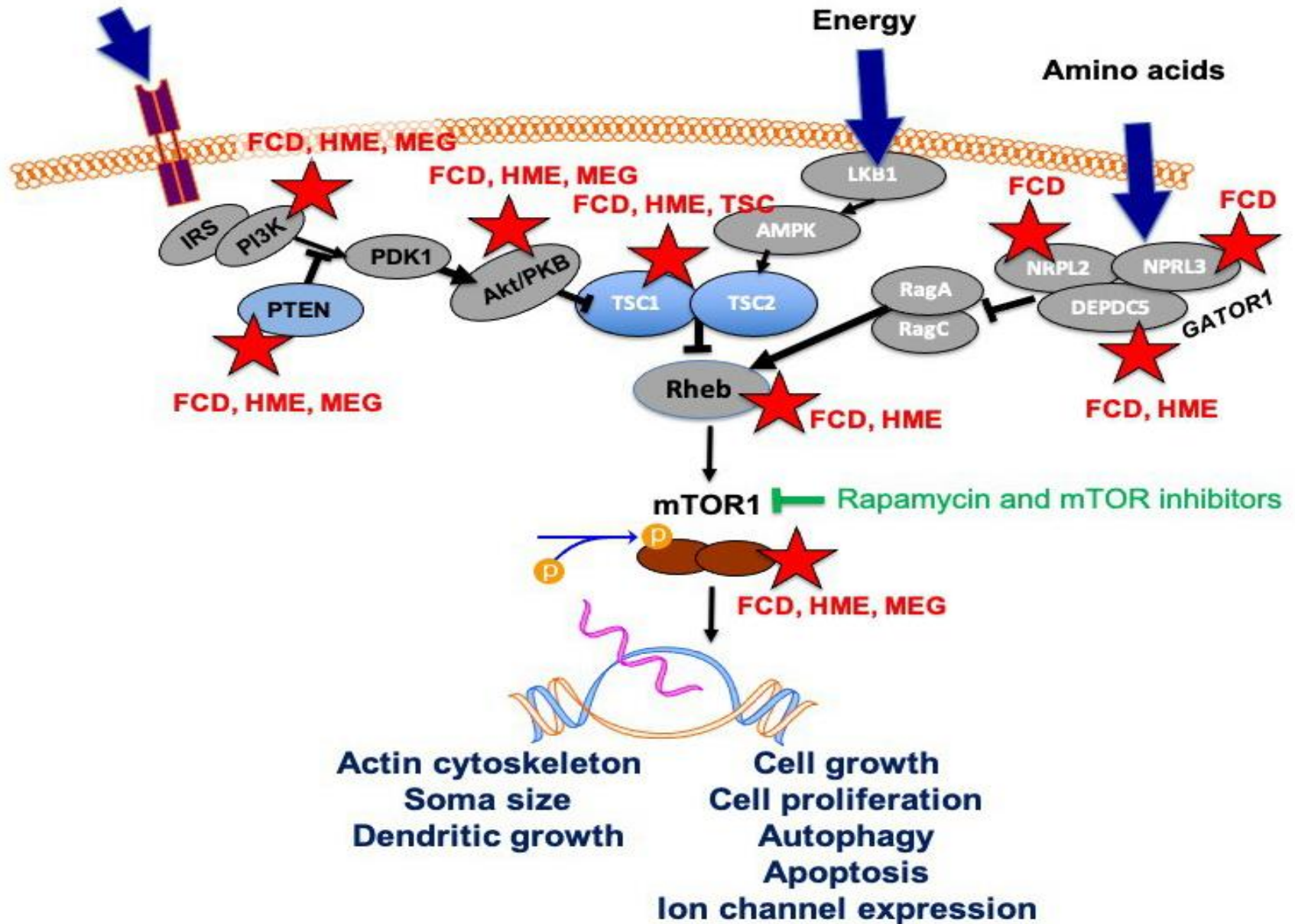
mTORopatiler

- **Kortikal gelişimin malformasyonları (MCD)**

- Germ hattı mutasyonları daha nadirdir
- Erken korteks gelişimi sırasında beyinde, olan **somatik mutasyonlar daha yaygındır**
- **Erken evre progenitördeki mutasyon, hemimegalensefali, geç evre progenitörlerdeki mutasyonlar, FCD'de gibi daha küçük lezyonlarla ilişkili**
- Histopatolojik özellikleri özellikle bozulmuş hücre mimarisi ve balon hücreli veya balon hücresiz dismorfik nöronlar

sınıflandırılmıştır

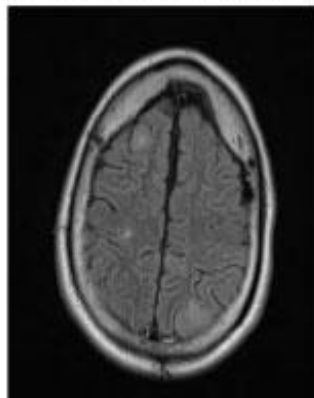
**Hormones
Growth Factors**



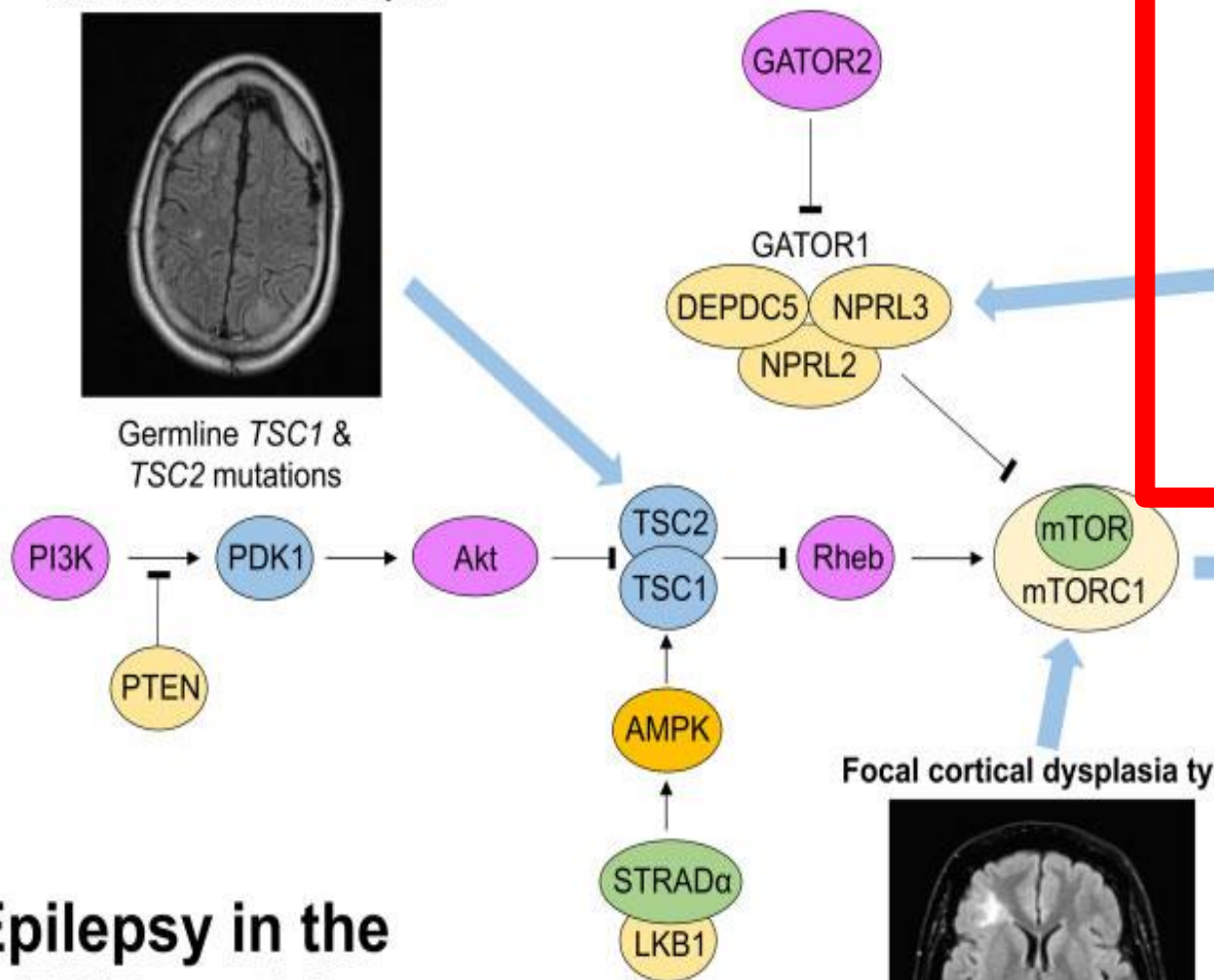
mTORopatiler

- **Nörolojik bulgular**
 - Kortikal gelişimin malformasyonları (MCD)
 - Epilepsi
 - Nörogelişimsel bozukluklar

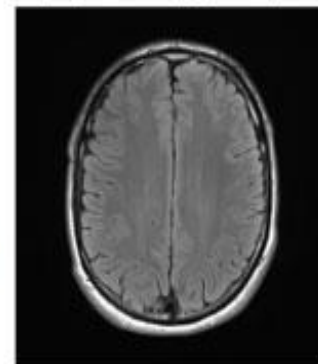
Tuberous sclerosis complex



Germline *TSC1* & *TSC2* mutations



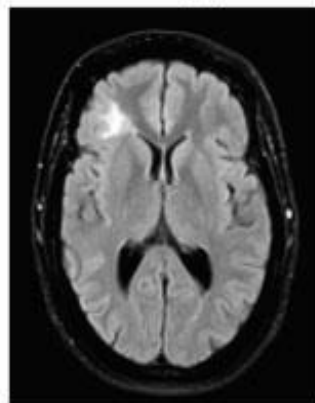
Non-lesional (80%) or focal cortical dysplasia type II (20%)



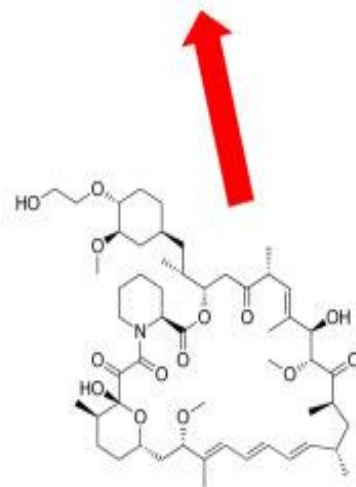
Germline *DEPDC5*, *NPRL2* & *NPRL3* mutations

mTORC1 hyperactivation and drug-resistant epilepsy

Focal cortical dysplasia type II



Somatic *MTOR*, *RHEB*, *AKT3* & *PIK3CA* mutations



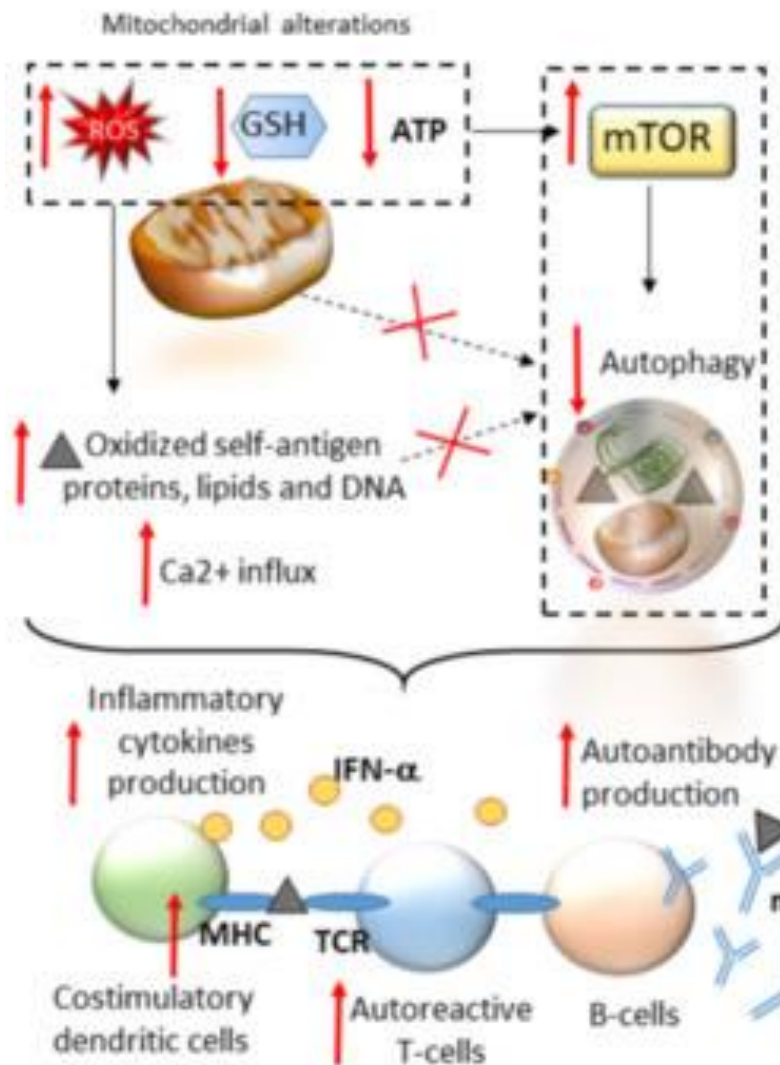
Everolimus

Epilepsy in the mTORopathies: opportunities for precision medicine

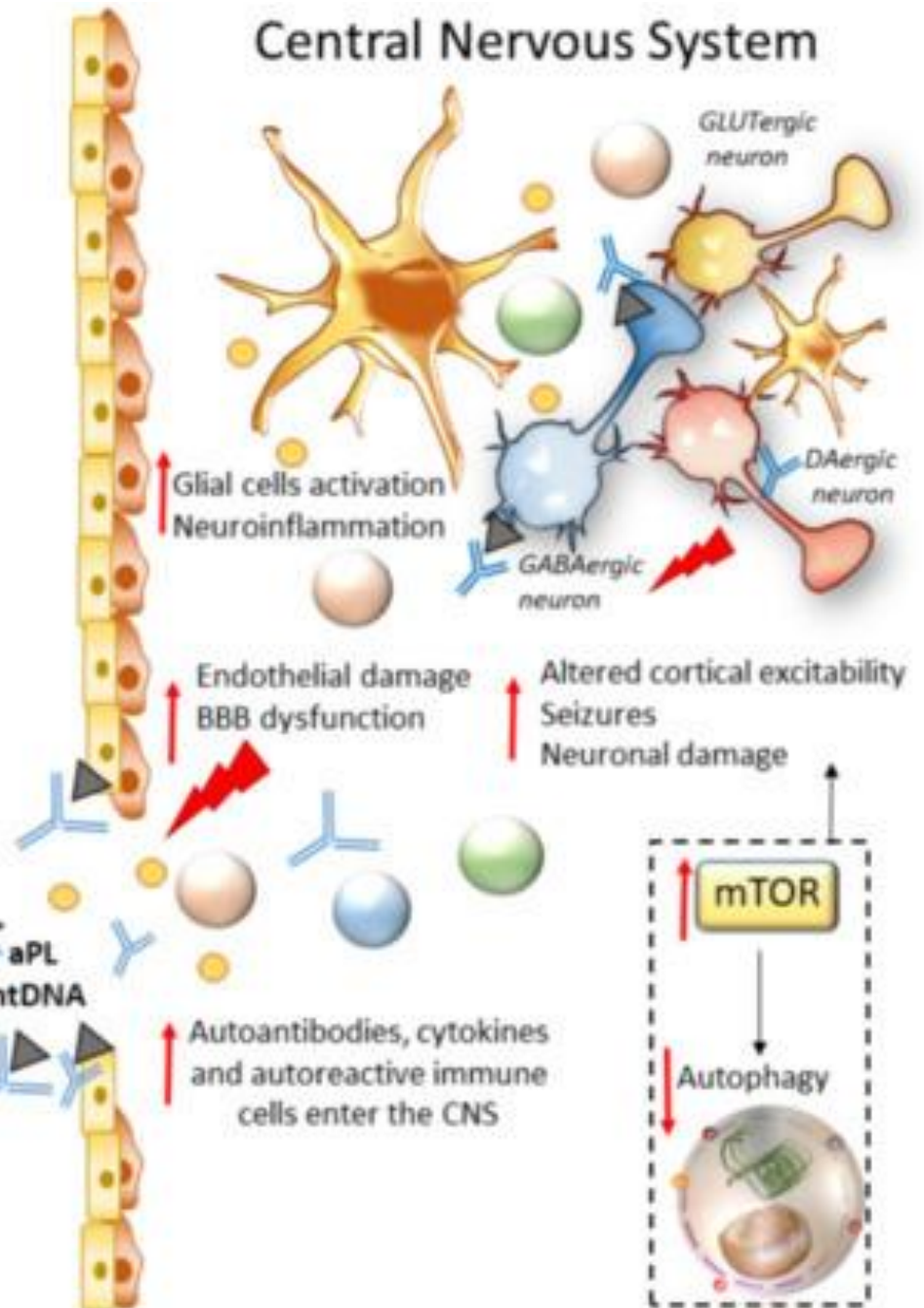
mTORopatiler

- **Lezyonel olmayan epilepsiler**
 - İyon kanalı alt birimi ve nörotransmitter reseptörü veya taşıyıcısının anormal (artmış veya azalmış) ekspresyonu
 - Enflamatuvar mekanizmalar
 - mTOR inhibitörlerinin antiepileptik etki mekanizmaları bilinmemekle birlikte, **kortikosteroidler gibi diğer bağışıklık düzenleyici ilaçlara benzer şekilde, bağışıklık baskılayıcı özelliklerinden kaynaklanıyor olabilir**

Immune periphery



Central Nervous System



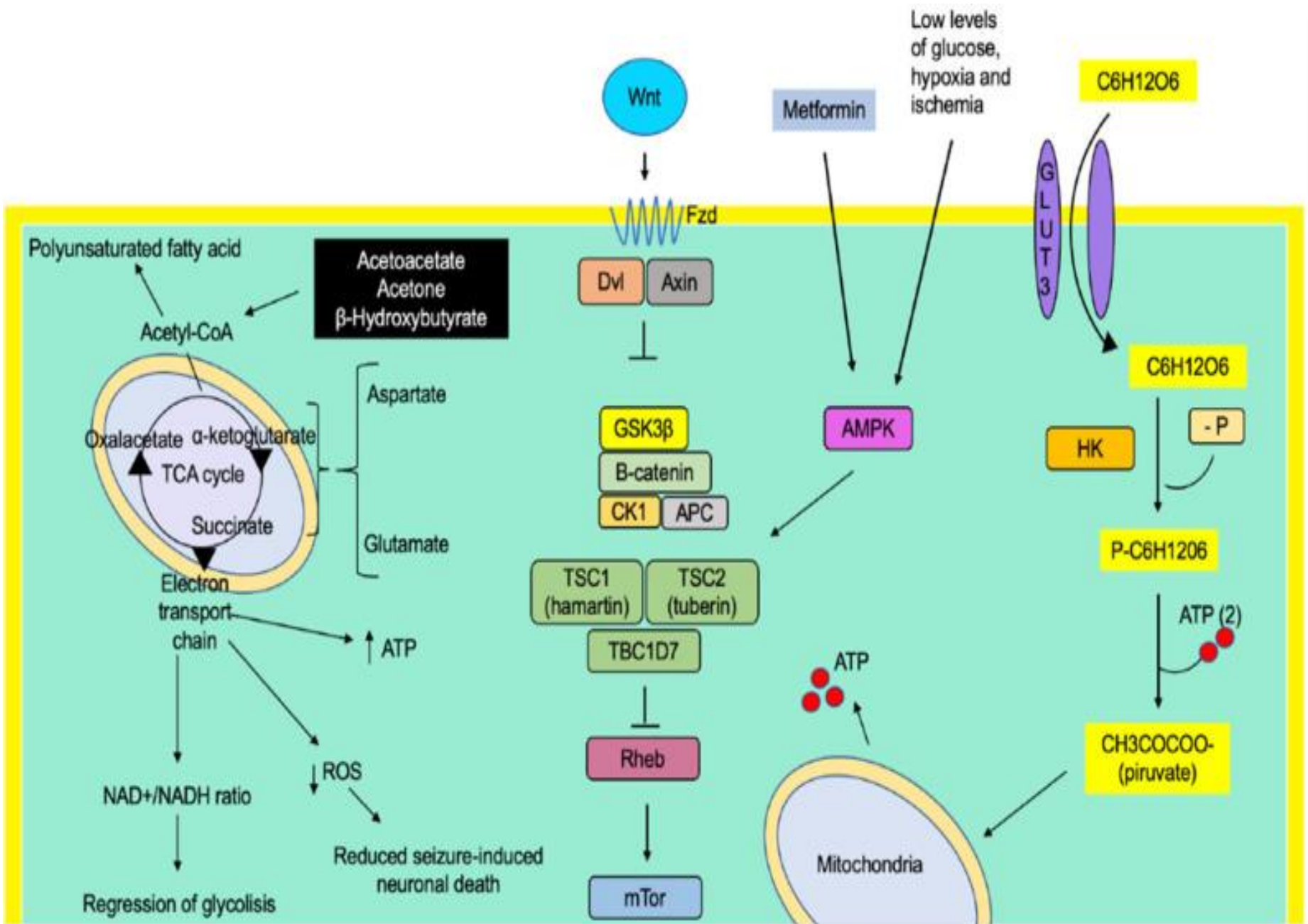
mTORopatiler

- **Lezyonel olmayan epilepsiler**

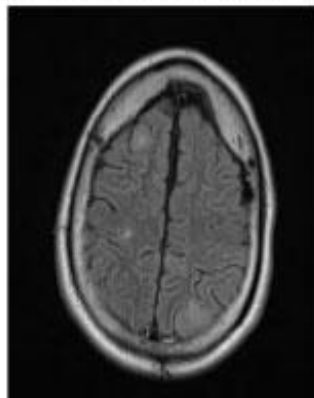
- mTOR hiperaktivasyonunu sonucu **düzensiz metabolik süreçler**

- Beyindeki **metabolik ve enerjetik süreçlerin, mTORopatilerde epileptogeneze doğrudan neden olmasa bile, düzenleyen önemli faktörler olduğu düşünülmekte**

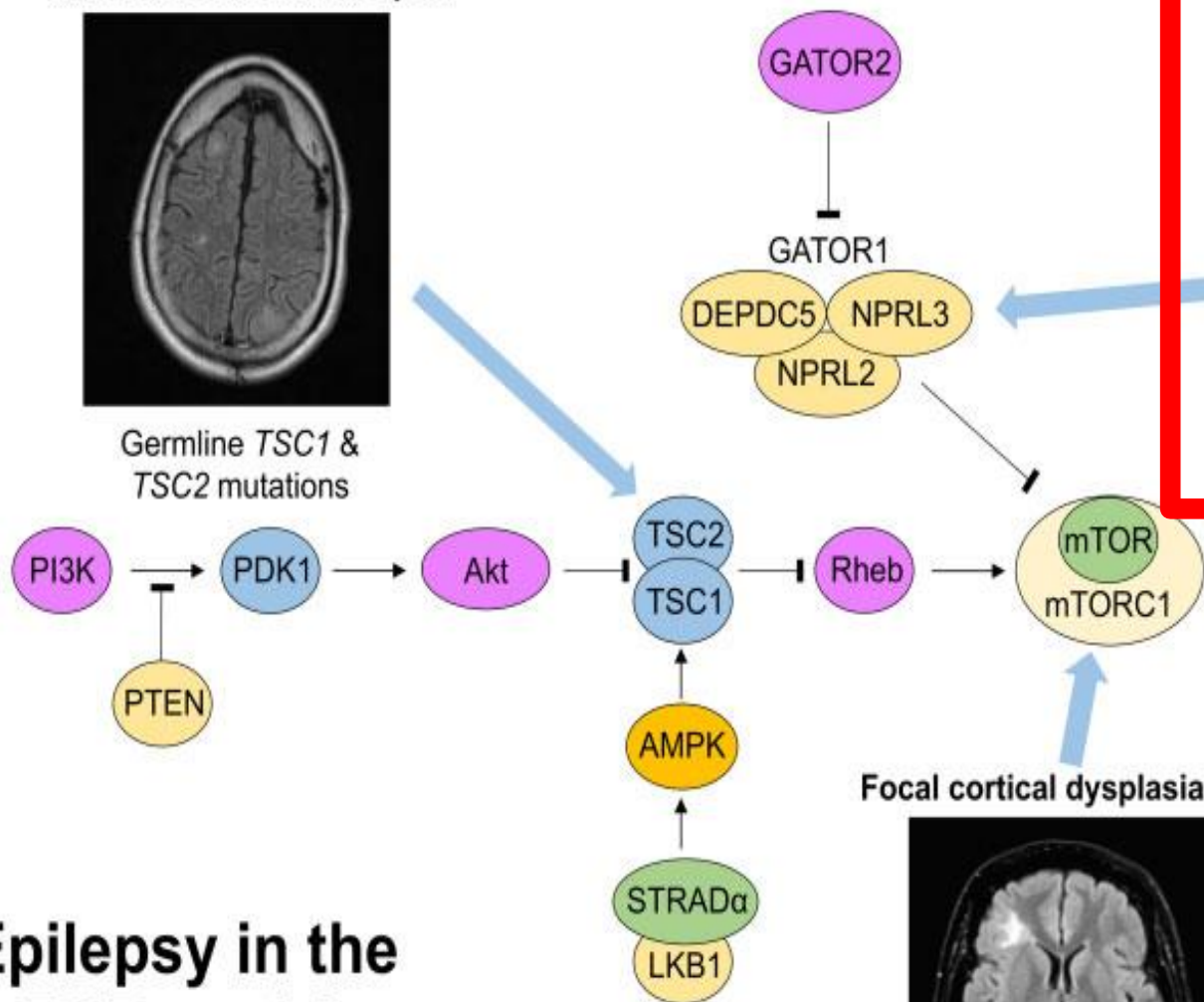
- **Otofaji** olmadan, hücre içi artıklar birikerek hücreler üzerinde zararlı reaktif oksidatif türlerin veya epileptogenezi uyarabilir



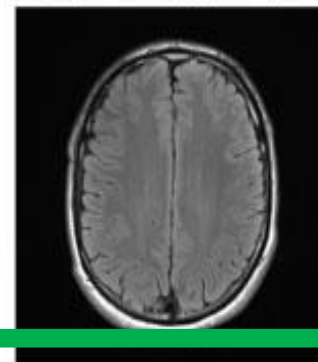
Tuberous sclerosis complex



Germline *TSC1* & *TSC2* mutations



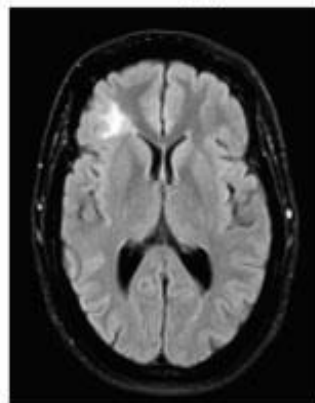
Non-lesional (80%) or focal cortical dysplasia type II (20%)



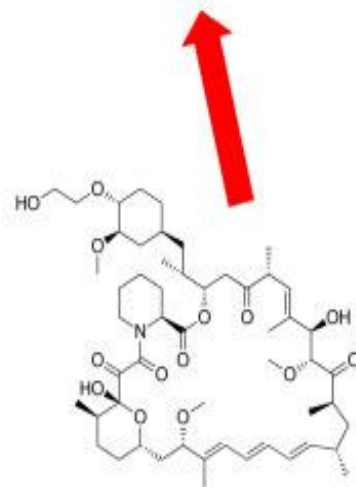
Germline *DEPDC5*, *NPRL2* & *NPRL3* mutations

mTORC1 hyperactivation and drug-resistant epilepsy

Focal cortical dysplasia type II



Somatic *MTOR*, *RHEB*, *AKT3* & *PIK3CA* mutations

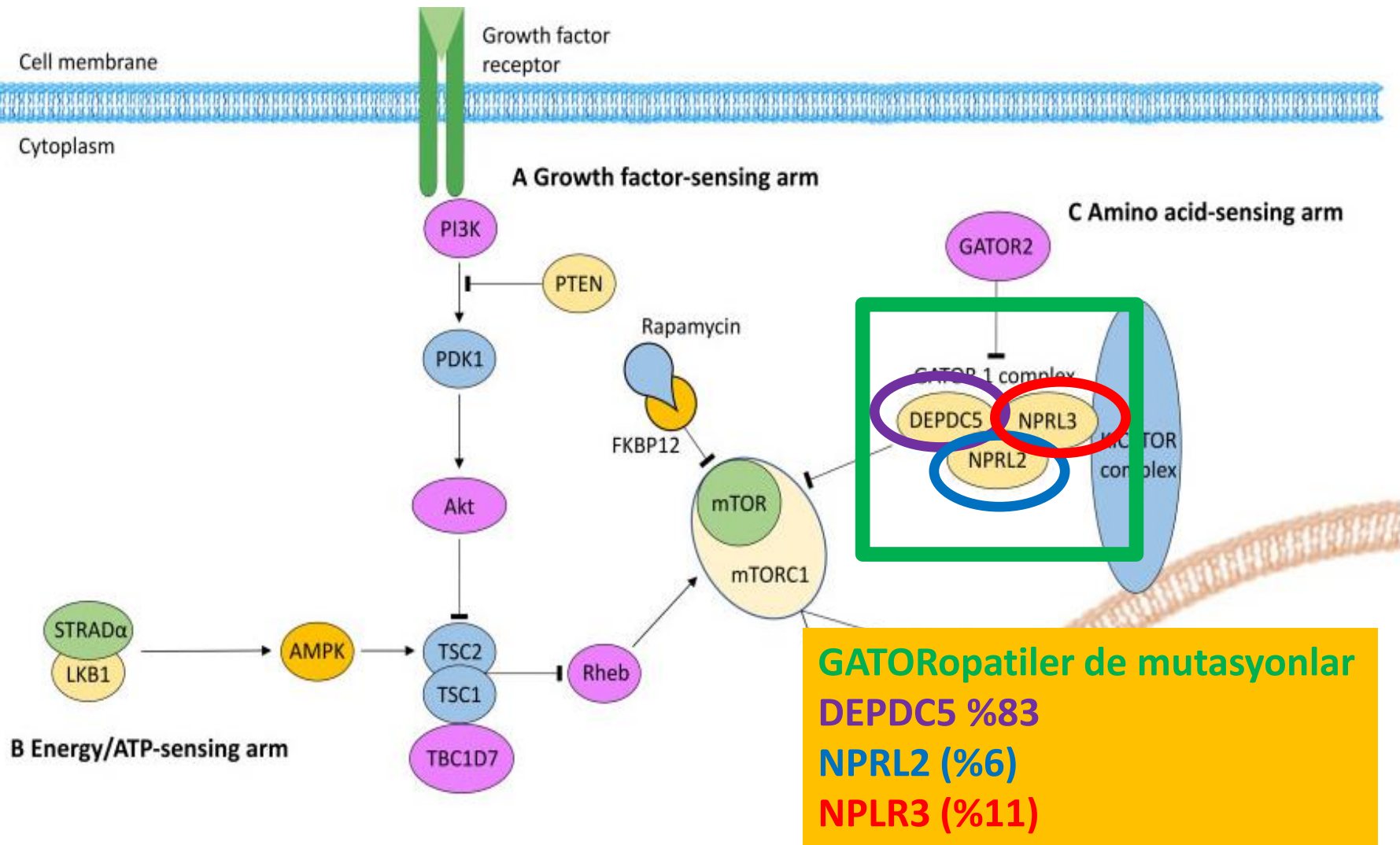


Everolimus

Epilepsy in the mTORopathies: opportunities for precision medicine

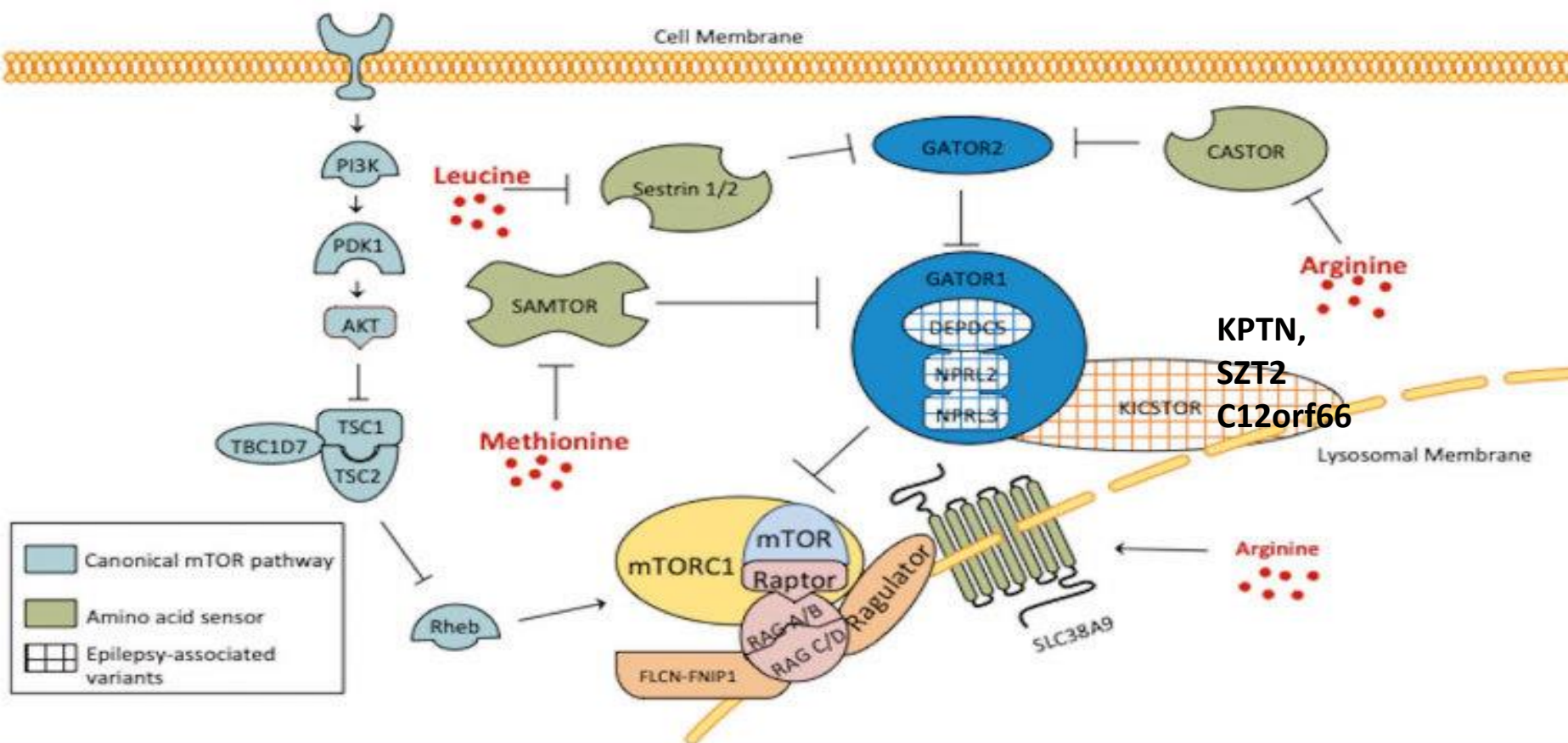
mTORopatiler

- Lezyonel olmayan epilepsiler (**GATORopatiler**)



Epilepsia[®]

Official Journal of the International League Against Epilepsy



mTORopatiler

- **Lezyonel olmayan epilepsiler (GATORopatiler)**
 - Paradigmatik fenotip, **değişken odaklara sahip ailesel fokal epilepsidir (FFEVF)**
 - GATOR1 varyantlı ailelerde **lezyonlu ve lezyonsuz epilepsilerin izlendiği fenotipik değişkenlik**
 - **İncomlet penetrans** (%60 asemptomatik ebeveynlerden dominant kalıtılan varyantlar)
 - **Nokturnal frontal lob epilepsisi, temporal lob epilepsisi, epileptik spazmlar ve sentrotemporal dikenli çocukluk çağı epilepsisi**

mTORopatiler

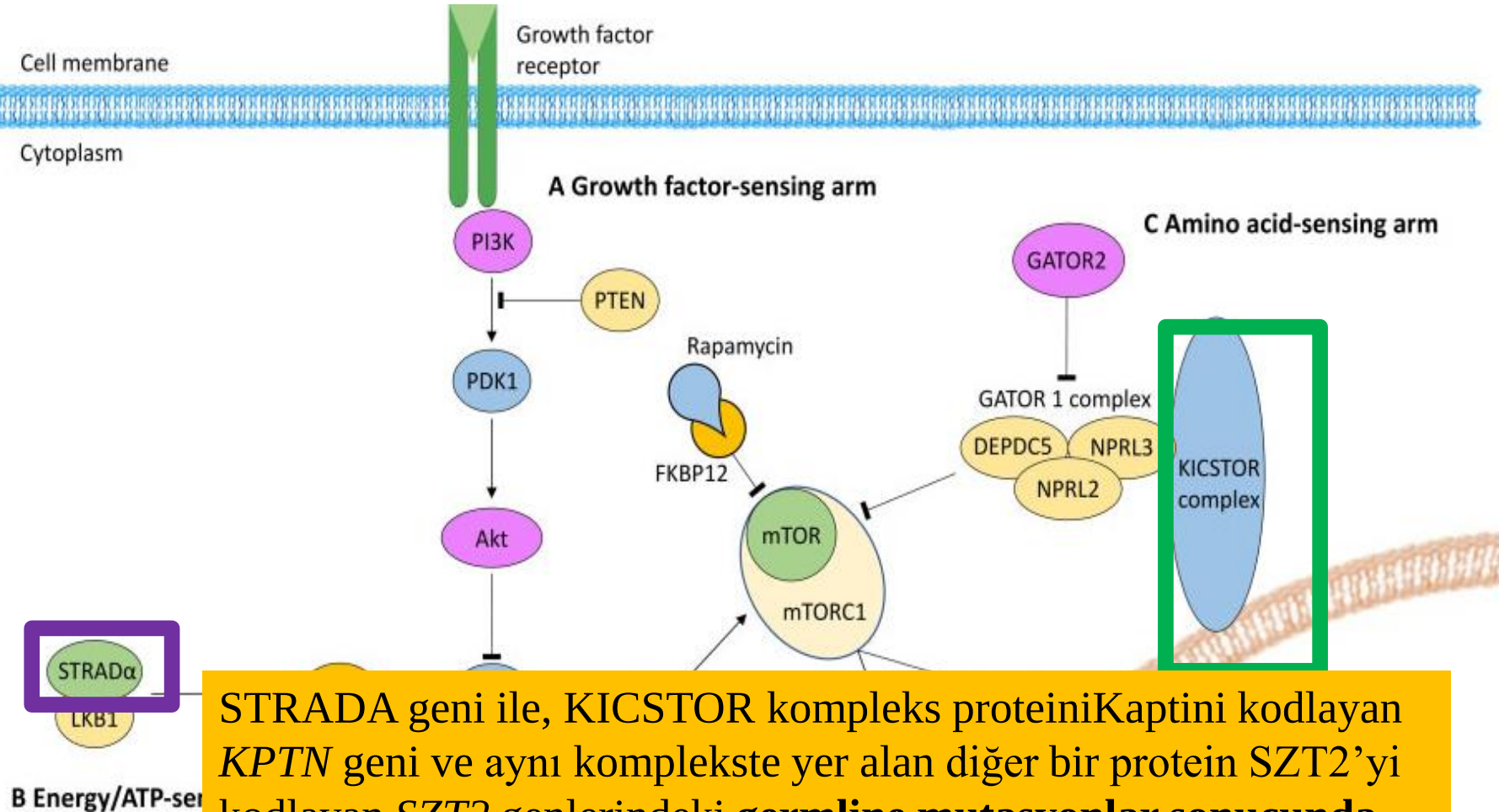
- **Lezyonel olmayan epilepsiler (GATORopatiler)**
 - Neredeyse yarısında nöbetler uyku sırasında ortaya çıkmaktadır
 - Nöbetler genellikle çocukluk veya ergenlikte başlar (nöbet başlangıcı yenidoğan->50 yaş)
 - >%20 kortikal gelişimin malformasyonları
 - Yarısında bilişsel komorbiditeler
 - >%40 psikiyatrik bozukluklar
 - Eşlikçi OSB yaklaşık %9 **DEPDC5**'li sadece OSB fenotipi de var

mTORopatiler

- **Lezyonel olmayan epilepsiler (GATORopatiler)**
 - DEPDC5, NPRL2 veya NPRL3 varyantlarına sahip bireylerin **ayırt edici fenotipik özellikleri yok**
 - **NPRL2 mutasyonlarında FCD nadir**
 - **İkinci vuruş** somatik beyin mutasyonlarının oluşumu, germ hattı **GATOR1 alt kompleks varyantlarıyla ilişkili geniş aile içi fenotipik değişkenliği açıklamakta**
 - **SUDEP** riski yüksek (kardiyovasküler gelişimdeki rolleri, gece nöbetleri ve ilaca dirençli olmaları ilişkili)

mTORopatiler

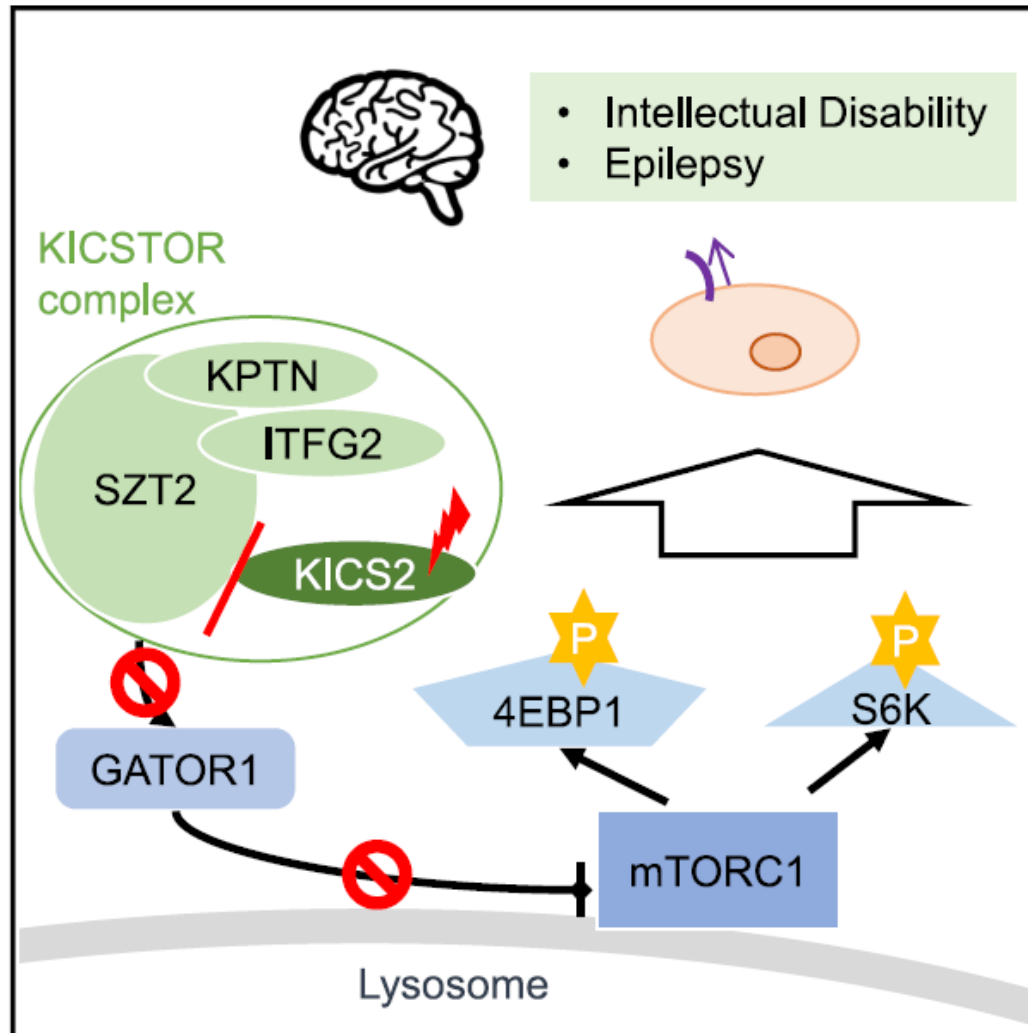
- Lezyonel olmayan epilepsiler (**GATORopatiler**)



STRADA geni ile, KICSTOR kompleks proteini Kaptini kodlayan *KPTN* geni ve aynı komplekste yer alan diğer bir protein SZT2'yi kodlayan *SZT2* genlerindeki **germline mutasyonlar sonucunda** **infantil başlangıçlı GEE** fenotipinin ortaya çıktığı gösterilmiştir

Bi-allelic *KICS2* mutations impair KICSTOR complex-mediated mTORC1 regulation, causing intellectual disability and epilepsy

Graphical abstract



Models of KPTN-related disorder implicate mTOR signalling in cognitive and overgrowth phenotypes

Abstract

KPTN-related disorder is an autosomal recessive disorder associated with overgrowth and cognitive impairment. KPTN

- KPTN fare modelinde tedaviyle, KPTN'nin aşağı akışındaki artan mTOR sinyallemeinin rapamisine duyarlı olduğu gösterilmiş
- mTOR inhibitörleri olası terapötik ilaç
- KPTN ile ilişkili bozukluk beyin yapısını, bilişsel işlevi ve ağ bütünlüğünü etkileyen mTORC1 ile ilişkili bozukluklarını genişletmiş

KPTN is rapamycin sensitive, highlighting possible therapeutic avenues with currently available mTOR inhibitors. These findings place KPTN-related disorder in the broader group of mTORC1-related disorders affecting brain structure, cognitive function and network integrity.

A Novel RHEB Germline Variant Associated With Intellectual Disability and Epilepsy: Expanding the Spectrum of mTORopathies

Juan Pablo Trujillo-Quintero ¹, Anna Brunet-Vega ¹, Nino Spataro ¹, Joan Petanas ², Oriol Gallego ³, Francesca Mateo ⁴, Miquel Angel Pujana ⁴, Anna Ruiz ¹

Affiliations + expand

- Bu çalışma, RHEB geninde yeni bir germ hattı de novo heterozigot missense varyantı (c.71 T>C; p.Ile24Thr) taşıyan, **global gelişimsel gecikme ve epilepsisi olan bir hasta tanımlamış ve mTORopatilerin genotip ve fenotip spektrumu genişletilmiştir**

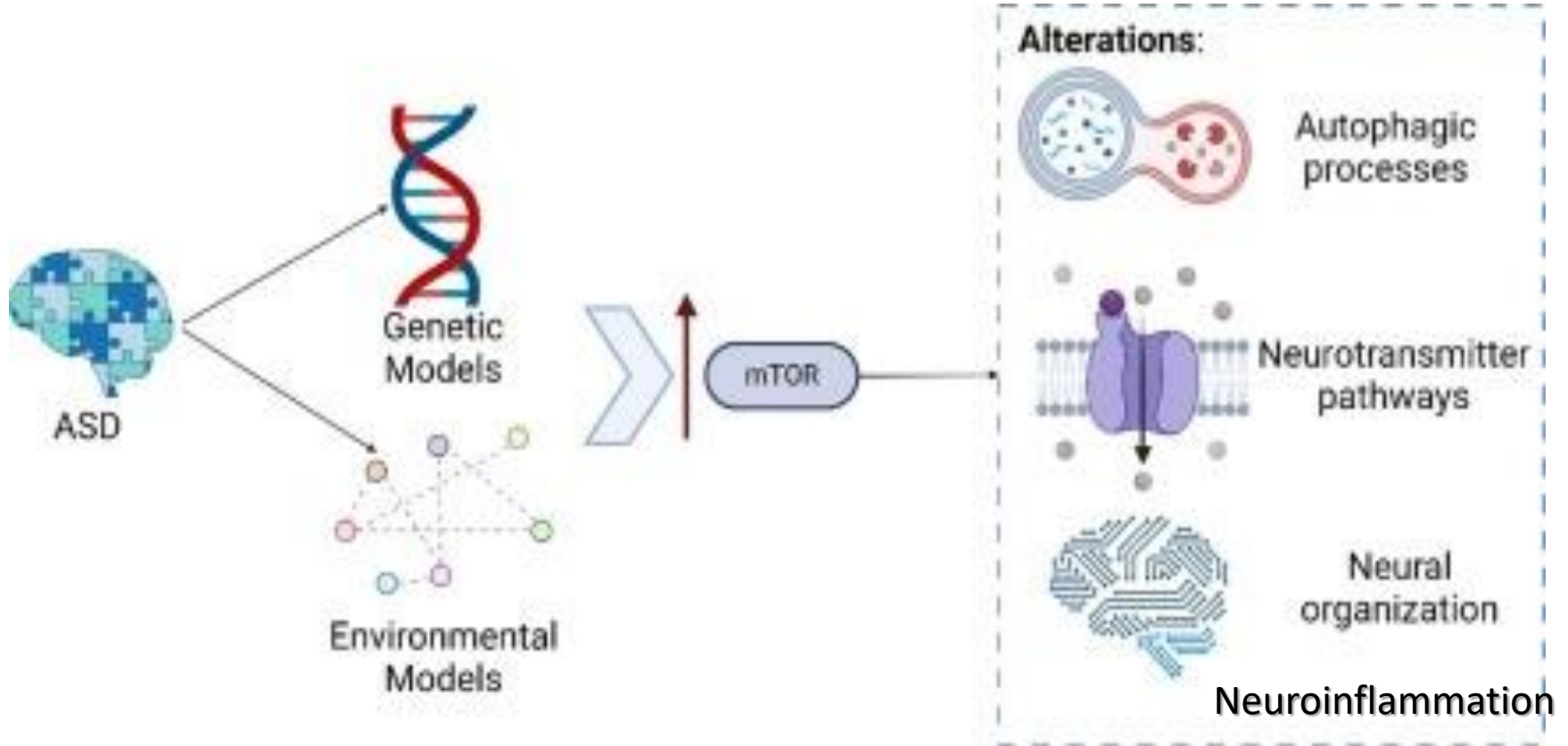
neurodevelopmental disorders. This study describes the phenotype of a patient with global developmental delay and epilepsy carrying a novel germline de novo heterozygous missense variant (c.71 T>C; p.Ile24Thr) in the RHEB gene. Previously reported patients are reviewed and compared to the case reported here, expanding the genotype and phenotype spectrum of mTORopathies.

- **Edinilmiş epilepsi**

- Nöronal hipertrofi, dendritik aşırı büyüme,, aksonal filizlenme, değişmiş nöroplastisite ve ağ hipereksitabilitesi ile ilişkili
- Kronik idiyopatik temporal lob epilepsisi olan hastaların dokularında artan mTOR sinyalleme belirlenmiştir
- Edinilmiş epilepsinin hayvan modellerinde mTOR hiperaktivasyonuna dair kanıtlar gösterilmiştir

mTORopatiler

- Nörolojik semptomlar
 - Kortikal gelişimin malformasyonları (MCD)
 - Epilepsi
 - Nörogelişimsel bozukluklar



Sinaptik protein sentezinin temel düzenleyicisi olduğundan, **mTOR** sinyallemedeki bozukluklar, hem sendromik (TSC) hem de idiyopatik OSB ile ilişkili sinaptik ve nöroanatomik anormalliklerle ilişkilendirilmiştir

mTOR signaling pathway as a pathophysiologic mechanism in preclinical models of autism spectrum disorder

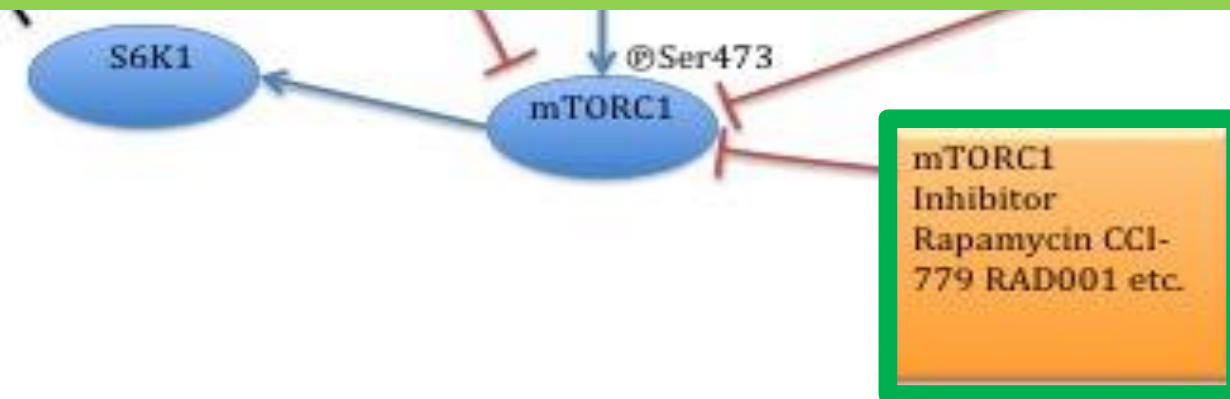
- mTOR hiperaktivasyonunu otofajik süreçleri, nöral organizasyonu ve nörotransmitter yollarını bozarak toplu olarak OSB fenotiplerine katkıda bulunmakta
- İnceleme ayrıca **rapamisin gibi mTOR yolu inhibitörlerinin OSB özelliklerini hafifletmedeki terapötik potansiyelini de tartışmakta**

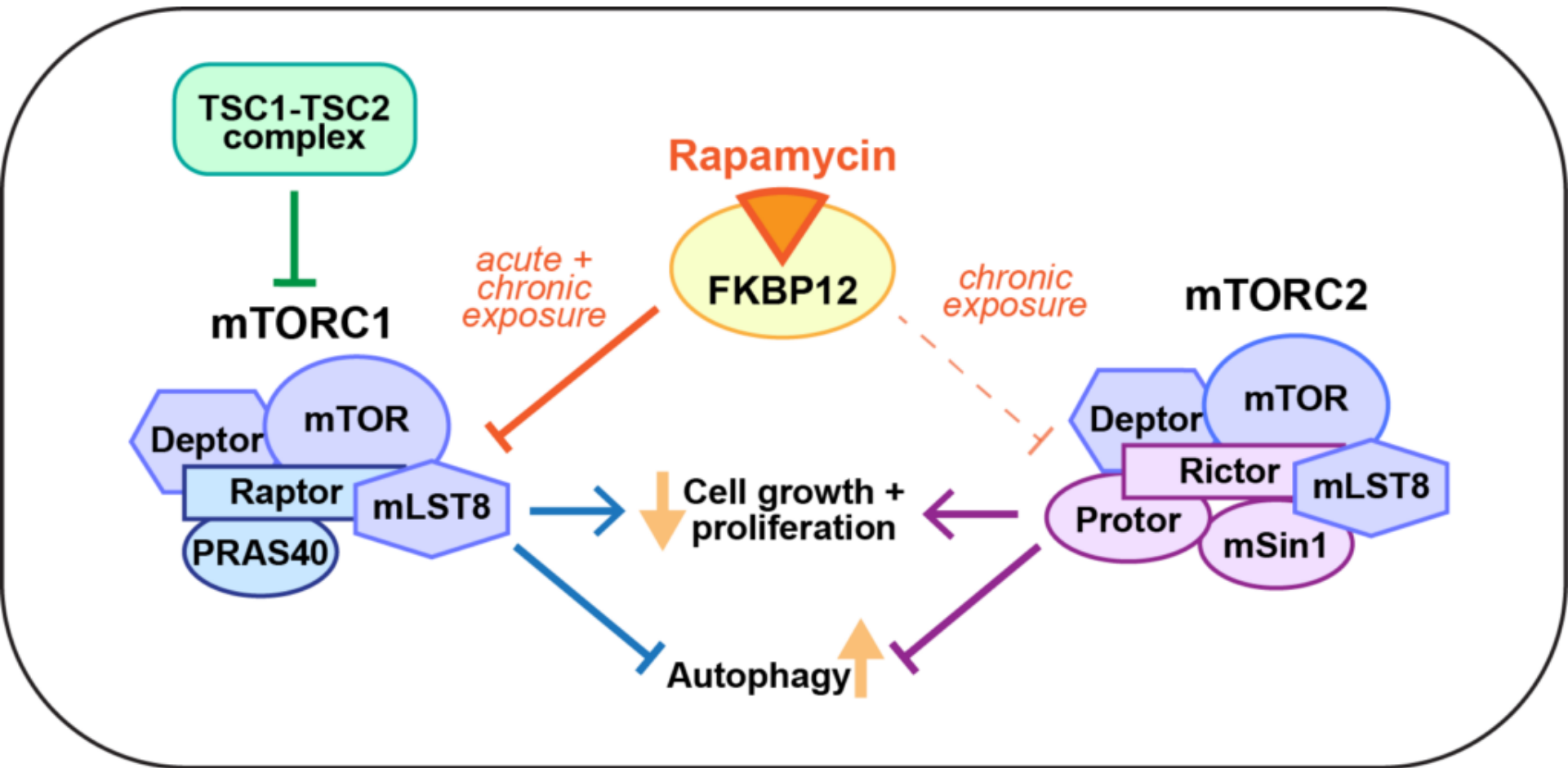
target for future research and therapeutic intervention in ASD. This review innovates by bringing the convergence of disrupted mTOR signaling in preclinical models and clinical data associated with ASD.

mTORopatiler

- **Tedavi**
- **mTOR inhibitörleri**
 - **Birinci nesil/antibiyotik allosterik mTOR inhibitörleri**
 - Rapamisin analogları (rapaloglar)
 - **İkinci nesil mTOR inhibitörleri**
 - ATP-yarışmalı mTOR inhibitörleri
 - mTOR/PI3K dual inhibitörleri
 - mTORC1 mTORC2 dual inhibitörleri

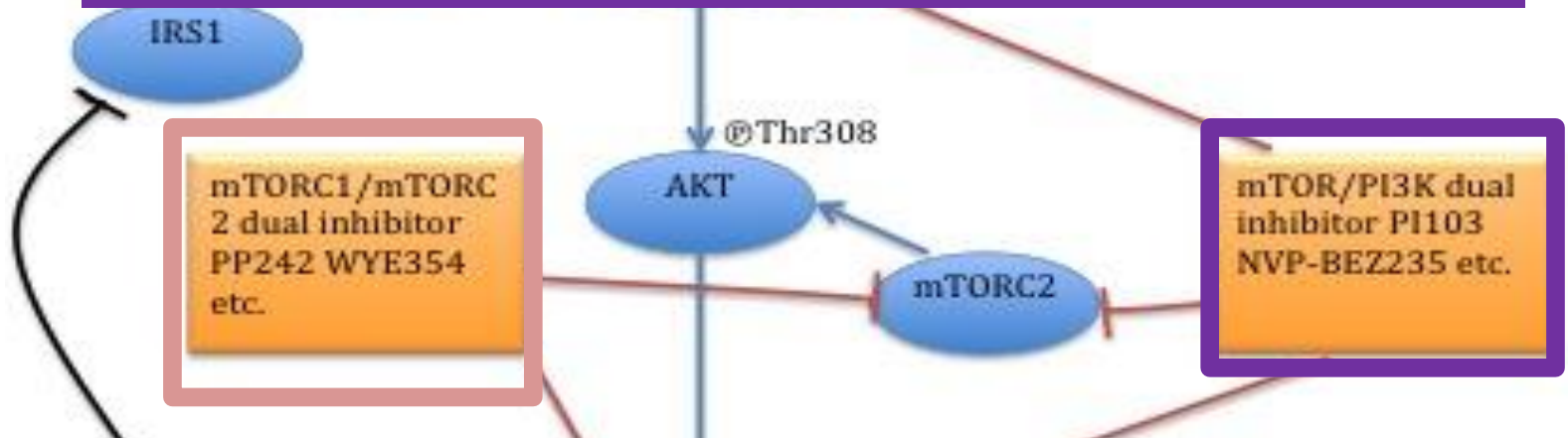
- Sirolimus (Rapamisin)
- Temsirolimus (Rapamisin analogu)
- Everolimus (Rapamisin analogu, mTORC1 için daha seçicidir, mTORC2 için çok az etkisi olan)
- Ridaforolimus (IV kullanım, rapamisin kullanım alanları)
- Umirolimus (ilaç salan stentlerde kullanılan bir immünosüpresandır)
- Zotarolimus (koroner ilaç salan stentlerde kullanılan bir immünosüpresandır)





RTK/IGFR

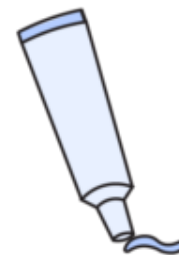
- Dactolisib, voxtalisib, BGT226, SF1126, PKI-587, NVPBE235
- antiproliferatif aktivite daha iyi
- Güçlü antineoplastik etki



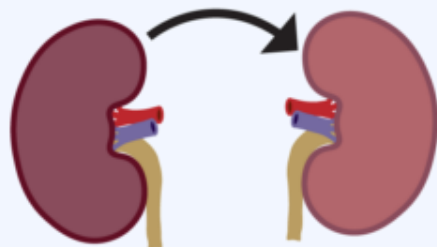
- Sapanisertib (kod adı INK128), AZD8055 ve AZD2014
- Morfolino pirazolopirimidin iskeletinden türetilmiştir
- mTOR seçiciliği yüksek



HYFTOR®
(sirolimus topical gel) 0.2%



1999



Kidney transplant
immunosuppression

2021



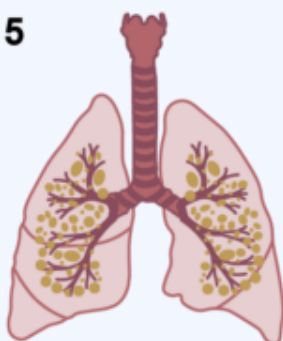
Advanced metastatic
perivascular epithelioid
cell tumors (PEComa)

2022



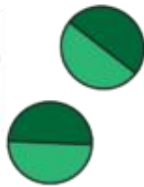
TSC-associated
facial angiofibroma

2015



Lymphangiomyomatosis
(LAM)

AFINITOR
(everolimus) tablets



AFINITOR
DISPERZ
Disp - Disp - Disp
(everolimus tablets
for oral suspension)



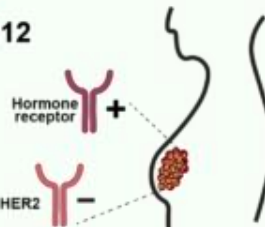
ZORTRESS
(everolimus) Tablets

2009



Advanced renal cell carcinoma (RCC)

2012



Hormone receptor positive,
HER2-negative
breast cancer

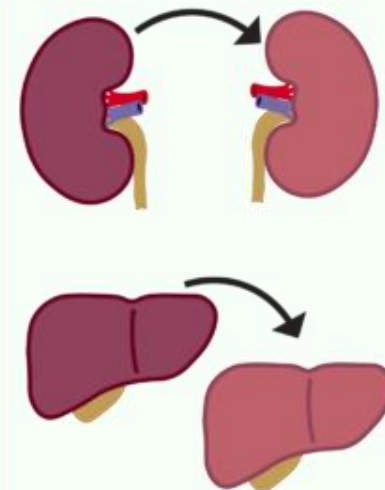
2012

(pediatric)



TSC-associated
subependymal giant cell
astrocytoma (SEGA)

2010/2013



Kidney and liver transplant
immunosuppression

2010



TSC-associated
subependymal giant cell
astrocytoma (SEGA)

2012



TSC-associated renal
angiomyolipomas

2018

(pediatric)



TSC-associated partial-
onset seizures

2011

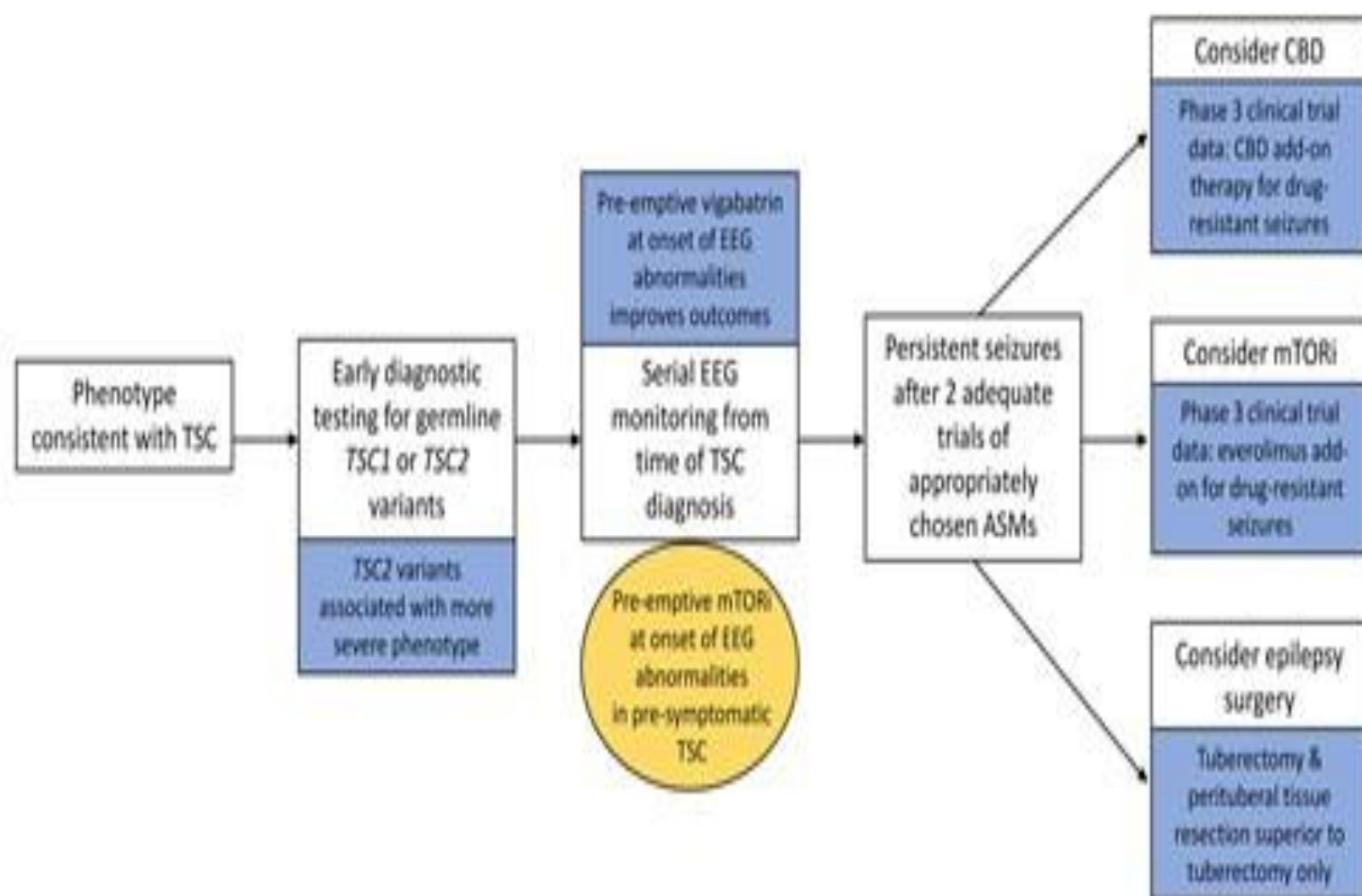


Advanced progressive
pancreatic neuroendocrine
tumors (PNET)

2016



Advanced progressive lung +
gastrointestinal neuro-
endocrine tumors (NET)



- Faz 1 klinik çalışma, **6 aylıktan küçük, nöbet öyküsü olmayan ve sirolimus tedavisi için klinik endikasyonu olmayan bebeklere beş hastaya 12 aylık olana kadar sirolimus tedavisi verilmiş**
- Klinik sonuçlar (nöbet özellikleri ve gelişimsel profiller) **24 aylık olana kadar izlenmiş**
- Sirolimusun yaşamın ilk yılında TSC'li bebekler tarafından **güvenli ve tolere edilebildiğini göstermiş**
- Ön çalışma, **erken sirolimus olumlu bir etkinlik profili olduğunu göstermiş**
- Sonuçlar, **sirolimusun TSC'de önleyici tedavi olarak çalışılmasını desteklemiş ve halen prospektif bir faz 2 klinik çalışmasında (TSC-STEPS) devam etmekteymiş**

Epub 2020 Nov 27.

Prevention of Epilepsy in Infants with Tuberous Sclerosis Complex in the EPISTOP Trial

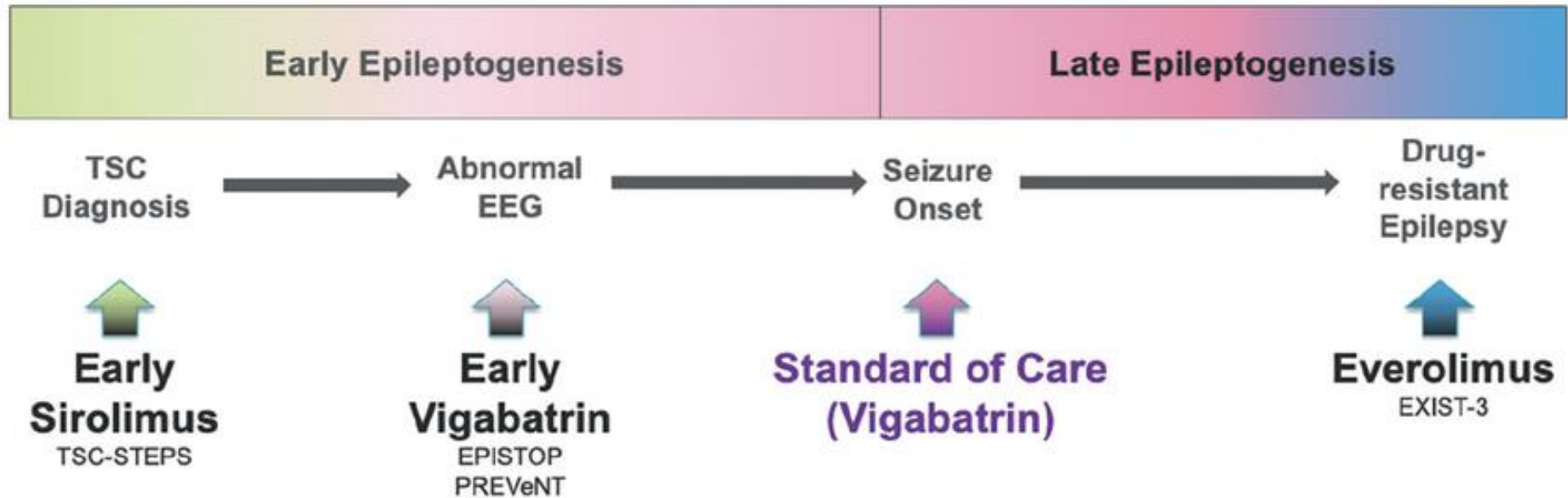
- Vigabatrin ile önleyici tedavi güvenli ve TSC'deki nöbetlerin doğal seyri değiştirerek epilepsi riskini ve şiddetini azaltmakta

primary endpoint was the time to first clinical seizure.

Results: In 54 subjects, epileptiform EEG abnormalities were identified before seizures. Twenty-seven were included in the RCT and 27 in the OLT. The time to the first clinical seizure was significantly longer with preventive than conventional treatment [RCT: 364 days (95% confidence interval [CI] = 223-535) vs 124 days (95% CI = 33-149); OLT: 426 days (95% CI = 258-628) vs 106 days (95% CI = 11-149)]. At 24 months, our pooled analysis showed preventive treatment reduced the risk of clinical seizures (odds ratio [OR] = 0.21, $p = 0.032$), drug-resistant epilepsy (OR = 0.23, $p = 0.022$), and infantile spasms (OR = 0, $p < 0.001$). No adverse events related to preventive treatment were noted.

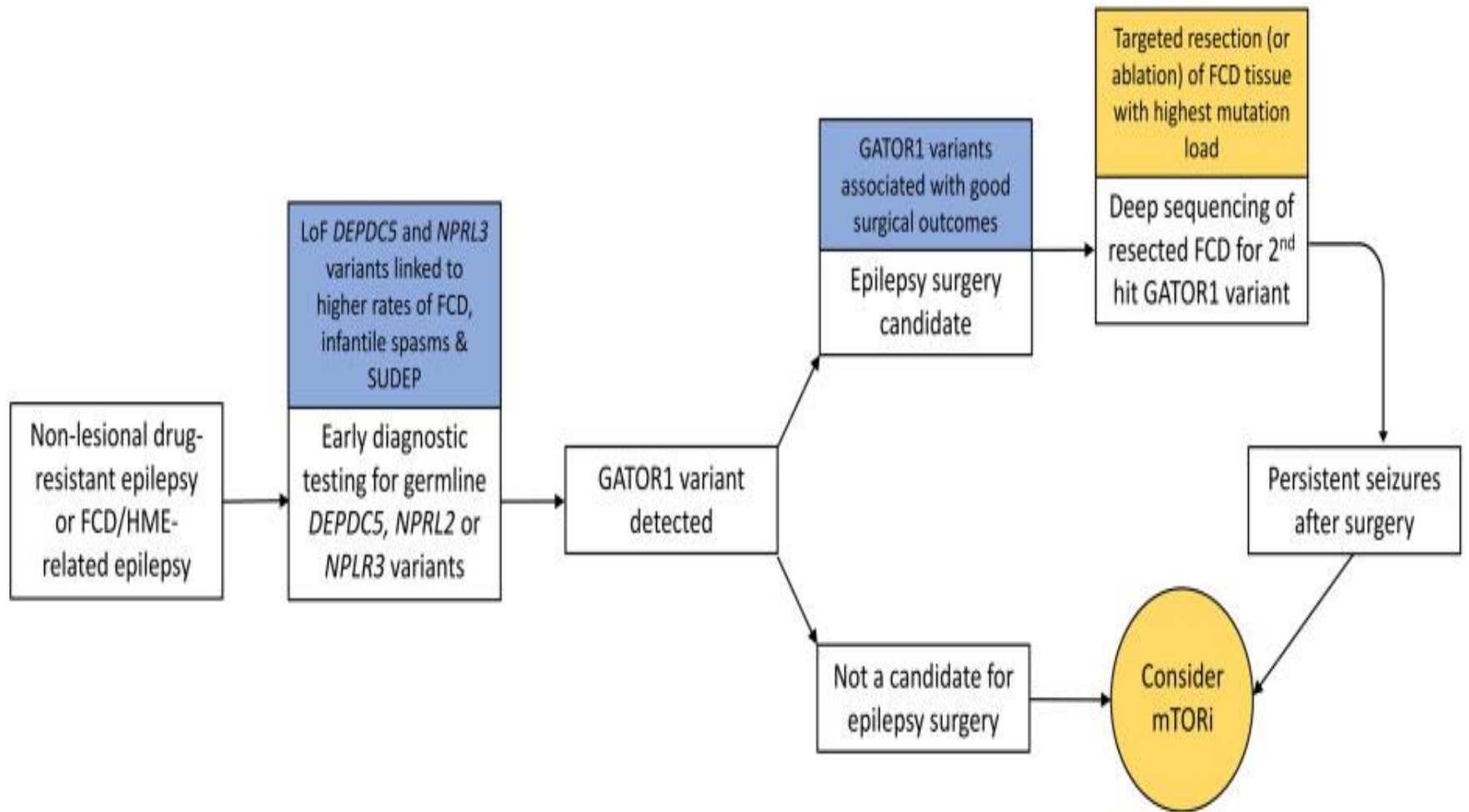
Interpretation: Preventive treatment with vigabatrin was safe and modified the natural history of seizures in TSC, reducing the risk and severity of epilepsy. ANN NEUROL 2021;89:304-314.

Strategy for Preventing Epilepsy (and TAND) in TSC



Long-term neuropsychologic outcome of pre-emptive mTOR inhibitor treatment in children with tuberous sclerosis complex (TSC) under 4 months of age (PROTECT), a two-arm, randomized, observer-blind, controlled phase IIb national multicentre clinical trial: study protocol

- Bu çalışma, TSC'de nöropsikolojik bozukluğun oluşumunu ve şiddetini azaltmada profilaktik mTOR inhibitör tedavisinin faydaları ve güvenliği hakkında bilgi sağlayacak
- Rasyonel, mekanizmaya dayalı bir terapötik strateji kullanılarak, bu çalışma TSC ile ilişkili nöropsikiyatrik belirtilerin terapötik yönetimini semptomatikten hedefli bir hastalığı değiştiren yaklaşıma temelden dönüştürebilir



■ Evidence-based recommendation

■ Potential application of genetic or molecular data to a personalised medicine approach

Cancer drug repurposing in autism spectrum disorder

- OSB ve kanser arasındaki ortak moleküler yollara odaklanarak **mTOR inhibitörleri, histon deasetilaz inhibitörleri ve anti-inflamatuvar ajanlar** gibi ilaçların ASD tedavisi için yeniden kullanımında son gelişmeleri anlatmışlar
- İlaç dozu ve hasta yaşı dikkate alınarak araştırmaların tasarımının nasıl iyileştirilebileceğini tartışmışlar

pursuit of repurposing cancer drugs for addressing core features of ASD.

PI3K/AKT/mTOR signalling inhibitor chrysophanol

- Çalışmalar, beyin gelişimi sırasında **PI3K/AKT/mTOR** sinyal yollarının aşırı aktivasyonunun otizm patogenezinde önemli rol oynadığını göstermiş
- **PI3K/AKT/mTOR** sinyal yolunun aşırı ekspresyonunun, hücre ölümünü, nöroinflamasyonu ve oksidatif stresi artırarak nörolojik bozukluklara neden olabileceği düşünülüyor
- PPA ile tedavi edilen sıçanlarda, deneysel programın 12. gününden 44. gününe kadar **oral CPH** uygulamasının uzatılması **otistik benzeri semptomları azaltmış**
- CPH aynı zamanda anormal **nörokimyasal seviyeleri düzeltmiş**

Efficacy and safety of everolimus for patients with focal cortical dysplasia type 2

Abstract

Objective: This study aimed to evaluate the effectiveness and safety of everolimus in treating seizures associated with focal cortical dysplasia type 2 (FCD 2).

- 12 haftalık Everolimus tedavisi, nöbetleri azaltmada daha etkili değil
- Ancak, çoğunlukla MTOR geninde patojenik bir varyantı olan hastalarda daha iyi
- Tedavi yanıtını etkileyen hastaya özgü faktörler araştırılmalı
- Everolimus tedavisi genellikle güvenli ve yönetilebilir

Plain language summary: This study tested everolimus for reducing seizures in patients with focal cortical dysplasia type 2 (FCD 2). While the drug was not more effective than a placebo for most, few patients showed better results, with some becoming seizure-free. Side effects were common but manageable. More research is needed to understand why certain patients respond better to treatment.

Prenatal mTOR Inhibitors in Tuberous Sclerosis Complex: Current Insights and Future Directions

- mTOR inhibitörleri ile prenatal tedavi, kardiyak rabdomiyomların boyutunu azaltmakta ve acil sonuçları iyileştirmekte
- Vaka sayısının az olması, tedavi protokollerindeki ve takip dönemlerindeki heterojenite nedeniyle **prenatal tedavinin nörogelişim üzerindeki uzun vadeli etkileri????**
- **mTOR inhibitörlerinin nöbet başlangıcı ve bilişsel gelişim dahil olmak üzere nörolojik sonuçlar üzerindeki etkilerini değerlendirmek için acil ek çalışmalara ihtiyaç var**

A review on role of metformin as a potential drug for epilepsy treatment and modulation of epileptogenesis

- Genetik nakavt modeli, kimyasal indüklenen ve ateşleme modellerinde farklı nöbetlerde etkinliğini bildirmiş
- TSC’de metforminle ilgili bir klinik çalışma, plaseboya kıyasla nöbet sıklığında ve tümör hacminde azalma olduğunu göstermiş
- Epileptogenez modülasyonunu esas olarak AMPK aktivasyonu, mTOR inhibisyonu, kan-beyin bariyeri bozulmasına karşı koruma, nöronal apoptozun inhibisyonu ve oksidatif stresin azaltılması
- Nöbet korumasına ek olarak, metforminin epilepsi ve OSB'lerle ilişkili bilişsel ve hafıza bozukluğu gibi olumsuz etkileri azaltmada potansiyel bir rolü gösterilmiş

An overview of the value of mTOR inhibitors to the treatment of epilepsy: the evidence to date

Patrick B Moloney ^{1 2}, Norman Delanty ^{3 4 5}

- Anekdotsal kanıtlar, mTOR inhibitörlerinin GATOR1 ile ilişkili epilepsiler ve polihidramnios, megalensefali ve semptomatik epilepsi (PMSE) sendromu dahil diğer mTORopatilerdeki nöbetler için de etkili olabileceğini göstermekte
- Kan-beyin bariyeri penetrasyonunu iyileştirmek ve daha güçlü mTOR kompleks 1 inhibisyonu sağlamak üzere tasarlanan ikinci ve üçüncü nesil mTOR inhibitörleri, allosterik mTOR inhibitörlerinin bazı sınırlamalarını aşabilir, ancak hala klinik öncesi geliştirme aşamasında



Soru ve katkılar için teşekkürler