

"Çok düşük riskli mesane kanseri" Kas-invaziv olmayan mesane kanserlerinde gerçekten yeni bir alt grup mu?

'Is "Very-low-risk" really a new subgroup of bladder cancers that are non-muscle-invasive bladder cancer?

Sinan Çelen, Yusuf Özlülerden, Kadir Ömür Günseren, Aykut Başer, Aslı Mete, Salih Bütün

Gönderilme tarihi: 08.05.2020

Kabul tarihi: 29.06.2020

Özet

Amaç: Düşük riskli mesane kanserinin klinik sonuçlarını analiz ederek "çok düşük riskli" mesane kanserinin öngörücü rollerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: 2013 ve Aralık 2019 tarihleri arasında düşük riskli kas invaziv olmayan mesane kanseri (KİOMK) tanısı ile tedavi ve takip edilen 32 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastalar tümör büyüklüğüne göre iki prognostik gruba ayrıldı ($\leq 1,0$ cm ve $>1,0$ cm). İki grup klinik, patolojik bulgular ve nüks, takipte ilerleme açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Toplam 32 hasta nüks görülme süresine kadar takip edildi. Toplam 14 hastada, tümör boyutu 1 cm altında idi. Tek değişkenli Cox modellemesinde, sigara içme durumu ve intravezikal mitomisin C (MMC), rekürrens için daha kısa süre ile anlamlı derecede ilişkiliydi (sırasıyla, HR 0,103, %95 CI 0,020-0,520, $p=0,006$; HR 4,264, %95 CI 1,026-17,727, $p=0,046$). Tümör boyutunun bağımsız öngörü faktörü olarak rekürrens zamanını etkilemediği görüldü ($p=0,838$).

Sonuç: Düşük riskli KİOMK tanısı alan hastalarda önerilen çok düşük riskli grup modellemesinde, 1 cm altı olarak belirlenen grup ile 1 cm üstü tümörlerde rekürrens açısından anlamlı farklılık izlenmedi.

Anahtar kelimeler: Mesane kanseri, kaplan-meier, düşük riskli mesane kanseri, invaziv olmayan mesane kanseri, prognoz.

Çelen S, Özlülerden Y, Günseren KÖ, Başer A, Mete A, Bütün S. "Çok düşük riskli mesane kanseri" Kas-invaziv olmayan mesane kanserlerinde gerçekten yeni bir alt grup mu? Pam Tıp Derg 2020;13:659-664.

Abstract

Purpose: We aimed to evaluate the predictive roles of "very-low-risk" bladder cancer by analyzing the clinical outcomes of low-risk bladder cancer.

Material and methods: 32 patients who were treated and followed up between 2013 and December 2019 with the diagnosis of low-risk non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) were retrospectively analyzed. Patients were divided into two prognostic groups based on tumor size (≤ 1.0 cm vs >1.0 cm). Two groups were compared in terms of clinical, pathological findings and recurrence, progression in follow-up.

Results: A total of 32 patients were followed up to recurrence time. A total of 14 patients had tumors that were ≤ 1.0 cm. Using univariate Cox modeling, smoking status and intravesical Mitomycin-C (MMC) were significantly associated with shorter time to recurrence (HR 0.103, 95% CI 0.020-0.520, $p=0.006$; HR 4.264, 95% CI 1.026-17.727, $p=0.046$; respectively). Tumor size was not significantly associated with any differences in time to recurrence ($p=0.838$).

Conclusion: Lower tumors (≤ 1.0 cm) are not significantly associated with shorter time to recurrence compared with larger tumors (>1.0 cm).

Key words: Bladder cancer, kaplan-meier, low-risk bladder cancer, non-muscle-invasive bladder cancer, prognosis.

Celen S, Ozlulerden Y, Gunseren KO, Baser A, Mete A, Butun S. "Very-low-risk" Is it a novel non-muscle-invasive bladder cancer sub-group? Pam Med J 2020;13:659-664.

Sinan Çelen, Pamukkale Üniversitesi, Üroloji Anabilimdalı, Denizli, Türkiye, e-posta: sinancelen@hotmail.com (orcid.org/ 0000-0003-4309-2323) (Sorumlu Yazar)

Yusuf Özlülerden, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi, Üroloji Anabilimdalı, Denizli, Türkiye, e-posta: yusufozlu35@hotmail.com (orcid.org/0000-0002-6467-0930)

Kadir Ömür Günseren, Uzm. Dr. Uludağ Üniversitesi, Üroloji Anabilimdalı, Bursa, Türkiye, e-posta: kadiromurgunseren@gmail.com (orcid.org/0000-0001-8673-3093)

Aykut Başer, Dr. Öğr. Üye. Hitit Üniversitesi, Üroloji Anabilimdalı, Çorum, Türkiye, e-posta: aykutbaser@mynet.com (orcid.org/0000-0003-0457-512X)

Aslı Mete, Pamukkale Üniversitesi, Anestezi Anabilimdalı, Denizli, Türkiye, e-posta: aykutbaser@mynet.com (orcid.org/0000-0002-5621-7407)

Salih Bütün, Arş. Gör. Dr. Pamukkale Üniversitesi, Üroloji Anabilimdalı, Denizli, Türkiye, e-mail: salihbutun92@gmail.com (orcid.org/0000-0002-5969-0371)

Giriş

Yeni tanı konulan mesane kanserlerinin yaklaşık olarak %75-80'nini oluşturan kasa invaziv olmayan mesane kanserinin (KİOMK) %70'i Ta, %20'si ise T1 evresindedir [1, 2]. Patolojik evreleme dışında, tümör boyutu, tümör sayısı gibi parametreler ile sınıflama sistemleri geliştirilmiştir. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) sınıflandırmasına göre, KİOMK hastaları düşük, orta ve yüksek dereceli olarak üç gruba ayrılmaktadır [3-5]. Genel olarak, düşük riskli mesane kanseri, primer, tek, Ta, düşük dereceli ve 3 cm'den küçük tümörleri olan hastaları içermektedir. Son yıllarda, Gofrit ve ark. [6] düşük riskli KİOMK tanısı alan hastalarda "çok düşük riskli" mesane tümörleri olarak belirlenebilir yeni bir alt grubu tanımladı. Yaptıkları çalışmada, 5 yıllık rekürrens oranları, 1 cm altı olarak belirlenen çok düşük riskli KİOMK grubunda, 1 cm üstü tümörlere oranla anlamlı olarak daha düşük saptadılar (%92 ve %70). Biz çalışmamızda, düşük riskli mesane kanserinin klinik sonuçlarını daha ileri düzeyde alt gruplara ayırarak, "çok düşük riskli" KİOMK tanımını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem

Ocak 2013 ve Aralık 2019 tarihleri arasında mesane tümörü nedeniyle transüretal tümör rezeksiyonu (TUR-MT) yapılan 176 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi. Patolojik tanısı Ta ve T1 gelen KİOMK'lerinden EORTC sınıflamasına göre düşük riskli 44 hastadan takip ve tedavisine devam eden 32 hasta çalışmaya alındı. Çalışmamız Pamukkale Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay almış olup, Helsinki bildirgesi etik standartlara uygun olarak ve bilgilendirilmiş hasta onamı alınarak gerçekleştirilmiştir. Tüm hastalar yaşı, cinsiyet, tümör boyutu, sigara içme durumu, mitomisin C (MMC) alıp almaması ve takiplerdeki nüks, progresyon durumları değerlendirildi. Tüm hastalarda üst üriner sistem değerlendirmesi yapıldı. Tümör boyutu, transüretal rezeksiyon sırasında rezektoskopun büyüklüğü referans olarak kullanılarak görsel olarak tahmin edildi ve preoperatif çekilen bilgisayarlı tomografi (klinikimizde mesane tümörü tanısı alan hastalar preoperatif dönemde bilgisayarlı tomografi ile değerlendirilmektedir) görüntülemesiyle doğrulandı. Hastalar başlangıçta TUR-MT ile

tedavi edildi ve mesane perforasyonu, aşırı kanama veya sistit gibi diğer tanı şüpheleri gibi kontrendikasyonlar olmadıkça postoperatif 24 saat içinde tek bir doz intravezikal MMC uygulandı. Hastalar National Comprehensive Cancer Network (NCCN) yönergelerine uygun olarak, cerrahiden 3 ve 12 ay sonra, daha sonra yılda en az bir kez olmak üzere sistoskopi ile kontrol edildi. Hastaların, tümör evreleri 2017 T(tümör), N(nod=lenf nodu) ve M(metastaz) (TNM) evreleme sistemine göre uygulandı [7]. Tümörler 1973 WHO (Dünya Sağlık Örgütü) veya 2004 WHO göre derecelendirildi [8-10].

İstatistiksel analiz

IBM SPSS sürüm 23 (IBM Corporation, Armonk, NY, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanılarak normal dağılım değerlendirilmesi sonrasında, sürekli değişkenlerin değerlendirilmesinde t-testi veya Mann-Whitney U-testi, kategorik değişkenler Pearson ki-kare analizi veya Fisher's exact testi kullanılarak analiz edildi. Tümör nüksü, ilerleme ve tümör büyüklüğüne göre tabakalandırılmış herhangi bir nedensel mortalite süresini değerlendirmek için Kaplan-Meier tahminleri, sağkalım eğrilerindeki farklılıkları karşılaştırmak için log-rank testi kullanıldı. Rekürrensi etkileyen risk faktörlerinin oransal tehlikelerini değerlendirmek için tek değişkenli Cox regresyon modelleri oluşturuldu. $P \leq 0,05$ 'in istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edilmiştir.

Bulgular

Mesane kanseri nedeni ile TURMT uygulanan 176 hastadan, patoloji sonucu olarak, primer, soliter, Ta, düşük dereceli (veya derece 1) mesane tümörü olan 44 hastayı belirledik. 12 hasta eksik veriler veya ameliyattan kısa bir süre sonra takipten çıkmış olması nedeni ile nedeniyle son analizden çıkarılmıştır. Nihai analize dâhil edilen 32 hastanın %81,3'ü (32/26) erkek idi. Ortalama yaş $67,4 \pm 12,74$, ortalama VKİ $26,9 \pm 4,05$ kg/m^2 idi. Hastalar tümör boyutuna göre 2 gruba ayrıldı, Grup 1; tümör boyutu $\leq 1,0$ cm olan 14 hastadan, Grup 2; tümör boyutu $> 1,0$ cm olan 18 hastadan oluşmakta idi. Gruplar arasında temel demografik ve klinik özellikler Tablo 1'de verilmiştir. Birinci yılda ve ikinci yılda rekürrens oranlarına bakıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi (sırasıyla, $p=0,72$, $p=0,54$)

(Tablo 1). Gruplar yaş, takip süresi, vücut kitle indeksi, mitomisin uygulanması açısından birbirine benzer bulundu. Hastaların hiçbirinde progresyon izlenmedi. Hastalara üst üriner sistem değerlendirmesi amacı ile bilgisayarlı tomografi uygulandı ve pozitif bulgu saptanmadı. Tek değişkenli analizde sigara içme öyküsü

olan hastalarda nüksün daha erken izlendiği, intravezikal MMC uygulanan hastalarda ise nükse kadar geçen zamanın uzadığı izlenmiştir (Tablo 2). Kaplan-Meier analizinde ise tümör çapı 1 cm altında olan ve 1 cm üstünde olan hastalarda nükse kadar geçen zamanda anlamlı farklılık olmadığı izlenmiştir (Şekil 1).

Tablo 1. Tümör boyutları $\leq 1,0$ cm olan ve $>1,0$ cm olan hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

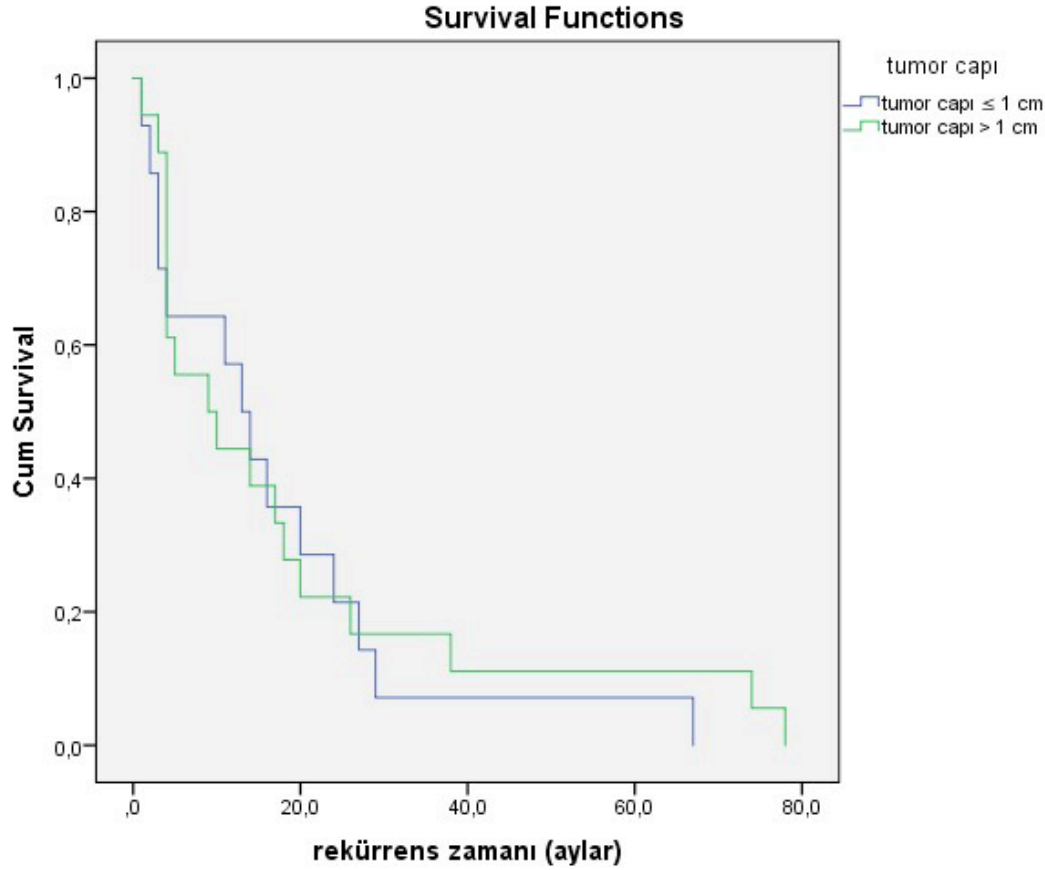
Klinik özellikler	Toplam	Grup 1 (Tümör $\leq 1,0$ cm)	Grup 2 (Tümör $>1,0$ cm)	p değeri
Hasta sayısı (n)	32	14	18	
Ortalama yaş SS (yıl)	67,37 \pm 12,74	68,28 \pm 12,87	66,66 \pm 12,96	0,3
Erkek cinsiyet (%)	26 (81,3)	11 (78,6)	15 (83,3)	1
Ortalama VKİ SS (kg/m ²)	26,9 \pm 4,05	28,07 \pm 4,35	25,3 \pm 3,17	0,145
ASA skoru				0,169
1 (n)	6	3	3	
2 (n)	22	11	11	
3 (n)	4	0	4	
Sigara içme durumu n (%)	11 (34,4)	5 (35,7)	6 (33,3)	0,59
İntravezikal MMC, n (%)	11 (35,5)	6 (42,9)	5 (29,4)	0,47
Ortalama takip süresi (ay) SS		16,71 \pm 17,33	18,5 \pm 23,04	0,81
Tümör rekürrensi				
1. yıl rekürrens n (%)	16 (50)	6 (42,9)	10 (55,6)	0,72
2. yıl rekürrens n (%)	26 (81,3)	11(78,6)	15 (83,3)	0,54

VKİ: Vücut kitle endeksi, MMC: Mitomisin C, SS: Standart Sapma

Tablo 2. Tek değişkenli cox regresyon modeli ile rekürrensi etkileyen risk faktörlerinin analizi

	Tek değişkenli analiz	
	HR (%95 CI)	p değeri
Yaş	1,019 (0,965-1,077)	0,491
Cinsiyet	0,278 (0,020-3,813)	0,338
VKİ	1,060 (0,824-1,364)	0,648
Sigara içme durumu	0,103 (0,020-0,520)	0,006
Tümör çapı $>1,0$ cm	1,135 (0,338-3,811)	0,838
İntravezikal MMC	4,264 (1,026-17,727)	0,046

VKİ: Vücut kitle endeksi, MMC: Mitomisin C



Şekil 1. Gruplar arasında rekürrens süresi

Tartışma

EORTC risk tabloları KİOMK risk belirlemede en sık kullanılan tahmin modellerinden biridir [11]. Bu tablolara göre, yeni teşhis edilen düşük dereceli primer, soliter, patolojik evresi Ta tümörler için birinci yıl rekürrens oranı %14 (%95 CI 10-19) olarak belirlenmiş olup bizim çalışmamızda %50 oranında bulunmuştur. Bu durum çalışmamızdaki hasta sayısının düşüklüğü nedeni ile oluşmuş olabilir. Gofrit ve ark.'nın [6] yaptığı çalışmada, düşük riskli mesane kanseri hastalık grubunda homojenlik olmadığı ve tümör çapının 1 cm altında olan hatalarda nüks riskinin daha az olduğunu bildirilmiştir. Bu nedenle bu hasta grubu çok düşük riskli mesane kanseri grubu olarak nitelendirilmiştir [6]. Bizim çalışmamızda, düşük riskli mesane kanseri nedeni ile TURMT uygulanan hastalar tümör büyüklüğüne göre sınıflandırılarak bu öngörünün doğruluğu araştırılmıştır. Yapılan Kaplan-Meier analizi sonucuna göre literatürden farklı olarak tümör boyutu ≤1 cm ve >1 cm iki grup arasında anlamlı farklılık saptamadık.

Bu durum az hasta sayısına bağlı olabileceği gibi sigara içme durumu, intravezikal MMC uygulamasındaki heterojeniteye de bağlı olabilir.

Mesane kanseri nedenleri arasında genetik ve çevresel faktörler birlikte rol oynamaktadır. Çevresel faktörler arasında sigara içiciliği mesane kanseri oluşumunda en sık rastlanan risk faktörü olarak bilinmektedir. Çalışmalarda 4 kata kadar riski arttırdığı izlenmiştir [12]. Bir risk faktörü olarak sigaranın, sadece mesane kanseri gelişiminde değil hastalığın tekrarlamasında ve ilerlemesinde de etken olduğu belirlenmiştir [13]. Literatürdeki çalışmalarda sigara risk faktörünün hastalığın tekrarlamasına ve ilerlemesi üzerine yapılmış olup, neden sonuç ilişkisi arasında yüksek oranda bağlantı izlenmiştir [14]. Ancak sigara içiciliği süresi ile mesane kanserinin tanı sırasındaki klinik ve patolojik özellikleri ile ilişkisini gösteren çalışma sayısı çok fazla değildir. Sigara içmenin mesane kanseri üzerine etkilerini değerlendiren bir çalışmada, sigara içmenin evre ve grade yüksekliği ile kuvvetli ilişkili olduğunu belirlemişlerdir [14]. Sigara içme

süresi yılda 30 paketten fazla olan hastalarda mesane kanserinin tanı anında daha agresif patolojik özelliklere sahip olduğu izlenmiştir [15]. Bizim çalışmamızda her iki grupta da sigara içen kişi sayısı oranları birbirine benzer olup, sonuç etkilerinin eşit olması beklenmekle birlikte, çalışmanın eksiği olarak sigara içme süreleri ve miktarı ile ilgili bilgiler değerlendirmeye alınmamıştır. Bununla birlikte tek değişkenli analizde sigara içmenin bağımsız bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir.

Intravezikal kemoterapinin mesane kanseri ilerlemesinin engellenmesinde anlamlı bir rolü olmadığı bilinmekle birlikte nüksün önlenmesinde katkısı olduğu bilinmektedir. İntravezikal 'Bacillus Calmette Guèrin (BCG) ve MMC kullanımının karşılaştırıldığı 9 farklı çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analiz sonucuna göre kansere özgü ve genel sağkalım açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bununla birlikte, BCG başlangıç ve idame kullanımının sonuçlar açısından daha üstün olduğu izlenmiştir [16]. Bizim klinik çalışmamızda intravezikal MMC uygulanmasının tek değişkenli analizde sınırdan anlamlı farklılık izlendiği belirlenmiştir.

Mevcut Ulusal Kansere kapsamlı ağ (NCCN) kılavuzları, düşük dereceli mesane kanseri takibinde ilk yıl için üçer aylık sonrasında beş yıla kadar yıllık sistoskopi takipleri önerir. Buna ek olarak Avrupa Üroloji Derneği kılavuzları, sistoskopinin hasta tarafından istenmediği durumlarda ultrason kullanımının zayıf bir öneri olduğunu belirtmiştir. Biz de hastalarımızı seçerken belirtilen öneriler doğrultusunda kontrol sistoskopi takibi olan hastaları değerlendirmeye aldık ve sadece ultrason ile takip edilen hastaları değerlendirme dışı bıraktık.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardır. Hasta sayısının az olması, değişken sayısının fazlalığı, geriye dönük bir çalışma tasarımına sahip olması bu çalışmayı sınırlandıran etmenlerdir. Ayrıca tümör boyutu görsel tahmini, hesaplamanın nicel olmasına sebep olmuştur ve durum farklı gözlemciler tarafından farklı boyutlarda hesaplanabilir.

Sonuç olarak, çok düşük riskli grup ile düşük riskli grup arasında nüks açısından fark izlenmemektedir. Düşük riskli KİOMK hastalarında çok düşük risk grubun tanımlaması için prospektif, randomize, nitel ölçümlerin kullanıldığı, heterojenitenin azaltıldığı, çok

merkezli, geniş hasta sayılı ve daha uzun takip süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Cumberbatch MGK, Noon, AP. Epidemiology, aetiology and screening of bladder cancer. *Transl Androl Urol* 2019;8:5-11. <https://dx.doi.org/10.1007%2Fs00345-018-2286-7>
2. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, et al. Bladder cancer: epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology* 2005;66:4-34. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2005.07.062>
3. Babjuk M, Bohle A, Burger M, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: update 2016. *Eur Urol* 2017;71:447-461. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.05.041>
4. Burger M, Catto JW, Dalbagni G, et al. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer. *Eur Urol* 2013;63:234-241 <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.07.033>
5. Babjuk M, Burger M, Compérat EM, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) 2019 Update. *Eur Urol* 2019;76:639-657. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.08.016>
6. Gofrit ON, Pode D, Pizov G, et al. 'Very-low-risk' bladder tumours-a new entity? *BJU Int* 2018;121:627-631. <https://doi.org/10.1111/bju.14108>
7. Paner GP, Stadler WM, Hansel DE, et al. Updates in the eighth edition of the tumor-node-metastasis staging classification for urologic cancer. *Eur Urol* 2018;73:560-569 <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.12.018>
8. D'Amico VA, Sole GM, Jha AK, Anderson JA, Bryan RT. Prediction of histological stage based on cystoscopic appearances of newly diagnosed bladder tumours *Ann R Coll Surg Engl* 2016;98:547-551. <https://dx.doi.org/10.1308%2Frcsann.2016.0246>
9. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization/ International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 1998;22:1435-1448. <https://doi.org/10.1097/00000478-199812000-00001>
10. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs—part b: prostate and bladder tumours. *Eur Urol* 2016;70:106-119. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.028>
11. Busato Júnior WF, Almeida GL, Ribas CA, Ribas Filho JM, De Cobelli O. EORTC risk model to predict progression in patients with non-muscle-invasive bladder cancer: is it safe to use in clinical practice? *Clin Genitourin Cancer* 2016;14:176-182. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2015.09.005>

12. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, et al. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. JAMA 2011;17;306:737-745. [https://doi: 10.1001/jama.2011.1142](https://doi.org/10.1001/jama.2011.1142)
13. Van Osch FH, Jochems SH, van Schooten FJ, et al. Quantified relations between exposure to tobacco smoking and bladder cancer risk: a meta-analysis of 89 observational studies. Int J Epidemiol 2016;45:857-870. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw044>
14. Chen CH, Shun CT, Huang KH, et al. Stopping smoking might reduce tumour recurrence in nonmuscle-invasive bladder cancer. BJU Int 2007;100:281-286. [https://doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.06873.x](https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2007.06873.x)
15. Pietzak EJ, Mucksavage P, Guzzo TJ, et al. Heavy Cigarette Smoking and Aggressive Bladder Cancer at Initial Presentation. Urology 2015;86:968-972. [https://doi: 10.1016/j.urology.2015.05.040](https://doi.org/10.1016/j.urology.2015.05.040)
16. Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, et al. An individual patient data metaanalysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. Eur Urol 2009;56:247-56. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.04.038>

Etik onayı: Çalışma, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 06/05/2020 tarih ve 60116787-020/28606 sayılı toplantısı ile onay almıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

S.Ç. çalışmanın ana fikrini ve hipotezini kurgulamış/kurgulamışlardır. S.Ç., A.M., Y.Ö., A.B. teoriyi geliştirmiş ve materyel metod bölümünü düzenlemiş/düzenlemişlerdir. Sonuçlar kısmındaki verilerin değerlendirmesini S.Ç., A.M., Y.Ö. yapmış/yapmışlardır. Makalenin tartışma bölümü S.Ç., A.M., Y.Ö. tarafından yazılmış, S.Ç., A.M., Y.Ö., A.B. gözden geçirip gerekli düzeltmeleri yapmış ve onaylamıştır. Ayrıca tüm yazarlar çalışmanın tamamını tartışmış ve son halini onaylamıştır.