

PAPER DETAILS

TITLE: Düşük risk prostat kanserinde nötrofil lenfosit oranı veya platelet lenfosit oranı tümörde evre yükselmesini öngörebilir mi ?

AUTHORS: Yusuf ÖZLÜLERDEN, Sinan ÇELEN

PAGES: 119-124

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/1214600>

Düşük risk prostat kanserinde nötrofil lenfosit oranı veya platelet lenfosit oranı tümörde evre yükselmesini öngörebilir mi?

Does neutrophil and platelets to lymphocyte ratios predict gleason score upgrading in low-risk prostate cancer patients?

Yusuf Özlülerden, Sinan Çelen

Gönderilme tarihi:24.07.2020

Kabul tarihi:30.09.2020

Özet

Amaç: Düşük riskli prostat kanseri (PK) olan hastaların tedavi seçiminde, aktif izlem (AI) ve aktif tedaviyi (AT) öngören bazı karar verme araçları pahalı olması nedeni ile kolayca erişilebilir değildir. Bu nedenle, biz bu çalışmamızda PK'lı hastaların preoperatif olarak doğru evrelendirilmesi için farklı, kolay, ulaşılabilir bir parametre belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Radikal prostatektomi uygulanan ve klinik evre T2a, Gleason skor (GS) ≤ 6 , prostat spesifik antijen seviyesi <10 ng/mL parametrelerini karşılayan 59 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşları, preoperatif prostat spesifik antijen değerleri (PSA), nötrofil lenfosit oranı (NLO), trombosit lenfosit oranı (PLO), patolojik evresi, patolojik gleason skoru belirlenerek, gruplar arası karşılaştırmalı analizi yapıldı (Klinik evre veya gleason skorunda artış gibi).

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı $64,71 \pm 7,59$ yıl, ortalama PSA değeri $9,47 \pm 6,17$ ng/ml, ortalama NLO $1,86 \pm 0,76$ ve ortalama PLO $103,13 \pm 32,8$ 'dir.

Sonuç: Sonuçlarımız NLO, PLO değerlerinde artışın gleason skoru ve evre artışı ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Bu nedenle, bu parametreler AI için hasta belirlenmesinde yararlı olmayabilir.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri, nötrofil lenfosit oranı, trombosit lenfosit oranı.

Çelen S, Özlülerden Y. Düşük risk prostat kanserinde nötrofil lenfosit oranı veya platelet lenfosit oranı tümörde evre yükselmesini öngörebilir mi? Pam Tıp Derg 2021;14:119-124.

Abstract

Purpose: Some of decision-making factors predicting treatment selection, active surveillance (AS) and active treatment (AT), are expensive and not easily accessible in patients with a low-risk prostate cancer (PCa). Therefore, in this study, we aimed to determine a different, easy, achievable parameter for preoperatively correct staging of patients with PCa.

Materials and methods: We retrospectively reviewed the records of 59 men undergoing radical prostatectomy with clinical stage T2a PCa, Gleason score (GS) ≤ 6 grade, prostate-specific antigen level <10 ng/mL. The patients' ages, preoperative prostate specific antigen (PSA) lymphocyte ratio (NLR) or platelets to lymphocyte ratio (PLR), pathologic stage, pathologic Gleason score, tumor volume, were noted and compared between groups (upgrade or not upgrade, upstage or not upstage).

Results: The mean age of patients was 64.71 ± 7.59 years, mean PSA value was 9.47 ± 6.17 ng/ml, mean NLR was 1.86 ± 0.76 and mean PLR ratio was 103.13 ± 32.8 . We found that NLR and PLR upgrading were not significantly associated with upgrading or upstaging.

Conclusion: Our results showed that NLR, PLR, are not predictors of Gleason and stage upgrading. Therefore, these tests might not be useful in the assessment of low-risk PCa, when considering patients for AS.

Key words: Prostate cancer, platelets to lymphocyte ratio, neutrophil to lymphocyte ratio.

Celen S, Ozlulerden Y. Does neutrophil and platelets to lymphocyte ratios predict gleason score upgrading in low-risk prostate cancer patients? Pam Med J 2021;14:119-124.

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

Sinan Çelen, Dr. Öğr. Üye. Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye, e-posta: sinancelen@hotmail.com (orcid.org/0000-0003-4309-2323) (Sorumlu Yazar)

Giriş

Prostat spesifik antijenin (PSA) yaygın kullanımı erken evrelerde teşhis edilen prostat kanseri (PK) sayısında artış görülmesini neden oldu ancak buna paralel olarak klinik önemsiz PK sayısında da önemli oranda artışa neden oldu [1, 2]. Düşük riskli prostat kanserinde bir tedavi şekli olarak bekle-gör seçeneği tercihinde %0'dan %39'a varan bir artış görülmüştür [3].

PIVOT çalışması aktif izlemin (Aİ) önemini gösteren bir çalışma olup, Aİ tercihinde klinik T evresi, PSA değeri, PSA yoğunluğu, Gleason skoru (GS) ve pozitif kor sayısı gibi parametrelerin seçim ve takip için belirleyici olduğu gösterilmiştir [4].

Bununla birlikte pozitif prostat biyopsi kor sayısı Aİ için uygun olan bazı hastaları yanlış bir şekilde dışlamakta ve önemli hastalığı olan bazılarını yanlış sınıflandırmaktadır [5]. Bu duruma ek olarak, Aİ belirlenmesinde kullanılan PSA, dijital rektal muayene ve biyopsi sonuçları gibi mevcut diğer preoperatif parametreler PK agresifliğini doğru bir şekilde tahmin edememekte ve önemsiz PK ile klinik olarak anlamlı PK'ni ayırt etmekte yetersiz olabilmektedir [6].

GS artışını tahmin etmek için valide edilmiş bir öngörücü modele dahil edilen bu değişkenlerin yanı sıra, bir dizi biyomoleküler belirteç GS yükselmesi ile ilişkilendirilmiştir. Yakın zamanda yayınlanan çalışmalarda, prostat kanseri antijeni 3 (PKA3), sarkosin, proPSA ve Prostat Sağlığı İndeksi gibi diğer birçok preoperatif prognostik parametrelerin radikal prostatektomide (RP) patolojik özellikleri tahmin etme yeteneği analiz edilmiştir [7, 8]. Artmış nötrofil-lenfosit oranı (NLO), farklı kanser türlerinde kansere bağlı inflamasyon ve olumsuz prognoz bir göstergesi olarak belirlenmiştir [9, 10]. PK'da yüksek NLO, metastatik hastalarda kanserin agresifliği ile ilişkilendirilmiştir. Preoperatif NLO'nin RP sonrası genel ve kansere özgü sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir [11]. Bir diğer çalışmada daha yüksek GS'nin yüksek NLO ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Bu çalışmada, düşük riskli PK hastalarında NLO ve trombosit lenfosit oranının (TLO) prostat kanserinde evre artışını öngörmedeki rolü değerlendirilmiştir [12].

Gereç ve yöntem

Kasım 2017 ile Şubat 2020 tarihleri arasında prostat kanseri nedeni ile RP uygulanan hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışma için, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alınmıştır. Bu çalışmaya dahil edilen hiçbir hastaya neoadjuvan androjen baskılama tedavisi veya PSA değerlerini değiştirebilecek medikal tedavi verilmemiştir. Hastaların hiçbirinde finasterid tedavisi öyküsü veya RP öncesine ait prostat cerrahisi öyküsü yoktu. Akut prostatit bulgusu olan veya eksik verisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Veri analizi sonucunda klinik evre T2a veya T1c, PSA<10 ng / mL olan, kanserle ilişkili 2 veya daha az pozitif kor sayısı olan ve GS grade 6 olan hastalar çalışmaya dahil edildi. RP sonrasında prostat biyopsileri ile RP spesmeninin patolojik bulguları karşılaştırıldı. RP örnekleri, Uluslararası Ürolojik Patoloji Derneği'nin 2005 konsensüs konferansının tanımlarına göre değerlendirilmiş ve derecelendirilmiştir [13]. Patolojik inceleme sonrası evre veya gleason derecesinde artış olan veya olmayan hastalarda PLO ve NLO'lar karşılaştırıldı.

Sürekli değişkenlerin (yaş, PSA, prostat hacmi, NLO, PLO) dağılımları Kolmogorov-Smirnov testi ile normallik açısından değerlendirildi. Prostat kanserinde evre artışı ile NLO ve PLO arasındaki ilişkisini değerlendirmek için indepentent t test analizi veya parametrik olmayan 2 örneklili Wilcoxon testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak tanımlandı. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 22 (SPSS Inc., Chicago IL, USA) istatistik programı kullanıldı.

Bulgular

Hastaların tamamında preoperatif klinik evre cT1c olarak belirlendi. Postoperatif dönemde hastaların %66'ında patolojik evre pT2 ve %44'ünde pT3 saptandı. Toplam 22 hastada GS=6, 37 hastada ise GS=7 ve üstü idi. Hastaların yaş ortalaması $64,71 \pm 7,59$ yıl, ortalama PSA değerleri $9,47 \pm 6,17$ idi (Tablo 1). Bağımsız T testi analizi ile yapılan değerlendirmede evre veya gleason grade artışı olan ve olmayan hastalarda NLO ve PLO arasında fark yoktu (Tablo 2, 3).

Tablo 1. Hasta özellikleri

	Mean±SD ve n (%)
PSA (ng/mL)	9,47±6,17
Yaş (yıl)	64,71±7,59
Prostat hacmi	45,27±27,26
Nötrofil/Lenfosit oranı	1,86±0,76
Trombosit/Lenfosit oranı	103,13±32,8
Klinik evre	
cT1c	59 (100)
Patolojik evre	
T2a	13 (22)
T2b	1 (1,7)
T2c	25 (42,4)
T3a	25 (25,4)
T3b	5 (8,5)
Gleason skoru	
6	22 (37,3)
7	33 (55,9)
8	2 (3,4)
9	1 (1,7)
10	1 (1,7)
Gleason skoru yükselmesi (GS >7)	
Evet	37 (62,7)
Hayır	22 (37,3)
Evre yükselmesi (pT >3a)	
Evet	20 (33,9)
Hayır	39 (66,1)

Saphiro-wilk

Tablo 2. Gleason skoru yükselmesine göre değişkenler arası farklılık

	Gleason skrounda artış		
	Evet	Hayır	p değeri
PSA (ng/dl)	10,4±6,95	7,91±4,27	0,134
Yaş (yıl)	60,22±8	63,86±6,93	0,513
Prostat hacmi	42,7±31,1	49,5±19	0,352
Nötrofil/Lenfosit oranı	1,99±0,81	1,64±0,63	0,086
Trombosit/Lenfosit oranı	101,92±33,51	105,17±32,2	0,716

Tablo 3. Evre artışına göre değişkenler arası farklılık

	Evre artışı		p değeri
	Evet	Hayır	
PSA (ng/dl)	10,48±6,51	8,96±6	0,375
Yaş (yıl)	66,05±8,53	64,03±7,08	0,337
Prostat hacmi	44,75±38,55	45,53±19,77	0,917
Nötrofil/Lenfosit oranı	1,93±0,882	1,82±0,708	0,597
Trombosit/Lenfosit oranı	103,27±39,99	103,06±29,6	0,981

Tartışma

Aİ, RP ile ilişkili komplikasyonları önleyebilen bir seçenek olmaya devam etmektedir. Özellikle düşük riskli PK olan hastalar için bu komplikasyonların önüne geçebilmek hayat kalitesini daha iyi olabilmesi açısından önemlidir. Şu anda, risk sınıflamasını belirlemek için D'Amico sınıflaması (klinik aşama, GS ve PSA) uygulanmakta ve buna göre tedavi şeması seçilmektedir. Bununla birlikte GS artışı halen büyük bir endişe kaynağıdır. Literatür verileri RP sonrası yaklaşık %30 oranında GS artışı olduğunu göstermektedir. Son zamanlarda Aİ için en uygun hastaları seçmenin bir yolu olarak önerilen çeşitli klinik ve biyokimyasal parametreler olmasına rağmen, kanser risk sınıfının yanlış değerlendirilmesi veya yüksek riskli bir kanseri yanlış tanımlamak hala sorun olmaya devam etmektedir [14-16]. Bazı yazarlar tümör mikroçevresindeki inflamatuvar yanıtın kanser malign fenotipinde anahtar rol oynadığını bildirmiştir [17, 18]. Bu temelde, kan örneklerinden elde edilen bağışıklık hücreleri ile ilgili veriler bunların potansiyel olarak kanser hastalarında prognostik prediktör olarak değerlendirilebilmektedir [19]. Birçok çalışmada NLO ve PLO'nun tümör evre artışı ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir [20, 21]. Bu çalışmada, yüksek NLO ve PLO'nun evre veya GS ile ilişkili olmadığı sonucuna ulaştık.

Yüksek NLO'nun hormon dirençli prostat kanseri hastalarında agresif hastalık ile ilişkili olduğu ve ilaç direncinin bir göstergesi olduğu gösterilmiş olup, daha yakın zamanlarda, düşük NLO'nun düşük riskli PK'li hastalarda GS iyileşmesi ve biyokimyasal nüksün bir göstergesi olduğu bildirilmiştir [22]. Yapılan diğer çalışmalarda, yüksek PLO'nun radyoterapi ile tedavi edilen PK hastalarında kötü prognozun bir göstergesi olduğu gösterilmiştir [23]. Ayrıca, bazı çalışmalarda trombositlerin metastaz,

anjyogenez ve invazivlik gibi kanserin agresif yönde ilerlemesine katkı sağladığı gösterilmiştir [24, 25]. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, beyaz küre hücrelerinin (BKH) alt grupları ile yüksek GS arasındaki ilişki araştırılmış ve BKH'lerin serum monosit alt grubunun yüksek GS ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [26].

İnterlökin-6 ve tümör nekroz faktörü-α serum düzeylerinin, prostat kanseri hastalarının klinik sonuçları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [27]. NLO ve PLO'nun tümör gelişimi ve metastazı sürecinde süregelen mikro ortamı yansıttığı düşünülmektedir [28]. Düşük riskli PK hastalarında, bu hematolojik belirteçlerin kullanımı agresif tümörlere sahip hastaları tanımlamak için yararlı olabilir. Bu nedenle, bu testler cerrahi tedaviden kimin faydalanabileceğini belirlemek amacı ile düşük riskli PK hastalarının klinik yönetiminde uygulanabilir. Daha büyük popülasyonla ilgili daha fazla çalışma, dolaşımdaki her spesifik immün hücre indeksinin klinik karar seçimi üzerindeki etkisi araştırılmalıdır. Çalışmamızın retrospektif olması, C-reaktif protein gibi diğer sistemik inflamatuvar parametrelerin değerlendirilmeye dahil edilmemiş olması, çalışmamızdaki hasta sayısının sınırlı olması bu çalışmanın sınırlılıklarıdır. Sonuç olarak, artmış NLO ve PLO'nun RP uygulanan PK hastalarında GS artışı ile ilişkili olmayabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Bu nedenle, uygun maliyetli ve kolayca ölçülebilen bu hematolojik testler, daha büyük çalışma popülasyonunda valide edilmelidir.

Çıkar ilişkisi: Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Moyer VA. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012;157:120-134. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-2-201207170-00459>
2. Bastian PJ, Carter BH, Bjartell A, et al. Insignificant prostate cancer and active surveillance: from definition to clinical implications. *Eur Urol* 2009;55:1321-1332. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.02.028>
3. McVey GP, McPhail S, Fowler S, McIntosh G, Gillatt D, Parker CC. Initial management of low-risk localized prostate cancer in the UK: analysis of the British association of urological surgeons cancer registry. *BJU Int* 2010;106:1161-1164. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09288.x>
4. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367:203-213. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113162>
5. Faria EF, Chapin BF, Muller RL, Machado RD, Reis RB, Matin SF. Radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer: current status. *Urology* 2015;86:10-15. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2015.03.012>
6. Tran E, Paquette M, Pickles T, et al. Population-based validation of a policy change to use long-term androgen deprivation therapy for cT3-4 prostate cancer: impact of the EORTC22863 and RTOG 85-31 and 92-02 trials. *Radiother Oncol* 2013;107:366-371. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.05.003>
7. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:969-974. <https://doi.org/10.1001/jama.280.11.969>
8. Cantiello F, Russo GI, Ferro M, et al. Prognostic accuracy of Prostate Health Index and urinary Prostate Cancer Antigen 3 in predicting pathologic features after radical prostatectomy. *Urol Oncol* 2015;33:163.15-23. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.12.002>
9. Ozmen S, Timur O, Calik I, et al. Neutrophillymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) may be superior to C-reactive protein (CRP) for predicting the occurrence of differentiated thyroid cancer. *Endocr Regul* 2017;51:131-136. <https://doi.org/10.1515/enr-2017-0013>
10. Lee YS, Nam HS, Lim JH, et al. Prognostic impact of a new score using neutrophil-to-lymphocyte ratios in the serum and malignant pleural effusion in lung cancer patients. *BMC Cancer* 2017;17:557. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3550-8>
11. Jang WS, Cho KS, Kim MS, et al. The prognostic significance of postoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio after radical prostatectomy for localized prostate cancer. *Oncotarget* 2017;8:11778-11787. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14349>
12. Gokce MI, Hamidi N, Suer E, Tangal S, Huseynov A, Ibis A. Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio prior to prostate biopsy to predict biopsy histology: results of 1836 patients. *Can Urol Assoc J* 2015;9:761-765. <https://doi.org/10.5489/cuaj.3091>
13. Roobol MJ, Verbeek JF, van der Kwast T, Kummerlin IP, Kweldam CF, van Leenders GJ. Improving the rotterdam European randomized study of screening for prostate cancer risk calculator for initial prostate biopsy by incorporating the 2014 international society of urological pathology gleason grading and cribriform growth. *Eur Urol* 2017;72:45-51. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.01.033>
14. Cary KC, Cooperberg MR. Biomarkers in prostate cancer surveillance and screening: past, present, and future. *Ther Adv Urol* 2013;5:318-329. <https://doi.org/10.1177/1756287213495915>
15. de Cobelli O, Terracciano D, Tagliabue E, et al. Body mass index was associated with upstaging and upgrading in patients with lowrisk prostate cancer who met the inclusion criteria for active surveillance. *Urol Oncol* 2015;33:201-208. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2015.02.004>
16. Ferro M, Lucarelli G, Bruzzese D, et al. Low serum total testosterone level as a predictor of upstaging and upgrading in low-risk prostate cancer patients meeting the inclusion criteria for active surveillance. *Oncotarget* 2017;8:18424-18434. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.12906>
17. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010;140:883-899. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.025>
18. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
19. Wei Y, Jiang YZ, Qian WH. Prognostic role of NLR in urinary cancers: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:92079. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092079>
20. Wu Y, Li C, Zhao J, et al. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios predict chemotherapy outcomes and prognosis in patients with colorectal cancer and synchronous liver metastasis. *World J Surg Oncol* 2016;14:289. <https://doi.org/10.1186/s12957-016-1044-9>
21. Bagante F, Tran TB, Postlewait LM, et al. Neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratio as predictors of disease specific survival after resection of adrenocortical carcinoma. *J Surg Oncol* 2015;112:164-172. <https://doi.org/10.1002/jso.23982>

22. van Soest RJ, Templeton AJ, Vera Badillo FE, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic biomarker for men with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving first-line chemotherapy: data from two randomized phase III trials. *Ann Oncol* 2015;26:743-749. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl569>
23. Langsenlehner T, Pichler M, Thurner EM, et al. Evaluation of the platelet-to-lymphocyte ratio as a prognostic indicator in a European cohort of patients with prostate cancer treated with radiotherapy. *Urol Oncol* 2015;33:201.9-16. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2015.02.002>
24. Bakewell SJ, Nestor P, Prasad S, et al. Platelet and osteoclast beta3 integrins are critical for bone metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:14205-14210. <https://doi.org/10.1073/pnas.2234372100>
25. Smyth SS, McEver RP, Weyrich AS, et al. Platelet functions beyond hemostasis. *J Thromb Haemost* 2009;7:1759-1766. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03586.x>
26. Hayashi T, Fujita K, Tanigawa G, et al. Serum monocyte fraction of white blood cells is increased in patients with high gleason score prostate cancer. *Oncotarget* 2017;8:35255-35261. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13052>
27. Michalaki V, Syrigos K, Charles P, Waxman J. Serum levels of IL-6 and TNF-alpha correlate with clinicopathological features and patient survival in patients with prostate cancer. *Br J Cancer* 2004;90:2312-2316. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601814>
28. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008;454:436-444. <https://doi.org/10.1038/nature07205>

Etik kurul onayı: Çalışma, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 22/05/2019 tarih ve 60116787-020/35540 sayılı toplantı onay alınmıştır.

Yazarların makaleye olan katkıları

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