

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

ORIGINAL ARTICLE

**İKİNCİ BASAMAK BİR HASTANEDE İSKEMİK İNME HASTALARINA İNTRAVENÖZ
TROMBOLİTİK TEDAVİ DENEYİMİ**

Can ÇUBUK¹, Hazal Selvi ÇUBUK², Ceren EFE³

¹Çankırı Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, ÇANKIRI

²Çankırı Devlet Hastanesi, Radyoloji Kliniği, ÇANKIRI

**³Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı,
KAHRAMANMARAŞ**

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada, iskemik inme geçiren hastalara ilk 4.5 saat içerisinde verilen intravenöz trombolitik tedavinin (IV-tPA), demografik, etyolojik, klinik faktörlere göre prognoza etkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışma retrospektif olarak yapılmış olup, çalışmaya 1 Ocak 2019-1 Ocak 2020 tarihleri arasında Çankırı Devlet Hastanesinde, sadece intravenöz trombolitik tedavi verilen 26 akut iskemik inme hastası dahil edilmiştir. Demografik bilgiler, risk faktörleri, inme etyolojileri, semptom başlangıcı ile trombolitik tedavi verilmiş zamanı arasındaki süreleri sorgulandı. Birinci ve 24. saat NIHSS skorları, inme öncesi, taburcu ya da 1. hafta ve 3.ay mRS skorları ve komplikasyonlar değerlendirildi.

BULGULAR: Hastaların demografik, etyolojik ve iskemik inme nedenlerinin ve IV-tPA verilmiş zamanının prognoza etkisinin olmadığı saptanmıştır (p>0.05). Başlangıç ve 1. saat NIHSS skoru hafif ve orta derecede olanların, ağır derecede skoru olanlara oranla daha iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (p<0.05).

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmada, başlangıçta NIHSS skoru düşük olan hastaların, 3. ay mRS'larının daha iyi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca 2. basamak bir hastanede trombolitik tedavinin verilebileceği ve komplikasyonlarının yönetilebileceği de gösterilmiştir.

Anahtar Sözcükler: İskemik inme, intravenöz trombolizis, ikinci basamak hastane.

Yazışma Adresi: Uzm. Dr. Can Çubuk, Çankırı Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniği, Kırkevir Mahallesi, Kastamonu Caddesi 18100 Çankırı.

Telefon: 0 376 213 27 27

E-posta: cancubuk@hotmail.com

Geliş Tarihi: 29.08.2020

Kabul Tarihi: 09.11.2020

Tüm yazarlar ORCID ID: Can Çubuk 0000-0001-6311-0387, Hazal Selvi Çubuk 0000-0001-9278-4233, Ceren Efe 0000-0001-9506-9219.

Bu makale şu şekilde atıf edilmelidir: Çubuk C, Çubuk H.S, Efe C. İkinci basamak bir hastanede iskemik inme hastalarına intravenöz trombolitik tedavi deneyimi. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2020; 26(3): 251-255. doi: 10.5505/tbdhd.2020.71601

INTRAVENOUS THROMBOLYTIC THERAPY EXPERIENCE FOR ISCHEMIC STROKE PATIENTS IN A SECONDARY CARE HOSPITAL

ABSTRACT

INTRODUCTION: This study, aims to show the intravenous thrombolytic therapy (IV-tPA) given to patients with ischemic stroke within the first 4.5 hours to affect prognosis according to demographic, etiological and clinical factors.

METHODS: The study was conducted retrospectively and included 26 acute ischemic stroke patients who only received intravenous thrombolytic therapy in Cankiri State Hospital between January 1, 2019, and January 1, 2020. Demographic information, risk factors, stroke etiologies, symptom to needle time were questioned. First and 24th hours NIHSS scores, pre-stroke, discharge, or first week and third month mRS scores and complications were evaluated.

RESULTS: It was determined that demographic, and etiological factors, ischemic stroke types and the time of IV-tPA administration did not affect prognosis in patients ($p>0,05$). It was shown that those with mild and moderate baseline and 1st-- hour NIHSS scores had a better prognosis than those with severe scores ($p <0.05$).

DISCUSSION AND CONCLUSION: The study showed that patients with a low NIHSS score at baseline had better 3rd-month mRS. In addition, it has been shown that thrombolytic therapy can be given, and complications can be managed in a secondary care hospital.

Keywords: Ischemic stroke, intravenous thrombolysis, secondary care hospital.

GİRİŞ VE AMAÇ

İnme, önemli bir küresel sağlık sorunu olup, gelişmekte olan ülkelerde meydana gelen demografik değişiklikler ve yaşlı nüfusun artması ile inmenin önemi daha da artacaktır (1). Ülkemizde, inme ikinci en sık ölüm nedenidir. Ülkemizde inme insidansı 177/100.000 ve prevalansı 254/100.000 olarak bildirilmektedir (2).

İskemik inmeli hastaların tedavisinde, semptom başlangıcından itibaren ilk 4.5 saat içerisinde, rekombinant doku plazminojen aktivatörü olan alteplaz, intravenöz tromboliz amacıyla kullanılmaktadır (3). Amerika Birleşik Devletleri'nde, iskemik inme hastalarında intravenöz trombolitik tedavi amacıyla alteplaz kullanımı 1996 yılında onaylanmıştır (4). İskemik inmeye bağlı ölüm ve sakatlık nedeniyle DALY (Disability Adjusted Life Year; Engelliliğe Ayarlanmış Yaşam Yılı) kayıpları da göz önüne alındığında, intravenöz trombolitik tedavi ve girişimsel tedavilerin önemi daha da dikkati çekmektedir.

Çalışmamızda, Çankırı ilinde intravenöz trombolitik tedavi deneyimlerimizi paylaşmayı amaçladık.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışma, tek hekim tarafından verilen IV-tPA hastalarının dosyaları üzerinden retrospektif olarak yapılmış olup, çalışmaya 1 Ocak 2019 - 1 Ocak 2020 tarihleri arasında Çankırı Devlet

Hastanesi'nde, sadece intravenöz trombolitik tedavi verilen akut iskemik inme hastaları dahil edilmiştir.

Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu etik standartlarına uygun olarak yapılmış, Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Sayı: 2020/307, Tarih: 27.08.2020).

Demografik bilgiler, risk faktörleri, inme etyolojileri, semptom başlangıcı ile trombolitik tedavi verilmiş zamanı arasındaki süreleri sorgulandı. Başlangıç, birinci saat ve 24. saat NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) skorları, inme öncesi, taburcu veya 1. hafta ve 3. ay mRS (modified Rankin Scale) skorları ve komplikasyonlar değerlendirildi. Çalışmamızda, NIHSS skoru 15 ve altı ve 15 üzeri olarak iki grup şeklinde sınıflandırıldı. mRS skorlamasında 0-2 bağımsız, 3-5 arası skorlar bağımlı olarak tanımlanmıştır.

İskemik inmenin nedene yönelik sınıflamasında, Akut İnme Tedavisinde Org 10172 Çalışmasında tanımlanan sınıflama kullanıldı (5). Hastaların IV-tPA için uygunluğu, mevcut inme kılavuzlarına göre belirlendi (6,7). Tüm hastalara IV-tPA, semptom başlangıcından itibaren ilk 4.5 saat (270 dakika) içerisinde, 0.9 mg/kg dozunda uygulandı. Acil serviste, tüm hastaların beyin bilgisayarlı tomografi görüntülemeleri yapıldı. Çalışmaya, IV-tPA sonrası girişimsel tedavi yapılmayan hastalar dahil edildi. Hastalara IV-tPA,

genel yoğun bakım ünitesinde verildi. IV-tPA verildikten 24 saat sonra, tüm hastalara kontrol beyin bilgisayarlı tomografi görüntülemesi yapıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların hemogram, koagülasyon ve biyokimyasal testleri, lipid profili, elektrokardiyografi, ekokardiyografi, karotis vertebral ultrasonografi testleri yapıldı. Gerekli hastalara manyetik rezonans görüntüleme, MR-anjiyografi ve 24 saat ritm Holter kaydı yapıldı.

IV-tPA verilen hastalar Nöroloji polikliniğinde takibe alınmış olup, bilgileri ayrıca dosyalanmıştır. 3. ay mRS skorları bu dosya bilgilerinden edinilmiştir. mRS skorları ≤ 2 iyi, ≥ 3 ise kötü prognosis olarak kabul edildi.

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 26 hastanın yaş ortalaması 71 (71.42±14.58) dir. Tablo 1'de çalışmaya dahil edilen olguların demografik verileri, risk faktörleri ve iskemik inme etyolojilerinin dağılımını detaylı olarak görmekteyiz.

Tablo 1. Hastaların demografik verileri.

	N= 26 (%)
Cinsiyet	Erkek 12 (46.2) Kadın 14 (53.8)
Hipertansiyon	21 (80.8)
Diyabetes Mellitus	7 (26.9)
Koroner Arter Hastalığı	10 (38.5)
Hiperlipidemi	11 (42.3)
Sigara	11 (42.3)
Atriyal Fibrilasyon	14 (53.8)
İnme Tipi	
Kardiyoembolik	19 (73.1)
Küçük Damar Hastalığı	4 (15.4)
Büyük Damar Hastalığı	2 (7.7)
Bilinmeyen	1 (3.8)

Hastalara IV-tPA başlama süresi ortalama 177.57±49.3 dakika olarak saptanmıştır. IV-tPA verilmeden önce NIHSS ortalaması 13.76±4.84 olup IV-tPA verildikten sonra bakılan 1. saat NIHSS ortalaması 10.84±5.89, 24.saat NIHSS ortalaması 9.11±6.41 olarak değerlendirildi. IV-tPA sonrası

izlemde, hastaların % 11.5'inde (n=3) intraserebral kanama, % 7.7'sinde (n=2) enfeksiyon gelişirken; %80.8'inde (n=21) komplikasyon gelişmemiştir. Hastaların %15.3'ü (n=4) kaybedildi. Bu 4 hastanın ikisi pnömoniye sekonder septik şok ve diğer 2 hasta kardiyak sebepler nedeniyle kaybedildi.

Yaşı seksen altında olan hastaların oranı %65.4 (n=17) olup 80 ve üzeri olan %34.6 (n=9) olarak saptandı. İskemik inme öncesi mRS skoru üç hastanın 1 olup diğer 23 hastanın mRS skoru 0 olarak saptandı. 1. hafta/taburculuk mRS ortalaması 3,65±2,01, 3. ay mRS ortalaması ise 2,84±2,23 olarak saptandı. 1. hafta/taburculuk mRS skorları 0-2 arasında olanlar %34.6 (n=9), 3-6 arasında olanlar %65.4 (n=17) olup; 3. ay mRS skorları 0-2 arasında olanlar %42.3 (n=11), 3-6 arasında olanlar %57.7 (n=15) olarak saptandı. Tedavi öncesi NIHSS skoru 15 ve altında olan %61.5 (n=16), 15 üzerinde olan %38.5 (n=10) olarak saptandı. 1. saat NIHSS 15 ve altında olan hasta oranı %76.9 (n=20), 15 üzeri %23.1 (n=6) iken 24. saat NIHSS 15 ve altında olan %84.6 (n=22), 15 üzerinde olan %15.4 (n=4) olarak değerlendirildi. İntravenöz trombolitik tedavi ilk 180 dakikada %53.8 (n=14) hastaya verilirken, %46.2'sine (n=12) 181-270. dakika arasında verildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, IV-tPA verilme süresi, risk faktörleri (hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi, sigara, atriyal fibrilasyon), inme tipleri ile 3.ay mRS skorları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). IV-tPA verilmeden önce hesaplanan NIHSS skorları ve 1. saat NIHSS skorları ile 3. ay mRS skorları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0.05). 24. saat NIHSS skorları ile 3. ay mRS skorları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 2).

TARTIŞMA VE SONUÇ

İkinci basamak bir hastanede, IV-tPA yapılan hastalar retrospektif olarak incelendi ve IV-tPA verilme süresi ortalama 177.57±49.3 dakika olarak saptandı. AHA/ASA 2018 kılavuzunda, ilk 60 dakika içerisinde IV-tPA verilen hasta oranının en az %50 olması ilk hedef olarak belirlenmiştir (8). Hatta son çalışmalar IV-tPA'nın hasta acile geldikten ilk 20-30 dakika içerisinde yapılması

Tablo 2. Demografik, etyolojik nedenler, inme tipleri ve NIHSS skorlarının, 3. ay mRS skorları ile karşılaştırılması.

Değişkenler		Bağımsız-İyi Prognoz mRS (0-2) (n)	Bağımlı-Kötü Prognoz mRS (3-6) (n)	p
Yaş	<80	8	9	0.683
	≥80	3	6	
Cinsiyet	Erkek	8	4	0.054
	Kadın	3	11	
İTT verilmiş zamanı	0-180 dk	8	6	0.209
	181-270 dk	3	9	
NIHSS skoru 0.saat	≤15	10	6	0.014
	>15	1	9	
NIHSS skoru 1.saat	≤15	11	9	0.024
	>15	0	6	
NIHSS skoru 24.saat	≤15	11	11	0.113
	>15	0	4	
İskemik İnme Tipi	Kardiyoembolik	8	11	0.267
	Küçük damar hastalığı	1	3	
	Büyük damar hastalığı	2	0	
	Bilinmeyen	0	1	
Hipertansiyon	Evet	9	12	1.000
	Hayır	2	3	
Diyabetes Mellitus	Evet	3	4	1.000
	Hayır	8	11	
Koroner Arter Hastalığı	Evet	5	5	0.689
	Hayır	6	10	
Hiperlipidemi	Evet	5	6	1.000
	Hayır	6	9	
Sigara	Evet	7	4	0.109
	Hayır	4	11	
Atriyal Fibrilasyon	Evet	5	9	0.736
	Hayır	6	6	

gerektiğini önermektedir (4). Çalışmamızda IV-tPA verilme süremizin önerilenlerden daha geç olduğu görülmektedir. Bu durumun, hasta sevk ve işlem esnasındaki basamaklarda bu tedaviye çok fazla aşına olunmaması, öneminin yeterli kadar anlaşılabilmiş olması ve bazı teknik alt yapıların tam geliştirilememiş olması gibi nedenlerden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda, IV-tPA verilen 80 yaş altı ve 80 ve üzeri yaş gruplarının bağımlılık dereceleri karşılaştırıldığında, anlamlı farklılık saptanmamış olup (p=0.683), bu durum IV-tPA alan hastalarda, yaş ile prognos arasında ilişki olmadığını ortaya koymaktadır. Nitekim "Virtual International Stroke Trials Archive" (VISTA) ve "Safe Implementation of Treatments in Stroke" (SITS) kombine analizinde 80 yaş üzeri ve altı karşılaştırıldığında, IV-tPA'nın etkinliğinde fark olmadığı gösterilmiştir (9). Ayrıca, IV-tPA verilen hastaların cinsiyetlerinin, prognosa etkisinin olmadığı saptandı (p=0.054).

IV-tPA verilen hastaların risk faktörleri incelendiğinde, %53.8 oranında atriyal fibrilasyon dikkati çekmektedir. Hipertansiyon %80.8 oranında gözlenmiştir. Ayrıca iskemik inme

etyolojilerine bakıldığında, kardiyoembolik nedenler %73.1 oranında saptanmıştır. ECASS III, WAKE-UP, SITS-MOST çalışmaları irdelendiğinde atriyal fibrilasyon, hipertansiyon ve kardiyoembolik inme oranlarının çalışmamızda belirgin düzeyde yüksek olduğu dikkati çekmektedir (3,10,11).

Literatür verilerine bakıldığında, IV-tPA'nın ilk 4.5 saat içinde yapılmasının yararlı olduğu görülmüştür. Ayrıca 180-270 dakika arası yapılan trombolizin, ilk 180 dakika içerisindeki uygulama kadar iyi sonuç vermediği saptanmıştır (12-14). Çalışmamızda ilk 180 dakika ile 180-270 dakika arasında IV-tPA verilen hastaların mRS skorları karşılaştırılmış olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.209). Bu durumun, hasta sayısının az olması ile bağlantılı olabileceği düşünüldü.

Semptom başlangıcındaki NIHSS skoru 15 ve altında olan hastaların, 15 üzeri olan hastalara göre IV-tPA'dan daha iyi sonuç aldıkları saptanmıştır (p=0.014). Yine 1.saat NIHSS skoru 15 ve altında olan hastaların da 15 üzeri olan hastalara oranla daha iyi prognos gösterdiği

istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.024).

Çalışmamızda, iskemik inme tiplerinin (büyük damar hastalığı, küçük damar hastalığı, kardiyoembolik, bilinmeyen) IV-tPA sonrası prognoz açısından farklılık göstermediği saptanmıştır (p=0.267). Ayrıca, iskemik inme risk faktörlerinin (hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, hiperlipidemi, sigara, atriyal fibrilasyon) de prognoza etkisinin olmadığı belirlenmiştir (p>0.05).

Intravenöz trombolitik tedavi verilen hastaların %11.5'inde (n=3) ölümcül olmayan intraserebral hemoraji gelişti. 2 (%7.7) hastada ise septik şok gelişti. Hastaların %15.4'ü (n=4) kaybedildi. ECASS III çalışmasında, 3-4.5 saat aralığında IV-tPA verilen grupta, herhangi bir intraserebral hemoraji oranı %27 olup, ölümcül intraserebral hemoraji oranı %0.7 olarak saptanmıştır. Mortalite oranı ise %7.7 olarak belirlenmiştir. Enfeksiyon oranı ise %3.8 olarak saptanmıştır (10). Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda intraserebral hemoraji oranı daha düşük olarak görülmüş olup ölümcül intraserebral hemoraji gözlenmemiştir. Mortalite oranı ise çalışmamızda yüksek olarak dikkati çekmektedir. Bunun nedeni, hasta sayısının azlığı olarak öngörülmüştür.

Sonuç olarak, IV-tPA tedavisinin 2. basamak bir hastanede verilebileceği ve komplikasyonlarının yönetilebileceği kanaatini taşımaktayız. Hak eden hastalara, IV-tPA verilebilmesi açısından, benzer çalışmaların, benzer koşullarda çalışan nöroloji uzmanlarını daha da cesaretlendireceğini ve teşvik edeceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, et al. Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990–2013: The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiology* 2015; 45(3): 161-176.
2. Arsava M. Beyin Damar Hastalıkları ve Demans. *Ulusal Hastalık Yükü ve Çözümleri* 2017; 9.
3. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med* 2018; 16; 379(7): 611-622.
4. Toyoda K, Koga M, Iguchi Y, et al. Guidelines for Intravenous Thrombolysis (Recombinant Tissue-type Plasminogen Activator), the Third Edition, March 2019: A Guideline from the Japan Stroke Society. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2019; 15; 59(12): 449-491.
5. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24(1): 35-41.

6. Topcuoglu MA, Arsava EM, Ozdemir AO, et al. Intravenous Thrombolytic Therapy in Acute Stroke: Problems and Solutions. *Turk J Neurol* 2017; 23: 162-175.
7. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019; 50(12): e344-e418.
8. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol* 2006; 60(5): 508-517.
9. Mishra NK, Diener HC, Lyden PD, et al. Influence of age on outcome from thrombolysis in acute stroke: a controlled comparison in patients from the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). *Stroke* 2010; 41(12): 2840-2848.
10. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 25; 359(13): 1317-1329.
11. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 27; 369(9558): 275-282.
12. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44(7): 2064-2089.
13. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013; 44(3): 870-947.
14. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25(5): 457-507.

Etik Bilgiler

Etik Kurul Onayı: Çalışma Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Sayı: 2020/307, Tarih: 27.08.2020).

Onam: Bu çalışma retrospektif bir çalışma olduğu için olgulardan imzalı onam alınmamıştır.

Telif Hakkı Devir Formu: Tüm yazarlar tarafından Telif Hakkı Devir Formu imzalanmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Hakem değerlendirmesinden geçmiştir.

Yazar Katkı Oranları: Cerrahi ve Tıbbi Uygulamalar: CÇ, HŞÇ, CE, Konsept: CÇ, HŞÇ, CE, Veri Toplama veya İşleme: CÇ, HŞÇ, CE, Analiz veya Yorum: CÇ, HŞÇ, CE, Literatür Taraması: CÇ, HŞÇ, CE, Yazma: CÇ, HŞÇ, CE.

Çıkar Çatışması Bildirimi: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir. Yazarlar bu çalışmada desteklerinden dolayı Prof. Dr. Mustafa Gökçe'ye teşekkür etmektedirler.