

Gastrointestinal Sistem Anastomozlarında C-reaktif protein

C-reactive protein in gastrointestinal system anastomosis

Hızır Yakup Akylıdz*, Tarık Artıs*, Alper Akcan*, Can Küçük*, Erdoĝan Sözüer*, Fatih Mutlu*

Amaç:

Gastrointestinal anastomozlardan sonra olası tehlikeli gelişmelerin başında gelen anastomoz kaçaklarının erken tanınmasında kan C-reaktif protein (CRP) düzeyinin kullanılabilirliğini araştırma amaçlanmıştır.

Yöntem:

1 Ocak 2007 ile 31 Haziran 2007 tarihi arasında anastomoz yapılan 93 hasta prospektif olarak değerlendirildi. Ameliyat sonrası klinik seyir ve 1., 3., ve 5. günlerdeki CRP, tam kan ve biokimyası incelendi. Anastomoz kaçağı tanısında klinik belirti esas alındı. Klinik takipleri sırasında anastomoz kaçağı bulgusu olmayan ve taburcu edilen hastalar grup 1'i, anastomoz kaçağı gelişen hastalar ise grup 2'yi oluşturdular.

Bulgular:

Hastaların 43'ü kadın, 50 tanesi ise erkekti. Hastaların 9'unda anastomoz kaçağı tespit edildi (%9.7) ve bunlardan 3'ü konservatif yöntemlerle tedavi edilirken geri kalan 6 hasta tekrar ameliyat edildi. Hastaların demografik verileri, ek hastalık varlığı, ameliyat nedenleri, ameliyat sonrası seyirleri, biokimya ve anastomoz kaçağı dışında gelişen komplikasyonlar açısından gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı. CRP seviyeleri incelendiğinde grup 1 ve grup 2 arasında 1. gün değerleri açısından anlamlı fark izlenmezken, 3. ve 5. gün değerleri arasında ileri derecede anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0.001$). Anastomoz kaçağı olan hastalarda lökosit sayısı istatistiksel olarak 1. ve 3. günlerde anlamlı bir fark göstermezken 5. günde anlamlı olarak yükseldi ($p<0.01$).

Sonuç:

Anastomoz kaçaklarının erken tanınması amacıyla kan CRP seviyesine ameliyat sonrası 3.günde bakılması hekime yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler:

Anastomoz kaçağı, CRP, cerrahi

Anastomoz kaçağı gastrointestinal sistem ameliyatlarından sonra görülebilen komplikasyonların en ciddi ve önemlilerinden biridir. Farklı kliniklerden birbirinden oldukça değişik kaçak oranları literatürde bildirilmiştir (1-5). Bir anastomozun iyileşmesinde birçok faktör rol oynar. En önemli etken anastomozun yeterli kanlanma ve oksijenlenmeye sahip olmasıdır (6).

Semptomatik anastomoz kaçakları yüksek mortaliteye sahiptir (7). Kaçağın yeri, hastanın genel durumu, kliniğin deneyimi ve teknik imkanları mortaliteyi etkiler. Mortalitenin azaltılmasında önemli faktörlerden biri de kaçaktan şüphelenilip erkenden tanınmasıdır. Anastomoz kaçakları genelde 5-6. günlerde klinik belirti verir.

C-reaktif protein (CRP) inflamasyona, enfeksiyona ve doku hasarına cevap olarak üretilen bir akut faz reaktanıdır (8). Proinflamatuvar sitokinlerin uyarısıyla erken dönemde karaciğerde yapılır (9). Bu nedenle inflamasyona erken dönemde çok hassastır. Pekçok inflamatuvar süreçte de erken dönemden itibaren etkili olduğu ispatlanmıştır (10-12). Akut faz proteinlerinin ölçülmesi inflamasyon süresi ve yoğunluğunun belirlenmesi açısından önemli bilgiler verir. CRP beş eşit glikolize olmamış polipeptid alt ünitelerden oluşan disk şeklinde bir proteindir ve polisakkaridlere bağlanarak kompleman yolunu aktive eder (13). Gastrointestinal sistem anastomoz kaçağı gibi inflamasyon, enfeksiyon ve doku hasarının hepsini birden içeren bir olayda önemli bir akut faz reaktanı olan CRP'nin üretiminin artması doğaldır.

Bu prospektif çalışmadaki amaç kan CRP ölçümünün anastomoz kaçaklarının erken tanısında kullanışlı olup olamayacağını araştırmaktır.

Hastalar ve Yöntem

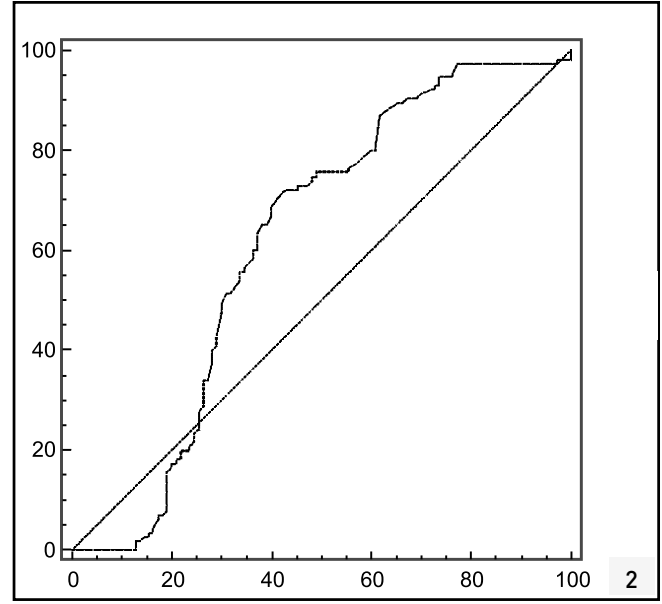
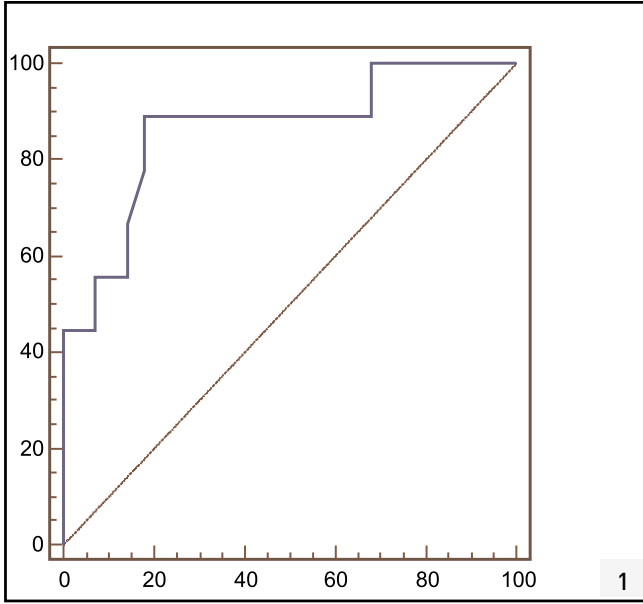
Erciyes Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Gastrointestinal Sistem Cerrahisi Biriminde 1 Ocak 2007 ile 31 Haziran 2007 tarihleri arasında 118 hastaya acil veya elektif şartlarda sindirim sistemi anastomozlu ameliyat yapıldı. Çalışmaya dahil olmayı kabul etmeyen, tümör nüksü nedeniyle ameliyat edilen, ameliyat olmasına engel olmayan kronik iltihabi hastalığı olan ve çalışma müddetince çalışma protokolü esaslarına uygun davranılmayan hastalar çıkarıldığında kalan 93 hasta prospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik verilerinin yanı sıra ek hastalık varlığı, ameliyat nedenleri, ameliyat sonrası takipleri, yara enfeksiyonu, pnömoni, üriner sistem enfeksiyonu gibi gelişen komplikasyonlar, ameliyat sonrası 1.,

Makalenin Geliş Tarihi : 28.08.2008

Makalenin Kabul Tarihi : 07.11.2008

*Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD, KAYSERİ

Dr. Hızır Yakup AKYILDIZ
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD, 38039
Melikgazi / KAYSERİ
Tel: (0352) 437 49 37 / 21604 Faks: (0352) 437 49 12
e-posta: hyakyildiz@gmail.com



Şekil 1: CRP değerlerinin ROC eğrisi; yatay sütun özgünlük, dikey sütun duyarlık. ROC eğrisi altında kalan alan ve ona ilişkin standart hata: 0.863 ± 0.082 .

Şekil 2: Lökosit değerlerinin ROC eğrisi; yatay sütun özgünlük, dikey sütun duyarlık. ROC eğrisi altında kalan alan ve ona ilişkin standart hata: 0.616 ± 0.037 .

3., ve 5. gündeki CRP, tam kan ve kısa biokimyası incelendi. CRP ölçümleri yarılanma ömrünün 19 saat olması nedeniyle her gün değil de gün aşırı yapıldı. Anastomoz kaçağı tanısında klinik belirti esas alındı. Yaygın peritonit, karın içi veya pelvik apse, rektovajinal fistül klinik olarak saptanan kaçak sonuçlarıydı. Semptomatik kaçağı olan hastaların hepsi bilgisayarlı tomografi ile değerlendirildi. Klinik takipleri sırasında anastomoz kaçağı bulgusu olmayan ve taburcu edilen hastalar grup 1'i, anastomoz kaçağı gelişen hastalar ise grup 2'yi oluşturdu.

CRP ölçümleri nefelometre ile yapıldı. Normal aralığı 0-6 IU/ml arasında idi. Veriler aritmetik ortalama \pm standart sapma ($\bar{x} \pm ss$) ya da ortanca ile minimum maksimum (ortanca (min-mak)) değerleri şeklinde gösterildi. Çalışmadaki değişkenler analiz edilmeden önce normal dağılıma uygunluk testi yapıldıktan sonra parametrik ya da parametrik olmayan istatistiksel analizler yapıldı. Grup 1 ile grup 2'nin günlük lökosit ve CRP ortancalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi yapıldı. Grup 1'in 3 farklı zaman-

daki CRP ölçümlerinin ortancalarının karşılaştırılmasında Friedman varyans analizi kullanıldı. Grup 2'in 3 farklı zamandaki CRP ölçümlerinin ortancalarının karşılaştırılmasında tekrarlı ölçümlerde varyans analizi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalarda Bonferroni prosedürü kullanıldı. CRP ve lökosit ölçümlerinin birimleri Grup 1 ve grup 2'ye ayırmadaki performansının belirlenmesinde ROC (receiver operator curve) eğrisi yöntemi kullanıldı (14).

Bulgular

Hastaların 43'ü kadın, 50'si erkekti. Yaş aralığı 27-80 arasında değişti ve ortalama yaş 62.04 ± 12.26 olarak hesaplandı. Hastaların 41'i kolorektal kanser, 24'ü mide kanseri, 9'u pankreas kanseri, 9'u stoma kapatılması, 4'de rektal prolapsus ve sigmoid volvulus, son olarakta 2'si Crohn hastalığı nedeniyle ameliyat edildiler. En sık rastlanan komplikasyon yara infeksiyonuydu ve 17 hastada görüldü (%18.2). Bunlardan sadece 4'ü debridman gerektirecek kadar ciddiydi. Yara infeksiyonunu sıklık sırasıyla atelettazi ve idrar yolu infeksiyonu takip etti.

Bu hastaların hepsinde CRP değerleri normalden yüksek seyretti ve normal değerlere daha geç düştü. Hastaların 9'unda anastomoz kaçağı tespit edildi (%9.7) ve bunlardan 3'ü konservatif yöntemlerle tedavi edilirken geri kalan 6 hasta tekrar ameliyat edildi.

Hastaların 6'sı ameliyat sonrası hastanede yattıkları süre içerisinde kaybedildi (%6.5). Bu hastaların 3'ü acil şartlarda, 3'ü ise elektif şartlarda ameliyat edilen hastalardı. Acil şartlarda ameliyata alınan hastalardan bir tanesi karın içi sepsis ve onun sonucu gelişen çoklu organ yetmezliği nedeniyle, biri myokard infarktüsü nedeniyle öldü. Sonuncu hasta ve elektif ameliyat edilen 3 hasta da akciğer sorunları ve kalp yetmezliği olan, yoğun bakımda uzun süre kalan ve ventilatör ilişkili pnömoni ve çoklu organ yetmezliği gelişerek kaybedilen hastalardı. Ölen hastalardan 2'sinde anastomoz kaçağı vardı. Ölen hastaların 3. gün CRP değeri ortalama 174 ± 56.3 iken yaşayan hastalarda bu değer 124.8 ± 48.7 olarak ölçüldü (<0.05).

Hastaların demografik verileri, ek hastalık varlığı, ameliyat nedenleri,

ameliyat sonrası seyirleri (ateş, taşikardi), biokimya testleri ve anastomoz kaçağı dışında gelişen komplikasyonlar açısından gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı.

CRP seviyeleri incelendiğinde grup 1 ve grup 2 arasında 1. gün değerleri açısından anlamlı fark izlenmezken, 3. ve 5. gün değerleri arasında ileri derecede anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0.001$, Tablo 1). CRP değerleri debridman gerektirecek derecede yara enfeksiyonu gelişen 4 hastada da aşırı derecede yükseldi. Bu hastaların hepsi uygun yara bakımı ve antibiyoterapiyle taburcu edildi. Yapılan ROC analizi sonucunda ameliyattan sonraki 3. ve 5. gün 153 seviyesinin üstündeki CRP değerleri anastomoz kaçağı açısından ileri derecede anlamlı bulundu ($p<0.01$, Şekil 1). Bu eşik değerde CRP'nin duyarlılığı %88.9, özgüllüğü ise 82.1 olarak saptandı. Aynı oranlar eşik değeri $14500 \pm 7100/\text{mm}^3$ olarak bulunan lökosit sayısı için %71.8 ve %57.3 olarak ölçüldü. Anastomoz kaçağı olan hastalarda lökosit sayısı istatistiksel olarak 1. ve 3. günlerde anlamlı bir fark göstermezken 5. gün anlamlı olarak yükseldi ($p<0.01$).

Tartışma

Gastrointestinal sistem cerrahisinin en korkulan komplikasyonlarından olan anastomoz kaçağının nedenleri,

sonuçları ve tedavisiye ilgili literatürde pek çok yayın vardır (15-17). Maalesef bu yayınların ortak noktası yüksek ölüm oranlarıdır. Ölüm oranlarını düşürmede kaçağın klinik belirti vermeden saptanması ve uygun tedaviye hemen geçilmesi önemli rol oynayabilir. Bu amaçla, hastanın yakın, dikkatli ve şüpheli takibinin yanında çok az öneri vardır (18). Anastomoz kaçağının erken tespitinde yararlı olabilecek bir belirtecin klinik faydası çok büyük olacaktır.

Bir akut faz reaktanı olan CRP'nin serum seviyeleri enfeksiyöz ajana veya uyarıya, inflamasyonun veya doku hasarının yaygınlığına ve kişinin immün sisteminin durumuna göre değişir (19). Kısa yarılanma ömürlü bir reaktan olan CRP diğer akut faz reaktanları ve klinikle birleştirildiğinde erken ameliyat sonrası dönemde cerrahi olan ve olmayan komplikasyonlar açısından kötüye gidişi gösterebilir (20,21). Abdominal cerrahi sonrası ameliyat sonrası septik ve cerrahi komplikasyon gelişen hastalarda erken dönemde yükseldiği ve yüksek kaldığı gösterilmiştir (22,23). CRP anastomoz kaçağı olan hastaların hepsinde 3. ve 5. günlerde eşik değer olarak saptanan 153^* ü aştı. Bu sonuç istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıydı ($p<0.001$). İnflamasyonun ve enfeksiyonun diğer önemli bir sistemik

belirteci olan lökosit sayısı ise sadece 5. gün CRP'ye nazaran daha zayıf bir anlamlı yükseliş gösterdi ($p<0.01$). Anastomoz kaçağına CRP, lökosit sayısına göre hem 2 gün daha erken hem de daha güçlü bir cevap verdi. Çalışmamızda elde ettiğimiz CRP sonuçları Matthiessen ve arkadaşlarının büyük çoğunluğu rektal kanser olan ve bu nedenle anterior rezeksiyon yapılan 33 hastayı inceledikleri çalışma ile ileri derecede uyumludur. O çalışmada da CRP değerleri anastomoz kaçağı olan hastalarda anlamlı derecede yükselmiştir ve bu yükselme özellikle ilk 3 gün içinde gerçekleşmiştir. Fakat lökosit sayısında bizim ameliyat sonrası 5. gün saptadığımız anlamlı yükseklik o çalışmada bulunamamış hatta ameliyat öncesi radyoterapi alan hastalarda lökosit sayısında o günlerde azalma saptanmıştır (24).

Literatürde bu konuda yapılmış az sayıda çalışmalardan bir diğerinde rektal cerrahi sonrası enfeksiyöz komplikasyonların önceden tahmin edilmesinde CRP'nin oldukça etkili olduğu, özellikle bazı değerlerin üstüne çıktığında başta anastomoz kaçağı, pnömoni ve yara enfeksiyonu gibi komplikasyonların araştırılması gerektiği belirtilmiştir. Komplike olmuş hastalarda komplikasyon gelişmeyen hastalara göre anlamlı olarak yüksek seyreden CRP değerleri arasında anastomoz kaçağı, yara enfeksiyonu veya pnömoni açısından anlamlı fark bulunmamıştır (25).

Çalışmamız CRP'nin anastomoz kaçaklarının klinik belirti vermeden tanınmasında oldukça faydalı olabileceğini literatürle uyumlu olarak ortaya koymuştur. Fakat birkaç önemli eksiği vardır. Hasta sayımız idealden azdır ve önemli bir kısmı da acil ameliyat edilen hastalardır (16 hasta). CRP ciddi yara enfeksiyonu görülen 4 hastada da arttı. Kaçak olan hastalara göre bu artış daha azdı ama sayı az olduğu için ciddi yara enfeksiyonu ve anastomoz kaçağında görülen CRP yüksekliği far-

Tablo 1: Grupların 1., 3. ve 5. gün CRP değerleri.

CRP (IU/ml)	1.gün $\bar{x} \pm ss$ Ortanca (min-mak)	3.gün $\bar{x} \pm ss$ Ortanca (min-mak)	5.gün $\bar{x} \pm ss$ Ortanca (min-mak)	P*
Grup 1 (n=28)	108.7±56.6 112 [3-234]	127.4±49.4 121.5 [22-262]	112.14±52.8 110 [6-224]	0.072
Grup 2 (n=9)	110.6±119.1 ^a 42 [3-323]	226.1±82.9 ^b 203 [103-336]	231.4±79.3 ^b 251 [120-345]	<0.001
P#*	0.535	<0.001	<0.001	

P#*: Mann-Whitney testinin p değeri, P*: tekrarlı ölçümlerde varyans analizinin p değeri, çoklu karşılaştırma testi sonucuna göre (Bonferroni prosedürü) farklı alfabetik üst simgeler gruplar arasında farklılığın anlamlı olduğunu ifade etmektedir.

kı ile ilgili karşılaştırmalı sağlıklı bir istatistiki bilgi elde etmek mümkün olmadı. Benzer şekilde çalışmamızda, kaçak dışı infeksiyöz komplikasyonlarda da CRP'nin nasıl davrandığına yönelik net bir bilgi elde etmemiz mümkün olamadı. Çünkü infeksiyöz komplikasyonların önemli bir kısmı anastomoz kaçağı olan hastalarımızda görüldü. Anastomoz kaçağı olan her hastamızda yara infeksiyonu ve değişik oranlarda atelektazi veya sinüs kapallığı vardı. CRP değerlerinin mortaliteyi tahmin etmede de etkili olabileceği çalışmamızda görüldü ama yukarıda belirttiğimiz eksiklikler kesin bir yargıya varmamızı engelledi. Ama bu eksiklerin çalışmanın esasını çok etkilemediğini ve bu çalışmanın literatürdeki çok az sayıda çalışma ile beraber benzer çalışmalara örnek olabileceğini düşünüyoruz. Özellikle yeni çıkan

Summary:

C-reactive protein in gastrointestinal system anastomosis

Purpose: We aimed to evaluate the accuracy of blood C-reactive protein level for early diagnosis of anastomotic leakage that is ahead of the possible dangerous process after gastrointestinal anastomosis.

Materials and Methods: Between 1 January 2007 and 31 June 2007, 93 patients with anastomosis were prospectively evaluated. Postoperative clinical course, hemogram, biochemical examination and blood CRP levels were evaluated on 1., 3., and 5. days postoperatively. Anastomotic leakage was defined clinically. Patients without any clinical anastomotic problem during the follow-up formed group 1 whilst patients with anastomotic problems constituted group 2.

Results: There were 43 female, 50 male patients. Anastomotic leakage was present in 9 patients (%9.7). Six of them required additional surgical intervention and 3 of them were treated conservatively. Between groups, there were not significantly difference with regards to demographical data, comorbidities, operative causes, postoperative course, biochemical examination and complications except anastomotic leak. CRP levels were similar at postoperative 1.day, but at 3. and 5. days, there were highly significant differences between groups ($p<0.001$). White blood cell count was not statistically different at 1. and 3. days after operation in patients with anastomotic leakage., but at 5. day, it was significantly higher ($p<0.01$).

Conclusion: To achieve the early diagnosis of anastomotic leak, the evaluation of the CRP level at 3. day after operation may be helpful for the physician.

Key words: Anastomotic leak, CRP, surgery

yüksek duyarlılık CRP incelemesinin kullanıldığı, daha geniş hasta sayısı ile yapılacak ve anastomoz kaçağından bağımsız ameliyat sonrası infeksiyöz komplikasyonların ve mortalitenin de incelenebileceği şekilde planlanmış prospektif çalışmaların çok yararlı ola-

bileceğini umuyoruz.

Sonuç olarak, gastrointestinal sistemin anastomoz kaçaklarının klinik belirti vermeden önce tanınabilmesi için kan CRP seviyesine ameliyat sonrası 3. günde bakılması cerraha yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Law WJ, Chu KW, Ho JW, et al. Risk factors for anastomotic leakage after low anterior resection with total mesorectal excision. *Am J Surg* 2000;179:92-96.
2. Maruch F, Koch A, Schmidt U, et al. Value of a protective stoma in low anterior resections for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1164-1171.
3. Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, et al. Risk factors for anastomotic leakage after surgery for colorectal cancer: results of prospective surveillance. *J Am Coll Surg* 2006;202:439-444.
4. Alves A, Panis Y, Trancart D, et al. Factors associated with clinically significant anastomotic leakage after large bowel resection: multivariate analysis of 707 patients. *World J Surg* 2002;26:499-502.
5. Golub R, Golub RW, Cantu R Jr, et al. A multivariate analysis of factors contributing to leakage of intestinal anastomoses. *J Am Coll Surg* 1997;184:364-372.
6. Thornton FJ, Barbul A. Healing in the gastrointestinal tract. *Surg Clin North Am* 1997;77:549-573.
7. Longo WE, Virgo KS, Johnson FE, et al. Outcome after proctectomy for rectal cancer in Department of Veterans Affairs Hospitals: a report from the National Surgical Quality Improvement Program. *Ann Surg* 1998;228:64-70.
8. Pepys M.B, Hirschfield G.M. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003;111:1805-1812.
9. Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature* 2007;449:819-826.
10. Danesh J, Wheeler J.G, Hirschfield G.M, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004;350:1387-1397.
11. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-874.
12. Prat C, Sancho JM, Dominguez J, et al. Evaluation of procalcitonin, neopterin, C-reactive protein, IL-6 and IL-8 as a diagnostic marker of infection in patients with febrile neutropenia. *LeukLymphoma* 2008;25:1-10.
13. Pepys M.B, Hirschfield G.M, Tennent G.A, et al. Targetting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease. *Nature* 2006;440:1217-1221.
14. Dirican A. Tanı testi performanslarının değerlendirilmesi ve kıyaslanması. *Cerrahpasa J Med* 2001; 32:25-30.
15. Branagan G, Finnis D. Prognosis after anastomotic leakage in colorectal surgery. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1021-1026.
16. Peeters KC, Tollenaar RA, Marijnen CA, et al. Risk factors for anastomotic failure after total mesorectal excision of rectal cancer. *Br J Surg* 2005;92:211-216.
17. Makela JT, Kiviniemi H, Laitinen S. Risk factors for anastomotic leakage after left-sided colorectal resection with rectal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2003;46:653-660.
18. Millan M, Garcia-Granero E, Flor B, et al. Early prediction of anastomotic leak in colorectal cancer surgery by intramucosal pH. *Dis Colon Rectum* 2006;49:595-601.
19. Morley JJ, Kushner I. Serum C-reactive protein levels in disease. *Ann N Y Acad Sci* 1982;389:406-418.
20. Werner J, Hartwig W, Uhl W, et al. Useful markers for predicting severity and monitoring progression of acute pancreatitis. *Pancreatol* 2003;3:115-127.
21. Welsch T, Frommhold K, Hinz U, et al. Persisting elevation of C-reactive protein after pancreatic resections can indicate developing inflammatory complications. *Surgery* 2008;143:20-28.
22. Kraggsbjerg P, Holmberg H, Vikersfors T. Serum concentrations of interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and C-reactive protein in patients undergoing major operations. *Eur J Surg* 1995;161:17-22.
23. Meisner M, Tschakowsky K, Hutzler A, et al. Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. *Intensive Care Med* 1998;24:680-684.
24. Matthiessen P, Henriksson M, Hallböök O, et al. Increase of serum C-reactive protein is an early indicator of subsequent symptomatic anastomotic leakage after anterior resection. *Colorectal Dis* 2008;10:75-80.
25. Welsch T, Müller SA, Ulrich A, et al. C-reactive protein as early predictor for infectious postoperative complications in rectal surgery. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:1499-1507.

KATKIDA BULUNANLAR:

Çalışmanın düşünülmesi ve planlanması:

Hızır Yakup Akyıldız, Tarık Artış, Alper Akcan

Verilerin elde edilmesi:

Hızır Yakup Akyıldız, Tarık Artış, Fatih Mutlu

Verilerin analizi ve yorumlanması:

Hızır Yakup Akyıldız, Fatih Mutlu, Can Küçük

Yazının kaleme alınması:

Hızır Yakup Akyıldız, Tarık Artış, Alper Akcan, Erdoğan Sözüer

İstatistiksel değerlendirme:

Hızır Yakup Akyıldız, Erdoğan Sözüer, Fatih Mutlu