

Çocuklarda Orta Kulak Patolojisini Belirlemede Geniş Bant Absorbans Ölçümünün Etkinliğinin Araştırılması

Emrah Yıldız¹, Hande Evin Eskicioğlu², Aslı Çakır Çetin³, Selhan Gürkan⁴,
Taner Kemal Erdağ⁵, Günay Kırkım⁶

Gönderim Tarihi: 6 Şubat 2021

Kabul Tarihi: 29 Temmuz 2021

Basım Tarihi: 31 Ağustos 2021

Öz

Amaç: Çocuklarda iletim tipi işitme kaybının öngörülmesinde ve *effüzyonlu otitis media* 'nın belirlenmesinde geniş bant absorbands ölçümünün etkinliği değerlendirildi. **Gereç ve Yöntem:** Geniş bant absorbands ve saf ses odyometri testi normal olan 34 çocuğun 56 kulağı kontrol grubu (yaş ortalaması 7.01 yıl) ve iletim tipi işitme kayıplı 40 çocuğun 73 kulağı (yaş ortalaması 6.04 yıl) iletim tipi işitme kayıplı grubu temsil etmek üzere değerlendirildi. Hava-kemik aralığı en az bir frekansta 20 dB HL ya da en az iki frekansta 15 dB HL olan katılımcılar iletim tipi işitme kayıplı gruba dahil edildi. İletim tipi işitme kaybının muhtemel nedeni *effüzyonlu otitis media* ya da *tuba eustachii* disfonksiyonu olarak değerlendirildi. Bu iki ölçüm verisi geniş bant absorbands ve iletim tipi işitme kaybının derecesi arasındaki ilişkiyi açıklamak amacıyla incelendi. Geniş bant absorbandsın öngörü yeteneğini değerlendirmek Pearson korelasyonu ve regresyon analizi, duyarlılık ve özgüllük oranlarını belirlemek için ROC analizi uygulandı. **Bulgular:** Absorbans iletim tipi işitme kaybı grubunda tüm frekanslarda kontrol grubundan daha düşük gözlemlendi. Pearson korelasyon analizinde hava kemik aralığı ile ortam basıncındaki geniş bant absorbands arasında güçlü, anlamlı, negatif korelasyon ($R>0,69$, $p<0,000$) bulundu. Regresyon analizinde hava kemik aralığı ile ortam basıncındaki geniş bant absorbands arasında, lineer modelde $R\text{-kare}=0,779$, kübik modelde $R\text{-kare}=0,810$, logaritmik modelde $R\text{-kare}=0,783$ bulundu. **Sonuç:** ROC eğrisi altında kalan alana göre, ortam basıncındaki geniş bant absorbands 226 Hz komplians ve timpanometrik genişliğe göre iletim tipi işitme kaybı için daha iyi bir öngörü faktörü olarak düşünülebilir. Geniş bant absorbands testi orta kulağın mekanik özelliklerini ölçmek için klinik bir tanı aracı olarak kullanılabilir ve aynı zamanda *effüzyonlu otitis media* hakkında daha ayrıntılı bilgi verebilir.

Anahtar kelimeler: geniş bant timpanometri, geniş bant absorbands, otitis media, iletim tipi işitme kaybı

¹Emrah Yıldız Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı İşitme-Konuşma-Denge Ünitesi, Balçova-İzmir/Türkiye, e-posta:emrah yıldız8@gmail.com

²Hande Evin Eskicioğlu (Sorumlu Yazar). Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Odyometri Programı, Balçova-İzmir/Türkiye, e-posta:handevin1@gmail.com

³Aslı Çakır Çetin Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Balçova-İzmir/Türkiye, e-posta:aslicakir84@hotmail.com

⁴Selhan Gürkan Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Odyometri Programı, Balçova-İzmir/Türkiye, e-posta:selhangurkan@gmail.com

⁵Taner Kemal Erdağ Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Balçova-İzmir/Türkiye, e-posta:taner.erdag@deu.edu.tr

⁶Günay Kırkım Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Odyometri Programı, Balçova-İzmir/Türkiye, e-posta:gunay.kirkim@deu.edu.tr

Researching of the Efficiency of Wideband Absorbance Measurement in Determining Middle Ear Pathology in Children

Emrah Yıldız¹, Hande Evin Eskicioğlu², Aslı Çakır Çetin³, Selhan Gürkan⁴,
Taner Kemal Erdağ⁵, Günay Kırkım⁶

Submission Date: 6th February 2021

Acceptance Date: 29th July 2021

Pub.Date: 31st August 2021

Abstract

Objective: This study was to evaluate the efficiency of wideband absorbance measurement in identifying otitis media with effusion and in predicting conductive hearing loss in children. **Methods:** Wideband absorbance and pure tone audiometry thresholds were measured from 34 children in 56 ears with normal hearing status (age mean 7.01 years) and 40 children in 73 ears with conductive hearing loss (age mean 6.04 years). Participants were included the conductive hearing loss group based on the following criteria: Air-bone gap 20 dB HL for at least one frequency or 15 dB HL for at least two frequencies, and otitis media or tuba eustachii disfunction evaluated to be the possible cause of conductive hearing loss. These data were analyzed to explain the relationship between wideband absorbance and the degree of conductive hearing loss. Pearson correlation and the regression analysis were used to evaluate the predicting ability of wideband absorbance. ROC analysis was performed to determine the sensitivity and the specificity rates. **Results:** Absorbance at all frequencies in the conductive hearing loss group was smaller than the control group. The pearson correlation analysis was found strong, significant, and negative correlation ($R>0,69$, $p<0,000$) between air-bone gap and wideband absorbance at ambient pressure. The regression analysis was found at linear model $R\text{-squared}=0,779$, at cubic model $R\text{-squared}=0,810$, at logarithmic model $R\text{-squared}=0,783$ between air bone gap and wideband absorbance at ambient pressure. **Conclusion:** Based on the area under the ROC, wideband absorbance in ambient pressure was better predictors of conductive hearing loss than 226 Hz compliance and tympanometric width. Wideband absorbance testing may be used as a clinical diagnostic tool to measure the mechanic properties of the middle ear and also may give more detailed information about otitis media with effusion.

Key Words: wideband tympanometry, wideband absorbance, otitis media, conductive hearing loss

¹**Emrah Yıldız** Dokuz Eylül University, Enstitute of Health Science, Department of Audiology, Balçova-İzmir/Turkey, e-mail:emrah yıldız8@gmail.com

²**Hande Evin Eskicioğlu (Corresponding author)** Dokuz Eylül University, Vocational Health High School, Department of Audiometry, Balçova-İzmir/Turkey, e-mail:handevin1@gmail.com

³**Aslı Çakır Çetin** Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology, Balçova-İzmir/Turkey, e-mail:aslicakir84@hotmail.com

⁴**Selhan Gürkan** Dokuz Eylül University, Vocational Health High School, Department of Audiometry, Balçova-İzmir/Turkey, e-mail:selhangurkan@gmail.com

⁵**Taner Kemal Erdağ** Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology, Balçova-İzmir/Turkey, e-mail:taner.erdag@deu.edu.tr

⁶**Günay Kırkım** (Dokuz Eylül University, Vocational Health High School, Department of Audiometry, Balçova-İzmir, e-mail:gunay.kirkim@deu.edu.tr

Giriş

Effüzyonlu otitis media (EOM) çocukluk çağı işitme kaybının en yaygın sebebidir. EOM'li çocuklarda tedavinin uzaması, işitme kaybının çocuk üzerindeki olumsuz etkisini artırmakta, özellikle dil gelişimi açısından kritik bir evrede olan çocuğun dil gelişim hızının yavaşlamasına yol açmakta ve akademik gelişimi olumsuz etkilemektedir (Martin FN, Clark JG. 2012). Bu nedenle EOM'li çocukların işitmesinin ne derecede etkilendiğinin, tedavi başında ya da tedavi sürecinde belirlenmesine gerek duyulmaktadır. İşitmenin değerlendirilmesinde altın standart olarak kullanılan saf ses odyometri testi, özellikle işitme kaybı tipinin ve derecesinin belirlenmesinde, mevcut işitme kaybının çocuğa ne ölçüde etkide bulunacağına öngörülmesinde ve işitme cihazlı rehabilitasyona gerek duyulup duyulmaması gibi konularda oldukça önemli bilgi sağlar (Martin FN, Clark JG. 2012). Timpanometri temel odyolojik değerlendirmenin önemli bir parçası olan ancak saf ses odyometri testi ile birlikte işitme kaybı hakkında önemli bilgi veren bir testtir. Orta kulak sisteminin atmosfer basıncındaki dinamik değişikliklere ve ses enerjisine karşı tepkisini ölçer (Hunter LL, Sanford CA. 2015, Martin FN, Clark JG. 2012). Geleneksel 226 Hz ve 1000 Hz timpanometri testi; dış kulak kanalına uygulanan pozitiften negatife doğru değişen bir basınç eşliğinde, sabit bir frekansta sunulan akustik uyarılarla orta kulak ve kulak zarının değerlendirilmesine dayanan, 1-2 dakika içinde gerçekleştirilen *non invaziv* bir testtir. Ancak işitme kaybının tipi ve derecesi hakkında öngörü sağlamada yetersizdir. Son yıllarda aynı sürede saf ses odyometri ölçümlerinde kullanılan tüm frekanslarda (226-8000 Hz) tek seferde ölçüm yapabilen geniş bant timpanometri (GBT) ya da geniş bant absorbands (GBA) adı verilen yeni kayıt yöntemleri geliştirilmiştir (Hunter LL, Sanford CA. 2015).

Geniş bant timpanometri; akustik impedans ve admittans ile ses enerjisinin absorpsiyonunu içeren geniş bant ölçüm grubunu ifade eder. Bu ölçümler konuşmanın anlaşılabilirliği için önem taşıyan frekans aralığında (genellikle 226 - 8000 Hz), orta ve dış kulağın akustik-mekanik özellikleri hakkında detaylı bilgi sağlar. Günümüzde en yaygın kullanılan ölçümler geniş bant reflektans ve geniş bant absorbandır. Literatürde ilk uygulama 1984 yılında gerçekleştirilen geniş bant reflektans, ölçülen frekans aralığında orta kulağa geçemeyerek geri yansıyan ses enerjisini ifade ederken, geniş bant absorbands ise orta kulağa geçebilen ses enerjisini ifade eder (Kefee DH et all. 2015, Niemczyk, E 2018). Geniş bant timpanometri ölçümleri sadece ortam basıncında ya da klasik timpanometrideki gibi basınç değişimi altında yapılabilir, frekans ölçüm aralığı ise 200 Hz ile 10,000 Hz arasında değişmekte olup *klik* veya *chirp* uyarılar kullanılabilir. Basıncısız yapılan GBT ölçümü 1-2 saniye sürerken, basınç değişimi altında yapılanı 7-8 saniye sürmektedir (Kefee DH et all.

2015). Geniş bant timpanometri ölçümü geniş frekans aralığında ölçüm yaptığından dolayı içerisinde geleneksel timpanometri verilerini de barındırır ve iletim tipi patolojiler hakkında daha fazla bilgi verebilir (Kefee DH et all. 2015, Kefee DH et all. 1993, Niemczyk, E 2018).

Bu çalışmada normal işiten ve normal orta kulağa sahip çocuklar ile kulak burun boğaz muayenesinde *effüzyonlu otitis media* ve östaki disfonksiyonu lehine bulgu veren 3-10 yaş aralığındaki çocuklara geniş bant absorbands ölçümü ve saf ses odyometri testi uygulanarak, iletim tipi işitme kayıplı çocuklarda geniş bant absorbands verileri ile saf ses odyometri testi bulgularının karşılaştırılması ve iletim komponentinin derecesinin öngörülüp görülemeyeceği amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Araştırmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 22.01.2015 tarihli toplantısında; 1797-GOA protokolü ile onay alınarak başlandı. Araştırmaya katılan her bir çocuğun ebeveynlerine bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı. Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi KBB Kliniği'ne konuşmada gecikme ve çeşitli sebepler nedeniyle getirilen, otoskopik muayenesi gerçekleştirilmiş 3 ile 10 yaş aralığındaki 40 çocuk (73 kulak) EOM ve İTİK grubuna, 34 çocuk (56 kulak) kontrol grubuna alındı. Çocuklar, Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi İşitme Konuşma ve Denge Ünitesi'nde işitsel değerlendirmeye alındı. İşitsel değerlendirmede saf ses odyometri testinde tamamen normal (Tüm frekanslarda -10 ile 15 dB HL işitme eşikleri), otoakustik emisyon testinde tüm frekanslarda emisyon gözlenen, 226 Hz timpanometri testinde Tip A timpanogram elde edilen ve akustik refleksi normal elde edilen 3 ile 10 yaş aralığındaki bireylere uygulanan GBA test sonuçları değerlendirmeye alındı. *Effüzyonlu otitis media* lehine bulgu veren grup için KBB muayenesinde EOM ve östaki disfonksiyonu lehine bulgu elde edilmesi (TM'nin mat veya retrakte görünümü), dış kulak yolunda anomali, serümen ve buşon gözlenmemesi, işitme kaybına neden olabilecek herhangi bir kulak anomali bulunmaması, saf ses odyometri testinde hava ve kemik yolu eşikleri arasında en az iki frekansta 15 dB HL ve daha fazla ya da en az bir frekansta 20 dB HL ve daha fazla fark bulunması, orta kulak patolojisinin olası nedenin EOM ya da östaki disfonksiyonu olması seçildi. Geniş bant absorbands ölçümü için *Interacoustics marka Titan* model (Assens, Denmark) cihaz ile değerlendirmeye alınan çocukların test süresince kooperasyonu gerekmemektedir. Çocukların test süresince 2 dakika hareketsiz durmaları yeterliydi.

Geniş bant absorbands testinin parametreleri şu şekilde idi:

- Uyarın tipi ve şiddeti: 226 Hz – 8000 Hz aralığında 96 dB SPL şiddetinde geniş bant klik uyarın kullanıldı.
- +200 daPa'dan -400 daPa'ya doğru değişim ile kayıtlama yapan bu cihazın aynı zamanda 3 farklı basınç pompası hız seçeneği (yavaş, orta, hızlı) mevcut olup bu çalışmada orta pompa hızı kullanıldı.
- Geniş bant absorbands değerleri %'de cinsinden veya 1 üzerinden ondalık olarak ifade edilmiş halde matlab dosyasında kaydedildi. Bu veriler daha sonra Matlab programında incelenerek Excel ve SPSS ortamına aktarıldı.
- +200 daPa ile -400 daPa basınç aralığında yaklaşık 10 daPa'lık basınçta bir 226 Hz ile 8000 Hz arasındaki 107 frekans noktasında absorbands grafiği kayıtlandı.

Çalışmada saf ses odyometri testi sırasında ve günlük hayatta içinde bulunduğu durumu yansıtmaması göz önünde bulundurularak “*Ambient pressure absorbance*” adı verilen ortam basıncına en yakın değerdeki basınç noktasında kaydedilen absorbands değerleri kullanıldı (Niemczyk, E 2018, Cakir Cetin, A 2019).

Saf ses odyometri ölçümünde, kooperasyonu güçlü çocuklarda yetişkinlerde olduğu gibi ses duyulduğunda düğmeye basma metodu, kooperasyonu zayıf çocuklarda ise kulaklık takılı iken oyun odyometrisi metodları kullanıldı.

Saf ses odyometri parametreleri:

- Testte hava yolu için 250, 500, 1000, 2000, 4000 ve 8000 Hz, kemik yolu için 500, 1000, 2000 ve 4000 Hz saf ses uyarın kullanıldı.
- Uyarın şiddeti 60 dB HL'den başlatıldı 10 aşağı, 5 yukarı eşik belirleme yöntemiyle davranışsal eşikler 5 dB duyarlılıkla saptandı (Feeney, M. P, 2017).
- Kulaklık tipi: TDH 39
- Kemik vibratör tipi: B71
- Çalışmada hem hava yolu hem de kemik yolu işitme eşikleri belirlendi.

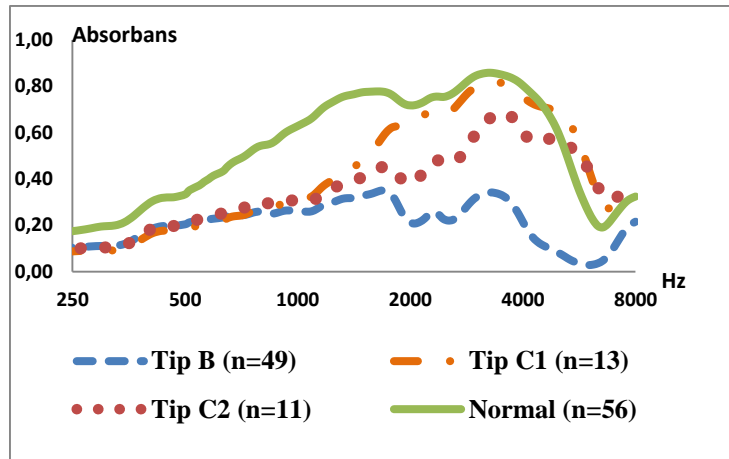
Kemik yolu işitme eşikleri tüm katılımcılarda 10 dB HL ve daha iyi elde edildi. Bu durum tüm katılımcıların iç kulaklarının normal olduğunu göstermektedir. Çalışmada hava-kemik aralığı değerlerinin yanı sıra işitme seviyesini doğrudan yansıtmaması ve işitme kaybı derecesinin sınıflandırmasında kullanımından dolayı hava yolu eşikleri de değerlendirmeye alındı.

Bulgular

Araştırmada normal işiten ve normal orta kulağa sahip, yaş ortalaması 7,01 yıl (en küçük 3.58, en büyük 10.83) olan 6 kız ve 28 erkek, toplam 34 birey (56 kulak) kontrol grubuna dahil

edildi. Dışlama kriterleri taşımaları nedeniyle 12 katılımcının sadece tek kulak verileri kullanıldı. Kontrol grubunun tümüne önce saf ses odyometri testi, daha sonra anlık uyarılmış otoakustik emisyon (TEOAE) testi ve son olarak da geniş bant timpanometri testi uygulandı.

Otoskopik muayene sonucunda *effüzyonlu otitis media*, östaki disfonksiyonu ve üst solunum yolu enfeksiyonu kaynaklı orta kulak patolojisi şüphesi taşıyan, yaş ortalaması 6,04 yıl (en küçük 3.42, en büyük 9.67) olan 6 kız ve 34 erkek, toplam 40 birey (73 kulak) patolojik gruba dahil edildi. Dışlama kriterleri taşımaları nedeniyle 7 katılımcının sadece tek kulak verileri kullanıldı. Patolojik gruba da önce saf ses odyometri testi, daha sonra anlık uyarılmış otoakustik emisyon ölçümü ve son olarak da geniş bant timpanometri testi uygulandı. Tüm katılımcılara uygulanan geniş bant timpanometri test verilerinden “ambient pressure” (ortam basıncı)’da elde edilen geniş bant absorbands bulguları değerlendirildi. Bu geniş bant absorbands bulgularınının 226 Hz timpanogram tiplerine göre ortalaması alındığında elde edilen eğriler Şekil 1’de gösterildi.

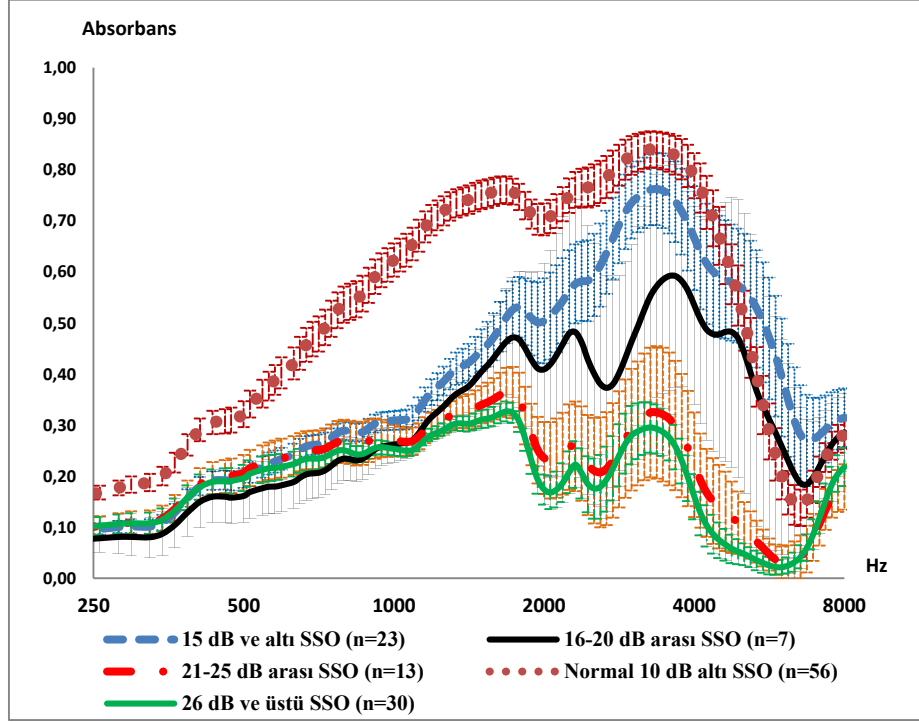


Şekil 1. Timpanogram tiplerine göre GBA eğrileri

Katılımcılardan elde edilen timpanogram tiplerine göre ortalama GBA eğrileri görülmektedir. (n:kulak sayısı)

Timpanogram tiplerine göre geniş bant absorbands bulgularına bakıldığında negatif orta kulak basıncının değeri arttıkça (Tip C1’den Tip C2’ye doğru) 1000 ile 5000 Hz arasındaki frekanslarda absorbands değerleri düşmektedir. Aynı zamanda normal geniş bant absorbands değerleri ile karşılaştırıldığında alçak frekanslarda belirgin fark gözlenmektedir. Tip B ve yaygın tepeli timpanogram elde edilen kulaklardaki geniş bant absorbands bulgularında ise tüm frekanslarda etkilenme görülmektedir. Patolojik grupta 500-1000-2000-4000 Hz saf ses ortalaması (SSO) 15 dB HL ve altı, 16-20 dB HL arası, 21-25 dB HL arası ile 26 dB HL ve üzeri olan bireylerden elde edilen GBA ortalama eğrileri ile normal grubun GBA ortalama

eğrileri, %95 güven aralığı dikey çubuklar ile birlikte Şekil 2’de gösterilmektedir. Şekil 2’de 16 dB ile 20 dB HL arası SSO için elde edilen ortalama GBA eğrisinin (siyah eğri) ara bir basamak oluşturduğu görülmektedir.

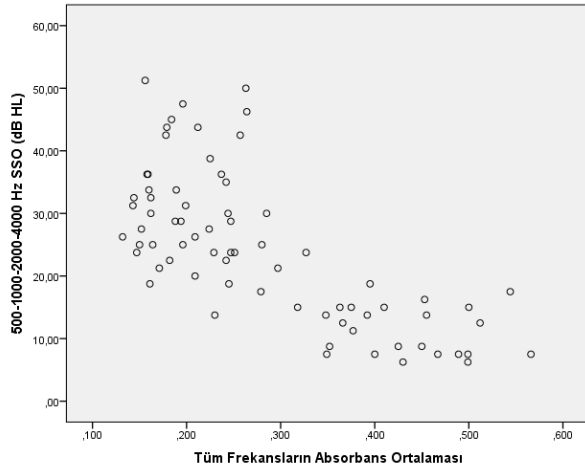


Şekil 2. Saf ses ortalamasına göre GBA eğrileri

Saf ses ortalamasına karşılık elde edilen GBA ortalama eğrileri %95 güven aralığı çubukları ile görülmektedir.

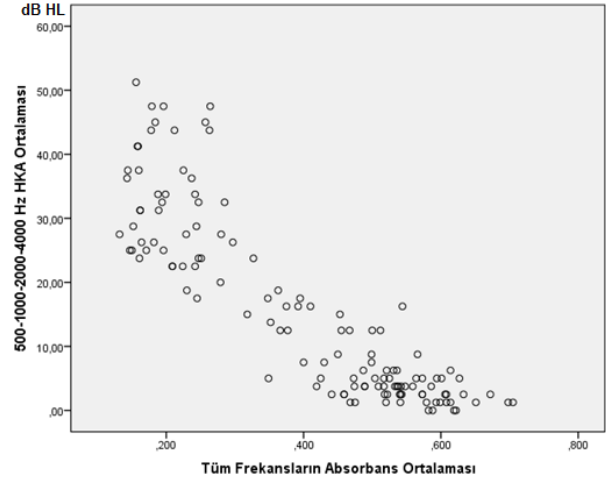
Normal ve patolojik grupta her bir kulaktaki tüm frekansların absorbands değerlerinin ortalamasına karşılık elde edilen SSO ve HKA ortalamalarının serpmme dağılım grafiği Şekil 3 ve 4’de görülmektedir. Grafiklere bakıldığında değerlerin dağılımı korelasyon ve regresyon analizi için uygundur. Değerler homojen ve doğrusala yakın bir özellikte dağılmaktadır.

Şekil 3 ve Şekil 4’te elde edilen grafik doğrultusunda normal ve patolojik gruptan (n=129 kulak) elde edilen farklı kombinasyonlardaki SSO ve HKA ortalamaları ile farklı frekans aralıklarındaki absorbands ortalamaları Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Tüm frekansların absorbands ortalamaları ile 500-1000-2000-4000 Hz SSO ve HKA ortalamaları arasında diğer kombinasyonlara göre daha güçlü, negatif yönlü ve anlamlı bir ilişkinin olduğu saptandı ($r>0,69$; $p<000$). Tüm frekansların absorbands ortalama değeri azaldıkça SSO ve HKA ortalama değerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde düştüğü gözlemlendi (Tablo 1 ve Tablo 2).



Şekil 3. Absorbansa karşılık elde edilen SSO değerleri

Tüm frekansların absorbands ortalamasına karşılık elde edilen SSO değerlerinin serpm dağılımı.



Şekil 4. Absorbansa karşılık elde edilen HKA

Tüm frekansların absorbands ortalamasına karşılık elde edilen HKA ortalaması değerlerinin serpm dağılımı.

Tablo 1. SSO ile absorbands ortalamaları.

(SSO: Saf ses ortalaması)		226 - 500 Hz Absorbans Ort.	1000-4000 Hz Absorbans Ort.	2000-4000 Hz Absorbans Ort.	Tüm Frekansların Absorbans Ort.
250-500 Hz SSO	Pearson Korelasyonu Sig. (2-tailed)	-,439 p<000	-,857** p<000	-,800** p<000	-,850** p<000
2000-4000 Hz SSO	Pearson Korelasyonu Sig. (2-tailed)	-,391** p<000	-,806** p<000	-,783 p<000	-,821** p<000
500-1000-2000-4000 Hz SSO	Pearson Korelasyonu Sig. (2-tailed)	-,421** p<000	-,846** p<000	-,810** p<000	-,854 p<000
n		129	129	129	129

SSO ile absorbands ortalamalarının Pearson korelasyonu sonuçları.

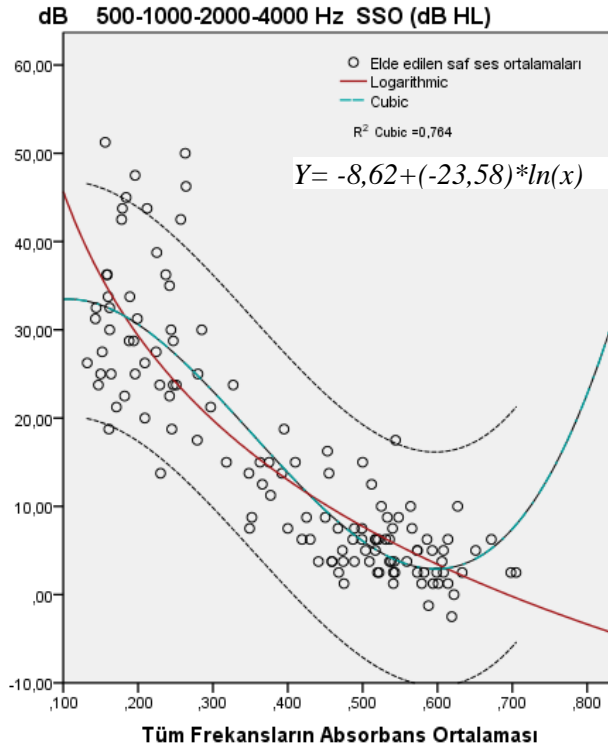
Pearson korelasyon testinde SSO ile tüm frekansların absorbands ortalamaları arasında güçlü, negatif yönlü ve anlamlı bir ilişki olduğu ($r>0.854$; $p<0.000$) saptandıktan sonra aynı grup regresyon analizi ile değerlendirildi. Kübik ve logaritmik model ile regresyon eğrileri elde edildi. Kübik modelde $R^2=0,764$, logaritmik modelde $R^2=0,732$ olarak bulundu. Regresyon analizine göre logaritmik model denklemi $Y = -8,62 + (-23,58) \cdot \ln(x)$ şeklinde oluşturuldu. Bu denklemde Y değeri öngörülen saf ses ortalaması değerini, x değeri ise o kulaktan elde edilen absorbandsın tüm frekanslarının ortalamasını ifade eder. Formülde x yerine, elde edilen absorbands ortalaması yerleştirildiğinde öngörülen saf ses ortalaması hesaplanabilmektedir. Elde

edilen sonuçların %95 güven aralığında gerçek değeri yansıtmaya katsayısı 0,732 gibi güçlü bir değeri. Elde edilen kübik ve logaritmik regresyon eğrisi Şekil 5'te görülmektedir. Veriler tam doğrusal olmadığı için güven aralığı kübik kestirim yöntemi ile gösterildi.

Tablo 2. HKA ortalaması ile absorbands ortalamaları.

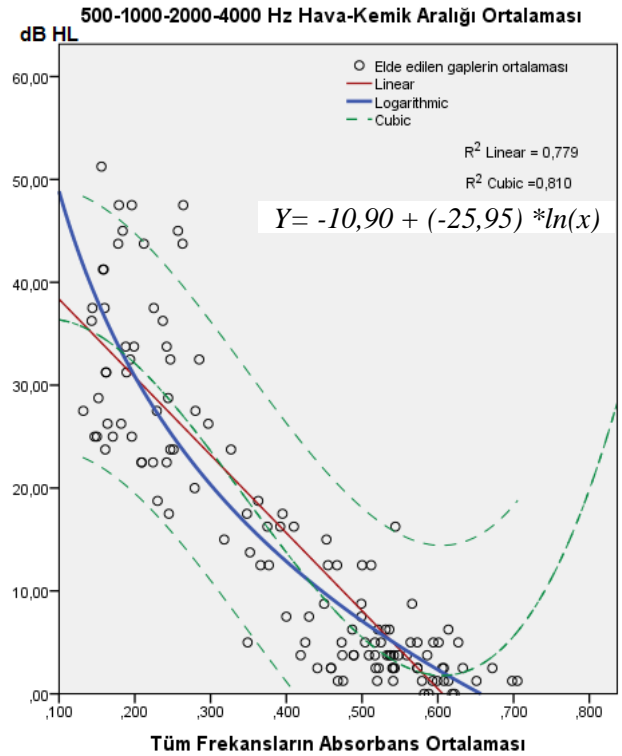
(HKA: Hava-kemik aralığı)		226 - 1000 Hz Absorbans Ort.	1000-4000 Hz Absorbans Ort.	2000-4000 Hz Absorbans Ort.	Tüm Frekansların Absorbans Ort.
500-1000 Hz HKA Ort.	Pearson Korelasyonu	-,654**	-,883**	-,833**	-,893**
	Sig. (2-tailed)	p<000	p<000	p<000	p<000
2000-4000 Hz HKA Ort.	Pearson Korelasyonu	-,567**	-,833**	-,807**	-,852**
	Sig. (2-tailed)	p<000	p<000	p<000	p<000
500-1000-2000-4000 Hz HKA Ort.	Pearson Korelasyonu	-,619**	-,868**	-,829**	-,883**
	Sig. (2-tailed)	p<000	p<000	p<000	p<000
	n	129	129	129	129

HKA ortalaması ile absorbands ortalamalarının Pearson korelasyonu sonuçları.



Şekil 5. SSO ve absorbands ortalamaları.

SSO ve absorbands ortalamasının kübik ve logaritmik regresyon eğrisi. Kesik çizgiler %95 güven aralığını göstermektedir.



Şekil 6. HKA ortalamaları ile absorbands ortalamalarının regresyon grafiği.

HKA ortalamaları ile absorbands ortalamalarının regresyon grafiği.

Saf ses odyometri testinde 500-1000-2000-4000 Hz hava-kemik aralığı ortalaması ile tüm frekansların absorbands ortalaması arasında güçlü, negatif yönde korelasyon ($r>0,883$, $p<000$) elde edilmesi sonrası regresyon analizi ile değerlendirildi. Serpilme diyagramı ile lineer, kübik ve logaritmik regresyon eğrileri Şekil 6'da görülmektedir. Lineer ve kübik %95 güven aralığı kesik çizgiler ile gösterilmiştir.

Hava-kemik aralığı ile yapılan regresyon analizinde, lineer modelde $R^2=0,779$, kübik modelde $R^2=0,810$, logaritmik modelde $R^2=0,783$ olarak bulundu. Regresyon analizine göre denklemler;

$$\text{Lineer model için } Y = (-75,73 * x) + 45,93,$$

$$\text{Logaritmik model için } Y = -10,90 + (-25,95) * \ln(x) \text{ şeklinde oluşturuldu.}$$

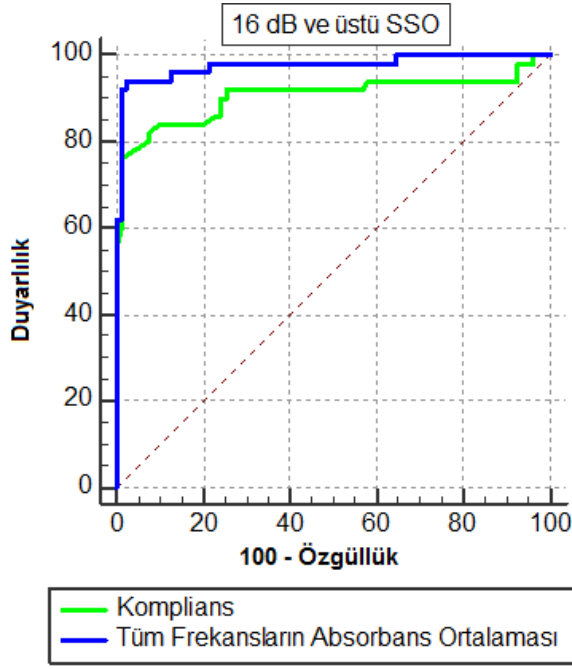
Bu denklemlerde Y değeri öngörülen 500, 1000, 2000, 4000 Hz HKA ortalaması değerini, x değeri ise o kulaktan elde edilen absorbandsın tüm frekanslarının ortalamasını ifade eder. Logaritmik model sonuçlarının kullanılmasının sebebi öngörülmesi amaçlanan değerlerin logaritmik eğri ile daha uyumlu olması idi.

Regresyon analizi ile GBA ölçümünün iletim komponenti öngörü gücü değerlendirildi. Oluşturulan modellerin güvenilirliğini irdelemek ve GBA ölçümünün duyarlılık ve özgüllük oranlarını belirlemek amacıyla ROC analizi yapıldı. ROC analizi ile 226 Hz kompians değeri ve timpanometrik genişlik değerinin duyarlılık ve özgüllük derecesi ile GBA ölçümünün duyarlılık ve özgüllük derecesi karşılaştırıldı.

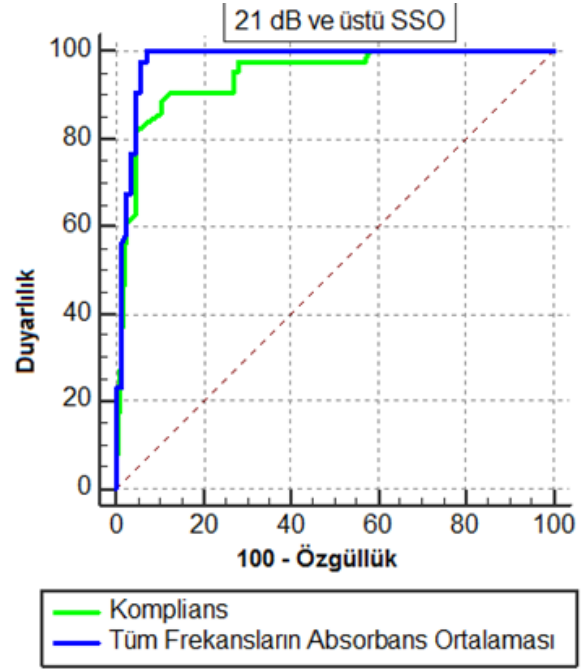
Absorbans ortalamasının 16 dB HL ve üzeri SSO elde edilen bireyler ile 16 dB HL'ın altında SSO elde edilen bireyleri birbirinden ayırt etme gücü ROC analizi ile değerlendirildi. Örneğin, absorbands ortalaması 0,327 ve altında ise % 94 duyarlılık ve % 97,47 özgüllük derecesinde 16 dB HL SSO kriterine göre iki grubu ayırabilmektedir. GBA ve 16 dB HL ve üzeri SSO kriterinde ROC eğrisi altında kalan alan (AUC, Area under the ROC curve) 0,976 bulundu.

Aynı analiz 226 Hz kompians değerleri için yapıldığında AUC= 0,906 bulundu. Diğer bir ifade ile duyarlılık ve özgüllük değerleri toplamı GBA'ya göre düşüktü ($0,976>0,906$). 16 dB HL SSO kriteri için GBA ve kompians ROC eğrileri Şekil 7'de görülmektedir.

Geniş bant absorbands için ROC analizi 21 dB HL ve üzeri SSO kriterine göre yapıldığında AUC=0,978 bulundu. Aynı analiz 226 Hz kompians için yapıldığında AUC= 0,942 elde edildi. GBA için elde edilen AUC değeri yine daha büyüktü ($0,978>0,942$). İki ölçümün ROC eğrileri Şekil 8'de görülmektedir.

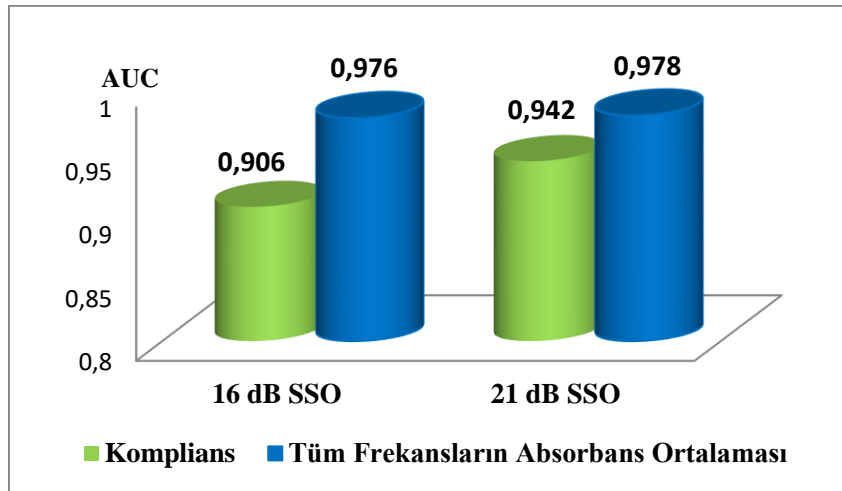


Şekil 7. Komplians ve tüm frekans ortalamaları. Absorbans ortalaması ve komplians değerlerinin 16 dB HL ve üstü saf ses ortalaması elde edilen grubu ayırt edebilme oranları görülmektedir.



Şekil 8. Absorbans ve komplians ortalamaları. Absorbans ortalaması ve komplians değerlerinin 21 dB HL ve üstü saf ses ortalaması elde edilen grubu ayırt edebilme oranları görülmektedir.

Geniş bant absorbans ve komplians değerlerinin 16 dB HL ve 21 dB HL SSO kriterlerine göre ROC analizinde elde edilen AUC değerleri Şekil 9’da karşılaştırılmıştır. Bu sonuçlara göre absorbans ortalaması 226 Hz komplians değerlerine göre İTİK tespitinde daha etkili sonuç vermektedir.



Şekil 9. İTİK tespitinde GBA ve 226 Hz komplians farkı. ROC analizinde İTİK tespitinde GBA ve 226 Hz komplians farkı.

Tartışma

Çocuklarda iletim tipi işitme kaybının öngörülmesinde ve *effüzyonlu otitis media*'nın belirlenmesinde geniş bant absorbands ölçümünün etkinliğinin değerlendirildiği bu araştırmada, 3 ile 10 yaş aralığındaki 40 iletim tipi işitme kayıplı çocuğun iletim tipi işitme kaybının derecesinin ve hava kemik aralığının tahmininde geniş bant timpanometri testinin kullanabilecek objektif ve pratik bir test yöntemi olduğu vurgulandı.

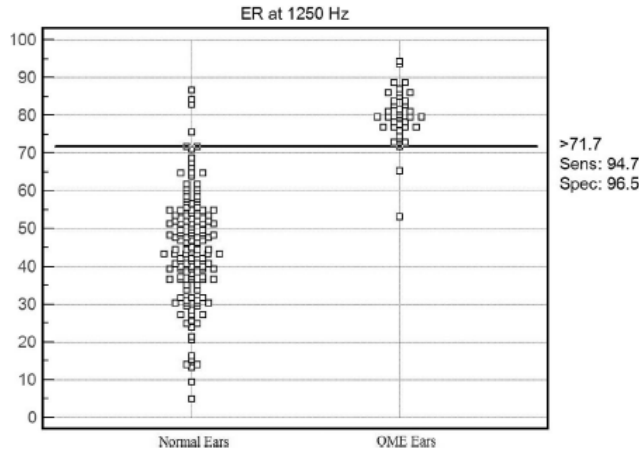
İletim tipi işitme kaybının tespitinde saf ses odyometri testi kullanılabilir olmasına rağmen küçük çocuklarda, bebeklerde ve teste koopere olamayan tüm hastalarda objektif test yöntemlerinden yararlanılır (Hunter LL, 2014). Orta kulağın admittansını ve genel durumunu değerlendiren objektif test yöntemi ise timpanometridir. Değerlendirme kriterleri timpanometrik tepe noktası, dış kulak kanalı hacmi, statik admittans ve timpanometrik genişlik öğeleridir (Nozza RZ, 1995). *Effüzyonlu otitis media* kaynaklı orta kulak patolojilerinin belirlenmesinde bu değerlendirmelerin yapılması uygundur. Fakat iletim tipi işitme kaybının derecesi ve bu ölçümler arasındaki ilişki belirsizdir (MRC Multi-centre Otitis Media Study Group, 2009). Timpanometrik testler ve iletim tipi işitme kaybı ilişkisini inceleyen çalışmalarda bu testlerin duyarlılığı %58 ile %95, özgüllüğü ise %37 ile %91 arasındadır (Dempster JH,1991). Literatürdeki bu değerlerin farklılık göstermesinin nedeni temel alınan kriterler ve uygulanan popülasyonlardır.

Geniş bant timpanometri; orta kulak patolojilerini ya da iletim tipi işitme kaybının varlığını belirlemede kullanışlı bir uygulamadır. Bu çalışmalarda geniş bant timpanometri ölçümü ile iletim tipi işitme kaybını öngörmenin mümkün olabileceği belirtilmektedir (Beers AN ve diğ., 2010, Keefe DH ve diğ., 2013).

Geniş bant timpanometri testi ile çocuklarda iletim tipi işitme kaybının öngörülmesini amaçlayan ilk çalışmalardan biri 2-10 yaş arası çocuklarda (108 normal kulak, 53 İTİK'li kulak) yapılmıştır (Piskorski ve diğ., 1999). Çalışmada çocuklarda elde edilen saf ses hava-kemik aralığı değerleri 5 dB HL'dan 30 dB HL'a kadar 5 dB'lik basamaklar ile frekans bazında, 226 Hz timpanometri ve geniş bant reflektans ölçümü ile karşılaştırmışlardır. Analiz için ROC analizi kullanılmış ve geniş bant reflektans ölçümünün iletim tipi işitme kaybını öngörmede daha etkin olduğu belirtilmiştir. Çalışmada 20 ve 30 dB HL HKA'yı ayırt etmede reflektans ölçümü için AUC (Area under the ROC curve) değerini 0,80 bulmuşlardır. Başka bir araştırmada;10-48 yaş arası bireylerde (42 normal kulak, 18 İTİK'li kulak) yaptıkları çalışmada geniş bant ölçümünün daha etkili olduğu belirtilmiştir (Keefe ve Simmons 2003). ROC analizi ile değerlendirme yaptıkları bu çalışmada basınç değişimi ile yapılan geniş bant ölçümünün daha etkili sonuç verdiği belirtilmektedir. Çalışmamızda basınç değişimi ile yapılan ölçümden

ortam basıncında elde edilen verilerin ROC analizinde çok yüksek duyarlılık ve özgüllük oranlarına sahip olduğu görüldü. Hava-kemik aralığı 16-20 dB HL olanlar ile 21 dB HL üzeri olanların ROC analizinde geniş bant absorbands ölçümü için AUC (Area under the ROC curve) değerleri sırası ile 0,983 ve 0,992 elde edildi.

Beers ve arkadaşları (2010); normal ve *effüzyonlu otitis media*'lı 5-12 yaş arası 64 çocukta (144 normal kulak, 42 İTİK'li kulak) yapmış oldukları çalışmada geniş bant reflektans ölçümünde 1250 Hz'in geleneksel 226 Hz timpanometri ölçümüne göre daha doğru bilgi verdiğini belirtmişlerdir. Geniş bant reflektans ölçümünde 1250 Hz için %71,7 reflektans değerinde *effüzyonlu otitis media*'yı ayırt etmede duyarlılığı %94.7 özgüllüğü ise %96.5 bulmuşlardır. Çalışmamızda geniş bant timpanometri testi ile *effüzyonlu otitis media* varlığını tespit etmenin dışında saf ses odyometri ile iletim tipi işitme kaybı kriterleri değerlendirildi. ROC analizinde ise tek frekans ölçüm verisi yerine frekansların ortalama değerleri kullanıldı. Elde edilen sonuçlar, frekansların ortalaması kullanılmasına rağmen geniş bant absorbands verilerinin benzer şekilde 226 Hz timpanometri ölçümüne göre *effüzyonlu otitis media*'yı ayırt etmede duyarlılığın yüksek olduğu tespit edildi (Şekil 9).



Şekil 10. 1250 Hz reflektans diyagramı

1250 Hz reflektans sonucunun duyarlılık ve özgüllük oranları ile serpilme diyagramı (Beers et al. 2010).

İletim tipi işitme kaybını öngörmeyi amaçlayan bir diğer çalışma ise Keefe ve arkadaşları (2012) tarafından 3-8 yaş arası çocuklarda yapılmıştır. *Effüzyonlu otitis media* kaynaklı hava-kemik aralığının değerlendirildiği çalışmada, patolojik grupta 24 bireyi (35 kulak), kontrol grubunda ise 26 bireyi (43 kulak) çalışmaya dahil etmişlerdir. Çalışmada hava-kemik aralığı değerlerini öngörmeye 226 Hz timpanometri bileşenlerini (statik admittans, timpanometrik genişlik) ve geniş bant timpanometri bileşenlerini (ambient absorbands, basınç

değişiminde absorbands) karşılaştırmışlardır. Her bir frekans için hava-kemik aralığı değerleri ile belirtilen bileşenleri ROC analizi ile değerlendirmişlerdir. ROC analizinde hava-kemik aralığı kriterlerini 20 dB HL üzeri, 25 dB HL üzeri ve 30 dB HL üzeri şeklinde belirlemişlerdir. Karşılaştırma amacıyla AUC (Area under the ROC curve) değerleri kullanılmış ve geniş bant absorbands ölçümünün 226 Hz timpanometrinin en iyi öngörü bileşeni olan timpanometrik genişlikten daha iyi olduğunu bulmuşlardır. Geniş bant absorbands için AUC değerlerini 0,97 ile 0,99 arasında, 226 Hz timpanometri için AUC değerlerini ise 0,80 ile 0,93 arasında elde etmişlerdir. Basınç değişimi altında yapılan geniş bant absorbands ile ortam basıncında yapılan geniş bant absorbands arasında ise fark bulmamışlardır. Çalışmamızda ise, geniş bant absorbands eğrilerinde tüm frekanslarda normal ve patolojik grup arasında belirgin fark gözlemlendi (Şekil 2).

Keefe ve arkadaşları (2013), geniş bant absorbands ölçümünün konuşma için önem arz eden frekans bölgesini değerlendirmesi ve orta kulağın mekanik özellikleri hakkında daha detaylı bilgi vermesi nedeni ile klasik timpanometriden daha avantajlı olduğunu belirtmişlerdir. Birkaç normatif çalışma, tüm yaşlarda, geniş bant absorbands değerlerinin 1000 Hz altı ve 4000 Hz üstü frekanslarda düşük, 1000 ile 4000 Hz arasındaki frekans bölgesinde ise yüksek olduğunu göstermektedir (Beers AN ve diğ., 2010, Keefe DH ve diğ., 2003, Margolis RH 2000).

Beers ve arkadaşları (2010), yaş ortalaması 6.15 olan 78 çocuktan elde ettikleri normal işiten grupta GBR ölçüm sonuçlarında 2000 ile 6000 Hz arasındaki sonuçlarda anlamlı bir fark elde etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde normal GBA sonuçları 1000 Hz altı ve 4000 Hz üstünde düşük, 1000 ile 4000 Hz arasındaki frekans bölgesinde ise yüksek değerlerde elde edilmiştir

Liu ve arkadaşları (2008), yaş ortalaması 33.8 olan 24 normal işiten yetişkinlerde elde ettikleri normal geniş bant absorbands sonuçlarında 2000 ile 4000 Hz arasındaki frekans bölgesinde maksimum absorbands değerleri elde etmişlerdir (Ortalama absorbands= 0.6-0.9). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde 2000-4000 Hz frekansları arasında absorbands değerleri maksimum elde edilmiştir (absorbans ort= 0.7-0.79). Ayrıca aynı çalışmada 7000 Hz bölgesinde 23 veride negatif absorbands ölçümü gerçekleşmiş, bu sonucu da ölçüm yapılan cihazda kalibrasyon sorunu olabileceği konusunda atıfta bulunulmuştur. Çalışmamızda 250 Hz ve 8000 Hz'de minimum absorbands elde edilmesine rağmen hiç bir veride negatif absorbands verisi elde edilmemiştir.

Rafidah Mazlan ve arkadaşları, normal dış ve orta kulağa sahip yetişkinlerde (20-38 yaş ortalamalı 14 erkek, 26 kadın, 42-64 yaş ortalamalı 16 erkek, 15 kadın, 65-82 yaş ortalamalı 20 erkek, 10 kadın) yaş ve cinsiyetin absorbands verilerine etkisi üzerine yaptıkları çalışmalarında

genç erişkin grupta yaşlı gruba göre 400-500 Hz'de ve 2520-5040 Hz'de absorbandsın daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Bununla birlikte alçak frekanslarda erkeklerde kadınlara oranla daha yüksek absorbands, kadınlarda ise yüksek frekanslarda erkeklere oranla absorbands değerleri daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda; yaş gruplarını kategorize etmememize rağmen 250, 500 ve 8000 Hz'de absorbands değerleri 1000, 2000 ve 4000 Hz'deki absorbands değerlerine göre daha düşük bulunmuştur.

Literatürdeki araştırmaların geneline bakıldığında EOM ve İTİK'in öngörülmesinde GBT ölçümünde tek frekans yerine birkaç frekansın kombinasyonunun kullanılmasının daha etkili olduğu söylenebilir. Biz bu çalışmada regresyon ve ROC analizi öncesi korelasyon analizi yaparak tüm frekansların absorbands ortalamasını kullanmanın öngörü sağlamada daha iyi olabileceğini belirttik. Literatürdeki çalışmalarda analizler için HKA değerleri kullanılmış fakat biz bu çalışmada hem SSO hem de HKA ortalama değerlerini kullandık. Saf ses hava yolu ortalama değerlerini kullanmamızın sebebi HKA değerlerinde iki ölçüm verisinin kullanılması ile oluşabilecek hata paylarını azaltmaktır. Çalışmaya dahil ettiğimiz tüm hastaların kemik yolu eşiklerinin normal aralıkta olması nedeniyle sadece hava yolu eşiklerinin kullanımı ile iletim komponentinin yansıtılabileceği düşünüldü. Fakat yaptığımız analizlerde HKA ortalama değerlerinin SSO'ya göre GBA ile daha yüksek korelasyona sahip olduğu bulundu.

Bugüne kadar GBT üzerine yapılan çalışmalar, İTİK'in öngörülmesinde belirli bir seviyenin altını ve üstünü ayırmaya yönelik ROC analizlerini içermektedir. İTİK'in doğrudan belirli bir aralıkta ve belirli bir seviyede olup olmadığını irdeleyen çalışmalara ait literatür bilgisine ulaşamamıştır. Prieve ve arkadaşları (2013), GBT ölçümünün belirli bir hava kemik aralığını öngörüp göremeyeceğinin ve doğruluğunun irdelenmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Bu araştırmada SSO ve HKA ortalamasının doğrudan öngörülüp öngörülemeyeceğini regresyon modelleri oluşturarak irdelemeye çalıştık. Hava-kemik aralığı için oluşturduğumuz modellerde R^2 değerleri SSO için oluşturulan modellere göre daha büyük elde edildi.

Çocuklarda saf ses odyometri testi öncesinde İTİK'in bu modeller ile öngörülebilmesi saf ses odyometrinin yapılamadığı durumlarda çözüm üretebilir. Oluşturulan bu regresyon modellerinin güvenilirliği ve klinik uygulamalara adaptasyonu için araştırmaların devam etmesi önem arz etmektedir. Geniş bant timpanometri ölçümü hala araştırılması gereken, literatürde boşlukların olduğu bir konu başlığıdır.

Sonuç

Geniş bant absorbands ölçümünün 226 Hz timpanometri ölçümü ile aynı sürede yapılabilmesi ve orta kulağın mekanik özellikleri ile ilgili daha fazla ayrıntı verebilmesi, etkili ve pratik bir test bataryası olduğunu göstermektedir. Geniş bant absorbands ölçümü çocuklarda orta kulağın mekanik ve akustik özelliklerinin değerlendirilmesinde güvenilir bir test bataryasıdır. Geniş bant absorbands ölçümü 226 Hz timpanometriye göre daha ayrıntılı bilgiler verebilir. Daha geniş yaş gruplarında, cinsiyetin de etkisinin araştırıldığı, farklı orta kulak patolojilerinde absorbands değerlendirmelerinin yapıldığı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Teşekkür

Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2016.KB.SAG.006 proje numarası ile desteklenmiştir.

Finansal Destek

Çalışma için finansal destek sağlanmamıştır.

Çıkar Çatışması

Çalışmada çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

- Beers, A. N., Shahnaz, N., Westerberg, B. D., & Kozak, F. K. (2010). Wideband reflectance in normal Caucasian and Chinese school-aged children and in children with otitis media with effusion. *Ear and Hearing*, 31(2), 221-233. doi: 10.1097/AUD.0b013e3181c00eae
- Cetin, A. C., Gurkan, S., Kirkim, G., & Guneri, E. A. (2019). Wide-Band Tympanometry Results during an Acute Episode of Ménière's Disease. *Audiology and Neurotology*, 24(5), 231-236. doi:10.1159/000502768
- Cranford, J. L. (2007). *Basics of Audiology: Vibrations to Sounds*. Plural Publishing.
- Dempster, J. H., & MacKenzie, K. (1991). Tympanometry in the detection of hearing impairments associated with otitis media with effusion. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*, 16(2), 157-159. doi:10.1111/j.1365-2273.1991.tb01967.x
- Feeney, M. P., Keefe, D. H., Hunter, L. L., Fitzpatrick, D. F., Garinis, A. C., Putterman, D. B., & McMillan, G. P. (2017). Normative Wideband Reflectance, Equivalent Admittance at the Tympanic Membrane, and Acoustic Stapedius Reflex Threshold in Adults. *Ear and Hearing*, 38(3), e142–e160. doi:10.1097/aud.0000000000000399.
- Hunter LL, Tubaugh L, Jackson A, Propes S. (2008). Wideband middle ear power measurement in infants and children. *Journal of the American Academy of Audiology*, 19: 309 - 324. doi: 10.3766/jaaa.19.4.4
- Hunter, L. L., & Shahnaz, N. (2013). *Acoustic immittance measures: Basic and advanced practice*. Plural Publishing.
- Hunter, L. L., & Sanford, C. A. (2015). *Tympanometry and wideband acoustic immittance*. Handbook of clinical audiology. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 137-163.
- Keefe, D. H., Bulen, J. C., Arehart, K. H., & Burns, E. M. (1993). Ear-canal impedance and reflection coefficient in human infants and adults. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 94(5), 2617-2638. doi:10.1121/1.407347
- Keefe, D. H., & Simmons, J. L. (2003). Energy transmittance predicts conductive hearing loss in older children and adults. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 114(6), 3217-3238. doi:10.1121/1.1625931
- Kefee DH, Sanford CA, Ellison JC. (2012). Wideband aural acoustic absorbance predicts conductive hearing loss in children. *International Journal of Audiology*, 51: 880 - 891. doi: 10.3109/14992027.2012.721936
- Liu, Y. W., Sanford, C. A., Ellison, J. C., Fitzpatrick, D. F., Gorga, M. P., & Keefe, D. H. (2008). Wideband absorbance tympanometry using pressure sweeps: System development and results on adults with normal hearing. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 124(6), 3708-3719. doi: 10.1121/1.3001712
- Mazlan, R., Kei, J., Ya, C. L., Yusof, W. N. H. M., Saim, L., & Zhao, F. (2015). Age and gender effects on wideband absorbance in adults with normal outer and middle ear function. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 58(4), 1377-1386. MRC Multi-centre Otitis Media Study Group. (2009). Air-conduction estimated from tympanometry (ACET) 1: Relationship to measured hearing in OME. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 73: 21 - 42. doi: 10.1016/j.ijporl.2008.09.014
- Niemczyk, E., Lachowska, M., Tataj, E., Kurczak, K., & Niemczyk, K. (2018). Wideband tympanometry and absorbance measurements in otosclerotic ears. *The Laryngoscope*, 129(10), 365-376 doi:10.1002/lary.27747.
- Nozza, R. J., Bluestone, C. D., Kardatzke, D., & Bachman, R. (1994). Identification of middle ear effusion by aural acoustic admittance and otoscopy. *Foundations of Pediatric Audiology*, 195-209. doi: 10.1097/00003446-199408000-00005
- Piskorski, P., Keefe, D. H., Simmons, J. L., & Gorga, M. P. (1999). Prediction of conductive hearing loss based on acoustic ear-canal response using a multivariate clinical decision theory. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 105(3), 1749-1764. doi: 10.1121/1.426713
- Prieve, B. A., Feeney, M. P., Stenfelt, S., & Shahnaz, N. (2013). Prediction of conductive hearing loss using wideband acoustic immittance. *Ear and Hearing*, 34, 54s-59s. doi: 10.1097/AUD.0b013e31829c9670

Çocuklarda geniş bant absorbans ölçümü
Wideband absorbance measurement in children

H.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi
Cilt:8, Sayı:2, 2021
doi: 10.21020/husbfd.839780

Teele, D. W., & Teele, J. (1984). Detection of middle ear effusion by acoustic reflectometry. *The Journal of Pediatrics*, 104(6), 832-838. doi: 10.1016/S0022-3476(84)80476-X