

WILLIAM'S SENDROMLU HASTALARDA İŞİTMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

HEARING EVALUATION IN PATIENTS WITH WILLIAM'S SYNDROME

Bilgehan Budak¹, Nuray Bayar Muluk², Mesut Konu³, Soner Ozkan⁴, Ömer Faruk Ünal⁵

ARAŞTIRMA

ÖZET

William's Sendromu (WS), kardiyovasküler, iskelet ve maksillofasial anomaliler ile karakterize nadir bir hastalıktır. WS'lu hastaların işitme problemleri tıbbi literatürde detaylı olarak belirtilmemiştir. Bu makalede WS'lu hastaların işitme durumu hakkında ayrıntılı bilgi verilmeye çalışılmıştır. Çalışmaya WS tanısı konulan 9 hasta alınmıştır. Kulak Burun Boğaz muayenesi ve detaylı odyolojik testler uygulanmıştır. Efüzyonlu otitis media (OME) en sık görülen sorundur, birlikte OME'e bağlantılı olduğu düşünülen minimal hava-kemik aralığı ve aynı zamanda yüksek frekans sensorinöral işitme kaybı görülmüştür. WS'lu hastalarda işitme sorunları olabilir ve eğer tanı konulmazsa, bu onların konuşma gelişiminde gecikmeye neden olabilir. Kulak Burun Boğaz muayenesi ve odyolojik tetkik, WS'lu hastaların tam değerlendirilmesi için gereklidir.

Anahtar kelimeler: William's Sendromu (WS), işitme, efüzyonlu otitis media

RESEARCH

ABSTRACT

William's syndrome (WS) is a rare disorder characterized with cardiovascular, skeletal and maxillofacial anomalies. Hearing problems of patients with WS is not addressed in detail in the medical literature. This paper tries to give detailed information on hearing status of patients known to have WS. 9 patients with the diagnosis of WS were included in the study. Otolaryngological examination and detailed audiological tests were performed. Otitis media with effusion (OME) is the most common problem detected, followed by minimal air-bone gap and high frequency sensorineural hearing loss which is also thought to be linked to OME. Patients with WS can have hearing problems which may cause delay in their speech development if not diagnosed. Thus otolaryngology and audiology examinations are necessary for complete evaluation of patients with WS.

Key words: William's Syndrome (WS), hearing, otitis media with effusion

INTRODUCTION

Williams syndrome is a rare and well-known disease caused by deletion of multiple contiguous genes on the long arm of one chromosome 7 (del 7q11.23). It is characterised by congenital cardiovascular anomalies (congenital supravalvular aortic stenosis), growth retardation and developmental delay, occasional infantile hypercalcemia and by characteristic elfin-like facial dismorphism (strabismus, hipertelorism, short

palpebral fissures, low-set and protruding ears, micrognathia (1-3).

Incidence of WS is reported between 1/20.000 – 1/50.000. There are different different criteria for diagnosis. For definitive diagnosis of WS among patients with above mentioned findings specific FISH (fluorescent in-situ hybridization) test is suggested. FISH test proves that there is hemizygotic submicroscopic deletion at 7q11.23 area in 99% of patients with WS. Thus this test is considered to be dependable to confirm

Geliş Tarihi/Received: 06/01/2010 Kabul Tarihi/Accepted: 26/03/2010

İletişim:

Dr. Nuray Bayar Muluk

Birlik Mahallesi, Zirvekent 2. Etap Sitesi, C-3 blok, No: 62/43, 06610 Çankaya / ANKARA / TURKEY

Tel: +90 312 4964073 , +90 532 7182441 Fax: +90 318 2252819 E-mail: nbayarmuluk@yahoo.com, nurayb@hotmail.com

- 1) Asisstant professor, Audiologist and Speech Pathologist, Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Otolaryngology and Audiology
- 2) Professor, Kırıkkale University, Faculty of Medicine, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Kırıkkale, Turkey
- 3) Specialist Doctor, Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Genetics
- 4) Professor, Audiologist and Speech Pathologist, Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Otolaryngology and Audiology
- 5) Professor, Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery

clinical diagnosis. Additional findings of patients with WS are hyperactivity, attention deficit disorder, otitis media and hyperacusis. Mental retardation with IQ between 41—80 and poor visuospacial skill is the behavioural pattern seen in WS (2,4,5).

Although the visceral anomalies seen in WS are very well described; there is very little detail for otolaryngologic and audiological studies of the patients with WS in the English literature. It is only known that patients with WS have OME often and have hyperacusis (95% of the patients) (1,3,6).

In this study, 9 patients with WS are examined in detail for their otolaryngological and audiological findings, in order to enlighten possible hearing disturbances attached to this syndrome which should be rehabilitated early to prevent speech and language development delay.

PATIENTS AND METHODS

In this study nine patients diagnosed to have WS using FISH test 5 of the patients were male and 4 of them were female. The mean age of them was 6.4 years (Ranged 1.6 to 13.3 years). Otolaryngological examinations of the patients were done. External ear canals were examined and cerumens were cleaned. Those pa-

tients with OME were treated medically. After this examination, patients had their audiological evaluation using appropriate tests to their ages. Patients were tested using either behavioural tests, or play audiometry; tympanometry, and transient evoked otoacoustic emission (TEOAE) measurements. Audiological test were done using AC-40 audiometer in IAC silent rooms. Air conduction hearing levels between 125-16000 Hz; and bone conduction hearing levels between 500-4000 Hz were measured. Three of the patients were tested with play audiometry; the rest of them were evaluated with behavioural audiometry.

RESULTS

Table 1-3 shows the findings of three patients tested using play audiometry.

These three patients had normal hearing levels. There is minimal hearing loss at lower frequencies; minimal air-bone gap and loss of hearing level at 14 kHz of patient 3; and loss of hearing level at 16 kHz of patients 1 and 2 can be explained with the effect of OME at high frequencies.

Table 4 shows the findings of 6 patients tested using behavioural audiometry. In three patients, there was slight conductive HL in both ears.

Table 1- Otosopic and tympanometric findings of three patients

Case	Year	Ear	Otoscopy	Tympanogram	Presence or Absence of Acoustic Reflexes	Contralateral Acoustic Reflex Thresholds (dB)			
						0.5 Hz	1 Hz	2 Hz	4 Hz
1	8.3	Right	OME	C	+	90	80	85	90
		Left	OME	A	+	85	80	80	85
2	10.8	Right	Normal	A	+	80	75	75	80
		Left	Normal	A	+	85	80	80	75
3	13.3	Right	Normal	A	+	90	85	80	75
		Left	Normal	A	+	85	80	75	80

Table 2- Air conduction hearing levels of three patients

Case	Ear	Frequencies (kHz)											
		0.125	0.25	0.5	1.0	2.0	4.0	6.0	8.0	10.0	12.0	14.0	16.0
1	Right	25	15	20	5	10	20	15	20	15	15	30	∅
	Left	25	25	25	10	10	20	40	45	20	25	30	∅
2	Right	20	15	5	15	10	0	10	20	10	15	15	40
	Left	25	20	10	10	10	10	15	20	20	25	20	40
3	Right	15	25	20	15	10	0	15	5	10	40	∅	∅
	Left	15	15	10	15	5	15	5	5	0	15	40	∅

Table 3- Bone conduction hearing levels of three patients

Case	Ear	Frequencies (kHz)			
		0.5	1.0	2.0	4.0
1	Right	15	0	0	20
	Left	15	0	0	20
2	Right	5	15	0	0
	Left	10	10	0	0
3	Right	10	10	0	0
	Left	10	10	0	5

Table 4- The findings of six patients tested by behavioural audiometry

Case	Year	Otoscopy	Tymp	Presence or Absence of Acoustic Reflexes		Contralateral Acoustic Reflex Thresholds (dB)				TEO-AE	SAT	Behavioral Audiometry Diagnosis
						0.5 Hz	1 Hz	2 Hz	4 Hz			
1	3.9	Right	OME	B	∅	∅	∅	∅	∅	∅	40-50	Slight conductive HL
		Left	OME	B	∅	∅	∅	∅	∅	∅	40-45	Slight conductive HL
2	5.8	Right	OME	As	+	80	75	75	80	+	0	Normal
		Left	OME	As	+	85	75	80	80	+	5	Normal
3	5.9	R	OME	As	+	90	85	85	80	∅	10	Normal
		L	OME	As	+	95	90	90	85	∅	15	Normal
4	3.8	R	Sclerotic ear drum	As	+	95	85	80	80	∅	10	Normal
		L	Sclerotic ear drum	As	+	100	90	85	85	∅	15	Normal
5	4.9	R	OME	B	∅	∅	∅	∅	∅	∅	20	Slight conductive HL
		L	OME	As	∅	∅	∅	∅	∅	∅	25	Slight conductive HL
6	1.6	R	OME	B	∅	∅	∅	∅	∅	∅	20	Slight conductive HL
		L	OME	B	∅	∅	∅	∅	∅	∅	25	Slight conductive HL

DISCUSSION

Common otolaryngological findings of patients with WS are hyperacusis and OME. The most disturbing complaint is hyperacusis and is seen in 95% of the patients with WS. According to Klein (7), OME is seen among 61% of the patients with WS possibly due to congenital tubal dysfunction. However there is very little study in the English literature to search the reason for this frequent occurrence of OME in patients with WS, possibly because of importance of other visceral anomalies.

In a study conducted with a questionnaire by Klein (7) et al; it is found that there is high incidence of OME

in patients with WS when compared to controls. But in the same study there was no permanent hearing loss in children with WS.

The cranio-facial anomalies such a medial eyebrow flare, decreased inter orbital distance, protrusion of the maxilla and recession of the mandible and abnormal dentition suggest that there may be additional abnormalities in pharyngeal structure and/or physiology affecting Eustachian tube function. This can be precursor to OM. Study of Eustachian tube and immune system in child with WS may identify the cause of the OM problem (2,4,5).

In the present study, otoscopic examination of 9 patients revealed only 2 normal ear drum; and the rest of

the patients had either OME or sequel of OME. Tympanometric examination of the patients (9 patients and 18 ears) showed 5 ears with type A, 7 ears with type As, 1 ear with type C and 5 ears with type B tympanograms. These findings correlated with otoscopy.

In a study by Johnson, et al.(8), TEOAEs of patients with WS were not recorded and this was thought to be due to sensorineural hearing loss. In this study TEOAE was recorded in only 1 patient. In the rest of the patients because of type B tympanograms and sequel of OME (retraction of tympanic membran), TEOAEs were not recorded.

Johnson et al.(1) studied hearing status of patients with WS and found 6 patients with normal hearing and 3 with SNHL. In only one patient, (-) middle ear pressure was recorded. SNHL of the patients were claimed to be due to inner ear pathology because of hyperacusis and recruitment. In another study, Miani (3) found conductive hearing loss in a patient with WS and suggested that this was possibly due to otosclerosis.

Morris, et al.(9) concluded that in WS, many joints especially cervical intervertebral ones are affected. Therefore, it could be supposed that typical joint limitations of this syndrome involve the incudo-malleal, incudo-stapedial and stapedo-ovalar joints as well, causing tympano-ossicular system stiffness and consequent conductive hearing loss.

In our study, on the other hand, audiological tests revealed slight extra-high and low frequency hearing loss in three patients tested with headphones. This finding was correlated with typical low frequency hearing loss in the middle ear pathologies. It is thought that the minimal extra-high frequency loss was due to toxic inner ear effect of middle ear effusion. 5-15 dB air-bone gap, found in those 3 patients, was probably due to middle ear pathologies.

Three younger patients tested using behavioral audiometry had normal hearing thresholds, whereas 3 patients (5 ears of them) with type B tympanograms; and 1 patient (1 ear) with type As tympanogram, had slight conductive type hearing loss due to OME.

Those professionals handling patients with WS should be aware of OME and refer these patients for treatment. The negative effect of prolonged OME may have been resulted in speech and language delays in children of average intelligence. In WS childs with lower intelligence levels than average, the effects of conductive hearing loss on language development may be more severe (7).

Early speech and language therapy may increase the potential for the development of vocabulary and syntax. The audiologist should be involved in WS patients'

therapy through hearing assessment and management; parental counselling and research (8).

In patients with WS, hearing loss added to mental retardation may cause increase in communication problems. The most important factor affecting communication problems is the level of hearing loss. "Very slight" hearing loss may not affect speech and language development. But, "slight" hearing loss and so on, caused communication problems such as impaired speech and language development levels. Since some of our patients with WS had slight hearing loss which may cause speech and language development impairment, appropriate hearing device and auditory rehabilitation support may be useful to prevent communication problems.

REFERENCES

- 1- Johnson LB, Comeau M, Clarke KD. Hyperacusis in Williams syndrome. *J Otolaryngol* 2001;30:90-2.
- 2- Kaplan P, Wang PP, Francke U. Williams (Williams Beuren) syndrome: a distinct neurobehavioral disorder. *J Child Neurol* 2001;16:177-90.
- 3- Miani C, Passon P, Bracale AMB, Barotti A, Panzoli N. Treatment of hyperacusis in Williams syndrome with bilateral conductive hearing loss. *Eur Arc Otorhinolaryngol* 2001;258:341-4.
- 4- Battin J, Lacombe D, Taine L, Goizet C. Williams syndrome (microdeletion 7q11.23), model of behavioral phenotype. *Bull Acad Natl Med* 2000;184:105-15.
- 5- Ruangdaraganon N, Tocharoentanaphol C, Kotchabhakdi N. Williams syndrome and elastin gene in Thai patients. *J Med Assoc Thai Nov* 1999;82 Suppl 1:174-8.
- 6- Van Borsel J, Curfs LM, Fryns JP. Hyperacusis in Williams syndrome: a sample survey study. *Genet Couns* 1997;8:121-6.
- 7- Klein AJ, Armstrong BL, Greer MK, Brown FR 3rd. Hyperacusis and otitis media in individuals with Williams syndrome. *J Speech Hear Disord* 1990;55:339-44.
- 8- Meyerson MD, Frank RA. Language, speech and hearing in Williams syndrome: intervention approaches and research needs. *Dev Med Child Neurol* 1987;29:258-70.
- 9- Morris CA, Leonard CO, Dilts C, Demsey SA. Adults with Williams Syndrome. *Am J Med Genet* 1990;6 (Suppl):102-7.

YARA İYİLEŞMESİNDE DİOSMİN-HESPERİDİNİN LOKAL ETKİLERİ

EFFECTS OF DIOSMIN-HESPERIDIN ON LOCAL WOUND HEALING

Deniz GÜLHAN¹, Serdar KURU¹, Arif Hakan DEMİREL¹, Yusuf Akif AKGÜN¹, Mutlu BARLAS¹, Sibel KILIÇOĞLU², Muzaffer ÇAYDERE³, Salih CELEPLİ¹, Bülent KILIÇOĞLU¹

ARAŞTIRMA

ÖZET

Amaç: Yara iyileşmesi, yaralanma anından itibaren başlayan, bir çok mekanizmanın etkili olduğu aktif dinamik bir süreçtir. Bu çalışmada amaç, bir flavanoid olan Diosmin-Hesperidin yara iyileşmesi üzerindeki muhtemel yararlı etkilerinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: Deneide her grupta 10 rat olmak toplam 3 grup kullanıldı, Sadece insizyon yapılan kontrol grubu Grup I, insizyon sonrası cold krem uygulaması yapılan Grup II ve insizyon sonrası oluşan yaraya Diosmin-Hesperidin uygulanması yapılan Grup III olarak planlandı. Alınan doku örnekleri histopatolojik ve mikrobiyolojik olarak incelendi ve skorlama yapılarak istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Yara iyileşme skorlamasında Grup I, Grup II ve III ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). Grup II ve Grup III karşılaştırıldığında 19.gün ile 21.günlerdeki değerlendirmeler dışında kalan tüm izlem zamanlarında yara iyileşme skorları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,05$). Mikrobiyolojik incelemede gruplar arası farklılık anlamlı değildi. Histopatolojik değerlendirilmede ise Grup II ve Grup III, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilirken, Grup II ile Grup III arasında anlamlı bir fark görülmedi.

Sonuç: Yara iyileşmesi üzerine diosmin-hesperidin olumlu etkisi olduğu fakat bu etkinin cold krem uygulamasından anlamlı olarak üstün olmadığı görüldü.

Anahtar kelimeler: Yara iyileşmesi, diosmin, hesperidin

GİRİŞ

Yara iyileşme süreci yaralanma anından itibaren başlayan, günler, aylar hatta yıllar sürebilen birbirinin içine geçmiş, karmaşık bir takım etkiler ile birbirini izleyen sınırlarını tam olarak çizmenin mümkün olmadığı aktif dinamik bir süreçtir (1-3). Bu süreçte yer alan fazlardan birinde gecikme veya olumsuzluk cerrahide

RESEARCH

ABSTRACT

Aim: Wound healing is a dynamic process which begins at the moment of injury and effected by many mechanisms. The aim of this study is to investigate the possible beneficial effects of diosmin-hesperidin which is a flavanoid.

Material and Methods: There were 3 groups in the experiment each composed of 10 rats. The groups were planned as; Group I is the control which only the incision performed, group II cold cream applied after the incision and group III is the diosmin- hesperidin performed on the wound after the incision. The histopathologic and microbiologic examinations were performed on the tissue samples, scored and statistically evaluated.

Results: The comparison of the wound healing criteria of the group I with the group II and III showed a significant difference ($p<0,05$). Except the observation time of 19th and 21st days, wound healing scoring of all the remaining observations in contrast between group I and II showed significant difference statistically ($p<0,05$). The microbiological observations showed no significant difference between the groups. While the statistical analyses of histopathological observations were significant between the control and the other two groups, there were no difference between the group II and III.

Conclusion: Diosmin-hesperidin application has a positive effect. We demonstrated positive effects Diomin-Hesperidin on wound healing.

Key words: Wound healing, diosmin, hesperidin

hala bir problem olarak önemini koruyan yaranın açık kalması veya iyileşmenin uzaması ile sonuçlanır. Bu nedenle topikal ve sistemik olarak kullanılan ajanlarda hedef; yara iyileşmesinde rol alan faktörleri (inflamatuar hücreler, trombositler, medyatörler, hücre dışı matriks v.b.) etkileyerek bu süreci kısaltıp ideal skar oluşumunu sağlamaktır (4).

Geliş Tarihi/Received: 24/02/2010 Kabul Tarihi/Accepted: 05/04/2010

İletişim:

Yrd. Doç. Dr. Sibel Serin Kılıçoğlu

Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AB. Dalı Posta kodu: 06400

Tel: 03122044201 e-mail: sibelserin2005@yahoo.com

- 1) Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Cerrahi Kliniği
- 2) Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AB. Dalı
- 3) Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği

Diosmin-Hesperidin, doğada bulunan bir bitkinin flavanoid ekstrelerinin saflaştırılması ile elde edilir. Bu flavanoidler citrus ailesinden rutaceae aurantie adlı bir bitkiden elde edilmektedir. Hesperidin Diosmin'in aktivitesini artırır ve yara iyileşmesindeki etki mekanizması; enflamatuar mediatörlere karşı koyarak ve kan viskozitesi üzerine olumlu etkileriyle mikrosirkülasyonu koruyarak yara iyileşmesini arttırmak, venöz tonusu arttırmak, lenfatik drenajı arttırmak olarak sıralanabilir.

Bu çalışmada deneysel insizyonel yara modelinde topikal olarak uygulanan disomin-hesperidin (%10) yara iyileşmesi üzerine etkisini inceleyerek, hastalarda kullanılabilir olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Deney Hayvanları:

Çalışmada ağırlıkları 180–200 gram arasında değişen 30 Adet Wistar Albino dişi rat kullanıldı. Ratlar 25 °C de 12 saat gündüz, 12 saat gece periyotlarında standart rat yemi ve normal içme suyu ile beslendi. Hayvanlar rasgele 3 gruba ayrılarak farklı kafeslere konularak numaralandırıldı. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul onayı alındı.

Deri Defekti Modeli:

Deney hayvanlarının anestezisi intramuskuler yoldan verilen 0.2 ml/kg Xylazin Hydrochlorid ve 5 ml/kg dozundaki Ketamin Hidroklorür karışımı ile sağlandı.

Çalışmada, ratların sırt tüyler tıraş bıçağı ile cilde hasar vermemeye özen gösterilerek tıraşlandı ve povidon iodin ile temizlendi. Sırt orta kesimlerine 11 numara bisturiyle 1 santimetrekarelik alan çıkartılarak tam kat kalınlıkta deri defekti oluşturuldu.

Hayvanların tamamındaki yaralar % 0.9 NaCl solüsyonu ile temizlendikten sonra hayvanlar üç gruba ayrıldı.

1. Grup: İnsizyonel yara oluşturularak, her gün düzenli olarak %0,9 NaCl solüsyonu ile temizlendi. (Kontrol grubu)

2. Grup: İnsizyonel yara oluşturularak, her gün düzenli olarak %0,9 NaCl solüsyonu ile temizlendikten sonra cold krem uygulandı. (Cold krem grubu)

3. Grup: İnsizyonel yara oluşturularak, her gün düzenli olarak %0,9 NaCl solüsyonu ile temizlendikten sonra % 10'luk disomin-hesperidin emülsiyonu uygulandı. (Disomin-Hesperidin grubu).

Tüm hayvanlara her gün düzenli olarak yara pansumanı yapıldı. Disomin-hesperidinli(%10) krem 90

gram Cold krem (Cerae albae 18 gram, Olei Amygdalanum 61 gram, Boracis 1 gram, Aque rosae 20 gram, Olei rosae 0,01 gram) ve 10 gram disomin-hesperidin karışımı ile hazırlandı.

Cerrahi işlemi takiben ilk günden itibaren oluşturulan tüm yaralarda iyileşmenin seyri, ratların tespiti sağlandıktan sonra, 0,3,5,7,9,11, 13, 15, 17,19 ve 21. günlerde asetat kağıdına çizilerek Walker formülü kullanılarak hesaplandı (5).

Cerrahi işlemi takiben 7. günde yara kültürlerine alınarak Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji kliniğine mikrobiyolojik inceleme için gönderildi. 21. gün tüm hayvanlar sakrifiye edilerek sırt kısımlarından insizyon hattını içerek şekilde 5x3 cm boyutlarında tam kat deri çıkarılarak histopatolojik incelemeye alındı.

Histopatolojik takip: Işık mikroskopik inceleme için dokular 10% nötral formalinde 2 gün tespit edildi. Yıkandıktan sonra artan konsantrasyonda alkollerle dehidrate edildi. Ksilolde şeffaflandırılarak parafine gömüldü. Leica RM 2125 RT ile 5 µm'lik kesitler alınarak hematoksin eosin ile boyandı ve Olympus BX-51 ile değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz:

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortanca (25.-75.) yüzdeler olarak gösterildi. Gruplar arasında yara iyileşme skorları yönünden farkın önemliliği Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi. Kruskal Wallis test istatistiği sonucunda anlamlı farkın görülmesi halinde çoklu karşılaştırma testi kullanılarak farka neden olan gruplar belirlendi. Gruplar içerisinde izlem zamanları arasında yara iyileşme skorlarındaki değişimin önemliliği Wilcoxon İşaret testi ile değerlendirildi. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Yara iyileşme skorlarının değerlendirilmesi:

Kontrol grubu içerisinde tüm izlem zamanları arasında yara iyileşme skorları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunuyor ($p < 0,01$). İzlem süresi arttıkça yara iyileşmesi de artıyor. Cold krem ve Diosmin-hesperidin gruplarında ise sadece 19.gün ile 21.günler arasındaki fark hariç geriye kalan tüm izlem zamanları arasında yara iyileşme skorları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunuyor ($p < 0,01$).

İzlem süresi arttıkça yara iyileşmesi de artıyor.(Şekil 1) (Tablo 1)

Mikrobiyolojik Değerlendirme:

Postoperatif 7. günde tüm hayvanların sırtından mikrobiyolojik inceleme için yara kültürü alındı. Mikrobiyolojik inceleme sonuçları açısından gruplar arasında istatistiksel bir fark gözlenmedi.

Histopatolojik Değerlendirme:

Postoperatif 21. gün ratlar sakrifiye edildikten sonra alınan tam kat deri örneklerinin parafin bloklar hazırlanarak yapılan histopatolojik incelemesinde makroskopik olarak yara yüzeyinin kapanmış, fibrozisin belirginleşmiş, granülasyon dokusuyla konjesyone damarların tamamen ortadan kalkmış olması ve ülser mevcudiyetinin olmaması yara iyileşmesi olarak kabul edildi.

Tablo 1- Günlere Göre Yara İyileşme Skorları

Günler	Kontrol Grup I	Cold Krem Grup II	Diosmin-Hesperidin Grup III	p
3.Gün	8,5 (7,0-11,0) † ‡	7,0 (5,7-8,0) †	6,5 (5,0-7,2) ‡	0,015
5.Gün	32,5 (27,5-42,5) †	45,0 (44,0-47,0) † ¶	34,5 (29,7-38,2) ¶	0,009
7.Gün	53,0 (32,2-62,2)	65,5 (55,7-67,7)	59,5 (53,5-63,0)	0,065
9.Gün	68,5 (49,7-73,5) † ‡	82,5 (78,7-85,2) † #	76,0 (71,5-83,0) ‡ #	<0,001
11.Gün	76,5 (74,0-80,0) † ‡	90,5 (88,7-92,2) †	83,5 (79,7-93,5) ‡ \$	<0,001
13.Gün	83,5 (77,7-89,2) † ‡	97,0 (94,0-97,2) †	95,0 (91,5-97,2) ‡	<0,001
15.Gün	90,5 (86,0-95,0) † ‡	99,0 (97,7-99,0) †	98,0 (95,2-99,0) ‡	<0,001
17.Gün	94,0 (90,7-97,5) † ‡	100 (99,0-100) †	99,0 (98,7-100) ‡ \$	<0,001
19.Gün	96,5 (93,7-100) † ‡	100 (100-100) †	100 (100-100) ‡	<0,001
21.Gün	98,5 (95,5-100) † ‡	100 (100-100) †	100 (100-100) ‡	0,003

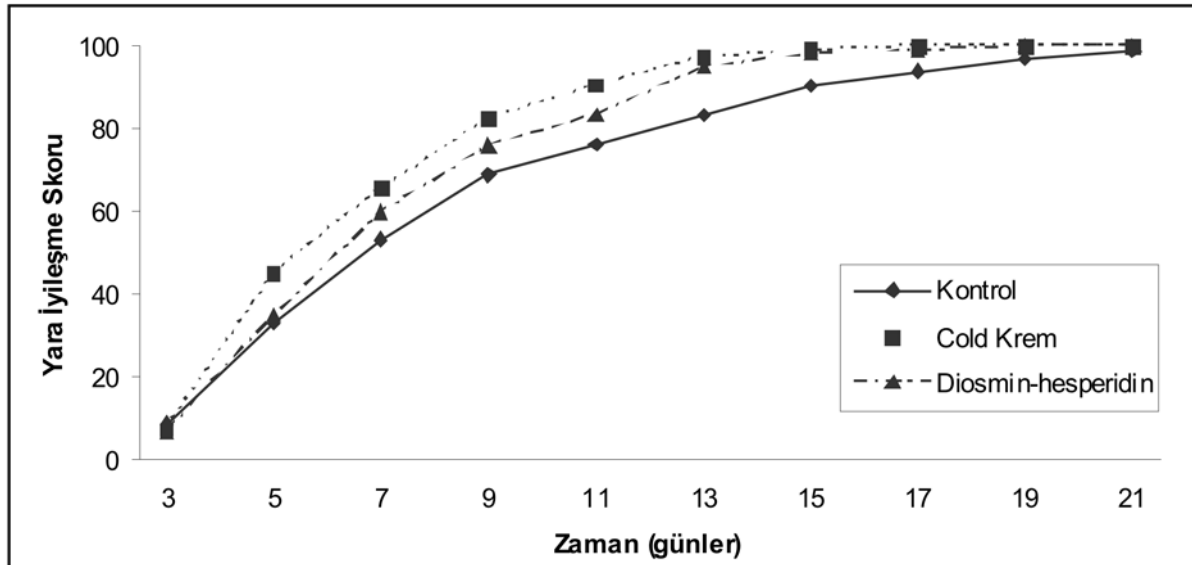
† Kontrol grubu ile Cold Krem grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$).

‡ Kontrol grubu ile Diosmin-hesperidin grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$).

¶ Cold Krem grubu ile Diosmin-hesperidin grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$).

Cold Krem grubu ile Diosmin-hesperidin grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,01$).

\$ Cold Krem grubu ile Diosmin-hesperidin grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$).



Şekil 1- Günlere Göre Yara İyileşme Skorları

Yapılan incelemede, kontrol grubunda 5 rat hariç diğer 5'inde yüzeyin tamamen kapandığı, belirgin fibrozisin mevcut olduğu ve granülasyon dokusunun tamamen ortadan kalktığı gözlemlendi. Cold krem grubunda ise tüm ratlarda yüzeyin kapanmış olduğu ve belirgin fibrozisin mevcut olduğu görüldü. 5 ratta granülasyon dokusu gözlenmezken, diğer 5'inde alta hala granülasyon dokusu ve konjesyone damarlar ile inflamatuvar hücrelerin mevcut olduğu gözlemlendi. Diosmin-hesperidin grubunda ise tüm ratlarda yüzey tamamen kapanmıştı. Bu grupta 7 ratta belirgin fibrozis varken, diğer 3 ratın 2 sinde dermiste 1'inde subepitelial fibrozis mevcuttu. 3 ratta granülasyon dokusu gözlenmezken, diğer 7'sinde alta hala granülasyon dokusu ve konjesyone damarlar ile inflamatuvar hücrelerin mevcut olduğu gözlemlendi.

Histopatolojik inceleme bulguları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında fibrozis açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Granülasyon ve ülser mevcudiyeti açısından değerlendirildiğinde kontrol, cold krem ve diosmin-hesperidin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu ($p<0,05$) ancak cold krem ve diosmin-hesperidin arasında anlamlı fark bulunmadığı gözlemlendi. ($p>0,05$). Konjesyon açısından gruplar değerlendirildiğinde ise kontrol ve diosmin-hesperidin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu ($p<0,05$) ancak kontrol ile cold krem ve cold krem ile diosmin-hesperidin arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Kontrol grubu cold krem grubu ile karşılaştırıldığında, kontrol grubunda granülasyon dokusunun daha az olduğu ve ülserin daha fazla olduğu gözlemlendi. Bu istatistiksel olarak anlamlıydı. Fibrozis açısından değerlendirildiğinde 2 grup arasında anlamlı farklılık yoktu. Cold krem grubunda konjesyone damarlar daha belirgin olsa da bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kontrol grubu diosmin-hesperidin grubuyla karşılaştırıldığında kontrol grubunda granülasyon dokusunun daha az olduğu ve ülserin daha fazla olduğu gözlemlendi. Bu istatistiksel olarak anlamlıydı. Fibrozis açısından değerlendirildiğinde 2 grup arasında anlamlı farklılık yoktu. Diosmin-hesperidin grubunda konjesyone damarlar daha belirgindi ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. Cold krem grubuyla diosmin-hesperidin grubu karşılaştırıldığında ise, fibrozis, granülasyon, ülser ve konjesyon açısından anlamlı farklılık olmadı, diosmin-hesperidin grubunda granülasyon dokusunun ve konjesyone damarların daha belirgin olduğu ve bu bulguların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. ($p>0,05$)

TARTIŞMA

İyileşen bir yara tıpkı bir organda olduğu gibi son derece kompleks ve dinamik bir dokudur. Normal bir yara iyileşmesi, hemostatik inflamatuvar faz - proliferatif, sellüler faz ile olgunlaşma ve yeniden yapılanma (remodeling) fazlarını içerir. Bu fazlardan herhangi birinde oluşacak gecikme veya olumsuzluk yaranın kapanmaması ve iyileşmede gecikme ile sonuçlanır (6).

Yara ayrılması ve yara iyileşmesinin gecikmesi cerrahide ciddi bir problem olarak hala önemini korumaktadır. Bu nedenle çeşitli klinisyenler tarafından topikal ve sistemik olarak bir çok ajan kullanılmıştır.

Yara iyileşmesi lokal olarak üretilen mitojenler ve kemotaktik faktörlerle regüle edilir. Süreç üç önemli olaydan oluşur: Yara bölgesine inflamatuvar hücrelerin hareketi ve fibroblazis, yeni ekstrasellüler matriks ve mikrovaskülerizasyonu içeren granüloza dokusunun oluşumu, dokunun doğal hücrelerinin proliferasyonu.

Anjiyogenezis, iyileşme süreci için önemli bir evredir. İyileşme sürecini hızlandırmak için, büyüme faktörlerini de içeren çok sayıda etken ileri sürülmüştür. Bununla beraber bu büyüme faktörleri anjiyogenezisi değiştirmeden, iyileşmeyi hızlandırır. Bazı araştırmacılar ise büyüme faktörlerinin yara iyileşmesinde etkin olmadığını ileri sürmüştür (7).

Diosmin-hesperidin klinikte alt ekstremitte venöz yetmezliği ve hemoroid gibi venöz sistem hastalıklarında kullanılan bir ilaçtır. Venöz tonusu arttırıcı, kapiller rezistansı ve kapiller permeabiliteyi düzenleyici ve lenfatik drenajı arttırıcı etkileri bilinmektedir. Bunun yanı sıra serbest radikal tutucu ve lökosit adhezyonunu azaltıcı etkileri olduğunu belirten çalışmalarda mevcuttur.

Duchene-Marullaz ve arkadaşları, diosmin-hesperidin serbest radikal aktiviteyi, lökosit fagozitosisi ile indüklenen kemotaktik reaksiyonu ve serbest radikalleri anlamlı düzeyde azalttığını göstermişlerdir (8).

Damon ve arkadaşları, ratlarda kronik doku inflamasyonu -subkutan granüloma modelinde diosmin-hesperidin etkisi üzerine çalışmışlar ve diosmin-hesperidin verilen ratlarda granülomun, yaş ağırlığı ile belirlenen plazma ektravazasyonunun kısıtlanmasını, granülomun lökositlerce azalmış invazyonunu böylece bağ dokusunda azalmış reaksiyonu göstermişlerdir (9)

Stucker ve arkadaşları, krameter kasında yaptıkları mikrovasküler permeabilite çalışmasında diosmin-hesperidin tedavisinin, vasküler permeabilite de iske mi ve bradikininle indüklenen artışı anlamlı düzeyde azalttığını göstermişlerdir (10).

Di Peri ve Auteri'nin çalışmasında, diosmin-hesperidin'in kompleman sisteminin aktivasyonunu

azalttığı in vitro ve in vivo olarak gösterilmiştir. Bu etki mekanizmasının, ilacın antienflamatuar etkilerinden birini oluşturduğu ve bu yolla ülser iyileşmesine katkı sağlayabileceği düşünülmüştür (11).

Schoab ve ark. kronik venöz yetmezlikli hastalarda diosmin-hesperidinle yaptıkları bir çalışmada endotelial adezyon molekülleri olan VCAM1 ve ICAM1 salınımını azaltarak, lökosit adezyon, aktivasyon ve migrasyonunu önleyerek yara iyileşmesini arttırdığını ve bununla venöz yetmezlikli hastalarda iyileşme süresini kısalttığını göstermişlerdir (12).

Korthuis ve ark. fare barsaklarında intestinal iske-mi-reperfüzyon hasarı oluşturarak yaptıkları bir çalışmada barsaklarda oluşan iske-mi reperfüzyon hasarının diosmin-hesperidin ile büyük ölçüde azaltılabileceğini göstermişlerdir (13).

Trent ve ark. kronik venöz yetmezlik sonucu venöz ülser meydana gelen hastalarda yaptıkları bir meta-analiz çalışmasında, konvansiyonel tedaviye ek olarak diosmin hesperidin verilmesinin sadece konvansiyonel tedavi edilenlere göre ülserle ilgili semptomların ve ülser boyutlarının hızla azalmasında etkili olduğunu göstermişlerdir (14).

Hasanoğlu ve ark. yaptığı bir çalışmada kobayların enfekte cilt yaralarında, sistemik ve topikal olarak uygulanan diosmin hesperidin yara iyileşmesini olumlu yönde etkilediğini göstermişlerdir (15).

Pecking ve ark. meme kanseri operasyonu sonrası meydana gelen üst ekstremitelerde lenfödeminde, diosmin-hesperidin etkilerini araştırdıkları bir çalışmada diosmin hesperidin lenfödemindeki lenf akış hızını artırarak, intralenfatik basıncı anlamlı olarak azalttığı ve aynı zamanda interstisyel sıvının kapillerlere geri dönüşünü arttırdığı, böylece lenfödem tedavisini olumlu etkilediğini göstermişlerdir (16).

Dorkina ve ark. kobaylara CCL4 vererek akut hepatit oluşturdukları bir çalışmada, diosmin hesperidin 100mg/kg dozunda hepatoprotektör etkisi olduğunu göstermişlerdir (17).

Hasanoğlu ve ark. enfekte ikinci derece yanıklarda sistemik ve topikal olarak diosmin hesperidin kullanmışlar ve diosmin hesperidin kullanılan hastalarda yara iyileşmesinin daha hızlı ve iyi olduğunu göstermişlerdir (15).

Çalışmamızda gruplar kendi aralarında istatistiksel olarak yara iyileşme skorları açısından değerlendirildiğinde, kontrol grubuna göre, cold krem ve Diosmin-Hesperidin grupları arasında anlamlı fark saptandı.

Histopatolojik inceleme bulguları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında fibrozis açısından gruplar açısından anlamlı fark saptanmazken, granülasyon ve ülser mevcudiyeti açısından değerlendirildiğinde kontrol

grubuna göre, cold krem ve Diosmin-Hesperidin grupları arasında anlamlı fark saptandı. Bu fark konjesyonda da belirgindi.

Bu bulgular ışığında yara iyileşmesi değerlendirildiğinde, kontrol grubu ile diosmin-hesperidin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmasına rağmen bu farklılığın ortaya konması ve pratiğe yansması için çok daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Marks R, Dykes P, Mothley R. In: Clinical Signs and Procedures in Dermatology. London, 1993; pp. 35
2. Arnold HL, Odom RB, James WD. Andrews . 'In: Diseases of The skin. Clinical Dermatology, 8th edition. London, 1993; pp. 67
3. David M, Young and Stephen J. Wound healing. Ed:Miller. In: Modern surgical Care 1998;1:1237-47
4. Witte MB, Barbul A. General principles of wound healing. Surg.Clin North Am 1997;77:509-28.
5. Jarrahi M, Vafaei A. Effect of tropical phenytoin cream on linear incisional wound healing in albino rats. DARU 2004;12:156-8.
6. Lee CK, Hansen SL. Management of aut wounds healing. Surg Clin North Am 2009;89:659-76.
7. Distler JH, Hirth A, Kurowska M et al. Angiogenic and angiostatic factors in the molecular control of angiogenesis. Q J Nucl Med 2003;47 149-61.
8. Duchene-Marullaz P, Duhault J. Interference of S 5862 WITH 2 types of free radical induced effects. X. The International Congress of Pharmacology -Sydney August 1987 pp.117-8
9. Damon M., Flandre o., Michel L., Perdrix L. Effect of chronic treatment with a purified flavonoid fraction on inflammatory granuloma in the rat . Arznein Forsch /Drug Res 1986; 37:1149-53
10. Stucker D, Bonhemme E. Daflon 500 mg depresses bradykinine -ischemia-induced microvas-küler permeabilite. 1. Mediterranean Congress of Angiology, Corfou, Greece, 05-06 March 1988.
11. Di Perri T, Auteri A. Action of S5682 on the complement system (invitro and invivo study). Inter Anjio 1988;7:11-5
12. Schoab SS, Porter J, Scurr JH, Coleridge -Smith PD. Endotelial activation response to oral micronised flavanoid therapy in patients with chronic venous disease-a prospective study . Eur J Vasc Endovasc. Surg 1999;17:313-8
13. Korthuis RJ, Gute DC. Postischemic leukocyte/ endothelial cell interactions and microvas-küler

- barrier dysfunction in skeletal muscle:Celluler mechanism and effect of Daflon 500mg. Int J Microcirc Clin Exp 1997;17:11-7.
14. Trent JT, Falobella A, Kirsner RS, Eaglstein WH. Venous ulcer pathophysiology and treatment option. Ostomy Wound Manage 2005;51:38-54.
 15. Hasanoğlu A,Ara C, Özen S,Kali K,Senol m,Ertas E. Efficacy of micronized Flavonoid Fraction in Healing of clean and infected wounds. Int. J. Angiology 2001;10:41-4.
 16. Pecking AP, Fevrier B, Wargon C, Pillion G. Efficacy of Daflon 500 mg in the Treatment of Lymphedema (secondary to conventional therapy of breast cancer). Angiology 1997;48:93-8.
 17. Dorkino EG. Investigation of the hepatoprotector action of natural flavonoids. Eks Klin Farmakol 2004;67:41-4.