



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN HASTALARDA TEDAVİ
ÖNCESİ VE TEDAVİ SONRASI SAF SES ODYOMETRİ VE
TİMPANOMETRİ BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. ELA AKBULUT HARBALIOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DÜZCE-2022



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ OLAN HASTALARDA TEDAVİ
ÖNCESİ VE TEDAVİ SONRASI SAF SES ODYOMETRİ VE
TİMPANOMETRİ BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. ELA AKBULUT HARBALIOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. ÖĞR. ÜYESİ ABDULLAH BELADA

TEZ DANIŞMANI

DÜZCE-2022

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocam ve tez danışmanım Doktor Öğretim Üyesi Dr. Abdullah Belada'ya, bölümün en deneyimli ve kıymetli hocamız Prof. Dr. Ender Güçlü'ye, iyi bir uzman olmam yolunda her konuda desteği olan hocadan da öte bir abi gibi davranıp dertlerimizi dinleyen Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İlhan Ünlü'ye, uzmanlık eğitimimde cerrahi yaklaşım, klinik deneyim, bakış açışımızı genişletip her başımız sıkıştığında canla başla yardımcı olan uzmanlığında büyük katkıları olan Anabilim Dalımızın eski hocalarından Doç. Dr. Fatih Alper Akcan'a ve Dahiliye Anabilim Dalı Hematoloji bölüm hocası Doç. Dr. Birgül Öneç'e saygı ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlık eğitiminde kıdemli-çömez ilişkisinden çok kardeş gibi geçindiğimiz, elimden geldiğince bir şeyler öğretmeye çalıştığım, bana tez sürecimde yardımcı olan araştırma görevlisi çalışma arkadaşlarım İbrahim, Bahadır ve Yusuf'a teşekkür ederim.

Ayrıca uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, canım eşim Hazar Harbalıoğlu'na, beni hiç yalnız bırakmayan anne ve babama teşekkür ederim. Ama en çok zorlu asistanlık sürecimde, çalışmalarım da bazen yanında olamadığım hayatımın anlamı oğlum Efe'ye sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Ela Akbulut Harbalıoğlu

Demir Eksikliği Anemisi Olan Hastalarda Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Saf Ses Odyometri ve Timpanometri Bulgularının Karşılaştırılması

ÖZET

Amaç: Demir elementi, vücut metabolizmasında oksijenin dokulara taşınmasında ve depolanmasında, protein, DNA ve RNA sentezinde, mitokondride elektron taşınmasında ve daha birçok metabolik olayda hayati öneme sahip bir elementtir. Bu elementin eksikliğiyle meydana gelen anemi nedeniyle oluşan doku hipoksisi, hücresel düzeyde etkilenmelere vücudun birçok yerinde patolojik etkilere neden olur. Bu tez çalışmasındaki amacımız demir eksikliği anemi tedavisinin, işitme sistemi üzerine etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye ve Hematoloji polikliniğinde 107 demir eksikliği anemili hastada, Haziran 2021-Eylül 2021 tarihleri arasında yapılmıştır. Bu hastaların tedavi öncesindeki ve tedavi sonrasındaki semptomları, kan parametreleri ve odyolojik tetkikleri yapılarak karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Bu çalışmadaki hastaların 100'ü kadın (%93,5) 7'si erkek (%6,5)'ti. Tedavi öncesi ve sonrası semptomların görülme sıklığı karşılaştırıldığında tinnitus, işitme kaybı, baş dönmesi şikayetlerinin tedavi sonrası azaldığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (sırasıyla; $p<0,001$, $p=0,004$, $p<0,001$). Odyometri değerleri karşılaştırıldığında, sağ kulak hava yolu (250, 500, 1000, 4000, 8000 Hz) ve kemik yolu (500, 1000 Hz) eşiği, sol kulak hava yolu (125, 250, 500, 1000, 2000, 8000 Hz) ve kemik yolu (500, 1000, 2000 Hz) eşiği istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptandı. Hastaların her iki kulakta timpanometrik gradiyent değeri tedavi sonrasında artmıştır ($p<0,05$).

Sonuç: Demir eksikliği anemisi hastalarında yapılan demir tedavisi ile işitme frekanslarında düzelme olduğu görülmüştür.

Anatar sözcükler: demir eksikliği anemisi, saf ses odyometri, timpanometri

Comparison of Pure Tone Audiometry and Tympanometry Findings Before and After Treatment in Patients with Iron Deficiency Anemia

SUMMARY

Purpose: Iron is a vital element - transport and storage of oxygen to tissues, synthesis of protein, DNA and RNA, electron transport to mitochondria and many other metabolic events - in body metabolism. Tissue hypoxia due to anemia by the deficiency of this element causes cellular level effects and pathological effects in many parts of the body. Our aim in this thesis study is to investigate the effect of iron deficiency anemia treatment on the auditory system.

Materials and Methods: This study has been made with patients, 107 iron deficiency anemia, between June 2021-September 2021 in the Internal Medicine and Hematology outpatient clinic of Düzce University Faculty of Medicine. The symptoms, blood parameters and audiological examinations of these patients before and after the treatment were compared.

Results: Of the patients included in the study, 100 (93,5%) were female and 7 (6,5%) were male. When the frequency of symptoms before and after the treatment were compared, it was seen that tinnitus, hearing loss, and dizziness complaints decreased after the treatment and were statistically significant (respectively; $p<0,001$, $p=0,004$, $p<0,001$). When the audiometry values were compared, statistically significant improvement was found in the right ear airway (250, 500, 1000, 4000, 8000 Hz) and bone conduction (500, 1000 Hz) threshold, left ear airway (125, 250, 500, 1000, 2000, 8000 Hz) and bone conduction (500, 1000, 2000 Hz) threshold. The tympanometric gradient value in both ears of the patients increased after treatment ($p<0,05$).

Conclusion: An improvement in hearing frequencies was observed with iron treatment in patients with iron deficiency anemia.

Key words: iron deficiency anemia, pure tone audiometry, tympanometry

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Anemi.....	3
2.1.1. Aneminin tanımı	3
2.1.2. Anemilerin morfolojik sınıflandırması	3
2.1.3. Anemilerin etiyopatogenetik sınıflandırılması.....	5
2.2. Demir Eksikliği Anemisi.....	6
2.2.1. Tanım	6
2.2.2. Prevelans	7
2.2.3. Etiyoloji.....	7
2.2.4. Demir metabolizması	9
2.2.5. Klinik	12
2.2.6. Demir eksikliği anemisi tanısı.....	13
2.3.7. Demir eksikliği anemisinin aşamaları.....	14
2.3.8. Ayırıcı tanı	15
2.3.9. Tedavi.....	16
2.3. İşitme Anatomisi ve Fizyolojisi	18
2.3.1 Kulak anatomisi	18
2.3.2 İşitme fizyolojisi	26
2.4. Saf Ses Odyometri	29
2.5. Timpanometri.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. Katılımcılar	36
3.2. İstatistiksel Değerlendirme.....	37
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇLAR	47
7. KAYNAKLAR	48

TABLÖLAR

Tablo 1: DSÖ'nün anemi tanımında kullanılan hemogloblin seviyesi değerleri

Tablo 2: Anemilerin morfololojik sınıflandırması

Tablo 3: Anemilerin etiyopatogenetik sınıflandırması

Tablo 4: DEA Nedenleri

Tablo 5: DEA derecelendirilmesi

Tablo 6: Hipokromik anemilerin ayırıcı tanısı

Tablo 7: Günlük hayattaki bazı ses seviyeleri

Tablo 8: Yetişkinlerde işitme kaybının derecelendirmesi

Tablo 9: Katılımcıların cinsiyete göre oranları

Tablo 10: Katılımcıların yaş, boy, kilo, beden kütle indeksleri

Tablo 11: Katılımcılara verilen demir tedavisi kullanım şekli

Tablo 12: Katılımcıların semptomları

Tablo 13: Katılımcıların tedavi öncesi ve sonrası kan parametre değişimleri

Tablo 14: Katılımcıların tedavi öncesi ve sonrası saf ses odyometri hava yolu ölçüm değerleri

Tablo 15: Katılımcıların tedavi öncesi ve sonrası saf ses odyometri kemik yolu ölçüm değerleri

Tablo 16: Katılımcıların tedavi öncesi ve sonrası timpanometrik değerleri

ŞEKİLLER

Şekil 1: Demirin enterositlerden emilimi ve dolaşıma katılması

Şekil 2: Yetişkin insanlardaki demir dağılımı

Şekil 3: Orta ve iç kulak anatomisi

Şekil 4: Timpanik membran

Şekil 5: Orta kulak anatomisi

Şekil 6: Kemikçikler

Şekil 7: İç kulak anatomisi

Şekil 8: İç kulak fizyolojisi

Şekil 9: İlerleyen dalga teorisi

Şekil 10: Timpanogram eğrileri

Şekil 11: Timpanogramın değerlendirilmesi

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DEA: Demir eksikliği anemisi

Hb: Hemoglobin

TS: Transferrin Saturasyonu

MCV: Ortalama eritrosit hacmi

Fe⁺³: Ferrik demir

Fe⁺²: Ferröz demir

DMT1: Divalent metal transporter 1

GİS: Gastrointestinal sistem

DCytB: Duodenal Sitokrom B

HTP 1: Hem taşıyıcı protein 1

TDBK, TIBC: Total demir bağlama kapasitesi

UIBC: Doymamış demir bağlama kapasitesi

sTfR: Soluble serum transferrin reseptörü

MCHC: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu

RDW: Eritrosit dağılım aralığı

MCH: Ortalama korpuskuler hemoglobin

SEP: Serbest eritrosit protoporfirin

IV: İntravenöz

DKY: Dış kulak yolu

dB: Desibel

Hz: Hertz

SPL: Ses basınç seviyesi

ASHA: American Speech Language Hearing Association

HAIC: Hearing Aid Industrial Company

ISO: International Standardization Organization

daPa: Dekapascal

BMI: Beden kütle indeksi

ABR-BERA: Auditory Brainstem Response- İşitsel Beyinsapı Cevabı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kırmızı kan hücrelerinin dolaşımında sayısının azalması ve fizyolojik ihtiyaçları karşılamada yetersiz kalması anemi olarak tanımlanmaktadır(1). Erişkin erkeklerde hemoglobin (Hb) değerinin <13 g/dl, erişkin kadınlarda <12 g/dl ve gebelerde <11 g/dl olması Dünya Sağlık Örgütü'ne göre anemi olarak değerlendirilir(2).

1993-2005 yılları arasında DSÖ anemi verilerine bakıldığında bütün dünyada total populasyonun %24,8' inde, erkeklerin %12,7' sinde ve yaşlıların %23,9' unda anemi tespit edildiği görülmüştür. Gelişmiş ülkelerde erişkin erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda DEA sıklığı %2-5 oranındadır(1).

Demir eksikliği anemisi (DEA) vücudun kaybettiği demiri, vücuda aldığı demir ile kompanse edememesi sonucunda oluşan eritropoez azalmasıyla gelişen anemidir(3). Sadece düşük hemoglobin seviyeleri ile değil, bununla birlikte vücuttaki demir depolarının azalması veya bitmesi, serum demir seviyelerinde düşme ve transferrin saturasyonda azalma ile de tanımlanır(4).

Demir eksikliğinin en sık nedeni kan kaybı olup bu kadınlarda sıklıkla genital sistem kaynaklı, erkeklerde ise sıklıkla gastrointestinal sistem kaynaklıdır(5). Doğurganlık dönemindeki kadınlarda en sık gebelik ve menstrüal kanamalara bağlı demir eksikliği anemisi oluşmaktadır. Postmenapozal kadınlarda ve erkeklerde gastrointestinal sistem(GİS) kanaması ve malabsorbsiyon demir eksikliği anemisinin en sık nedenidir(6).

Demir elementi, vücut metabolizmasında oksijenin dokulara taşınmasında ve depolanmasında (hemoglobin ve miyoglobin), protein, DNA ve RNA sentezinde, mitokondride elektron taşınmasında (sitokromlar) ve daha birçok metabolik olayda hayati öneme sahiptir. Hem proteinin yapı taşı olan demir; oksijenin sunumu ve taşınmasında rol oynar(7).

Demir eksikliği anemisi olan hastaların genel durumunun bozulduğu ve tedavi ile düzeldiği bilinmektedir ancak bunun orta kulak ve içi kulaklığı nasıl etkilediğini

gösteren çalışma sayısı azdır. Bu çalışmada saf ses odyometri ve timpanometrik testleri kullanarak bu fonksiyonları değerlendirmeyi amaçlandı.

Odyometre işitme kaybının tipini, işitme seviyesini belirlemekte kullanılan cihazlardır. Odyometre belli temel bileşenleri içermektedir. Ses üreten bir kaynak, uyaran enerjisini yükselticisi, enerjinin artmasına veya azalmasına izin veren ses kontrol ve kulaklıklardan oluşmaktadır. Saf ses uyaranları odyometreler vasıtasıyla üretilir ve standart olarak 125-8000 Hz aralığında supra-aural, insert kulaklıklar ya da kemik vibratör aracılığı ile hastaya sunulur. Kişiye farklı frekanslarda ve farklı şiddet seviyelerinde sesler sunulur. Kişinin; zamanın %50 sinde verilen uyarana doğru cevap verdiği en düşük şiddet, işitme eşiği olarak belirlenir. Kemik yolu ile işitme eşiklerinin araştırılması mastoid üzerine bir vibratör yerleştirildikten sonra aynı şekilde yapılır. Bu şekilde ses doğrudan kohleaya iletilir ve işitmenin sensörinöral komponenti değerlendirilir. Hava ve kemik yolu eşikleri belirlendikten sonra bu değerler işitme kaybının tipini belirlemede kullanılır. Normal işitme, iletim tipi işitme kaybı, sensörinöral tip işitme kaybı ve mikst tip işitme kaybı gibi farklı traseler tespit edilebilir(8,9).

Timpanometri, dış kulak kanalı basıncının değiştirilmesi ile orta kulak sisteminin direnç ve geçirgenliğinin değerlendirilmesine dayanan testtir(10).

Oksijen ihtiyacı yoğun olan kokleanın hipoksiden hızlı etkilenmesi; demir eksikliğine bağlı işitme kaybı olabileceğini düşündürmektedir. Bu bilgiler ışığında demir eksikliği anemisi olan hastalarda oksijenasyonun azalması dokularda iskemik olayları arttırmasına neden olabileceği düşünüldü.

Bu amaçla arteriyel dolaşımı endarterlerle olan kokleanın nasıl etkilendiği, orta kulaktaki basınç değişikliği ve hastaların işitme kaybı, kulak çınlaması(tinnitus), baş dönmesi şikayetlerinin tedavi sonrası düzelme ve değişme oranını bulmak için bu çalışma yapıldı.

Bu çalışmadaki amacımız; demir eksikliği anemisi tanısı alan kişilerin demir replasman tedavisi öncesi ve sonrası hastalığa dair semptomlarının, anemi parametrelerinin ve saf ses odyometri ve timpanometri testlerinin karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anemi

2.1.1. Aneminin tanımı

Kırmızı kan hücrelerinin dolaşımında sayısının azalması ve fizyolojik ihtiyaçları karşılamada yetersiz kalması anemi olarak tanımlanmaktadır(1). Erişkin erkeklerde hemoglobin (Hb) değerinin <13 g/dl, erişkin kadınlarda <12 g/dl ve gebelerde <11 g/dl olması Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre anemi olarak değerlendirilir (2). Değerler Tablo 1 de gösterilmiştir.

DSÖ verilerine göre anemi kadınlarda (%30,2) daha yüksek olarak görülürken erkeklerde (%12,7) daha az sıklıkta görülmektedir. Tüm populasyonda sıklığı ise %24,8 olarak tespit edilmiştir(1).

Tablo 1: DSÖ'nün anemi tanımında kullanılan hemoglobin seviyesi değerleri

Yaş ve Cinsiyet	Hemoglobin Değerleri (g/dl)
Erkekler (>15yaş)	13
Gebe Olmayan Kadınlar (>15 yaş)	12
Gebe Kadınlar	11

2.1.2. Anemilerin morfolojik sınıflandırması

Ortalama eritrosit hacmine (MCV) göre anemiler morfolojik olarak sınıflandırılmaktadır. MCV'nin normal değeri 80-100 fL arasındadır.

MCV' nin <80 fL olması mikrositer anemiye gösterir. Demir eksikliği anemisi, bakır eksikliği anemisi, talasemiler, kronik hastalık anemisi mikrositer aneminin sebepleridir.

Normositer anemide MCV 80-100 fL arasındadır. Normositer anemiler; böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığında, posthemorajik anemi, kronik hastalık anemisi, lösemiler ve endokrin hastalıklarını içerir.

Makrositer anemi MCV'nin >100 fL olarak tanımlanır. Makrositer anemi çeşitleri; Megaloblastik anemiler (B12 ve folik asit eksikliği), post hemorajik anemileri, lösemiler (özellikle akut lösemiler), myelodisplastik sendromlar, aplastik anemiler, lenfoma gibi nedenleri içerir. Anemilerin morfolojik sınıflandırması Tablo 2 de verilmiştir (11).

Tablo 2: Anemilerin morfolojik sınıflandırması (11)

Makrositer Anemi (MCV >100 fL)	Normositer Anemi (MCV 80-100 fL)	Mikrositer Anemi (MCV < 80 fL)
B12 vitamini eksikliği	Kronik hastalık anemisi	Demir Eksikliği Anemisi
Folik asit eksikliği	Hemolitik anemiler (talasemiler hariç)	Sideroblastik Anemi
Aplastik anemiler	Böbrek yetmezliği	Talasemi
Hemolitik anemiler	Karaciğer hastalığı	Bakır Eksikliği Anemisi
Akut kanama anemileri	Endokrin hastalıklar	Kronik Kurşun Zehirlenmesi
Lösemiler	Akut kanama anemisi	Kronik hastalık anemisi
Myelodisplastik sendromlar	Aplastik anemi	
Kemik iliğini infiltre eden hastalıklar (lenfomalar, multipl myeloma, myelofibroz)	Kemik iliğini infiltre eden hastalıklar(lenfomalar, multipl myeloma, myelofibroz)	
Skorbüt	Skorbüt	
Alkolizm	Saf kırmızı dizi aplazisi	

2.1.3. Anemilerin etiyopatogenetik sınıflandırılması

Anemiler etiyopatogenezinin göre eritrosit yapımında azalma, eritrosit yapımında artma ve kan kaybına göre 3 grupta sınıflandırılmaktadır. Etiyopatogenezinin göre Tablo 3’te gösterilmiştir(12).

Tablo 3: Anemilerin etiyopatogenetik sınıflandırması

I-Kan kaybı	II-Eritrosit yapımında azalma	III-Eritrosit yıkımında artma (Hemolitik anemiler)
A-Akut kanama anemisi	A-Hemoglobin sentezinde azalma 1-Demir eksikliği anemisi 2-Sideroblastik anemiler 3-Kurşun zehirlenmesi 4-Porfirialar	A-İntrensek (Eritrosit kusuruna bağlı) 1-Herediter a) Eritrosit membran bozuklukları -Herediter sferositoz -Herediter elliptositoz -Herediter stomatositoz -Akantatositoz b) Enzim Eksiklikleri -Pirüvat kinaz eksikliği (favizm) -Glikoz 6 fosfat dehidrogenaz ve heksokinaz eksiklikleri c)Hemoglobin sentezinde bozukluk -Hemoglobin S, C, D, E hastalıkları -Talasemiler 2-Edinsel - Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri
B-Kronik kanama anemisi	B-DNA sentezinde bozukluk (megaloblastik anemiler) 1-B12 vitamini eksikliği 2-Folik asit eksikliği 3-B12 ve folik asit tedavisine refrakter anemi	B-Ekstrensek 1-İmmun hemolitik anemiler a) İzantikorlara bağlı yenidoğanın hemolitik hastalığı b) Otoimmün hemolitik anemiler (sıcak ve soğuk antikorlara bağlı) c) İlaçlara bağlı (penisilin, metildopa) 2-İmmün olmayan hemolitik anemiler a)Mekanik hemolitik anemiler -mikroanjiopatik hemolitik anemi

	D-Eritroid ünipotent kök hücre Yetmezliği 1-Saf eritrosit aplazisi 2-Kronik böbrek yetmezliği anemisi 3-Endokrin hastalıklarda görülen anemiler 4-Konjenital diseritropoetik anemiler	-yürüme hemoglobinürisi b) Kimyasal hemolitik anemiler (arsenik, kurşun) c) İnfeksiyonlara bağlı hemolitik anemiler(malarya, bakteri toksinleri) d) Hipersplenizm
	E-Multipl veya bilinmeyen mekanizmalar 1-Kronik hastalıklarda görülen anemiler 2-Kemik iliği infiltrasyonuna bağlı anemiler 3-B12, folik asit ve demir dışındaki nutrisyonel eksikliklere bağlı anemiler	

2.2. Demir Eksikliği Anemisi

2.2.1. Tanım

Demir eksikliği anemisi (DEA) vücudun kaybettiği demiri, vücuda aldığı demir ile kompanse edememesi sonucunda oluşan eritropoez azalmasıyla gelişen anemidir(3). Sadece düşük hemoglobin seviyeleri ile değil, bununla birlikte vücuttaki demir depolarının azalması veya bitmesi, serum demir seviyelerinde düşme ve transferrin saturasyonda azalma ile de tanımlanır(4).

2.2.2. Prevelans

Dünyada anemilerin en yaygını demir eksikliği anemisidir (13). Dünyadaki 1,5 milyar ila 1,7 milyar kişiyi etkileyen demir eksikliği anemisi nüfusun yaklaşık olarak %24,8’inde görülmektedir (14). Erişkinlerdeki DEA sıklığı %20 civarında olup, gebelik ve mensturasyon nedeniyle en sık kadınlarda görülmektedir (15).

DSÖ verilerine bakıldığında demir eksikliği anemisi; gelişmiş ülkelerde %8 ve gelişmekte olan ülkelere %36 oranında görülmektedir (16). Demir eksikliği anemisinden etkilenenler Türkiye de % 40’ ın üzerindedir (17). Türkiyede demir eksikliği anemisi ile ilgili yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Memişoğulları ve ark.’nın yaptığı çalışmada anemi araştırılmıştır. Çalışmada anemi prevalansı %25,8 olarak saptanmıştır (18). Türkiye’ de yapılmış başka çalışmada geriatric popülasyon incelenmiş; anemi oranı %32, demir eksikliği anemisi oranı ise %13 oranında saptanmıştır(19).

2.2.3. Etiyoloji

Demir alımdaki yetersizlik, fizyolojik olarak artmış demir ihtiyacı ve kan kaybı demir eksikliği nedenleridir(20). Geriatric popülasyondaki en sık neden kronik kan kaybına bağlı olarak oluşmaktadır (21). Geriatric popülasyonlar gibi kadın ve erkeklerde de demir eksikliğinin en sık nedeni kan kaybı olup bu kadınlarda sıklıkla genital sistem kaynaklı, erkeklerde ise sıklıkla gastrointestinal sistem kaynaklıdır(5). Doğurganlık dönemindeki kadınlarda en sık gebelik ve menstrüal kanamalara bağlı demir eksikliği anemisi oluşmaktadır. Postmenapozal kadınlarda ve erkeklerde gastrointestinal sistem(GİS) kanaması ve malabsorbsiyon demir eksikliği anemisinin en sık nedenidir(6). Erkeklerde diyet kaynaklı nedenler nadir olup genellikle demir dengesini etkileyen hastalıklardan kaynaklı meydana gelmektedir (13).

Gebelerin %75’inde, emziren annelerin %60-70’inde demir eksikliği mevcuttur (22). Asetil salisik asit ve nonsteroid antiinflatuvar ilaçların kullanılması, GİS maligniteleri, peptik ülser, gastrit, divertikül ve polipler, paraziter hastalıklar,

inflamatuvar barsak hastalıkları, bu sistemden kan kayıplarının en sık nedenlerini oluşturur (23,24).

Demir emiliminin azalmış olması nadir sebeplerden biridir. Çölyak hastalığı, helikobakter pylori enfeksiyonu, atrofik gastrit ve bariatrik cerrahi sonrası gibi demir emiliminde rol alan hücreleri etkileyen faktörler demir eksikliğinin nedeni olabilir(25).

DEA nedenleri Tablo.4'te gösterilmiştir.

Tablo 4: DEA Nedenleri (26-28)

Yetersiz demir alımı	Artmış demir ihtiyacı	Demir emiliminde azalma	Demir kaybında artış
-Diyetle yetersiz demir alınması	-Gebelik -Süt çocukluğu -Emzirme	-Aklorhidri -Pika -Çölyak hastalığı (Gluten enteropatisi) -Gastrik rezeksiyon -Bariatrik cerrahi -Helikobakter pylori enfeksiyonu	-Gastrointestinal kanama -Aşırı menstruel kan kaybı -Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç kullanımına bağlı eroziv gastrit -Peptik ülser hastalığı -Eroziv özofajit -İnflamatuvar barsak hastalığı (Crohn hastalığı, ülseratif kolit) -Divertikül (meckel, diğerleri) -Hemoroidler -Sık aralıklarla kan bağıışı -İnfeksiyonlar: Kancalı kurtlar, şistozomiazis -Neoplazmlar -Hemoglobinüri: Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri, yapay kalp kapağı -Hereditör hemorajik telenjektazi (Rendu-Osler-Weber sendromu) -Koşucu anemisi -İdiyopatik pulmoner hemosideroz -Hemodiyaliz -Kronik Böbrek Yetmezliği

2.2.4. Demir metabolizması

Demir elementi, vücut metabolizmasında oksijenin dokulara taşınmasında ve depolanmasında (hemoglobin ve miyoglobin), protein, DNA ve RNA sentezinde, mitokondride elektron taşınmasında (sitokromlar) ve daha birçok metabolik olayda hayati öneme sahiptir. Hem proteinin yapı taşı olan demir; oksijenin sunumu ve taşınmasında rol oynar. Demirin iki adet formu bulunur. Demirin ferröz (Fe^{+2}) ve ferrik (Fe^{+3}) formlarının birbirine dönüşümü birçok hayati olayda katalizör olarak görev yapar(7). Birçok önemli metabolik olayda kilit rol oynamasından dolayı bu elementin eksikliği ve fazlalığı patolojik durumlara yol açar (29).

Vücuttaki demir miktarı yetişkin insanlarda 3-5 gramdır. Bu demirin yaklaşık olarak %65'lik kısmı hemoglobin içerisinde, yaklaşık %4 lük kısmı myoglobin içinde, %1 i hücre içerisinde oksidasyonda görev alan hem bileşiklerindedir. %0,1 lik kısım kanın plazma kısmındaki transferrin proteini ile birleşir. %15-30 u retiküloendotelial sistemde ve karaciğerin parankiminde ferritin şeklinde depo edilir(30).

Hücre metabolizma ve eritrosit hücrelerinin üretimi ve için günlük 20-25 mg demir gereklidir. İnsan vücudunda demirin fazlasını vücuttan uzaklaştıracak bir sistem bulunamamıştır. Diyetle alınan miktar sınırlı olduğu için vücutta demir oranı azalır. Bu yüzden demirin diyetle alımı, bağırsaktan emilimi ve demirin geri dönüşümünü içeren homeostaz düzenlenmesinin kritik bir önemi vardır (31).

Dengeli beslenen insanlarda diyetle alınan ortalama günlük demir miktarı 20-25 mg demir olmasına rağmen bunun sadece 1-2 mg'ı absorbe edilir. Eritrositlerin normal şartlarda altındaki yaşam süresi 120 gündür. 120 sonrasında eritrositler parçalanır ve günlük ortalama 20 mg kadar demir açığa çıkarır. Bunun 2,5 mg ı hemoglobinin yapısına dahil olur. Hemoglobinin yapısına giren bu demir; eritrositlerin yıkımı, içerisinde demir olan proteinlerin parçalanması ve vücuttaki demir depoları yoluyla sağlanır (32).

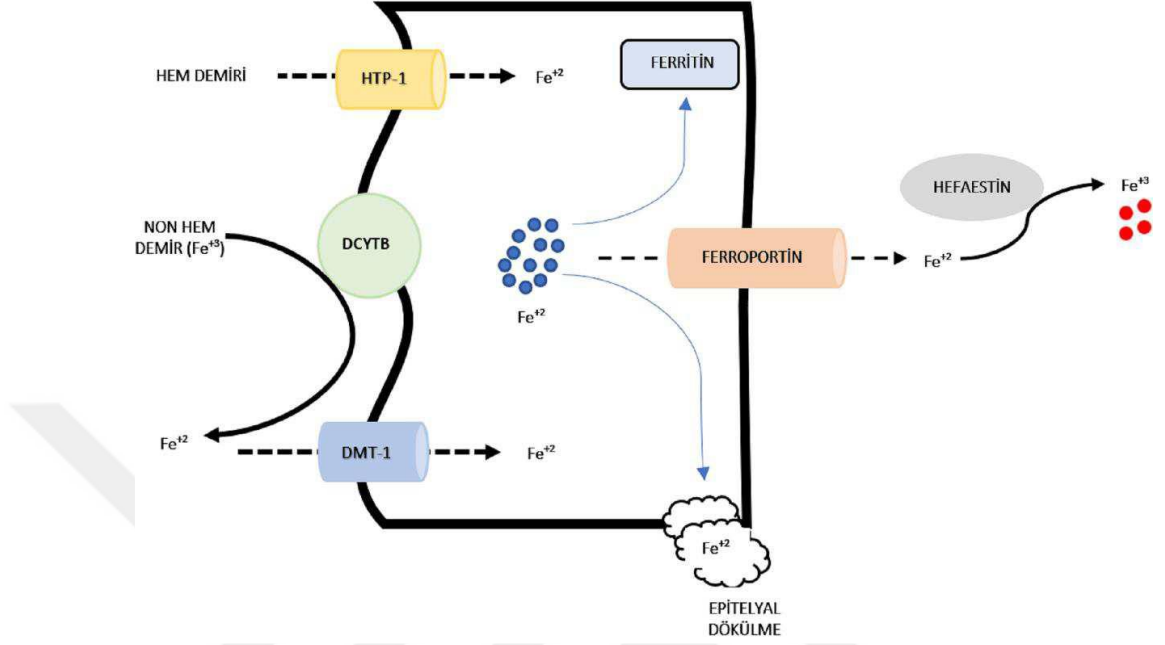
Diyet demiri hem ve non-hem demir olmak üzere iki şekilde bulunur. Demir; hemoglobinde, et, tavuk, balık gibi hayvansal gıdalarda bulunan hem demiri formundadır ve hem demir ferröz(Fe^{+2}) olarak bulunur. Tahıllar, kurutulmuş meyveler, bitkisel ürünler non-hem demiri yapısında olup ferrik(Fe^{+3}) olarak

bulunur(33). Diyetle alınan demirin %90 kadarı non-hem, %10 u hem demiri şeklindedir. Non-hem demirinin kişideki emilim miktarı; kişinin diyetinin içerdiği diğer besinlerine ve vücudun demir deposunun durumundan çok etkilenir. Hem-demirin %35'i emilirken, non-hem demirin %5'i emilir. Eritrosit yapımı hızlandığında veya vücuttaki demir depoları tükendiğinde demir emilimi %40 oranına kadar artırılabilir. Demir alımının düzenlenmesiyle demir dengesi sağlanır(34).

Diyette bulunan; kalsiyum, fitat, fosfoprotein, polifenol, fosfat, gibi maddeler non-hem demirin emilimini inhibe ederken, hayvansal dokular ve askorbik asit non-hem demirin emilimini artırır(35).

Fe^{2+} iyonu şeklindeki demir duodenumdan ve proksimal jejunumdan emilir. Demirin enterositlere alınabilmesi için Fe^{2+} formuna indirgenmesi gerekmektedir. Diyetle alınan Fe^{3+} , askorbat bağımlı duodenal ferrik redüktaz (Dcytb) tarafından duodenumun fırçası kenarında Fe^{2+} 'ye indirgenmekte ve divalent metal transporter 1 (DMT 1) aracılığı ile fırçası kenar membranından enterositlere alınmaktadır. DMT 1 fonksiyon görebilmesi için ortamın düşük ph da olması gerekir. Antiasitler veya H_2 reseptör blokorlerinin kullanıldığı durumlarda asidik ph ortadan kalkar ve DMT 1'in fonksiyonu azalır. Emilen mukozal demirin plazmaya geçiş mekanizmasında görev alan bir hepsidin reseptörü olup transmembran yerleşimli bir protein olan ferroportin; vertebralılarda bilinen tek hücresel demir dağıtıcısıdır. Fe^{2+} hücrede ferritin olarak depolanıp, basolateral membrandan ferroportin aracılığı ile plazmaya transfer olmaktadır ya da dökülen enterositlerle birlikte atılmaktadır. Hepsidin aracılığı ile Fe^{2+} , Fe^{3+} olarak dolaşıma salınmaktadır (36).

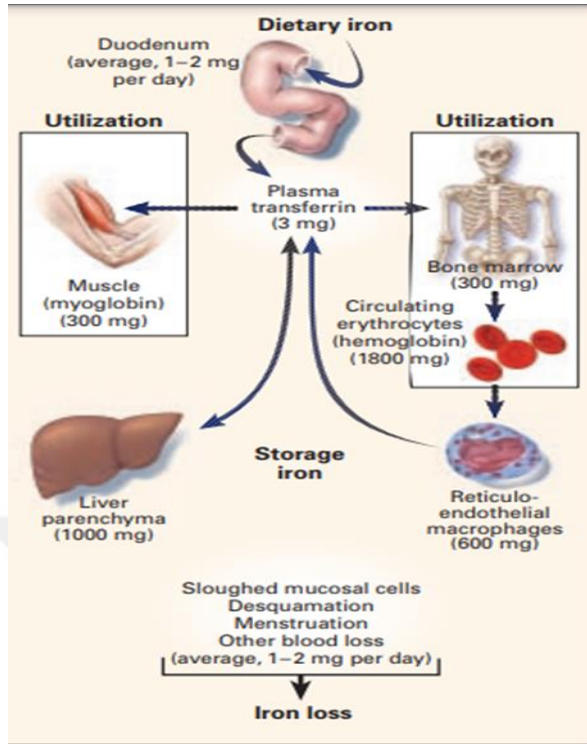
Şekil 1: Demirin enterositlerden emilimi ve dolaşıma katılması (37)



(HTP-1: Hem Taşıyıcı Protein-1, DCYTB: Duodenal sitokrom B, DMT-1: Divalent Metal Taşıyıcı-1)

Enterositlerden absorbe edilen demir, apotransferrine bağlanarak transferrini halinde taşınır. Demir kan plazmasında transferrin olarak dolaşır (38). Kan içerisindeki fazla miktardaki demir; hepatositlerde ve çok daha düşük miktarlardaki kemik iliğinin retükoendotelial hücrelerinde depo edilir. Demir ile apoferritin birleşip ferritin olarak depo edilmektedir (39). Plazmadaki ferritin miktarı vücudun depo demir miktarını yansıtmaktadır (40). Deri ve mukozal dökülme, dışkı ve idrar yoluyla günlük yaklaşık olarak 1 mg civarında demir kaybedilir. (41).

Şekil 2: Yetişkin insanlardaki demir dağılımı (35)



2.2.5. Klinik

Demir eksikliği anemisin asemptomatik olabildiği gibi çeşitli semptomlara da neden olabilmektedir. Semptomlar yaşa, ek hastalıklara, başlangıç hızına, anemi süresi ve şiddetine bağlı olarak değişebilmektedir.

En sık görülen semptom solukluk olup deride, tırnak yataklarında ve konjunktivada belirgindir (42). Baş ağrısı, kulakta dolgunluk, tinnitus, baş dönmesi, yorgunluk, efor dispnesi, taşikardi ve kardiyak sistolik üfürümlerde semptom olarak görülebilmektedir (32,43). Oksijen ihtiyacı yoğun olan kokleanın hipoksiden hızlı etkilenmesi; demir eksikliğine bağlı işitme kaybı olabileceğini düşündürmektedir (44).

Ağır vakalarda istirahat dispnesi, hemodinamik instabilite ve angina pectoris de görülebilmektedir (45). Tırnak bombeliğinin kaybolması, zamanla içe çökmesi (koilonişi) demir eksikliğine özgüdür (46). Dil papillerinde atrofi, glossit, yanak mukoza atrofisi ve cheliosis, angular stomatit olarak görülebilir(13).

Yetişkinlerde kognitif fonksiyonlar ve fiziksel kapasite DEA'dan olumsuz olarak etkilenmektedir (43). Pagofaji (buz yeme) demir eksikliği için spesifik kabul edilirken pika (besleyici olmayan maddelerin tiksinnmeksizin yenmesi) demir eksikliğinde görülebilir ancak spesifik değildir (47,48).

2.2.6. Demir eksikliği anemisi tanısı

Anemisi olan bir hastada DEA teşhisini koyabilmek için demir eksikliğinin laboratuvar bulgularının olması gerekir.

Erişkin erkeklerde hemoglobin (Hb) değerinin <13 g/dl, erişkin kadınlarda <12 g/dl ve gebelerde <11 g/dl olması Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre anemi olarak değerlendirilir (2). Serum ferritin değerinin düşük olması ve DSÖ ne göre anemi tanımına giren hemoglobin değerlerine sahip olunması DEA tanısı için yeterli kabul edilmektedir. Periferik yaymada tipik olarak eritrosit boyutunda küçülme (mikrositoz) ve eritrosit içindeki hemoglobinde azalma buna bağlı soluklukta artma (hipokromi) görülür (49).

DEA en erken periferik yayma bulgusu anizositoz olup kan parametrelerinde RDW (red cell distribution width) olarak gösterilir. DEA ve megaloblastik anemilerde RDW artmıştır (50).

DEA; azalmış ortalama eritrosit hacmi (MCV) , azalmış serum demir seviyesi, azalmış ferritin düzeyi, artmış eritrosit dağılım genişliği, azalmış retikülosit ve azalmış transferrin saturasyonu parametrelerini içerir (51).

DEA tanısı için altın standart tanı yöntemi kemik iliğindeki demir depolarının Prusya mavisi ile boyanarak değerlendirilmesidir. Fakat pahalı, invaziv, ağrılı olması nedeniyle bazı olgularda kullanılmakta rutin olarak önerilmemektedir (49).

DEA tanısında aşağıdaki birçok laboratuvar testleri kullanılmaktadır.

Serum Demiri: Normal aralığı 50-150 µg/dL'dir. DEA'da serumda demir konsantrasyonu azalır (49).

Total demir bağlama kapasitesi: Normal aralığı 300 - 360 µg/dL'dir. Transferrine bağlanan demir miktarını gösterir. DEA'da total demir bağlama kapasitesi artar (49).

Transferrin satürasyonu (%): Serum demirinin total demir bağlama kapasitesine bölünmesiyle hesaplanır. Normal demir dengesi durumunda transferrin saturasyon değeri %20-50'dir. Transferrin satürasyonunun %15'in altına düştüğünde eritropoeze sunulan demirin azaldığını gösterir. Transferrin satürasyonu %10'un altına düştüğünde kesin olarak demir eksikliği olduğunu gösterir (52).

Ferritin: Ferritin vücudun demir deposunun miktarını yansıtan en iyi noninvaziv testtir. Normal aralığı kadınlarda ise 15–150 ng/mL, erkeklerde 15 – 300 ng/mL olarak kabul edilir. Ferritin düzeyinin <15-20 ng/mL olması ek bir hastalık durumu olmaması durumunda demir eksikliği olduğunu gösterir. Ek hastalığı olanlar insanlarda ise ferritin düzeyinin <50µg/L olması demir eksikliği ile uyumludur (49). Ferritin akut faz reaktanı olduğu için akut-kronik inflamasyon, enfeksiyonlar, kanserler gibi birçok durumda yükselebilir. Yaşla beraber ferritin serum seviyesi artar. Bu nedenle yaşlı hastalarda ferritin seviyesi DEA tanısında çok güvenilir bir test olarak değerlendirilmez (49).

RDW (red cell distribution width): DEA de yüksek bulunur. Normal değeri % 11.5-14.5'dir (49).

2.3.7. Demir eksikliği anemisinin aşamaları

Vücudun demir ihtiyacı emilim kapasitesini aştığında negatif demir balansı oluşur. Demir depolandığı bölgelerden (karaciğer, dalak, kemik iliği) demirin kana geçişi ile negatif balans kapatılmaya çalışılır. Bu evrede kandaki ferritin düzeyi ve kemik iliğinde demirin görünürlüğü azalacaktır. Serum demir, demir bağlama kapasitesi başlangıçta normal kalır. Bu aşamada eritrositlerin morfolojisi ve kandaki ölçümleri normal olarak görülür (53). Eksiklik kompanse edilemediğinde hafif olan demir eksikliği ilerler. Bu ikinci evrede demir depoları bittiğinden serum demir seviyesi düşer. Bu aşamada eritropoez de etkilenir. Hemoglobin sentezi bozulur. Demir bağlama kapasitesi artar. Serum demirinin total demir bağlama kapasitesine

oranlanmasıyla bulunan transferrin satürasyonu da düşer. Periferik yaymada mikrositik hücrelerin ilk görünüşleri ortaya çıkar (53). Demir eksikliğinin ileri evresinde eritrositlerin boyutu küçülür. Hematoloji ve hematoloji dışı belirtiler eşlik etmeye başlar. Hipokrom mikrositer anemi gelişir (23).

Tablo 5: DEA derecelendirilmesi (54)

	Normal	Demir Eksikliği <i>Anemi yok</i>	Demir Eksikliği <i>Hafif Anemi</i>	Ağır Demir Eksikliği <i>Ağır Anemi</i>
Kemik iliği demiri	2+ 3+	Yok	Yok	Yok
Serum demiri	60-150	60-150	<60	<40
TDBK	300-360	300-390	350-400	>410
Transferrin satürasyonu	20-50	30	<15	<10
Hemoglobin	Normal	Normal	9-12	6-7
Eritrosit morfolojisi	Normal	Normal	Normal veya hafif hipokromi	Hipokromi, mikrositoz
Ferritin	40-200	<40	<20	<10

2.3.8. Ayırıcı tanı

Diğer hipokrom mikrositer anemilerden ayırd etmek gerekir. Laboratuvar karşılaştırma verileri tablo 6 da özetlenmiştir.

Tablo 6: Hipokromik anemilerin ayırıcı tanısı (13)

Hastalık	Demir Eksikliği Anemisi	Kronik Hastalık Anemisi	Talasemi	Sideroblastik Anemi
MCV	↓	N, ↓	↓↓	N, ↓, ↑
Serum ferritin	↓	N, ↑	N	↑
DBK	↑	↓	N	N
Serum Demiri	↓	↓	N	↑
Transferrin Satürasyonu	↓	N, ↓	N	N, ↑
İlik demiri	-	+	+	+
Hemoglobin	↓	↓	N, ↓	↓
HbA2 ,HbF	N	N	N, ↑(beta)	N
SEP	↑	↑	N	N
Retikülosit	↓	N	N, ↑	N

MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi, **DBK:** Demir Bağlama Kapasitesi, **SEP:** Serbest Eritrosit Protoporfirini, **HbF:** Fötal Hemoglobin, **HbA2:** Hemoglobin A-2

2.3.9. Tedavi

Demir eksikliği tedavisindeki amacımız; demir eksikliği anemisinin altında yatan nedeni araştırıp onu tedavi etmek ve boşalmış olan demir depolarını kademeli olarak dolmasını sağlamaktır. Altta yatan neden için kan kaybı yapan sebepler araştırılır. Jinekolojik ve gastrointestinal sistem kaynaklı gizli kanama aranır gerekirse radyolojik ve endoskopik araştırmalar yapılır. Nedene yönelik tedavi verilir(55).

2.3.9.1 Oral demir tedavisi

Oral demir preparatları; oral demiri tolere edememe, emilim kusuru, emilimi engelleyen sindirim sistemi hastalığı yoksa verilebilir (56). DEA tedavisinde ilk seçenek olarak oral demir tedavisi etkili, ucuz ve güvenli olduğundan dolayı tercih

edilir. Oral demir tuzlarının ferrik (Fe^{+3}) ve ferröz (Fe^{+2}) olmak üzere 2 adet formu vardır (49). Oral ferröz demir tuzlarının GİS'ten emilimi daha iyi olması nedeniyle oral tedavide Fe^{+2} preparatları (sülfat, fumarat, glukonat) tercih edilir. Ayrıca Fe^{+3} preparatlarına göre daha ucuz, daha etkili ve yan etki açısından daha güvenilirdir (57).

Demirin önerilen günlük alım miktarı 100-200 mg arasındadır. 160 mg'lık oral ferro sülfat tedavisi emilim bozukluğu olmayan ve aktif kanamayan hastalarda yeterli bir tedavidir. Ferröz tuzları etkili ve ucuz olmalarına rağmen bazı yan etkileri vardır. Bunlar; bulantı, kusma, dişlerde boyanma, kabızlık, epigastrik ağrı, karın ağrısı, dişlerde boyanma, gaita renginde siyahlaşma gibi bulgulardır (40). Oral demir preparatlarının aç karnına alınması önerilmektedir. Bu tip gastrointestinal yan etkiler görüldüğünde ilaç yemek arasında veya yemekten sonra da alınabilir (58). Askorbik asit veya portakal suyu ile alımı demir emilimini artırır. Tahıllar (kepek gibi), çay (tein içeriği), mide asidi pH'ını arttıran proton pompa inhibitörleri, antiasitler ve H_2 reseptör blokerleri demir emilimini azaltmaktadır. Askorbik asit ya da portakal suyu ile alınması ise emilimini artırır (59).

Retikülositoz tedaviye yanıtın en erken belirtisidir ve tedavinin 5-7. günlerinde en fazla %5-10 artacak şekilde gerçekleşir (60). Hb konsantrasyonunun yaklaşık 1 ay sonrasında 2 gr/dl yükseltmesi demir tedavisinin etkili olduğunu düşünmemizi sağlar (61). Tedavi sonrasında hb değeri normale geldikten sonra en az 3-6 ay daha depoların dolması için tedaviye devam edilmesi gerekir (13). Hastanın tedaviyi doğru kullanmasına rağmen Hb değerinde düzelme görülmemesi durumunda altta yatan malignensi, oral demir emilim bozukluğu, kanama gibi nedenler araştırılmalıdır (62).

2.3.9.2 Parenteral demir tedavisi

Oral demir tedavisi kontraendikasyonu ya da intoleransı bulunduğu, hastada demirin emilim bozukluğu olduğu hastalarda, total parenteral nutrisyon alan hastalarda, oral tedaviye uyumsuz olan, aktif diare ve kan kaybı olan hastalarda parenteral demir tercih edilebilir (63). Eksik olan her Hb g/dl 'si için parenteral demir verildiği doz 250mg'dır. Parenteral demir intravenöz (IV) olarak verildiği gibi dozlara bölünerek intramüsküler olarak da tercih edilebilir (55).

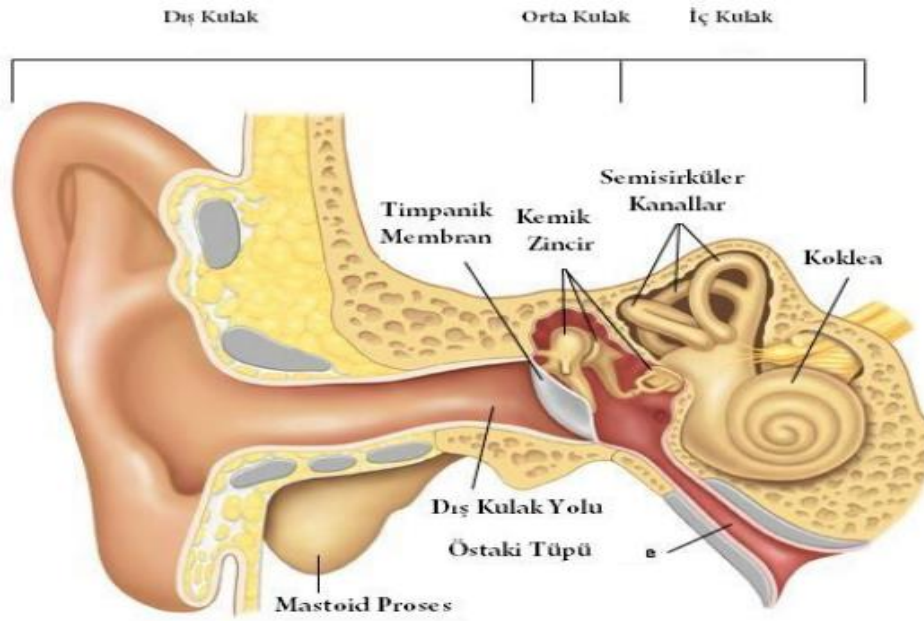
Parenteral tedavinin özellikle alerjik reaksiyon olmak üzere yan etkileri bulunmaktadır. Bunlar; alerjik reaksiyonlar, ürtiker, anafilaksi, dispne, bulantı, kusma, ateş, miyalji, artralji, lokal reaksiyonlar, steril apse gibi (46).

2.3. İşitme Anatomisi ve Fizyolojisi

2.3.1 Kulak anatomisi

Temporal kemik içerisinde yerleşen kulak denge ve işitme organıdır. Dış kulak, orta kulak ve iç kulak olmak üzere 3 ana kısımda incelenmektedir (64).

Şekil 3: Orta ve iç kulak anatomisi (65)



2.3.1.1. Dış kulak anatomisi

Dış kulak auricula ve dış kulak yolu olmak üzere iki kısımdan meydana gelir.

Auricula diğer adıyla kulak kepçesi, dış ortamdan seslerin toplayıp timpanik membrana yönlendirmesini sağlayan şekil ve konuma sahiptir. Auricula kıvrımlı yapılar oluşturan elastik kıkırdaktan meydana gelmiştir (66).

Dış kulak yolu (DKY) kavum konkadan kulak zarına kadar olan bölgedir. Timpanik membranda sonlanmaktadır. İki parçadan oluşur; 1/3 dış kısmı kıkırdak, 2/3 iç kısmı kemikten meydana gelir. Dış kulak yolu yaklaşık olarak 2,5 cm uzunluğundadır. Dış kulak yolu kartilaj kısımda arkaya ve yukarıya doğru, kemik kısımda ise öne ve aşağıya doğru hafifçe bir eğim göstererek S şeklini almaktadır (66). Dış kulak yolunun kaplayan deri kulak timpanik membranın dış tabakası ile devam eder. Dış kulak yolu dış 1/3 kıkırdak kısımda kıl, yağ ve serümen bezleri bulunmaktadır. İç 2/3 lük kemik dış kulak yolunda kıl, yağ, bez bulunmaz (67).

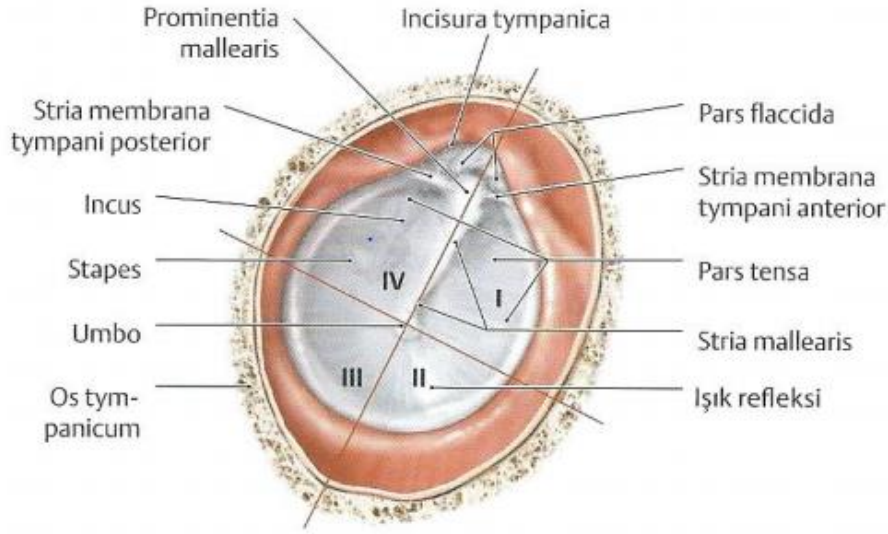
2.3.1.2. Timpanik membran anatomisi

Dış kulak yolunu orta kulaktan ayıran şeffaf, çok katlı zardır. DKY'yi orta kulak boşluğundan ayırır. Anulus fibrosus ile temporal kemiğin sulcus timpanicus kısmına yapışıktır. Malleusun manibrium mallei kısmı ile temas halindedir. Bu kemiğin uç kısmının bulunduğu en çukur kısma umbo adını verilir. Plica malleolaris anterior ve posterior malleus başını kulak zarına sabitler. Bu iki plica üstte pars flaksida ve altta pars tensa olarak iki kısma ayırır. Kulak zarının büyük bölümünü ve gergin kısmını pars tensa oluşturur. Ses dalgalarının titreştirdiği kısım burasıdır. Rivinus çentiğini kaplayan zar ise pars flaccida'dır. Pars tensaya göre daha gevşektir(68). Şekil 4

Timpanik membran histolojik olarak 3 tabakadan oluşmaktadır. En dış kısımda dış kulak yolu epitelinin devamı niteliğinde olan keratinize yassı epitel bulunur. Orta kısımda damar ve sinirlerin bulunduğu bağ dokuyu içeren, dışta radial, içte sirküler fibrillerden oluşan fibröz tabaka(lamina propria) bulunmaktadır. İç kısımda ise orta kulağın mukozası ile devam eden mukozal tabaka oluşturmaktadır(69).

Timpanik membranın arterial kanlanması maksiller arter, posterior auricular ve stylomastoid arterler tarafından sağlar. Venöz drenaj arter dağılımına paralel olarak seyretmektedir. Timpanik membran dış yüzünün arka kadranı Arnold siniri(nervus vagusun dalı) tarafından, ön kadranı ise aurikulotemporal sinir (Trigeminal sinirin dalı) tarafından inerve edilir. Jacobson siniri de (Glossofaringeal sinirin dalı) mezotimpanumu ve timpanik membranın iç kısmını inerve eder (69).

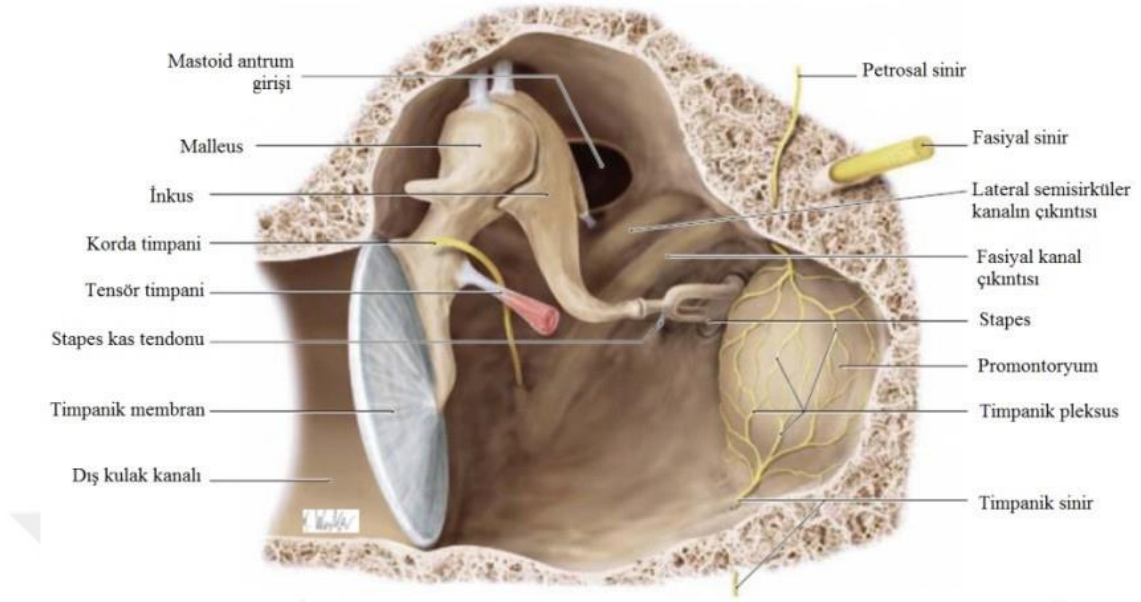
Şekil 4: Timpanik membran (70)



2.3.1.3. Orta kulak anatomisi

Orta kulak; timpanik membran ile iç kulak arasında yerleşmiş içi hava dolu bir boşluktur (Şekil 5). Dış ortamdan toplanarak dış kulak yoluna gelen ses dalgalarının iç kulağa iletiminde görev almaktadır. Östaki borusu ile nazofarenks ile aditus ad antrum ile mastoidin havalı hücreleri ile bağlantılıdır. Bu boşluk lateralde kulak zarı, medialde promontoryum, arasında sagittal planda yerleşimli düzensiz dikdörtgen prizmayı andırır. Bu boşluk lateralinde timpanik membran ile dış kulak yolundan ayrılır. Medialinde promontorium (koklenın 1.turunun orta kulakta yaptığı kemik kabarıklık) ile iç kulaktan ayrılır. Üst duvarında kafa tabanından ayırırın teğmen timpani, alt duvarında ise juguler bulb bulunmaktadır. Anterior duvarında östaki tüpü ve internal karotid arter bulunur. Posterior duvarında ise aditus ad antrum ve mastoid hava hücreleri bulunur (67).

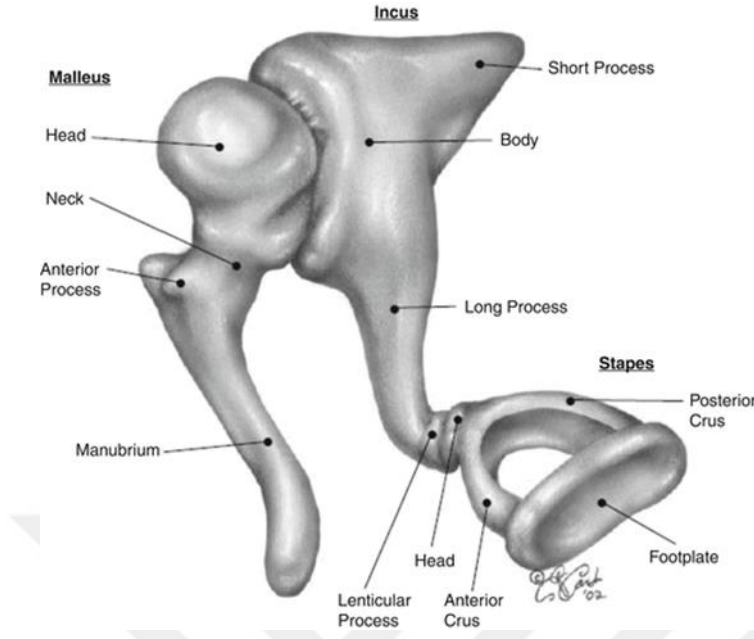
Şekil 5. Orta kulak anatomisi (70)



Orta kulak boşluğunda birbiriyle eklem yapan malleus, inkus ve stapes denilen üç farklı kemikçik, tensör timpani, stapedius adında iki tane kas ve bir dizi ligaman bulunmaktadır. (Şekil 5)

Malleus, manibriumu ile timpanik membranla, baş kısmıyla inkus ile temas halindedir. İncus uzun kolu ile stapes eklem yapar. Stapes tabanı oval pencere üzerindedir. Orta kulak; bu 3 kemikçik ile timpanik membrandan gelen ses dalgalarını iç kulağın fonksiyonel girişi olan oval pencere ile iç kulağa iletir. Orta kulakta bulunan kaslardan m.stapedius; stapese yapışarak yüksek seste iç kulağa fazla basıncın gitmesini engeller ve iç kulağı korur. M.tensör timpani ise malleusa yapışarak kasıldığında manibrium mallei yi mediale doğru çekerek kulak zarını gerer ve işitmenin keskinliğinin artmasına sağlar (71).

Şekil 6: Kemikçikler (72)



2.3.1.4 Östaki tüpü

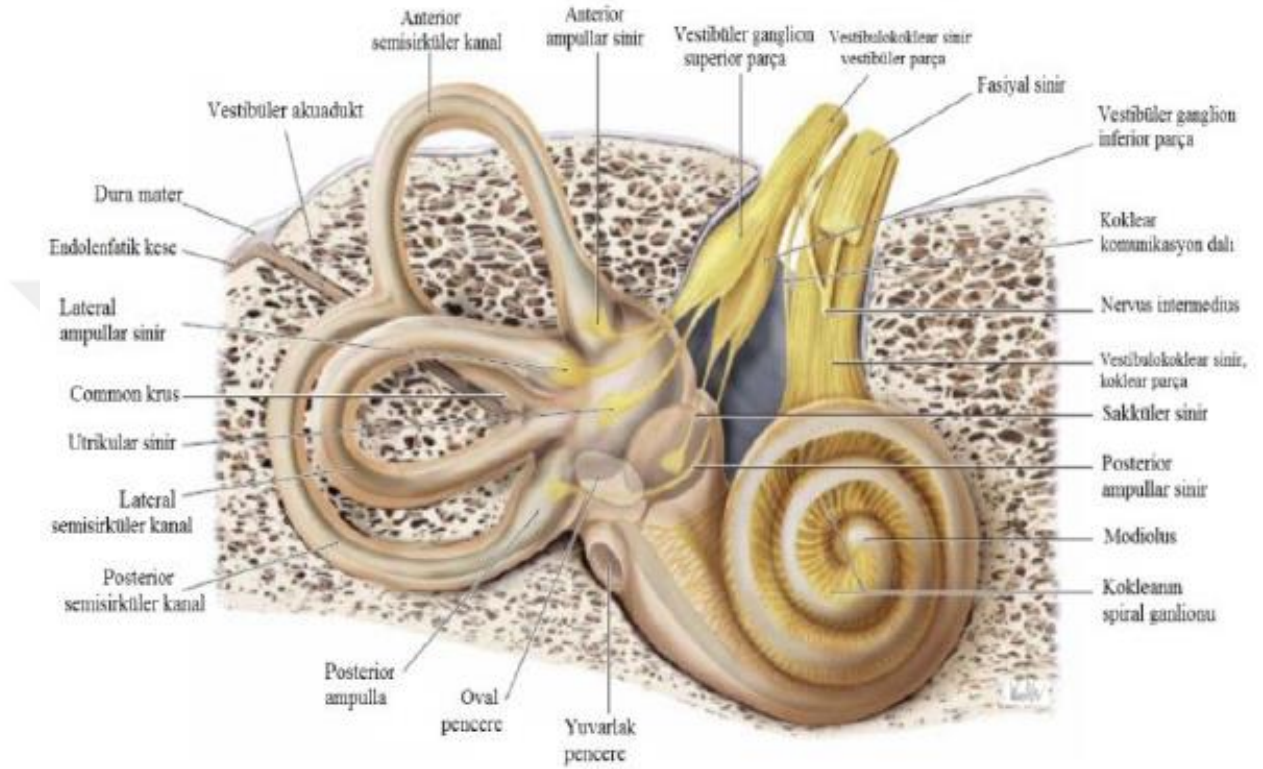
Orta kulak boşluğu ile nazofarenks arasında bulunan tüp; orta kulağın basıncını atmosferik basınca dengeleyerek timpanik membranın her iki yanındaki basıncın eşitlenmesini sağlar ve bu sayede timpanik membranın maksimum titreşimi ve sesin en iyi iletimi sağlanmış olur. Ayrıca orta kulağın nazofarenkse doğru drenajını da sağlar. Bu tüpü yaklaşık uzunluğu 35 mmdir. Orta kulağa doğru olan 1/3 lük kısım kemik, nazofarenkse doğru olan 2/3 lük kısım kıkırdaktan meydana gelmiştir. 160 derecelik geniş bir açıyla genişleyerek nazofarenkse doğru açılır. Östaki tüpünü açan esas kas m.tensör veli palatinidir (73).

2.3.1.5. İç kulak anatomisi

Temporal kemiğe ait petröz parçanın içerisinde yerleşir. Membranöz labirent ve kemik labirent olmak üzere iki kısma ayrılır. Membranöz labirent; kemik labirent içerisinde yer alır ve onun şekline uyar fakat aralarında boşluk vardır. Kemik labirent ile membranöz labirent arasındaki boşluğu potasyum iyonundan zengin perilenf

denilen sıvı doldurur. Membranöz labirentin içerisi ise sodyum iyonundan zengin endolenfatik sıvı ile doludur(74).

Şekil 7: İç kulak anatomisi(75)



Kemik Labirent; Vestibül, semisirküler kanallar ve kohlea olarak üç kısma ayrılır.

A) Vestibül: Kemik labirentin ortasında yer alır. Anterior kısmında koklea, posterior kısmında semisirküler kanal ile bağlantılıdır. Lateral duvarda oval ve yuvarlak pencere ile timpanik kaviteye açılır (fenestra timpani ve fenestra vestibuli). Medial duvarda meatus akustikus internusa bakar. Bu duvarda yer alan oval çukura; eliptik reses denir ve zar labirentin utrikül kısmı bu kısımda bulunur. Bu duvarda yer alan yuvarlak çukura ise sferik reses denilir ve membranöz labirentin sakkül kısmı burada yerleşir. Süperior duvara posterior semisirküler kanal hariç diğer semisirküler kanalların ampullaları açılır. Posterior duvara posterior semisirküler kanalın ampullası açılır (74).

B) Osseöz Semisirküler Kanallar: Vestibulumun posterior kısmında bulunur. Anterior (süperior), posterior ve lateral (horizontal) olmak üzere üç adet semisirküler kanal bulunur. Her iki kulaktaki semisirküler kanallar aynı düzlem üzerinde yer alır. Ayrıca aynı kulakta yer alan üç kanalın düzlemleri de birbirlerine 90 derecelik açı ile yerleşmişlerdir. Semisirküler kanalların tüm uçları vestibulumu açılır. Her bir semisirküler kanal yaklaşık olarak tam bir dairenin 2/3 ü boyutundadır ve hepsinin ampullası vestibüle açılır (74).

C) Kohlea: Vestibulumun anteriorunda yer alır. Tepesine apeks kohlea, tabanına basis kohlea denir. Kohlea; modiolus, kanalis spiralis kohlea ve lamina spiralis ossea olmak üzere üç kısmı vardır. Kohleanın eksenini modiolus oluşturur. Kanalis spiralis kohlea ise bu eksen etrafında spiral şeklinde 2,5 tur dolanır. Modiolusun seyri boyunca uzanan ve içerisinden 8. sinirin kohlear dalının liflerinin geçtiği longitudinal kanallar bulunur. Longitudinal kanalları dıştan saran ve spiral ganglionun bulunduğu spiral kanal bulunur. Modiolustan spiral kanala doğru uzanan ve onu kısmen ikiye ayıran kemik lamele lamina spiralis ossea denir. Lamina spiralis ossea ile spiral kanal arasında bir açıklık kalır. Bu açıklığı baziller membran kapatır (74).

Membranöz labirent; kemik labirent içerisindeki boşlukta yerleşir. Membranöz semisirküler kanallar, utrikulus, sakkulus, duktus kohlearis, korti organı, endolenfatik ductus kısımları bulunur. İçerisinde endolenfatik sıvı bulunur.

A) Semisirküler duktus: İçinde bulunduğu kemik semisirküler kanallara uygun şekilde yerleşmiştir. Fakat kemik kanalın sadece 1/4 'ünü doldurur. Arasındaki boşluğu perilenfatik sıvı doldurur. Semisirküler kanalların vestibüle açıldığı yerdeki genişlemelere ampulla denmektedir. Kemik ve membranöz ampulla kısmının yapıştığı yerde krista ampullaris denilen çıkıntılı bir bölge bulunur. Burada duyu epitel hücreleri ve destek hücreleri de içeren nöroepitelyal tabaka bulunmaktadır. Nöroepitelyal tabakanın üzerinde kupula denilen jelatinöz bir madde ile kaplıdır. Ampullalarında rotatuar denge duyusunu algılayacak özel hücreler bulunur (74).

- B) Utrikulus: Eliptik reseste bulunan içi endolenf dolu keseciktir. Tüm semisirküler kanallar utriküle açılır. Bulunduğu yerde horizontal planda denge duyusunu alan hücrelerin bulunduğu makula denilen kısımlar bulunur(74).
- C) Sakkulus: Vestibülün medial duvarında yer alan sferik reses içerisinde yer alır. Sakkulus, duktus utrikulosakkularis ile utriküle bağlanır. Duktus reuniens ile duktus kohlearise bağlanır. Sakkülün vertikal planda denge duyusunu alan spesifik hücrelerin bulunduğu makulası bulunur. Utrikulus ve sakkulusun makulaları birbirine dik konumda yer alır ve lineer hareketler ile uyarılırlar (74).
- D) Endolenfatik kanal: Aquaductus vestibuli denilen kemik kanal içinde yer alır. Utrikulosakküler duktus ile endolenfatik keseyi birbirine bağlar (76).
- E) Duktus Kohlearis: Duktus reuniens ile sakkulusa bağlanır. Duktus kohlearisin tabanını basiller membran yapar. Baziller membranın üzerinde korti organı yer alır. Kort organında duyu ve destek hücreleri bulunur. Duyu hücreleri dış ve iç tüylü hücreler olmak üzere iki gruptur. Bu hücrelerin tabanları ile ilişkide olan efferent ve afferent sinir sonlanmaları spiral gangliondaki nöronların periferik uzantılarına aittir. Bu nöronların santral uzantıları nervus kohlearisi oluşturur (74).

Santral İşitsel Yollar

Santral işitsel yollar kokleadan kortekse kadar sırası ile koklear nukleus, vestibülokoklear sinir, dorsal ve ventral koklear çekirdekler, süperior olivary kompleks, lateral leminiskus, inferior kollikus, medial genikulat cisim ve işitsel korteksten oluşmaktadır (59).

2.3.2 İşitme fizyolojisi

Ses, bir enerji kaynağından yayılan titreşimlerin etkisi sonucu katı, sıvı ve gaz ortamlarda moleküllerin sıkışıp gevşemesi sonucu oluşan enerjidir. Normal bir insan kulağında her titreşimi ses olarak algılanmaz. İnsan kulağı 20-20000 Hz arasındaki sesleri işitebilir. Sesin şiddeti desibel (dB)'dir. Normal insan kulağı 0-120 dB arasındaki sesleri duyabilir. En rahat dinleyebildiği ses aralığı 50-70 dB dir. Günlük hayattaki ses seviyeleri tabloda gösterilmiştir (77).

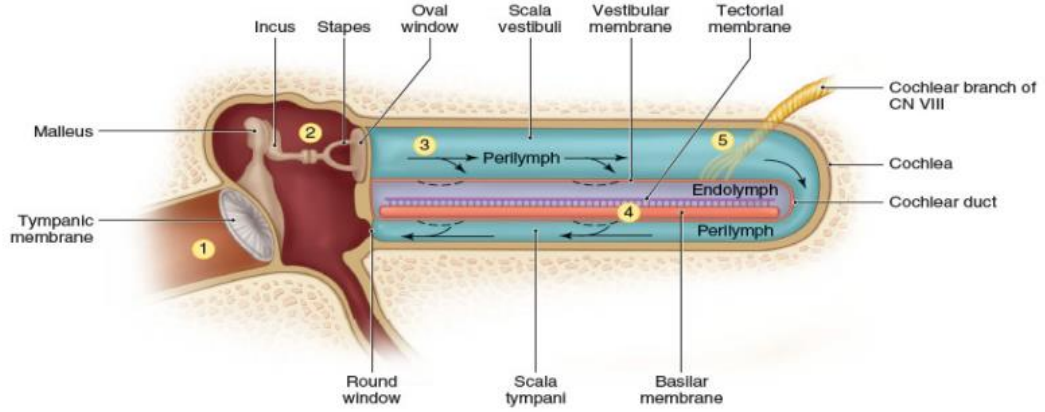
Tablo 7: Günlük hayattaki bazı ses seviyeleri (77)

Fısıltı sesi	20-25 dB
Konuşma sesi	50-70 dB
Yüksek sesle bağırma	70-85 dB
Trafik gürültüsü	90-100 dB
Jet motoru sesi	120-150 dB

İşitme; atmosferde oluşan ses dalgalarının kulak tarafından toplanıp beyindeki merkezlerde anlam olarak algılanmasına kadar olan süreçtir. Bu süreçte birden fazla yer rol oynar. Dış, orta, iç kulak ile merkezi işitme yolları ve işitme merkezi bu süreç içerisinde bulunan parçalardır(78).

İşitme için dört önemli evre bulunmaktadır. İlk evrede atmosferde oluşan ses dalgaları sırası ile auriculadan toplanarak dış kulak yoluna, dış kulak yolu aracılığı ile orta kulağa, oradan da iç kulak sıvılarına iletilmektedir. İkinci evrede iç kulak sıvılarına ulaşan ses dalgalarının baziller membran tarafından periferik bir analizi yapılmaktadır. Üçüncü evrede ise iç kulakta korti organında mekanik enerji dış ve iç tüy hücreleri tarafından elektrik enerjisine dönüştürülerek temporal lobdaki işitme merkezine gönderilir. Dördüncü evrede ise tek tek gelen bu sinir iletimleri işitme merkezinde birleştirilerek sesin karakteri ve anlamı anlaşılır hale getirilir(79).

Şekil 8: İç kulak fizyolojisi (80)



Ses dalgalarının iletim aşaması auricula ile başlamaktadır. Auricula; bulunduğu yeri ve şekli sayesinde sesleri toplayarak dış kulak yoluna doğru yönlendirir, sesin şiddetini artırır ve havayı vücut sıcaklığına getirir. Auriculanın konkal kısmı megafon görevi yaparak, ses dalgalarının dış kulak yolunda yoğunlaşmasını sağlar. Böylece 6 desibellik (dB) kazanç sağlar, sesin şiddetinin de artırır(67).

Dış kulak yolundan gelen ses dalgaları timpanik membranı titreştirir. Timpanik membranla temas halinde olan malleusun manibrium kısmı ile inkusa ve inkustan inkudomalleolar eklem ile stapes ve oval pencereye iletilir. İletim oval pencereden iç kulak perilenfatik sıvısına geçer. Yani ses dalgaları akustik rezistansı düşük olan atmosferden, akustik rezistansı yüksek olan perilenfe geçer. Bu geçiş sırasında enerji kaybı meydana gelerek 30 dB lik bir işitme kaybı oluşturmaktadır. Orta kulağın amacı bu geçiş sırasında meydana gelen enerji kaybını sesi amplifiye ederek önlemektir. Bunun için bazı telafi mekanizmaları bulunur.

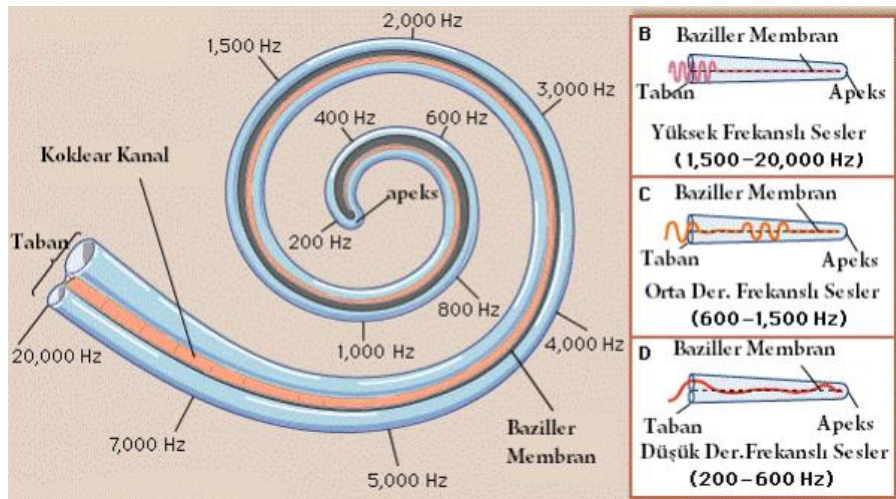
1. Malleus ve inkus arasındaki kaldıraç biçimindeki eklemi sayesinde ses 1,3 kat güçlenerek stapesa iletilir. Bu artış hesaplandığında yaklaşık 2,5 dB lik kazanç yaratır.
2. Timpanik membran ve stapes tabanı yüzey alanı farkı nedeniyle ses enerjisi amplifiye olur. Timpanik membranın titreşen kısmının yüzey alanının, oval pencere yüzey alanına oranı $55:3,2=17$ 'dir. 17 kat artan ses enerjisi yaklaşık olarak 25 db lik kazanç sağlar.

Bu etkiler sonucunda timpanik membrandan stapes tabanına 22 kez kuvvetlenerek geçer. Bu da 26 dB kadar kazanç sağlar (3).

Kemikçikler kulak zarından gelen ses titreşimlerinin oval pencere ve yuvarlak pencereye aynı anda iletilmesini önler. Kemikçikler ile oval pencereye iletilen ses daha hızlı ve daha fazla gelirken, orta kulaktaki hava ile yuvarlak pencereye iletilen ses daha yavaş ve azdır. Aralarında defaj olarak adlandırılan faz farkı bulunur. Ses dalgaları farklı fazlarda iletildiğinde, koklear potansiyellerin optimum seviyede olduğu tespit edilmiştir(81).

Faz farkı sonucu ses dalgaları perilenfe gelerek perilenfi hareketlendirir. Scala vestibuliden scala timpaniye doğru dalgalar ilerler ve baziller membranda titreşimler oluşturur. Baziller membranın bazal kısmı daha dar ve gergin ve apeks kısmı ise geniş ve gevşektir. Bu fark sıvı basıncında değişikliğe neden olur. Bu nedenle yüksek frekans enerji absorpsiyonu bazaldan apekse doğru azalır. Baziller membranın kendine özel yapısından kaynaklı olarak farklı uyaranlara karşı farklı lokalizasyonlarda maksimum titreşim oluşur. Yüksek frekanslı uyaranlar bazal bölgede en büyük hareket amplitüde ulaşır, düşük frekanslı uyaranlar apekte en büyük hareket amplitüdüne ulaşır ve hemen sonra baziller membranda hareket sönmeye başlar. Baziller membranda bazaldan apekse doğru bir dalga örüntüsü meydana gelir. Bu olaya Bekesy' in ilerleyen dalga (Travelling wave) teorisi denir. Bu işitmenin temelini oluşturur (82,83).

Şekil 9: İlerleyen dalga teorisi (84)



Korti organı, dış ve iç titreşim tüylü hücrelerle birlikte mekanik olan akustik enerjinin elektrokimyasal enerjiye dönüştürülmesini ve işitme sinirlerine iletilmesini sağlar. İç tüy hücreleri 3-4 bin, dış tüy hücreleri 10-12 bin kadardır. Dış titreşim tüylü hücrelerinin frekans seçme özelliği vardır. İç ve dış tüy hücrelerine gelen sinir liflerinin sayısı 30 bin kadardır. Bu liflerin %90'ı tip I nöron şeklinde olup iç tüy hücrelerinde sonlanırlar. Tip II nöron, %10 kadardır ve dış tüy hücrelerinde sonlanırlar. Bütün sinir lifleri aldıkları uyarıyı sırası ile koklear çekirdeklere, süperior olivary kompleks, lateral leminiskus, inferior kollikulus, medial genikulat cisim ve oradan temporal lobdaki (Heschl gyrus) işitme merkezine ulaştırırlar. İşitme merkezinde yüksek ve alçak frekansların algılandığı yerler birbirinden farklıdır. Yüksek frekanslar işitme merkezinin derin kısmında algılanırken, alçak frekanslar daha yüzeysel kısımlarında algılanır (67).

2.4. Saf Ses Odyometri

Odyometre işitme kaybının tipini, işitme seviyesini belirlemekte kullanılan cihazlardır. Odyometre belli temel bileşenleri içermektedir. Ses üreten bir kaynak, uyarıcı enerjisini yükselticisi, enerjinin artmasına veya azalmasına izin veren ses kontrol ve kulaklıklardan oluşmaktadır. Saf ses uyarıcıları odyometreler vasıtasıyla üretilir ve standart olarak 125-8000 Hz aralığında supra-aural, insert kulaklıklar ya da kemik vibratör aracılığı ile hastaya sunulur. Odyometrelerde saf ses uyarıcının yanı sıra, dar bant gürültü veya beyaz gürültü kullanılabilir. Odyometri testinde, kişiye farklı frekanslarda ve farklı şiddet seviyelerinde sesler sunulur. Kişinin; zamanın %50 sinde verilen uyarıcıya doğru cevap verdiği en düşük şiddet, işitme eşiği olarak belirlenir. Yani saf ses odyometri; farklı frekanslardaki saf ses stimuluslarına karşı hastanın işitme eşiğinin sessiz bir kabin içinde subjektif olarak belirlenmesidir. Bir grafik şeklinde çizilmiş haline odyogram denir (8,9).

Testin güvenli bir test olabilmesi için aşağıdaki koşulları sağlaması gerekir.

1. Testin deneyimli bir odyolog tarafından yapılması

2. Odyometrenin;

ASHA (American Speech Language Hearing Association)

HAIC (Hearing Aid Industrial Company)

ISO (International Standardization Organization) gibi komitelerin belirlediği ölçümlerle kalibrasyonunun yapılması

3. Ölçüm yapılan yerin bu standartlara uygun olması gerekmektedir(8).

Test, hava yolu ve kemik yolu olarak ayrı ayrı yapılır. Test farklı şiddetlerde sunulabilen 250, 500, 1000, 2000, 4000 ve 8000Hz'lik frekanslardaki seslerle yapılır. Hava yolu işitme ölçümü özel kulaklıklarla yapılır ve auriculadan beyine kadar olan bölgenin fonksiyonu hakkında bilgi verir. Saf ses eşik odyometrisi testine başlamadan önce kişiye değişik tonlarda sinyal sesleri duyacağı ve duyduğunda elindeki sinyal düğmesine basması söylenir. Kulaklıklar takıldıktan sonra daima iyi olan kulaktan teste başlanır. Başlangıç frekansı olarak 1.000Hz başlanır. Ascending (çıkıcı) ve descending (inici) metodlar kullanılarak işitme eşiği bulunur. Hastaya duyduğu zaman basacağı sinyal düğmesi verilir. Her ses duyduğunda düğmeye basması söylenir. Basamaklar halinde ses şiddeti 10 db azaltılarak duyamadığı seviyede ses şiddetine inilir. Daha sonrasında 5 db lik artışlar halinde hastanın eşik seviyesi bulunur Eşik seviyesi; her bir frekansta verilen saf ses uyarıların en az %50'sinin hasta tarafından algılanıp cevap verildiği en düşük ses şiddet seviyesidir ve dB HL olarak ifade edilir. 0 dB HL bir insan kulağının duyabileceği en düşük ses seviyesini ifade eder. Sonra diğer frekanslar için aynı şekilde hava yolu işitme eşikleri tespit edilir. Konuşma frekansları genellikle 500, 1000 ve 2000 Hz sınırında olduğu için işitme eşiklerinin ortalaması alınır(8, 9, 85).

Kemik yolu ile işitme eşiklerinin araştırılması mastoid üzerine bir vibratör yerleştirildikten sonra aynı şekilde yapılır. Bu şekilde ses doğrudan kohleaya iletilir ve işitmenin sensörinöral komponenti değerlendirilir. Hava ve kemik yolu eşikleri belirlendikten sonra bu değerler işitme kaybının tipini belirlemede kullanılır. Normal işitme, iletim tipi işitme kaybı, sensörinöral tip işitme kaybı ve mikst tip işitme kaybı gibi farklı traseler tespit edilebilir (8, 9, 85).

1. Sensörinöral işitme Kayıpları: İşitme eşikleri normal sınırın altındadır. Kemik ve hava yolu eşikleri arasında fark yoktur. Sadece koklear bir patoloji varsa sensör, 8.kraniyel sinir etkilendiyse nöral, her ikisi de etkilendiyse sensörinöral işitme kaybı olarak tanımlanır(86).

2. İletim Tipi işitme Kayıpları: Kemik yolu işitme eşikleri normal sınırlarda olup, hava yolu işitme eşikleri ile kemik yolu işitme eşikleri arasında 5 dB den fazla fark varsa iletim tipi işitme kaybı mevcuttur. Auricula, dış kulak yolu, timpanik membran ve orta kulakta ses iletimini engelleyen patolojilerden kaynaklı olarak gelişen işitme kayıplarıdır(86).

3. Mikst Tip İşitme Kayıpları: İletim tipi ve sensörinöral kayıpların bir arada bulunduğu işitme kayıplarıdır. Hava – kemik iletimi arasında fark vardır ancak kemik yolu eşikleri de normal sınırların altındadır(86).

4. Santral İşitme Kayıpları: Beyin sapından işitme korteksine kadarki bölgede nöral patolojilere bağlı ortaya çıkan işitme kayıplarıdır. Odyometrik testlere ek olarak santral işitsel işlemlenin de test edilmesi gerekir(86).

İşitme kaybı derecesinin tanımlanması 500, 1000, 2000 Hz’ deki saf ses hava yolu işitme eşiklerinin ortalaması alınarak yapılmaktadır(87). Yetişkinlerde işitme kaybının derecelendirilmesi Tablo 8’te gösterilmiştir.

Tablo 8: Yetişkinlerde işitme kaybının derecelendirmesi (87)

Saf Ses Ortalaması dB HL	İşitme Kaybı Derecesi
0-25 dB HL	Normal işitme
26-40 dB HL	Hafif derecede işitme kaybı
41-55 dB HL	Orta derecede işitme kaybı
56-70 dB HL	Orta-ileri derecede işitme kaybı
71-90 dB HL	İleri derecede işitme kaybı
91 ≥ dB HL	Çok ileri derecede işitme kaybı

2.5. Timpanometri

Timpanometri, dış kulak kanalı basıncının değiştirilmesi ile orta kulak sisteminin direnç ve geçirgenliğinin değerlendirilmesine dayanan testtir. Timpanometri İlk olarak 1952 yılında Terkildsen ve Thomsen tarafından dünyaya tanıtılmış, orta kulak fonksiyonunun non-invaziv, hızlı ve ekonomik şekilde değerlendirilmesini sağlayan bir testtir (10).

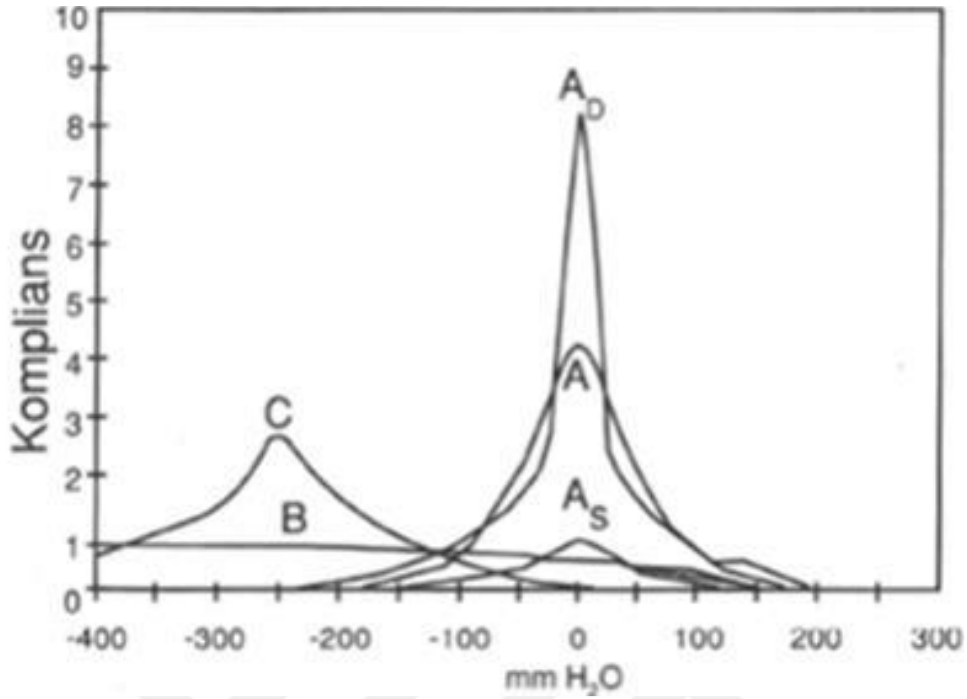
Dış kulak kanalına gönderilen ses enerjisine orta kulağın verdiği bir direnç vardır. Bu dirence *akustik impedans* denilir. Akustik impedansın aksine, verilen ses enerjisinin orta kulaktaki geçirgenliğine *akustik admittans* olarak ifade edilir. Günümüzde kullanılan cihazlar akustik admittansı ölçmektedir (88,89).

Bu test dış kulak yolu girişine bir prob yerleştirilerek 226 Hz’de 85 dB ses basıç seviyesi (SPL) şiddetinde uyarı verilir. Bu prob içindeki hoparlörden çıkan ses dış kulak yolundan kulak zarına doğru ilerler. Zar ve kemikçikler bu ses uyarının etkisiyle bir miktar hareket eder. Yayılan ses enerjisinin bir kısmı emilirken bir kısmı da geri yansır. Probun içindeki manometreye bağlı bir hortum aracılığıyla +200 daPa(dekapascal) ile -400 daPa arasında basınç değişimi oluşturulur. Yansıyan ses enerjisi ise hassas bir mikrofon ile toplanarak ölçülür. Sağlıklı bir insan kulağında en düşük ve en yüksek basınçta kulak zarı gergin olacağından dolayı ses enerjisini büyük ölçüde geri yansıtır. Bu mikrofonla tespit edilen enerji geçişi kağıt üstüne ifade edilerek grafik oluşturulur. Bu grafiğe timpanogram denilir. Timpanogramın oluşturduğu eğrinin tepe noktasının amplitüdü ve tepe oluşturan basınç değeri odyolojik değerlendirme açısından önemlidir. Normal amplitüd değerleri: 0,3-1,6 ml veya 0,35-1,4 ml, normal tepe basıncı -100 ile +50 daPa arasındadır (89,90).

Timpanometri; dış kulak yolunun hacmi, timpanik zarın bütünlüğü, hareketliliği ve esnekliği, orta kulağın durumu, kemikçik zincirinin devamlılığı hakkında bilgiler verir (90).

Timpanometri sonuçları timpanogram denilen grafiklerle ifade edilir. Jerger(1970) sınıflandırmasına göre beş temel tip (A, As, Ad, B, C) timpanogram vardır (90-92) (*Şekil10*).

Şekil 10: Timpanogram eğrileri(93)



Tip A : +50 ile -50 daPa basınç aralığında pik yapan, amplitüdünün normal sınırlarda (ortalama 0,6 ml) olduğu timpanogram eğrisidir. Genellikle normal orta kulaklarda elde edilen timpanogram eğrisidir.

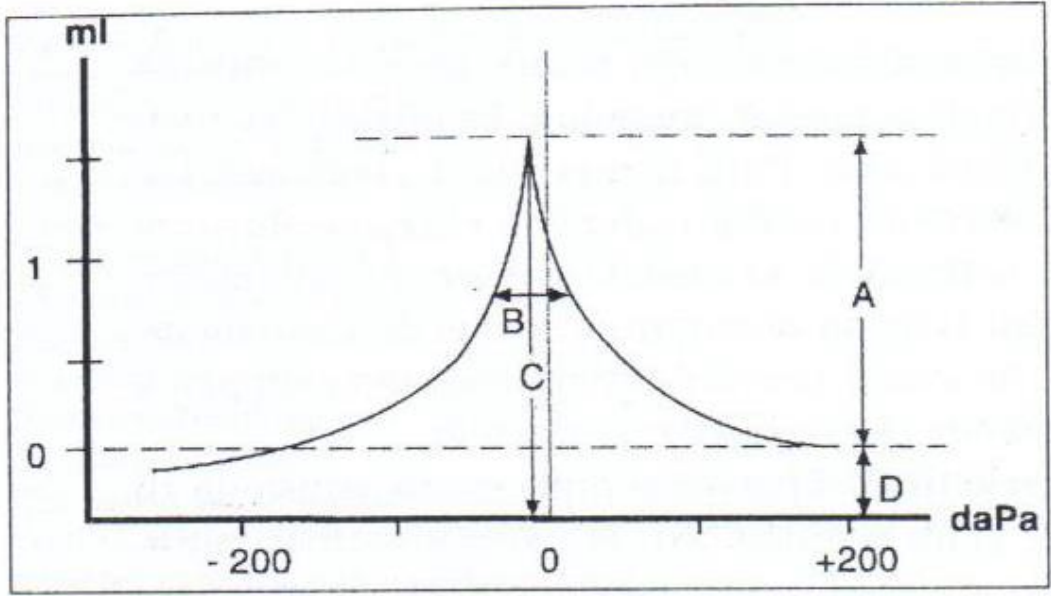
Tip As: +50 ile -50 daPa basınç aralığında pik yapan ancak düşük amplitüdle (0,3 ml'den az) tepe piki veren timpanogram eğrisidir. Kalınlaşmış ya da sert timpan membranda, otoskleroz veya kemikçik zinciri fiksasyonu gibi kemikçik zincir hareketliliğinin kısıtlı olduğu durumlarda görülmektedir.

Tip Ad: +50 ile -50 daPa basınçlar arasında pik yapan ancak normalden daha yüksek amplitüdle tepe piki veren timpanogram eğrisidir. Kemikçik zinciri kopukluklarında, atrofik timpanik membran veya timpanosklerotik plak olduğu durumlarda görülmektedir.

Tip B: Düz, tepe noktası vermeyen veya yaygın tepeli düşük amplitüdlü timpanogram eğrisidir. Timpanik zar perforasyonu, orta kulak efüzyonu, kulak kanalının veya probun serümenle tıkanması, kolesteatoma ve orta kulak tümörlerinde tip B timpanogram elde edilir.

Tip C: -100 ile -200 daPa’da normal amplitüdle tepe yapan timpanogram eğrisidir. Orta kulaktaki negatif basınç varlığında elde edilmektedir. Östaki tüpü fonksiyonu bozukluğunda, orta kulak efüzyonunun birikmediği ya da iyileşme döneminde bu eğri görülebilir

Orta kulağın fonksiyonunu değerlendirmek için timpanogramın dört özelliğinden yararlanılır. Bunlar statik admitans, gradyan, pik basıncı ve dış kulak kanalı hacmidir (94). Şekil 11’de bu dört özellik şematize edilmiştir.



Şekil 11: Timpanogramın değerlendirilmesi (94)

- (A) Statik admitans
- (B) Timpanometrik gradyan
- (C) Timpanometrik pik basıncı
- (D) Dış kulak kanalı hacmi

Statik Admitans: Timpanogram pikinin yüksekliğini ifade eder. Dış kulak yolundaki hava hacminin toplam admitans değerinden çıkarılmasıyla bulunan değerdir. Nefes almaktan ve yutkunmaktan etkilenmediği içim güvenilir bir değerdir. (95).

Timpanometrik Gradyan ve genişlik: Timpanogram pikinin, statik admitansın yarısında ölçülen genişliğidir. Tepe noktasına dik bir değerdir. Bu değer daPa cinsinden ölçülür. Statik admitans normal fakat gradyan yüksekse orta kulak efüzyonu olma olasılığı yüksektir (95,96).

Timpanometrik Tepe Basıncı: Dış kulak kanalına ne kadarlık bir basınç uygulandığında orta kulağın geçirgenliğinin maksimum düzeye çıktığını, ne kadarlık bir basınçta timpanogramın maksimum pik yaptığını ifade eder. Timpanogramın pik yaptığı basınç, tam da karşılığı olmamakla birlikte, orta kulak basıncının ölçüsüdür. Normal kulaklarda -100 ila +50 daPa arasında değişkenlik göstermektedir. Östaki disfonksiyonu ve efüzyonlu otitlerde bu tepe basıncı negatif alana kayar. Akut otit başlangıcında ise tepe basıncı pozitif alana kayar (95).

Dış Kulak Kanalı Hacmi: Prob ile kulak zarı arasındaki sıkışan hava hacmini ifade eder. Geniş bir hacim varsa timpanik membran perforasyonunu ya da varsa ventilasyon tüpünün açık olduğunu gösterir. Bu durumda düz bir timpanogram elde edilir (95).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Katılımcılar

Düzce Üniversitesi Etik Kurulunun 2021/133 karar numaralı izni alınarak gerçekleştirilen bu tez çalışmasında, Haziran-Ağustos 2021 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi dahiliye ve hematoloji polikliniklerinde görülerek demir eksikliği anemisi olarak değerlendirilmiş olan çalışmaya katılmayı kabul eden 240 hasta kulak burun boğaz polikliniğine yönlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, ek hastalıkları ve semptomları kayıt edildi. Laboratuvar parametrelerinde; hemoglobin, mcv, mchc, serum demir seviyesi, ferritin, tıbc, transferrin saturasyonu parametreleri kaydedildi. Hastaların demir tedavisinin başlanması öncesinde baş dönmesi, kulak çınlaması ve işitme kaybı olup olmadığı anamnezi alındı. Hastalara otoskopik muayene yapıldı. Timpanik membranları doğal olan (kronik otiti olmayan) hastalar çalışmaya dahil edildi. Dört hastanın kulak zarı perforasyonu, 2 hastanın da daha önce geçirilmiş otolojik cerrahisi olmasından dolayı çalışmadan çıkarıldı. Komorbiditesi olan 38 hasta çalışmadan çıkarıldı.

Bu hastalara tedavi öncesinde non-invaziv ölçümler olan saf ses odyometri ve timpanometri tetkikleri yapıldı. Saf ses odyometri ölçümleri kalibrasyonu ISO 389 standizasyonu ile yapılmış AC40 Interacoustics cihaz ve TDH39 standart kulaklıklar kullanılarak tek bir odyometrist tarafından yapıldı. Kemik yolu işitme eşiği Radiobar-B71 kemik yolu vibratörü ile yapıldı. Ölçümler 125-8000 Hz frekansları kapsayacak şekilde, gürültü düzeyinin 30 dB'i geçmediği sessiz kabinlerde yapıldı. Kemik yolu 500-4000 Hz arasındaki frekanslarda değerlerlendirildi. Timpanometri ölçümleri interacoustic AZ-26 impedansmetre ile yapıldı ve timpanometride dış kulak yolu volümü, orta kulak basıncı, compliansı ve gradiyent değerleri ölçüldü.

Bu hastalara dahiliye klinisyenlerinin uygun gördüğü form ve dozda demir tedavisi verildi. Hastalar 3 ay sonrasında tekrar kontrole çağırılarak kan parametreleri kaydedildi. Hemoglobin değerinde 2 gr/dl artış olanlar ve kadınlarda hemoglobin değeri 12 gr/dL, erkeklerde 13 gr/dL üzerinde olan hastalar tedaviye anlamlı yanıt vermiş olarak değerlendirildi. Üçüncü ay kontrolünde oral veya parenteral demir

replasmanı dışında tedavi alan ve kan değerlerleri yükselmeyen 44 hasta çalışmadan çıkarıldı. Onbeş hasta 3.ay kontrolleri alınamadığı için çalışmadan çıkarıldı. Demir tedavisi almış ve anlamlı düzelmesi olan 107 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların tedavi sonrasında 3. Ay kontrollerinde kan parametreleri kayıt edilerek, semptomları sorgulandı ve saf ses odyometri ve timpanometri test ölçümleri alındı.

Hastalar tedavi öncesi ve tedavi sonrası olarak gruplandırıldı. Bu hastaların kan parametreleri, semptomları, saf ses odyometri ve timpanometri ölçümleri karşılaştırıldı.

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

Literatürde sağlıklı bireylerde pure tone audiometry ölçümünün $8,8\pm4,0$ ile $14,0\pm8,4$ arasında değiştiği ve anemi hastalarında $0,4-2,4$ birim düştüğü bildirilmektedir(97). Bu çalışmada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın tespit edilebilmesi için gerekli minimum örneklem genişliği %80 güç ve %5 I. tip hata koşulları altında (etki büyüklüğü=0,286) en az 99 olarak saptandı. Güç analizi G*Power v.3.1.9 paket programı ile yapıldı.

Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiş, normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılmasında Paired samples t test, normal dağılım göstermeyen verilerin karşılaştırması için Wilcoxon test kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde McNemar testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, sayısal veriler için dağılımına göre ortalama±standart sapma veya ortanca değer, çeyrekler arası genişlik ve minimum-maksimum değerler ile kategorik veriler için frekans ve yüzde ile verildi. İstatistiksel analizler SPSS v.22 paket programı ile yapılmış ve anlamlılık düzeyi 0,05 olarak dikkate alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 107 hastanın verileri incelenip katılımcıların tanımlayıcı bilgileri tablolaştırılarak sunuldu. Hastaların klinik belirtileri, tedavileri ve laboratuvar parametreleri; tedavi öncesi ve sonrası olarak karşılaştırılarak sonuçlar tablolar halinde ayrıntılı olarak sunuldu.

Katılımcıların 100'ü kadın (%93,5) 7'si erkek (%6,5)'ti (Tablo 9).

Tablo 9: Katılımcıların cinsiyete göre oranları

Cinsiyet	Sayı	Yüzde (%)
Kadın	100	93,5
Erkek	7	6,5
	107	100,0

Çalışmaya katılan hastaların yaşları en küçüğü 18, en büyüğü 80 olmak üzere ortalama yaşı 42,44 olarak kaydedildi. Bu hastaların kilolarının boyunun karesine bölünmesiyle elde edilen ortalama beden kütle indexi 28,13 olarak hesaplandı (tablo 10).

Tablo 10: Katılımcıların yaş, boy, kilo, beden kütle indeksleri

	N	Minimum	Maximum	Ortalama	Standart deviasyon
Yaş	107	18	80	42,44	13,14
Boy (cm)	107	150	180	161,81	6,01
Kilo (kg)	107	42	118	73,40	14,77
BMI(kg/m ²)	107	16,80	46,22	28,13	5,95

*BMI: kişinin kilosunun (kg), boyunun karesine (m²) bölünmesi ile elde edilen rakam

Altmış iki hasta (%57,9) oral demir tedavisi, 45 hasta (%42,1) parenteral demir tedavisi verildi (tablo11).

Tablo 11: Katılımcılara verilen demir tedavisi kullanım şekli

Tedavi şekli	Sayı	Yüzde(%)
Oral	62	57,9
Parenteral	45	42,1
	107	100,0

Hastaların tedavi öncesi %35,5’ inde kulak çınlaması, %12,1’ inde işitmede azalma, %49,5’inde baş dönmesi şikayetleri mevcuttu. Tedavi öncesi ve sonrası semptomların görülme sıklığı karşılaştırıldığında tinnitus, işitme kaybı, baş dönmesi şikayetlerinin tedavi sonrası azaldığı ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (sırasıyla; $p<0,001$, $p=0,004$, $p<0,001$) (Tablo12).

Tablo 12: Katılımcıların semptomları

Semptomlar	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P
tinnitus, n(%)	38 (35,5)	8 (7,5)	<0,001
İşitme kaybı, n(%)	13 (12,1)	4 (3,7)	0,004
başdönmesi, n(%)	53 (49,5)	3 (2,8)	<0,001

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası kan parametreleri karşılaştırıldığında hemoglobin, ferritin, serum demiri, ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH), ortalama eritrosit hemoglobin konsatrasyonu (MCHC) ve transferrin satürasyonu değerleri tedavi sonrası anlamlı şekilde arttığı, total demir bağlama kapasitesi (TIBC)’nin ise anlamlı düzeyde azaldığı saptandı ($p<0,01$) (Tablo13).

Tablo 13: Katılımcıların tedavi öncesi ve sonrası kan parametre değişimleri

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P
Hemoglobin (g/dL)	9,85±1,35	12,33±0,82	<0,001
Hemotokrit (%)	31,07±3,64	37,63±2,31	<0,001
MCV (fL)	73,93±8,24	84,08±5,36	<0,001
MCH (pg/eritrosit)	23,43±3,13	27,39±2,14	<0,001
MCHC (g/dL)	31,65±1,17	32,54±1,12	<0,001
Ferritin (µg/L)	7,01 (6,10) [2,45-24,00]	38,96 (93,86) [7,42-703,70]	<0,001
Serum demir (µg/dL)	23,30 (14,56) [7,70-70,30]	68,50 (43,80) [22,50-295,90]	<0,001
UIBC (µg/dL)	398,49±53,51	273,43±78,83	<0,001
TIBC (µg/dL)	425,20±51,83	346,43±59,96	<0,001
Transferrin saturasyonu (%)	79,29 (13,36) [16,29-94,54]	528,59 (123,50) [391,19-2164,57]	<0,001

*Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma veya ortanca (çeyrekler arası genişlik) [minimum-maksimum] şeklinde verilmiştir

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası odyometrilere karşılaştırıldığında sağ kulak hava yolu 250, 500, 1000, 4000, 8000 Hz frekanslarında, kemik yolunda 500, 1000 Hz iyileşme; sol kulak hava yolu 125, 250, 500, 1000, 2000, 8000 Hz frekanslarında, kemik yolunda 500, 1000, 2000 Hz frekanslarında anlamlı düzelme saptandı. 125, 250 Hz frekanslarındaki mekanik titreşimin sesten daha kuvvetli olması nedeniyle, hastanın bu uyarana cevap verme riski doğmakta olduğundan bu frekanslarda kemik yolu işitme eşiği nadiren ölçülür (98). Bizim çalışmamızda da bu yüzden düşük frekanslarda kemik yolu eşiği bakmadı. (Tablo 14-15)

Tablo 14: Katılımcıların tedavi öncesi ve sonrası saf ses odyometri hava yolu ölçüm değerleri

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P
125Hz-Hava yolu			
Sağ kulak	15 (15) [0-60] 18,93±9,74	15 (10) [0-60] 17,38±9,84	0,135
Sol kulak	15 (10) [5-90] 20,70±13,41	15 (10) [0-90] 17,94±12,15	0,001
250Hz-Hava yolu			
Sağ kulak	15 (10) [5-55] 16,87±9,38	15 (15) [0-55] 14,11±9,31	<0,001
Sol kulak	15 (10) [5-110] 18,36±13,94	15 (10) [0-110] 15,28±13,10	<0,001
500Hz-Hava yolu			
Sağ kulak	15 (5) [5-50] 13,97±8,49	10 (10) [0-45] 11,68±8,30	<0,001
Sol kulak	10 (5) [0-110] 14,72±13,60	10 (10) [0-115] 12,38±13,46	<0,001
1000Hz-Hava yolu			
Sağ kulak	10 (10) [0-40] 11,68±8,24	10 (5) [0-45] 9,95±9,05	<0,001
Sol kulak	10 (10) [0-100] 11,87±12,62	5 (5) [0-110] 10,19±13,37	0,001
2000Hz-Hava yolu			
Sağ kulak	10 (10) [0-55] 12,94±11,41	10 (10) [0-60] 12,34±11,74	0,311
Sol kulak	10 (10) [0-95] 13,36±14,09	5 (10) [0-115] 12,15±15,63	0,012
4000 Hz-Hava yolu			
Sağ kulak	15 (10) [0-80] 17,43±14,18	10 (15) [0-80] 15,98±15,35	0,013
Sol kulak	15 (15) [0-115] 17,06±17,55	10 (15) [0-120] 16,50±18,85	0,136
6000 Hz-Hava yolu			
Sağ kulak	20 (20) [0-90] 23,60±17,44	20 (20) [0-80] 23,60±17,17	0,992
Sol kulak	20 (20) [0-110] 26,21±18,50	20 (25) [0-115] 25,79±20,25	0,753
8000 Hz-Hava yolu			
Sağ kulak	15 (20) [0-95] 21,45±19,87	10 (20) [0-80] 18,18±18,47	0,002
Sol kulak	15 (20) [0-110] 23,60±21,96	15 (20) [0-110] 20,37±21,85	0,001

*Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma veya ortanca (çeyrekler arası genişlik) [minimum-maksimum] şeklinde verilmiştir

Tablo 15: Katılımcıların tedavi öncesi ve sonrası saf ses odyometri kemik yolu ölçüm değerleri

Frekans	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
500Hz–Kemik yolu			
Sağ kulak	10 (10) [0-50] 9,63±7,51	5 (5) [0-40] 7,99±7,58	0,009
Sol kulak	10 (5) [0-65] 9,67±10,26	5 (5) [0-60] 8,13±9,30	0,014
1000Hz–Kemik yolu			
Sağ kulak	10 (10) [0-40] 9,81±7,92	5 (5) [0-40] 7,62±8,14	<0,001
Sol kulak	5 (5) [0-75] 9,86±11,00	5 (5) [0-60] 8,36±10,27	0,002
2000Hz–Kemik yolu			
Sağ kulak	10 (10) [0-55] 11,50±10,80	5 (10) [0-55] 10,79±11,14	0,175
Sol kulak	10 (10) [0-90] 11,96±13,58	5 (5) [0-75] 10,61±13,12	0,006
4000 Hz–Kemik yolu			
Sağ kulak	10 (10) [0-60] 13,08±13,01	10 (10) [0-70] 12,71±13,53	0,450
Sol kulak	10 (15) [0-85] 13,64±14,64	10 (10) [0-80] 13,41±15,21	0,442

*Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma veya ortanca (çeyrekler arası genişlik) [minimum-maksimum] şeklinde verilmiştir

Hastaların timpanometrik değerleri tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında sol kulakta volüm değeri, sağ kulakta komplians değeri anlamlı derecede yüksek bulundu. Her iki kulakta timpanometrik gradiyent değeri tedavi sonrasında arttığı görüldü ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 16).

Tablo 16: Katılımcıların tedavi öncesi ve sonrası timpanometrik değerleri

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P
timLpvolume	0,86 (0,33) [0,45-2,03] 0,90±0,27	0,95 (0,36) [0,48-1,68] 0,95±0,25	0,006
timRpvolume	0,87 (0,30) [0,46-2,06] 0,94±0,27	0,93 (0,35) [0,49-1,55] 0,95±0,23	0,168
timpLcompliance	0,60 (0,48) [0,04-1,51] 0,64±0,32	0,61 (0,50) [0,15-1,46] 0,65±0,32	0,172
timpRcompliance	0,58 (0,38) [0,15-2,06] 0,67±0,36	0,60 (0,50) [0,13-2,18] 0,70±0,38	0,020
timpLpressure	-32 (16) [-100 – 32] -28,64±16,70	-28 (16) [-96 – 28] -29,10±15,36	0,557
timpRpressure	-28 (16) [-124 – 24] -29,06±17,62	-32 (16) [-60 – 8] -28,46±14,23	0,656
timpLgradient	0,34 (0,31) [0,03-0,94] 0,38±0,24	0,36 (0,38) [0,03-1,00] 0,39±0,24	0,026
timpRgradient	0,33 (0,28) [0,06-1,13] 0,39±0,25	0,35 (0,38) [0,04-1,07] 0,41±0,26	0,004

*Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma veya ortanca (çeyrekler arası genişlik) [minimum-maksimum] şeklinde verilmiştir

5. TARTIŞMA

DSÖ verilerine göre anemi kadınlarda (%30,2) daha yüksek olarak görülürken erkeklerde (%12,7) daha az sıklıkta görülmektedir(1). Bizim çalışmamızda da çalışmaya alınan hastaların %93,5 ini kadın hastalar oluşturmuyordu literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

Ataş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada demir eksikliği anemisi tanısı konulmuş 20-40 yaşları arasındaki 40 hastaya demir eksikliği tedavi öncesi ve demir eksikliği tedavisi verildikten bir ay sonra odyolojik testleri yapılmış. Yapılan odyolojik değerlendirmelerde 125-16000 Hz arasındaki 13 frekansın 12'sinde, tedavi sonrasında işitme eşiklerinde istatistiki açıdan anlamlı derecelerde düzelmeler olduğu tespit edilmiş. Bu düzelmenin nedeni olarak da kokleada demir eksikliğine bağlı oluşan dolaşım ve beslenme bozukluğunun demir tedavisi ile düzelmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir(44). Bizim çalışmamızda benzer olarak demir eksikliği tedavisi sonrası işitme eşiklerinde düzelme görüldü. Bu çalışmadaki sonuçların takip süresi 1 ay ile sınırlandırılmış iken bizim çalışmamızda 3 aylık takip sonuçları bildirildi.

Amerika'da yapılmış retrospektif kohort çalışmasında 300 bini aşkın hastanın elektronik ortamda verileri taranmış ve demir eksikliği anemisi olan hastalar çalışmaya alınmış. Bu hastaların işitme muayeneleri, tanı kodları değerlendirilmiş. Sensorinöral ve mikst tip işitme kaybı ile demir eksikliği arasında pozitif bir ilişkili olduğu görülmüş. Kohlea sadece labirentin arterden beslenmesi nedeni ile iskemiye aşırı duyarlıdır. Demir eksikliğinde oluşan oksijen taşıma kapasitesinde bozulma ve düşük hemoglobin seviyeleri iskemik olayları arttırmakta ve buna bağlı olarak işitme kaybına zemin hazırlamaktadır (99-101).

Sun ve arkadaşları ratlarda demir eksikliğinin kohlea üzerindeki etkisini araştırmışlardır. Bir grup rat demir eksikliğinden yoksun diyet ile beslenmiş ve demir eksikliği ile sensörinöral işitme kaybı arasında ilişki kurulmuştur. Demir eksikliğinden yoksun diyet verilen ratlarda spiral ganglion hücrelerinde önemli azalma ve sterosilya yapısında patolojiler görülmüştür. Bu da işitme kaybının nedeni olarak gösterilmiştir (102-103).

Sun ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada demir eksikliği olan ve olmayan ratlara hipoksi sağlamak için yüksek şiddetli akustik uyarı verilmiş. Demir eksikliği bir hipoksi nedeni iken hipoksiyi tetikleyen farklı bir uyarının ratların kokleasına etkisini araştırmak için ABR (Auditory Brainstem Response-BERA- İşitsel Beyinsapı Cevabı) kayıtları incelenmiş. Bu kayıtlarda demir eksikliği olan grupta kalıcı işitme kayıpları olduğu görülmüş (104). Demir eksikliği olan grupta sterosilya hücrelerinin füzyonu ve kaybı görülmüş. Ayrıca dış tüy hücrelerinde nükleus kaybı ve mitokondri sayısında azalma da görülmüş. Bu da bize demir eksikliğin hipoksiye neden olması dışında kohleanın korunma mekanizmasında olumsuz rol oynadığını göstermiştir (105). Bu bilgilere aksi olarak ise Delb ve arkadaşlar, Özturan ve ark. ratlar üzerinde yaptığı çalışmalarda hem elektrofizyolojik olarak hem elektromikroskopik olarak demir eksikliğin işitme üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir(106,107).

Chung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sensörinöral işitme kaybı olan ve kontrol grubu olarak hastalar ikiye ayrılmış sensörinöral işitme kaybı olan hastalarda demir eksikliği anlamlı şekilde kontrol grubuna göre daha fazla görülmüş. Ancak bu çalışmada kronik hastalar da çalışmaya dahil edilmiş ve beklendiği üzere kronik hastalıklar (hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı ve böbrek hastalığı) sensörinöral işitme kaybı olan hasta grubunda daha fazla görülmüş. Kronik hastalıklarla anemi sıklığı birlikteliği düşünüldüğünde bunun da çalışma sonucu etkilediği düşünülmüştür (108). Bizim çalışmamızda daha objektif olabilmek için kronik hastalıklar dışlama kriteri olarak kabul edildi.

Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada demir eksikliği olan 6-36 aylık 48 infanta yapılan BERA çalışmasında 26 'sında anormal sonuçlar saptanmıştır. Takibi yapılan 4 olguda tedavi sonrası işitmenin düzeldiği bildirilmiştir(109). Demir eksikliği eritrositlerin flesibilitesini azaltır ve membran geçirgenliği artırır ayrıca kanın vizkositesi düşürür(110). Eritrositlerdeki ATPaz etkinliği demir eksikliği olanlarda azalmaktadır. Demir eksikliği anemisinde eritrositlerdeki bu değişiklikler iç kulak kan akımında bozukluğa ve kokleavestibüler organlarda patolojilere yol açar (107).

Sunwoo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada anemi ile non pulsatil tinnitus arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Pulsatil tinnitusu olan hastalarda %84,6 oranında demir eksikliği anemisi görülmüştür. Pulsatil tinnituslu hastaların anemisinin düzeltilmesi ile tinnitusun düzeldiği görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada tinnitus ile yaş arasındaki ilişki ortaya koyulmuştur. Özellikle genç hastalarda ve tedavi sonrası Hb değeri artışı fazla olan hastalarda pulsatil tinnitusta iyileşme daha belirgin olarak bulunmuştur. Anemi ile tinnitus arasındaki ilişkiyi açıklamak için iki farklı mekanizma öne sürülmüştür. Bunlar genç hastalar için; nabız hızının ve kan akımının artması ile oluşan hemodinamik değişiklikler, yaşlı hastalar da ise; yaşlanmaya bağlı iç kulağa uzun süreli oksijen iletim azlığı kaynaklı olduğu düşünülmektedir (111). Anemi sensorinoral işitme kaybını ve iç kulaktaki patolojik değişiklikler agreeve edebilir bu nedenle kulak çınlaması işitme seviyesinin azalmasının nedeni olabilir (112). Bizim çalışmamızda tinnitus şikayetleri pulsatil ve non-pulsatil olarak ayrılmadı. Demir eksikliği anemisinin tedavisiyle tinnitus şikayetinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu gözlemlendi.

Ataş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada demir eksikliği anemisi olan 40 hastanın tedavi öncesi, sonrası ve normal grup arasındaki timpanometrik değerlerini karşılaştırmıştır. Bu karşılaştırmada orta kulak basınç değerleri anlamlı bulunmazken statik empedans değerleri tedavi sonrasında anlamlı derecede düştüğünü izlemişlerdir (44). Bizim 107 hastalık (214 kulak) çalışmamızda DEA tedavisi öncesi ve sonrası değerlerinde timpanometrik gradient değerlerinde anlamlı yükselme bulundu. Orta kulak basınçlarında anlamlı bir değişiklik bulunmadı. Literatürde bu değişikliği açıklayacak anlamlı yayınlara rastlanmadı.

6. SONUÇLAR

1. Demir eksikliği anemisi olan hastaların tedavisi sonrası konuşma frekanslarında düzelme saptandı. Odyometrileri değerleri tedavi sonrası karşılaştırıldığında sağ kulak hava yolu 250, 500, 1000, 4000, 8000 Hz frekanslarında, kemik yolunda 500, 1000 Hz iyileşme; sol kulak hava yolu 125, 250, 500, 1000, 2000, 8000 Hz frekanslarında, kemik yolunda 500, 1000, 2000 Hz frekanslarında anlamlı düzelme saptandı.
2. Demir eksikliği anemisi olan hastalarda tedavi ile tinnitus semptomlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğunu belirlendi.
3. Demir eksikliği anemisi hastaların tedavi sonrası baş dönmesi, dengesizlik şikayetinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğunu belirlendi.
4. Demir eksikliği anemili hastalarda etkili tedavi sonrasında yapılan timpanometrik ölçümlerde tedavi öncesine göre karşılaştırıldığında timpanometrik gradiyent değerlerinin arttığı, orta kulak basıncında değişiklik olmadığını saptandı.

7. KAYNAKLAR

1. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, De Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. Public Health Nutr. 2009;12(4):444–54.
2. S Ü, YI B, SK T. Eritrosit hastalıkları ve hemoglobin bozuklukları tanı ve tedavi kılavuzu. Türk Hematol Derneği. 2019;(Sürüm1.1):12–8.
3. TÜRK HEMATOLOJİ DERNEĞİ. Eritrosit Hastalıkları ve Hemoglobin Bozuklukları. 2011(YETİŞKİNDE DEMİR EKSİKLİĞİ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU):23-33.
4. Braga JAP TJ. Anemias carenciais. Nutrição em saúde pública. Rio de Janeiro: Rubio. 2011. 197–209 p.
5. Dilek İ AS, Tuncel İ, Uygan İ, Topal C, Aksoy H. Demir eksikliği anemisinde hemoglobin, hematokrit değerleri, eritrosit indeksleri ve etyolojik nedenlerin değerlendirilmesi. Van Tıp Derg. 2000;2.
6. Trost BL, Bergfeld WF, Calogeras E. The diagnosis and treatment of iron deficiency and its potential relationship to hair loss. J Am Acad Dermatol. 2006;54:824-44.
7. Sawicki KT, Chang HC, Ardehali H. Role of heme in cardiovascular physiology and disease. J Am Heart Assoc. 2015;4(1):e001138.
8. Belgin, E. ve Şahlı, A. S. (2015). Temel odyoloji. Ankara: Güneş Kitapevleri, 27-110.
9. Gelfand, S. A. (2016). Essentials of Audiology (4. Baskı), Pure Tone Audiometry (s. 108-115). New York: Thieme.
10. Katz J. (2002). Basic principles of acoustic immittance measures . Handbook of Clinical Audiology. 159-175. Lippincott Williams.

11. Akman N. Erişkinde anemilere genel yaklaşım. İÜ Cerrahpaşa Tıp fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Anemiler Sempozyumu; 19-20 Nisan; Türkiye2001 p. 9-16.
12. Tunalı A. Anemiler. In Molvalılar Ş. İç Hastalıkları semiyoloji 2.B.İstanbul :Alfa Kitapevleri;1997;668-76.
13. Ülkü B. Demir eksikliği anemisi: klinik hematolojinin ABC'si. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Anemiler Sempozyumu,İstanbul. 19-20 Nisan 2001:23-32.
14. De Benoist B, Cogswell M, Egli I, McLean E. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005; WHO Global Database of anaemia. 2008.
- 15 . Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. Blood. 2014;123(5):615.
16. Kısım I KS, Bennett JM, Chambers MD. Iron deficiency anemia. Am Fam Physician.2007;75:671-8.
- 17.Altay A. Demir desteği gerekli mi? . Türk Çocuk Hematol Derg. 2009;1.
- 18.Memisogullari R, Akyidirim H, Ucgun T, Erkan ME, Günes C, Erbas M, et al. Prevalence and etiology of anemias in the adult Turkish population Turk J Med Sci. 2012; 42(6)::957-63.
19. Yıldızhan E, Aydın Y, Coşkun H. THE PREVALENCE AND CHARACTERISTICS OF ANEMIA IN GERIATRICS IN THE WEST BLACK SEA REGION, TURKEY. Turkish Journal of Geriatrics / Türk Geriatri Dergisi. 2014.
20. Ali R. Demir eksikliği anemisi. In Dolar E.İç hastalıkları. . 1.B, editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri2005. s.553-57 p.
21. Çoban E TA. Yaşlı hastalarda demir eksikliği anemisine yaklaşım. Türkiye Klinikleri J Med Sci. . 2004;24:267-70.

22. Özgün Z, Kale A, Erdemoğlu M, Akdeniz N BG. Sezaryan sonrası demir eksikliği anemisinin tedavisinde intraveöz demir sükröz tedavisi ile kan trasfüzyonun karşılaştırılması. Türkiye klinikleri J gynecol Obst 2006;16:45-52
23. Duffy TP. Mikrositik ve hipokromik anemiler. In Goldman L, Ausiello D, editors. Cecil textbook of medicine, çev. ed. Ünal S. Cilt 1. 22.B İstanbul: Güneş Kitabevi: 2006;1003-1008.
24. Atamer T. Anemik hastaya yaklaşım. Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi. 2009;89-95.
25. Camaschella C. Iron deficiency: new insights into diagnosis and treatment. Hematology [Internet]. 2015 Dec 5;2015(1):8–13. Available from:<https://ashpublications.org/hematology/article/2015/1/8/20735/Irondeficiency-new-insights-into-diagnosis-and>
26. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalin S, Gültekin G. Temel İç Hastalıkları. 2. Baskı Güneş Yayınevi2012. 1181-246 p.
27. Ünal S. Cecil Textbook of Medicine (L.Goldman, D.Ausiello). 22. Baskı. Güneş Yayın Evi2006. 963-75 p.
28. Ferhanoğlu B. PDQ Hamatoloji (William F. Kern, MD) 1. Baskı. . İstanbul Medikal Yayıncılık2005. 1-155 p.
29. BÜLBÜL S. Çocuk beslenmesinde demirin yeri ve önemi. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi. 2004;13(12):446-50.
30. Guyton AC HJe. Alyuvarlar ,anemi ve polistemi.In Textbook of Medical Physiology .çev.ed.Çavusoğlu H. Kitapevleri BİNT, editor1996.
- 31.Steinbicker A, Muckenthaler M. Out of balance—systemic iron homeostasis in iron-related disorders. Nutrients. 2013;5(8):3034-61.
32. Kırmızıtaş A. Demir eksikliği anemisi olan çocuklarda çözünebilir transferrin reseptörü, eritrosit çinko düzeyi ve serum çinko düzeyi'nin tanıdaki yeri. Çukurova

Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Uzmanlık tezi, Adana, 2005

33. Hurrell R, Egli I. Iron bioavailability and dietary reference values. The American journal of clinical nutrition. 2010;91(5):1461S-7S.

34. Hepsidin UZ. Demir metabolizması. Türk Hematoloji Derneği Kurs Notları. (2007); 1, 16.

35. Andrews NC. Disorders of Iron Metabolism. New Engl J Med N.engJ [Internet]. 1999Dec23;341(26):1986-95

Availablefrom:<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199912233412607>

36. Fleming RE, Bacon BR. Orchestration of İron Homeostasis. N Engl J Med 2005; 352: 1741-4.

37. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. Cell. 2010;142(1):24-38.

38. Rüfer A, Cribiez D, Wuillemin WA. Iron-deficiency anemia and gastrointestinal bleeding. . Ther Umsch. 2006;63(5):339-43.

39. Guyton A, Hall J. Dolaşım sistemi; basınç, akım ve direncin tıbbi fizik prensipleri; alyuvarlar, anemi ve polisitemi. Nobel Tıp Kitabevleri, 1996; 160-170.

40. Güler tan S. Demir Eksikliği anemisi olan kadın hastalarda oral demir tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, TC Sağlık Bakanlığı Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2008.

41. Abbaspour N, Hurrell R, Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health. J Res Med Sci. 2014;19(2):164-74.

42. Fourn L, Salami L. Diagnostic value of tegument pallor in anemia in pregnant women in Benin. Sante publique (Vandoeuvre-les-Nancy, France). 2004;16(1):123.

43. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. The Lancet. 2016;387(10021):907-16.

44. Ataş A, Özkan S, Özcebe İO, Öğretmenoğlu O. Demir eksikliği anemisinde odyolojik bulgular. K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi, 2000, 8(3): 163-171.
45. Matteson KA, Raker CA, Pinto SB, Scott DM, Frishman GN. Women presenting to an emergency facility with abnormal uterine bleeding: patient characteristics and prevalence of anemia. The Journal of reproductive medicine. 2012;57:17.
46. Clark SF. Iron deficiency anemia: diagnosis and management. Current opinion in gastroenterology. 2009;25(2):122-8.
47. Edition F. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Am Psychiatric Assoc. 2013
48. Rector WG, Jr. Pica: its frequency and significance in patients with iron deficiency anemia due to chronic gastrointestinal blood loss. J Gen Intern Med. 1989;4(6):512-3.
49. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anemia, British Society of Gastroenterology. Gut. 2011 Oct;60(10):1309-1316.
50. Ceylan A, Erbil MK, Kutluay T. Anemi sınıflandırmasında eritrosit dağılım genişliği ve ortalama eritrosit hacmi. Türkiye klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi. 1990;10(3):198-201.
51. Shi Z, Hu X, Yuan B, Pan X, Dai Y, Holmboe-Ottesen G. Association between dietary patterns and anaemia in adults from Jiangsu Province in Eastern China. British Journal of Nutrition. 2006;96(5):906-12.
52. Mast AE, Blinder MA, Dietzen DJ. Reticulocyte haemoglobin content. Am J Hematol 2008;83:307–310.
53. Adamson JW. çev. Nevruz O BG, In Brunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL , Jameson JL, editors. Harrison iç hastalıkları prensipleri, çev. ed. Sağlık Y. Cilt 1

54. Causes and diagnosis of iron deficiency anemia in the adult. This topic last updated: şubat 2014 www.uptodate.com sitesinden erişilmiştir.
55. M. Dilmener, Bozfakıoğlu Y, Değerli Ü. Tanı ve tedavi. İstanbul. Nobel tıp kitabevleri 2004.
56. Kalinyak KA, Çev. Kazık M. .In Osborn LM DT, First LR, Zenel JA, editors. Pediatri. Çev. ed. Yurdakök M. Hematopoetik sistem hastalıkları. İstanbul: Güneş Kitapevi; 2007. 686-92 p.
57. Diri H. Demir eksikliği anemili kadın hastalarda ferik demir ve ferröz demir tedavilerinin karşılaştırılması. Uzmanlık tezi. İnönü üniversitesi tıp fakültesi; Malatya 2007.
58. Beşışık SK. Demir eksikliği anemisi. Türkiye Klinikleri Hematoloji Dergisi 2004; 2(2): 96-102.
59. Kılıp S, Bennett J, Chambers MD. Iron deficiency anemia. American Family Physician 2007; 75(5): 1-10.
60. Dietzfelbinger H. Çev Kip S. Demir eksikliği hastalıklarının tedavisi. Deutsches Arztemagazin; özel baskı. 2001; 39: 30-36.
61. Akman M, Cebeci D, Okur V, Angin H, Abalı O, Akman AC. The effects of iron deficiency on infants' developmental test performance. Acta Paediatr. 2004 Oct; 93(10): 1391-1396.
62. Berkow B. The merck manual. Merck sharp & dohme research laboratories 1987. 1103 p.
63. Oski FA, Brugnara C, Nathan DG. A diagnostic approach to the anemic patient. In: Nathan G, Orkin SH, eds. Hematology of Infancy and Childhood, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998: 375-84
64. Rohen JW, Yokochi C, Lütjen-Drecoll E. İnsan Anatomisi Fotoğraflı Disseksiyon Atlası. Çeviri: Akkın SM. İstanbul: Deomed; 2009.

65. <http://medicine.iu.edu/oto>'dan alınmıştır.
66. Acar B, Babademez MA, Karabulut H, Genç S, Karaşen RM. Tedaviye dirençli izole dış kulak yolu kaşıntısı. KBB-Forum 7 (1):59-62, 2008.
67. Akyıldız N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Ankara: Bilmsel Tıp Yayınevi 2002: 22-165.
68. Devranoğlu İ, Akın SM. Dış ve Orta Kulak Cerrahisi. In: Devranoğlu İ., editör. Dış ve Orta Kulak Anatomisi. İstanbul, Deomed Yayıncılık; 2011. p.1-10.
69. Rizer F.M. Overlay versus underlay tympanoplasty. PartI: historical review of the literature. Laryngoscope, 107 (12 Pt 2): 1,1997.
70. Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus Anatomi Atlası (ed. Yıldırım M, Marur T), Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2006.
71. Aslan A. Kulak anatomisi. In: Koç C (ed). Kulak Burun Boğaz ve Baş BoyunCerrahisi. Güneş Kitabevi. Ankara,2004:45-61
72. Moller AR. Hearing Anatomy, Physiology and Disorders of The Auditory System. San Diego CA: Elsevier; 2006, p. 6-10.
73. Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi. Güneş Kitabevi,Ankara; 2004, s. 52-56.
74. Sancak B, Cumhur M. Fonksiyonel Anatomi. Metu Pres Yayınevi, 3. Baskı,2000;85-107.
75. Schuenke M, Schulte E, Schumacher U. Thieme Atlas of Anatomy. New York: Thieme, 2010.
76. Koç C. Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş-boyun cerrahisi. 2. baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2004. 58-60.
77. Belgin E. İşitme fizyolojisi. In: Koç C (ed). Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. Güneş Kitabevi. Ankara. 2004:63-71.

78. Godfrey JJ, Liguistic structure in clinical and experimental tests of speech recognition.1987,ASHA reports, 14:52-56
79. Gordon KA, Papsin BC, Harrison RV.Activity- dependent developmental plasticity of the auditory brain stem in children who use cochlear implants. Ear &Hearing 2003 ;24: 485- 500
80. GUNSTREAM’S ANATOMY & PHYSIOLOGY:WITH INTEGRATED STUDY GUIDE,SIXTH EDITION-syf.255
81. Kaya S. Kulak zarı ve kulak zarının fonksiyonları. In: Önerci M (ed). Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisinde Güncel Yaklaşım. 2009;3:95-108.
82. Santi PA, Mancini P. Sensörinöral işitme kaybı: yetişkinlerde değerlendirme ve tedavi Cummings CW, Flint PW, Harker LA, et al. (Editors). Koç C. (Çeviri Editörü). Cummings Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. 4. Cilt, Ankara: Öncü Basımevi 2007: 3535- 3561.
83. John HM, Waren YA. Anatomy and physiology of hearing. Bailey BJ (Ed.) Head and Neck Surgery- Otolaryngology Vol.2, Philedelphia: J.B.Lippincott Company, 1993:1441-1461.
84. <http://www.ifd.mavt.ethz.ch>’den alınmıştır
85. Kileny P. , Zwolan T. (2007) Tanısal ve Rehabilitasyon Odyolojisi. C . Koç (ed). Baş ve Boyun Cerrahisi (4. Baskı) içinde (3483- 3502) . Ankara: Güneş Kitabevi.
86. Çelik O, Şerbetçioğlu MB, Göktan C. Otoloji ve nöro-otolojide öykü, muayene ve değerlendirme. Çelik O. (Editör). Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. 2. Baskı, İzmir: Asya Tıp Kitapevi 2007: 1-35
87. Northern JL, Downs MP. Hearing in Children. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
88. Belgin E, Şahlı S, (Ed) 2017, Temel Odyoloji, 2, Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri, Pg:123 – 135

89. Katz J, Chasin M, English K (Eds), 2015, Handbook of Clinical Audiology, (7th Edition), Wolters Kluwer, Pg: 137-161
90. Kırkım G. (2015). İmmitansmetrik Değerlendirme Yöntemleri. E. Belgin (ed).*Temel Odyoloji içinde (105-122)*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri.
91. Akyıldız N .(1998). Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahi: İşitme ve denge organlarının anatomik ve fonksiyonel muayenesi. BilimselTıpYayınevi. syf 167-172.
92. Jerger J. (1970). Clinical experiance with impedance audiometry. ArchOtolaryngol.;92(4)311-324.
93. Can Koç. Temel Odyoloji. 2.Baskı-2013. Güneş Tıp Kitapevi
94. Hızalan, İ. (2007). Efüzyonlu Otitis Media. O. Çelik (ed). Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi içinde (127-153). İzmir: Asya Tıp Kitapevleri.
95. Gelfand S.A.(2001). Essentials of Audiology. New York, Thieme. 226-236.
96. Nozza RJ., Bluestone CD., Kardatzke D., Bachman R. (1994). Identification of Middle Ear Effusion by Aural Acoustic Admittance and Otoscopy, Ear Hear, 15, s. 310-323.
97. Cetin T, Yetiser S, Cekin E, Durmus C, Nevruz O, Oktenli C. Outer hair cell activity of the cochlea in patients with iron deficiency anemia. Auris Nasus Larynx. 2004 Dec;31(4):389-94. doi: 10.1016/j.anl.2004.05.004. PMID: 15571912.
98. Koç,C.(2019).Temel Odyoloji.Editör Can Koç.Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi.3.baskı.Ankara.ss:113-124
99. Nakashima T, Naganawa S, Sone M, et al. Disorders of cochlear blood flow. Brain Res Brain Res Rev. 2003; 43(1):17–28. [PubMed: 14499459]
100. Chang Y-L, Hung S-H, Ling W, Lin H-C, Li H-C, Chung S-D. Association between ischemic stroke and iron-deficiency anemia: a population-based study. PLoS One. 2013; 8(12):e82952.doi: 10.1371/journal.pone.0082952 [PubMed: 24349404]

101. Dubyk MD, Card RT, Whiting SJ, Boyle CAJ, Zlotkin SH, Paterson PG. Iron deficiency anemia prevalence at first stroke or transient ischemic attack. *Can J Neurol Sci.* 2012; 39(2):189–195.
102. Sun AH, Xiao SZ, Li BS, Li ZJ, Wang TY, Zhang YS. Iron deficiency and hearing loss: experimental study in growing rats. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1987;49(3):118-122.
103. Sun AH, Wang ZM, Xiao SZ, Li ZJ, Zheng Z, Li JY. Sudden sensorineural hearing loss induced by experimental iron deficiency in rats. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 1992;54(5):246-250.
104. Schieffer KM, Chuang CH, Connor J, Pawelczyk JA, Sekhar DL. Association of iron deficiency anemia with hearing loss in US adults. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;143:350–4.
105. SUN AH, XIAO SZ, ZHENG Z, LI ZJ, WANG TY: Noise Induced Hearing Loss in Iron-Deficient Rats. *Acta Otolaryngol (Stockh)*, 1991, 111:684-690,
106. Delb W, Koch A, Federspil P. Experimental investigations on the influence of anemia on gentamicin ototoxicity. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1991;248(6):342-4. doi: 10.1007/BF00169026.
107. Özturan O, Jenkins HA, Littman T, Henley CM.: Demir eksikliği anemisi ve işitme üzerine etkisi. *KBB İhtisas Dergisi*, 2(2):189-192, 1994.
108. Chung S-D, Chen P-Y, Lin H-C, Hung S-H. Sudden Sensorineural Hearing Loss Associated With Iron-Deficiency Anemia. *JAMA Otolaryngol Neck Surg.* 2014; 140(5):417. doi: 10.1001/jamaoto.2014.75
109. Li YY, Wang HM, Wang WG. The effect of iron deficiency anemia on the auditory brainstem response in infant. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 1994 Jun;74(6):367-9, 392.
110. Yip R, Mohandas N, Clark MR, Jain S, Shohet SB, Dallman PR. Red cell membrane stiffness in iron deficiency. *Blood.* 1983 Jul;62(1):99-106.

111. Sunwoo W, Lee DY, Lee JY, Lee M, Kang Y, Park MH, Kim YH. Characteristics of tinnitus found in anemia patients and analysis of population-based survey. *Auris Nasus Larynx*. 2018 Dec;45(6):1152-1158. doi:10.1016/j.anl.2018.04.001. Epub 2018 Apr 26. PMID: 29706416.

112. Rosing SN, Schmidt JH, Wedderkopp N, Baguley DM. Prevalence of tinnitus and hyperacusis in children and adolescents: a systematic review. *BMJ Open* 2016;6:e010596.

