BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ODYOLOJİ DOKTORA PROGRAMI

DEMİR EKSİKLİĞİ OLAN YETİŞKİNLERDE İŞİTMENİN VE DENGE FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

HAZIRLAYAN

SERPİL DEMİR

DOKTORA TEZİ

ANKARA-2022

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ODYOLOJİ DOKTORA PROGRAMI

DEMİR EKSİKLİĞİ OLAN YETİŞKİNLERDE İŞİTMENİN VE DENGE FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

HAZIRLAYAN

SERPİL DEMİR

DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. ALPER KÖYCÜ

ANKARA-2022

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı Odyoloji Doktora Programı çerçevesinde Serpil Demir tarafından hazırlanan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 17/06/2022

Tez Adı: Demir eksikliği olan yetişkinlerde işitmenin ve denge fonksiyonlarının değerlendirilmesi

Tez Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı - Soyadı, Kurumu) **İmza**

ONAY

Enstitü Müdürü

Tarih: 17 / 06 / 2022

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS / DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ORİJİNALLİK RAPORU

Tarih: 12 / 04 / 2022

Öğrencinin Adı, Soyadı:Serpil DEMİR

Öğrencinin Numarası: 21620155

Anabilim Dalı: Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

Programı: Odyoloji Doktora Programı

Danışmanın Unvanı/Adı, Soyadı:

Tez Başlığı: Demir eksikliği olan yetişkinlerde işitmenin ve denge fonksiyonlarının değerlendirilmesi

Yukarıda başlığı belirtilen Yüksek Lisans/Doktora tez çalışmamın; Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç Bölümünden oluşan, toplam 76 sayfalık kısmına ilişkin, 12 / 04 / 2022 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 18'dır. Uygulanan filtrelemeler:

1. Kaynakça hariç

2. Alıntılar hariç

3. Beş (5) kelimeden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

"Başkent Üniversitesi Enstitüleri Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Usul ve Esaslarını" inceledim ve bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranlarına tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Öğrenci İmzası:

ONAY

Tarih: 12 / 04 / 2022

Öğrenci Danışmanı Unvan, Ad, Soyad, İmza:

TEŞEKKÜR

Doktora eğitim sürecinde bilgi ve tecrübesiyle birlikte bilimsel bakış açısını her zaman örnek alacağım değerli hocam Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Levent Naci ÖZLÜOĞLU'na,

Tez çalışmama olan katkılarından dolayı değerli tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Alper KÖYCÜ'ye,
Doktora sürecinin başından sonuna kadar yanımda olan, bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, üzerimde çok büyük emeği olan, tez sürecimde bana karşı göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam Sayın Prof. Dr. Selim ERBEK'e,

Doktora eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle akademik gelişmeme büyük katkısı olan, akademik donanımının yanı sıra özverili tutumu, mütevazi kişiliği ve hayata bakış açısını örnek aldığım, değerli hocam Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Hatice Seyra ERBEK'e,

Tezime bulundukları katkılarından dolayı değerli hocalarım Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Odyoloji Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Gonca SENNAROĞLU'na, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Odyoloji Bölüm Başkanı Sayın Doç. Dr. Banu MÜJDECİ'ye, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Odyoloji Bölümü Öğretim Üyesi Sayın Dr. Şule ÇEKİÇ'e, Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Dr. Sabuhi JAFAROV'a,

Tez çalışmam sürecinde klinikte her türlü yardım ve desteği sağlayan Uzm. Ody. Özge KALE'ye, Uzm. Ody. Cevahir TURAY'a, Fatoş KAYA'ya ve tüm klinik çalışanlarına,

Yol arkadaşım Anı PARABAKAN POLAT'a ve desteğini hiçbir zaman unutmayacağım Tuba EMEKÇİ'ye,

Her zaman yanımda olup bana destek olan aileme ve sevgili eşim Haydar DEMİR'e, biricik oğlum Tuna Barın ve kızım Maya'yaya,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Serpil DEMİR, Demir Eksikliği Olan Yetişkinlerde İşitmenin ve Denge Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi, Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Odyoloji Doktora Programı, 2022. Anemisiz demir eksikliği, demir eksikliği anemisinden önce meydana gelen veya progresyon olmaksızın devam eden demir depolarının azalmasıdır. Demir eksikliği anemisi ise mikrositik hipokromik eritrosit varlığıyla gelişen ve düşük demir seviyesinin anemiyle ilişkili olduğu daha ciddi bir durumdur. Koklea ve vestibüler labirentin kanlanmasını sağlayan internal işitsel arter minimal kollaterallere sahip bir uç arter olduğundan, iç kulak yüksek enerjili metabolizma gerektirdiğinden ve bazı koklear enzimler demir içerdiğinden, demir eksikliğine bağlı hipoksi işitme ve denge sistemini etkileyebilir. Bu çalışmada demir eksikliği olan yetişkinlerde işitmenin ve denge fonksiyonlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. 19-50 yaş aralığında, anemisiz demir eksikliği tanısı almış 22 birey, demir eksikliği anemisi tanısı almış 22 birey ve 22 sağlıklı birey dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan tüm bireyler saf ses odyometri (125-16000 Hz), videonistagmografi, oküler vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyel (oVEMP), servikal vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyel (cVEMP) ve video head impulse test (vHIT) ile değerlendirilmiş ve odyo-vestibüler testler yapılmadan önce subjektif şikayetlerin olup olmadığı sorgulanmıştır. Anemisiz demir eksikliği grubunda %27,3, demir eksikliği anemisi grubunda %36,4 oranında tinnitus gözlenmiştir, fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). 125-14000Hz frekanslarında demir eksikliği anemisi grubunun işitme eşikleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek elde edilmiştir ($p<0,016$). Demir eksikliği gruplarında saf ses ortalama değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,016$). Sensörinöral işitme kaybı görülme oranı, anemisiz demir eksikliği grubunda, sağ kulakta %9,1, sol kulakta %27,3, demir eksikliği anemisi grubunda sağ ve sol kulakta %27,3'tür. Pursuit testi, demir eksikliği anemisi grubunda 9 hastada (%40,9) patolojik olarak saptanırken, anemisiz demir eksikliği ve kontrol grubunda normaldir, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0.05$). Demir eksikliği anemisi grubunda oVEMP'te %13,6, cVEMP'te %9,1 oranında yanıt alınamamıştır, fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). oVEMP testinde, demir eksikliği anemisi grubunda ve anemisiz demir eksikliği grubunda P1 latans değeri, demir eksikliği anemisi grubunda N1 latansı ve N1-P1 interlatansı değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha uzundur ($p<0,016$). oVEMP ve cVEMP testlerinde N1-P1 amplitüd değeri demir eksikliği anemisi grubunda

kontrol grubuna göre daha düşüktür (p<0,016). Anterior SSK VOR kazancı ortalama değeri, demir eksikliği gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşüktür (p<0,016). Anterior SSK VOR kazanç ortalama değerleri demir eksikliği anemisi grubunda 0,79 ± 0,2; anemisiz demir eksikliği grubunda 0,81 ± 0,16'dır. Demir eksikliği anemisi grubunda %4,5'inde covert, %9,1 overt ve %6,8 covert-overt sakkad; anemisiz demir eksikliği grubunda %6,8 overt sakkadlar gözlenmiştir, gruplar arasındaki fark anlamlıdır (p<0.05). Çalışmamızdan elde edilen bulgular doğrultusunda demir eksikliğine bağlı hipoksi nedeniyle işitme ve vestibüler sistemde etkilenme olabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Anemi, vestibüler, vHIT, cVEMP, oVEMP, VNG

Bu tez çalışması, Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu (Proje No: KA20/479) ve Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (27/01/2021 tarih ve 21/17 sayılı karar) onayıyla gerçekleştirilmiştir (Ek 1).

ABSTRACT

Serpil DEMİR, An Evaluation of Hearing and Balance Functions in Adults with Iron Deficiency, Baskent University, Health Sciences Institute, Department of Otorhinolaryngology, Audiology Doctorate Program, 2022. Iron deficiency without anemia means decreased iron stores that precede iron deficiency anemia or persist without progression. Iron deficiency anemia is a more serious condition that develops with the presence of microcytic hypochromic erythrocytes and low iron level is associated with anemia. Since the internal auditory artery, which provides blood supply to the cochlea and vestibular labyrinth, is an end artery with minimal collaterals, the inner ear requires high-energy metabolism and some cochlear enzymes contain iron, hypoxia due to iron deficiency may affect the hearing and vestibular system. In this study, it was aimed to evaluate hearing and balance functions in adults with iron deficiency. 19-50 years old, 22 individuals diagnosed with iron deficiency anemia and 22 individuals iron deficiency without anemia and 22 healthy individuals were included. All individuals participating in the study were evaluated with pure tone audiometry (125-16000 Hz), videonystagmography, ocular vestibular evoked myogenic potentials (oVEMP), cervical vestibular evoked myogenic potentials (cVEMP), video head impulse test (vHIT) and subjectively before the audio-vestibular tests were performed it was questioned whether there were any complaints. Tinnitus was observed at a rate of 27.3% in iron deficiency without anemia group and 36.4% in the iron deficiency anemia group, the difference is statistically significant ($p<0.05$). Hearing thresholds of the iron deficiency anemia group were found to be significantly higher than the control group at 125-14000Hz frequencies ($p<0.016$). Pure tone average value in the iron deficiency groups was found to be statistically significantly higher than the control group ($p<0.016$). The incidence of sensorineural hearing loss was 9.1% in the right ear, 27.3% in the left ear in the iron deficiency without anemia group, and 27.3% in the iron deficiency anemia group, in the right and left ears. While the Pursuit test was found to be pathological in 9 patients (40.9%) in the iron deficiency anemia group, it was normal in the iron deficiency anemia and control groups, there was a statistically significant difference between the groups ($p<0.05$). In the iron deficiency anemia group, 13.6% in oVEMP and 9.1% in cVEMP did not respond ($p<0.05$). In the oVEMP test, the P1 latency value in the iron deficiency anemia group and the iron deficiency without anemia group, the N1 latency and N1-P1 interlatency values in the iron deficiency anemia group were significantly longer than the control group ($p<0,016$). N1-P1 amplitude values in oVEMP and cVEMP tests were

lower in the iron deficiency anemia group than in the control group ($p<0.016$). The mean value of anterior SCC VOR gain was statistically lower in iron deficiency groups than in the control group ($p<0.016$). The mean values of anterior SCC VOR gain were 0.79 ± 0.2 in the iron deficiency anemia group; 0.81 ± 0.16 in the iron deficiency without anemia group. In the iron deficiency anemia group, 4.5% had covert, 9.1% overt and 6.8% covert-overt saccades; 6.8% overt saccades were observed in the iron deficiency without anemia group, the difference between the groups was significant ($p<0.05$). In line with the findings obtained from our study, it was concluded that the auditory and vestibular system may be affected due to hypoxia due to iron deficiency.

Key Words: Anemia, vestibular, vHIT, cVEMP, oVEMP, VNG

This thesis was carried out with the approval of Başkent University Medical and Health Sciences Research Council (Project no: KA20/479) and Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (Decision No. 21/17, dated Jan 27, 2021)

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**
ÖZET ..... **ii**
ABSTRACT ..... **iv**
İÇİNDEKİLER ..... **vi**
TABLOLAR LİSTESİ ..... **viii**
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **ix**
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ ..... **x**
1. GİRİŞ **1**
2. GENEL BİLGİLER **4**
2.1. Demir Eksikliği ve Anemi **4**
2.1.1. Demir eksikliği ile ilgili tanımlamalar **4**
2.1.2. Türkiye ve dünyada demir eksikliği prevelansı **5**
2.1.3. Aneminin sınıflaması **6**
2.1.4. Demir eksikliğinde demir homeostazındaki değişiklikler **7**
2.1.5. Demir eksikliğinin nedenleri **9**
2.1.6. Demir eksikliğinin belirti ve semptomları **13**
2.1.7. Demir eksikliğinin etiyolojisinin belirlenmesi **14**
2.1.8. Oral demir tedavisi **18**
2.1.9. İntravenöz demir tedavisi **19**
2.2. Kulak Anatomisi ve İşitme Kaybı **21**
2.3. Vestibüler Sistem **23**
2.3.1. Periferik vestibüler sistemin anatomi ve fizyolojisi **23**
2.3.2. Santral vestibüler sistemin anatomi ve fizyolojisi **29**
2.3.3. Vestibüler sistemin beslenmesi **31**
2.3.4. Vestibüler refleksler **31**
2.4. Vestibüler Sistemi Değerlendirme Testleri **33**
2.4.1. Video baş itme testi (Video head impulse test-vHIT) **33**
2.4.2. Videonistagmografi (Videonystagmography-VNG) **36**
2.4.3. Vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyeller (VEMP) **41**
3. GEREÇ VE YÖNTEM **43**
4. BULGULAR **50**
5. TARTIŞMA **62**

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 74
KAYNAKLAR 77
EKLER
EK 1: ARAŞTIRMA PROJESİ ETİK KURUL ONAYI
EK 2: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

TABLOLAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1. Aneminin hemoglobin değerine göre derecelendirilmesi. 4
Tablo 2.2. Demir eksikliği anemisi ile ilgili terimlerin tanımları. 5
Tablo 2.3. Anemilerin morfolojik sınıflaması. 6
Tablo 2.4. Demir eksikliğinin nedenleri 10
Tablo 2.5. Demir eksikliği anemisi veya anemisiz demir eksikliği tanısında kullanılan testler 15
Tablo 2.6. Semisirküler kanal çiftleri 27
Tablo 4.1. Yaşa göre demir eksikliği ve kontrol gruplarının karşılaştırılması 50
Tablo 4.2. Hematolojik bulgulara göre demir eksikliği ve kontrol gruplarının karşılaştırılması 51
Tablo 4.3. Subjektif bulgulara göre demir eksikliği ve kontrol gruplarının karşılaştırılması 52
Tablo 4.4. Demir eksikliği ve kontrol gruplarında sağ kulak işitme eşiklerinin karşılaştırılması 53
Tablo 4.5. Demir eksikliği ve kontrol gruplarında sol kulak işitme eşiklerinin karşılaştırılması 54
Tablo 4.6. Demir eksikliği ve kontrol gruplarında sağ ve sol kulakta ölçülen saf ses ortalaması değerlerinin karşılaştırılması 55
Tablo 4.7. Demir eksikliği ve kontrol gruplarına ait işitme bulguları 56
Tablo 4.8. Demir eksikliği ve kontrol gruplarında VNG sonuçlarının karşılaştırılması 57
Tablo 4.9. Demir eksikliği ve kontrol gruplarında cVEMP ve oVEMP dalga cevap durumunun dağılımı 58
Tablo 4.10. Demir eksikliği ve kontrol gruplarında oVEMP cevaplarının dağılımı 59
Tablo 4.11. Demir eksikliği ve kontrol gruplarında cVEMP cevaplarının dağılımı 60
Tablo 4.12. Demir eksikliği ve kontrol gruplarında vHIT sonuçlarının karşılaştırılması . 61
Tablo 4.13. Demir eksikliği ve kontrol gruplarında vHIT'de sakkad görülme oranları ... 61

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1. Demir döngüsü 8
Şekil 2.2. Kulak anatomisinin şematik çizimi. 22
Şekil 2.3. Membranöz labirent ve kemik labirent..... 24
Şekil 2.4. Tüylü hücrelerde depolarizasyon ve hiperpolarizasyon 25
Şekil 2.5. Otolitlerin makülalarının oryantasyonu. Utriküler maküla horizontal düzlemde, sakküler maküla vertikal düzlemdedir..... 26
Şekil 2.6. Semisirküler kanalların ampullası. 28
Şekil 2.7. İç kulağın arteriyel beslenmesi 31
Şekil 2.8. Vestibulooküler refleks 32

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ABR	işitsel beyin sapı cevapı (auditory brainstem response)
AICA	anterior inferior serebellar arter (anterior inferior cerebellar artery)
AVMs	arteriovenöz malformasyonlar (arteriovenous malformations)
cVEMP	servikal vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyeller (cervical vestibular evoked myogenic potentials)
DMT1	divalent metal taşıyıcı 1 (divalent metal transporter 1)
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
DTH	dış tüylü hücre
ENG	elektronistagmografi (electronystagmography)
HGB	hemoglobin
HIF-2α	hipoksiyle indüklenen faktör 2α (hypoxia-inducible factor-2 alpha)
HIT	head impulse test
IRIDA	demire dirençli demir eksikliği anemisi (ıron-refractory ıron deficiency anemia)
İTH	iç tüylü hücre
İTİK	iletim tipi işitme kaybı
LARP	sol anterior-sağ posterior (left anterior-right posterior)
LVST	lateral vestibulospinal traktus
MCV	ortalama eritrosit volümü (mean corpuscular volume)
MLF	medial longitudinal fasikulus
MVST	medial vestibulospinal traktus
NSAİİ	non-steroid antiinflamatuar ilaçlar
OUAS	obstrüktif uyku apne sendromu
oVEMP	oküler vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyeller (ocular vestibular myogenic potentials)
RALP	sağ anterior-sol posterior (left anterior–right posterior)
SKM	sternokleidomastoid
SNİK	sensörinöral işitme kaybı
SSK	semisirküler kanallar
SSO	saf ses ortalaması
sTfR	çözünebilir transferrin reseptörü (solubl transferrin receptor)
TfR	transferrin reseptörü (transferrin receptor)
TIBC	total demir bağlama kapasitesi (total iron-binding capacity)
TSAT	transferrin satürasyonu (transferrin saturation)
vHIT	video head impulse test
VNG	videonistagmografi (videonystagmography)
VOR	vestibülooküler refleks (vestibuloocular reflex)
VSR	vestibülospinal refleks (vestibulospinal reflex)

1. GİRİŞ

Demir, solunum, enerji üretimi, DNA sentezi ve hücre çoğalması gibi biyolojik işlevler için çok önemlidir (1). Büyüme fonksiyonu ve proliferasyon sürecindeki hızlı dönüşüm nedeniyle epitel dokusu demire ihtiyaç duyar. Demir, miyelin üretiminde ve korunmasında rol oynar ve dopamin, serotonin ve alfa-amino butirik asit gibi bazı nörotransmitterlerin işlevinde yer alır (2).

Anemisiz demir eksikliği, demir eksikliği anemisinden önce meydana gelen veya progresyon olmaksızın devam eden demir depolarının azalması anlamına gelmektedir. Demir eksikliği anemisi ise mikrositik hipokromik eritrosit varlığıyla gelişen ve düşük demir seviyesinin anemiyle ilişkili olduğu daha ciddi bir durumdur (3,4). Anemi vakalarının yarısını demir eksikliği anemisi oluşturur ancak anemisiz demir eksikliği prevalansı demir eksikliği anemisinden üç ila beş kat daha fazladır (5). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre, anemi hemoglobin (HGB) değerinin; erkeklerde 13gr/dL, gebe olmayan kadınlarda 12gr/dL ve gebe kadınlarda 11gr/dL'nin altında olması olarak tanımlamıştır (6). Anemisiz demir eksikliğinin en güvenilir göstergesi ise serum ferritin seviyesidir. 15 µg/L'nin (33.70 pmol/L) altındaki serum ferritin seviyesi anemisiz demir eksikliği tanısı ile tutarlıdır (7). Anemisiz demir eksikliğinin diğer serum belirteçleri arasında düşük serum demiri ve artan total demir bağlama kapasitesi (TIBC) ve çözünebilir transferrin reseptörü (*Solubl Transferrin Receptor*- sTfR) bulunmaktadır (8).

Demir eksikliği anemisinin prevalansı son zamanlarda bir miktar azalmış olsa da, demir eksikliği dünya çapında hala aneminin en önemli nedeni olmaya devam etmektedir. Demir eksikliği anemisi, düşük gelirli ülkelerde ve gelişmiş ülkelerde hem küçük çocuklar hem de menopoz öncesi kadınlar üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (9).

Demir eksikliğinin belirtileri temel olarak eksikliğin süresi ve şiddeti ile ilişkilidir. Bununla birlikte bazı durumlarda, hafif bir anemi olsa bile etkisi şiddetlidir. Çünkü ortaya çıkan belirtiler sadece kanın canlı dokulara oksijen taşıma kabiliyetinin kaybından değil, aynı zamanda hayati enzimlerin işlevinin bozulmasından ve epitelyal veya sinir hasarından da kaynaklanmaktadır (10). Demir eksikliği anemisi, düşük hemoglobin seviyesi nedeniyle oksijen taşıma kapasitesinin bozulmasına bağlı olarak iskemik inme için potansiyel bir risk faktörü oluşturmaktadır (11,12). Bu nedenle, demir eksikliği anemisi, oksijene daha çok ihtiyacı olan organları anemik harabiyete karşı daha duyarlı hale getirmektedir (13,14).

Anterior inferior serebellar arter (*Anterior Inferior Cerebellar Artery*- AICA) bir dalı olan internal işitsel arter koklea ve vestibüler labirentin kanlanmasını sağlamaktadır. İnternal işitsel arter, otik kapsülden minimal kollaterallere sahip bir uç arter olduğundan, bu durum özellikle labirenti iskemiye karşı daha savunmasız hale getirmektedir (15,16). Koklea, mekanoelektrik transdüksiyonda yer alan koklear saçlı hücrelerin yüksek metabolik gereksinimi nedeniyle iskemik hasara karşı oldukça duyarlıdır. Bunun yanında, koklea kan akışını sadece labirent arterden alır ve yetersiz kollateral vaskülariteye sahiptir (17). Ayrıca, biyokimyasal çalışmalar, korti organındaki glikojen konsantrasyonunun dış tüylü hücrelerde yoğunlaştığını ve özellikle apekste bu oranın daha fazla olduğunu, hipoksi karşısında hücrelerde görülen glikojenin belirgin bir şekilde azaldığını göstermiştir. Tüylü hücrelerde ve korti organında bulunan glikolitik enzimlerin enerji üretimi ile ilişkisi bulunmaktadır. Bu enzimlerin aktif hale geçebilmesi ve fonksiyon göstermesi respirasyonun normal bir şekilde sağlanması ile mümkün olmaktadır. Demirin respirasyon fonksiyonundaki rolünü göz önüne aldığımızda demir eksikliğinde benzer sorunlar olacaktır (18). Ayrıca, anemi enfeksiyon ve inflamasyona daha yatkın hale getirmektedir (13,14). Gürültüye bağlı işitme kaybı, ototoksik ilaca bağlı işitme kaybı ve yaşa bağlı işitme kaybının patofizyolojik mekanizması oksidatif stres ve inflamasyondur (19,20). Demir eksikliği anemisi ile işitme kaybını birbirine bağlayan bir başka potansiyel de vasküler mekanizmadır bu hastalarda reaktif trombositoz riski artmaktadır (21,22). Demir trombopoezin düzenleyicisidir ve kan kaybı ile trombositoz arasındaki ilişki literatür çalışmalarında gösterilmiştir (23,24). Vasküler hastalığı olan kişilerde ani sensörinöral işitme kaybı gelişme riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (25,26). Diğer yandan bazı koklear enzimler demir içerdiğinden, demir eksikliği kokleada fonksiyonel ve yapısal değişikliklere neden olabilmektedir (27).

Literatür çalışmaları demir eksikliği anemisinin işitme kaybı ile bağlantılı olduğunu göstermiştir ve bu bireylerde işitme kaybı prevalansı daha yüksek bildirilmiştir (28-31). Schieffer ve ark.'nın yaptığı retrospektif bir kohort çalışmasında, demir eksikliği anemisi olan hastalarda sensörinöral işitme kaybı (SNİK) 3,67 kat daha yüksek oranda olduğu ortaya konmuştur (29). Chung ve ark.'nın yaptığı vaka kontrol çalışmasında, demir eksikliği anemisi olan hastalarda ani sensörinöral işitme kaybı 1,34 kat daha yüksek oranda bildirilmiştir (30). Schieffer ve ark. yaptıkları başka bir retrospektif kohort çalışmasında mikst tip işitme kaybı prevalansını %1,6, SNİK prevelansını %0,7 ve iletim tipi işitme kaybı (İTİK) prevelansını %0,2 olarak bulmuşlardır (31).

Uluslararası literatürde demir eksikliğinde denge sistemini değerlendiren çalışmaya rastlanmamıştır. Türkiye'de, demir eksikliğinde işitme ve denge sistemini değerlendiren bir çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmada kapsamlı bir vestibüler değerlendirmeyi içermemektedir. Çalışmanın sonuçları, demir eksikliği anemisi olan hastaların işitme eşiklerinin normal kişilere göre bütün frekanslarda daha yüksek olduğunu, denge değerlendirmesinde ise bu hastalarda kanal parezisi (%2,5) düşük amplitüdlü nistagmus (%62,5) ve pozisyonel nistagmus (%7,5) olduğunu göstermiştir (32).

Sonuç olarak, iç kulak yüksek enerjili metabolizma gerektirdiğinden, yetersiz kollateral vaskülariteye sahip olduğundan ve koklear enzimlerin bir kısmı demir içerdiğinden demir eksikliğinde görülen hipoksi durumunun işitme ve vestibüler fonksiyonu olumsuz etkileyebilir. Çalışmamızda, anemisiz demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi olan yetişkinlerin 125-16000Hz arası frekanslarda işitmelerini, videonistagmografi, vHIT, ve VEMP testleriyle de denge fonksiyonları değerlendirilmiştir. Çalışmamızın amacı, demir eksikliği olan yetişkinlerde işitmenin ve denge fonksiyonlarının değerlendirilmesidir.

H0: Demir eksikliğinin işitme fonksiyonlarını bozucu etkisi yoktur.

H1: Demir eksikliğinin işitme fonksiyonlarını bozucu etkisi vardır.

H0: Demir eksikliğinin denge fonksiyonlarını bozucu etkisi yoktur.

H1: Demir eksikliğinin denge fonksiyonlarını bozucu etkisi vardır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Demir Eksikliği ve Anemi

2.1.1. Demir eksikliği ile ilgili tanımlamalar

Anemi, eritrosit kitlesinin ve buna bağlı olarak hemoglobin miktarının kişinin yaş ve cinsiyetine göre normal kabul edilen değerlerin altında olması durumudur (33). Demir eksikliği anemisi, demir alımı, demir depoları ve vücudun demir kaybı dengesinin, eritrosit üretimini tam olarak karşılamada yetersiz olduğu durumlarda ortaya çıkar (34). DSÖ, anemiyi hemoglobin değerinin erkeklerde 13gr/dL, gebe olmayan kadınlarda 12gr/dL ve gebe kadınlarda 11gr/dL'nin altında olması olarak tanımlamaktadır (6). Hemoglobin değerine göre anemi şiddeti DSÖ tarafından derecelendirilmiştir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Aneminin hemoglobin değerine göre derecelendirilmesi (35).

	Gebe kadınlar ve 6 yaşından küçük çocuklarda HGB değeri (g/dl)	**Gebe olmayan kadınlar ve 6-14 yaş arası çocuklarda HGB değeri (g/dl)**
Hafif	10,9-10,0	11,9-11,0
Orta	9,9-7,0	10,9-8,0
Ağır	<7,0	<8,0

Demir eksikliği, demir eksikliği anemisinden önce meydana gelen veya progresyon olmaksızın devam eden demir depolarının azalması anlamına gelmektedir.

Demir eksikliği anemisi, mikrositik hipokromik eritrosit varlığıyla gelişen ve düşük demir seviyesinin anemiyle ilişkili olduğu daha ciddi bir durumdur.

Demirden kısıtlı eritropoez, demir depoları dolu olmasına rağmen, demirin eritroid öncüllerine ulaşması bozulmuştur (3,4).

Fonksiyonel demir eksikliği, demirden fakir eritropoez durumudur (36). Bu durum eritropoez uyarıcı ajanlarla tedaviden sonra gözlendiği gibi, artan talep durumunda depo demirin yetersiz mobilizasyonu ile de gözlenir (37) (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Demir eksikliği anemisi ile ilgili terimlerin tanımları (38).

Kronik hastalık anemisi veya inflamasyon anemisi: Artmış sitokin üretimi, hepsidinin artan regülasyonu ve anormal demir homeostazis ile ilişkili multifaktöriyel anemi.
Fonksiyonel demir eksikliği: Eritropoez uyarıcı ajanlarla tedaviden sonra ortaya çıkan, artan talep varlığında eritroid demirin yetersiz mobilizasyonu.
Demir eksikliği: Eritroid demir seviyesinin korunumu ile birlikte, özellikle demir depolarında toplam vücut demirinin depresif seviyeleri.
Demir eksikliği anemisi: Anemi varlığında deprese toplam vücut demir seviyeleri.
Demirden kısıtlı eritropoez: Genellikle dolu olan demir depolarına karşın, eritropoez için düşük demir kaynağı.
Demir tedavisine dirençli demir eksikliği anemisi (IRIDA): Çoğu durumda TMPRSS6'daki bir mutasyonun neden olduğu genetik hastalık, oral demir tedavisine yanıt vermeyen demir eksikliği anemisi.

Demire dirençli demir eksikliği anemisi (*Iron-Refractory Iron Deficiency*-IRIDA), demir eksikliği anemisi genellikle sonradan edinilir. Bununla birlikte, sistemik demir homeostazisinin aydınlatılması, nadir görülen otozomal resesif bir bozukluk olan IRIDA'nın tanınmasına yol açmıştır (39). Demir eksikliği anemisi, 4-6 haftalık oral demir tedavisinden sonra hematolojik yanıt elde edilemediğinde (<1 g HGB artışı) "dirençli" olarak tanımlanır (40). IRIDA'ya, matriptaz-2 olarak da bilinen ve hepsidini aktive eden sinyal yolunu inhibe eden transmembran proteazdaki (serin 6'yı kodlayan gen TMPRSS6) bir mutasyon neden olur (41,42). 50'den fazla ailede bildirilen TMPRSS6 fonksiyon kaybı mutasyonları (43) bağırsakta demir emilimini bloke ederek yapısal olarak yüksek hepsidin üretimine yol açmaktadır. Bu tip anemi değişkendir, çocuklarda daha şiddetlidir. Tipik bulgular, normal veya sınırda düşük ferritin seviyesi ve yüksek hepsidin seviyesi varlığında farkedilir bir mikrositoz ve çok düşük transferrin doygunluğunu içerir (43). Tanılama TMPRSS6 dizilimini gerektirir. IRIDA, tıbbi uygulamada görülen demir eksikliği anemisi vakalarının %1'inden azını temsil eder. Bununla birlikte, bu durumun bilgisi klinisyenler için değerlidir çünkü hepsidin supresyonunun vücudun farmakolojik demire tepkisi için ne kadar gerekli olduğunu açıklığa kavuşturur. IRIDA ayrıca demir eksikliğine genetik yatkınlığın varlığını da göstermektedir

2.1.2. Türkiye ve dünyada demir eksikliği prevelansı

Demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi, günlük klinik uygulamada yaygın olarak görülen küresel bir sağlık sorunudur. Demir eksikliği anemisinin prevalansı son zamanlarda

bir miktar azalmış olmasına rağmen demir eksikliği dünya çapında hala aneminin en önemli nedeni olmaya devam etmektedir. Demir eksikliği anemisi, düşük gelirli ülkelerde ve gelişmiş ülkelerde küçük çocuklar ve menopoz öncesi kadınlar üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (9).

Dünya çapında tahmini demir eksikliği prevalansı, demir eksikliği anemisinin iki katıdır. Diyet takviyesi olmadığında bildirilen demir eksikliği prevalansı, okul öncesi çocuklarda yaklaşık %40, menstürasyon dönemindeki kızlarda ve kadınlarda %30 ve hamile kadınlarda %38'dir (45,46,47).

DSÖ 1992 yılında, kadınların %37'sinde demir eksikliği olduğunu tahmin etmiştir (48). Demir eksikliği anemisi, DSÖ'nün 2002 verilerine göre ise hastalık ve ölüme neden olan dünyanın ilk on nedeninden biridir (49). DSÖ raporundan 13 yıl sonra yapılan bir çalışmada dünya nüfusunun %30'dan fazlasının anemik olduğu (45), ve bunların çoğunluğunun da demir eksikliğinden kaynaklandığını göstermektedir. Ülkemizde 2021 yılında yapılmış bir çalışmaya göre kadınlarda demir eksikliği görülme oranı %25'tir. (50).

2.1.3. Aneminin sınıflaması

Anemiler ortalama eritrosit volümü (*Mean Corpuscular Volume*-MCV) değerlerine göre sınıflandırılmaktadır. Morfolojik sınıflamaya göre MCV değeri 80-100 fl arası normositik anemi, 80 fl'nin altı mikrositik anemi, 100 fl'nin üzeri makrositik anemi olarak kabul edilmektedir (51) (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Anemilerin morfolojik sınıflaması (51).

Mikrositik (MCV<80 fl)	**Normositik (MCV80-100 fl)**	**Makrositik (MCV>100 fl)**
-Demir eksikliği anemisi -Kronik hastalık anemisi -Talasemi - Kronik kurşun zehirlenmesi -Sideroblastik anemiler	-Akut kanama anemisi -Hemolitik anemiler (talasemiler hariç) -Aplastik anemi -Saf eritroid dizi aplazisi -Kemik iliğini infiltre eden hastalıklar (Lenfoma, Multipl Myelom, Myelofibroz vs.) -Endokrin hastalıklar -Karaciğer hastalığı -Böbrek yetmezliği -Kronik hastalık anemisi -Protein malnütrisyonu	Megaloblastik anemiler - B12 eksikliği - Folat eksikliği - Diğerleri Non megaloblastik anemiler - Akut kanama anemisi - Hemolitik anemiler - Lösemiler - Myelodisplastik sendromlar - Aplastik anemiler -Kemik iliğini infiltre eden hastalıklar (Lenfoma, Multipl Myelom, Myelofibroz vs.) - Alkolizm - Hipotiroidi

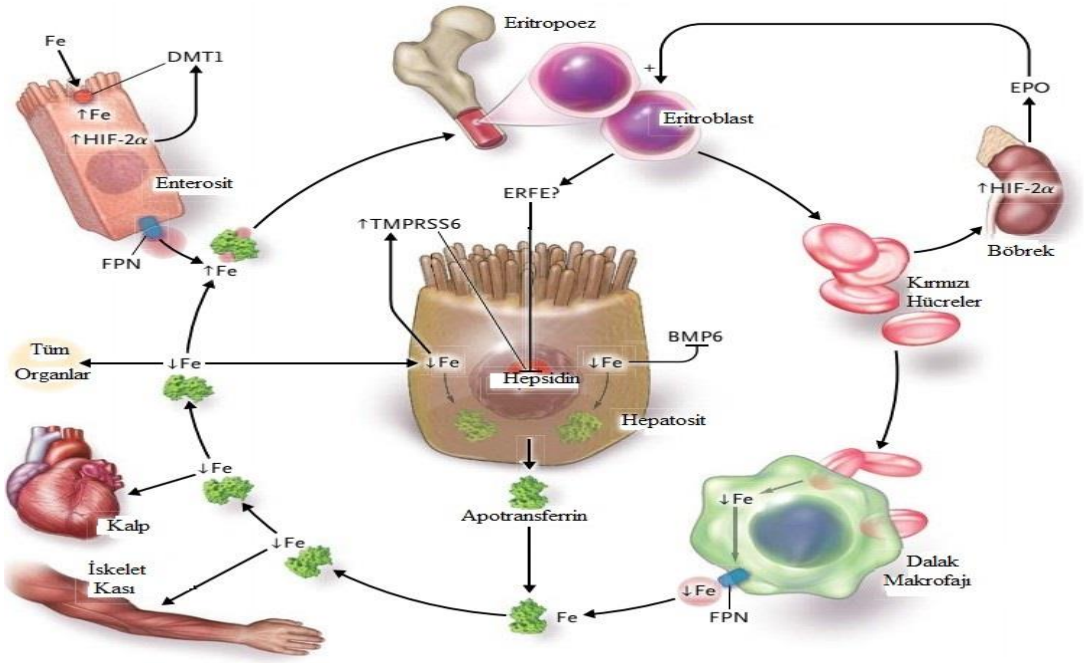
2.1.4. Demir eksikliğinde demir homeostazındaki değişiklikler

Demir, solunum, enerji üretimi, DNA sentezi ve hücre çoğalması gibi biyolojik işlevler için çok önemlidir (1). Demir içeren 4 genel protein kategorisi: Mononükleer demir proteinleri (örneğin, süperoksit dismutaz), diiron-karboksilat proteinleri (örn, ribonükleotid redüktaz, ferritin), demir-kükürt proteinleri (örn, akonitaz) ve hem proteinleri (örn, hemoglobin)'dir. Bu dört kategori arasında, ilk üç protein grubu daha az bulunur ancak işlevsel olarak önemlidir. Hemoglobin, insanlarda en çok demir içeren proteindir. Toplam vücut demirinin yarıdan fazlası hemoglobin içinde bulunur. Eritrositler, hemoglobin içerdiğinden, anemi demir eksikliğinin karakteristik bir özelliğidir. Aşırı demir seviyesi toksik olabileceğinden, emilimi günde 1 ila 2 mg ile sınırlıdır ve günlük ihtiyaç duyulan demirin çoğu eritrositleri fagositoz yapan makrofajlar tarafından geri dönüşüm yoluyla sağlanır.

Demir eksikliği anemisini daha iyi anlamak için, eritrosit üretiminde demir arz talep kavramları dikkate alınmalıdır. Eritropoezle ilgili demir talebi üç değişkenle meydana getirilir: Doku oksijenasyonu, eritrosit döngüsü ve kanamadan kaynaklı eritrosit kaybı. Doku oksijenasyon gereksinimi ve eritrosit üretimi, eğer kanama, hastalık veya bozulmuş fiziksel aktivite gibi durumlar söz konusu değilse yetişkinlikte sabittir. Bu nedenle, demir homeostaziside sabit kalır. Her gün yeni eritrositlerin üretimi için, yaklaşık 20 mL yaşlanan eritrositten 20 mg demir geri dönüştürülür. Demir eksikliği anemisinde dolaşımdaki eritrositlerin daha kısa yarı ömrü olması nedeniyle, bu hastalarda demir daha erken geri dönüştürülür ancak her mikrositik eritrositteki demir miktarı azalır (52). Kanama durumunda, denge durumu ihtiyacını karşılamak için diyetten ek demir emilimi olmalıdır.

Demir alım mekanizması, hepsidin-temelli homeostatik kontrolle düzenlenir (1). Hepsidin, karaciğerde sentezlenen peptit bir hormonudur. Hepsidin hormonu, dalaktaki makrofajlara bağlanarak ve hücrelere demir taşıyan ferroportinin yıkımını uyararak absorptif enterositlerin neden olduğu plazma demir seviyesindeki dalgalanmaları düzenleyen akut faz reaktantı olarak işlev görür (53). Hepsidin, sistemik inflamasyon veya enfeksiyon durumlarında, dolaşım ve dokulardaki yüksek demir seviyesi varlığında artar**.** Eritropoezis, demir eksikliği ve doku hipoksisinin artışı ile kemik iliği, karaciğer, kas dokusu ve adipositlerden kaynaklı sinyallere yanıt olarak hepsidin üretimi inhibe edilir (1,54). Hepsidin düzeyindeki artışa, enflamatuar sitokinler (özellikle interlökin-6), kronik hastalık anemisinde meydana gelen demir tutulumu ve azalmış eritropoietik demir ihtiyacı neden

olmaktadır. Hepsidin düzeyi, genel popülasyonda kızlarda ve genç kadınlarda düşük, menopoz sonrası kadınlarda ve erkeklerde daha yüksektir; hepsidin düzeyindeki dalgalanmalar, serum ferritin düzeyi ile güçlü bir doğrusal korelasyona sahiptir (55,56). Demir eksikliğinde hepsidin transkripsiyonu baskılanır. Bu adaptif mekanizma, demir emilimini (Şekil 2.1) ve demirin vücut depolarından salınımını kolaylaştırır. Bağırsak lümeninden demir alımı, hipoksi durumunda indüklenebilir faktör 2α'nın aktivasyonu ile divalent metal taşıyıcı 1 (*divalent metal transporter* -DMT1) aracılığıyla artar (57).



Şekil 2.1. Demir döngüsü (38).

Demir eksikliği adaptasyon mekanizması, hepatik hormon hepsidin ve anemiye bağlı gelişen doku hipoksisinin baskılanmasına odaklanır. Böbreğin eritropoietin üretimi, hipoksiyle indüklenen faktör 2α (*hypoxia-inducible factor-2 alpha*-HIF-2α) seviyesindeki artışa yanıt olarak artar. Eritropoietin uyarımının sonucu olarak, eritropoez artar ve düşük demir varlığı nedeniyle hipokromik mikrositik kırmızı hücreler üretilir. Yaşlanan eritrositler makrofajlar tarafından yok edilir ve demirin geri dönüşümü sağlanır. Eritropoezdeki artış, hepsidin üretimini baskılar. Sıçanlarda bu işleve, eritropoezde yeterli demir emilimi ve etkinliğini korumak için eritroblastlar (58) tarafından salgılanan eritroferron (ERFE) aracılık

eder. HIF-2α, diyette alınan demirin lümenden enterositlere transferini arttırmak için enterositlerin apikal yüzeyinde duodenal DMT1'in (57) ekspresyonunu arttırır. Hepsidin seviyesi, üretimini devam ettiren fizyolojik sinyallerdeki azalmaya (örn, demire bağlı transferrin seviyelerinde ve karaciğerin demir içeriğinde artış) (1,54), inhibitör transmembran proteaz serin 6'nın (TMPRSS6) artan aktivitesine (59), aktivatör kemik morfogenetik proteini 6'nın (BMP6) seviyelerindeki azalmaya ve eritropoietinle uyarılan eritropoezin artan inhibisyonuna yanıt olarak baskılanır. Düşük hepsidin düzeyi nedeniyle artık bozunmayan ferroportin (FPN), mevcut demiri enterosit bazal membranından ve makrofaj depolarından (53) dolaşıma aktarır. Demir depoları tükendiğinde, lümenden emilim artmış olsa bile dolaşımdaki demir seviyesi azalır. Karaciğerde azalan demir seviyesi, demir taşıyıcı transferrinin (demire bağlı olmadığında apotransferrin olarak adlandırılır) sentezinde artışa neden olarak transferrin reseptörünün ligandı olan demire bağlı transferrin düzeyini daha da düşürür. Sonuç olarak, tüm hücreler ve organlar (örneğin iskelet kasları ve kalp) tarafından transferin reseptörlerinden demir alımı azaltılır.

2.1.5. Demir eksikliğinin nedenleri

Gelişmekte olan ülkelerde, özellikle çocuklar ve hamile kadınlar olmak üzere demir eksikliği olan bireylerde yoksulluk, malnütrisyon ve kıtlık aneminin nedenleridir. Ek olarak, tahıla dayalı bir diyet, demirin biyo-yararlanımını azaltır çünkü tahıllardaki fitatlar, demir emilimini engellemektedir. Gelişmekte olan ülkelerdeki yaygın olan diğer nedenler, kronik kan kaybına neden olan kancalı kurt enfeksiyonları ve şistozomiyazdır (45). Gelişmiş ülkelerde ise, katı vegan ve vejeteryan beslenme, emilim bozukluğu ve ağır menstrual kayıplardan kaynaklanan kronik kan kaybı demir eksikliği anemisinin bilinen nedenleridir (Tablo 2.4). Vücudun demiri salgılaması için doğal bir mekanizması olmadığı göz önüne alındığında, demir eksikliğinin baskın mekanizması, en sık menstrual dönemlerde veya gastrointestinal kanamadan kaynaklanan kan kaybıdır. Daha sonraki ana nedenler, demir emilimi ile ilgili sorunlardır. Bunların her ikisi de demirden fakir diyetlerin etkisiyle birleşebilir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde, erkeklerde demir eksikliği insidansı yaklaşık %1'dir, ancak kadınlarda en az %11 ve sıklıkla daha yüksektir (60). Kadınlar, demir eksikliği açısından daha büyük risk altındadır ve menstrüasyon başına ortalama 35 mL kan kaybı 16 mg demire eşdeğerdir (61). Kadınların günlük ortalama demir ihtiyacı 1 ila 3 mg'dır ancak daha ağır geçen menstrüasyon dönemlerinde demir ihtiyacı artmaktadır. Bu demir kaybını

bir araya getiren şey, diyetle alınan demir alımının genellikle pozitif bir demir dengesini sürdürmede yetersiz olmasıdır (62). Hipermenoreli hastalarda aynı zamanda demir emilim bozukluğu da olabilir (40). Literatür çalışmaları, kadınlarda demir eksikliğinin yüksek olduğunu ortaya koymaktadır; en çarpıcı olanı, sağlıklı üniversite çağındaki kadınların %25'inin kemik iliği demir deposu olmadığını ve %33'ünün depolarının azaldığını gösteren 1967 tarihli bir çalışmadır (63). Ayrıca, hamileliğin sonunda günde 6 mg'a yükselen demir gereksinimi nedeniyle, hamilelik demire olan ihtiyacı artırmaktadır (64). (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. Demir eksikliğinin nedenleri (38).

Sebep	**Örnek**
Fizyolojik Artan talep	Bebeklik, hızlı büyüme (ergenlik), menstrual kan kaybı, kan bağışı, hamilelik (ikinci ve üçüncü trimester)
Çevresel	Yoksulluktan kaynaklanan yetersiz beslenme, malnütrisyon, diyet (vejeteryan, vegan, demirden fakir)
Patolojik Azalmış emilim	Gastrektomi, duodenal baypas, bariatrik cerrahi, Helicobacter pylori enfeksiyonu, çölyak sprue, atrofik gastrit, inflamatuar bağırsak hastalıkları (örn. Ülseratif kolit, Crohn hastalığı) *
Kronik kan kaybı	-Gastrointestinal sistem; özofajit, eroziv gastrit, peptik ülser, divertikülit, iyi huylu tümörler, bağırsak kanseri, enflamatuar bağırsak hastalıkları, anjiyodisplazi, hemoroid, kancalı kurt bulaşması, belirsiz kaynak -Genitoüriner sistem; ağır menstrual kanamalar, menoraji, intravasküler hemoliz dahil (ör. Paroksismal noktürnal hemoglobinüri, soğuk antikorlu otoimmün hemolitik anemi, yürüyüş hemoglobinüri, hasarlı kalp kapakçıkları, mikroanjiyopatik hemoliz) -Sistemik kanama; hemorajik telenjiektazi, kronik şistozomiyaz -Munchausen sendromu (örn. Kendiliğinden oluşan kanamalar)
İlaca bağlı	Glukokortikoidler, salisilatlar, NSAİİ, proton pompası inhibitörleri
Genetik	Demir tedavisine dirençli demir eksikliği anemisi (IRIDA)
Demir kısıtlı eritropoietik	Eritropoez uyarıcı ajanlarla tedavi, kronik hastalık anemisi, kronik böbrek hastalığı *

*Demir eksikliği ile ilişkili enflamatuar durumlar. NSAİİ: Non-steroid antiinflamatuar ilaçlar

Gastrointestinal kayıp, demir eksikliğinin bir sonraki ana nedenidir. Gastrointestinal lezyonlar, uzun süren ve yavaş gelişen kan kaybıyla demir eksikliğine yol açar. Neoplazma, demir eksikliği anemisi olan yaşlı hastaların %10'unda görülen insidansla en korkulan kan kaybı nedenidir. Kolon kanseri en yaygın tümördür ve bunu mide kanseri gibi üst kanal

lezyonları izler. İnce bağırsak tümörleri nadir olarak görülür ve demire dirençli demir eksikliği veya kanama olmadıkça genellikle gözden kaçar. Ülser ve gastrit de kan kaybının yaygın nedenleridir. Demir yetersizliği, kan kaybına neden olan enflamasyonlu bağırsakların demir emilimini engelleyen hepsidin seviyesinde artışa yol açan enflamatuar durumdan kaynaklanmaktadır. Bağırsak ameliyatı olan hastalarda bu, demir depoları üzerindeki stresi de arttırır. Çölyak hastalığı, gluten alımıyla tetiklenir ve klasik olarak gastrointestinal sistemi etkiler ve ayrıca sistemik etkileri de olan immün tepkiye yol açar (65). Çölyak hastalığının demir eksikliği anemisini içeren atipik belirtileri vardır ve prevelansı dünya çapında giderek artmaktadır (66). Demire dirençli demir eksikliği anemisi olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, katılımcıların %5'inde gluten duyarlılığı gözlenmiştir (40). Bu bulgular, gluten duyarlılığının demire dirençli demir eksikliği anemisi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. İnflamatuar bağırsak hastalığı olan hastalarda demir eksikliği insidansı yüksektir (67). Bu hastalarda anemi, demire dirençli olabilir ancak çok faktörlüdür ve genellikle demir, folat ve vitamin B12 eksiklikleri, iltihaplanma ve ilaç tedavisinin yan etkilerinden kaynaklanır. Klasik olarak patofizyolojinin villöz küntleşme nedeniyle emilim eksikliğinden kaynaklı olduğu düşünülmekteydi, ancak burada gastrointestinal kan kaybı ve artan hepsidin seviyeleri de söz konusudur (68). Bağırsakta yaygın olarak vasküler malformasyonlar ve bu lezyonlardan meydana gelen kanamalar demir eksikliğine neden olabilir. Bağırsağa yayılan arteriovenöz malformasyonlar (Arteriovenous Malformations-AVMs) olduğu genetik bir hastalık olan hemorajik telenjektazili hastalar, genellikle ciddi demir kaybına sahiptir (69). Çoğu durumda, demir direnci gastrointestinal sistem bozukluklarından kaynaklanmaktadır (40). Helicobacter pylori (H. pylori) enfeksiyonu demir emilimini azaltır çünkü mikroorganizma mevcut demir için konakçı olan insan ile rekabet ederek, C vitamininin biyo-yararlanımını azaltır ve kanamaya neden olan mikro erozyonlara yol açabilir (70). H. pylori enfeksiyonları çeşitli mekanizmalarla demir eksikliğine yol açar (71). İlki, enfeksiyon ülser için (özellikle gastrik ülserler) bir risk faktörüdür. İkincisi, demir emiliminde bozulmaya neden olan aklorhidri ile sonuçlanan enfeksiyon, ferriği ferröz demire dönüştürülememesine yol açar. H. pylori enfeksiyonları ayrıca otoimmün gastrite yol açabilir, bu da erken evrelerde demir eksikliğine ve daha sonrasında da B12 eksikliğine yol açar (40). Aynı anda birden fazla demir eksikliği nedeninin ortaya çıkması yaygın olarak görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde, nematod bağırsak enfeksiyonlarıyla birlikte düşük demir alımı, özellikle küçük çocuklarda şiddetli anemiye neden olabilir. Fekal örneğin gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyon testi sonuçlarına göre, demir eksikliğinin şiddeti, ncylostoma duodenale (kancalı kurt) yükü ile

de ilişkilidir (72). Kronik şistozomiyazda kan kayıpları, inflamasyon anemisi ile birleşir (73).

Obezite, subklinik inflamasyon, artmış hepsidin seviyesi ve azalmış demir emilimi nedeniyle hafif derecede demir eksikliği ile ilişkili olabilir (74). Kalori alımını azaltmak ve diyabeti düzeltmek için obez hastalara uygulanan Laparoskopik Roux-en-Y Gastrik Bypas gibi bariatrik cerrahi, demir eksikliği ve anemiyi ortaya çıkaran bir nedenidir. Bu girişimde, demir emiliminin ana bölgesi duedenum olduğu için, bağırsağın bu kısmının bypas ameliyatı yüksek demir eksikliği insidansı göstermektedir (75). Bariatrik cerrahiden sonra, demir eksikliği insidansı %50'ye kadar çıkabilmektedir ayrıca bir meta-analiz çalışmasında da bu oran %23 olarak bulunmuştur (76).

Non-steroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ve antikoagülanlar kan kaybına yol açabilir ve proton pompa inhibitörleri demir emiliminin bozulmasının gözden kaçan bir nedeni olabilir (77) (Tablo 2.4). Bir çalışma, günlük aspirin kullanımının kan kaybını günde 0,8 mL'den günde 5,0 mL'ye çıkardığını göstermiştir (78).

Düzenli olarak kan bağışı yapan kişiler de demir eksikliği açısından risk altındadır ve demir seviyeleri izlenmelidir. İdrarda demir kaybıyla görülen intravasküler hemoliz formlarındaki demir eksikliği daha sonra anemiyi şiddetlendirir (örn., Paroksismal noktürnal hemoglobinüride).

Yaşlılarda, anemi prevalansı, ileri yaş (79), inflamatuar bozukluklar, azalmış eritropoietin seviyeleri ve kanser olmak üzere birçok durumla ilişkilidir (80).

Bazı çalışmalarda, bozulmuş demir emilimi ve inflamasyona bağlı olarak konjestif kalp yetmezliği olanlarda yüksek demir eksikliği prevalansı (%30 ila %50) bildirilmiş (81), hastalığın erken evrelerinde artmış serum hepsidin seviyesi gözlenmiş, ancak bu durum hastalığın progresyonu sürecinde gözlenmemiştir (39

Atletler, demir eksikliği riski taşıyan diğer bir gruptur (82). Atletlerde görülen anemi, hemoliz, kan kaybı ve genellikle hafif inflamasyona bağlı olabilir. Bunu güçlendiren bulgu, idrarda demir kayıplarına yol açan egzersize bağlı hemolizdir (83). Buradaki hemoliz sadece ayak darbesine bağlı değildir yarışmacı yüzücülerde de hemoliz belirtileri görüldüğünden, bu durum yoğun kas kasılmalarından kaynaklanır. Son zamanlarda, sporcularda

antrenmandan kaynaklanan enflamasyon nedeniyle hepsidin seviyeleri yükseldiğinden, demir emiliminde azalma da bir neden olarak görülmektedir (82).

Yeni araştırmalar, hastaların demir emilimi konusunda farklılıkları olduğunu göstermektedir. Demir metabolizması proteini olan TMRPSS6'daki defektlerine bağlı olarak gelişen IRIDA, çok yüksek hepsidin seviyelerine yol açarak demir emilimini bloke eder (84). Bu protein, popülasyonda demir emilimini etkileyebilecek birçok polimorfizm ile birlikte bulunur ve bu da bir bireyin demir emilim yeteneğinin büyük ölçüde değişebileceğini düşündürür. Örneğin, bir TMRPSS6 polimorfizminin menstruasyonlu kadınlarda demir eksikliğine karşı koruyucu olduğu, diğerlerinin ise riski artırdığı gösterilmiştir (85).

2.1.6. Demir eksikliğinin belirti ve semptomları

Demir eksikliği, hem demir eksikliğinden hem de ortaya çıkan anemiden dolayı semptomlara yol açabilir. Aneminin semptomları arasında yorgunluk, taşikardi ve vücut direncinde azalma bulunabilir. Buz veya kil yemek için alışılmadık istek olan pika oluşabilir. Demir eksikliği olan ancak anemik olmayan hastalardaki semptomlar giderek daha fazla tanınmaktadır. Demirin birçok hücresel protein ve enzimde, özellikle sitokromlarda ve miyoglobinde anahtar rolü göz önüne alındığında, semptomlar anemi oluşmadan önce de görülebilmektedir.

En şiddetli belirti, demir depolarında çok az miktar azalma olduğunda bile ortaya çıkabilen yorgunluktur. Yapılan bir çalışma, demir eksikliği olan ancak anemik olmayan, ferritinleri 50 ng/mL'nin altında olan kadınlarda oral demir takviyesinin yorgunluğu iyileştirdiğini göstermektedir (86). Başka bir çalışmada, ferritinleri 15'in altında veya demir doygunluğu %20'nin altında olan kadınlarda parenteral demir ile yorgunluğun iyileştiğini göstermektedir (87). Yine yapılan başka bir çalışmada, demir eksikliği olan ancak anemik olmayan ve yorgunluk belirtisi gösteren ergenlere demir takviyesi verildiğinde yorgunlukta iyileşme olduğu gözlenmiştir (88).

Demir eksikliğinin bir başka yaygın belirtisi de soğuk intoleransıdır (89). Bu semptomlardan bazıları, anemi düzeldiğinde genellikle düzeldikleri için anemi ile ilişkilendirilmiştir. Soğuk intolaransı, tiroid hormonunun etkinliğinin azalmasına bağlı olabilmektedir. Hücre içi tiroidin etkinliği demir depolarına bağlıdır, bu nedenle demir eksikliği hormonun etkinliğini azaltır.

Demir eksikliği belirtileri arasında dilin papilasyonunda azalma, keylozis (ağzın köşelerinde çatlama) ve Mees çizgileri ve koilonişya (kaşık tırnak) da dahil olmak üzere tırnak yataklarında belirgin kusurlar bulunmaktadır (90). Demir eksikliğini düşündüren diğer semptomlar, diş eti hastalığına yol açabilen pagophagia, kırılgan tırnaklar ve huzursuz bacak sendromudur (91) Huzursuz bacak sendromu, hastaların bacak krampları, hoş olmayan bacak hisleri ve geceleri bacakları hareket ettirme ihtiyacı duyduğu bir durumdur (92). Bu hastaların çoğunda düşük demir depoları görülmekte ve beyin demiriyle ilgili çalışmalar da bunu desteklemektedir (93).

Demir eksikliği olan kadınlarda yaygın bir şikayet saç dökülmesidir ve ferritinleri 100 ng / dL'nin altında olan kadınlarda saç dökülmesinde artış bildirilmiştir (94).

2.1.7. Demir eksikliğinin etiyolojisinin belirlenmesi

Demir eksikliğinde öncelik, altta yatan nedeni belirlemektir. Vücuttaki demiri atmak için doğal mekanizmalar olmadığı göz önüne alındığında, neden olarak her zaman kan kaybı olduğu düşünülmelidir. Günde 5 mL kadar az kan kaybı demir eksikliğine neden olabilir. Çalışmalar, günde 100 mL'ye kadar kan kaybı olanların normal renkli dışkıya sahip olabileceğini gösterdiğinden, melena veya kanlı dışkı bulgusu duyarlı değildir (95). Daha önce belirtildiği gibi, gastrointestinal lezyonların insidansı yüksektir ve bu her zaman demir kaybının bir nedeni olarak düşünülmelidir. Tümör varlığı için risk faktörleri 50 yaşından büyük, erkek cinsiyet ve 9 g/dL'den düşük hemoglobindir (96). Genel olarak, açıklanamayan demir eksikliği olan herhangi bir erkek veya 40 yaşından büyük herhangi bir kadın, endoskopi ve kolonoskopi yaptırmalıdır. Rutin mide biyopsisi ile atrofik gastrit veya H. pylori enfeksiyonlarını teşhis edebilir (97). Premenopozal kadınlar ve 40 yaşından büyük kadınların yanısıra gastrointestinal semptomları olan, kilo kaybı veya dışkıda kan bulunan kadınların da testten geçmesi gerekmektedir (98). Dışkıda kan testi yapmak, kan kaybı olan hastaları belirleyebilir (95). Ancak çoğu dışkı testinin pozitif olması için günlük 10 mL veya daha fazla kan kaybı olası gerekir ve bundan daha az kayıplar da demir eksikliğine yol açabilir (99). Hematüri nadiren demir eksikliğine yol açacak kadar kalıcı olabileceğinden idrar tahlili de kontrol edilmelidir. Oral demire yanıt vermeyen demir eksikliği olan hastalarda oral demire uyum ve tolere edilebilirlik değerlendirilmelidir. Göz önünde bulundurulması gereken klinik sorunlar, çölyak hastalığı, otoimmün gastrit, menoraji ile birlikte H. pylori enfeksiyonları ve devam eden gastrointestinal kayıplardır (40). Çölyak hastalığı testi seroloji (antidoku glutaminaz antikorları) ve H. pylori için yapılır. Otoimmün

gastrit, belirgin şekilde yükselecek olan bir serum gastrin ve antiparietal hücre antikorları elde edilerek taranır (95). Otoimmün bozukluklar, kanser, enfeksiyonlar ve kronik böbrek hastalıkları olan hastalarda görülen kronik inflamasyon anemisi vakalarında demir tutulumu nedeniyle demir depoları normaldir ya da artmış olabilir (3,4). Kronik hastalık anemisi ve demir eksikliğinin birlikte görülmesi yaygındır ve bu durum yaşlı hastalarda (79) ve kronik böbrek hastalığı olanlarda görülebilir (100). Yaşlı hastalarda tipik olan aneminin önemli bir kısmı, demir eksikliği olmaması veya yüksek hepsidin seviyeleri ortaya çıkar (36). Şüpheli bir demir eksikliğinde Tablo 2.5'te gösterilen testleri talep edilmektedir.

Tablo 2.5. Demir eksikliği anemisi veya anemisiz demir eksikliği tanısında kullanılan testler (101).

1. **Serum demiri ve total demir bağlama kapasitesi (TIBC).**
2. **Serum ferritin.** Normal fizyolojik koşullar altında, hemoglobin sentezi için harekete geçebilen depolardaki demir miktarını temsil eder.
3. **Eritrosit indeksleri.** Demir eksikliği ilerliyorsa, eritrositlerde hemoglobin miktarında değişiklikler olabilir ve bu sonuçta MCV ve MCHC (Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu-*Mean corpuscular hemoglobin concentration*)'de düşüşe neden olur.
4. **Retikülosit sayısı.** Düşük hemoglobinin ilk değerlendirmesinde çok sık gözden kaçan, ancak aneminin doğru fizyolojik sınıflandırma için kritik olan bir testtir.
5. **Çözünebilir transferrin reseptörü (*Solubl Transferrin Receptor*-sTfR).**
6. **Retikülosit hemoglobin konsantrasyonu (CHr).**

Serum demiri, transport proteinine bağlı demiri temsil eder. Serum demir seviyesi, demirin yaşlanmış eritrositlerden doku makrofajları tarafından etkin bir şekilde geri dönüşümüne ve diyetten alınan demire bağlıdır. Normal koşullar altında, olgun eritrositlerin kabaca %1'i, her gün retiküloendotelyal sistemin makrofajları tarafından dolaşımdan uzaklaştırılır. Orta boylu bir insanda, eritrosit kütlesi yaklaşık 2.000 mL'dir. Sonuç olarak, günlük demir döngüsü (ve yaşlanma yoluyla kaybedilen hücrelerin yerine yeni eritrosit üretimini desteklemek için gereken miktar) yaklaşık 20 mg'dır. İnsanlar günde sadece 1-2 mg demir absorbe ettiği için, ölmekte olan kırmızı hücreleri yerine koymak için gereken demirin %90'ı demir geri dönüşüm sürecinden gelir. Sonuç olarak, serum demiri, normal günlük değişimine ek olarak, akut olarak değişebilen dış etkilere maruz kalır ve hiçbir serum demir değeri demir eksikliği için tanısal değildir.

Total demir bağlama kapasitesi (*Total Iron-Binding Capacity*-TIBC), dolaşımdaki transferrin düzeyinin fonksiyonel bir ölçümüdür. TIBC, doymamış demir bağlama kapasitesine serum demirinin eklenmesiyle üretilir. Yalnızca transferrin konsantrasyonu mevcutsa, serum transferrin konsantrasyonunu (mg/dL) 1.389 ile çarparak TIBC (ug/dL)'ye dönüştürülebilir. Serum demiri ve TIBC, transferrin satürasyonu (*transferrin saturation*-TSAT) hesaplamak için kullanılır. %18'in altındaki değerler, hemoglobin sentezi ve eritrosit üretimi için kesinlikle yetersiz bir demir kaynağı olduğunu, %20'nin altındaki değer ise hemoglobin sentezi ve kırmızı hücre üretimi için yetersiz demir kaynağı olduğunu gösterir. Çok düşük (tipik olarak %15'ten az) bir TSAT, demir eksikliğinin özelliğidir ancak tek başına tanısal değildir (101). Artmış TIBC demir eksikliğine özgüdür, ancak iltihaplanma, yaşlanma ve yetersiz beslenme nedeniyle azaldığı için duyarlılığı düşüktür (102).

Serum ferritin (apoferritin), normal şartlar altında vücudun demir depolarını yansıtan plazma proteinidir. Demir eksikliği tanısı için serum ferritin değeri şu anda en verimli ve uygun maliyetli olanıdır (103) (Tablo 2.5)**.** Bununla birlikte, ferritin seviyesi kararsızdır ve iltihaplanma veya hepatoselüler hasar karşısında artmaktadır, bu da ferritin seviyelerinin yorumlanmasını sorunlu hale getirmektedir. Ferritin mRNA'sının transkripsiyonunun inflamasyon ile düzenlenmesine rağmen, ferritin proteininin sentezi hücresel demir içeriği ile düzenlenir (62). Bu nedenle, demir eksikliği olan bir hastada enflamasyon durumunda çok yüksek bir ferritin olabilir, ancak demir eksikliği olan bir hastada 100 ng / mL'den fazla ferritin olması nadirdir. "Normal" in alt sınırları klinik duruma bağlıdır. 15 ng/mL'lik bir düzey demir eksikliği için çok spesifik olmasına rağmen, yaşlı hastalarda veya inflamatuar durumlarında, ferritin 100 ng/dL'den büyük olana kadar demir eksikliği ekarte edilemez. Guyatt ve ark. (104) enflamasyon durumunda demir eksikliğinin olasılık oranının 40 ng / mL'lik bir ferritine kadar ve 70 ng / mL'ye kadar pozitif olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak, serum ferritini, hastanın demir durumu hakkında bilgi sağlama olasılığı en yüksek olan testtir. Elbette sonuçları yorumlarken hastanın yaşı ve klinik durumu dikkate alınmalıdır. Enflamasyon dışlanabiliyorsa, ferritin düzeyi demir depolarını doğru yansıtır. Düşük serum ferritin (laboratuvara bağlı olarak <15–25 ng/mL) ile birlikte düşük bir TSAT, demir eksikliği tanısını doğrular.

Eritrosit indeksleri, Demir eksikliğinde eritrositler yavaş yavaş mikrositik ve hipokromik hale gelerek değişecektir. Bunlar, serum demirindeki ve depo demirdeki değişikliklere kıyasla nispeten geç değişikliklerdir. Demir eksikliği anemisi klasik olarak

mikrositik anemidir, ancak bu bulgu sensitif veya spesifik değildir. MCV, şiddetli demir eksikliğinde düşüktür, ancak karaciğer hastalığı gibi bir durum söz konusu ise, bu eritrosit boyutundaki azalmayı baskılayabilir. MCV'de düşüş, demir eksikliğinin geç bulgusudur (105). Talasemi veya inflamasyon anemisi gibi demir eksikliği olmayan durumlarda MCV düşük olabileceğinden, demir eksikliğini teşhis veya tedavi etmede eritrosit indeksleri güvenilir değildir.

Retikülosit sayısı, genellikle modern hücre analizörleri tarafından tüm eritrositlerin yüzdesi olarak veya tercihen tam kanın mikrolitresi başına düşen mutlak sayılar olarak ifade edilir. Hücrelerin kemik iliğinden erken salınımı için uygun şekilde ayarlanmış retikülosit sayısı, normal ile karşılaştırıldığında etkili kemik iliği üretim hızının bir tahminini sağlamak için kullanılabilir (üretim indeksi 1 olarak ayarlanır). 2'den büyük bir üretim indeksi, demir eksikliği anemisi ile uyumlu değildir.

Çözünebilir transferrin reseptörü (*Solubl Transferrin Receptor*-sTfR), yeterince kullanılmayan bir laboratuvar ölçümüdür. Transferrin reseptörü (*Transferrin Receptor*-TfR) geninin ve demir metabolizmasında veya hem sentezinde yer alan diğer birkaç genin ekspresyonu, kısmen intrasellüler demir miktarı ile düzenlenir. TfR durumunda, demir varlığı, mesajın çevirisini bloke ederek TfR mRNA'yı destabilize eder. Demir yokluğunda, mRNA stabilize olur ve translasyonu etkin bir şekilde yukarı regüle eder. Sonuçta eritroid hücreler, yüzey TfR sayısını arttırır ve bu, TfR'nin plazma seviyelerine yansır. İnflamasyon veya demirden kısıtlı eritropoez durumunda, TfR düzeyi yükselmez ve TfR ölçümleri, düşük serum demiri ve düşük TSAT (inflamasyon anemisi) ile ilişkili gerçek demir eksikliği ve inflamatuar durumları ayırt etmede faydalı olur (106).

Retikülosit hemoglobin konsantrasyonu (CHr), hemoglobin sentezi için son demir mevcudiyetinin anlık görüntüsünü sağlar. Demir eksikliğinde CHr düşüktür. Bununla birlikte, inflamasyon dahil olmak üzere hemoglobin sentezi için bozulmuş demir mevcudiyeti veya eritropoietik uyarıcı ajanlarla tedavi edilen hastalarda sınırlı demir mevcudiyeti ile ilişkili bozukluklarda düşüktür. Demir mevcudiyeti çeşitli faktörlerden etkilenebileceğinden, CHr'nin kullanımı, şüpheli demir eksikliğinde kullanılmaktadır (101). Demir eksikliği için "altın standart" kemik iliği demir boyama olmasına rağmen, bu invaziv ve pahalı bir prosedürdür ve nadiren kullanılması gerekir.

2.1.8. Oral demir tedavisi

Biyoyararlılığı demirden yüksek bir diyet, demir eksikliğini tedavi etmeye yardımcı olabilir, ancak tek başına demir depolarını doldurması mümküm değildir. Demir açısından en zengin besin ettir. Demir tavalarla yemek pişirmek de diyetteki demiri artırabilir, ancak demir alım miktarı değişken olabilir (107). C vitamini çeşitli şekillerde emilime yardımcı olur (108). Birincisi, indirgen bir ajan olarak C vitamini, demirin daha çözünür demir formunda kalmasına yardımcı olur. İkincisi, demir ve C vitamini çözünür bir kompleks oluşturabilir. Kalsiyum ve lifin birlikte alımı, demir emilimini azaltabilir, ancak bu, C vitamini alarak üstesinden gelinebilir (109). Ayrıca, çay da güçlü bir demir emilim inhibitörüdür; tüketilmesi emilimi %90 oranında azaltabilir. Kahve ayrıca demir emilimini çayın yaptığı derecenin üçte ikisine kadar azaltır (110).

Oral demir uygulaması, stabil hastaları tedavi etmenin uygun, ucuz ve etkili bir yoludur. Piyasadaki sayısız preparat arasında en sık kullanılanı demir sülfattır; glukonat ve fumarat da etkili demir tuzlarıdır. Demir eksikliği olan yetişkinler için önerilen günlük doz 100 ila 200 mg elementer demir ve çocuklar için vücut ağırlığının kilogram başına 3 ila 6 mg sıvı preparattır; her iki grup için de takviye yiyecek olmadan bölünmüş dozlarda uygulanmalıdır.

Oral demir replasman tedavisine mantıklı bir yaklaşım, et içeren (vejetaryen değilse) bir yemekle birlikte alınan tek bir demir sülfatla başlamaktır. Çay ve kahveden uzak durmanın yanı sıra o öğünle birlikte 500 birim C vitamini almak da demir emilimine yardımcı olacaktır. Demir sülfat tolere edilmiyorsa, tablet başına daha az elementer demir içeren demir glukonat denenebilir. Retikülosit sayısı 1 hafta içinde yükselmeli ve tedavinin ikinci haftasında hemoglobin yükselmeye başlamalıdır. Hemoglobin bu zamana kadar yanıt vermemişse, hastanın oral demire yanıt vermesi olası değildir (111).

Demir depoları 50 ila 100 ng/dL hedef ferritin ile dolana kadar oral demire devam edilmelidir. Oral demirin gastrointestinal yan etkileri yaygındır ve hastaların %30 ila %50'sinde semptom bildirilmiştir (112). Oral demir alan hastalarda endoskopi sonuçları sıklıkla özofagus erozyonları ve gastrit gösterir (113). Hastalar oral demire yanıt vermediğinde, birkaç faktör göz önünde bulundurulmalıdır. Mide ağrısı ve kabızlığın yan etkileri uyumu engelleyebilir. Daha küçük bir doz demir almak ve hatta gün aşırı almak bu semptomları azaltabilir. AVMs gibi devam eden kanaması olan hastalarda demir kaybı, oral

demirin üstesinden gelinemeyecek kadar büyük olabilir. Cerrahi rezeksiyon veya inflamatuar bağırsak hastalığı gibi bağırsak sorunları da oral demir direncine yol açabilir. H. pylori enfeksiyonu ve çölyak hastalığı, demirin emiliminin bozulmasına neden olur. Demir eksikliği anemisi olan hastalarda düşük hepsidin seviyesi, etkili demir emilimini ve hemoglobin seviyesinin hızlı bir şekilde geri kazanılmasını sağlar; ancak demir depolarının dolması ve serum ferritin düzeyinin normal seviyeye gelmesi için 3-6 aylık tedavi gerektirir. Oral demir ile tedavi başarısız olursa, bunun nedeni tedavinin erken sonlandırılması, diyete uyulmaması veya hasta tarafından tedavinin kesilmesi veya tedaviye gerçekten yanıt vermeyen bir yanıt olabilir. İkinci durumda, H. pylori ile enfeksiyonun ortadan kaldırılması veya çölyak hastalığı olan hastalarda glütensiz diyet uygulanması gibi diğer spesifik tedaviler, demir emilim kapasitesini geri kazandırabilir ve bazılarında takviye ihtiyacını ortadan kaldırabilir (40). Hangi hastaların oral demir tedavisine yanıt verip vermeyeceğini tahmin etmek için kullanılabilecek bilinen hiçbir belirteç yoktur. Oral demir yükleme testi (60 mg oral demirin uygulandığı ve serum demir seviyelerinin 1 ila 2 saat sonra ölçüldüğü) kapsamlı bir şekilde doğrulanmadığı için nadiren kullanılmaktadır. Bir pilot çalışma, serum hepsidin düzeyinin ölçümünün, oral demire yanıt vermesi muhtemel (düşük hepsidin seviyeleri olanlar) ve muhtemel olmayanları (normal veya yüksek hepsidin seviyeleri olanlar) tespit etmeye yardımcı olabileceğini göstermiştir (114). Bununla birlikte, hepsidin testleri rutin olarak klinik kullanımda değildir. Oral demire erken yanıtın değerlendirilmesi, kronik hastalık anemisi olan hastalarda ve demir eksikliği anemisinin tedavisinde de yararlı olabilir. Romatolojik rahatsızlığı ve demir eksikliği anemisi olan hastalarda yapılan bir çalışma, retikülositlerin hemoglobin içeriğindeki (ve serum demir ve transferrin satürasyon düzeylerindeki) bir değişikliğin, 1 haftalık tedaviden sonra oral demir uygulanmasına verilen yanıtı öngörebileceğini göstermiştir.

2.1.9. İntravenöz demir tedavisi

Son birkaç yılda intravenöz demir endikasyonları hızla yaygınlaşmıştır (115). Oral demire yanıt vermeyen veya tolere edemeyen demir eksikliği olan her hastada parenteral demir kullanılmalıdır.

Bağırsak ameliyatı veya bariatrik prosedürler gibi bilinen emilim sorunları olan hastalar için tedavide intravenöz demir tercih edilmelidir. İnflamatuvar barsak hastalığı olanlarda, birkaç nedenden dolayı intravenöz demir tedavisi tercih edilmelidir. Birincisi, devam eden gastrointestinal kan kaybı olmasıdır. İkincisi, bu hastaların zaten birçok

gastrointestinal sorunu olması ve oral demire karşı düşük toleransın olmasıdır. Çalışmalar, intravenöz demirin oral demire göre hem daha iyi toleransını hem de etkinliğini göstermiştir (116). Üçüncüsü, oral demir gastrite yol açabilir ve bunun bağırsak hastalığını kötüleştirme ve mikrobiyomu değiştirme gibi olumsuz etkileri olabilir (117).

Yüksek molekül ağırlıklı demir dekstrana aşırı duyarlılık reaksiyon (anafilaksi dahil) olasılığı, geleneksel intravenöz demir uygulaması için endikasyonu sınırlandırmıştır. İntravenöz demir kullanımı demir emilim sorununu ortadan kaldırdığı için daha etkilidir ve hemoglobin seviyesini oral demire göre daha hızlı yükseltmektedir (118). Diğer bir avantaj, bazı hastalarda gereken toplam dozun (1000 mg'a kadar) tek bir infüzyonla sağlanabilmesidir (38).

İntravenöz demir tedavisinin maliyeti yüksektir, ancak hastane veya kliniklere gitme sayısını önemli ölçüde azaltmaktadır (119). Emilim bozukluğu ve genetik IRIDA (43) olan hastalar için intravenöz demir gerekebilir. Kalıtsal hemorajik telenjiektazili hastalarda olduğu gibi, hemoglobin seviyesinde hızlı bir artış gerektiğinde veya kronik kan kaybından kaynaklanan demir eksikliği anemisi oral demir kullanımıyla kontrol edilemediğinde intravenöz uygulama tercih edilmektedir. Aktif enflamatuar barsak hastalığı, intravenöz demir kullanımı için ortaya çıkan bir endikasyondur; oral demir hem etkisizdir hem de lokal inflamasyonu artırabilir (120).

İntravenöz demir, diyaliz ve eritropoez uyarıcı ajanlarla tedavi gören kronik böbrek hastalığı olanlarda anemi tedavisinde çok önemlidir. Demir desteğinin eklenmesi, diyaliz almayan kronik böbrek hastalığı olan bazı hastalarda bu ajanlara olan ihtiyacı ortadan kaldırabilir veya geciktirebilir (100). Eritropoez uyarıcı ajanlar ayrıca düşük riskli miyelodisplastik sendromlu hastalarda ve kemoterapi gören kanserli hastalarda kullanılır: bu koşullarda, demir takviyesi genellikle eşzamanlı demir eksikliği olan veya eritropoez uyarıcı maddelere yanıt vermeyen hastalarla sınırlıdır; intravenöz demir, yüksek hepsidin seviyeleri oral demir takviyesine dirençli bir durum yarattığında tercih edilir (100). Demiri eritropoez uyarıcı ajanların etkisini nasıl artırdığı belirsizdir. Bir hipotez, makrofajlarda artan demirin, eritropoezde kullanım için demirin mobilizasyonunu artıran demire duyarlı element-demir düzenleyici protein sistemi aracılığıyla ferroportinin aşırı ekspresyonuna yol açtığını öne sürmektedir (4).

Güvenliğe ilişkin veri eksikliği nedeniyle gebeliğin ilk üç ayında intravenöz demirden kaçınılmalıdır (121); hamileliğin sonraki dönemlerinde kullanıldığında kabul edilebilir bir yan etki profiline sahiptir (122).

Demir eksikliği ve kronik kalp yetmezliği olan hastalarda yapılan çok merkezli bir araştırma, intravenöz demir takviyesi kullanımının aneminin düzeltilmesinden bağımsız olarak fiziksel performansta ve yaşam kalitesinde iyileşmelere yol açtığını (123), daha yakın zamanlarda yapılan bir çalışma ise 1 yıllık tedavinin hastaneye yatış riskini azalttığını göstermiştir (124). Bununla birlikte, bu sonuçlar büyük ölçüde öznel değerlendirmeye dayandığından, kalp yetmezliği olan hastalara demir uygulamasının gerçek yararını değerlendirmek için daha büyük ve daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

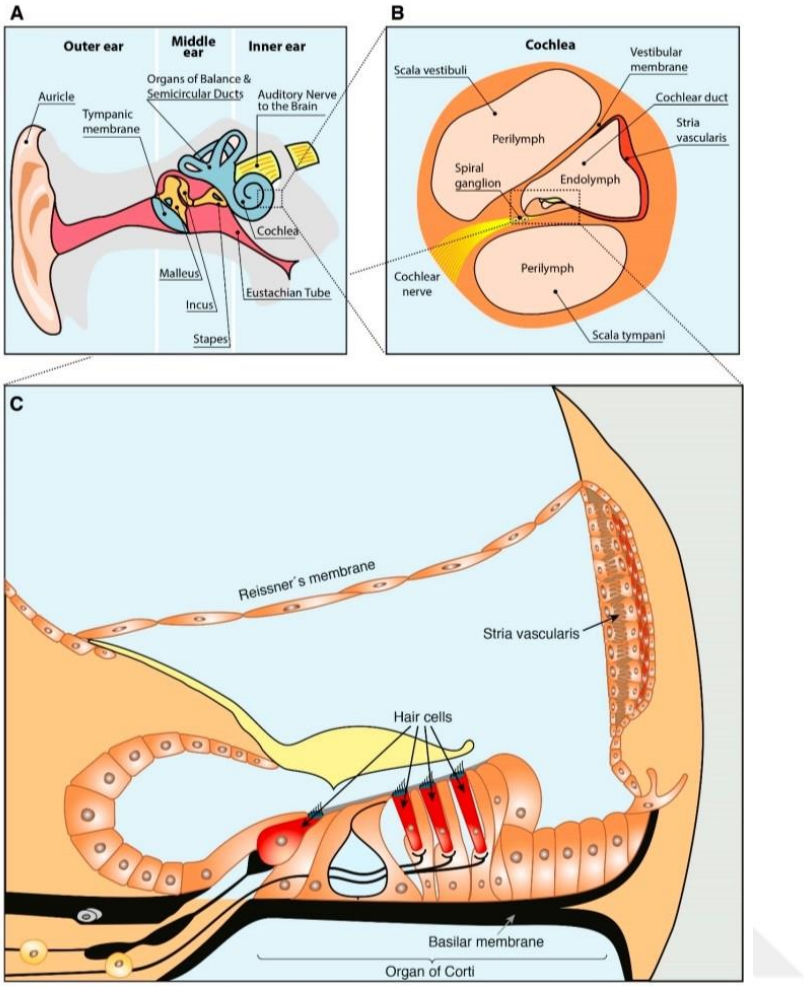
İntravenöz demirin en büyük dezavantajı infüzyon reaksiyonlarıdır (125). İntravenöz demir takviyesinin geçici yan etkileri mide bulantısı, kusma, kaşıntı, baş ağrısı ve kızarmayı içerir; miyalji, artralji ve sırt ve göğüs ağrısı, toplam doz uygulamasından sonra bile genellikle 48 saat içinde düzelir (126).

2.2. Kulak Anatomisi ve İşitme Kaybı

Kulak üç anatomik bölüme ayrılmıştır: dış, orta ve iç kulak. Kulağın iç kısmı, ses uyaranının mekanik transdüksiyonundan sorumlu olan kokleayı barındırır. Koklear duct, aşağıdakilerden oluşan üçgen prizma şeklinde (skala media) bir bölüme sahiptir:

(i) dış duvar, spiral ligament ve stria vaskülaris;
(ii) üst duvar, reissner zarı;
(iii) alt kısım, üzerinde korti organının desteklendiği baziler membran (127) (Şekil 2.2).

Korti organı, işitme reseptörü görevi gören ve onu beyne bağlayan spiral ganglion nöronları tarafından innerve edilen dış tüylü hücre (DTH) ve iç tüylü hücre (İTH) olmak üzere iki tip saçlı hücre içeren özel bir epiteldir (127,128).



Şekil 2.2. Kulak anatomisinin şematik çizimi. (A) Kulak anatomik bölmeleri. (B) Koklea anatomisi. (C) Koklear skala medianın yapısı (129,130).

İşitme kaybını sınıflandırmak için farklı kriterler vardır. İşitme kaybı şu şekilde sınıflandırılır:

i. İletim tipi işitme kaybı (İTİK), hasar orta veya dış kulakta meydana geldiğinde;
ii. Sensörinöral işitme kaybı (SNİK), hasar iç kulağı (genellikle koklea) veya işitsel sinir sistemini etkiliyorsa;
iii. Mikst tip işitme kaybı, her ikisinin bir kombinasyonu (131).

İşitme kaybının şiddetiyle ilgili olarak, Amerikan Konuşma-Dil ve İşitme Derneği (ASHA), işitme seviyesinin (dB HL) aralığına bağlı olarak farklı İK dereceleri belirler:

Clark işitme kaybı derecelendirmesi (132)

i. Normal işitme (-10-15 dB HL);
ii. Hafif derecede işitme kaybı (16-25 dB HL);

iii. Hafif-orta derecede işitme kaybı (26-40 dB HL);
iv. Orta derecede işitme kaybı (41-55 dB HL);
v. Orta-ileri derecede işitme kaybı (56-70 dB HL);
vi. İleri derecede işitme kaybı (71-90 dB HL);
vii. Çok ileri derecede işitme kaybı (91 dB HL'nin üzerinde)

İK mevcut tek işlev bozukluğuysa sendromik olmayabilir veya diğer organlardaki değişikliklerle ilişkili olduğunda sendromik olabilir.

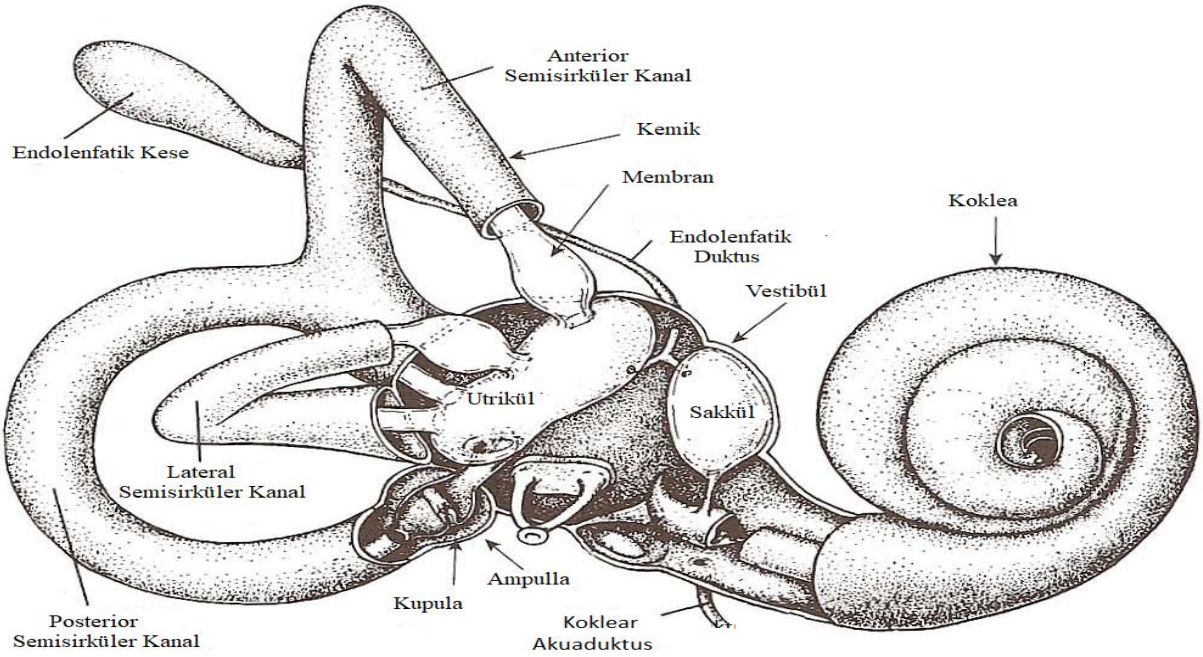
2.3. Vestibüler Sistem

2.3.1. Periferik vestibüler sistemin anatomi ve fizyolojisi

Periferik vestibüler sistem; periferik vestibüler apparatus, oküler sistem, postural kaslar, beyin sapı, serebellum ve korteks arasındaki iletişimi içeren karmaşık duyusal bir organizasyondur. İç kulaktaki yapılar, vestibüler aparatı oluşturur ve vücutta baş hareketini ve yerçekimi kuvvetini algılar. Bu bilgi beyindeki vestibüler merkezler tarafından işlenir ve vücudun hareket sırasında dengeyi, uygun uzaysal oryantasyonunu ve hareket sırasında görsel görüntülerin doğru işlenmesini sağlar (133).

İç kulak labirentleri

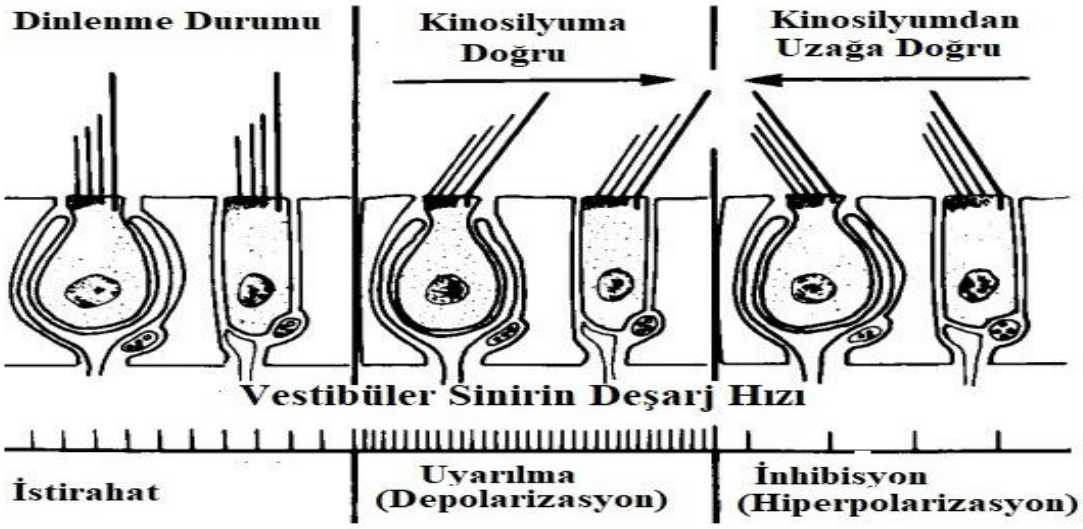
Periferik vestibüler sistem iç kulakta bulunur, kemik labirent ve membranöz labirentten oluşur. Bu sistem, temporal kemiğin petröz kısmındaki otik kapsülde bulunur. Kemik labirent, vestibül adı verilen oval kavite, koklea ve semisirküler kanallar (SSK)'dan oluşur. Koklea, içinde işitme reseptörü olan korti organını barındıran salyangoz şeklinde bir yapıdır. Kemik labirentin yapıları, perilenf olarak bilinen serebrospinal sıvıya benzer yapıda bir sıvı ile doludur (134). Bu sıvı perilenfatik kanal aracılığı ile komşu olan subaraknoid boşluğa boşaltılır (135). Membranöz labirent, sensöriyel (duyusal) epitelyum ve vestibüler aparatın yapılarını barındırır ve kemik labirent içindeki perilenfte asılı durumdadır. Endolenf, membranöz labirentin yapıları boyunca bulunur ve bileşim olarak hücre içi sıvıya benzer (134). Bu sıvı, koklear kanalın duvarındaki stria vaskülaris içindeki kılcal damarlar tarafından üretilir ve endolenfatik kese tarafından emilir (135). Vestibüler aparat 5 organdan oluşur: utrikül, sakkül ve lateral, superior, posterior semisirküler kanallar. Utrikül ve sakkül vestibülde bulunur. Semisirküler kanallar kemik semisürküler kanallar içinde bulunur (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Membranöz labirent ve kemik labirent (136).

Vestibüler sistem, maküla ve krista ampullaris olmak üzere iki tip duyusal nöroepitelyuma sahiptir. Her iki yapı da tüy hücreleri adı verilen çubuk şeklinde duyusal mekanoreseptörler içerir. Bu reseptör hücreler, bir nöroepitelyum membranına gömülüdür. Tüylü hücreler temel yapısında, tek bir büyük kinosilyum (*kinocilium*) ve apikal ucunda yaklaşık 70-100 stereosilyum (*stereocilium*) içerir. Stereosilyum, kinosilyuma en yakın olan en uzun ve kinosilyumdan en uzak olan en kısa stereosilyuma kadar giderek küçülen sıralar halinde düzenlenir. Kinosilyum gerçek bir tüy yapısını andırır, 9 + 2 mikrotübül yapısındadır ve motilitesi yoktur (137). Buna karşılık, stereosilyum aktinden zengin paralel flamanların üzeri myozinle kaplanmıştır. Daha kısa stereosilyum uçları bitişik daha uzun stereosilyum gövdesine ipliksi bağlantılar ile bağlantılıdır (138). Baş hareketi, stereosilyumun kinosilyuma doğru eğilmesiyle sonuçlandığında, ipliksi bağlantıların kayması, K+ akışıyla sonuçlanan transdüksiyon kanallarının mekanik olarak açılmasına neden olur. Bu, tüy hücresinin depolarizasyonu ile sonuçlanır ve tüy hücresinin tabanında bulunan Ca++ kanallarının açılmasını sağlar. Ca++ akışı, afferent vestibüler sinir lifleri ile sinapslarda nörotransmitter salınımını uyarır ve ateşleme hızlarını arttırır. Stereosilyumun kinosilyumdan uzağa doğru eğilmesi ipliksi bağlantıların gerilimini azaltır ve kanalın mekanik olarak kapanmasına neden olur. Bu, Ca++ kanallarını kapatan ve nörotransmitter

salınımını azaltan tüy hücrelerinin hiperpolarizasyonuna neden olarak (135), vestibüler sinir liflerinin ateşleme hızını azaltır (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Tüylü hücrelerde depolarizasyon ve hiperpolarizasyon (139).

Scarpa ganglionundan çıkan sekonder nöronlar, Tip I ve Tip II olmak üzere 2'ye ayrılırlar.

Tip I nöronlar: Kısa latanslı uyarılara cevap oluştururlar (1.0 msn), irregüler nöronlar ile temas eder, monosnaptik bağlantıları vardır, eksitatör özelliktedirler, başın ipsilateral yöne doğru çevrilmesi ile aktive olurlar.

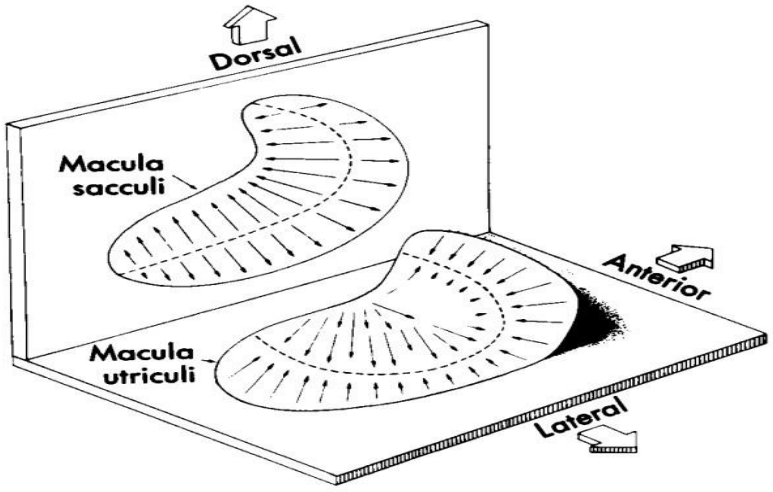
Tip II nöronlar: Uzun latanslı uyarılara cevap oluştururlar (2.5 msn), regüler nöronlar ile temas halindedir, multisnaptik bağlantılar yaparlar, başın ipsilateral yönde çevrilmesi ile inhibe olurlar, retiküler formasyon veya kontralateral Tip I'lerden uyarı alırlar, kontralateral uyarım Tip II nöronları stimule ederken, ipsilateral Tip I'leri inhibe ederler (140).

Otolit organlar

Vestibüler labirentin membranöz kısmında utrikül ve sakkül adında iki otolit organ bulunmaktadır. Utrikül ve sakkül, başın uzaydaki yönünü algılayan statik labirentin yapılarıdır. Linear ivmeye, yerçekimi kuvvetine ve başın yatay yön değiştirmesine tepki verirler. Her biri maküla adı verilen duyusal bir nöroepitelyum içerir. Utrikül makülası

horizontal düzlemdeki hareketi algılarken, sakkül makülası vertikal düzlemde hareketi algılar (138). Utrikül ve sakkül vestibulum içerisinde medial duvarda yerleşmişlerdir. Sakkül, vestibül medial duvarı sferik resesinde yer alır. Ön tarafta reuniens kanalıyla kokleaya, arkada endolenfatik kanal ile utrikülosakküler kanala açılır. Sakkül makülası ön kısımda bulunur. Utrikül, vestibül medial duvarında eliptik resesin posterosuperiorunda yerleşimlidir ve sakkülden daha geniştir (139). Makülanın içi, otolit veya otokonya adı verilen küçük kalsiyum karbonat parçacıkları ile gömülü jölemsi bir zar ile kaplanmıştır. Vestibüler reseptör tüy hücreleri bu otolitik zardan dışarı doğru uzanırlar. Otolitler endolenften daha yoğun oldukları için, yerçekimi, kafa sabitken tüy hücrelerinin stereosilyum yönünü değiştirebilir (134).

Periferik vestibüler sistemin simetri özelliği otolitik organlar için de geçerlidir ancak bu özellik SSK'lardan daha farklıdır. Maküladaki stereosilyum, striola adı verilen eğrisel bir çizgiye göre yönlendirilir (141). Striola makülayı ikiye böler. Striolanın her iki tarafındaki kinosilyumların pozisyonu, utrikül ve sakkülün kendi içerisindeki simetrisini oluşturur. Tüylü hücrelerin kinosilyumları ve stereosilyumları, utrikülde striolaya doğru (horizontal eksende) ve sakkülde strioladan uzağa doğru (vertikal eksende) konumlanmıştır. Tüylü hücrelerin farklı yönlerdeki bu dağılımı, başın eğilme derecesine bağlı olarak çeşitli tüy hücresi uyarım modellerinin oluşabileceği anlamına gelir. Hareket, bir grup tüylü hücreyi uyarırken başka bir grubu inhibe eder ve yine başka bir grup tüylü hücre reseptörleri üzerinde hiçbir etkisi olmaz (141). Bu karmaşık yanıt örüntüsü, başın konumuyla ilgili doğru bilgileri santral sinir sistemiyle ilişkilendirmede kritik öneme sahiptir (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Otolitlerin makülalarının oryantasyonu. Utriküler maküla horizontal düzlemde, sakküler maküla vertikal düzlemdedir (139).

Makülanın bir diğer önemli fizyolojik özelliği de adaptasyondur. Baş eğilme uyarısı birkaç saniyeden fazla kaldığında, tüy hücreleri ve depolarize membran potansiyeli normale dönmeye başlar. Bu durum, tüylü hücrelerinin daha fazla pozisyon değişikliğine yanıt vermesini sağlar (137).

Semisirküler kanallar (SSK)

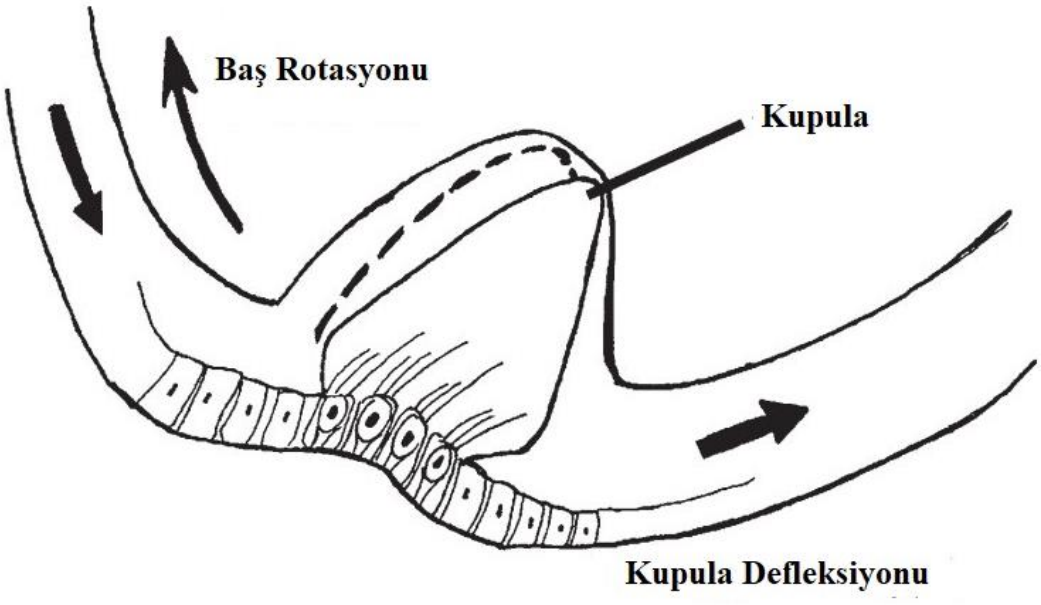
SSK, içerdikleri kemik SSK ile aynı temel yapıya sahiptir. Başın açısal ivmesini veya rotasyonunu algılayan ve birbirine dik açılarda yerleşmiş kinetik labirenti oluştururlar. Superior (anterior) ve posterior (inferior) kanallar sagital düzlemle 45 derecelik bir açıyla, lateral (horizontal) kanallar ise aksial düzlemle 30 derecelik bir açıyla hizalanır (142).

Aynı düzlemde yönlendirilmiş kontralateral semisirküler kanallar aşağıdaki gibi eşleştirilir:

Tablo 2.6. Semisirküler kanal çiftleri (143).

Sağ Superior	Sol Posterior
Sol Superior	Sağ Posterior
Sol Horizontal	Sağ Horizontal

Bu düzen, dönme ivmesinin 3 boyutlu bir vektör temsiline izin verir. Her kanal kendi özel düzlemindeki harekete duyarlıdır. Semisirküler kanallar utriküle açılır. Kanalların her birinin sonunda, duyusal nöroepitelyumu, krista ampullarisi içeren ampulla adı verilen bir genişleme vardır. Saçlı hücrelerin gömülü olduğu jelatinimsi bir madde olan kupula ile kaplıdır. Krista ampullaris histolojik olarak makülaya benzer. Farklı olarak kupula, makülanın jelatinimsi membranından daha kalındır ve otolit içermez (135). Ampulla, semisirküler kanalların her birinin sonundaki genişlemedir. Duyusal nöroepitelyumu, krista ampullaris'i içerir ve tüylü hücrelerin içine gömüldüğü jelatinimsi bir madde olan kupula ile kaplıdır. Rotasyonel akselerasyon, kupulayı hareket ettiren ve tüylü hücrelerin dönüş yönünün tersi yönünde eğilmesini sağlayan endolenf hareketine neden olur (137).



Şekil 2.6. Semisirküler kanalların ampullası.

Lateral kanallardaki tüylü hücrelerin kinosilyumları utriküle doğrudur ve superior ve posterior kanal tüylü hücrelerinin kinosilyumları kanala doğrudur. Rotasyonel hızlanma, kupulada yer değişimi yaparak endolenf hareketine neden olur ve bu da tüylü hücreleri rotasyonun tersi yönünde eğilmesini sağlar (138). Bu durum, iyon kanallarının açılmasına ve afferent liflerinin ateşlenmesini artıran tüylü hücrelerin depolarizasyonuna neden olur. Başın dönme hızı sabit olduğunda kupula dik konuma döner ve hücrenin membran potansiyeli normalleşir. Başın rotasyonel yavaşlaması, kupulanın baş hareketiyle aynı yönde yer değiştirmesine neden olur (138) (Şekil 2.6). Bu, tüylü hücrelerin iyon kanallarının kapanmasına ve hiperpolarize olmasına ve böylece afferent sinir ateşlemesinde bir azalmaya neden olur.

Vestibüler ganglion (Scarpa ganglionu)

Vestibüler ganglion, internal işitsel kanalın lateral kısmında yer alır (144). Krista ampullaris ve makülaların tüylü hücrelerinden afferent uyarılar alan 20.000'e yakın bipolar hücre gövdesinden oluşur. Vestibüler ganglion, bir isthmus ile birbirine bağlanan superior ve inferior bölüme ayrılır (141). Vestibüler ganglionun superior bölümünün periferik lifleri, superior ve lateral semisirküler kanalların krista ampullarisinde ve ayrıca utrikülün makülasında sonlanır. Sakkülün makülası ve posterior semisirküler kanalların krista ampullarisi, vestibüler ganglionun inferior kısmından periferal vestibüler dallar alır (141).

Vestibüler sinir

Vestibüler ganglionun superior ve inferior bölümlerinden gelen aksonlar birleşerek vestibüler siniri oluşturur. Koklear sinir ile birleşerek vestibülokoklear siniri oluşturur. Bu sinir fasiyal sinir, nervus intermedius ve labirent arter ile internal işitsel kanaldan geçerek petröz temporal kemikten posterior fossaya geçer (134). Sinir lifleri serebellopontin açıyı geçer ve pontomedüller kavşaktan beyin sapına girer. Bu noktada vestibüler sinir koklear sinirden ayrılır. Afferent vestibüler liflerin çoğu, ponstaki ipsilateral vestibüler nükleer komplekse projekte olur. Sinir liflerinin bir kısmı serebellumun flokülo-nodüler loba ve komşu vermian kortekse projekte olur (144).

Vestibüler sinir superior ve inferior olmak üzere ikiye ayrılır. Superior vestibüler sinir; utrikül makülası, lateral ve anterior SSK kristası ve sakkül makülasının küçük bir kısmından, inferior vestibüler sinir ise sakkül ve posterior kanal kristasından gelen inervasyonları alır (145).

Vestibüler afferent nöronlarda iki ateşleme şekli vardır. Bunlar düzenli ve düzensiz afferent ateşlemedir. Düzenli afferentler hızlı ve elektriksel uyarılar arasındaki değişkenliği azdır. Düzensiz afferentlerin dinlenme halinde ateşlemesi yoktur. Başın hareketiyle uyarılır ve elektriksel uyarılar arasındaki değişkenliği yüksektir. Vestibülooküler refleks (*vestibuloocular reflex* -VOR) oluşumunda düzenli afferentler önemli bir yere sahiptir. Düzensiz afferentler otolitler ve kanallar arasında vestibülospinal refleks (*vestibulospinal reflex*-VSR) oluşumunda önemlidir (134).

2.3.2. Santral vestibüler sistemin anatomi ve fizyolojisi

Vestibüler nükleer kompleks

Bu kompleks, vestibüler inputun pirimer işlemcisidir ve dört ana çekirdekten oluşur: medial, süperior, lateral ve inferior (141). Bu çekirdekler ayrıca sırasıyla Schwalbe, Bechterew, Deiter ve Descending olarak da bilinir (142). Dördüncü ventrikülün tabanının altında bulunurlar ve iki ana sütun halinde rostral medulladan kaudal ponsa kadar uzanırlar. Semisürküler kanallardan gelen lifler superior ve medial çekirdekte sonlanırken, otolit organlardan gelen liflerin çoğu lateral ve inferior çekirdeklerde sonlanırlar (145).

Medial vestibüler nukleus, en büyüğüdür ve medial kolonu oluşturur. Lateral kolon; superior, lateral ve inferior vestibüler çekirdeklerden oluşur (141). Medial vestibüler nukleus, lateral semisirküler kanalların krista ampullarisinden afferentleri alır. Yukarı doğru çıkan aksonal lifler, *medial longitudinal fasikulus* yoluyla ekstraoküler kasların motor çekirdeklerine giderek vestibüloküler reflekse aracılık eder. Bunun yanında kas tonusunu düzenlemek için, vestibülospinal traktusa vestibüler sinyalleri yönlendirir (147).

Süperior vestibüler nükleus, hem süperior hem de posterior semisirküler kanalların krista ampullarisinden vestibüler afferent input alır. Medial vestibüler çekirdek gibi, vestibüloküler refleksi koordine etmek için medial longitudinal fasikulus yoluyla ekstraoküler kaslara yukarı doğru çıkan efferent lifler gönderir (142).

Lateral vestibüler nukleus, tüm vestibüler nukleusların en büyük hücre gövdelerini içerir. Krista ampullaris, maküla ve vestibüloserebellumdan afferent input alır. Bu nukleustan gelen efferent projeksiyonlar, ipsilateral spinal kordda lateral vestibüler yol oluşturur. Bu yol, postür ve dengeyi korumak için gövde kaslarındaki ve uzuvların proksimal ekstansörlerindeki refleksif tonusu koordine ederek vestibüler spinal reflekste işlev görür (142).

İnferior vestibüler nukleus, hem utrikül hem de sakkül makülalarından afferent bilgi alır. Bu nukleusun diğer üç vestibüler nukleusa ve serebelluma giden projeksiyonları vardır (142).

Vestibüloserebellum

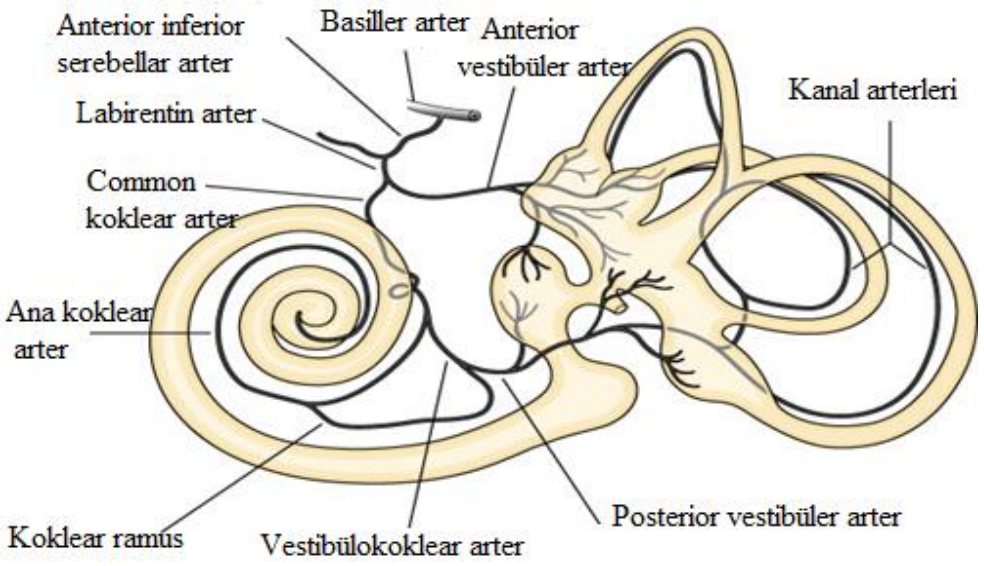
Serebellumun vestibüler sistemdeki rolü, adaptif bir işlemci olarak işlev görmesidir. Vestibüler performansı denetler ve gerektiğinde inhibitör input yoluyla vestibüler inputu yeniden düzenler (134). "Vestibuloserebellum", flocculonoduler lob ve vermian korteksten oluşur. İpsilateral serebellum, bilateral vestibüler nukleuslara efferent bilgi gönderebilir. İpsilateral vestibüler nukleusa ve ipsilateral fastigial nukleusa doğrudan giden projeksiyon lifleri vardır. Fastigial nükleustan gelen aksonlar, juxarestiform body aracılığıyla kontralateral vestibüler nükleusa projekte olur (144).

Serebellar flocculus, vestibülooküler refleks kazanımını belirler. Serebellar nodulus, vestibülooküler refleksin süresini belirler ve ayrıca maküladan afferent aktivitenin işlemlenmesinde rol oynar (134). Anterior süperior vermis, aksial kaslardan gelen vestibüler

sinyalleri ve proprioseptif inputu kodlayarak vestibulospinal refleksin düzenlenmesinde rol oynar.

2.3.3. Vestibüler sistemin beslenmesi

Labirentin arter, periferik vestibüler sistemi besler (Şekil 2.7). Labirentin arter değişken bir kökene sahiptir. Çoğu zaman AICA bir dalıdır, ancak bazen de basiller arterin doğrudan bir dalıdır. Labirentin arter iç kulağa girdikten sonra anterior vestibüler arter ve ortak (*common*) koklear arter olarak ikiye ayrılır. Anterior vestibüler arter vestibüler siniri, utrikülün çoğunu ve lateral ve anterior SSK'ların ampullalarını besler. Ortak koklear arter, ana(*main*) koklear artere ve vestibulokoklear artere ayrılır. Ana koklear arter, kokleayı besler. Vestibulokoklear arter kokleanın bir kısmını, posterior SSK ampullasını ve sakkülün alt kısmını besler (148). Labirentin arterin kollateral anastomoz ağı yoktur ve iskemiye oldukça duyarlıdır (149).



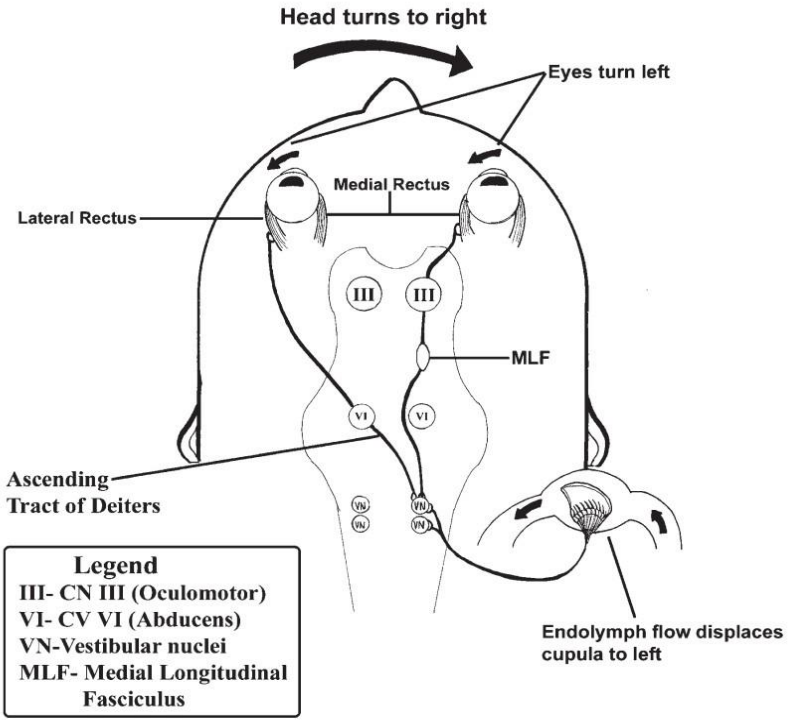
Şekil 2.7. İç kulağın arteriyel beslenmesi (148).

2.3.4. Vestibüler refleksler

Vestibülooküler refleks (Vestibuloocular reflex-VOR)

Vestibulooküler refleks geleneksel olarak, baş hareketine eşit büyüklükte ancak zıt yönde bir göz hareketi üreten, böylece uzayda sabit göz oryantasyonunu koruyan bakış

stabilize edici sistemler olarak düşünülmüştür (139). Semisirküler kanallardan vestibüler nukleusa ve daha sonra ekstraoküler kaslara giden üç nöronlu bir refleks arkını içerir ve böylece baş dönmesinin tersi yönde konjuge göz hareketine neden olur (150). Genellikle eksitatör impulslar, kontralateral medial longitudinal fasikulus (MLF), inhibitör impulslar ise ipsilateral MLF aracılığı ile taşınır (151,152). Örneğin, baş sağa doğru döndüğünde, semisirküler kanalların ampullasındaki endolenf akışı kupulayı sola doğru eğerek sağda tüylü hücrelerin depolarizasyonuna ve solda tüylü hücrelerin hiperpolarizasyonuna neden olur. Bu, sağ vestibüler sinirin afferent liflerinde ateşleme frekansında bir artışa neden olur ve impulslar ipsilateral superior vestibüler nukleus, medial vestibüler nukleusa ve serebelluma gönderilir. Eksitatör impulslar medial longitudinal fasikulusta sağ okülomotor nukleusa ve Deiters traktusu sol abdusens nukleusa iletilir (134). Bu, ipsilateral medial rektus ve kontralateral lateral rektus kasılması ile sonuçlanır ve gözler sola doğru hareket eder (şekil 2.8).



Şekil 2.8. Vestibulooküler refleks (133).

Baş hareketinin geniş olduğu durumlarda göz yavaşça karşı tarafa doğru hareket ederken ani bir hareketle diğer tarafa yani başın çevrildiği yöne doğru döner. Göz hareketinin bu hızlı fazını retiküler formasyon sağlar ve bu yavaş ve hızlı fazdan oluşan göz hareketine

nistagmus adı verilir. Klinik olarak nistagmusun yönü hızlı fazın yönüne göre sağa vuran ya da sola vuran nistagmus şeklinde tanımlanır (151,152).

Vestibülospinal refleks (Vestibulospinal reflex-VSR)

Bu refleks, yerçekimine göre başın hareketi ve başın oryantasyonu ile ilgili bilgileri labirentten alır ve yerçekimine karşı durmamızı sağlayan ekstansör grup kaslara (boyun, gövde, ekstremite ekstansörleri) iletir. Refleksin fizyolojik fonksiyonu, düşmeyi önlemek (yerçekimi kuvvetine aktif kas kuvveti karşı koymadığında olacağı gibi), yerçekimine karşı gerekli baş ve vücut oryantasyonunu devam ettirmek ve baş veya gövdenin maruz kaldığı hareketinden sonra gerekli vücut oryantasyonunu geri kazanmaktır. Semisirküler kanallardan ve otolitlerden gelen bilgiler, spinal korddaki motor nöronlara üç ana yoldan ulaşır: (1) *lateral vestibulospinal traktus* (LVST), (2) *medial vestibulospinal traktus* (MVST), and (3) *retikulospinal traktus* (153). Vestibüler inputların çoğu spinal korda iki vestibulospinal yoldan ulaşır. MVST; medial, lateral ve aşağı inen vestibüler nukleuslardan oluşur ve medial longitudinal fasikulusta (MLF) bilateral olarak aşağı iner. Birçok MVST nöronu, servikal spinal korda boyun segmentlerine ve/veya ekstraoküler nukleuslara uzanan dallara sahiptir (154). Bu refleksin kesin yolakları henüz bilinmemektedir (134). Semisirküler kanallardan gelen kısa latanslı vestibulokollik reflekslerin esas olarak MVST ile sağlanmış olduğu düşünülmektedir. Bu yolaktaki nöronlar ayrıca göz pozisyonu ve hızı ile ilgili bilgileri servikal spinal korda iletir, bu yüzden MVST' nin bakış stabilizasyonunda önemli olan gözlerin ve boynun koordineli hareketinde yer aldığı düşünülmektedir. LVST, lateral vestibüler nukleustan başlar ve spinal kordun ventral funiculusunda ipsilateral olarak aşağı iner. Otolit aracılı postural refleksler esas olarak LVST tarafından kontrol edilir. Bu yolaktaki nöronların aksonları çoklu kollaterallere sahiptir ve servikal, torasik veya lomber kordda sonlanabilir (139).

2.4. Vestibüler Sistemi Değerlendirme Testleri

2.4.1. Video baş itme testi (Video head impulse test-vHIT)

Head Impulse test (HIT), her semisirküler kanalın ayrı ayrı VOR kazancını değerlendiren bir test olarak ilk defa Curthoys ve Halmagyi tarafından 1988 yılında tarif edilmiştir (155). HIT, orta derecede duyarlılığa (*sensitivity*) (%35-45) ve yüksek özgüllülüğe (*specifity*) (%90) sahiptir. Bu duyarlılığı artırmak için, başın hareketi sırasında refleks göz

hareketlerini takip edebilen bir video sistem ortaya atılmıştır (156). 2005 yılında, Ulmer ve Chays, vHIT testini yüksek frekans video kamera kullanarak geliştirmişlerdir (155). VHIT, fizyolojik frekanslarda ayrı ayrı 6 semisirküler kanaldaki VOR kazancını enstrümental olarak değerlendirmeyi sağlar (156).

Krista ampullaris, açısal VOR reseptörüdür ve tip I ve tip II saç hücrelerinden oluşur. Tip I, crista ampullaris'in merkezinde, tip II ise periferinde yer alır. Tip I saç hücreleri esas olarak yüksek frekanslı, yüksek ivmeli kafa hareketini kodlayan düzensiz afferentlere bağlıdır. Tip II hücreler ise esas olarak düşük frekanslı, düşük ivmeli kafa hareketini kodlayan düzenli hücrelere bağlıdır (155).

Baş hareketinin hızı, retinadaki görüntüyü stabilize etmek için hangi sistemin bu işi üstleneceğini belirler. Düşük frekanslı baş hareketinde (0,001 Hz), görme sistemi; orta frekanslı baş hareketinde, görme ve vestibüler sistem birlikte bu görevi üstlenir. Ancak test karanlık bir odada ve orta frekansta baş hareketi ile yapılıyorsa burada görüntüyü stabilize etmek sadece vestibüler sistem kontrolünde gerçekleşir. Yüksek frekanslı baş hareketinde (5 Hz) retina görüntü stabilitesi sadece vestibüler kontrol altındadır ve karanlığa gerek yoktur.

VOR, başın hareketi sırasında, gözün başın hareketinin aksi yönünde hareketi ile görüntüyü retinada sabitleyen ve böylece görüntünün görme alanının merkezinde tutabilmesini sağlayan bir reflekstir. VOR kazancı; telafi edici göz hızının yavaş fazının, baş hareket hızına oranıdır (157). Bu fonksiyonu semisirküler kanalların ampullaları (kanal-oküler refleks) ve otolit organlar (otolit-oküler refleks) ile göz kasları arasındaki refleks arkları sağlamaktadır (158). Sağlıklı insanlarda başın dönme hızının gözlerin hareket hızına oranı yaklaşık olarak 1,0'dir. Alt sınırın 0,79, üst sınırın 1,2 olması sağlıklı bireylerde normal olarak kabul edilir. Lateral kanallar için 0,8, sol anterior-sağ posterior (*Left Anterior-Right Posterior*-LARP), sağ anterior-sol posterior (RALP) için 0,7'nin altında olması o kanalda unilateral zayıflık olduğu düşünülür (159). Başın her ani hareketinde sağlıklı bir bireyin gözlerinin verdiği tepki, başın dönüşünü telafi edecek ve bakış sabit hedef üzerinde sabitlenecektir ancak vestibüler fonksiyonu bozuk bir hastanın gözleri baş ile birlikte hareket edecektir, böylece hasta her baş hareketinin sonunda, bakışını sabit hedefe kilitlemek için catch-up(düzeltici) sakkad yapmak zorunda kalacaktır. Bu catch-up sakkad, kanal parezisinin klinik bir işaretidir (158). Unilateral vestibüler kaybı olan hastalarda bu kazanç, başın etkilenen tarafa çevrilmesi sırasında azalacak (0,7'den az) ve böylece yavaş faz başın dönüşünü telafi edemeyecektir. Etkilenen tarafa baş çevrildiğinde catch-up sakkad yapacak

ve böylece vestibüler kayıp olan taraf belirlenmiş olacaktır (158). Covert sakkadlar baş hareketi sırasında olurken, overt sakkadlar baş hareketinin sonunda gerçekleşir. vHIT, baş savrulması ile gaze deviasyonu arasındaki hız oranını hesaplayarak doğrudan VOR kazancını ölçer. Hasta gözlerini hedefte tutamazsa, o zaman vestibüler sistem, bakışı stabilize etmek, osilopsiyi azaltmak, görsel performansı iyileştirmek ve gözleri hedefe getirmek için bir ilk catch-up sakkad oluşturur (160). Bu, dinamik kompanzasyonun bir parçası olduğu düşünülen covert sakkaddır (160,161). Bu, baş-göz hareketi arasındaki farkı tahmin etmek için gereken süre ile sakkad başlama süresi kısaldığında gerçekleşir. Ancak gözler hedefe ulaşmakta başarısız olursa ve baş-göz pozisyonları arasındaki süre uzarsa, o zaman gözleri hedefe getirmek için ikincil catch-up sakkadlar oluşturulacaktır ve bu da overt sakkaddır ve vestibüler bozukluğun belirtisidir (160).

Kalorik test, iki tarafı karşılaştırarak vestibüler fonksiyonun kalitatif ve kantitatif değerlendirmesini sağlar. Düşük frekansta vestibüler fonksiyonu ölçer ve bozukluğun statik mi yoksa aktif iyileşme durumunda mı olduğunu ayırt edemez. Kalorik testi, retinadaki görüntüyü stabilize etmek için vestibüler sistemin görsel stabiliteyi devralmasına izin veren karanlık bir odada gerçekleştirilir. Kalorik testin dezavantajı zaman alıcı, bulantı ve baş dönmesi semptomları nedeniyle hastalar için rahatsız edici olması, enfekte kulak akıntısında uygulanamıyor olması ve vestibüler nörit inferior vestibüler siniri etkiliyorsa vestibüler disfonksiyonu tespit edemiyor olmasıdır (162). vHIT fizyolojik hızlı bir testtir, mide bulantısına veya baş dönmesine neden olmaz, her SSK yanıtını inceler, böylece karanlık odaya gerek kalmadan tek veya çok kanallı bir patolojiyi tespit eder (163,164).

Matino-Soler ve ark. 212 sağlıklı denek üzerinde vHIT kullanarak yaş, baş hızı, cinsiyet ve uyaran yönünün horizontal VOR kazancı üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Horizontal VOR kazancı 71 yaşına kadar sabit olduğunu, 71 ile 91 yaş arasındaki artan yaşla birlikte, vHIT'te daha düşük VOR kazancı elde edildiğini, 91 yaş ve üzerinde, kazancın önemli ölçüde azaldığını bulmuşlardır (165). Bu durum, presbivestibulis olarak adlandırılabilecek olan, yaşla birlikte ortaya çıkan saç hücrelerinin ve vestibüler sinir liflerinin kaybı ile açıklanmaktadır (166).

Kazanç asimetrisi genellikle mutlak veya nispi fark olarak hesaplanır (167,168) ve kalorik testin aksine normalizasyon gerekli değildir. Monoküler sağ göz vHIT sistemi kullanılarak kayıt yapılırken, sol lateral SSK için kazançlar sağ lateral SSK için olanlardan yaklaşık 0,09 daha yüksektir (169), yani adduksiyon yapan gözden (sol SKK impulsu

sırasında) elde edilen kazanç, abduksiyon yapan gözden (sağ SKK impulsu sırasında) elde edilen kazançtan daha yüksektir. Bu farkın abdusens internöronlarının ateşleme özelliğinden ve medial rektusun daha yüksek aktif kuvvetinden kaynaklandığı düşünülmektedir (170). Eksitatör sinyalleri disinaptik bir yol aracılığıyla ipsilateral medial rektusa ileten Deiters'ın çıkan (asending) yolu da aynı derecede önemlidir (171).

2.4.2. Videonistagmografi (Videonystagmography-VNG)

Vestibüler fonksiyon testi, vestibüler refleks aktivitesinin objektif ölçümüne dayanır. Vestibüler anormalliğin mevcut olup olmadığını ve varsa, santral veya periferik vestibüler sistemden kaynaklı olup olmadığını değerlendirmeyi sağlar. VNG için pupil izleme algoritmaları klinik kullanıma hazır hale gelmeden önce, göz hareketlerini izlemek için tercih edilen teknik elektronistagmografi (*Electronystagmograph*-ENG) idi. ENG, korneoretinal potansiyeli ölçmek için göz çevresine yerleştirilen elektrotların kullanımını içerir. Pozitif yüklü kornea ve negatif yüklü retina arasındaki farktan kaynaklanan korneoretinal potansiyeldeki voltaj değişiklikleri büyütülür ve ardından ortaya çıkan izleme içinde yakalanır. VNG özel gözlük veya maskelerde kızılötesi sensörler kullanarak göz hareketlerini kaydetme ilkesine dayanan bilgisayarlı bir sistemdir. Bilgisayar yazılımı, bir video monitöründe sunulabilen ve kaydedilebilen göz hareketlerini ölçer ve analiz eder (172).

ENG, görsel veya kalorik uyaranla göz hareketlerinin kaydedilerek VOR yollarının fonksiyonel açıdan incelenmesi esasına dayanan bir testtir. Hastada mevcut nistagmusun nitelik ve nicelik açısından değerlendirilebilmesi, gözler görsel fiksasyon varken veya yokken testin yapılabilmesi, açık veya kapalı iken test yapılmasına imkan tanıması (sadece ENG için geçerlidir), lezyon yerinin ve tarafının saptanmasına dair bilgi verebilmesi, kalorik testte her iki tarafın ayrı ayrı test edilebilmesi ve özellikle bilgisayarlı sistemlerde dökümentasyon ve kullanım kolaylığı gibi avantajları söz konusudur (173). ENG'nin, bazı dezavantajlar vardır (174). Yaklaşık 40° horizontal ve vertikal olarak göz konumunu dolaylı olarak ölçmek için kullanılan kornea-retina potansiyeli kişiden kişiye değişir ya da hiç olmayabilir. İzleme kalitesi kornea-retina potansiyelinin yoğunluğuna bağlıdır; yanıp sönme veya elektromiyografik etkileşim, vertikal göz hareketi kayıtlarını bozabilir; ve ENG torsiyonel göz hareketlerini ölçmez veya kaydetmez (174,175,176,177,178). ENG, 5°'den küçük göz hareketleri için güvenilir şekilde kullanılmayabilir (179). Pozisyonel nistagmus ve torsiyonel bileşen kaydedilmediği için, benign paroksismal pozisyonel vertigo (BPPV)

vakalarında Dix-Hallpike testinin bulgularını yeterince yorumlamak ENG'de mümkün değildir, ve vertikal bileşenin kaydedilmesi, yanıp sönme nedeniyle artefaktlara neden olur ve kayıt alınamaz (176,177,180).

VNG, elektrot kullanılmayan bilgisayarlı bir yöntemdir (172). Işık geçirmez dürbün lenslerine takılan video kameralar, gözler açıkken ve karanlıkta vertikal, horizontal ve torsiyonel göz hareketlerini doğrudan gözlemlemeyi ve kaydetmeyi mümkün kılar. VNG, pupil merkezinden hareketleri ölçmek için dijital görüntü işlemleme kullanır; horizontal ve vertikal nistagmusun yavaş bileşen hızını ölçmek de mümkündür (172,181). Başa göre kamera hareketleri göz hareketlerini kaydetme artefaktlarına yol açacağından, VNG gözlükleri hastanın başının üzerine sıkıca yerleştirilmelidir (182); bir milimetre öteleme yaklaşık 5°'lik bir hataya neden olur (179). VNG, yaklaşık 0,1°'lik bir çözünürlükle göz konumunu horizontal olarak yaklaşık 30° ve vertikal olarak yaklaşık 20° üzerinde değerlendirir; laboratuvar koşullarında 0,5°'lik göz hareketlerini algılayabilir. Vertikal ve horizontal kanallar VNG'de benzer bir çözünürlüğe sahiptir (176,177). VNG ile torsiyonel göz hareketleri görselleştirilir ancak ölçmek mümkün değildir (176,177,183). VNG'nin ana avantajlarından biri, göz hareketlerinin tam yönünü görselleştirmek ve kaydetmektir. VNG, pozisyonel nistagmusun değerlendirilmesinde ve özellikle en yaygın vestibüler hastalıklardan biri olan BPPV'nin teşhisinde faydalıdır (172,176,177,180). Dix-Hallpike testindeki nistagmus, düşük amplitüdlü, kısa süreli olabilir ve görsel gözlemle her zaman tanımlanamaz veya karakterize edilemez (172). BPPV'de terapötik manevralar sırasında göz hareketlerinin teşhisi ve kaydedilmesi için VNG yararlıdır (184).

Görsel bir uyaranla oluşturulan göz hareketlerinin nitelik ve nicelik olarak incelenmesi VOR'un değerlendirilmesi esasına dayanmaktadır. Bu kaydetme mekanizmasında bireyin gözleri kızıl ötesi bir ışıkla aydınlatılmaktadır. Bu testler esnasında meydana gelen nistagmuslar için horizontal eksende nistagmusun yavaş faz yönü (sağ/sol), vertikal eksende nistagmusun yavaş faz yönü (yukarı/aşağı) kaydedilir (174,179,185).

ENG/VNG testlerinin tercih edilen yapılış sırası okülomotor testler, dinamik (Dix-Hallpike manevrası) ve statik pozisyonel testlerve ardından kalorik testler şeklindedir (186).

Gaze testi

Belirli açılardaki pozisyonlarda gözün fiksasyon yapamaması ve nistagmus oluşması ile karekterizedir. Gaze nistagmusunda, test sırasında gözler orbita içinde belirli bir açıya getirildiğinde orbita içindeki merkez noktaya döner (yavaş faz). Bunu hedefi fovea üzerinde aynı noktada tutmayı amaçlayan düzeltici sakkadik bir hareket takip eder. Gaze nistagmusu merkezi sinir sistemini etkileyen ilaç kullanımında, beyin sapı veya serebellar patolojilerde, göz kaslarına ait patolojilerde, göz kaslarına ait patolojilerde ve konjenital nistagmusta ortaya çıkabilir. Gaze nistagmusunun altında yatan fizyopatolojik mekanizma, gözü eksentrik pozisyonda tutarken gereken elastik güçlere karşı koyacak nöral ateşleme sisteminin yukarda bahsedilen durumlarda ortadan kalkmasıdır ve pursuit-optokinetik sistemlerin fonksiyonu ile ilişkilidir (186).

Sakkad testi

Sakkadik göz hareketleri hızlı göz hareketleri olup, görme alanı içinde olan nesneleri fovea üzerinde sabit tutmayı amaçlar. Latansı 200msn kadar kısa olup ivmelenmeside yüksektir. Bu nedenle sakkadik göz hareketi esnasında görme netliği bozulur. Sakkadik göz hareketleri oksipitoparietal korteks, frontal lob, bazal gangliyonlar, superior kollikulus, serebellum ve beyinsapı tarafından kontrol edilir. Sakkadik hareketler oluşumları açısından istemli ve refleks sakkadlar olarak ikiye ayrılırlar (187).

Tracking testi (pursuit testi)

Pursuit göz hareketi sakkadik testte olduğu gibi hareket halindeki cisimleri fovea üzerinde sabit tutmaya yarayan hareketlerdir. Hastanın ışık barı üzerinde sağdan sola ve soldan sağahastaya göre açısı önceden saptanan iki nokta arasında düz bir şekilde hareket eden LED'i göz hareketleri ile takip etmesi esasına dayanır. Pursuit göz hareketlerini kontrol eden santral yollar sakkadik göz hareketlerini kontrol eden merkezlerle aynıdır (186).

Pursuit testinin en sık kullanılan tipi tracking testidir. Dik pozisyonda otururken hastadan kendisine 1 metre mesafede saniyede 31° lik bir hız ve 0.35 Hz frekansta iki nokta arasında hareket eden ışığı takip etmesi istenir. Kayıt en az 5 siklus üzerinde yapılır. Normal bireyler saniyede 40° lik bir hız ve 0.3 Hz'lik bir frekans ile hareket eden ışığı takip edebilirler. İdeal olarak uyaranın hızı 20-40°/sn ve frekansı 0.5 Hz ve daha düşüğüne

ayarlanır. Analiz, sakkadik hareketten arındırılmış eğri üzerinde gain (kazanç), faz ve akselerasyon kriterleri açısından yapılır (187).

Faz, hedef ile göz pozisyonu arasındaki zamansal ilişkiyi ifade eder. Normal bireyler ışığı 0° faz farkı ile takip edebilirler. Kazanç ve faz parametreleri her iki gözde asimetrik olarak elde edilebilir. Bu durum akut parietal veya frontal lobu tutan durumlarda veya şiddetli spontan nistagmus durumlarında görülür (188).

Optokinetik test

Optokinetik nistagmus görme alanının en az %90'nını dolduran ve hareket eden cisimlerin takibi ile ortaya çıkan ve bu cisimleri fovea üzerinde sabit tutmayı amaçlayan göz hareketleridir. Bu şekildeki bir göz hareketi aralarda meydana gelen ve gözü tekrar merkeze almayı amaçlayan bir sakkad hareketi ile kesintiye uğrar. Optokinetik nistagmus ve pursuit göz hareketleri aynı kortikal ve beyinsapı yolları tarafından kontrol edilir. Optokinetik nistagmus hem foveal hem ekstrafoveal görmeyi içerdiğinden sensivitesi, sadece foveal görmeyi kullanan pursuit testine göre daha düşüktür. Buna karşın dikkat ve ilaç kullanımından daha az etkilendiğinden daha özgündür. Optokinetik nistagmusda kazanç parametresinin her iki gözde simetrik olarak düşmesi görmeyi etkileyen hastalıklarda, spontan ve konjenital nistagmusda görülür. Her iki gözde optokinetik nistagmus kazancının farklı olarak elde edilmesi oksipitoparietal lezyonlarda ortaya çıkar (186).

Spontan nistagmus testi

Hasta anatomik pozisyonda otururken ve tam karşıya bakarken tam karanlık şartlar sağlanarak kaydedilen nistagmusa spontan nistagmus denir. Vestibüler sistem kaynaklı nistagmusların yavaş ve hızlı olmak üzere iki fazı vardır. Yavaş faz patolojiye bağlı olarak meydana gelirken, hızlı faz bir düzeltici hareket olarak ortaya çıkar. Spontan nistagmus, yavaş faz hızı 5°/sn'den fazla olduğu zaman klinik önem arzeder. Periferik vestibüler sistemden kaynaklı spontan nistagmus horizonto-rotatuar plandadır. Merkezi sinir sistemine ait lezyonlarda görülen spontan nistagmus sadece horizontal, sadece vertikal, sadece rotatuar veya miks yönde olabilir. Fiksasyonla şiddetinde değişiklik göstermez (186).

Pozisyonel testler

Baş veya baş-gövdenin aktif olarak hareketinden kaynaklanan nistagmuslar positioning nistagmus adını alır. Buna karşın pozisyonel nistagmusta baş veya baş-gövde pozisyon değiştikten sonra yeni gelinen pozisyonun yarattığı yerçekiminin etkisi söz konusudur. Pozisyonel nistagmus baş veya baş-gövde yeni getirilen pozisyonda tutulduğu sürece devam ederken positioning nistagmus bir dakikadan fazla sürmez. Pozisyonel testler bu açıdan dinamik ve sitatik pozisyonel testler başlığı altında incelenir.

Dinamik pozisyonel test; positioning nistagmusu ve onun görüldüğü BPPV'yi teşhis etmeye yöneliktir. Dinamik pozisyonel test posterior semisirküler kanal ve anterior semisirküler kanal BPPV'sini teşhis etmeye yönelik olarak kullanılan Dix Hallpike testi ile horizontal semisirküler kanal BPPV'sini saptamaya yönelik olarak kullanılan Supin Roll testi olmak üzere ikiye ayrılır (189). Dix Hallpike manevrasında hasta muayene masasına oturtulur. Baş sagital planda 45° açı yapacak şekilde bir yöne çevrilir. Takiben hasta aniden muayene masası üzerinde yatırılarak başı masanın üzerinden aşağıya sarkacak duruma getirilir. Bu esnada başın halen bir yöne çevrik pozisyonunu korumak önemlidir. Nistagmus varsa nistagmus sona erene kadar, yoksa en az 20 saniye beklenir ve takiben muayene masası üzerinde oturur pozisyona tekrar getirilir. Bu kalkma hareketi esnasında başın bir yöne çevrili pozisyonu korunmalıdır. Eğer baş sarkık iken nistagmus gözlenmiş ise oturur pozisyona geldiğinde nistagmusun yön değiştirip değiştirmediğigözlenmelidir. Aynı işlem diğer yöne doğru baş çevrilerek tekrarlanır. Posterior BPPV'sinde görülen nistagmusun özellikleri şunlardır: Nistagmus, baş patolojinin olduğu tarafa doğru sarkık pozisyona getirildiğinde ortaya çıkar. Rotasyonel veya torsiyonel nistagmus 5-15 saniye gibi bir latansa sahiptir ve yönü aşağıya doğrudur (geotropik). Yaklaşık 1 dakika sonra şiddeti giderek azalan bir şekilde kaybolur. Hasta baş sarkık pozisyondan oturur pozisyona getirildiğinde nistagmus yön değiştirir. Tekrarlanan provakasyon ile nistagmusun şiddeti azalır, hatta birkaç tekrardan sonra görülmeyebilir (191).

Horizontal BPPV'yi saptamaya yönelik **Supin Roll testi,** hasta muayene masası üzerinde sırt üstü yatarken muayeneyi yapan kişi hastanın başını 30° kaldırılarak horizontal semisirküler kanalı uyarılmaya en müsait pozisyona getirir. Hastanın başı bu şekilde 30° lik fleksiyonda iken aniden bir yöne doğru (sağa veya sola) 90° çevrilerek göz hareketleri izlenir. Nistagmus varsa sona erene kadar yoksa en az 20 saniye beklenir. Takiben aniden aksi yöne 180° başı çevrilerek göz hareketleri gözlenir. Aynı şekilde nistagmus varsa sona

erene kadar, yoksa en az 20 saniye beklenir. Horizontal BPPV'de görülen nistagmusun özellikleri şunlardır; debrislerin kupulaya göre olan pozisyonuna veya kupula üzerinde olup olmamalarına bağlı olup olmamalarına bağlı olarak her iki tarafa baş çevirme hareketinde de horizontal eksende yere doğru vuran (geotropik-yönü değişken) veya yukarı doğru vuran (ageotropik-yönü değişken) nistagmus görülür. Nistagmusun latansı posterior BPPV'sindeki nistagmusa göre çok kısa olup birkaç saniyedir ve uyum sağlamaz. Nistagmus ve hastanın hissettiği baş dönmesi posterior BPPV'sine göre daha şiddetlidir. Patolojinin olduğu taraf nistagmusun şiddetinin fazla olduğu taraf olarak belirleneceğinden her iki taraftaki nistagmus şiddetlerine dikkat etmek gerekir (191).

Statik pozisyonel testte; Göz hareketleri hasta otururken baş sağda, solda, sırtüstü yatarken baş sağda ve solda, baş ve gövde sağa çevrili, baş ve gövde sola çevrili, baş arkaya sarkık (ortada, sola ve sağa sarkık) pozisyonlarda kaydedilir. Her pozisyonda gözler açık ve sonra kapalı en az 20 saniyelik kayıtlar alınmalıdır. Bu hareketlerle normal bireylerde dahi yönü pozisyonla değişen veya sabit kalan nistagmus ortaya çıkabileceği bildirilmiştir. Patolojik pozisyonel nistagmustaki özellikler şunlardır; aynı pozisyon içinde nistagmusun yönünün değişmesi, pozisyonların çoğunda 3°'den büyük nistagmus varlığı, tek pozisyonda 6°'den büyük nistagmus görülmesi (193).

2.4.3. Vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyeller (VEMP)

VEMP ilk olarak 1992'de Colebatch ve Halmagyi tarafından rapor edilmiştir (194). cVEMP *sternokleidomastoid* (SKM) kasın ipsilateral inhibisyonu yoluyla sakküler ve inferior vestibüler sinir fonksiyonunu değerlendiren vestibulokolik refleks kaydı iken oVEMP, inferior oblik göz kasının kontralateral uyarılması yoluyla utriküler ve superior vestibüler sinir fonksiyonunun değerlendirilmesine izin veren vestibüloküler refleks kaydıdır. Vestibulokolik refleks arkı, iç kulak sakkulünden inferior vestibüler sinir yoluyla vestibüler çekirdeklere, vestibülospinal yollara ve SKM kaslarına geçer. Özellikle vestibulospinal trakttaki retrolabirentin lezyonlarının, VEMP latanslarında uzama yapabilir (195). Anormal VEMP yanıtlarının medulla oblongata'dan mezensefalon'a kadar olan lezyonları gösterdiğiyle ilgili çalışmalar mevcuttur (196). Refleksiyonun afferent kısmı, lateral alt pons seviyesinde vestibüler çekirdekler tarafından iletilirken efferent kısmı ise medulla oblongata seviyesinde aksesuar çekirdek tarafından iletilir (197). Vestibüloküler refex arkını utrikül, superior vestibüler sinir ve vestibüler çekirdekler oluşturur ((198,199).

İpsilateral SKM'den kaydedilen cVEMP'ler, motor ünite aktivitesinde kısa bir inhibisyonu yansıtan pozitif-negatif yüzey potansiyelleridir. Aktif kayıt elektrotu optimal olarak sternoklaviküler eklemin yaklaşık 9–12,5 cm yukarısına, SKM'nin motor noktasının üzerine yerleştirilir (200). Referans elektrot genellikle ipsilateral klavikula veya sternumdur. cVEMP amplitüdleri, tonik SKM aktivasyon seviyesinden etkilenir ve kas gevşemişse tespit edilmeyecektir. Başı yerçekimine karşı kaldırmak veya uyarılmış kulağın karşısına aktif olarak döndürmek, test için SKM kaslarını harekete geçirmenin etkili yollarıdır.

oVEMP'ler, yaklaşık 10 ms'de (n10) kontralateral inferior oblik kasından negatif bir yüzey potansiyeli (eksitasyon), ardından yaklaşık 5 ms sonra pozitif bir potansiyel (inhibisyon) ile karakterize edilir (201). Test, yukarıya bakış sırasında yapılır, bu da inferior oblik kasının tonik olarak aktif kalmasını sağlar (202). Aktif elektrot, gözbebeği ile aynı hizada gözün hemen altına yerleştirilir ve referans elektrot aktif elektrotun tam altında, yanakta ortalanmış olarak yerleştirilir (203,204). Son literatür, aktif elektrotun göz bebeğine göre biraz merkez dışına (lateral) daha iyi yerleştirildiğini düşündürmektedir (205,206). Bu alternatif montaj, inferior oblik kasına özgü kalırken biraz daha büyük oVEMP yanıtı verir (205).

VEMP'te ses (hava ve kemik yolu), titreşim ve galvanik akım kullanılabilmekle birlikte en sık hava yolu akustik uyaranı kullanılmaktadır. Akustik uyaran olarak da klik, tone-burst, logon ve chirp gibi farklı uyaran tipleri yer almaktadır (207). Klinik bir VEMP elde etmek için en yaygın olarak kullanılan uyaran 500 Hz'lik bir tone burst uyarandır (208). Vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyeller testinin değerlendirilmesinde yanıtın varlığı/yokluğu, amplütüd değerleri, latans değerleri ve amplitüd asimetri oranını içerir. cVEMP amplitüdleri, yanıtın birinci (p13) ve ikinci (n23) tepe noktaları arasındaki voltaj farkı olarak kaydedilir. oVEMP'ler için, ya ilk negatif amplitüd (n10) taban çizgisi ya da tepe-tepe (negatif-pozitif) amplitüd değeri kullanılır. Amplitüd asimetri oranı her hasta için hesaplanır ve sağlıklı kontroller için normal değer aralığı ile karşılaştırılır (209).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın Yeri

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz ve Baş-Boyun Cerrahisi Ana Bilim Dalı Nörootoloji Kliniği'nde prospektif vaka-kontrol çalışması olarak yürütülmüştür.

Çalışmanın İzni ve Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurul tarafından onaylanmıştır (KA20/479) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir (Ek 1). Çalışmaya katılan bireylerden bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınmıştır (Ek 2).

Çalışmanın Evreni ve Örneklemi

Örneklem büyüklüğü G Power 3.1 programı kullanılarak yapılan biyoistatistik ön değerlendirme ile toplam 66 birey olarak belirlenmiştir.

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından demir eksikliği anemisi tanısı konmuş 19-50 yaş arası 22 birey (çalışma grubu) ve anemisiz demir eksikliği tanısı konmuş 19-50 yaş arası 22 birey (çalışma grubu) ile çalışmaya katılmaya gönüllü 22 sağlıklı birey (kontrol grubu) dahil edilmiştir. Demir eksikliği grubu kadın bireylerden oluşmuştur ve homojenliği sağlamak için kontrol grubundaki bireylerde kadın bireylerden oluşturulmuştur.

Çalışmamızda "demir eksikliği" tanısı için ferritinin eşik değeri olarak 20 ng/mL (µg/L) kullanılmış, ferritin ölçümü bu değerin altında saptanan tüm hastalarda klinik ve laboratuvar olarak demir eksikliği olduğu kabul edilmiştir. Ancak, bazı durumlarda ferritin akut faz yanıtı olarak yükselebildiği ve bu da yanlış yüksek sonuçlara sebep olabileceği için; hastaların klinik şikayetleri, eşlik ediyor olabilecek diğer nedenler, eritrosit sedimentasyon hızı ve/veya serum c reaktif protein ölçümü gibi bazı laboratuvar parametrelerinin ışığında ferritin değeri 20 ng/mL'den daha yüksek saptanması (21-50 ng/mL) durumunda hastaların transferrin saturasyonları hesaplanmıştır, transferrin saturasyonu değerinin % 10'un altında

olması kesin demir eksikliği anemisi olarak kabul edilirken, %20'nin altında olduğu durumlarda ise hastanın kliniğine göre karar verilmiştir. DSÖ'ye göre hemoglobin değerleri için kabul edilen alt sınırlar kadınlar için 12 g/dL'dir. Bu değerin altında kalan hemoglobin ölçümleri "anemi" olarak kabul edilmiştir. Hemoglobin değerleri sözü edilen bu değerlerin üzerinde olan ama yukarıdaki kriterler doğrultusunda "demir eksikliği" mevcut olduğu kabul edilen hastalar ise çalışmamızın "anemisiz demir eksikliği" grubunu oluşturmuştur.

Araştırmaya dahil olma kriterleri

Her iki grup için: Normal kulak burun boğaz muayene bulgularına sahip olanlar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma grubu için: Demir eksikliği anemisi ve anemisiz demir eksikliği dışında herhangi bir sistemik, kronik, otoimmün hastalık öyküsü bulunmayanlar çalışmaya dahil edilmiştir.

Kontrol grubu için: Son 3 ay içinde hematolojik testleri yapılmış ve hemoglobin, ferritin değerleri normal sınırlarda olan, 125-8000Hz frekans aralığında bilateral normal periferal işitme (işitme eşiği 15 dB ve daha az), normal otoskopik muayene ve normal orta kulak fonksiyonlarına sahip, herhangi bir kulak patolojisi bulunmayan sağlıklı bireyler çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri

- Dış kulak yolu, timpanik membran ve/ veya orta kulak patolojisi varlığı,
- Ototoksik ilaç (streptomisin, gentamisin gibi ilaçlar) kullanımı,
- Akustik ve/ veya fiziksel travma öyküsü,
- Meniere, rekürren/ kronik otitis media, otoskleroz gibi işitme eşiklerini kalıcı olarak etkileyebilecek kulak hastalığının bulunması,
- Geçirilmiş kulak cerrahisi hikayesinin olması
- Testleri uygulamaya engel olacak körlük ve/veya boyun, bel hareket kısıtlılığının/ omurga instabilitesinin olması,
- Nörolojik, psikiyatrik bir hastalığın olması,
- Hamilelik ya da emzirme döneminde olan kadınlar ve bilinen demir eksikliği için tedavi görenler.

Çalışmaya kabul kriterlerine uyan katılımcılara Başkent Üniversitesi Hastanesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Odyoloji Ünitesi'nde Saf Ses Odyometri (125-16000 Hz), Videonistagmografi (spontan nistagmus testi, okülomotor testler (sakkad testi, smooth pursuit test, optokinetik test, gaze test) ve pozisyonel testler (Dix Hallpike testi, Head Roll test), Oküler Vestibüler Uyarılmış Miyojenik Potansiyel (oVEMP) Testi, Servikal Vestibüler Uyarılmış Miyojenik Potansiyel (cVEMP) Testi, Video Head Impulse test (vHIT) uygulanmıştır.

Saf Ses Odyometri: Odyolojik testler Clinical Audiometer AC40 (Interacoustics A/S, DK-5610, Assens, Danimarka) ile, Industrial Acoustic Company (Bronx, N.Y., ABD) (IAC) standardındaki sessiz kabinlerde yapılmıştır. Hava yolu işitme düzeyleri 125-8000 Hz arasındaki frekanslarda TDH-39 Telephonic HB-7 kulaklık kullanılarak; 10 kHz, 12 kHz, 14 kHz ve 16 kHz arasındaki frekanslardaki işitme eşikleri ise MX 41 kulaklık kullanılarak saptanmıştır. Kemik yolu işitme eşikleri 500-4000Hz arasındaki frekanslarda B-71 kemik vibratörü kullanılmıştır. Saf ses ortalaması (SSO) her bir kulak için 0,5-1-2-4 kHz'de belirlenen işitme eşiklerinin aritmetik ortalaması alınarak hesaplanmıştır.

Videonistagmografi (VNG): Micromedical VisualEyes 4 Channel (Micromedical Technologies, IL, A.B.D.) videonistagmografi cihazı kullanılarak kaydedilmiştir. Katılımcılara okülomotor testler (spontan nistagmus testi, sakkad testi, gaze testi, smooth pursuit testi, optokinetik test), dinamik pozisyonel testler (Dix-Hallpike testi ve Head Roll test) uygulanmış ve hastaların göz hareketleri kaydedilmiştir. Katılımcı oturur pozisyondayken, tam karşısına boyuna göre ayarlanabilen ışık barı yerleştirilmiştir. Hasta ile ışıklı bar arası mesafe 1m olarak ayarlanmış ve kalibrasyon sonrasında teste başlanmıştır.

Spontan nistagmus testi: Katılımcı oturur pozisyondayken ve gözlük kapağı kapatıldıktan sonra yapılmıştır. Test görsel fiksasyon varlığında ve fiksasyon ortadan kaldırılarak bakılmıştır. Fiksasyonlu aşamada, katılımcıdan kapalı olan gözlüğün içinde yanan ışığa bakması istenmiş, fiksasyonsuz aşamada ise hastadan kapalı olan gözlüğün içinde herhangi bir ışık olmaksızın gözlerini sabit bir pozisyonda tutması istenmiştir. Fiksasyon bittikten sonra katılımcıdan gözlerini kapatmaması ve serbestçe açık bırakması ve karşıya bakması istenmiştir. Analizde her iki aşamada nistagmusun varlığı değerlendirilmiştir.

Sakkad testi: Katılımcıdan başını sabit tutarken ışıklı bar üzerinde orta hattın sağında veya solunda sıçrayıcı şekilde beliren ışık hedeflerini gözleriyle yakalaması istenmiştir. Bu hareket esnasında hastanın hedefi takip etmesi değerlendirilmiştir.

Gaze testi: Katılımcılardan ekranın orta hattından horizontal eksende 20° sağda ve solda, vertikal eksende 15° aşağı ve yukarıda beliren hedefe başını hareket ettirmeden gözleriyle sabit bir şekilde bakması istenmiştir. Testin analizinde nistagmus varlığı değerlendirilmiştir.

Pursuit testi: Bu testte katılımcılardan başını sabit tutarken ışık barı üzerinde orta hattın sağına ve soluna doğru sarkaç gibi sırayla 0,1Hz - 0,2Hz - 0,4Hz frekansında hareket etmekte olan hedef ışığı başını oynatmadan gözleriyle takip etmeleri istenmiştir. Burada bu hızlardaki hedefi takip etmesi değerlendirilmiştir.

Optokinetik test: Katılımcıdan başını sabit tutarken, ışıklı çubuk üzerinde arka arkaya beliren ve sağa veya sola doğru sürekli kayarak hareket eden hedefleri gözleriyle takip etmesi istenmiştir. Bu hareket esnasında hedefi takip etmesi değerlendirilmiştir.

Pozisyonel testler

Roll testi: Test sırasında gözlük kapağı kapatılmıştır. Katılımcı yatar pozisyonda iken baş yere 30° açı yapacak şekilde hızlıca laterale doğru çevrilmiştir. Bu pozisyonda 1 dakika kadar beklenerek vertigo ve nistagmus kaydı alınmıştır. Daha sonra baş yavaşça orta doğru alınarak ve hızlıca karşı tarafa diğer taraftaki lateral kanal test edilmiştir. Katılımcıdan test boyunca gözlerini açık tutması istenmiştir. Analizde, nistagmusun varlığı değerlendirilmiştir.

Dix Hallpike testi: Tüm test işlemleri sürecinde katılımcıdan gözlerini açık tutması istenmiştir. Katılımcının başı karşıya bakar pozisyonda sağ omuzuna doğru 45° çevrilerek hızlıca arkaya doğru sırtüstü yatırılmıştır. Yatar pozisyona geldiğinde katılımcının başı yatay düzlemden 30° kadar aşağı sarkıtılmıştır. Katılımcının bu pozisyonda başını oynatmaması ve nistagmusun değerlendirilebilmesi için gözlerini açması istenmiştir. Bu pozisyonda en az 30 sn beklenmiş, katılımcıya baş dönmesi hissedip hissetmediği sorulmuş ve eş zamanlı olarak nistagmus gözlenmiştir. Vertigo ve nistagmus gözlenmemişse katılımcı oturtulmuş ve yine 30 sn kadar beklenerek vertigo ve nistagmus gözlenmiştir. Daha sonra baş diğer

tarafa doğru çevrilerek karşı taraftaki posterior semisirküler kanalı değerlendirmek için işlem tekrarlanmıştır. Analizde, nistagmusun varlığı değerlendirilmiştir.

Servikal Vestibüler Miyojenik Potansiyel (cVEMP) Testi: Myojenik potansiyellerin kaydı için EP 25 cihazı (Interacoustics Co. Assens, Danimarka) kullanılmıştır. Test esnasında elektrot impedansının 5 kohm'un altında olmasına dikkat edilmiştir. Test öncesi alkol ve peeling jel ile cilt temizliği yapılmıştır. Referans(inverting) elektrot SKM kasının orta 1/3'ü üzerine, aktif(non-inverting) elektrot SKM kasının sternuma yapıştığı sternoklavikular eklem üzerine ve toprak elektrot alın ortasına (Fz) yerleştirilmiştir. Katılımcıdan dik oturur vaziyette iken başını fleksiyona getirerek test edilen kulağın kontralateraline doğru baş rotasyonu yapması istenmiştir. İnsert kulaklık ile uyaran verilirken, ipsilateral SKM kasında oluşan inhibitör miyojenik aktivite cevapları kaydedilmiştir. Uyaran olarak 500 Hz frekansta, 105 dB nHL tone burst hava yolu ses uyaranı kullanılmıştır. Minimum iki ardışık testte aynı dalga formu ve latansı elde edilen cVEMP cevapları değerlendirmeye alınmıştır. cVEMP'te ilk pozitif dalga (p13) ve onu takip eden negatif dalganın (n23) latansları, bu iki dalganın tepe noktaları arasında kalan p13- n23 amplitüdleri (interpik amplitüd) ve kulaklar arası amplitüd asimetri oranı analiz edilmiştir. Uyarı parametreleri; 4 ms çıkış zamanı, 4 ms plato zamanı ve 4 ms düşüş zamanı, alternate polarite ve saniyede 5.1 tekrar idi.

Oküler Vestibüler Miyojenik Potansiyel (oVEMP) Testi: Myojenik potansiyellerin kaydı için EP 25 cihazı (Interacoustics Co. Assens, Danimarka) kullanılmıştır. Test esnasında elektrot impedansının 5 kohm'un altında olmasına dikkat edilmiştir. Test öncesi alkol ve peeling jel ile cilt temizliği yapılmıştır. Referans(inverting) elektrot infraorbital rime, aktif (non-inverting) elektrot ise uyaran verilen kulağın kontralateral taraftaki aktif elektronun elektrot köprüsü yapmayacak şekilde biraz boşluk bırakılarak altına ve toprak elektrot alın ortasına (Fz) yerleştirilmiştir. Katılımcıdan, dik oturur vaziyette iken bir metre uzaklıktaki, göz nötral bakış çizgisi ile horizontal eksende 30-40 derecelik açı oluşturacak şekilde önceden yerleştirilmiş objeye, sesin geldiği süre boyunca bakması istenmiştir. İnsert kulaklık ile uyaran verilirken, kontralateral gözde inferior oblik kasta oluşan eksitatör miyojenik aktivite ölçülmüştür. Uyaran olarak 500 Hz frekansta, 105 dB nHL tone burst hava yolu ses uyaranı kullanılmıştır. Minimum iki ardışık testte aynı dalga formu ve latansı elde edilen oVEMP cevapları değerlendirmeye alınmıştır. Stimulus verilmesini takiben oluşan ilk negatif (N10), ve onu takip eden pozitif dalga (P16) işaretlenmiş ve dalgaların

latans ve amplitüdleri, dalgalar arası amplitüd farkı (interpik amplitüd), kulaklar arası amplitüd asimetri oranı analiz edilmiştir. Oküler VEMP testinde elde ettiğimiz n1 ve p1 latansları, n1-p1 interlatansları, n1-p1 amplitüdü ve asimetri oranlarının yer aldığı parametreler analiz edilmiştir. Uyarı parametreleri; 4 ms çıkış zamanı, 4 ms plato zamanı ve 4 ms düşüş zamanı, alternate polarite ve saniyede 5.1 tekrar idi.

Video Baş İtme Testi (Video Head Impulse Test-vHIT): Video head impulse test OTOsuite Vestibular (Software Version: 3.00 Build 1007, Otometrics) bilgisayar programı ve video kamera monte edilmiş özel gözlük (Type-1085 ICS impulse) kullanılarak yapılmıştır. Katılımcı, göz hizasında bir hedef yapıştırılmış duvara 1 metre mesafede oturtulmuştur. İlk önce, katılımcının başına gözlük yerleştirilmiş ve gözlüğün, baş hareketleri sırasında olası kaymaları önleyecek kadar sıkı takılmış olmasına dikkat edilmiştir. Sonrasında, gözlük üzerinde bulunan ve hareket edebilen kameranın konumu ayarlanmış, göz ekran üzerinde ortalanarak kalibrasyon aşamasına geçilmiştir. Göz ve baş hareketlerinin kalibrasyonu tamamlandıktan sonra teste geçilmiştir. Her katılımcıda, her vHIT testi öncesinde kalibrasyon işlemi tekrarlanmıştır. Teste başladıktan sonra uyarılacak SSK'ların düzlemine göre başa yaklaşık 15 derecelik atımlar uygulanmıştır. Testin sağlıklı olabilmesi için katılımcının başını rahat bırakması, boynunu kasmaması ve uyarımlar esnasında gözünü hedeften ayırmaması istenmiştir. vHIT ile her iki tarafta yer alan toplam 6 semisirküler kanalın hepsi test edildikten sonra, overt ve covert sakkadlar ile testte elde ettiğimiz VOR kazançlarının ve asimetri değerlerinin yer aldığı parametreler analiz edilmiştir. Ortalama VOR kazancı bilgisayar programı tarafından 60. msn'deki kazançların ortalaması alınarak hesaplanmıştır. Baş itme sırasında ortaya çıkan sakkadlar "covert", baş itme hareketi bittikten sonra ortaya çıkan sakkadlar ise "overt" sakkad olarak kabul edilmiştir. VOR kazancı lateral kanal testi için 0,8-1,2 arasında; vertikal kanal testleri için 0,7-1,2 arasında olanlar normal VOR kazancı olarak değerlendirilmiştir (158,159).

İstatistiksel Değerlendirme

Araştırmaya alınan verilerin analizleri SPSS (Statistical Program in Social Sciences) 25 programı ile gerçekleştirilmiştir. Araştırmaya alınan verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro Wilk Testi ile demir eksikliği anemisi edilmiştir. p değerinin 0,05'in altında olması anlamlı kabul edilmiştir. Değişkenlerde normal dağılımı sağlamadığında ($p>0,05$) analize parametrik olmayan test yöntemleri ile devam edilmiştir. Bağımsız ikili gruplarda karşılaştırmalar; normallik varsayımı sağlanmadığı için Mann Whitney U testi ile

yapılmıştır. Bağımsız çoklu gruplarda karşılaştırmalar ise Kruskal Wallis testi analizi yapılmıştır. Fark bulunan değişkenlerde karşılaştırma sayısının artmasına bağlı olarak p değeri artacağından Bonferroni düzeltmeli p değeri kullanılmıştır ve "(0,05/ikili karşılaştırma)" ile hesaplanmıştır. Çalışmada grup sayısı 3 ve karşılaştırma sayısı 2 olduğundan $\binom{3}{2}$= 3, α_{BD}=0.05/3 = 0,016 olarak hesaplanmıştır. Kruskal-Wallis testi sonrasında Mann-Whitney testi ile elde edilen p değerleri bulunan 0,016 değeri ile karşılaştırılıp sonuca karar verilmiştir. Kategorik verilerin analizinde çapraz tablolar oluşturularak ki-kare (χ^2) analizi yapılmıştır.

4. BULGULAR

Katılımcılar demir eksikliği anemisi grubu, anemisiz demir eksikliği grubu ve kontrol grubu olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Her bir grupta 22 kişi olmak üzere toplamda 66 birey çalışmaya alınmıştır. Demir eksikliği grubu kadın bireylerden oluşmuştur ve homojenliği sağlamak için kontrol grubundaki bireylerde kadın bireylerden oluşturulmuştur.

Kontrol grubunun yaş ortalaması 32,5 ± 8,71(23-50) anemisiz demir eksikliği grubunun yaş ortalaması 31,95 ± 8,49 (20-46) ve demir eksikliği anemisi grubunun yaş ortalaması 38,09 ± 10,78 (19-50) idi. Çalışmaya alınan katılımcılarda yaş değişkenine göre gruplar (kontrol, anemisiz demir eksikliği, demir eksikliği anemisi) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 4.1. Yaşa göre demir eksikliği ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

Değişken	Gruplar	Ort ± ss	M	ENK	Test	p Değeri	Fark
Yaş	Kontrol	32,5 ± 8,71	29,5	23 – 50	4,780	0,090	Yok
	Anemisiz demir eksikliği	31,95 ± 8,49	32,5	20 – 46			
	Demir eksikliği anemisi	38,09 ± 10,78	39,5	19 – 50			

Ort; ortalama, ss; standart sapma, M; Medyan, Enk; alınan en küçük değer, Enb; alınan en büyük değer, Test Değeri; Kruskal Wallis Testi, p değeri; istatistiksel anlamlılık, *p<0,05; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

HGB, ferritin, MCV/fl değerlerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0,016). Ortalama hemoglobin değeri, kontrollere kıyasla anemisiz demir eksikliği grubunda ve demir eksikliği anemisi grubunda istatistiksel olarak daha düşük elde edilmiştir (sırasıyla 13,48 ± 0,78 g/dL, 12,54 ± 0,54 g/dL ve 10,57 ± 1 g/dL, p<0,016).

Ortalama serum ferritin değeri kontrollere kıyasla anemisiz demir eksikliği grubunda ve demir eksikliği anemisi grubunda istatistiksel olarak daha düşük elde edilmiştir (sırasıyla 54,14 ± 14,88 mL/ng, 6,37 ± 3,04 mL/ng ve 5,24 ± 4 mL/ng, p<0,016).

Ortalama MCV/fl değeri kontrollere kıyasla anemisiz demir eksikliği grubunda ve demir eksikliği anemisi grubunda istatistiksel olarak daha düşük elde edilmiştir (sırasıyla 87,75 ± 3,93 fl, 82,8 ± 3,11 fl, 64,54 ± 10,11 fl p<0,016).

Tablo 4.2. Hematolojik bulgulara göre demir eksikliği ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

Değişken	Gruplar	Ort ± ss	M	ENK-ENB	Test	p Değeri	Fark
HGB g/dl	Kontrol[1]	13,48 ± 0,78	13,15	12,4 – 15	*50,190*	*0,001**	2-3, 1-3, 1-2
	Anemisiz demir eksikliği[2]	12,54 ± 0,54	12,4	12 - 13,6			
	Demir eksikliği anemisi[3]	10,57 ± 1	10,8	8,4 - 11,9			
ferritin ML/ng	Kontrol[1]	54,14 ± 14,88	53,5	34 – 84	*45,270*	*0,001**	2-3, 1-3, 1-2
	Anemisiz demir eksikliği[2]	6,37 ± 3,04	6	3 – 15			
	Demir eksikliği anemisi[3]	5,24 ± 4	4	2 – 16			
MCV/fl	Kontrol[1]	87,75 ± 3,93	88,4	80 - 93,7	*43,630*	*0,001**	2-3, 1-3, 1-2
	Anemisiz demir eksikliği[2]	82,8 ± 3,11	83,75	77 – 87			
	Demir eksikliği anemisi[3]	64,54 ± 10,11	63,5	53 - 83,9			

HGB; hemoglobin, MCV; ortalama eritrosit volümü (Mean Corpuscular Volume), Ort; ortalama, ss; standart sapma, M; Medyan, Enk; alınan en küçük değer, Enb; alınan en büyük değer, Test Değeri; Kruskal Wallis Testi, p değeri; istatistiksel anlamlılık, *p<0,05; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

Çalışmaya alınan katılımcılara odyo-vestibüler testler uygulanmadan önce gerçekleştirilen görüşmede, katılımcılar kulakta dolgunluk, kulakta tinnitus, kulakta uğultu ve yüksek şiddetteki seslerden rahatsız olma (tolerans problemi) şikayetleri olup olmama durumlarına göre değerlendirilmiştir (Tablo 4.3). Çalışmaya alınan katılımcılar kulakta dolgunluk, kulakta uğultu ve tolerans problemi olup olmama durumlarına göre karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Anemisiz demir eksikliği grubunda 6 bireyde (%27,3), demir eksikliği anemisi grubunda 8 bireyde (%36,4) tinnitus gözlenmiştir. Tinnitus olan ve olmayanlarda kontrol ile anemisiz demir eksikliği olanlar ve demir eksikliği anemisi grubu olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0,05).

Tablo 4.3. Subjektif bulgulara göre demir eksikliği ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

Değişken			Kontrol	Anemisiz demir eksikliği	Demir eksikliği anemisi	Toplam	Test Değeri	p Değeri
Kulakta dolgunluk	**Yok**	**Sayı**	22_a	18_a	20_a	60	0,260	0,110
		Yüzde	100,0%	81,8%	90,9%	90,9%		
	Var	**Sayı**	0_a	4_a	2_a	6		
		Yüzde	0,0%	18,2%	9,1%	9,1%		
Tinnitus	**Yok**	**Sayı**	22_a	16_b	14_b	52	***0,380***	***0,010****
		Yüzde	100,0%	72,7%	63,6%	78,8%		
	Var	**Sayı**	0_a	6_b	8_b	14		
		Yüzde	0,0	27,3%	36,4%	21,2%		
Kulakta uğultu	**Yok**	**Sayı**	22_a	20_a	21_a	63	0,180	0,350
		Yüzde	100,0%	90,9%	95,5%	95,5%		
	Var	**Sayı**	0_a	2_a	1_a	3		
		Yüzde	0,0%	9,1%	4,5%	4,5%		
Tolerans problemi	**Yok**	**Sayı**	20_a	18_a	16_a	54	0,190	0,290
		Yüzde	90,9%	81,8%	72,7%	81,8%		
	Var	**Sayı**	2_a	4_a	6_a	12		
		Yüzde	9,1%	18,2%	27,3%	18,2%		

n; örneklem sayısı, %; yüzde, Test değeri; Ki-kare Testi değeri (χ^2), p değeri; istatistiksel anlamlılık, *p<0,05; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır. Satırlarda yer alan farklı harfler gruplar arası farkı gösterirken, aynı harfler ise fark olmadığını göstermektedir.

Anemisiz demir eksikliği, demir eksikliği anemisi ve kontrol grubunun sağ ve sol kulak saf ses işitme eşikleri 125 Hz-16000 Hz' de (Tablo 4.4, Tablo 4.5) ayrı ayrı karşılaştırılmıştır. Kontrol grubunda 44 kulak, anemisiz demir eksikliği grubunda 44 kulak ve demir eksikliği anemisi grubunda 44 kulak olmak üzere toplamda 132 kulak değerlendirilmiştir.

Sağ kulakta ölçülen 16000 Hz frekansında gruplar (kontrol, anemisiz demir eksikliği, demir eksikliği anemisi) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Ancak 125 Hz, 250 Hz, 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 4000 Hz, 6000 Hz, 8000 Hz, 10000 Hz, 12000 Hz, 14000 Hz frekanslarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0,05). Hangi ikili gruplar arasında fark olduğunu bulmak için Mann Whitney testi ile yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda sağ kulakta ölçülen 125 Hz, 250 Hz, 500 Hz, 1000 Hz, 4000 Hz, 6000 Hz, 8000 Hz, 10000 Hz, 12000 Hz, 14000 Hz frekans değerlerine göre kontrol grubu ile anemisiz demir eksikliği grubu arasında ve kontrol grubu ile demir eksikliği anemisi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0,016). 2000 Hz frekans değerinde ise tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0,016).

Tablo 4.4. Demir eksikliği ve kontrol gruplarında sağ kulak işitme eşiklerinin karşılaştırılması

Değişken Frekans (Hz)	Gruplar	Ort ± ss	M	ENK-ENB	Test	p Değeri	Fark
125	**Kontrol[1]**	3,86 ± 3,06	5	0 – 10	***26,410***	***0,001****	1-3, 1-2
	Anemisiz demir eksikliği[2]	5,24 ± 5,12	5	0 – 15			
	Demir eksikliği anemisi[3]	10,42 ± 4,98	10	5 – 20			
250	**Kontrol[1]**	5,68 ± 1,76	5	5 – 10	***21,060***	***0,001****	1-3, 1-2
	Anemisiz demir eksikliği[2]	6,9 ± 5,8	5	0 – 15			
	Demir eksikliği anemisi[3]	12,92 ± 7,22	15	0 – 20			
500	**Kontrol[1]**	4,77 ± 3,93	5	0 – 10	***20,900***	***0,001****	1-3, 1-2
	Anemisiz demir eksikliği[2]	5,95 ± 6,45	5	0 – 20			
	Demir eksikliği anemisi[3]	14,58 ± 7,82	15	0 – 30			
1000	**Kontrol[1]**	2,95 ± 3,33	2,5	0 – 10	***21,350***	***0,001****	1-3, 1-2
	Anemisiz demir eksikliği[2]	5,95 ± 6,25	5	0 – 20			
	Demir eksikliği anemisi[3]	10,83 ± 8,75	10	0 – 25			
2000	**Kontrol[1]**	2,27 ± 3,35	0	0 – 10	***6,170***	***0,049****	2-3, 1-3, 1-2
	Anemisiz demir eksikliği[2]	7,62 ± 9,03	5	0 – 25			
	Demir eksikliği anemisi[3]	5 ± 5,22	5	0 – 15			
4000	**Kontrol[1]**	3,86 ± 4,61	2,5	0 – 15	***12,060***	***0,001****	2-3, 1-2
	Anemisiz demir eksikliği[2]	10,24 ± 9,81	5	0 – 35			
	Demir eksikliği anemisi[3]	8,75 ± 6,08	10	0 – 20			
6000	**Kontrol[1]**	5,45 ± 4,06	5	0 – 10	***8,890***	***0,010****	1-3, 1-2
	Anemisiz demir eksikliği[2]	10,48 ± 9,99	10	0 – 35			
	Demir eksikliği anemisi[3]	8,75 ± 10,69	7,5	0 – 40			
8000	**Kontrol[1]**	5,91 ± 7,34	5	0 – 30	***11,090***	***0,001****	1-3, 1-2
	Anemisiz demir eksikliği[2]	4,76 ± 5,36	5	0 – 20			
	Demir eksikliği anemisi[3]	10,83 ± 9,73	7,5	0 – 25			
10000	**Kontrol[1]**	10,23 ± 8,66	10	0 – 25	***23,090***	***0,001****	1-3, 1-2
	Anemisiz demir eksikliği[2]	10 ± 8,06	10	0 – 35			
	Demir eksikliği anemisi[3]	21,25 ± 8,82	20	10 – 35			
12000	**Kontrol[1]**	12,95 ± 10,65	10	0 – 40	***21,320***	***0,001****	1-3, 1-2
	Anemisiz demir eksikliği[2]	11,9 ± 11,01	10	0 – 45			
	Demir eksikliği anemisi[3]	29,17 ± 20,76	27,5	0 – 65			
14000	**Kontrol[1]**	22,27 ± 13,69	25	0 – 50	***13,310***	***0,001****	1-3, 1-2
	Anemisiz demir eksikliği[2]	22,38 ± 18,95	20	0 – 50			
	Demir eksikliği anemisi[3]	32,92 ± 20,5	35	5 – 65			
16000	**Kontrol[1]**	25,45 ± 13,53	27,5	0 – 50	1,760	0,420	Yok
	Anemisiz demir eksikliği[2]	24,52 ± 23,87	20	0 – 60			
	Demir eksikliği anemisi[3]	33,33 ± 16,7	35	5 – 55			

Hz; hertz, Ort; ortalama, ss; standart sapma, M; Medyan, Enk; alınan en küçük değer, Enb; alınan en büyük değer, Test Değeri; Kruskal Wallis Testi, p değeri; istatistiksel anlamlılık, *p<0,05; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

Sol kulakta ölçülen 16000 Hz frekansında gruplar (kontrol, anemisiz demir eksikliği, demir eksikliği anemisi) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Ancak 125 Hz, 250 Hz, 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 4000 Hz, 6000 Hz, 8000 Hz, 10000 Hz, 12000 Hz, 14000 Hz frekanslarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0,05). Hangi ikili gruplar arasında fark olduğunu bulmak için Mann

Whitney testi ile yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda sol kulakta ölçülen 125 Hz, 250 Hz, 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 4000 Hz, 8000 Hz, 10000 Hz, 12000 Hz, 14000 Hz frekans değerlerine göre kontrol grubu ile anemisiz demir eksikliği grubu arasında ve kontrol grubu ile demir eksikliği anemisi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0,016). 6000 Hz frekans değerinde ise tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0,016).

Tablo 4.5. Demir eksikliği ve kontrol gruplarında sol kulak işitme eşiklerinin karşılaştırılması

Değişken Frekans (Hz)	Gruplar	Ort ± ss	M	ENK-ENB	Test	p Değeri	Fark
125	**Kontrol[1]**	5,91 ± 2,94	5	0 – 15	***5,900***	***0,049****	1-3, 1-2
	Anemisiz demir eksikliği[2]	5,71 ± 5,54	5	0 – 15			
	Demir eksikliği anemisi[3]	6,67 ± 4,92	7,5	0 – 15			
250	**Kontrol[1]**	5,23 ± 2,88	5	0 – 10	***15,730***	***0,001****	1-3, 1-2
	Anemisiz demir eksikliği[2]	5,24 ± 4,87	5	0 – 15			
	Demir eksikliği anemisi[3]	8,75 ± 4,33	10	0 – 15			
500	**Kontrol[1]**	4,32 ± 3,87	5	0 – 10	***13,650***	***0,001****	1-3, 1-2
	Anemisiz demir eksikliği[2]	7,62 ± 7,35	5	0 – 25			
	Demir eksikliği anemisi[3]	10,42 ± 8,11	10	0 – 30			
1000	**Kontrol[1]**	2,73 ± 3,69	0	0 – 10	***11,050***	***0,001****	1-3, 1-2
	Anemisiz demir eksikliği[2]	6,67 ± 7,13	5	0 – 20			
	Demir eksikliği anemisi[3]	7,92 ± 6,89	5	0 – 20			
2000	**Kontrol[1]**	2,73 ± 3,69	0	0 – 10	***11,760***	***0,001****	1-3, 1-2
	Anemisiz demir eksikliği[2]	7,86 ± 9,3	5	0 – 25			
	Demir eksikliği anemisi[3]	8,75 ± 6,78	7,5	0 – 20			
4000	**Kontrol[1]**	4,32 ± 4,95	2,5	0 – 15	***16,320***	***0,001****	1-3, 1-2
	Anemisiz demir eksikliği[2]	9,29 ± 8,98	5	0 – 25			
	Demir eksikliği anemisi[3]	10,83 ± 5,97	10	0 – 25			
6000	**Kontrol[1]**	5,91 ± 5,26	5	0 – 15	***18,470***	***0,001****	1-3, 1-2, 1-3
	Anemisiz demir eksikliği[2]	11,67 ± 6,95	15	0 – 25			
	Demir eksikliği anemisi[3]	10,83 ± 7,64	12,5	0 – 20			
8000	**Kontrol[1]**	7,05 ± 6,3	5	0 – 25	***12,490***	***0,001****	1-3, 1-2
	Anemisiz demir eksikliği[2]	11,67 ± 11,33	5	0 – 35			
	Demir eksikliği anemisi[3]	12,08 ± 10,1	10	0 – 30			
10000	**Kontrol[1]**	7,27 ± 7,83	5	0 – 30	***13,130***	***0,001****	1-3, 1-2
	Anemisiz demir eksikliği[2]	8,1 ± 10,3	5	0 – 45			
	Demir eksikliği anemisi[3]	16,25 ± 18,48	10	0 – 60			
12000	**Kontrol[1]**	11,59 ± 11,89	7,5	0 – 35	***15,950***	***0,001****	1-3, 1-2
	Anemisiz demir eksikliği[2]	13,1 ± 11,67	10	0 – 40			
	Demir eksikliği anemisi[3]	24,58 ± 23,11	15	5 – 70			
14000	**Kontrol[1]**	17,5 ± 15,49	15	0 – 45	***12,220***	***0,001****	1-3, 1-2
	Anemisiz demir eksikliği[2]	19,76 ± 18,81	20	0 – 50			
	Demir eksikliği anemisi[3]	25,42 ± 25,45	17,5	5 – 75			
16000	**Kontrol[1]**	23,86 ± 14,14	25	0 – 45	2,780	0,250	Yok
	Anemisiz demir eksikliği[2]	27,86 ± 26,72	20	0 – 60			
	Demir eksikliği anemisi[3]	32,5 ± 20,39	35	0 – 60			

Hz; hertz, Ort; ortalama, ss; standart sapma, M; Medyan, Enk; alınan en küçük değer, Enb; alınan en büyük değer, Test Değeri; Kruskal Wallis Testi, p değeri; istatistiksel anlamlılık, *p<0,05; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

Tablo 4.6 incelendiğinde, çalışmaya katılan katılımcılarda sağ ve sol kulağa ait SSO (500Hz-1000Hz-2000Hz-4000Hz) değerlerine göre gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$).

Hangi ikili gruplar arasında fark olduğunu bulmak için Mann Whitney testi ile yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda demir eksikliği anemisi grubunun sağ ve sol kulağa ait SSO değerleri kontrol grubunun SSO değerleriyle karşılaştırıldığında demir eksikliği anemisi grubunun SSO değeri kontrol grubunun SSO değerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla 14,83 ± 12,05; 3,47 ± 2,83 ve 14,43 ± 12,5; 3,52 ± 2,77, $p<0,016$).

Benzer şekilde, anemisiz demir eksikliği grubunun sağ ve sol kulağa ait SSO değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ise anemisiz demir eksikliği grubunun SSO değeri kontrol grubunun SSO değerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek elde edilmiştir (sırasıyla 7,44 ± 5,5; 3,47 ± 2,83 ve 7,67 ± 7,48; 3,52 ± 2,77, $p<0,016$).

Tablo 4.6. Demir eksikliği ve kontrol gruplarında sağ ve sol kulakta ölçülen saf ses ortalaması değerlerinin karşılaştırılması

Değişken	Gruplar	Ort ± ss	M	ENK-ENB	Test	p Değeri	Fark
SSO (sağ)	**Kontrol[1]**	3,47 ± 2,83	3,13	0 - 8,8	***20,560***	***0,001****	1-3, 1-2
	Anemisiz demir eksikliği[2]	7,44 ± 5,5	6,25	0 - 16,3			
	Demir eksikliği anemisi[3]	14,83 ± 12,05	11,25	0 – 40			
SSO (sol)	**Kontrol[1]**	3,52 ± 2,77	3,75	0 - 8,8	***16,600***	***0,001****	1-3, 1-2
	Anemisiz demir eksikliği[2]	7,67 ± 7,48	3,75	0 - 21,3			
	Demir eksikliği anemisi[3]	14,43 ± 12,5	11,25	0 - 42,5			

SSO; saf ses ortalaması, Ort; ortalama, ss; standart sapma, M; Medyan, Enk; alınan en küçük değer, Enb; alınan en büyük değer, Test Değeri; Kruskal Wallis Testi, p değeri; istatistiksel anlamlılık, *$p<0,05$; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

Tablo 4.7'de anemisiz demir eksikliği, demir eksikliği anemisi ve kontrol grubuna ait işitme bulguları görülmektedir. Anemisiz demir eksikliği grubunda, sağ kulakta normal işitme oranı %90,9, SNİK oranı %9,1, sol kulakta normal işitme oranı %72,7, SNİK oranı %27,3'tür.

Demir eksikliği anemisi grubunda, sağ kulakta normal işitme oranı %72,7, SNİK oranı %27,3, sol kulakta normal işitme oranı %72,7, SNİK oranı %27,3'tür. Kontrol grubunun

tamamının sağ ve sol kulak işitme bulguları normaldir. Gruplarda İTİK veya Mixt tip işitme kaybı gözlenmemiştir.

Tablo 4.7. Demir eksikliği ve kontrol gruplarına ait işitme bulguları

Taraf	**Grup**	**Kontrol**		**Anemisiz demir eksikliği**		**Demir eksikliği anemisi**	
		Sayı	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**	**Sayı**	**Yüzde**
Sağ	Normal İşitme	22	100,0%	20	90,9%	16	72,7%
	SNİK	0	0%	2	9,1%	6	27,3%
Sol	Normal İşitme	22	100,0%	16	72,7%	16	72,7%
	SNİK	0	0%	6	27,3%	6	27,3%
Toplam		**22**	**33,3%**	**22**	**33,3%**	**22**	**33,3%**

Tablo 4.8'de anemisiz demir eksikliği, demir eksikliği anemisi ve kontrol gruplarında VNG sonuçları analizi görülmektedir. Çalışmaya alınan katılımcılarda gaze vertikal, gaze horizontal, spontan nistagmus, random sakkad, optokinetik, pozisyonel test durumlarına göre gruplarda (kontrol, anemisiz demir eksikliği, demir eksikliği anemisi) patoloji saptanmamıştır.

Çalışmaya alınan katılımcılarda pursuit testine göre gruplar (kontrol, anemisiz demir eksikliği, demir eksikliği anemisi) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). Pursuit testi, demir eksikliği anemisi grubunda 9 hastada (%40,9) patolojik olarak saptanırken, anemisiz demir eksikliği ve kontrol grubunun tamamında normal olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0.05$).

Optokinetik test, anemisiz demir eksikliği grubunda 1 hastada (%4,5), demir eksikliği anemisi grubunda 2 hastada (%9,1) patolojik olarak saptanırken, kontrol grubunun tamamında normal olarak bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0.05$).

Tablo 4.8. Demir eksikliği ve kontrol gruplarında VNG sonuçlarının karşılaştırılması

Değişken	Grup		Kontrol	Anemisiz demir eksikliği	Demir eksikliği anemisi	Toplam	Test Değeri	p Değeri
Gaze vertikal	**Normal**	**Sayı**	22_a	22_a	22_a	66		
		Yüzde	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%		
Gaze horizontal	**Normal**	**Sayı**	22_a	22_a	22_a	66		
		Yüzde	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%		
Spontan nistagmus	**Normal**	**Sayı**	22_a	22_a	22_a	66		
		Yüzde	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%		
Random sakkad	**Normal**	**Sayı**	22_a	22_a	22_a	66		
		Yüzde	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%		
Pursuit	**Normal**	**Sayı**	22_a	22_a	13_b	57	***0,561***	***0,001****
		Yüzde	100%	100%	59,1%	86,4%		
	Patolojik	**Sayı**	0_a	0_a	9_b	9		
		Yüzde	0%	0%	40,9%	13,6%		
Optokinetik	**Normal**	**Sayı**	22_a	21_a	20_a	63	*0,180*	*0,351*
		Yüzde	100%	95,5%	90,9%	95,5%		
	Patolojik	**Sayı**	0_a	1_a	2_a	3		
		Yüzde	0%	4,5%	9,1%	4,5%		
Dix Hallpike Left	**Normal**	**Sayı**	22_a	22_a	22_a	66		
		Yüzde	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%		
Dix Hallpike Right	**Normal**	**Sayı**	22_a	22_a	22_a	66		
		Yüzde	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%		
Head Roll	**Normal**	**Sayı**	22_a	22_a	22_a	66		
		Yüzde	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%		

n; örneklem sayısı, %; yüzde, Test değeri; Ki-kare Testi değeri (χ^2), p değeri; istatistiksel anlamlılık, *p<0,05; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır. Satırlarda yer alan farklı harfler gruplar arası farkı gösterirken, aynı harfler ise fark olmadığını göstermektedir.

Çalışmaya alınan katılımcıların sağ ve sol kulakta ölçülen oVEMP ve cVEMP dalga varlığı durumlarına göre gruplar (kontrol, anemisiz demir eksikliği, demir eksikliği anemisi) arasında fark gösterip göstermediği test edilmiş ve sonuçlar aşağıdaki tablo 4.9'da verilmiştir. Çalışmaya alınan katılımcılarda oVEMP ve cVEMP dalga varlığı durumlarına göre gruplar (kontrol, anemisiz demir eksikliği, demir eksikliği anemisi) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0,05). Demir eksikliği anemisi grubu ile hem kontrol hem de anemisiz demir eksikliği grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuş (p<0,05), ancak kontrol grubu ile anemisiz demir eksikliği grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0,05). oVEMP'te, kontrol ve anemisiz demir eksikliği grubunda tüm katılımcılardan yanıt alınırken, demir eksikliği anemisi grubunda % 13,6 oranında yanıt alınamamıştır. cVEMP kontrol ve anemisiz demir eksikliği grubunda tüm katılımcılardan yanıt alınırken, demir eksikliği anemisi grubunda % 9,1 oranında yanıt alınamamıştır.

Tablo 4.9. Demir eksikliği ve kontrol gruplarında cVEMP ve oVEMP dalga cevap durumunun dağılımı

Değişken	Dalga durumu	Sayı/ Yüzde	Kontrol	Anemisiz demir eksikliği	Demir eksikliği anemisi	Toplam	Test Değeri	p Değeri
oVEMP	**Yok**	**Sayı**	0a	0a	6b	6	***9,357***	***0,002****
		Yüzde	0,0%	0,0%	13,6%	4,5%		
	Var	**Sayı**	44a	44a	38b	126		
		Yüzde	100,0%	100,0%	86,4%	95,5%		
cVEMP	**Yok**	**Sayı**	0a	0a	4b	4	***6,141***	***0,013****
		Yüzde	0,0%	0,0%	9,1%	3,0%		
	Var	**Sayı**	44a	44a	40b	128		
		Yüzde	100,0%	100,0%	90,9%	97,0%		
Toplam		**Sayı**	**44**	**44**	**44**	**132**		
		Yüzde	**100,0%**	**100,0%**	**100,0%**	**100,0%**		

n; örneklem sayısı, %; yüzde, Test değeri; Ki-kare Testi değeri (χ^2), p değeri; istatistiksel anlamlılık, *p<0,05; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır. Satırlarda yer alan farklı harfler gruplar arası farkı gösterirken, aynı harfler ise fark olmadığını göstermektedir.

Tablo 4.10'da anemisiz demir eksikliği, demir eksikliği anemisi ve kontrol gruplarında oVEMP cevaplarının dağılımı görülmektedir. P1, N1, N1-P1 interlatans ve N1-P1 amplitüd değerlerine göre gruplar (kontrol, anemisiz demir eksikliği, demir eksikliği anemisi) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0,05). Hangi ikili gruplar arasında fark olduğunu bulmak için Mann Whitney testi yapılmıştır. Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda;

P1 latans değerlerine göre kontrol grubu ile anemisiz demir eksikliği olanlar ve demir eksikliği anemisi olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0,016). P1 latansı, demir eksikliği anemisi grubunda ve anemisiz demir eksikliği grubunda kontrol grubuna göre daha uzundur. (sırasıyla 16,25 ± 1,99; 15,95 ± 2,07 ve 15,8 ± 1,18, p<0,016).

N1 latans değerlerine göre kontrol grubu ile anemi grubunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. N1 latansı demir eksikliği anemisi grubunda kontrol grubuna göre daha uzundur. (sırasıyla 11,17 ± 2,59; 10,18 ± 0,58, p<0,016).

N1-P1 interlatans değerlerine göre demir eksikliği anemisi grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. N1-P1 interlatansı değeri, demir eksikliği anemisi grubunda kontrol grubuna göre daha uzundur. (sırasıyla 5,75 ± 0,71; 5,62 ± 0,96, p<0,016).

N1-P1 amplitüd değerlerine göre demir eksikliği anemisi grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. N1-P1 amplitüd değeri demir eksikliği anemisi grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktür. (sırasıyla 9,94 ± 5,58; 19,96 ± 15,61, p<0,016).

Tablo 4.10. Demir eksikliği ve kontrol gruplarında oVEMP cevaplarının dağılımı

Değişken Ovemp	Gruplar	N	Ort ± ss	M	ENK-ENB	Test	p Değeri	Fark
P1 latans	**Kontrol[1]**	**44**	15,8 ± 1,18	15,3	14 - 18,67	***15,334***	***0,001****	1-3, 1-2
	Anemisiz demir eksikliği[2]	**41**	15,95 ± 2,07	15,6	9,67 – 24			
	Demir eksikliği anemisi[3]	**41**	16,25 ± 1,99	16,3	10 - 25,67			
N1 latans	**Kontrol[1]**	**44**	10,18 ± 0,58	10,0	9,33 – 12	***9,762***	***0,008****	1-3
	Anemisiz demir eksikliği[2]	**41**	10,62 ± 1,72	10,0	9 - 18,67			
	Demir eksikliği anemisi[3]	**41**	11,17 ± 2,59	10,3	9,67 – 23			
N1P1 interlatans	**Kontrol[1]**	**44**	5,62 ± 0,96	5,6	3,33 – 8	***10,848***	***0,004****	1-3
	Anemisiz demir eksikliği[2]	**41**	5,58 ± 0,89	5,6	4 – 7			
	Demir eksikliği anemisi[3]	**41**	5,75 ± 0,71	6,0	3,67 - 8,33			
N1P1 amplitüd	**Kontrol[1]**	**44**	19,96 ± 15,61	8,6	4,06 - 57,64	***9,741***	***0,008****	1-3
	Anemisiz demir eksikliği[2]	**44**	11,12 ± 6,03	11,5	4,32 - 25,13			
	Demir eksikliği anemisi[3]	**38**	9,94 ± 5,58	11,1	1,93- 23,63			
Asimetri oranı	**Kontrol[1]**	**22**	0,19 ± 0,11	0,2	0,04 ± 0,39	2,331	0,312	Yok
	Anemisiz demir eksikliği[2]	**22**	0,15 ± 0,12	0,1	0,02 ± 0,5			
	Demir eksikliği anemisi[3]	**18**	0,17 ± 0,13	0,1	0,01 ± 0,37			

n; veri sayısı, Ort; ortalama, ss; standart sapma, M; Medyan, Enk; alınan en küçük değer, Enb; alınan en büyük değer, Test Değeri; Kruskal Wallis Testi, p değeri; istatistiksel anlamlılık, *p<0,05; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

Tablo 4.11'de anemisiz demir eksikliği, demir eksikliği anemisi ve kontrol gruplarında cVEMP cevaplarının dağılımı görülmektedir. P1 latans, N1 latans, N1-P1 interlatans ve asimetri oranı değerine göre gruplar (kontrol, anemisiz demir eksikliği, demir eksikliği anemisi) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

N1-P1 amplitüde değerlerine göre gruplar (kontrol, anemisiz demir eksikliği, demir eksikliği anemisi) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0,05). Hangi ikili gruplar arasında fark olduğunu bulmak için Mann Whitney testi yapılmıştır. Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda;

N1-P1 amplitüde değerlerine göre demir eksikliği anemisi grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0,016). N1-P1 amplitüd değeri demir eksikliği anemisi grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktür (sırasıyla 50,12 ± 32,07 ve 88,44 ± 52,23, (p<0,016).

Tablo 4.11. Demir eksikliği ve kontrol gruplarında cVEMP cevaplarının dağılımı

Değişken cVEMP	Gruplar	n	Ort ± ss	M	ENK-ENB	Test	p Değeri	Fark
P1 latans	**Kontrol[1]**	**44**	15,64 ± 1,39	15,6	13 - 18,67	0,534	0,766	Yok
	Anemisiz demir eksikliği[2]	**42**	15,14 ± 1,25	15,3	13 – 18			
	Demir eksikliği anemisi[3]	**43**	15,24 ± 1,68	15,0	11 - 19,67			
N1 latans	**Kontrol[1]**	**44**	25,51 ± 3,06	25,6	10,33 - 31,67	3,149	0,207	Yok
	Anemisiz demir eksikliği[2]	**42**	25,06 ± 3,03	25,6	10,33 – 29			
	Demir eksikliği anemisi[3]	**43**	24,09 ± 4,33	25,0	10,33 – 30			
N1P1 interlatans	**Kontrol[1]**	**44**	10,14 ± 1,82	10,3	6 - 17,67	2,840	0,242	Yok
	Anemisiz demir eksikliği[2]	**42**	10,17 ± 1,91	10,0	5,33 – 14			
	Demir eksikliği anemisi[3]	**43**	9,44 ± 2,07	9,3	3,67 - 12,33			
N1P1 amplitüd	**Kontrol[1]**	**44**	88,44 ± 52,23	64,5	1,01 – 185,3	***9,917***	***0,007****	1-3
	Anemisiz demir eksikliği[2]	**44**	83,41 ± 60,44	58,3	9,84 – 188			
	Demir eksikliği anemisi[3]	**41**	50,12 ± 32,07	54,1	2,47 - 141,4			
Asimetri oranı	**Kontrol[1]**	**22**	0,13 ± 0,12	0,1	0 ± 0,46	3,352	0,187	Yok
	Anemisiz demir eksikliği[2]	**22**	0,12 ± 0,12	0,1	0,01 ± 0,41			
	Demir eksikliği anemisi[3]	**19**	0,2 ± 0,13	0,2	0 ± 0,54			

n; veri sayısı, Ort; ortalama, ss; standart sapma, M; Medyan, Enk; alınan en küçük değer, Enb; alınan en büyük değer, Test Değeri; Kruskal Wallis Testi, p değeri; istatistiksel anlamlılık, *p<0,05; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

Tablo 4.12'de anemisiz demir eksikliği, demir eksikliği anemisi ve kontrol gruplarında vHIT sonuçları görülmektedir. vHIT sonuçları çalışma gruplarındaki kontrol grubunda 44 kulak, anemisiz demir eksikliği grubunda 44 kulak ve demir eksikliği anemisi grubunda 44 kulak olmak üzere toplamda 132 kulak değerlendirilmiştir.

Lateral SSK VOR kazancı ve posterior SSK VOR kazancı değerlerine göre gruplar (kontrol, anemisiz demir eksikliği, demir eksikliği anemisi) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken (p>0,05); anterior SSK VOR kazancı değerine göre gruplar (kontrol, anemisiz demir eksikliği, demir eksikliği anemisi) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,05). Hangi ikili gruplar arasında fark olduğunu bulmak için Mann Whitney testi yapılmıştır. Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda;

Anterior SSK VOR kazancı ortalama değeri, demir eksikliği anemisi grubunda ve anemisiz demir eksikliği grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktür (p<0,016). Anterior SSK VOR kazanç ortalama değerleri demir eksikliği anemisi grubunda 0,79 ± 0,2; anemisiz demir eksikliği grubunda 0,81 ± 0,16 ve kontrol grubunda 0,83 ± 0,17'dir.

Tablo 4.12. Demir eksikliği ve kontrol gruplarında vHIT sonuçlarının karşılaştırılması

Değişken	Gruplar	N	Ort ± ss	M	ENK-ENB	Test	p Değeri	Fark
Lateral SSK VOR Kazancı	**Kontrol[1]**	**39**	0,96 ± 0,09	0,9	0,76 - 1,2	0,117	0,943	Yok
	anemisiz demir eksikliği[2]	**40**	0,98 ± 0,18	0,9	0,44 - 1,41			
	Demir eksikliği anemisi[3]	**39**	0,97 ± 0,22	0,9	0,3 - 1,7			
Anterior SSK VOR kazancı	**Kontrol[1]**	**44**	0,83 ± 0,17	0,8	0,38 - 1,12	***14,106***	***0,001****	1-3, 1-2
	anemisiz demir eksikliği[2]	**41**	0,81 ± 0,16	0,8	0,47 - 1,17			
	Demir eksikliği anemisi[3]	**43**	0,79 ± 0,2	0,8	0,3 - 1,12			
Posterior SSK VOR kazancı	**Kontrol[1]**	**42**	0,81 ± 0,18	0,8	0,14 - 1,13	3,887	0,143	Yok
	anemisiz demir eksikliği[2]	**44**	0,78 ± 0,19	0,8	0,4 - 1,06			
	Demir eksikliği anemisi[3]	**42**	0,74 ± 0,19	0,7	0,3 - 1,02			

Ort; ortalama, ss; standart sapma, M; Medyan, Enk; alınan en küçük değer, Enb; alınan en büyük değer, Test Değeri; Kruskal Wallis Testi, p değeri; istatistiksel anlamlılık, *p<0,05; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır.

Tablo 4.13'te demir eksikliği ve kontrol gruplarında sakkad görülme oranları gösterilmektedir. Posterior SSK'da daha fazla olmakla birlikte, anterior SSK ve posterior SSK değerlendirilmesinde tespit edilen sakkadlar açısından gruplar arasında fark saptanmıştır (p<0.05). Demir eksikliği anemisi grubunda % 4,5'inde covert, % 9,1 overt ve % 6,8 covert-overt sakkad; anemisiz demir eksikliği grubunda %6,8 overt sakkadlar gözlenmiştir.

Tablo 4.13. Demir eksikliği ve kontrol gruplarında vHIT'de sakkad görülme oranları

Değişken	Grup	Sayı/Yüzde	Kontrol	Anemisiz demir eksikliği	Demir eksikliği anemisi	Toplam	Test Değeri	p Değeri
Sakkad	**Yok**	**Sayı**	44_a	$41_{a,\,b}$	35_b	120	***10,282***	***0,001****
		Yüzde	100,0%	93,2%	79,5%	90,9%		
	Covert	**Sayı**	0_a	0_a	2_a	2		
		Yüzde	0,0%	0,0%	4,5%	1,5%		
	Overt	**Sayı**	0_a	3_a	4_a	7		
		Yüzde	0,0%	6,8%	9,1%	5,3%		
	Covert-overt	**Sayı**	0_a	0_a	3_a	3		
		Yüzde	0,0%	0,0%	6,8%	2,3%		
Toplam		**Sayı**	**44**	**44**	**44**	**132**		
		Yüzde	**100,0%**	**100,0%**	**100,0%**	**100,0%**		

n; örneklem sayısı,vHIT; yüzde, Test değeri; Ki-kare Testi değeri (χ^2), p değeri; istatistiksel anlamlılık, *p<0,05; gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır. Satırlarda yer alan farklı harfler gruplar arası farkı gösterirken, aynı harfler ise fark olmadığını göstermektedir.

5. TARTIŞMA

Demir, vücutta eritropoez ve oksijen taşınması, enerji üretimi, enzim sentezi ve immün fonksiyonda dahil olmak üzere bir dizi göreve sahip temel bir besindir (210). Anemisiz demir eksikliği ve daha şiddetli formu olan demir eksikliği anemisi hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkeleri etkileyen, dünya çapında en yaygın olarak görülen besin eksikliğidir (48). Demir eksikliği anemisinin prevalansı son zamanlarda bir miktar azalmış olsa da, demir eksikliği dünya çapında hala aneminin en önemli nedeni olmaya devam etmektedir. Demir eksikliği anemisi, düşük gelirli ülkelerde ve gelişmiş ülkelerde hem küçük çocuklar hem de menopoz öncesi kadınlar üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (9).

Literatürde demir eksikliğinde işitmenin bozulduğunu ve SNİK'e neden olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır ancak demir eksikliğinde vestibüler etkilenmeyi değerlendiren çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır ve bu çalışma da kapsamlı vestibüler değerlendirmeyi içermemektedir (32). Biz çalışmamızda demir eksikliğinin şiddetine göre (anemisiz demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi) 125-16000 Hz arasında işitme eşiklerini ve VNG, VEMP ve vHIT kullanarak bu hastalarda vestibüler etkilenimin olup olmadığını değerlendirdik. Çalışmamızdaki işitme ile ilgili önemli bulgularımız, demir eksikliğinin şiddeti arttıkça işitme eşiklerinin yükselmesi ve SNİK görülme oranının daha fazla gözlenmesidir. Vestibüler değerlendirmemizdeki önemli bulgularımız ise oVEMP testinde demir eksikliğinin şiddeti arttıkça latanslarda uzama olması, cVEMP testinde amplitüdlerin daha düşük elde edilmesi, VHIT'te demir eksikliği gruplarında (anemisiz demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi) anterior SSK VOR kazanç değerlerinin daha düşük olması ve sakkadlar gözlenmesi, pursuit testinde özellikle anemili grupta patolojik bulgunun elde edilmesidir. Ayrıca işitme ve vestibüler değerlendirme yapılmadan önce katılımcılarda subjektif belirtilerin olup olmadığını da sorgulandığımız çalışmamız, anemili grupta daha fazla olmak üzere demir eksikliği gruplarında tinnitus görülebildiğini de ortaya koymuştur. Çalışma bulgularımız, demir eksikliğinde görülen hipoksik duruma bağlı olarak demir eksikliğinin şiddetinin arttıkça işitme ve denge fonksiyonlarında etkilenmenin de artabileceğini ortaya koymuştur.

Oksijen ihtiyacı fazla olan organlar, anemik harabiyete karşı daha duyarlıdır. İç kulak yüksek enerjili metabolizma gerektirir ve kollateral dolaşım eksikliği vardır. AICA'nın bir dalı olan internal işitsel arter koklea ve vestibüler labirentin kanlanmasını sağlamaktadır.

İnternal işitsel arter, otik kapsülden minimal kollaterallere sahip bir uç arter olduğundan, bu durum özellikle labirenti iskemiye karşı daha savunmasız hale getirmektedir (15,16). Koklea, akustik uyaranlara mekanoelektrik transdüksiyonda yer alan koklear saçlı hücrelerin yüksek metabolik gereksinimi nedeniyle iskemik hasara karşı oldukça duyarlıdır. Bunun yanında, koklea kan akışını sadece labirent arterden alır ve yetersiz kollateral vaskülariteye sahiptir (17). Ayrıca, biyokimyasal çalışmalar, korti organındaki glikojen konsantrasyonunun dış tüy hücrelerinde yoğunlaştığını ve özellikle apekste bu oranın daha fazla olduğunu, hipoksi karşısında hücrelerde görülen glikojenin belirgin bir şekilde azaldığını göstermiştir (18).

Literatür çalışmaları, diyette düşük demir alımının işitme kaybı geliştirme riskini artırdığını göstermiştir. 20-69 yaşları arasındaki yetişkin bireylerle yapılan bir çalışmada, Sağlıklı Beslenme İndeksi (HEI) ile ölçülen diyet kalitesi ve işitme hassasiyeti arasındaki ilişki incelenmiştir. Bulgular HEI ile saf ses ortalaması arasında yüksek frekanslarda (3, 4, 6 ve 8 kHz) istatistiksel olarak anlamlı ters korelasyon olduğunu dolayısıyla da daha sağlıklı beslenme alışkanlıklarına sahip olanların yüksek frekanslı sesleri daha iyi işitebildiğini göstermiştir (211). Kobaylarda hamilelik ve emzirme döneminde demir eksikliği anemisinin işitsel fonksiyon üzerindeki etkisini analiz eden bir çalışmada, deneklere emzirme dönemi ve doğum sonrası dokuzuncu güne kadar demir bakımından yeterli bir diyet ya da demir bakımından kısıtlı bir diyet verilmiş, ardından da tüm denekler demir bakımından yeterli bir diyetle beslenmiştir. Demirden düşük diyetle beslenen dişilerde tüm frekanslarda daha yüksek işitsel beyin sapı cevapı- *auditory brainstem response* (ABR) eşikleri tespit edilmiştir (212). Başka bir çalışmada, ABR ve elektrokokleografi (EcochG) değerlendirmesinden sonraki bulgular, 15 dB'den fazla işitsel eşik yükselmesi insidansının demir eksikliği olan sıçanlarda %31,85 olduğunu, ancak kontrollerde değişmediğini göstermiştir. Demir eksikliğinin neden olduğu temel koklear histopatolojik değişikliklerin, strial atrofi ve spiral ganglion hücrelerinin azalması olarak gözlenmiştir (213). Demir metabolizması bozukluğunda idiopatik SNİK rolünün değerlendirildiği prospektif bir çalışmada, idiyopatik SNİK olan hastaların çoğunun demir beslenme durumunun zayıf olduğu ve serum demiri, serum ferritini ve hemoglobin değerleri normal işitmeye sahip sağlıklı deneklerden daha düşük olduğu bulunmuştur (214). Ayrıca, aneminin işitme sistemi üzerindeki etkileri, demir takviyesine ve hemoglobin düzeylerinin normalleşmesine rağmen uzun süreli olabileceği de öne sürülmüştür (215) Özturan ve ark. hemoglobin, hematokrit, serum demir ve albümin düzeyleri ile izlenen demir eksikliği olan sıçanları ABR ve

distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar (*distortion product otoacoustic emissions*, DPOAE) ile işitsel duyarlılığını değerlendirmişler ve literatürden farklı olarak demir eksikliğinin işitmeyi olumsuz etkilemediğini bulmuşlardır (216).

Demir eksikliği, akustik travmaya bağlı işitme kaybına neden olabilir. Sun ve ark. demir eksikliği olan sıçanları ve normal sıçanları eş zamanlı olarak 30 dakika boyunca 110 dB SPL'de beyaz gürültüye (20-10.000 Hz) maruz bırakmış ve demir eksikliği olan sıçanlardaki geçici eşik kaymasının daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Koklea elektron mikroskobu ile incelendiğinde ise demir eksikliği olan sıçanlarda gürültüye bağlı işitme kaybının stereosilya kaynaklı nedeninin stereosilya füzyonu, aynı sıradaki DTH'ler arasında komşu stereosilyaların birleşmesi, stereosilya kaybı, DTH'lerde hafif çekirdek dejenerasyonu ve hipo-nükleus alanının mitokondrilerinde önemli bir azalma olarak gözlemlemişlerdir (217).

Anemili hastalarda ototoksisite ve gürültüye bağlı işitme kaybı riski daha yüksek olabilmektedir. Delb ve ark. gentamisin ile tedavi edilen anemik sıçanlardaki koklear hasarın, aynı dozda antibiyotik ile tedavi edilen anemik olmayan sıçanlardaki koklear hasardan önemli ölçüde daha yüksek olduğunu ve daha yüksek ABR eşiklerine sahip olduklarını göstermiştir. Histolojik bulgular, gentamisin ile tedavi edilen anemik grupta ortalama %58'lik ve anemik olmayan tedavi edilen grupta ortalama %27'lik bir DTH kaybı göstermiştir. İç ve dış tüylü hücre kaybı, daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak (218,219) bazal kısımlarda en yüksek düzeyde olup apekse doğru azalma göstermiştir (220). Kokleanın apeksinde yer alan tüy hücrelerinde yer alan mitokondri sayısının fazla olması bu bölgedeki etkilenmenin daha az görülmesine neden olmaktadır. Kokleanın bazal kısmında beslenme ve oksijen ihtiyacı damar yapısının daha az olması bu bölgenin hipoksiden etkilenme riskini artırmaktadır (32).

Sun ve ark. yapmış olduğu başka bir çalışmada, SNİK'li hastaların serum demir düzeyinin normal işitenlere göre önemli ölçüde daha düşük olduğu ve tedavi sonrasında işitmesi düzelen SNİK'lı hastaların çoğunun serum demir düzeylerinin genellikle yükseldiğini ancak işitmesi düzelmeyen hastaların demir düzeylerinde değişiklik olmadığını göstermiştir (221).

Demir eksikliği ile ani SNİK arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, demirden kısıtlı diyet ile yetiştirilen sıçanlarda %10,6 oranında orta ve şiddetli arasında değişen

derecelerde SNİK gözlenmiştir. Demir eksikliği olan sıçanların kokleaları elektron mikroskobuyla incelendiğinde, kokleadaki demir içeren enzimatik aktivitede anormallikler (süksinat dehidrogenaz reaksiyon ürünlerinde önemli azalma veya kaybolma), spiral gangliyon hücrelerinde önemli bir azalma ve iç ve dış tüylü hücrelerin stereosilyalarında anormallikler gözlenmiştir (222).

Schieffer ve ark. 4-21 yaş arası pediatrik ve adolesan katılımcıların olduğu retrospektif kohort çalışmasında, demir eksikliği anemisinin SNİK görülme olasılığını arttırdığını bulmuşlardır. Bu çalışmaya göre, demir eksikliği anemisi olanlarda SNİK 3,67 kat daha yüksektir (29). Schieffer ve ark. 21-90 yaş arası yetişkin hastalardan oluşan başka bir retrospektif kohort çalışmasında mikst tip işitme kaybı prevalansı %1,6, SNİK prevelansı %0,7 ve İTİK prevelansı %0,2 olarak bulmuşlardır. Çalışmada SNİK ve mikst tip işitme kaybı varlığı demir eksikliği anemisi ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. (31). Benzer şekilde, Chung ve ark. tarafından yürütülen bir vaka kontrol çalışmasında, 16016 katılımcıdan 533'üne (%3,3) daha önceden demir eksikliği anemisi tanısı konmuş ve bunların 172'si (%4,3) ani SNİK'li bireylerden ve 361'i (%3,0) kontrollerden oluşmuştur. Demir eksikliği anemisi olan hastalarda ani SNİK görülme olasılığı 1,34 kat daha yüksek olarak gözlenmiştir (30). Kim ve ark. tarafında yürütülen bir çalışmada, nutrisyonel anemi, ≥ 40 yaşındaki hastalarda SNİK ile pozitif ilişkiliydi ve anlamlı ilişki sadece <60 yaşındaki hastalarda gözlenmiştir. Bununla birlikte, hemoglobin düzeyi yalnızca <60 yaş kadınlarda ani SNİK ilişkiliydi (223). Demir eksikliği anemisi olan hastalarda odyolojik etkilenmelerin olup olmadığını tespit etmek amacı ile yapılan bir çalışmada, anemili hastaların işitme eşiklerinin kontrollere göre bütün frekanslarda daha yüksek olduğunu gözlenmiştir. Hastaların, demir eksikliğine yönelik tedavilerini takiben bir ay sonrasında tekrarlanan odyolojik değerlendirmede, işitme eşiklerinde alçak frekanslarda (125-250 Hz) anlamlı bir farklılık görülmezken, 500-18000 Hz'lerde demir eksikliği olanların normallere göre daha yüksek işitme eşikleri olduğu tespit edilmiştir. Çalışma sonunda elde edilen sonuçlar, kokleada demir eksikliğine bağlı olarak dolaşım ve beslenmeyi etkileyen bir sorun olduğunu ve bu sorunun tedavi sonrasında azaldığını göstermektedir (224). Biz 19-50 yaş arası bireyleri değerlendirdiğimiz çalışmamızda, her iki kulakta 16000 Hz frekansında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulamazken, 125-14000 Hz arası bütün frekanslarda demir eksikliği anemisi grubunda işitme eşiklerini kontrol grubuna göre daha yüksek elde ettik. Grupları saf ses ortalama değerlerine göre karşılaştırdığımızda demir eksikliği gruplarının (demir eksikliği anemisi grubu ve anemisiz demir eksikliği grubu) saf

ses ortalama değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olarak bulduk. Anemisiz demir eksikliği grubunda, sağ kulakta SNİK oranı %9,1, sol kulakta SNİK oranı %27,3'tür. Demir eksikliği anemisi grubunda, hem sağ hem de sol kulakta SNİK oranı %27,3'tür. Gruplarda İTİK veya mixt tip işitme kaybı gözlenmemiştir. Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak demir eksikliğinde en çok görülen işitme kaybı tipi SNİK'dir. Ancak bizim çalışmamızda SNİK oranı literatüre göre daha yüksek bir oranda bulunmuştur, bu farklılık çalışmalardaki örneklem büyüklüğünün farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışma sonuçlarımız, demir eksikliğinde hücre ve dokularda meydana gelen hipoksinin işitmeyi olumsuz etkileyebileceğini ve demir eksikliğinin şiddeti arttıkça etkilenmenin fazla olabileceğini göstermektedir.

İşitme kaybına yol açan demir eksikliği anemisinin kesin mekanizması belirsizdir. Ancak literatürde bununla ilgili çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Koklear enzimlerin bir kısmı demir içerdiğinden, demir eksikliği kokleada fonksiyonel ve yapısal değişikliklere neden olabilir. Demir eksikliği olan sıçanların korti organı elektron mikroskobu ile incelendiğinde sıçanların %47'sinde DTH sterosilyalarında bir miktar kayıp gözlenmiştir. Tüylü hücrelerde gözlenen anormallikler ise, stereosilyaların füzyonu ve torsiyonu, aynı sıradaki komşu stereosilyaların birleşmesi, saçlı hücre sertliği kaybı ve stereosilya kaybıdır (27). Literatürde farklı koklear bozukluklarda da benzer stereosilya anormallikleri gözlenmiştir ve altta yatan mekanizma olarak, protein-lipit metabolizmasındaki biyokimyasal değişiklikler sorumlu tutulmuştur (225,226,227). Protein-lipit metabolizmasındaki değişikliklerin altında yatan mekanizma olarak da demir eksikliğini takiben hücre ve dokularda meydana gelen, monoamin oksidaz, sitokrom oksidaz, süksinat dehidrogenaz, ATPaz, katalaz ve peroksidaz gibi birçok demir enziminin azalması gösterilmiştir. Bu durum yeterli oksijen taşıyamayan anormal alyuvar gelişimine neden olmaktadır (228,229,230). Kokleanın çeşitli bölümlerinde, özellikle stria vaskülaris ve corti organında, süksinat dehidrogenaz ve peroksidaz gibi demir enzimlerinin aktivitesinin güçlü olduğunu düşündüren histokimyasal bulgu, iç kulağın demir eksikliğine duyarlı olduğunu düşündürmektedir (228). Demir eksikliği olan sıçanların koklealarındaki histokimyasal ve biyokimyasal değişikliklerin incelendiği bir çalışmada süksinat dehidrogenaz ve peroksidaz gibi demir içeren koklear enzim aktivitelerinin, demir eksikliği olan sıçanların %37,8'inde iç kulakta azaldığı deneysel olarak gösterilmiştir (231). Süksinat dehidrogenaz, demir içeren ve mitokondriyal respirasyonda çok önemli rol oynayan bir enzimdir. Demir eksikliği, süksinat dehidrogenaz aktivitesini azaltır, dolayısıyla hücresel respirasyonu ciddi şekilde

bozar. Peroksidaz ise vücutta birçok temel biyokimyasal işlevi olan demir enzimlerinden biridir (228). İntrasellüler temizleyici olan peroksidazın görevi, peroksit moleküllerini ve serbest radikalleri temizlemektir. Kokleadaki peroksidaz aktivitesinin azalması, intrasellüler peroksitin enzimatik detoksifikasyon kapasitesini azaltmakta ve iç kulak hücrelerinde peroksidatif aktiviteyi artırmaktadır. Bu durum koklear kan akışını bozan ve iskemiye bağlı koklear hasarda önemli rol oynayan serbest radikallerin birikmesiyle sonuçlanabilmektedir. Demir eksikliğinden kaynaklı anemik anoksinin, iç kulağa oksijen taşınmasında ve vasküler beslemede azalma ile ortaya çıkması muhtemeldir ve bu durum koklear metabolizmanın yetersizliği ile sonuçlanacaktır. İç kulağın oksijenlenmesindeki azalmanın işitsel algıdaki düşüşe paralel olduğu da çalışmalarla gösterilmiştir (232). Ayrıca, vasküler hastalığı olan bireylerin ani SNİK geliştirme riskinin daha yüksek olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (25,26,30,233,234,235). Demir eksikliği anemisi hastalarında reaktif trombositoz riski artmaktadır (21,22). Demir, trombopoezin düzenleyicisidir ve kan kaybı ile trombositoz arasındaki ilişki daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (23,24).

Demir eksikliğinin alyuvar membran sertliğini arttırdığı, alyuvarların deformasyonunu azalttığı, kan viskozitesini arttırdığı ve eritrositlerin küçük gözenekli polikarbonat filtrelerden geçme kabiliyetini azalttığı kabul edilmektedir (228,236). Sonuç olarak, demir eksikliğinde alyuvarlardaki bu değişiklikler, labirent arter, ortak(common) koklear arter ve anterior vestibüler arter seviyelerinde çeşitli vasküler etkilere neden olabilir ve bunlar iç kulaktaki kan dolaşımının bozulmasına yol açabilir. İç kulak demir metabolizmasının yüksek demir gereksinimine ve değişen fonksiyonel gereksinimlere göre yetersiz kalması durumunda kolaylıkla indüklenebilir. Demir metabolizması bozuklukları, demir içeren enzimler ve iç kulaktaki alyuvar membran sertliği üzerindeki etkileri yoluyla SNİK'nın doğrudan bir nedeni veya patolojik bir temeli olabilir (214).

Aneminin ayırt edici belirti ve semptomları, hayati dokulara ve organlara oksijen taşınmasındaki azalma ile doğrudan ilişkilidir ve nörolojik komplikasyonlar arasında zayıf konsantrasyon, irritabilite, dizziness ve tinnitus gösterilmektedir (237). Tinnitus, dış akustik uyaran yokluğunda ortaya çıkan seslerin algılanması olarak tanımlanmaktadır. Tinnitusun patomekanizmanın karmaşık olduğu düşünülür ve bu nedenle tartışmalıdır (238). Anemi hastalarında tinnitus özelliklerini analiz etmek amacıyla 20-97 yaş aralığındaki bireylerde yapılan retrospektif bir çalışmada, tinnitus prevalansı %21,5 (n = 2447) ve anemi prevelansı %9,2 (n = 1054) olarak tanımlanmıştır (239). Literatürde objektif tinnituslu hastalarda anemi

insidansı daha düşüktür (240). Bir çalışmada, pulsatil tinnituslu 145 hastada anemi insidansı %0,68; başka bir çalışmada vasküler tinnituslu 57 hastada bu oran %0 olarak bulunmuştur (240, 241). Demir eksikliği anemisi olan bireylerde subjektif şikayetleri değerlendiren başka bir çalışmada, demir eksikliği anemisi olan 40 bireyden; 26 bireyde kulakta dolgunluk, 5 bireyde tinnitus, 18 bireyde kulakta uğultu ve 28 bireyde tolerans problemi tespit edilmiştir (32). Biz de benzer subjektif şikayetleri değerlendirdiğimiz çalışmamızda, çalışmaya katılan katılımcılarımızda kulakta dolgunluk, kulakta uğultu ve tolerans problemi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık ancak anemisiz demir eksikliği grubunda tinnitus görülme oranını %27,3, demir eksikliği anemisi grubunda %36,4 olarak bulduk. Anemi durumunun SNİK ve iç kulaktaki patolojik değişiklikleri daha da ağırlaştırdığı çalışmalarla gösterilmiştir (28,31,242,243). Ayrıca, tinnitusu olan kişilerde işitme kaybı prevelansı anlamlı derecede daha yüksektir (239). Anemi tedavi edildiğinde tinnitusun da ortadan kalktığını gösteren literatür çalışmaları da bulunmaktadır (32,48,239,244). Sonuç olarak, demir eksikliği tinnitusun altında yatan patolojik bir neden olabilir ya da demir eksikliği işitme kaybına yol açarak tinnitusu ortaya çıkarabilir. Bu nedenle, tinnitusu olan bireylerde demir eksikliği olup olmadığı göz önünde bulundurulmalıdır. Literatür çalışmaları anemili hastalarda tinnitus görülme oranıyla ilgili çelişkili sonuçlar vermektedir ve bu sonuçlar aslında anemisi olan tüm hastaların tinnitus yaşamadığını da düşündürmektedir. Bulgulardaki bu çelişki çalışmaya katılan katılımcıların anemi şiddetindeki farklılıktan kaynaklı olabilir. Bizim çalışmamızda demir eksikliği anemisi grubundaki ortalama HGB değeri 10,57 ± 1 g/dL, ortalama serum ferritin değeri 5,24 ± 4 ng/mL'dir. Ataş'ın yaptığı çalışmada demir eksikliği anemisi grubunda ortalama HGB değeri 9,73 ± 1,21 g/dL, ortalama ferritin değeri 2,47 ± 1,62 g/dL'dir (32). Sunwoo ve ark. yaptığı çalışmada ise HGB değeri 9,6 g/dL'dir (239). Literatürdeki hematolojik değerlerdeki bu farklılık tinnitus görülme oranını ve diğer subjektif şikayetlerin görülme oranındaki değişikliği açıklayabilir.

Literaürde demir eksikliği olan bireylerde vestibüler etkilenimi değerlendiren çalışmanın bir tane olduğu görülmüştür. Bu çalışmada 20-40 yaş aralığında demir eksikliği anemisi olan bireylerde kanal parazisi %2,5, düşük amplitüdlü nistagmus %27,5, pozisyonel nistagmus %7,5 ve normal test bulguları %62,5 elde edilmiştir. Ayrıca çalışma da hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası vestibüler bulguları karşılaştırılmış ve herhangi bir farklılık olmadığı gözlenmiştir (32). Bizim çalışmamızda, VNG testinde gaze vertikal, gaze horizontal, spontan nistagmus, random sakkad, optokinetik, pozisyonel test durumlarına

göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken, pursuit testine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Pursuit testi, demir eksikliği anemisi grubunda 9 hastada (%40,9) patolojik olarak saptanırken, anemisiz demir eksikliği ve kontrol grubunun tamamında normal olarak saptanmıştır. Normal bir insan sinüzoidal dalga formunu takip edebilir. Ancak pursuit sistem hasar görmüşse kişinin gözleri hedefin arkasında kalacaktır (245). Azalmış smooth pursuit yeteneği genellikle santral vestibüler patolojinin bir işaretidir. Labirent, beyin sapı, serebellum, fronto-parietal korteks ve bazal gangliyon lezyonları sıklıkla azalmış bir smooth pursuit fonksiyonu gösterir (246). Anemisiz demir eksikliği ve kontrol grubunda smooth pursuit testinde patoloji gözlenmezken demir eksikliği anemisi grubunda patoloji saptanması, demir eksikliği şiddetinin artmasıyla birlikte hücre ve dokulardaki hipoksinin de artışına bağlı olarak özellikle labirent, beyin sapı, serebellum, fronto-parietal korteks ve bazal gangliyonlarda santral vestibüler etkilenmenin olabileceğini düşündürmektedir. Bunun dışında, smooth pursuit sistemi öğrenme, motivasyon, uyanıklık, uyuşturucu, alkol vb. diğer faktörlerden de etkilenmektedir (246). Dikkat, hafıza, öğrenme, zeka ve akademik performansı değerlendirildiği farklı çalışmalarda, demir deposu dolu olan kadınlara kıyasla demir eksikliği anemisi veya anemisiz demir eksikliği olan kadınların daha düşük bilişsel performans sergilediği bildirilmiştir (247,248,249,250,251,252,253,254). Demir eksikliğinin şiddetinin artmasına bağlı olarak dokulardaki hipoksinin dikkat ve uyanıklık durumlarını etkileyerek de smooth pursuit testinde patolojiye sebep olmuş olabileceği söylenebilir.

VEMP testi, iç kulak, periferik ve santral vestibüler yolaktaki hasardan kaynaklanan otolit fonksiyon kaybını göstermektedir (198,255). VEMP testi, periferik vestibüler patolojileri saptamada kullanılabildiği gibi farklı hastalıklarda beyin sapı hasarını değerlendirmek için de kullanımı giderek artmaktadır (196,199,255,256). Literatürde, demir eksikliğinde vestibüler etkilenimin VEMP testiyle incelendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak, Multipl Skleroz, Parkinson hastalığı Vestibüler Nörit, beyin sapı lezyonu (Wallenberg Sendromu), Obstrüktif Uyku Apnesi'ne bağlı hipoksi ve inme gibi hastalıkların VEMP yanıtlarını değiştirebileceğiyle ilgili çalışmalar mevcuttur (199,257,258,259). Ulusoy ve ark. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu'nda (OUAS) kronik hipoksik durumun beyin sapı yolakları üzerindeki etkilerini VEMP testi kullanarak değerlendirmişlerdir. Orta ve şiddetli OUAS'lı hastalarda VEMP dalgaları elde etme oranının kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu ve OUAS'ın şiddeti arttıkça özellikle cVEMP yanıtlarındaki

azalmanın, hipoksinin beyin sapı ve vestibüler sistem üzerindeki olumsuz etkilerinden kaynaklanabileceğini öne sürmüşlerdir (260). Obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda görülen noktürnal hipoksi, periferik vestibüler uç organlara veya vestibüler sinirlere hasar vererek otolit hipofonksiyonuna yol açabilir (259). Bir çalışmada, şiddetli OUAS'ta görülen kronik hipoksi beyin sapındaki sakkülokolik reflekse zarar verdiği için VEMP yanıtını azaltmaktadır sonucuna varılmıştır (261). Biz de çalışmamızda, oVEMP ve cVEMP testlerinde kontrol ve anemisiz demir eksikliği grubunda tüm katılımcılardan yanıt alırken, demir eksikliği anemisi grubunda sırayla %13,6 ve %9,1 oranında yanıt alamadığımızı gördük. Anemili grupta yanıt alamadığımız hastaların olması ve kontrol grubu ve anemisiz demir eksikliği grubunda tüm bireylerden dalga alınması, demir eksikliğinin beyin sapı ve vestibüler sistem üzerindeki hipoksik etkilerinin hastalığın şiddetiyle artabileceğini ve dolayısıyla yanıt alma oranını düşürebileceğini göstermektedir. oVEMP testinde demir eksikliğinin şiddeti arttıkça latanslarda uzama olması, cVEMP ve oVEMP testinde amplitüdlerin daha düşük elde edilmesi hastalığın şiddeti ile subklinik beyin sapı hasarı arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle demir eksikliği anemisi hastalarında dalga alamadığımız hastaların olması da yine bu durumu gösteren en önemli bulgudur. Demir eksikliğine bağlı hipokside potansiyel hasar bölgesi periferik vestibüler uç organlar veya vestibüler sinir hasar bölgesi olabilir.

VEMP cevaplarının sakkülün tip I saç hücresi aktivitesini yansıttığını gösteren bazı çalışmalar mevcuttur. Day ve ark. kobaylarda gentamisin'in intratimpanik uygulanması sonrası yapılan, VEMP cevap yokluğunun sakküler makuladaki lezyonlardan kaynaklandığı öne sürmüştür (262). Gentamisin tedavisi sonrası tip I saç hücrelerinin dejenerasyonu, tip II saç hücrelerinden daha fazladır (263). Lue ve ark. gentamisin uygulanan ve VEMP cevabı alınamayan kobaylarda yapılan ultrastrüktürel incelemede, vestibüldeki tip I tüy hücrelerin, gentamisinin toksik etkilerine karşı tip II tüy hücrelere göre daha savunmasız olmasından kaynaklı olarak, tip I tüylü hücrelerin (%76), tip II tüylü hücrelerine göre (%33) önemli ölçüde daha yüksek bir azalmaya sahip olduğunu göstermişlerdir. Sonuç olarak, VEMP cevaplarının alınamaması, sakküler makula ve birincil afferentin tip I tüy hücresine verilen hasarı düşündürmektedir (264). Gentamisin gibi ototoksik ilaçlar veya Diyabetes Mellitus'lu hastalardaki hiperglisemi gibi metabolik rahatsızlıklar (265) vestibüler saçlı hücrelerde tip I üzerinde daha güçlü toksik etkilere sahip olduğunu göstermiştir (266). Ayrıca, bu hücrelerin yaşa bağlı dejenerasyondan etkilenme olasılıklarının daha yüksek olduğu da bilinmektedir (267). Tip I vestibüler tüylü hücreler, metabolik bozukluklar ve vestibulotoksik ilaçlar dahil

olmak üzere toksik etkilere karşı daha savunmasız görünmektedir. Bizim çalışmamızda da VEMP testinde anemili grubumuzda dalga alamadığımız hastaların olması ve demir eksikliği gruplarımızda latans uzamalarının ve amplitüd düşüklüğünün olması, demir eksikliğine bağlı hipoksinin vestibüler tüylü hücre fonksiyonunun değişmesine yol açabileceğini ve vestibüler sinire verilen nörovasküler hasarda, VEMP yanıtlarının gecikmesine veya yanıt elde edilememesine neden olabileceğini göstermektedir.

VOR, başın hareketi sırasında, gözün başın hareketinin aksi yönünde hareketi ile görüntüyü retinada sabitleyen ve böylece görüntünün görme alanının merkezinde tutabilmesini sağlayan bir reflekstir. VOR kazancı; telafi edici göz hızının yavaş fazının, baş hareket hızına oranıdır (157). Başın her ani hareketinde sağlıklı bir bireyin gözlerinin verdiği tepki, başın dönüşünü telafi edecek ve bakışı hedef üzerinde sabitleyecektir ancak vestibüler fonksiyon bozukluğu olan bir hastanın gözleri baş ile birlikte hareket edecektir ve böylece hasta her baş hareketinin sonunda, bakışını sabit hedefe kilitlemek için catch-up sakkad yapacaktır. Bu catch-up sakkad, kanal parezisinin klinik bir belirtisidir (158). Covert sakkadlar baş hareketi sırasında gerçekleşirken, overt sakkadlar baş hareketinin sonunda gerçekleşmektedir. vHIT, baş savrulması ile gaze deviasyonu arasındaki hız oranını hesaplayarak doğrudan VOR kazancını ölçmektedir (160). Video head impulse test de VOR kazançlarındaki kayıplar yanında covert, overt ve covert-overt sakkadlarının da değerlendirilmesi önemli bir yere sahiptir. Posterior SSK'da daha fazla olmakla birlikte, anterior SSK ve posterior SSK değerlendirilmesinde tespit edilen sakkadlar açısından gruplar arasında fark saptanmıştır. Demir eksikliği anemisi grubunda %4,5'inde covert, %9,1 overt ve %6,8 covert-overt sakkad; anemisiz demir eksikliği grubunda %6,8 overt sakkadlar gözlenmiştir. Anterior SSK VOR kazancı ortalama değeri, demir eksikliği anemisi grubunda ve anemisiz demir eksikliği grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük elde edilmiştir. Sağlıklı insanlarda baş dönme hızının göz hareket hızına oranı yaklaşık olarak 1.0'dir burada alt sınırın 0.79, üst sınırın 1.2 olması sağlıklı bireylerde normal olarak kabul edilmektedir. Lateral kanallar için 0.8, vertikal kanallar (LARP ve RALP) için 0.7'nin altında olması o kanalda unilateral zayıflık olduğunu düşündürmektedir (159). Bizim çalışmamızda, lateral SSK VOR kazancı ortalama değeri, demir eksikliği anemisi grubunda 0,97 ± 0,22; anemisiz demir eksikliği grubunda 0,98 ± 0,18'dir. Anterior SSK VOR kazanç ortalama değeri, demir eksikliği anemisi grubunda 0,79 ± 0,2; anemisiz demir eksikliği grubunda 0,81 ± 0,16 ve posterior SSK VOR kazanç ortalam değeri, demir

eksikliği anemisi grubunda 0,74 ± 0,19; anemisiz demir eksikliği grubunda 0,78 ± 0,19 olarak elde edilmiştir.

Video head impulse testte anemili grupta daha fazla olmak üzere sakkadlar gözlenmesi, anterior SSK VOR kazancı ortalama değerinin demir eksikliği anemisi grubunda ve anemisiz demir eksikliği grubunda kontrol grubuna göre daha düşük elde edilmesi, oVEMP ve cVEMP testinde dalga alamadığımız hastaların olması ve dalga amplitüdünün daha düşük elde edilmesi, oVEMP'te dalga latanslarında uzama olması önemli vHIT ve VEMP testi bulgularımızdır. Utrikül, anterior SSK ve lateral SSK, vestibüler sinir gövdesinin süperior bölümlerini ve dolayısıyla ortak bir vasküler kaynağı, sakkül ve posterior SSK'ın farklı bir vasküler kaynağı ve vestibüler sinirin inferior kısmını paylaşması (268) demir eksikliği hastalarında vestibüler sinirin hem inferior hem de superior bölümünün etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamız demir eksikliği anemisi ve anemisiz demir eksikliği olan bireylerde işitme ve denge fonksiyonlarının birlikte değerlendirildiği ilk çalışma olması açısından, demir eksikliğinde vestibüler değerlendirmenin VNG, VEMP ve VHIT testleri ile kapsamlı olarak değerlendirildiği ilk çalışma olmasından ve uluslararası literatürde demir eksikliğinde vestibüler değerlendirme yapılan çalışma bulunmamasından dolayı önem taşımaktadır. Çalışmamız literatürle uyumlu olarak, demir eksikliğinde meydana gelen hipoksik durumun işitme eşiklerini olumsuz etkilediğini ve SNİK'na neden olabildiğini ve demir eksikliği hastalarında tinnitus görülebildiğini ortaya koymuştur. Hastalığın şiddeti arttıkça VEMP testinde dalga alamadığımız hastaların olması, oVEMP testinde latanslarda uzama olması, cVEMP testinde amplitüdlerin daha düşük elde edilmesi, demir eksikliğinde hastalığın şiddeti ile subklinik beyin sapı hasarı arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Demir eksikliğine bağlı hipoksinin beyin sapı ve vestibüler sistem üzerindeki olası olumsuz etkileri değerlendirmek için VEMP tanı testi olarak kullanılabilir. Literatürde demir eksikliğinde VEMP testi uygulanarak beyin sapı ve vestibüler etkilenimi değerlendiren çalışma bulunmamasından, daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamızda vestibüler test sonuçlarımız, VEMP testinde özellikle anemili grupta dalga alamadığımız hastaların olması, oVEMP testinde latanslarda uzama olması, cVEMP testinde amplitüdlerin daha düşük elde edilmesi, VHIT'te demir eksikliği gruplarında anterior SSK VOR kazanç düşüklüğünün fazla olması ve sakkadlar gözlenmesi, pursuit testinde özellikle anemili grupta patolojik bulgunun elde edilmesi demir eksikliğinin vestibüler sistemi etkileyebildiğini

göstermektedir. Literatürde demir eksikliğinde vestibüler etkilenimi değerlendiren sınırlı sayıda çalışma bulunması nedeniyle demir eksikliğinde vestibüler etkilenimin olup olmadığıyla ilgili çalışma yapılması faydalı olacaktır.

Çalışmamızın limitasyonları, örneklemin sayıca az olması elde edilen oranların literatüre göre farklı olmasına neden olmuş olabilir. Biz çalışmamızda bireyleri demir eksikliği şiddetine göre anemisiz demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi olarak karşılaştırdık ve işitme ve vestibüler etkilenimin anemili grupta daha fazla olabileceğini bulduk. Anemili grubumuz ise hemoglobin seviyelerine göre baktığımızda aslında orta ve hafif düzeyde anemili bireylerden oluşmaktaydı, biz gruba ağır anemili bireylerin dahil edildiğinde demir eksikliğinin işitme ve vestibüler etikileniminin daha fazla olabileceğini düşünmekteyiz. Örneklem sayısı artırılarak ve anemi şiddetine göre (hafif-orta-ağır) gruplar oluşturularak aneminin işitme ve denge sistemi üzerine etkisini inceleyen çalışmalar yapılabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Anemisiz demir eksikliği ve demir eksikliği anemili yetişkinlerde, demir eksikliğinin işitme ve denge fonksiyonlarına etkisini değerlendirmek amacıyla yapmış olduğumuz çalışmanın sonuçları aşağıda yer almaktadır;

- Kontrol grubunun yaş ortalaması 32,5 ± 8,71, anemisiz demir eksikliği grubunun yaş ortalaması 31,95 ± 8,49 ve demir eksikliği anemisi grubunun yaş ortalaması 38,09 ± 10,78'dir ve istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).
- Ortalama hemoglobin değeri, kontrollere kıyasla anemisiz demir eksikliği grubunda ve demir eksikliği anemisi grubunda istatistiksel olarak daha düşük elde edilmiştir. (sırasıyla 13,48 ± 0,78 g/dL, 12,54 ± 0,54 g/dL ve 10,57 ± 1 g/dL, $p<0,016$).
- Ortalama serum ferritin değeri kontrollere kıyasla anemisiz demir eksikliği grubunda ve demir eksikliği anemisi grubunda istatistiksel olarak daha düşük elde edilmiştir (sırasıyla 54,14 ± 14,88 mL/ng, 6,37 ± 3,04 mL/ng ve 5,24 ± 4 mL/ng, $p<0,016$).
- Ortalama MCV/fl değeri kontrollere kıyasla anemisiz demir eksikliği grubunda ve demir eksikliği anemisi grubunda istatistiksel olarak daha düşük elde edilmiştir (sırasıyla 87,75 ± 3,93 fL, 82,8 ± 3,11 fL, 64,54 ± 10,11 fL, $p<0,016$)
- Çalışmaya alınan katılımcılar kulakta dolgunluk, kulakta uğultu ve tolerans problemi ve tinnitus açısından karşılaştırıldığında sadece tinnitus açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). Anemisiz demir eksikliği grubunda 6 bireyde (%27,3), demir eksikliği anemisi grubunda 8 bireyde (%36,4) tinnitus gözlenmiştir. Tinnitus olan ve olmayanlarda sağlıklı bireyler ile anemisiz demir eksikliği olan bireyler ve demir eksikliği anemisi olan bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$).
- Sağ ve sol kulakta ölçülen 16000 Hz frekans değerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Ancak 125 Hz, 250 Hz, 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 4000 Hz, 6000 Hz, 8000 Hz, 10000 Hz, 12000 Hz, 14000 Hz frekanslarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).
- Sol kulakta 125 Hz, 250 Hz, 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 4000 Hz, 8000 Hz, 10000 Hz, 12000 Hz, 14000 Hz frekans değerlerine göre kontrol grubu ile anemisiz demir eksikliği grubu arasında ve konrol grubu ile demir eksikliği anemisi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,016$). 6000 Hz frekans değerinde ise tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,016$). Sağ

kulakta ise 125 Hz, 250 Hz, 500 Hz, 1000 Hz, 4000 Hz, 6000 Hz, 8000 Hz, 10000 Hz, 12000 Hz, 14000 Hz frekans değerlerine kontrol grubu ile anemisiz demir eksikliği grubu arasında ve kontrol grubu ile demir eksikliği anemisi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,016$). 2000 Hz frekans değerinde ise tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,016$).

- Sağ ve sol kulağa ait saf ses ortalama değerlerine göre gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). Demir eksikliği anemisi grubunun sağ ve sol kulak için saf ses ortalam değeri, kontrol grubunun saf ses ortalama değerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (sırasıyla $14,83 \pm 12,05$; $3,47 \pm 2,83$ ve $14,43 \pm 12,5$; $3,52 \pm 2,77$, $p<0,016$). Anemisiz demir eksikliği grubunun sağ ve sol kulak için saf ses ortalama değeri, kontrol grubunun saf ses ortalama değerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. (sırasıyla $7,44 \pm 5,5$; $3,47 \pm 2,83$ ve $7,67 \pm 7,48$; $3,52 \pm 2,77$, $p<0,016$).
- Anemisiz demir eksikliği grubunda, sağ kulakta SNİK oranı %9,1, sol kulakta SNİK oranı %27,3'tür. Demir eksikliği anemisi grubunda, sağ ve sol kulakta SNİK oranı %27,3'tür. Gruplarda İTİK veya Mixt tip işitme kaybı gözlenmemiştir.
- Çalışmaya alınan katılımcılarda gaze vertikal, gaze horizontal, spontan nistagmus, sakkad random, optokinetik, pozisyonel test durumlarına göre gruplar (kontrol, anemisiz demir eksikliği, demir eksikliği anemisi) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).
- Pursuit testi, demir eksikliği anemisi grubunda 9 hastada (%40,9) patolojik olarak saptanırken, anemisiz demir eksikliği ve kontrol grubunun tamamında normal olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0.05$).
- Demir eksikliği anemisi grubunda oküler VEMP'te %13,6 oranında, servikal VEMP'te %9,1 oranında yanıt alınamamıştır.
- Oküler VEMP P1 latansı, demir eksikliği anemisi grubunda ve anemisiz demir eksikliği grubunda kontrol grubuna göre daha uzundur. (sırasıyla $16,25 \pm 1,99$; $15,95 \pm 2,07$ ve $15,8 \pm 1,18$, $p<0,016$).
- Oküler VEMP N1 latansı, demir eksikliği anemisi grubunda kontrol grubuna göre daha uzundur. (sırasıyla $11,17 \pm 2,59$; $10,18 \pm 0,58$, $p<0,016$).
- Oküler VEMP N1-P1 interlatans değeri, demir eksikliği anemisi grubunda kontrol grubuna göre daha yüksektir. (sırasıyla $5,75 \pm 0,71$; $5,62 \pm 0,96$, $p<0,016$).
- Oküler VEMP N1-P1 amplitüd değeri, demir eksikliği anemisi grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktür. (sırasıyla $9,94 \pm 5,58$; $19,96 \pm 15,61$, $p<0,016$).

- Servikal VEMP N1-P1 amplitüd değeri demir eksikliği anemisi grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktür (sırasıyla 50,12 ± 32,07 ve 88,44 ± 52,23, ($p<0,016$).
- Lateral SSK VOR kazancı ve posterior SSK VOR kazancı değerlerine göre gruplar (kontrol, anemisiz demir eksikliği, demir eksikliği anemisi) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ($p>0,05$); anterior SSK VOR kazancı değerine göre gruplar (kontrol, anemisiz demir eksikliği, demir eksikliği anemisi) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,05$).
- Anterior SSK VOR kazanç ortalama değerleri demir eksikliği anemisi grubunda 0,79 ± 0,2; anemisiz demir eksikliği grubunda 0,81 ± 0,16 ve kontrol grubunda 0,83 ± 0,17'dir ($p<0,016$).
- Posterior SSK'da daha fazla olmakla birlikte, anterior SSK ve posterior SSK değerlendirilmesinde tespit edilen sakkadlar açısından gruplar arasında fark vardır ($p<0.05$). Demir eksikliği anemisi grubunda %4,5'inde covert, %9,1 overt ve %6,8 covert-overt sakkad; anemisiz demir eksikliği grubunda %6,8 overt sakkadlar gözlenmiştir.

Çalışmamız literatürle uyumlu olarak, demir eksikliğinde meydana gelen hipoksik durumun işitme eşikleri olumsuz etkilediğini ve SNİK'na neden olduğunu ve demir eksikliği hastalarında tinnitus görülebildiğini ortaya koymuştur. VEMP testinde özellikle anemili grupta dalga alamadığımız hastaların olması, latanslarda uzama olması, amplitüdlerin daha düşük elde edilmesi hastalığın şiddeti ile subklinik beyin sapı hasarı arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Demir eksikliğine bağlı hipoksinin beyin sapı ve vestibüler sistem üzerindeki olumsuz etkilerini değerlendirmek için VEMP tanı testi olarak kullanılabilir. VEMP testi bulgularımız yanında, pursuit testinde özellikle anemili grupta patolojik bulgunun elde edilmesi, VHIT'te demir eksikliği gruplarında anterior SSK VOR kazanç değerlerinin daha düşük olması ve sakkadlar gözlenmesi demir eksikliğinin vestibüler sistemi etkileyebildiğini göstermektedir. Çalışmamızdaki işitme ve vestibüler test sonuçlarımız, demir eksikliğinin şiddeti arttıkça dokulardaki hipoksinin artmasına bağlı olarak işitmenin ve vestibüler etkilenimin daha fazla olabileceğini ortaya koymuştur. Ancak bununla ilgili literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunmasından dolayı daha büyük bir örneklem ile aneminin şiddetine göre (hafif-orta-şiddetli) gruplandırma yapılarak işitme ve vestibüler etkilenimi değerlendiren çalışmalar faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. Cell. 2010 Jul 9;142(1):24-38.
2. Connor JR, Menzies SL. Altered cellular distribution of iron in the central nervous system of myelin deficient rats. Neuroscience. 1990;34(1):265-71.
3. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med. 2005 Mar 10;352(10):1011-23.
4. Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. Blood. 2010 Dec 2;116(23):4754-61.
5. Cameron BM, Neufeld LM. Estimating the prevalence of iron deficiency in the first two years of life: technical and measurement issues. Nutr Rev. 2011 Nov;69 Suppl 1:S49-56.
6. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva: World Health Organization; 2011 https://www.who.int/publications/i/item/WHO-NMH-NHD-MNM-11.1 [20/07/2022].
7. Pasricha SR, Flecknoe-Brown SC, Allen KJ, Gibson PR, McMahon LP, Olynyk JK, et al. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update. Med J Aust. 2010 Nov 1;193(9):525-32.
8. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. Gut. 2011 Oct;60(10):1309-16.
9. 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 Apr;12(4):444-54.
10. Massaro TF, Widmayer P. The effect of iron deficiency on cognitive performance in the rat. Am J Clin Nutr. 1981 May;34(5):864-70.
11. Chang YL, Hung SH, Ling W, Lin HC, Li HC, Chung SD. Association between ischemic stroke and iron-deficiency anemia: a population-based study. PLoS One. 2013;8(12):e82952.
12. Dubyk MD, Card RT, Whiting SJ, Boyle CA, Zlotkin SH, Paterson PG. Iron deficiency anemia prevalence at first stroke or transient ischemic attack. Can J Neurol Sci. 2012 Mar;39(2):189-95.
13. Fowler AJ, Ahmad T, Phull MK, Allard S, Gillies MA, Pearse RM. Meta-analysis of the association between preoperative anaemia and mortality after surgery. Br J Surg. 2015 Oct;102(11):1314-24.
14. Mourad S, Rajab M, Alameddine A, Fares M, Ziade F, Merhi BA. Hemoglobin level as a risk factor for lower respiratory tract infections in Lebanese children. N Am J Med Sci. 2010 Oct;2(10):461-6.
15. Grad A, Baloh RW. Vertigo of vascular origin. Clinical and electronystagmographic features in 84 cases. Arch Neurol. 1989 Mar;46(3):281-4.
16. Oas JG, Baloh RW. Vertigo and the anterior inferior cerebellar artery syndrome. Neurology. 1992 Dec;42(12):2274-9.

17. Nakashima T, Naganawa S, Sone M, Tominaga M, Hayashi H, Yamamoto H, et al. Disorders of cochlear blood flow. Brain Res Brain Res Rev. 2003 Sep;43(1):17-28.

18. Thalmann R, Kusakari J, Miyoshi T. Dysfunctions of energy releasing and consuming processes of the cochlea. Laryngoscope. 1973 Oct;83(10):1690-712.

19. Kurabi A, Keithley EM, Housley GD, Ryan AF, Wong AC. Cellular mechanisms of noise-induced hearing loss. Hear Res. 2017 06;349:129-37.

20. Menardo J, Tang Y, Ladrech S, Lenoir M, Casas F, Michel C, et al. Oxidative stress, inflammation, and autophagic stress as the key mechanisms of premature age-related hearing loss in SAMP8 mouse Cochlea. Antioxid Redox Signal. 2012 Feb 1;16(3):263-74.

21. Kuku I, Kaya E, Yologlu S, Gokdeniz R, Baydin A. Platelet counts in adults with iron deficiency anemia. Platelets. 2009 Sep;20(6):401-5.

22. Franchini M, Targher G, Montagnana M, Lippi G. Iron and thrombosis. Ann Hematol. 2008 Mar;87(3):167-73.

23. Karpatkin S, Garg SK, Freedman ML. Role of iron as a regulator of thrombopoiesis. Am J Med. 1974 Oct;57(4):521-5.

24. Beguin Y. Erythropoietin and platelet production. Haematologica. 1999 Jun;84(6):541-7.

25. Capaccio P, Ottaviani F, Cuccarini V, Bottero A, Schindler A, Cesana BM, et al. Genetic and acquired prothrombotic risk factors and sudden hearing loss. Laryngoscope. 2007 Mar;117(3):547-51.

26. Chung JH, Lee SH, Park CW, Kim C, Park JK, Shin JH. Clinical significance of arterial stiffness in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Laryngoscope. 2016 08;126(8):1918-22.

27. Sun AH, Xiao SZ, Zheng Z, Li BS, Li ZJ, Wang TY. A scanning electron microscopic study of cochlear changes in iron-deficient rats. Acta Otolaryngol. 1987 Sep-Oct;104(3-4):211-6.

28. Lin CT, Chiang CW, Young YH. Acute hearing loss in patients with hematological disorders. Acta Otolaryngol. 2015 Jul;135(7):673-80.

29. Schieffer KM, Connor JR, Pawelczyk JA, Sekhar DL. The Relationship Between Iron Deficiency Anemia and Sensorineural Hearing Loss in the Pediatric and Adolescent Population. Am J Audiol. 2017 Jun 13;26(2):155-62.

30. Chung SD, Chen PY, Lin HC, Hung SH. Sudden sensorineural hearing loss associated with iron-deficiency anemia: a population-based study. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2014 May;140(5):417-22.

31. 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 04 1;143(4):350-4.

32. Ataş A. Demir Eksikliği Anemisinde Odyo-vestibüler Bulgular, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları Ünitesi Doktora Tezi, Ankara, (Danışman: Prof.Dr. Soner Özkan).1997.

33. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration. Blood. 2006 Mar 1;107(5):1747-50.

34. Miller JL. Iron deficiency anemia: a common and curable disease. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013 Jul 1;3(7):a011866.

35. The Management of Nutrition In Major Emergencies. Iron Deficiency and Anaemia. Malta: Designed by WHO Graphics, 2000:16-20.

36. Marković M, Majkić-Singh N, Ignjatović S, Singh S. Reticulocyte haemoglobin content vs. soluble transferrin receptor and ferritin index in iron deficiency anaemia accompanied with inflammation. Int J Lab Hematol. 2007 Oct;29(5):341-6.

37. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, Macdougall IC, Littlewood T, Cavill I. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. Br J Haematol. 2013 Jun;161(5):639-48.

38. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. N Engl J Med. 2015 May 7;372(19):1832-43.

39. Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, Aydinok Y, Pearson HA, Hartman KR, et al. Mutations in TMPRSS6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). Nat Genet. 2008 May;40(5):569-71.

40. Hershko C, Camaschella C. How I treat unexplained refractory iron deficiency anemia. Blood. 2014 Jan 16;123(3):326-33.

41. Du X, She E, Gelbart T, Truksa J, Lee P, Xia Y, et al. The serine protease TMPRSS6 is required to sense iron deficiency. Science. 2008 May 23;320(5879):1088-92.

42. Silvestri L, Pagani A, Nai A, De Domenico I, Kaplan J, Camaschella C. The serine protease matriptase-2 (TMPRSS6) inhibits hepcidin activation by cleaving membrane hemojuvelin. Cell Metab. 2008 Dec;8(6):502-11.

43. De Falco L, Sanchez M, Silvestri L, Kannengiesser C, Muckenthaler MU, Iolascon A, et al. Iron refractory iron deficiency anemia. Haematologica. 2013 Jun;98(6):845-53.

44. Heeney MM, Finberg KE. Iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). Hematol Oncol Clin North Am. 2014 Aug;28(4):637-52, v.

45. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. Blood. 2014 Jan 30;123(5):615-24.

46. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ, Flaxman SR, Branca F, et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data. Lancet Glob Health. 2013 Jul;1(1):e16-25.

47. Pasricha SR, Drakesmith H, Black J, Hipgrave D, Biggs BA. Control of iron deficiency anemia in low- and middle-income countries. Blood. 2013 Apr 4;121(14):2607-17.

48. World Health Organization. Dept. of Nutrition for Health and Development. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control: a guide for programme managers. Geneva: World Health Organization Press; 2001.

49. Lynch SR. The impact of iron fortification on nutritional anaemia. Best Pract Res Clin Haematol. 2005 Jun;18(2):333-46.

50. Özbalcı D, Kaplanoğlu E, Alanoğlu EG, Gürdal O. The Prevalance Of Iron Deficiency Anemia In Adults In Hospital Of Isparta Suleyman Demirel University And Evaluation Of Etiological Factors. Med J SDU 2021; 28(1): 57-65.

51. Aytekin G, Ecirli Ş. Erişkinlerde Anemilere Yaklaşım. Turkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics. 2016;7(3):1-4.

52. Macdougall LG, Judisch JM, Mistry SB. Red cell metabolism in iron deficiency anemia. II. The relationship between red cell survival and alterations in red cell metabolism. J Pediatr. 1970 May;76(5):660-75.

53. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. Science. 2004 Dec 17;306(5704):2090-3.

54. Camaschella C. Iron and hepcidin: a story of recycling and balance. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2013;2013:1-8.

55. Galesloot TE, Vermeulen SH, Geurts-Moespot AJ, Klaver SM, Kroot JJ, van Tienoven D, et al. Serum hepcidin: reference ranges and biochemical correlates in the general population. Blood. 2011 Jun 23;117(25):e218-25.

56. Traglia M, Girelli D, Biino G, Campostrini N, Corbella M, Sala C, et al. Association of HFE and TMPRSS6 genetic variants with iron and erythrocyte parameters is only in part dependent on serum hepcidin concentrations. J Med Genet. 2011 Sep;48(9):629-34.

57. Mastrogiannaki M, Matak P, Peyssonnaux C. The gut in iron homeostasis: role of HIF-2 under normal and pathological conditions. Blood. 2013 Aug 8;122(6):885-92.

58. Kautz L, Jung G, Valore EV, Rivella S, Nemeth E, Ganz T. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. Nat Genet. 2014 Jul;46(7):678-84.

59. Zhang AS, Anderson SA, Wang J, Yang F, DeMaster K, Ahmed R, et al. Suppression of hepatic hepcidin expression in response to acute iron deprivation is associated with an increase of matriptase-2 protein. Blood. 2011 Feb 3;117(5):1687-99.

60. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. JAMA. 1997 Mar 26;277(12):973-6.

61. Miller EM. The reproductive ecology of iron in women. Am J Phys Anthropol. 2016 Jan;159(Suppl 61):S172-95.

62. Pantopoulos K, Porwal SK, Tartakoff A, Devireddy L. Mechanisms of mammalian iron homeostasis. Biochemistry. 2012 Jul 24;51(29):5705-24.

63. Scott DE, Pritchard JA. Iron deficiency in healthy young college women. JAMA. 1967 Mar 20;199(12):897-900.

64. Pavord S, Myers B, Robinson S, Allard S, Strong J, Oppenheimer C. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. Br J Haematol. 2012 Mar;156(5):588-600.

65. Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. N Engl J Med. 2012 Dec 20;367(25):2419-26.

66. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. Am J Gastroenterol. 2013 May;108(5):656-76; quiz 677.

67. Murawska N, Fabisiak A, Fichna J. Anemia of Chronic Disease and Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Diseases: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. Inflamm Bowel Dis. 2016 May;22(5):1198-208.

68. Hershko C, Patz J. Ironing out the mechanism of anemia in celiac disease. Haematologica. 2008 Dec;93(12):1761-5.

69. French JB, Pamboukian SV, George JF, Smallfield GB, Tallaj JA, Brown RN, et al. Gastrointestinal bleeding in patients with ventricular assist devices is highest immediately after implantation. ASAIO J. 2013 Sep-Oct;59(5):480-5.

70. Franceschi F, Zuccalà G, Roccarina D, Gasbarrini A. Clinical effects of Helicobacter pylori outside the stomach. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014 Apr;11(4):234-42.

71. Hudak L, Jaraisy A, Haj S, Muhsen K. An updated systematic review and meta-analysis on the association between Helicobacter pylori infection and iron deficiency anemia. Helicobacter. 2017 Feb;22(1)

72. Jonker FA, Calis JC, Phiri K, Brienen EA, Khoffi H, Brabin BJ, et al. Real-time PCR demonstrates Ancylostoma duodenale is a key factor in the etiology of severe anemia and iron deficiency in Malawian pre-school children. PLoS Negl Trop Dis. 2012;6(3):e1555.

73. Friedman JF, Kanzaria HK, McGarvey ST. Human schistosomiasis and anemia: the relationship and potential mechanisms. Trends Parasitol. 2005 Aug;21(8):386-92.

74. Aigner E, Feldman A, Datz C. Obesity as an emerging risk factor for iron deficiency. Nutrients. 2014 Sep 11;6(9):3587-600.

75. Ruz M, Carrasco F, Rojas P, Codoceo J, Inostroza J, Basfi-Fer K, et al. Heme- and nonheme-iron absorption and iron status 12 mo after sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass in morbidly obese women. Am J Clin Nutr. 2012 Oct;96(4):810-7.

76. Love AL, Billett HH. Obesity, bariatric surgery, and iron deficiency: true, true, true and related. Am J Hematol. 2008 May;83(5):403-9.

77. Heidelbaugh JJ. Proton pump inhibitors and risk of vitamin and mineral deficiency: evidence and clinical implications. Ther Adv Drug Saf. 2013 Jun;4(3):125-33.

78. Ridolfo AS, Rubin A, Crabtree RE, Gruber CM. Effects of fenoprofen and aspirin on gastrointestinal microbleeding in man. Clin Pharmacol Ther. 1973 Mar-Apr;14(2):226-30.

79. Goodnough LT, Schrier SL. Evaluation and management of anemia in the elderly. Am J Hematol. 2014 Jan;89(1):88-96.

80. Bach V, Schruckmayer G, Sam I, Kemmler G, Stauder R. Prevalence and possible causes of anemia in the elderly: a cross-sectional analysis of a large European university hospital cohort. Clin Interv Aging. 2014;9:1187-96.

81. Cohen-Solal A, Damy T, Terbah M, Kerebel S, Baguet JP, Hanon O, et al. High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. Eur J Heart Fail. 2014 Sep;16(9):984-91.

82. Peeling P, Dawson B, Goodman C, Landers G, Trinder D. Athletic induced iron deficiency: new insights into the role of inflammation, cytokines and hormones. Eur J Appl Physiol. 2008 Jul;103(4):381-91.

83. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Balzano A. Coagulation disorders in liver disease. Semin Liver Dis. 2002 Feb;22(1):83-96.

84. Donker AE, Raymakers RA, Vlasveld LT, van Barneveld T, Terink R, Dors N, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of microcytic anemias due to genetic disorders of iron metabolism or heme synthesis. Blood. 2014 Jun 19;123(25):3873-86; quiz 4005.

85. Pei SN, Ma MC, You HL, Fu HC, Kuo CY, Rau KM, et al. TMPRSS6 rs855791 polymorphism influences the susceptibility to iron deficiency anemia in women at reproductive age. Int J Med Sci. 2014;11(6):614-9.

86. Vaucher P, Druais PL, Waldvogel S, Favrat B. Effect of iron supplementation on fatigue in nonanemic menstruating women with low ferritin: a randomized controlled trial. CMAJ. 2012 Aug 7;184(11):1247-54.

87. Krayenbuehl PA, Battegay E, Breymann C, Furrer J, Schulthess G. Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. Blood. 2011 Sep 22;118(12):3222-7.

88. Sharma R, Stanek JR, Koch TL, Grooms L, O'Brien SH. Intravenous iron therapy in non-anemic iron-deficient menstruating adolescent females with fatigue. Am J Hematol. 2016 Oct;91(10):973-7.

89. Brigham D, Beard J. Iron and thermoregulation: a review. Crit Rev Food Sci Nutr. 1996 Dec;36(8):747-63.

90. Crosby WH. Whatever became of chlorosis. JAMA. 1987 May 22-29;257(20):2799-800.

91. Silber MH, Becker PM, Earley C, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Silber MH, et al. Willis-Ekbom Disease Foundation revised consensus statement on the management of restless legs syndrome. Mayo Clin Proc. 2013 Sep;88(9):977-86.

92. Trenkwalder C, Allen R, Högl B, Paulus W, Winkelmann J. Restless legs syndrome associated with major diseases: A systematic review and new concept. Neurology. 2016 Apr 5;86(14):1336-43.

93. Earley CJ, B Barker P, Horská A, Allen RP. MRI-determined regional brain iron concentrations in early- and late-onset restless legs syndrome. Sleep Med. 2006 Aug;7(5):458-61.

94. St Pierre SA, Vercellotti GM, Donovan JC, Hordinsky MK. Iron deficiency and diffuse nonscarring scalp alopecia in women: more pieces to the puzzle. J Am Acad Dermatol. 2010 Dec;63(6):1070-6.

95. Rockey DC. Occult and obscure gastrointestinal bleeding: causes and clinical management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010 May;7(5):265-79.

96. Kim BS, Li BT, Engel A, Samra JS, Clarke S, Norton ID, et al. Diagnosis of gastrointestinal bleeding: A practical guide for clinicians. World J Gastrointest Pathophysiol. 2014 Nov 15;5(4):467-78.

97. Koulaouzidis A, Yung DE, Lam JH, Smirnidis A, Douglas S, Plevris JN. The use of small-bowel capsule endoscopy in iron-deficiency anemia alone; be aware of the young anemic patient. Scand J Gastroenterol. 2012 Sep;47(8-9):1094-100.

98. Green BT, Rockey DC. Gastrointestinal endoscopic evaluation of premenopausal women with iron deficiency anemia. J Clin Gastroenterol. 2004 Feb;38(2):104-9.

99. Zhu A, Kaneshiro M, Kaunitz JD. Evaluation and treatment of iron deficiency anemia: a gastroenterological perspective. Dig Dis Sci. 2010 Mar;55(3):548-59.

100. Macdougall IC. Iron supplementation in nephrology and oncology: what do we have in common. Oncologist. 2011;16 Suppl 3:25-34.

101. Auerbach M, Adamson JW. How we diagnose and treat iron deficiency anemia. Am J Hematol. 2016 Jan;91(1):31-8.

102. Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, Chumley C, Scott MG. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. Clin Chem. 1998 Jan;44(1):45-51.

103. Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. Lancet. 2007 Aug 11;370(9586):511-20.

104. Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, Willan A, McIlroy W, Patterson C. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview. J Gen Intern Med. 1992 Mar-Apr;7(2):145-53.

105. Bruno M, De Falco L, Iolascon A. How I Diagnose Non-thalassemic Microcytic Anemias. Semin Hematol. 2015 Oct;52(4):270-8.

106. Cook JD, Flowers CH, Skikne BS. The quantitative assessment of body iron. Blood. 2003 May 1;101(9):3359-64.

107. Brittin HC, Nossaman CE. Iron content of food cooked in iron utensils. J Am Diet Assoc. 1986 Jul;86(7):897-901.

108. Morck TA, Cook JD. Factors affecting the bioavailability of dietary iron. Cereal Food World 1981;26(12):667–72.

109. Hurrell R, Egli I. Iron bioavailability and dietary reference values. Am J Clin Nutr. 2010 May;91(5):1461S-1467S.

110. Hurrell RF, Reddy M, Cook JD. Inhibition of non-haem iron absorption in man by polyphenolic-containing beverages. Br J Nutr. 1999 Apr;81(4):289-95.

111. Okam MM, Koch TA, Tran MH. Iron deficiency anemia treatment response to oral iron therapy: a pooled analysis of five randomized controlled trials. Haematologica. 2016 Jan;101(1):e6-7.

112. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DI, Powell JJ. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2015;10(2):e0117383.

113. Kaye P, Abdulla K, Wood J, James P, Foley S, Ragunath K, et al. Iron-induced mucosal pathology of the upper gastrointestinal tract: a common finding in patients on oral iron therapy. Histopathology. 2008 Sep;53(3):311-7.

114. Bregman DB, Goodnough LT. Experience with intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. Ther Adv Hematol. 2014 Apr;5(2):48-60.

115. Auerbach M, Deloughery T. Single-dose intravenous iron for iron deficiency: a new paradigm. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016 Dec 2;2016(1):57-66.

116. Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, Lytras T, Tsantes A, Peyrin-Biroulet L, et al. Intravenous Versus Oral Iron for the Treatment of Anemia in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Medicine (Baltimore). 2016 Jan;95(2):e2308.

117. Lee T, Clavel T, Smirnov K, Schmidt A, Lagkouvardos I, Walker A, et al. Oral versus intravenous iron replacement therapy distinctly alters the gut microbiota and metabolome in patients with IBD. Gut. 2017 05;66(5):863-71.

118. Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, Eckardt KU, Gaillard C, Van Wyck D, et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. Nephrol Dial Transplant. 2014 Nov;29(11):2075-84.

119. Bager P, Dahlerup JF. The health care cost of intravenous iron treatment in IBD patients depends on the economic evaluation perspective. J Crohns Colitis. 2010 Oct;4(4):427-30.

120. Reinisch W, Chowers Y, Danese S, Dignass A, Gomollón F, Nielsen OH, et al. The management of iron deficiency in inflammatory bowel disease--an online tool developed by the RAND/UCLA appropriateness method. Aliment Pharmacol Ther. 2013 Nov;38(9):1109-18.

121. Rampton D, Folkersen J, Fishbane S, Hedenus M, Howaldt S, Locatelli F, et al. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management. Haematologica. 2014 Nov;99(11):1671-6.

122. Gupta A, Manaktala U, Rathore AM. A randomised controlled trial to compare intravenous iron sucrose and oral iron in treatment of iron deficiency anemia in pregnancy. Indian J Hematol Blood Transfus. 2014 Jun;30(2):120-5.

123. Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, Filippatos GS, Johnson P, Lüscher TF, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a subanalysis of the FAIR-HF study. Eur Heart J. 2013 Jan;34(1):30-8.

124. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency†. Eur Heart J. 2015 Mar 14;36(11):657-68.

125. DeLoughery TG, Auerbach M. Is low-molecular weight iron dextran really the most risky iron?--Unconvincing data from an unconvincing study. Am J Hematol. 2016 May;91(5):451-2.

126. Auerbach M, Strauss W, Auerbach S, Rineer S, Bahrain H. Safety and efficacy of total dose infusion of 1,020 mg of ferumoxytol administered over 15 min. Am J Hematol. 2013 Nov;88(11):944-7.

127. Magariños M, Contreras J, Aburto MR, Varela-Nieto I. Early development of the vertebrate inner ear. Anat Rec (Hoboken). 2012 Nov;295(11):1775-90.

128. Magariños M, Contreras J, Varela-Nieto I. Early development of the vertebrate inner ear. In: Romand R, Varela-NIeto I, editör. Development of the Auditory and Vestibular Systems. Oxford, UK: Academic Press, 2014; p. 1–30.

129. Sanchez-Calderon H, Rodriguez-de la Rosa L, Milo M, Pichel JG, Holley M, Varela-Nieto I. RNA microarray analysis in prenatal mouse cochlea reveals novel IGF-I target genes: implication of MEF2 and FOXM1 transcription factors. PLoS One. 2010 Jan 25;5(1):e8699.

130. Rivera T, Sanz L, Camarero G, Varela-Nieto I. Drug delivery to the inner ear: strategies and their therapeutic implications for sensorineural hearing loss. Curr Drug Deliv. 2012 May;9(3):231-42.

131. Cunningham LL, Tucci DL. Hearing Loss in Adults. N Engl J Med. 2017 Dec 21;377(25):2465-73.

132. Clark JG. Uses and abuses of hearing loss classification. ASHA. 1981 Jul;23(7):493-500.

133. Khan S, Chang R. Anatomy of the vestibular system: a review. NeuroRehabilitation. 2013;32(3):437-43.

134. Hain T, Helminski J. Anatomy and physiology of the normal vestibular system. In: Herdman S, Clendaniel R, editors. Vestibular rehabilitation. 4th ed. Philadelphia: F. A. Davis Company, 2014; p. 2-14.

135. Mescher A. The eye and ear: special sense organs. In: Mescher A, editor. Junqueira's basic histology: Text & atlas. 12th ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2010; p. 491-523.

136. Pender DJ. Practical Otology. Philadelphia: J.B. Lippincott;1992.

137. Oghalai JS, Brownell WE. Chapter 44. Anatomy & Physiology of the Ear. In: Lalwani AK, editor. CURRENT Diagnosis & Treatment in Otolaryngology—Head & Neck Surgery, 3e. McGraw Hill; 2012.

138. Barrett K, Barman S, Boitano S, Brooks H. Hearing & equilibrium. In: Barrett K, Barman S, Boitano S, HL B, editors. Ganong's review of medical physiology. 24th ed. New York: Mc Graw Hill; 2012.

139. Minor LB, Minor LB. Physiological principles of vestibular function on earth and in space. Otolaryngol Head Neck Surg. 1998 Mar;118(3 Pt 2):S5-15.

140. Erbek S. Sağlıklı erişkin bireylerde oküler vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyel (oVEMP) normal değerleri, Başkent Üniversitesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Odyoloji Ünitesi, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, (Danışmanı: Prof. Dr. Levent Naci Özlüoğlu). 2012.

141. Tascioglu AB. Brief Review of Vestibular Anatomy and Its Higher Order Projections. Neuroanatomy. 2005;4:24–27.

142. Lee SC. Vestibular system anatomy: Overview, membranous labyrinth, vestibular sensory epithelium. Medscape. 2016.

143. Smouha E, Wanna G. Vertigo. Encyclopedia of Neuroscience; 2009. p. 91-97.

144. Ropper A, Samuels M. Chapter 15. Deafness, Dizziness, and Disorders of Equilibrium. Adams and Victor's Principles of Neurology: 9e Retrieved August. 2009;17:2012.

145. Gacek RR. A place principle for vertigo. Auris Nasus Larynx. 2008 Mar;35(1):1-10.

146. Waxman SG. Clinical Neuroanatomy. In: Waxman SG, editor. The Vestibular System. 29e. McGraw Hill;2020.

147. Fife TD. Overview of anatomy and physiology of the vestibular system. Handbook of Clinical Neurophysiology; 2010.p.5-17.

148. Niparko JK. Pathology of the ear, Second Edition. By Harold F. Schuknecht, Lea & Febiger, Malvern, Pennsylvania, 1993, 672 pp, $149.50. Head Neck. 1994 May;16(3):298.

149. PERLMAN HB, KIMURA R, FERNANDEZ C. Experiments on temporary obstruction of the internal auditory artery. Laryngoscope. 1959 Jun;69(6):591-613.

150. Cullen K, Sadeghi S. Vestibular System. Scholarpedia. 2008;3(1):3013.

151. Gacek RR. Neuroanatomical pathways of the vestibular system. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1968 Apr;77(2):210-5.

152. Dieterich M, Brandt T. Vestibular system: anatomy and functional magnetic resonance imaging. Neuroimaging Clin N Am. 2001 May;11(2):263-73, ix.

153. Wilson VJ, Boyle R, Fukushima K, Rose PK, Shinoda Y, Sugiuchi Y, et al. The vestibulocollic reflex. J Vestib Res. 1995 May-Jun;5(3):147-70.

154. Minor LB, McCrea RA, Goldberg JM. Dual projections of secondary vestibular axons in the medial longitudinal fasciculus to extraocular motor nuclei and the spinal cord of the squirrel monkey. Exp Brain Res. 1990;83(1):9-21.

155. MacDougall HG, Weber KP, McGarvie LA, Halmagyi GM, Curthoys IS. The video head impulse test: diagnostic accuracy in peripheral vestibulopathy. Neurology. 2009 Oct 6;73(14):1134-41.

156. Rubin F, Simon F, Verillaud B, Herman P, Kania R, Hautefort C. Comparison of Video Head Impulse Test and Caloric Reflex Test in advanced unilateral definite Menière's disease. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2018 Jun;135(3):167-9.

157. Alhabib SF, Saliba I. Video head impulse test: a review of the literature. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2017 Mar;274(3):1215-22.

158. Halmagyi GM, Chen L, MacDougall HG, Weber KP, McGarvie LA, Curthoys IS. The Video Head Impulse Test. Front Neurol. 2017;8:258.

159. Galatioto J, Judson R. Computerized Testing of the Vestibular Patient. In: Weber P, editor. Vertigo and Disequilibrium, A Practical Guide to Diagnosis and Management. 2nd ed. Thieme Medical Publishers, 2017; p. 10-12.

160. Weber KP, Aw ST, Todd MJ, McGarvie LA, Curthoys IS, Halmagyi GM. Head impulse test in unilateral vestibular loss: vestibulo-ocular reflex and catch-up saccades. Neurology. 2008 Feb 5;70(6):454-63.

161. Manzari L, Burgess AM, MacDougall HG, Curthoys IS. Vestibular function after vestibular neuritis. Int J Audiol. 2013 Oct;52(10):713-8.

162. Kim JS, Kim HJ. Inferior vestibular neuritis. J Neurol. 2012 Aug;259(8):1553-60.

163. MacDougall HG, McGarvie LA, Halmagyi GM, Curthoys IS, Weber KP. Application of the video head impulse test to detect vertical semicircular canal dysfunction. Otol Neurotol. 2013 Aug;34(6):974-9.

164. Blödow A, Blödow J, Bloching MB, Helbig R, Walther LE. Horizontal VOR function shows frequency dynamics in vestibular schwannoma. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2015 Sep;272(9):2143-8.

165. Matiño-Soler E, Esteller-More E, Martin-Sanchez JC, Martinez-Sanchez JM, Perez-Fernandez N. Normative data on angular vestibulo-ocular responses in the yaw axis measured using the video head impulse test. Otol Neurotol. 2015 Mar;36(3):466-71.

166. Paige GD. Senescence of human visual-vestibular interactions. 1. Vestibulo-ocular reflex and adaptive plasticity with aging. J Vestib Res. 1992;2(2):133-51.

167. Weber KP, Aw ST, Todd MJ, McGarvie LA, Curthoys IS, Halmagyi GM. Horizontal head impulse test detects gentamicin vestibulotoxicity. Neurology. 2009 Apr 21;72(16):1417-24.

168. Newman-Toker DE, Saber Tehrani AS, Mantokoudis G, Pula JH, Guede CI, Kerber KA, et al. Quantitative video-oculography to help diagnose stroke in acute vertigo and dizziness: toward an ECG for the eyes. Stroke. 2013 Apr;44(4):1158-61.

169. Park JW, Kim TS, Cha EH, Kang BC, Park HJ. Differences in video head impulse test gains from right versus left or outward versus inward head impulses. Laryngoscope. 2019 07;129(7):1675-9.

170. Weber KP, Aw ST, Todd MJ, McGarvie LA, Pratap S, Curthoys IS, et al. Inter-ocular differences of the horizontal vestibulo-ocular reflex during impulsive testing. Prog Brain Res. 2008;171:195-8.

171. Highstein SM, Reisine H. The ascending tract of Deiters' and horizontal gaze. Ann N Y Acad Sci. 1981;374:102-11.

172. Ganança MM, Caovilla HH, Ganança FF. Electronystagmography versus videonystagmography. Braz J Otorhinolaryngol. 2010 May-Jun;76(3):399-403.

173. Marsh MA, Zane RS, Jenkins HA. Vestibular testing in hearing loss. Otolaryngol Clin North Am. 1991 Apr;24(2):447-71.

174. Eckert AM, Gizzi M. Video-oculography as part of the ENG battery. Br J Audiol. 1998 Dec;32(6):411-6.

175. Stockwell CW. Introduction to ENG. Schaumburg, Illinois: GN Otometrics; 2004. p.32.

176. Barin K. Comprehensive guide to VNG/ENG administration and interpretation. kSão Paulo: Otometrics; 2008. p.185.

177. Imai T, Takeda N, Ito M, Sekine K, Sato G, Midoh Y, et al. 3D analysis of benign positional nystagmus due to cupulolithiasis in posterior semicircular canal. Acta Otolaryngol. 2009 Oct;129(10):1044-9.

178. Pérez N, Martin R, Romero MD. Videonistagmografia. In: Suarez C, editor. Libro Del año. Otorrinolaringología. Madrid: Sanidad y Ediciones, 2000; p. 9-21.

179. Eggert T. Eye movement recordings: methods. Dev Ophthalmol. 2007;40:15-34.

180. Pérez Fernandez N, Pastor Fortea MJ. Vértigo posicional. In: Bartual Pastor J, Pérez Fernandez N, editors. El sistema vestibular y sus alteraciones. Tomo II. Patología. Barcelona: Masson, 1999; p.341-50.

181. Bojrab DI, Maya Kato B. Vestibular testing. In: Glasscock ME, Aina JG, editors. Glasscock-Shambaugh surgery of the ear. 5th ed. Connecticut: PMPH-USA Medical, 2003; p. 201-20.

182. Wuyts FL, Furman J, Vanspauwen R, Van de Heyning P. Vestibular function testing. Curr Opin Neurol. 2007 Feb;20(1):19-24.

183. Ruckenstein MJ, Shepard NT. Balance function testing: a rational approach. Otolaryngol Clin North Am. 2000 Jun;33(3):507-18.

184. Yakinthou A, Maurer J, Mann W. Benign paroxysmal positioning vertigo: diagnosis and therapy using video-oculographic control. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2003 Sep-Oct;65(5):290-4.

185. Saliba I, Dagher C, El-Zir E, Yammine FG. A Pilot Study to Assess the Vestibular Apparatus Function with Videonystagmography During Chronic Otitis Media with Effusion. Curr Pediatr Rev. 2015;11(2):135-40.

186. Satar B. Elektronistagmografi. In: Ardıç FN, editör. Vertigo. İzmir: US Akademi, 2019; p.83-108.

187. Hain TC. Background and technique of ocular motility testing. Handbook of balance function testing. 1997:83-100.

188. Hain TC. Interpretation and usefulness of ocular motility testing. In: Jacobson GP, Newman CW, Kartush JM, editors. Handbook of balance function testing. 1st ed. St. Luis:Mosby Year Book, 1993; p.101-122.

189. Yetişer S, Satar B. Elektronistagmografi. In: Ardıç FN, editör. Vertigo. Ankara: Güven Kitabevi, 2005; p. 65-88.

190. Black FO. Response to Stockwell CW. Vestibular testing: Past, present, future. Br J Audiol 1997; 31: 387-398. Br J Audiol. 1998 Aug;32(4):255-7.

191. Baloh RW, Jacobson K, Honrubia V. Horizontal semicircular canal variant of benign positional vertigo. Neurology. 1993 Dec;43(12):2542-9.

192. Fife TD. Recognition and management of horizontal canal benign positional vertigo. Am J Otol. 1998 May;19(3):345-51.

193. Barber HO, Wright G. Positional nystagmus in normals. Adv Otorhinolaryngol. 1973;19:276-83.

194. Rosengren SM, McAngus Todd NP, Colebatch JG. Vestibular-evoked extraocular potentials produced by stimulation with bone-conducted sound. Clin Neurophysiol. 2005 Aug;116(8):1938-48.

195. Murofushi T, Shimizu K, Takegoshi H, Cheng PW. Diagnostic value of prolonged latencies in the vestibular evoked myogenic potential. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2001 Sep;127(9):1069-72.

196. Heide G, Luft B, Franke J, Schmidt P, Witte OW, Axer H. Brainstem representation of vestibular evoked myogenic potentials. Clin Neurophysiol. 2010 Jul;121(7):1102-8.

197. Colebatch JG, Halmagyi GM, Skuse NF. Myogenic potentials generated by a click-evoked vestibulocollic reflex. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1994 Feb;57(2):190-7.

198. Rosengren SM, Colebatch JG, Young AS, Govender S, Welgampola MS. Vestibular evoked myogenic potentials in practice: Methods, pitfalls and clinical applications. Clin Neurophysiol Pract. 2019;4:47-68.

199. de Natale ER, Ginatempo F, Paulus KS, Pes GM, Manca A, Tolu E, et al. Abnormalities of vestibular-evoked myogenic potentials in idiopathic Parkinson's disease are associated with clinical evidence of brainstem involvement. Neurol Sci. 2015 Jun;36(6):995-1001.

200. Colebatch JG. Mapping the vestibular evoked myogenic potential (VEMP). J Vestib Res. 2012;22(1):27-32.

201. Weber KP, Rosengren SM, Michels R, Sturm V, Straumann D, Landau K. Single motor unit activity in human extraocular muscles during the vestibulo-ocular reflex. J Physiol. 2012 Jul 1;590(13):3091-101.

202. Rosengren SM, Colebatch JG, Straumann D, Weber KP. Why do oVEMPs become larger when you look up? Explaining the effect of gaze elevation on the ocular vestibular evoked myogenic potential. Clin Neurophysiol. 2013 Apr;124(4):785-91.

203. Todd NP, Rosengren SM, Aw ST, Colebatch JG. Ocular vestibular evoked myogenic potentials (OVEMPs) produced by air- and bone-conducted sound. Clin Neurophysiol. 2007 Feb;118(2):381-90.

204. Iwasaki S, McGarvie LA, Halmagyi GM, Burgess AM, Kim J, Colebatch JG, et al. Head taps evoke a crossed vestibulo-ocular reflex. Neurology. 2007 Apr 10;68(15):1227-9.

205. Govender S, Cheng PY, Dennis DL, Colebatch JG. Electrode montage and gaze effects on ocular vestibular evoked myogenic potentials (oVEMPs). Clin Neurophysiol. 2016 08;127(8):2846-54.

206. Sandhu JS, George SR, Rea PA. The effect of electrode positioning on the ocular vestibular evoked myogenic potential to air-conducted sound. Clin Neurophysiol. 2013 Jun;124(6):1232-6.

207. Viciana D, Lopez-Escamez JA. Short tone bursts are better than clicks for cervical vestibular-evoked myogenic potentials in clinical practice. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2012 Jul;269(7):1857-63.

208. Colebatch JG, Rosengren SM, Welgampola MS. Vestibular-evoked myogenic potentials. Handb Clin Neurol. 2016;137:133-55.

209. Taylor RL, Welgampola MS. Otolith Function Testing. Adv Otorhinolaryngol. 2019;82:47-55.

210. Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. J Nutr. 2001 02;131(2S-2):568S-579S; discussion 580S.

211. Spankovich C, Le Prell CG. Associations between dietary quality, noise, and hearing: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. Int J Audiol. 2014 Nov;53(11):796-809.

212. Jougleux JL, Rioux FM, Church MW, Fiset S, Surette ME. Mild maternal iron deficiency anemia during pregnancy and lactation in guinea pigs causes abnormal auditory function in the offspring. J Nutr. 2011 Jul;141(7):1390-5.

213. 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):118-22.

214. Sun AH, Wang ZM, Xiao SZ, Li ZJ, Ding JC, Li JY, et al. Idiopathic sudden hearing loss and disturbance of iron metabolism. A clinical survey of 426 cases. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 1992;54(2):66-70.

215. Lozoff B, Beard J, Connor J, Barbara F, Georgieff M, Schallert T. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. Nutr Rev. 2006 May;64(5 Pt 2):S34-43; discussion S72-91.

216. Ozturan O, Henley CM, Littman TA, Jenkins HA. Iron deficiency anemia and hearing. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 1997 Mar-Apr;59(2):73-8.

217. Sun AH, Wang ZM, Xiao SZ, Li ZJ, Lin DY, Liang ZF, et al. Noise-induced hearing loss in iron-deficient rats. Acta Otolaryngol. 1991;111(4):684-90.

218. Federspil P. [Registration of cochlear damage in guinea pigs]. Z Laryngol Rhinol Otol. 1972 Sep;51(9):633-7.

219. Federspil P. [Hair cell damage pattern following parenteral gentamicin administration in guinea pigs]. Z Laryngol Rhinol Otol. 1972 Dec;51(12):845-66.

220. Delb W, Koch A, Federspil P. Experimental investigations on the influence of anemia on gentamicin ototoxicity. Eur Arch Otorhinolaryngol. 1991;248(6):342-4.

221. Sun AH. A preliminary report on combined traditional Chinese and Western medicine in sensorineural hearing loss. An analysis of 108 cases. J Tradit Chin Med. 1982 Sep;2(3):215-22.

222. 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):246-50.

223. Kim SY, Wee JH, Min C, Yoo DM, Choi HG. Sudden Sensorineural Hearing Loss Associated with Nutritional Anemia: A Nested Case-Control Study Using a National Health Screening Cohort. Int J Environ Res Public Health. 2020 09 5;17(18):E6478.

224. Ataş A, Özkan S, Özcebe İO, Öğretmenoğlu O. Demir Eksikliği Anemisinde Odyolojik Bulgular. K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi. 2000;8(3): 163-71.

225. Lim DJ. Ultrastructural cochlear changes following acoustic hyperstimulation and ototoxicity. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1976 Nov-Dec;85(6 PT. 1):740-51.

226. Thorne PR, Gavin JB, Herdson PB. A quantitative study of the sequence of topographical changes in the organ of Corti following acoustic trauma. Acta Otolaryngol. 1984 Jan-Feb;97(1-2):69-81.

227. Marco-Algarra J, Basterra J, Marco J. Cis-diaminedichloro platinum ototoxicity. An experimental study. Acta Otolaryngol. 1985 Mar-Apr;99(3-4):343-7.

228. 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.

229. Jain SK, Yip R, Hoesch RM, Pramanik AK, Dallman PR, Shohet SB. Evidence of peroxidative damage to the erythrocyte membrane in iron deficiency. Am J Clin Nutr. 1983 Jan;37(1):26-30.

230. Card RT, Weintraub LR. Metabolic abnormalities of erythrocytes in severe iron deficiency. Blood. 1971 Jun;37(6):725-32.

231. Sun AH, Li JY, Xiao SZ, Li ZJ, Wang TY. Changes in the cochlear iron enzymes and adenosine triphosphatase in experimental iron deficiency. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1990 Dec;99(12):988-92.

232. Scheibe F, Haupt H, Baumgärtl H. Effects of experimental cochlear thrombosis on oxygenation and auditory function of the inner ear. Eur Arch Otorhinolaryngol. 1997;254(2):91-4.

233. Marcucci R, Alessandrello Liotta A, Cellai AP, Rogolino A, Berloco P, Leprini E, et al. Cardiovascular and thrombophilic risk factors for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. J Thromb Haemost. 2005 May;3(5):929-34.

234. Rudack C, Langer C, Stoll W, Rust S, Walter M. Vascular risk factors in sudden hearing loss. Thromb Haemost. 2006 Mar;95(3):454-61.

235. Lin RJ, Krall R, Westerberg BD, Chadha NK, Chau JK. Systematic review and meta-analysis of the risk factors for sudden sensorineural hearing loss in adults. Laryngoscope. 2012 Mar;122(3):624-35.

236. Yoshimoto M, Yawata Y. Red cell membrane abnormalities as pathogenesis of microcytosis in patients with iron deficiency. Nihon Ketsueki Gakkai Zasshi. 1983 Jul;46(4):814-21.

237. Patel R, Sabat S, Kanekar S. Imaging Manifestations of Neurologic Complications in Anemia. Hematol Oncol Clin North Am. 2016 08;30(4):733-56.

238. Møller AR. Tinnitus: presence and future. Prog Brain Res. 2007;166:3-16.

239. Sunwoo W, Lee DY, Lee JY, Lee M, Kang Y, Park MH, et al. Characteristics of tinnitus found in anemia patients and analysis of population-based survey. Auris Nasus Larynx. 2018 Dec;45(6):1152-8.

240. Sismanis A. Pulsatile tinnitus. A 15-year experience. Am J Otol. 1998 Jul;19(4):472-7.

241. Lee JO, Lee JH, Ahn S, Kim JW, Chang H, Kim YJ, et al. Prevalence and risk factors for iron deficiency anemia in the korean population: results of the fifth KoreaNational Health and Nutrition Examination Survey. J Korean Med Sci. 2014 Feb;29(2):224-9.

242. Chung SD, Chen PY, Lin HC, Hung SH. Sudden sensorineural hearing loss associated with iron-deficiency anemia: a population-based study. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2014 May;140(5):417-22.

243. Rosing SN, Schmidt JH, Wedderkopp N, Baguley DM. Prevalence of tinnitus and hyperacusis in children and adolescents: a systematic review. BMJ Open. 2016 06 3;6(6):e010596.

244. Hardison JE, Smith RB, Crawley IS, Battey LL. Self-heard venous hums. JAMA. 1981 Mar 20;245(11):1146-7.

245. Bedell HE, Stevenson SB. Eye movement testing in clinical examination. Vision Res. 2013 Sep 20;90:32-7.

246. Larsby B. Pursuit eye movements. Methodological aspects. Acta Otolaryngol Suppl. 1988;455:24-7.

247. Greig AJ, Patterson AJ, Collins CE, Chalmers KA. Iron deficiency, cognition, mental health and fatigue in women of childbearing age: a systematic review. J Nutr Sci. 2013;2:e14.

248. Scott SP, Murray-Kolb LE. Iron Status Is Associated with Performance on Executive Functioning Tasks in Nonanemic Young Women. J Nutr. 2016 Jan;146(1):30-7.

249. Murray-Kolb LE, Beard JL. Iron treatment normalizes cognitive functioning in young women. Am J Clin Nutr. 2007 Mar;85(3):778-87.

250. Lomagno KA, Hu F, Riddell LJ, Booth AO, Szymlek-Gay EA, Nowson CA, et al. Increasing iron and zinc in pre-menopausal women and its effects on mood and cognition: a systematic review. Nutrients. 2014 Nov 14;6(11):5117-41.

251. Murray-Kolb LE. Iron status and neuropsychological consequences in women of reproductive age: what do we know and where are we headed. J Nutr. 2011 Apr 1;141(4):747S-755S.

252. Blanton C. Improvements in iron status and cognitive function in young women consuming beef or non-beef lunches. Nutrients. 2013 Dec 27;6(1):90-110.

253. Kretsch MJ, Fong AK, Green MW, Johnson HL. Cognitive function, iron status, and hemoglobin concentration in obese dieting women. Eur J Clin Nutr. 1998 Jul;52(7):512-8.

254. Leonard AJ, Chalmers KA, Collins CE, Patterson AJ. A study of the effects of latent iron deficiency on measures of cognition: a pilot randomised controlled trial of iron supplementation in young women. Nutrients. 2014 Jun 23;6(6):2419-35.

255. Di Stadio A, Dipietro L, Ralli M, Greco A, Ricci G, Bernitsas E. The role of vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis-related vertigo. A systematic review of the literature. Mult Scler Relat Disord. 2019 Feb;28:159-64.

256. Oh SY, Kim HJ, Kim JS. Vestibular-evoked myogenic potentials in central vestibular disorders. J Neurol. 2016 Feb;263(2):210-20.

257. Eleftheriadou A, Deftereos SN, Zarikas V, Panagopoulos G, Sfetsos S, Karageorgiou CL, et al. The diagnostic value of earlier and later components of Vestibular Evoked Myogenic Potentials (VEMP) in multiple sclerosis. J Vestib Res. 2009;19(1-2):59-66.

258. Güven H, Bayır O, Aytaç E, Ozdek A, Comoğlu SS, Korkmaz H. Vestibular-evoked myogenic potentials, clinical evaluation, and imaging findings in multiple sclerosis. Neurol Sci. 2014 Feb;35(2):221-6.

259. Birk R, Dietz M, Sommer JU, Stuck BA, Hörmann K, Rotter N, et al. Nightly Hypoxia Does Not Seem to Lead to Otolith Dysfunction in Patients With Obstructive Sleep Apnea. Ear Nose Throat J. 2021 Nov;100(9):667-72.

260. Ulusoy B, Gül O, Elsürer Ç, Bozkurt MK, Tülek B, Körez MK, et al. The relationship between the findings of vestibular evoked myogenic potentials and severity of obstructive sleep apnea syndrome. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2020 Jan;277(1):37-46.

261. Mutlu M, Bayır Ö, Yüceege MB, Karagöz T, Fırat H, Özdek A, et al. Vestibular evoked myogenic potential responses in obstructive sleep apnea syndrome. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2015 Nov;272(11):3137-41.

262. Day AS, Lue JH, Yang TH, Young YH. Effect of intratympanic application of aminoglycosides on click-evoked myogenic potentials in Guinea pigs. Ear Hear. 2007 Feb;28(1):18-25.

263. Forge A, Li L, Nevill G. Hair cell recovery in the vestibular sensory epithelia of mature guinea pigs. J Comp Neurol. 1998 Jul 20;397(1):69-88.

264. Lue JH, Day AS, Cheng PW, Young YH. Vestibular evoked myogenic potentials are heavily dependent on type I hair cell activity of the saccular macula in guinea pigs. Audiol Neurootol. 2009;14(1):59-66.

265. Ward BK, Wenzel A, Kalyani RR, Agrawal Y, Feng AL, Polydefkis M, et al. Characterization of Vestibulopathy in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus. Otolaryngol Head Neck Surg. 2015 Jul;153(1):112-8.

266. Lyford-Pike S, Vogelheim C, Chu E, Della Santina CC, Carey JP. Gentamicin is primarily localized in vestibular type I hair cells after intratympanic administration. J Assoc Res Otolaryngol. 2007 Dec;8(4):497-508.

267. Rauch SD, Velazquez-Villaseñor L, Dimitri PS, Merchant SN. Decreasing hair cell counts in aging humans. Ann N Y Acad Sci. 2001 Oct;942:220-7.

268. Schubert MC, Minor LB. Vestibulo-ocular physiology underlying vestibular hypofunction. Phys Ther. 2004 Apr;84(4):373-85.

EK 1: ARAŞTIRMA PROJESİ ETİK KURUL ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 29.01.2021-7175

1993
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu

29.01.2021

Sayı : E-94603339-604.01.02-7175
Konu : Proje Onayı

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne

Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalında görev yapmakta olan Prof. Dr. Selim Sermed Erbek'in danışmanlığında Sağlık Bilimleri Enstitüsü / Odyoloji Doktora Programı öğrencisi Serpil Demir'nun sorumluluğunda yürütülecek olan KA20/479 nolu "Demir eksikliği olan yetişkinlerde işitmenin ve denge fonksiyonlarının değerlendirilmesi" başlıklı araştırma projesi Kurulumuz ve Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 27/01/2021 tarih ve 21/17 sayılı kararı ile uygun görülmüştür. Projenin başlama tarihi ile çalışmanın sunulduğu kongre ve yayınlandığı dergi konusunda Kurulumuza bilgi verilmesini rica ederim.

Not: Çalışma bildiri ve/veya makale haline geldiğinde "Gereç ve Yöntem" bölümüne aşağıdaki ifadelerden uygun olanının eklenmesi gerekmektedir.

— Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no:...) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

— This study was approved by Baskent University Institutional Review Board and Ethics Committee (Project no:...) and supported by Baskent University Research Fund.

Kurul Başkanı

Dağıtım:
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalına

1993
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARI		
PROJE NO	**KARAR SAYISI**	**KARAR TARİHİ**
KA20/479	21/17	27/01/2021

Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalında görev yapmakta olan Prof. Dr. Selim Sermed Erbek tarafından yürütülecek olan KA20/479 nolu "Demir eksikliği olan yetişkinlerde işitmenin ve denge fonksiyonlarının değerlendirilmesi" başlıklı araştırma projesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelendi ve etik açıdan uygun olduğuna karar verildi.

EK 2: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bilimsel araştırma amaçlı klinik bir çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini tam olarak anlamanız ve kararınızı, araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra özgürce vermeniz gerekmektedir. Bu bilgilendirme formu söz konusu araştırmayı ayrıntılı olarak tanıtmak amacıyla size özel olarak hazırlanmıştır. Lütfen bu formu dikkatlice okuyunuz. Araştırma ile ilgili olarak bu formda belirtildiği halde anlayamadığınız ya da belirtilemediğini fark ettiğiniz noktalar olursa hekiminize sorunuz ve sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım **gönüllülük** esasına dayalıdır. Araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra, kararınızı özgürce verebilmeniz ve düşünmeniz için formu imzalamadan önce hekiminiz size zaman tanıyacaktır. Kararınız ne olursa olsun, hekimleriniz sizin tam sağlık halinizin sağlanmasına ve korunmasına yönelik görevlerini bundan sonra da eksiksiz yapacaklardır. Araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz taktirde formu imzalayınız.

1.ARAŞTIRMANIN ADI

Demir Eksikliği (Kansızlık) Olan Yetişkinlerde İşitmenin ve Denge Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

2. GÖNÜLLÜ SAYISI

Bu araştırmada yer alması öngörülen toplam gönüllü sayısı 22'dir.

3. ARAŞTIRMAYA KATILIM SÜRESİ

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre 1 saattir.

4. ARAŞTIRMANIN AMACI

Çalışmanın amacı, demir eksikliği olan yetişkinlerde işitmenin ve denge fonksiyonlarının değerlendirilmesidir.

5. ARAŞTIRMAYA KATILMA KOŞULLARI

Bu araştırmaya dâhil edilebilmeniz için gereken koşullar şunlardır:

1) Başkent Üniversitesi Hastanesi Kulak Burun Boğaz Polikliniğine herhangi bir sebepten dolayı başvurmuş olmanız,
2) 19 -50 yaş arası kadın ya da erkek olmanız,
3) Normal işitmeye sahip olmanız,
4) Kafa travması, boyun ve göz probleminizin olmaması,
5) Geçirilmiş kulak ameliyatı hikayenizin olmaması,
6) Nörolojik, psikiyatrik bir hastalığınızın olmaması,
7) Denge sisteminizi etkileyebilecek ilaç kullanımınızın olmaması (streptomisin, gentamisin gibi ilaçlar) gerekmektedir.

6. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ

Bu araştırmada size uygulanacak testler ve işlemler şu şekildedir;

Yapılacak olan testlerden önce kulak burun boğaz doktoru tarafından kulak burun boğaz muayenesi yapılacaktır.

İlk aşama olarak size saf ses odyometri testi (işitme testi) yapılacaktır. Bu test ses geçirmez bir kabinde kulağınıza kulaklık takılarak uygulanacaktır. Her iki kulağınıza değişik frekanslarda (ince ve kalın seslerdeki) sesler gönderilerek işitme seviyeniz hakkında bilgi edinilecektir. Bu test yaklaşık 10 dakika sürecektir.

İkinci aşama olarak size denge sisteminizi değerlendirecek olan Videonistagmografi testi yapılacaktır. Bu testte gözünüze video kamera yerleştirilmiş özel bir gözlük takılarak karşınızdaki ışık panelinde hareket eden ışıklı noktaları takip etmeniz istenecektir. Bu testi tamamlamanız 10 dakika sürecektir.

Üçüncü aşama olarak size iç kulağınızdaki denge organınızda yer alan iki adet keseciğin fonksiyonunu değerlendiren Vestibüler Miyojenik Potansiyel Testi uygulanacaktır. Bu testte kulağınıza yerleştirilen kulaklıklardan ses gönderilerek, yüzünüzün farklı yerlerine ve boyun kasınıza yerleştirilen elektrotlardan yanıt alınacaktır. Bu testi tamamlamanız 20 dakika sürecektir.

Dördüncü aşama olarak size Video Head İmpulse yapılacaktır. Öncelikle gözünüze video kamera yerleştirilmiş özel bir gözlük takılacaktır. Sandalyeye oturup 1.5 m karşınızda olan duvardaki kırmızı noktaya bakmanız istenecektir. Başınız hızlıca sağa sola ve aşağıya, yukarıya toplamda 60 kez çevrilecektir. Başınız çevrilirken gözünüzü hedef noktadan ayırmamanız gerekmektedir. Bu testi tamamlamanız 10 dakika sürecektir.

7. GÖNÜLLÜNÜN SORUMLULUKLARI

1. Araştırma planına ve araştırıcının önerilerine uymalısınız.
2. Uygulama süresi boyunca önerilen dışında herhangi bir ilaç kullanmamalısınız veya zorunlu olarak ilaç almanız durumunda mutlaka sorumlu araştırıcıyı bilgilendirmelisiniz.
3. Denge sisteminizi baskılayıcı ilaçlar kullanıyorsanız araştırmadan üç gün önce kesmelisiniz.
4. Araştırma sırasında sizi rahatsız eden herhangi bir tıbbi durumu sorumlu araştırıcıya bildirmelisiniz.

8. ARAŞTIRMADAN BEKLENEN OLASI YARARLAR

Araştırmamız yalnızca bilimsel amaçlı olup sizin doğrudan yarar görmeniz ya da tedavinizin seyrini değiştirmesi beklenmemektedir. Ancak, bu araştırmadan elde edilen sonuçlar sizin gibi tanı almış diğer hastaların tedavisinin ve rehabilitasyonunun planlanmasına katkı sağlayacaktır.

9. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK OLASI RİSKLER

Araştırmada kan alma işlemi gibi girişimsel bir işlem yapılmayacağı için herhangi bir hayati risk faktörü bulunmamaktadır. Yapılacak olan denge testleri geçici süreyle rahatsızlık hissi yaratabilir. Herhangi bir olası sorunda gerekli tedbirler uzman hekimler ve araştırmacı tarafından alınacaktır.

10. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK / SORUMLULUK DURUMU

Araştırma nedeniyle bir zarar görmeniz söz konusu olursa, tedavi için gereken masraflar Başkent Üniversitesi tarafından karşılanacaktır.

11. ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLARDA ARANACAK KİŞİ

Uygulama süresince, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırıcıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da araştırma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki veya diğer rahatsızlıklarınız için herhangi bir saatte adresi ve telefonu aşağıda belirtilen ilgili hekime ulaşabilirsiniz.

12. GİDERLERİN KARŞILANMASI VE ÖDEMELER

Bu araştırmaya katılmanız için veya araştırmadan kaynaklanabilecek giderler için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Hastalığınızın gerektirdiği tetkiklere ilave olarak yapılacak her türlü tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma giderleri size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir.

13. ARAŞTIRMAYI DESTEKLEYEN KURUM

Araştırmayı destekleyen kurum Başkent Üniversitesi'dir.

14. GÖNÜLLÜYE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILIP YAPILMAYACAĞI

Bu araştırmaya katılmanızla, araştırma ile ilgili çıkabilecek zorunlu masraflar tarafımızdan karşılanacaktır. Bunun dışında size veya yasal temsilcilerinize herhangi bir maddi katkı sağlanmayacaktır.

15. BİLGİLERİN GİZLİLİĞİ

Araştırma süresince elde edilen sizinle ilgili tıbbi bilgiler size özel bir kod numarası ile kaydedilecektir. Size ait her türlü tıbbi bilgi gizli tutulacaktır. Araştırmanın sonuçları yalnıza bilimsel amaçla kullanılacaktır. Araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Ancak, gerektiğinde araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar tıbbi bilgilerinize ulaşabilecektir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabileceksiniz.

16. ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILMA KOŞULLARI

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, araştırma programını aksatmanız, gebe kalmanız veya araştırmaya bağlı veya araştırmadan bağımsız gelişebilecek istenmeyen bir etkiye maruz kalmanız vb. nedenlerle hekiminiz sizin izniniz olmadan sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durum size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır.

Ancak araştırma dışı bırakılmanız durumunda da, sizinle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanabilir.

17. ARAŞTIRMADA UYGULANACAK TEDAVİ DIŞINDAKİ DİĞER TEDAVİLER

Saf ses odyometri testi, videonistagmografi testi, vestibüler miyojenik potansiyel testi, video head impulse testi dışında herhangi başka bir test ya da işlem yapılmayacaktır.

18. ARAŞTIRMAYA KATILMAYI REDDETME VEYA AYRILMA DURUMU

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; araştırmada yer almayı reddetmeniz veya katıldıktan sonra vazgeçmeniz halinde de kararınız size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır.

Araştırmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda da, sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilecektir.

19. YENİ BİLGİLERİN PAYLAŞILMASI VE ARAŞTIRMANIN DURDURULMASI

Araştırma sürerken, araştırmayla ilgili olumlu veya olumsuz yeni tıbbi bilgi ve sonuçlar en kısa sürede size veya yasal temsilcinize iletilecektir. Bu sonuçlar sizin araştırmaya devam etme isteğinizi etkileyebilir. Bu durumda karar verene kadar araştırmanın durdurulmasını isteyebilirsiniz.

(Katılımcının/Hastanın/Anne-Baba/Yasal Temsilcinin Beyanı)

Sayın Serpil Demir tarafından Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda Odyoloji Kliniği'nde bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (gönüllü) olarak davet edildi.

Eğer bu araştırmaya katılırsam araştırmacı ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana gerekli güvence verildi.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca, tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim anlatıldı.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

ARAŞTIRMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 5 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Araştırmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜ		**İMZASI**
İSİM SOYİSİM		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

VASİ (Varsa)		**İMZASI**
İSİM SOYİSİM		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

ARAŞTIRMACI		**İMZASI**
İSİM SOYİSİM ve GÖREVİ		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

ONAM ALMA İŞİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLISI		**İMZASI**
İSİM SOYİSİM ve GÖREVİ		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bilimsel araştırma amaçlı klinik bir çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini tam olarak anlamanız ve kararınızı, araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra özgürce vermeniz gerekmektedir. Bu bilgilendirme formu söz konusu araştırmayı ayrıntılı olarak tanıtmak amacıyla size özel olarak hazırlanmıştır. Lütfen bu formu dikkatlice okuyunuz. Araştırma ile ilgili olarak bu formda belirtildiği halde anlayamadığınız ya da belirtilemediğini fark ettiğiniz noktalar olursa hekiminize sorunuz ve sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz. Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım **gönüllülük** esasına dayalıdır. Araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra, kararınızı özgürce verebilmeniz ve düşünmeniz için formu imzalamadan önce hekiminiz size zaman tanıyacaktır. Kararınız ne olursa olsun, hekimleriniz sizin tam sağlık halinizin sağlanmasına ve korunmasına yönelik görevlerini bundan sonra da eksiksiz yapacaklardır. Araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz taktirde formu imzalayınız.

1.ARAŞTIRMANIN ADI

Demir Eksikliği (Kansızlık) Olan Yetişkinlerde İşitmenin ve Denge Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

2. GÖNÜLLÜ SAYISI

Bu araştırmada yer alması öngörülen toplam gönüllü sayısı 44'tür.

3. ARAŞTIRMAYA KATILIM SÜRESİ

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre 1 saattir.

4. ARAŞTIRMANIN AMACI

Çalışmanın amacı, demir eksikliği olan yetişkinlerde işitmenin ve denge fonksiyonlarının değerlendirilmesidir.

5. ARAŞTIRMAYA KATILMA KOŞULLARI

Bu araştırmaya dâhil edilebilmeniz için gereken koşullar şunlardır:

1) Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı tarafından demir eksikliği tanısı almış olmanız,

2) 19-50 yaş arası kadın ya da erkek olmanız,

3) Demir eksikliği dışında herhangi bir hastalığınızın (şeker hastalığı (tip I diyabet, tip II diyabet), yüksek tansiyon, troid hastalığı, kanser, astım, kalp damar hastalıkları, kronik solunum yolu hastalıkları (KOAH), romatoid artrit, sedef hastalığı, sjögren sendromu, ailevi akdeniz ateşi, ankilozan spondilit, behcet hastalığı, multipl skleroz, çölyak hastalığı) olmaması,

4) Kafa travması, boyun ve göz probleminizin olmaması,
5) Geçirilmiş kulak ameliyatı hikayenizin olmaması,
6) Nörolojik, psikiyatrik bir hastalığınızın olmaması,
7) Denge sisteminizi etkileyebilecek ilaç kullanımınızın olmaması (streptomisin, gentamisin gibi ilaçlar),
8) Hamilelik ya da emzirme durumunuzun olmaması,
9) Bilinen demir eksikliğiniz için tedavi almıyor olmanız gerekmektedir.

6. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ

Bu araştırmada size uygulanacak testler ve işlemler şu şekildedir;

Yapılacak olan testlerden önce kulak burun boğaz doktoru tarafından kulak burun boğaz muayenesi yapılacaktır.

İlk aşama olarak size saf ses odyometri testi (işitme testi) yapılacaktır. Bu test ses geçirmez bir kabinde kulağınıza kulaklık takılarak uygulanacaktır. Her iki kulağınıza değişik frekanslarda (ince ve kalın seslerdeki) sesler gönderilerek işitme seviyeniz hakkında bilgi edinilecektir. Bu test yaklaşık 10 dakika sürecektir.

İkinci aşama olarak size denge sisteminizi değerlendirecek olan Videonistagmografi testi yapılacaktır. Bu testte gözünüze video kamera yerleştirilmiş özel bir gözlük takılarak karşınızdaki ışık panelinde hareket eden ışıklı noktaları takip etmeniz istenecektir. Bu testi tamamlamanız 10 dakika sürecektir.

Üçüncü aşama olarak size iç kulağınızdaki denge organınızda yer alan iki adet keseciğin fonksiyonunu değerlendiren Vestibüler Miyojenik Potansiyel Testi uygulanacaktır. Bu testte kulağınıza yerleştirilen kulaklıklardan ses gönderilerek, yüzünüzün farklı yerlerine ve boyun kasınıza yerleştirilen elektrotlardan yanıt alınacaktır. Bu testi tamamlamanız 20 dakika sürecektir.

Dördüncü aşama olarak size Video Head İmpulse yapılacaktır. Öncelikle gözünüze video kamera yerleştirilmiş özel bir gözlük takılacaktır. Sandalyeye oturup 1.5 m karşınızda olan

duvardaki kırmızı noktaya bakmanız istenecektir. Başınız hızlıca sağa sola ve aşağıya, yukarıya toplamda 60 kez çevrilecektir. Başınız çevrilirken gözünüzü hedef noktadan ayırmamanız gerekmektedir. Bu testi tamamlamanız 10 dakika sürecektir.

7. GÖNÜLLÜNÜN SORUMLULUKLARI

5. Araştırma planına ve araştırıcının önerilerine uymalısınız.
6. Uygulama süresi boyunca önerilen dışında herhangi bir ilaç kullanmamalısınız veya zorunlu olarak ilaç almanız durumunda mutlaka sorumlu araştırıcıyı bilgilendirmelisiniz.
7. Denge sisteminizi baskılayıcı ilaçlar kullanıyorsanız araştırmadan üç gün önce kesmelisiniz.
8. Araştırma sırasında sizi rahatsız eden herhangi bir tıbbi durumu sorumlu araştırıcıya bildirmelisiniz.

8. ARAŞTIRMADAN BEKLENEN OLASI YARARLAR

Araştırmamız yalnızca bilimsel amaçlı olup sizin doğrudan yarar görmeniz ya da tedavinizin seyrini değiştirmesi beklenmemektedir. Ancak, bu araştırmadan elde edilen sonuçlar sizin gibi tanı almış diğer hastaların tedavisinin ve rehabilitasyonunun planlanmasına katkı sağlayacaktır.

9. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK OLASI RİSKLER

Araştırmada kan alma işlemi gibi girişimsel bir işlem yapılmayacağı için herhangi bir hayati risk faktörü bulunmamaktadır. Yapılacak olan denge testleri geçici süreyle rahatsızlık hissi yaratabilir. Herhangi bir olası sorunda gerekli tedbirler uzman hekimler ve araştırmacı tarafından alınacaktır.

10. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK / SORUMLULUK DURUMU

Araştırma nedeniyle bir zarar görmeniz söz konusu olursa, tedavi için gereken masraflar Başkent Üniversitesi tarafından karşılanacaktır.

11. ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLARDA ARANACAK KİŞİ

Uygulama süresince, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırıcıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da araştırma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki veya diğer rahatsızlıklarınız için herhangi bir saatte adresi ve telefonu aşağıda belirtilen ilgili hekime ulaşabilirsiniz.

12. GİDERLERİN KARŞILANMASI VE ÖDEMELER

Bu araştırmaya katılmanız için veya araştırmadan kaynaklanabilecek giderler için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Hastalığınızın gerektirdiği tetkiklere ilave olarak yapılacak her türlü tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma giderleri size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir.

13. ARAŞTIRMAYI DESTEKLEYEN KURUM

Araştırmayı destekleyen kurum Başkent Üniversitesi'dir.

14. GÖNÜLLÜYE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILIP YAPILMAYACAĞI

Bu araştırmaya katılmanızla, araştırma ile ilgili çıkabilecek zorunlu masraflar tarafımızdan karşılanacaktır. Bunun dışında size veya yasal temsilcilerinize herhangi bir maddi katkı sağlanmayacaktır.

15. BİLGİLERİN GİZLİLİĞİ

Araştırma süresince elde edilen sizinle ilgili tıbbi bilgiler size özel bir kod numarası ile kaydedilecektir. Size ait her türlü tıbbi bilgi gizli tutulacaktır. Araştırmanın sonuçları yalnıza bilimsel amaçla kullanılacaktır. Araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Ancak, gerektiğinde araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar tıbbi bilgilerinize ulaşabilecektir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabileceksiniz.

16. ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILMA KOŞULLARI

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, araştırma programını aksatmanız, gebe kalmanız veya araştırmaya bağlı veya araştırmadan bağımsız gelişebilecek istenmeyen bir etkiye maruz kalmanız vb. nedenlerle hekiminiz sizin izniniz olmadan sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durum size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır.

Ancak araştırma dışı bırakılmanız durumunda da, sizinle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanabilir.

17. ARAŞTIRMADA UYGULANACAK TEDAVİ DIŞINDAKİ DİĞER TEDAVİLER

Saf ses odyometri testi, videonistagmografi testi, vestibüler miyojenik potansiyel testi, video head impulse testi dışında herhangi başka bir test ya da işlem yapılmayacaktır.

18. ARAŞTIRMAYA KATILMAYI REDDETME VEYA AYRILMA DURUMU

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; araştırmada yer almayı reddetmeniz veya katıldıktan sonra vazgeçmeniz halinde de kararınız size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır.

Araştırmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda da, sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilecektir.

19. YENİ BİLGİLERİN PAYLAŞILMASI VE ARAŞTIRMANIN DURDURULMASI

Araştırma sürerken, araştırmayla ilgili olumlu veya olumsuz yeni tıbbi bilgi ve sonuçlar en kısa sürede size veya yasal temsilcinize iletilecektir. Bu sonuçlar sizin araştırmaya devam etme isteğinizi etkileyebilir. Bu durumda karar verene kadar araştırmanın durdurulmasını isteyebilirsiniz.

(Katılımcının/Hastanın/Anne-Baba/Yasal Temsilcinin Beyanı)

Sayın Serpil Demir tarafından Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda Odyoloji Kliniği'nde bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (gönüllü) olarak davet edildi.

Eğer bu araştırmaya katılırsam araştırmacı ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana gerekli güvence verildi.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca, tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim anlatıldı.

ARAŞTIRMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 5 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Araştırmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜ		**İMZASI**
İSİM SOYİSİM		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

VASİ (Varsa)		**İMZASI**
İSİM SOYİSİM		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

ARAŞTIRMACI		**İMZASI**
İSİM SOYİSİM ve GÖREVİ		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		

ONAM ALMA İŞİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLISI		**İMZASI**
İSİM SOYİSİM ve GÖREVİ		
ADRES		
TELEFON		
TARİH		