



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ODYOLOJİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ OLAN HASTALARDA SAF SES
ODYOMETRİ, MULTİFREKANS TİMPANOMETRİ , GEÇİCİ
UYARILMIŞ OTOAKUSTİK EMİSYON (TEOAE) TESTLERİ İLE
İŞİTMENİN DEĞERLENDİRMESİ**

Tuğçe ÇAYIRGAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA - 2019



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ODYOLOJİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

**D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ OLAN HASTALARDA SAF SES
ODYOMETRİ, MULTİFREKANS TİMPANOMETRİ , GEÇİCİ
UYARILMIŞ OTOAKUSTİK EMİSYON (TEOAE) TESTLERİ İLE
İŞİTMENİN DEĞERLENDİRMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Tuğçe ÇAYIRGAN

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Selim S. ERBEK**

ANKARA - 2019



T.C
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Odyoloji Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Tuğçe Çayırhan tarafından yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 23/09/2019

Tez Konusu :“ D Vitamini Eksikliği Olan Hastalarda Saf Ses Odyometri , Multifrekans Timpanometri , Geçici Uyarılmış Otoakustik Emisyon (TEOAE) Testleri ile İşitmenin Değerlendirilmesi”

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Selim S. Erbek

TEZ JÜRİSİ ÜYELERİ

Prof. Dr. Selim S. Erbek

Başkent Üniversitesi

Prof. Dr. Levent N. Özlüoğlu

Başkent Üniversitesi

Doç. Dr. Suna Yılmaz

Ankara Üniversitesi

ONAY: Bu tez, Başkent Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulunun ...26... / ...09... / 2019 tarih ve ...44...-2... Karar Sayısı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Fatma Belgin ATAÇ
Enstitü Müdürü



YÜKSEK LİSANS TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

Tarih: 10/09/2019


Öğrencinin Adı, Soyadı : Tuğçe ÇAYIRGAN
Öğrencinin Numarası : 21610198
Anabilim Dalı : Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı
Programı : Odyoloji Tezli Yüksek Lisans Programı
Danışmanın Adı, Soyadı : Prof.Dr. Selim S.ERBEK
Tez Başlığı : D Vitamini Eksikliği Olan Hastalarda Saf Ses Odyometri, Multifrekans Timponometri, Gecici Uyarılmış Otoakustik Emiston (TEOAE) Testleri İle İsitmenin Değerlendirmesi

Yukarıda başlığı belirtilen Yüksek Lisans Tez çalışmamın; Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç Bölümünden oluşan, toplam 41 sayfalık kısmına ilişkin, 10/09/2019 tarihinde tez danışmanım tarafından Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı %17'dir.

Uygulanan filtrelemeler:

1. Kaynakça hariç
2. Alıntılar hariç
3. Beş (5) kelimedenden 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

10 / 09 / 2019

Öğrenci Danışmanı Unvan, Ad, Soyad,

Prof. Dr. Selim S. ERBEK

TEŞEKKÜR

Tez çalışma sürecim boyunca kliniğin tüm imkanlarını bana sunan, manevi ve bilimsel desteğini eksik etmeyen ve varlığıyla her zaman yol gösterici olan değerli hocam Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Levent N. ÖZLÜOĞLU 'na

Tez danışman hocalığımı üstlenerek tez konumun belirlenmesi , çalışmamın planlanması ve gerçekleştirilmesi için kıymetli bilgi birikimi ve tecrübeleri ile her zaman yanımda olan değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Selim S. ERBEK 'e

Yüksek lisans eğitimim boyunca tez yazacak bilgi ve donanıma sahip olmamı sağlayarak zemin hazırlayan, değerli zamanlarını esirgmeden bilgi ve birikimlerini paylaşarak yol gösteren çok değerli hocalarım Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı üyelerinden, sayın Doç.Dr. Evren HIZAL' a , sayın Prof.Dr.Hatice Seyra ERBEK 'e ve sayın Prof. Dr. Adnan Fuat BÜYÜKLÜ 'ye

Kendisiyle çalıştığım için özel hissettiğim, tez sürecim boyunca büyük bir titizlikle takip ettiği hastaların çalışmaya yönlendirilmesini sağlayarak destekleriyle katkıda bulunan Başkent Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı doktorlarından sayın Dr. Öğr. Üyesi Yusuf BOZKUŞ'a

Klinikteki uygulamalı eğitimim boyunca tecrübelerini esirgmeden benimle paylaşan canım Odym. Melike KÜRKLÜ 'ye , Odym. Sinem KAPICIOĞLU'na ve Odym. Guldeniz PEKCAN'a

Akademik hayatım da dahil olmak üzere tüm hayatım boyunca her koşulda maddi manevi desteğiyle yanımda olan canım Annem'e , Kardeşim' e ve Anneannem'e ,

Lisansüstü eğitimi desteklemesiyle her zaman çalışanı olmaktan kıvanç duyduğum United Medical LLC ' nin CEO'su Sayın Kemal ERKAN'a , Direktör'ümüz sayın Ayşe Erkan KİLCİ ' ye ve Asistan Direktörümüz sayın Emrah KİLCİ 'ye ,

Tez hazırlama sürecinde her zaman yanımda olan, desteğini ve gücünü hissettirerek beni motive eden sayın Cem TAŞDEMİR'e sonsuz teşekkürler.

Tuğçe ÇAYIRGAN

ÖZET

Tuğçe ÇAYIRGAN, D Vitamini Eksikliği Olan Hastalarda İşitsel Fonksiyonların Odyolojik Olarak Değerlendirilmesi , Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Odyoloji Programı Yüksek Lisans Tezi, 2019

Amaç : D vitamini, yağda eriyen vitaminler arasında yer alan ve uygun biyolojik ortamlarda vücut tarafından sentezlenebilen, hem hormon hem de hormon öncüleri olan bir çeşit steroldür. Kalsiyum , fosfor metabolizması ve kemik mineralizasyonunda önemli rol oynadığı bilinmektedir. D vitamini yetersizliği ve eksikliğinin, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, metabolik hastalıklar, otoimmün hastalıklarla ve daha bir çok hastalıkla ilişkisi bulunmuştur.

Daha önce D vitamini eksikliğinde işitme kaybını gösteren çalışmalar sınırlıdır. Bu nedenle bu çalışmada D vitamini eksikliğinin işitme kaybı üzerinde etkisi daha detaylı testlerle araştırılacaktır. Bu şekilde D vitaminin iç kulak ve işitme sistemi üzerine etkisinin ortaya çıkarılması beklenmektedir.

Bireyler ve Yöntem :

Çalışmaya son 6 ay içinde yaptırdığı biyokimyasal analizler sonucu D vitamini eksikliği tanısı almış 30 birey ve D vitamini yeterliliği tanısı almış 30 birey olmak üzere 18 - 60 yaş arası iki grup hasta alınmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri şöyle belirlenmiştir ; çalışmadan önce herhangi bir odyolojik rahatsızlık hikayesi olmayanlar, açık ve ya kapalı kafa travma öyküsü olmayanlar, D vitamini eksikliği tanısından sonra D vitamini takviyesi almaya başlamayanlar.

Kontrol grubuna ise otoskopik muayenesi normal, ve son 6 ay içinde yaptırdığı test sonuçlarına göre D vitamini seviyeleri 26,02 ng/mL ve üzeri olan bireyler alınmıştır. Elde edilen verilerin analizi için IBM Statistics SPSS17 istatistik programı kullanılmıştır.

Bulgular : Çalışmaya katılan D vitamini eksikliği tanısı almış bireylerin yaş ortalaması 32,30 ± 11,74 yıl olarak bulunmuştur. D vitamini yeterliliği tanısı almış bireylerin ise yaş ortalaması 39,70 ± 14,47 yıl olarak bulunmuştur. D vitamini eksikliği tanısı almış bireylerin ortalama D vitamini miktarı 12,28 ± 5,27 ng / mL iken Çalışmaya katılan tüm bireyler için normal tip timpanogram saptanmıştır (Tip A). Odyogram ve TEOAE sonuçlarına bakıldığında hem sağ hem de sol kulak için test edilen hiçbir frekansta istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Sonuç : Elde ettiğimiz bulgular D vitamini eksikliğinin saf ses odyometri ve TEOAE testleriyle tespit edilen bir işitsel disfonksiyon varlığına yol açtığını göstermemektedir.

Anahtar Kelimeler : D vitamini , Multifrekans Timpanometri , Geçici Uyarılmış Otoakustik Emisyon (TEOAE) , Saf Ses Odyometri

ABSTRACT

Tuğçe ÇAYIRGAN, Evaluation of Hearing Functions in Patients with Vitamin-D Deficiency . Başkent University Institute of Health Science , Audiology Master's Thesis , 2019

Objective : Vitamin D is a both fat-soluble vitamin and hormone and hormone precursor sterols which can be synthesized endogenously in suitable conditions. It is known to play an important role in calcium , phosphorus metabolism and bone mineralization. Vitamin D deficiency have been associated with cardiovascular diseases , cancer, metabolic diseases, autoimmune diseases and many other diseases.

Previous studies showing hearing loss in vitamin D deficiency are limited. Therefore, in this study, the effect of vitamin D deficiency on hearing loss will be investigated with more detailed tests. Expected to find out the effect of vitamin D in the inner ear hearing functions in this way.

Individuals and Methods: As a result of the biochemical analyzes performed in the last 6 months, 30 individuals diagnosed with vitamin D deficiency and 30 individuals are diagnosed with vitamin D adequacy were included in the study. Inclusion criteria for participants are as follows ; those with a history of any audiological disease before the study are excluded, people with a history of open or closed head injury are excluded, those who start taking vitamin D supplements after diagnosis of vitamin D deficiency are excluded.

In the control group, individuals with normal otoscopic examination, no history of head injury, and vitamin D levels above 26,02 ng / mL were included in the last 6 months. IBM Statistics SPSS 17 statistical program was used for the analysis of the data obtained.

Results: The average age of individuals who is diagnosed with vitamin D deficiency is $32,30 \pm 11,74$ years. The average age of individuals who is diagnosed with vitamin D adequacy is $70 \pm 14,47$ years. The average level of vitamin D in individuals who is diagnosed with vitamin D deficiency is $12,28 \pm 5,27$ ng / mL and the average level of vitamin D in individuals who is diagnosed with vitamin D adequacy is $31,14 \pm 3,79$ ng/ mL . All individuals who is participated in this study has normal type tympanogram (Type A) . As conclusion of pure tone audiometry and TEOAE results, no statistically significant difference was found in any frequency tested for both right and left ear.

Conclusion : Our findings do not show that vitamin D deficiency leads to the presence of auditory dysfunction that can be detected by pure tone audiometry and TEOAE tests.

Key Words: Vitamin D deficiency, TEOAE, Multifrekans Tympanometry, Pure Tone Audiometry

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
KISALTMALAR VE SİMGELER	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
TABLO LİSTESİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 D Vitamini	2
2.1.1 D Vitamini Metabolizması	2
2.1.2 D Vitamini Düzeyleri	3
2.1.3 D Vitamini Eksikliği / Yetersizliğinin Klinik, Biyokimyasal ve Radyolojik Bulguları	4
2.1.4 D Vitamini Eksikliği Önleme ve Tedavi Yaklaşımı	4
2.2 İşitsel Sistemin Anatomi ve Fizyolojisi	5
2.2.1 Dış Kulak	7
2.2.2 Orta Kulak	7
2.2.3 İç Kulak	9
2.2.3.1 İç Kulak Histolojisi	11
2.3 Odyolojik Testler	14
2.3.1 Saf Ses Odyometri	14
2.3.1.1 Hava Yolu İşitme Ölçümü	15
2.3.1.2 Kemik Yolu İşitme Ölçümü	15
2.3.1.3. Konuşma Odyometrisi	16
2.3.2. Timpanometri	17
2.3.2.1 Multifrekans Timpanometri	18
2.3.3. Otoakustik Emisyon	20
3. BİREYLER VE YÖNTEM	23
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	34
7. KAYNAKLAR	36

KISALTMALAR VE SİMGELER

VDR	: Vitamin D Reseptörü
TEOAE	: Transient Evoked Otoakustik Emisyon
SNR	: Sinyal Gürültü Oranı (Signal to Noise Ratio)
DKY	: Dış Kulak Yolu
OAE	: Otoakustik Emisyon
HL	: Hearing Level
GSI	: Grason Stadler Instruments
Hz	: Hertz
dB	: Desibel
daPa	: Decapascal
SD	: Konuşmayı Ayırt Etme (Speech Discrimination)
SS	: Standart Sapma
SSO	: Saf Ses Ortalaması
SRT	: Konuşmayı Anlama Eşiği (Speech Recognition Threshold)
KMY	: Kemik Mineral Yoğunluğu
RF	: Rezonans Frekansı
mm	: Milimetre
ng	: Nanogram
mL	: Mililitre
PTH	: Paratiroid Hormon
IU	: International Unit
ALP	: Alkalen Fosfataz
TM	: Timpanik Membran

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. D Vitamini Metabolizması

Şekil 2. Kulağın Koronal Kesiti

Şekil 3. Orta Kulak Kesiti

Şekil 4. Zar Labirent

Şekil 5. Korti Organı

Şekil 6. Timpanogram Tipleri

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. İşitme Kaybının Sınıflandırılması

Tablo 2. Odyogram Bulguları

Tablo 3. TEOAE Bulguları

1. GİRİŞ

D vitamini, yağda eriyen vitaminler arasında yer alan ve uygun biyolojik ortamlarda vücut tarafından sentezlenebilen, hem hormon hem de hormon öncüleri olan bir çeşit steroldür. İnsan vücudunda sentezlenebilen tek vitamin olma özelliğini taşır ve başlıca kaynağı güneştir. Besinlerle alınan ergokalsiferol (Vitamin D2) ve deride sentezlenen kolekalsiferol (Vitamin D3) olmak üzere iki formu bulunmaktadır. (3,31)

D vitamini eksikliği ilk olarak 1960 larda Glisson ve Whistler tarafından tanımlanmıştır. (25) Derinin sentezlediği D vitamini miktarı, ten rengine, yaşa, vücut kitle indeksine, güneşin alındığı saate, mevsime , konumun ekvatora olan uzaklığına, hava kirliliğine ve güneş kremi kullanımına göre değişmektedir.

Kalsiyum , fosfor metabolizması ve kemik mineralizasyonunda önemli rol oynadığı bilinen D vitaminin yetersizliği ve eksikliğinde, osteoporoz, kardiyovasküler hastalıklar, kanser, metabolik hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve daha bir çok hastalıkla ilişkiler bulunmuştur. (3,42) Bu hastalıkların dağılımı endişe vericidir çünkü çalışmalar göstermiştir ki sanayileşmiş ülkelerin çoğunun da yer aldığı kuzey yarımkürenin önemli bir kısmında D vitamini yetersizliği prevalansı oldukça yüksektir. Nitekim D vitamini eksikliği artık küresel bir salgın olarak kabul görmektedir. (3) Türkiye’de son yıllarda Ankara bölgesinden yapılan bir çalışmada %51,8 oranında D vitamini yetersizliği, %20,7 oranında ciddi D vitamini eksikliği tespit edilmiştir. D vitamini düzeyinin yeterli olması sadece kemik, fosfor ve kalsiyum metabolizması için değil aynı zamanda hücrel fonksiyonların düzenlenmesi, genel iyilik ve sağlık halinin sağlanması için de son derece önemlidir. (3)

İlerleyici sensörinöral işitme kaybı (SNİK) tedavi edilmesi en güç olan işitme kaybı gruplarından birisidir. Genetik mutasyonlar, otoimmün bozukluklar, bakteriyel menenjit, neoplazmalar, viral enfeksiyonlar, dejeneratif nörolojik bozukluklar ve daha bir çok faktör iç kulağı ve işitme sinirini etkileyerek, bu tip işitme kayıpları için zemin oluşturabilmektedir.

Son zamanlarda embriyonik dönemdeki zebra balıklarında yapılan çalışmalar göstermiştir ki vitamin D reseptörü (VDR) eksikliğinde iç kulak gelişimi bozulmuş (27) , farelerde ise VDR mutasyonu sonucunda ilerleyici tipte işitme kaybı tespit edilmiştir. (2) İnsanda ise iç kulak – D vitamini etkileşimini araştıran çalışmalar sınırlıdır.

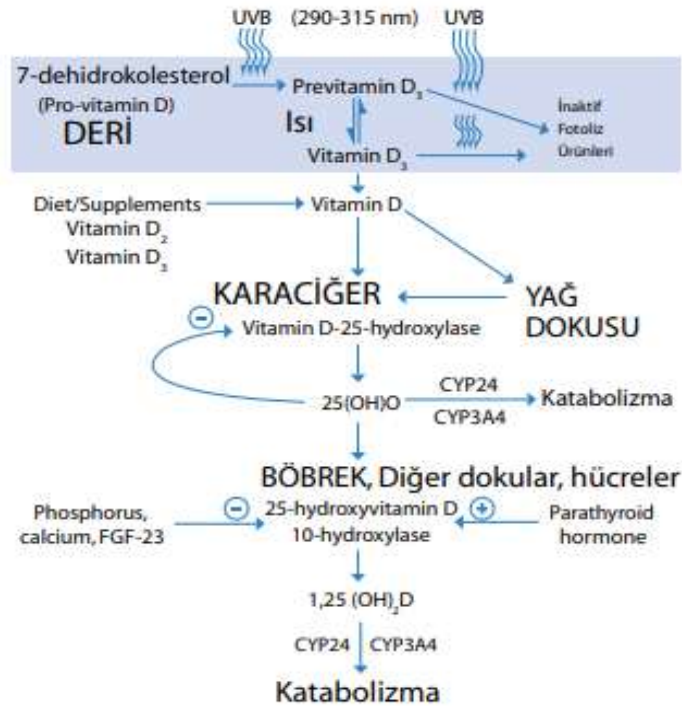
Çalışmamızın amacı ; D vitamini eksikliği olan hastaların işitsel fonksiyonlarının odyolojik olarak değerlendirmesi ve D vitamini yeterli olan bireylerle karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

1.1 D VİTAMİNİ

1.1.1 D Vitamini Metabolizması

Güneşten alınan ultraviyole B (UVB) ışınları , deride fotokimyasal yollarla 7 dehidrokolestrolden (pro-vitamin D) ($C_{27}H_{44}O$) vitamin D₃'ü (kolekalsiferol) oluştururlar. Güneş ışığına fazla maruz kalınması halinde vitamin D₃ inaktif ürünlere çevrilir. D vitamininin bir diğer formu olan ergokalsiferol (vitamin D₂) bitkilerde bulunur ve diyetle vücuda alınır. Sadece 1/3 ü aktiftir. Hayvan dokularında yer alan kolekalsiferol (vitamin D₃) en fazla yumurta sarısı, balık ve karaciğerde bulunmaktadır. Besinlerden alınan vitamin D₂ ve D₃ şilomikronlara bağlanarak lenf sistemi aracılığıyla kan dolaşımına taşınırlar. Deride sentezlenen vitamin D₃ ise vitamin D reseptörlerine (VDR) bağlanarak hedef organlara taşınırlar. (3,28) Hem diyetle alınan hem de endojen olarak üretilen vitamin D₂ ve D₃, yağ hücrelerinde depolanır ve gerektiğinde dolaşıma salınırlar. Şilomikronlar kan dolaşımı aracılığı ile karaciğere ulaşırlar. Karaciğerde 25- Hidroksilaz enzimi tarafından hidroksilasyona uğrar ve 25-Hidroksivitamin D (25OHD) oluşur. Daha sonra böbreklerde 1 alfa hidroksilaz enzimiyle (hidroksilasyon) biyolojik olarak aktif olan forma ve kalsitriol olarak bilinen 1,25 Dihidroksivitamin D'ye (1,25OHD) dönüşür. (3,25)



Şekil 1. D Vitamini Metabolizması

Bu olay böbreklerin proksimal tübüllerindeki mitokondrilerde gerçekleşir. 1 alfa hidroksilaz enzimi, D sentezinde kilit roldedir. 1 alfa hidroksilaz enziminin düzenlenmesinde kalsiyum (Ca), parathormon (PTH), fibroblast growth factor 23 (FGF23) ve fosfor rol oynamaktadır. 1,25 (OH) 2D böbrek, ince barsak ve diğer dokularda bulunan VDR lar üzerinden etkisini gösterir. (8,3) VDR ler bir çeşit, ligand-aktif transkripsiyon faktörlerinden , steroid/nükleer reseptör süperfamilyası üyesidir. Böbreklerde kalsiyum ve fosfor kaybını azaltarak, ince barsakta ise kalsiyum ve fosfor emilimini artırarak etkisini korur. (3,49) Kemik metabolizmasında son derece önemli rol alan D vitamininin çocuklarda ve yetişkinlerde temel görevi ; kemiğin mineralizasyonu ve yeniden yapımı için gerekli fosfor ve kalsiyum düzeylerini sağlamaktır. Ayrıca apoptozu indükleyici, hücre bölünmesini inhibe edici, anjiogenezi inhibe edici, terminal diferansiasyonu ve insülin üretimini uyarıcı, osteoklastın ve osteoblastın farklılaşmasını düzenleyici, renin üretimini baskılayıcı etkileri de bulunmaktadır. (48,9) Kollar ve bacakların 5-10 dk güneş alması ile yaklaşık olarak 3000 IU vitamin D3 elde edilebilir. D vitamini ve metabolitleri 24 hidroksilaz enzim tarafından inaktive edildikten sonra safra yoluyla atılmaktadır. (3)

2.1.2. D Vitamini Düzeyleri

Kandaki D vitamini miktarı prohormon 25 (OH)D metabolitinin ölçümüyle belirlenir. 25 (OH) D'nin D vitamini seviyesinin belirlenmesinde en uygun gösterge olmasının nedeni 3 haftalık yarı ömrünün olmasıdır. Aktif form olan 1,25 (OH) 2D ölçüm için ideal değildir çünkü yarı ömrü 4-6 saat , dolaşımdaki düzeyi ise 25(OH) D den 1000 kat daha düşüktür. D vitamininin normal değerlerinin belirlenmesi, yetersizliği ve eksikliğinin tanımlanması için bir çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar neticesinde, 25(OH)D düzeyinin 30 ng/mL den yüksek olması “yeterlilik”, 21 ile 29 ng/mL arasında olması “yetersizlik” ve 20 ng/mL den düşük olması “eksiklik” olarak kabul edilmiştir. Tercih edilen düzey 40-60 ng/mL dir. 150 ng/mL'den yüksek olması “D vitamini intoksikasyonu” olarak sınıflandırılmaktadır. Optimal düzey için kabul edilen cut-off değeri 30 ng/mL olarak belirlenmiş olup bu değer mevsim ve cinsiyet açısından farklı değildir. Yapılan çalışmalarda tek bir cut-off değeri olması sebebiyle ölçüm yöntemleri (otomatize immunoassay sistemleri, RİA ve spektrometri) arasındaki farklılığın dikkate alınması gerektiği belirtilmiş ve D vitamini seviyesini tayin etmedeki standardizasyon eksikliklerine değinilmiştir. (3,5)

2.1.3 D Vitamini Eksikliği / Yetersizliğinin Klinik, Biyokimyasal ve Radyolojik Bulguları

D vitamini eksikliği erişkinlerde osteomalazi, çocuklarda ise rikets (raşitizm) tablosuna neden olmaktadır. En sık görüldüğü yaşlar, hızlı büyümenin olduğu ve D vitamini ihtiyacının arttığı dönemlerdir. (3)

D vitamini yetersiz olduğunda; Kalsiyum emilimi azalır, paratiroid hormon (PTH) düzeyi artar, 1-alfa-hidroksilaz enzim aktivitesi artar, 1,25OH(D) artar, kemikten kalsiyum mobilize olur, kan kalsiyumu normale getirilmeye çalışılır ve kemikte mineralizasyon bozulur. (3,16)

Çocuklarda kalsiyum rezervi az ve PTH' a yanıt zayıf olduğundan daha çabuk hipokalsemi gelişir. (3, 30)Rikets hastalığının etiyolojisinde D vitamini eksikliği kaynaklı, 1-alfa hidroksilaz aktivite yokluğunda meydana gelen D vitamini bağımlılığı (Tip I Vitamin D bağımlı rikets) olduğu gibi, vitamin D reseptörlerinde oluşan bir anomali sonucu ortaya çıkan D vitamini direnci (Tip II Vitamin D bağımlı rikets) de yer alabilmektedir. Hipofosfatemik riketsten ayırt edilmelidir. Rikets hastalığında D vitamini tedavisi (aktif olmayan form) ile biyokimyasal bulgular 2-3 haftada, radyolojik bulgular uzun sürede düzelir. (35)

Osteomalazi; hipofosfatemi, hipokalsemi, alkalen fosfataz, D vitamini düzeyinin düşük olması ve parathormon artışı gibi sebeplerle, yeni oluşan osteoidin mineralizasyonunun azalmasıyla karakterize ağrılı bir hastalıktır. Bazı hastalarda proksimal kas güçsüzlüğü sonucunda yürüme güçlüğü de eşlik edebilmektedir.. Azalmış kemik yoğunluğu radyolojik tetkiklerle belirlenebilir. (4) Biyokimyasal olarak; kalsiyum düşük veya normal, ALP yüksek, PTH yüksek, 25(OH) D düşük, 1,25 (OH) 2D yüksek veya düşük olabilir. D vitamini eksikliği 1-alfa hidroksilaz eksikliğinden kaynaklanıyorsa 1,25 (OH) 2D düşük, 25 (OH) 2D yüksek veya normal olabilmektedir. (3,6)

2.1.4 D Vitamini Eksikliği Önleme ve Tedavi Yaklaşımı

Normal şartlar altında insan metabolizmasındaki D vitaminin %90-95 i güneş ışınları etkisiyle deride sentezlenir. Besinlerle alınan D vitaminin büyük bir etkisi yoktur. Temel D vitamini kaynağı güneş ışığıdır ve yeterince yararlanılırsa vitamin D takviyesi almaya ihtiyaç yoktur. Amerika'nın Boston şehrinde haftalık 2-3 kez yüz, kollar ve elleri 5-15 dk güneşlendirmenin, D vitamini ihtiyacını karşılamaya yettiğini ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır. (3) Ayrıca güneş ışınlarıyla sentezlenen D vitamini miktarında coğrafik ve mevsimsel farklar olduğunu unutmamak gerekir. İleri yaş, topikal güneş kremleri kullanımı, artmış deri pigmentasyonu gibi birçok faktör D vitamini üretimini azaltmaktadır. 8 SPF güneş kremleri dahi kandaki D

vitamini miktarını önemli ölçüde azaltabilmektedir. Gençler yaşlılara kıyasla, UV sonrası D vitamini yapma kabiliyetinde dört ila beş kat fazla ileridedir. (3,10)

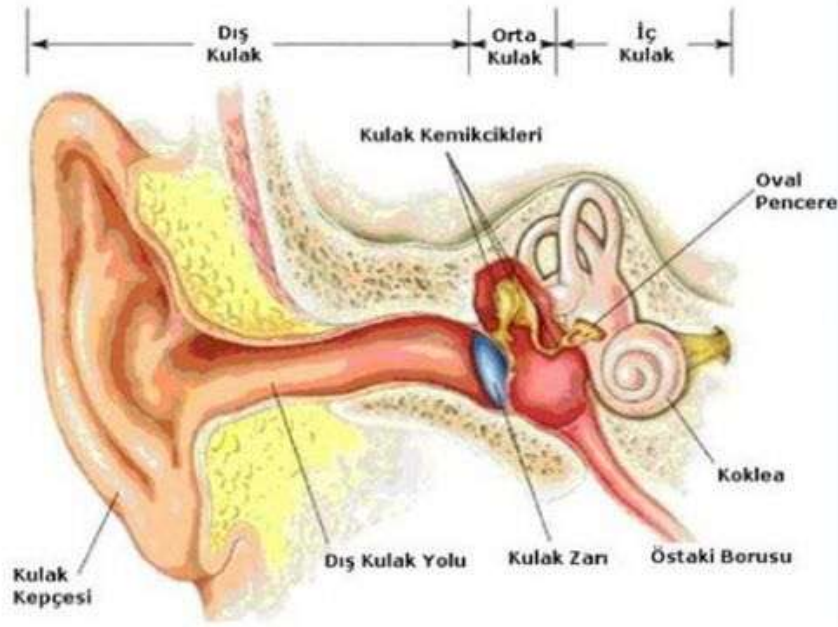
D vitamini eksikliğinden korunmak için Tıp Enstitüsü (IOM, Institute of Medicine) yenidoğanlara ilk bir yıl boyunca günlük 400 IU vitamin D takviyesinin hemen başlamasını, 1-70 yaş arasındakilere günlük 600 IU, 70 yaş üzerine ise 800 günlük IU D vitamini desteği verilmesini önermektedir. IOM un önerdiği bu dozlar 25(OH)D yi, kemik sağlığı için yeterli görülen 20 ng/mL seviyesine çıkarabilir ancak Endokrin Topluluğu'nun tavsiye ettiği 30 ng/mL için yeterli değildir. Bu nedenle Endokrin Topluluğu kendi rehberinde, yenidoğanlarda ilk bir yıl için günde 400 – 1000 IU, 1-18 yaş arasındaki çocuklar ve ergenler için günde 600 - 1000 IU, 18 yaş üstü grup için 1800 – 2000 IU vitamin D takviyesi önermektedir. Malabsorbsiyon hastalığı olan kişilerde, obez kişilerde, antiepiletik ve glikokortikoid ilaç kullananlarda daha yüksek dozlar gerekli olabilmektedir. (7, 22) Malabsorbsiyon sendromu olanlarda , vitamin D metabolizmasını etkileyen ilaç kullananlarda ve obez kişilerde günlük 6000 – 10 000 IU, idame tedavisinde ise günlük 1500 – 2000 IU doz önerilmektedir. Ayda iki defa 50 000 IU vitamin D verilmesi halinde, 6 yıla kadar hiçbir toksisite olmaksızın, vitamin D yetersizliği ve eksikliğini tedavi edilip , rekurrensi önlenmektedir. (3) Yapılan bir çalışmada yetişkinlerde altı yıl boyunca 3000 IU/gün veya her iki haftada bir yaklaşık 50 000 IU vitamin D takviyesi alınması kan 25(OH)D seviyesini 40-60 ng/mL civarında tutmada etkili bulunmuştur. Genetik hastalıklar, granülatöz hastalıklar ve D vitamini metabolizmasında yer alan enzimlerdeki polimorfizm gibi durumlarda vitamin D toksisite riski artmaktadır. (12) Bunlar haricinde D vitamini alımının artırılmasının bilinen hiçbir zararı yoktur. Bütün yetişkinler günlük 2000 IU almalıdır. (3)

1.2 İŞİTSEL SİSTEMİN ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ

İşitsel sistem; periferik ve santral olmak üzere iki alt başlıkta incelenebilir. Temporal kemik içinde yer alan kulak, periferik işitme ve denge sistemini oluşturmaktadır. Periferik işitme sistemi yani kulak üç bölüme ayrılır. Bunlar iç kulak, orta kulak ve dış kulaktır. (39,32)

Ses, iletken bir ortamda, bir etken sayesinde oluşan mekanik titreşimli bir dalganın yayılarak kulak tarafından algılanmasıdır. Bu dalga hareketi maddesel bir titreşim sonucu meydana gelir ve kaynağına “ses kaynağı” adı verilir. Ses dalgası, yayıldığı ortamda moleküllerin denge konumlarını bozarak, ardışık olarak sıkışmalarına ve gevşemelerine neden olur. Moleküllerin bir kez sıkışıp gevşemesi o ses dalgasının boyunu belirler. Dalganın yayılma hızı, bulunduğu ortamın yapısına bağlıdır. En hızlı katı ortamda , en yavaş ise gaz ortamda yayılır. Sıvılarda ise

gaz ortamdan hızlı, katı ortamdan yavaş bir şekilde yayılır. 20°C lik sıcaklıkta ve deniz seviyesindeki havada sesin yayılma hızı 344 m/sn olarak ölçülmüştür. Kemikte yayılma hızı ise 3013 m/sn dir. (26)



Şekil 2. Kulağın Koronal Kesiti

Frekans, bir saniyedeki titreşim sayısıdır. Sesin frekansı cps (cycle per second / saniyedeki titreşim sayısı) veya yaygın olarak Hertz (Hz) ile ifade edilir. 1000 cps ile 1000 Hz birbirine eşittir. Alman fizikçi Henrich Hertz tarafından tanımlanan frekans birimi Hz, International Standardization Organization (ISO) tarafından da kabul edilmiştir. Normal bir insan kulağı 20 – 20 000 Hz arasındaki sesleri işitebilir ancak 50 – 5000 Hz arasındaki seslere karşı daha duyarlıdır. Konuşma sesleri genellikle 125 – 8000 Hz arasındadır. (26)

Sesin şiddeti logaritmik eşik olan desibel (dB) ile ifade edilir. Desibel bir referans şiddete olan orandır. Ses Basınç Seviyesi (Sound Pressure Level) (SPL) , İşitme Seviyesi (Hearing Level) (HL) ve Algılama Seviyesi (Sensation Level) (SL) referans değerleri olan desibel ölçeklerine örnektir. Normal bir insan kulağı 0 – 120 dB sesleri duyabilir. 120 dB ve üzerindeki ses şiddeti kulak sağlığı açısından zararlı ve rahatsız edicidir. (26)

Bir ortamın, ses dalgasının yayılmasına gösterdiği dirence impedans veya akustik direnç denmektedir. Ses dalgası ortam değiştirirken, her iki ortamın impedansı birbirine ne kadar yakın olursa yeni ortama geçen enerji o kadar fazla olur. İşitme kısaca mekanik bir dalga olan

sesin dış kulak yoluyla iç kulağa iletilip burada sinir hücreleri tarafından elektriksel ve biyokimyasal yollarla işlenerek beyne aktarılması ve algılanmasıdır. (26)

2.2.1 Dış Kulak

Dış kulak, kulak kepçesi (aurikula, *auris externa*) (pinna) , dış kulak yolu (DKY) (meatus acusticus externus) ve kulak zarı (TM) (*timpanik membran*) olmak üzere üç bölümden oluşur. (38)

Pinna, perikondrium ve deriyle örtülmüş ince elastik kartilajdan oluşan bir yapıdadır. Deri, DKY kıkırdağı, kaslar ve bağlar ile kafatasına yapışık vaziyettedir. DKY kemik ve kıkırdaktan oluşur. 1/3 lük dış kısmı kıkırdak , geriye kalan 2/3 lük iç kısmı ise kemik yapıdadır. DKY'nu kaplayan deride yağ, ter ve serümen bezleri bulunur. Kemik kısmı kaplayan deri ise oldukça incedir ve kıl , yağ ve serümen bezleri içermez. (38)

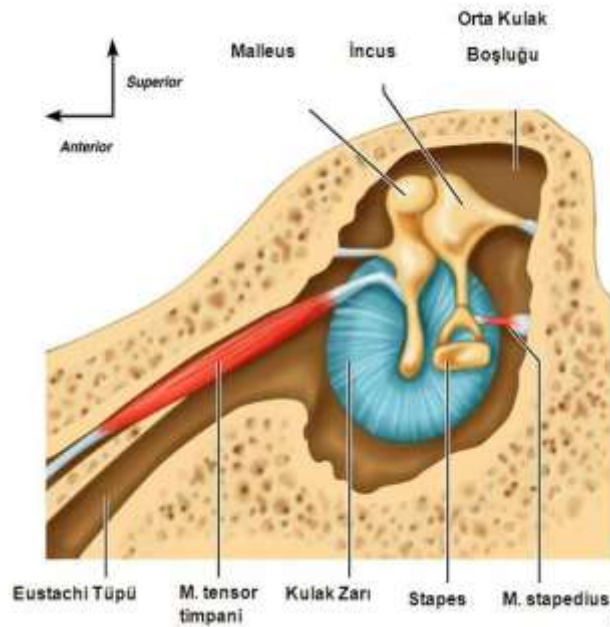
Kulak zarı, DKY' nun bitiminde yer alan ve orta kulağı dış kulaktan ayıran bir perde gibidir. Dış yüzeyi DKY nun devamı olan kütanöz tabaka, iç yüzeyi orta kulak mukozasından kaynak alan mukozal tabaka ve arada fibröz tabakadan meydana gelir. Zarın alttaki pars tensa adındaki gergin kısmı, ses dalgalarıyla titreşen bölümdür ve kulak zarının büyük kısmını oluşturur. (38)

2.2.2 Orta Kulak

Orta kulak, timpanik membranla (TM) kemik labirent arasında yer alan, üstaki borusuyla dış ortama açılan, aditus yoluyla mastoidin havalı boşluklarıyla bağlantısı bulunan, iç yüzeyi mukoz zarlarla kaplı bir kısımdır. Oval pencere aracılığı ile iç kulağa bağlantı sağlanır. Başlıca görevleri sesin amplifikasyonu ve iletimidir. Orta kulak boşluğunda “*malleus, incus ve stapes*” (çekiç, örs, üzengi) olmak üzere üç adet hareketli kemikçik (osiküller zincir) bulunur. En büyüğü malleus, kulak zarına yapışık haldedir. İnkusun gövde kısmı ile eklem yapar. Vücudun en küçük kemiği olan stapes ise inkusun uzun kolu ile eklem yapar. Stapes tabanı oval pencereye sıkıca yapışık haldedir. (38)

Orta kulak boşlunda altı adet duvar yer alır.

- 1- **Üst Duvar** : Epitimpanum tavanını oluşturur, orta kraniyal fossaya komşudur.
- 2- **Alt Duvar** : Hipotimpanum tabanını oluşturur. Juguler ven ve juguler bulbus ile komşudur.
- 3- **Arka Duvar** : Stapes kası ve tendonunun yapıştığı eminentia pyramidalis , fasiyal sinirin ikinci parçası birbirlerine çok yakın komşudur ve hemen lateralden chorda timpani sinirinin orta kulak boşluğuna girdiği görülür. Eminentia pyramidalis ile chorda timpani arasında recessus facialis bulunmaktadır. Eminentia pyramidalisin medialinde sinüs timpani yer alır. Recessus facialisin arka üstünü sınırlayan fossa incudis içinde incusun kısa kolu bulunur.
- 4- **Ön Duvar** : Karotis internanın oluşturduğu çıkıntı , tensör timpani kası ve östaki borusu bulunur.
- 5- **İç Duvar** : Promontoryum aracılıyla iç kulağa komşudur. Promontoryumun üstünde iç kulakla bağlantılı iki adet vardır. Bunlardan biri oval pencere, diğeri ise yuvarlak penceredir.
- 6- **Dış Duvar** : Aşağıdan yukarıya hipotimpanum, kulak zarı ve scutum olmak üzer üç kısımdan oluşur.



Şekil 3. Orta Kulak Kesiti

Östaki borusu orta kulak boşluğu ile nazofarenksi birbirine bağlar. Çocuklarda daha düz ve kısadır, yetişkinlerde ise yer düzlemine yaklaşık 45 derecelik bir açı ile durur. Orta kulak tarafında kalan 1/3 lük kısım kemik, nazofarenks tarafındaki 2/3 lük kısım ise kemik yapıdadır. (38)

Orta kulakta bulunan **M. Tensor Timpani** ve **M. Stapedius** kasları işitme fizyolojisi için ve odyolojik açıdan son derece önemlidir. Kemikçiklere yapışık halde bulunan bu kaslardan tensör timpani, malleusun boynuna yapışiktır ve trigeminal sinir tarafından inerve edilir. Görevi , kasıldığında kulak zarındaki manibriumu içe ve arkaya çekerek kulak zarını tespit etmektir. Böylece çiğneme esnasında oluşan sesler baskılanmasında da rol oynar. (38)

Stapes kası (M. Stapedius) stapesin başına yapışiktır. İnsan vücudundaki en küçük çizgili kas olma özelliğini taşır. Fasiyal sinir tarafından inerve edilir. Yüksek şiddette sese maruz kalınca kasılarak, sesin iç kulağa geçişi engeller ve iç kulağı korur. (38)

2.2.3 İç Kulak

İç kulak, temporal kemiğin petröz bölümünde yer alır ve işitme ve dengeden sorumlu yapıları içerir. *Yuvarlak* ve *oval pencere*yle orta kulağa bağlanır. Koklar ve vestibüler akuaduktuslarla ise kafa içine bağlanır. Zar (membranöz) labirent ve kemik (osseöz) labirent olmak üzere iki bölümden oluşur. Zar labirent, kemik labirentin içinde yer alır kemik labirentin 1/3 ünü doldurur. İç kısmı *endolenf sıvısı* ile doludur. Kemik labirent ve zar labirent arasında kalan kısım ise *perilenf sıvısı* ile doludur. (38)

Kemik labirent, otik kapsül adı verilen sert kemik dokusundan oluşur. **Kemik labirenti oluşturan kısımlar :**

- **Vestibulum** : Ön duvarı kokleaya, dış yan duvarı ise oval ve yuvarlak pencereyle timpanik kaviteye açılır. Arka ve üst duvarda semisirküler kanallarla birleşir. İç yan duvarda utrikülün yer aldığı eliptical resses ve sakkülün yer aldığı spherical resses bulunur.
- **Koklea** : İç kulağın ön kısmında yer alır ve şekli salyangozu andıran kemik bir tüptür. Modiolus, lamina spiralis ossea ve kanalis spiralis koklea'dan oluşur. Kokleanın eksenini modiolustan oluşur. Modiolus içerisinde yer alan ince kanallardan sekizinci kranial sinir lifleri ve koklear damarlar geçer. Bu kanalcıklar modiolus'un spiral kanalı adı verilen Rosenthall kanalına açılır. Bu kanalın içerisinde korti ganglionu

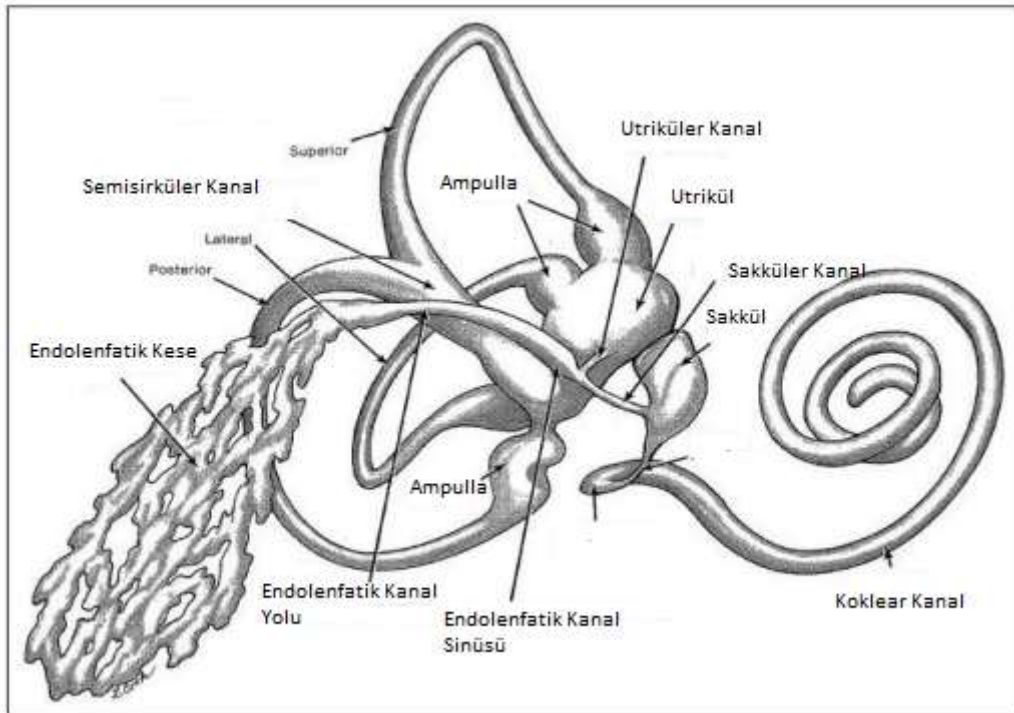
(ganglion spirale) bulunur. Modiolusun çevresini iki buçuk kez spiral şekilde dolanan kemik canalis spiralis koklea , vestibülün ön altından başlar ve kupulla adı verilen uç bir zirvede sonlanır. Lamina spiralis ossea , modiolusa komşu dolanan kemik bir laminadır. Bazılar membran diye adlandırılan fibröz bir tabakayla devam eder ve karşı duvara ulaşıp canalis spiralis koklayı ikiye ayırır. Fenestra koklea aracılığı ile cavum timpaniye açılan alt parça skala timpani, vestibulumu açılan üst parça ise skala vestibülidir. Bu iki skala, kokleanın üstünde helikotrema deliğinde birleşir. Korti organı diye adlandırılan işitme organı, lamina spiralis ossea'nın serbest kenarıyla canalis spiralis koklea'nın dış yan duvarı arasında kalan baziler membran üzerinde yer alır. (38)

- **Semisirküler Kanallar** : Superior, inferior ve lateral olmak üzere üç farklı semisirküler kanal, uzayın üç ayrı düzlemine yerleşik halde bulunur. Her bir semisirküler kanal yaklaşık olarak bir dairenin 2/3 ü kadar boyutundadır ve hepsi vestibüle açılır.
- **Aquaduktus Koklea** : Skala timpaniden başlar ve petröz kemiğin alt yüzeyinde subaraknoidal kaviteye açılır. Aquaduktus koklea kanalı içinde v.kanalikuli koklea ve duktus perilenfatikus yer alır.
- **Aquaduktus Vestibüli** : Vestibulumun iç yan duvarından başlar ve petröz kemiğin fossa subarkuata çukurunda sonlanır. Aquaduktus Vestibüli kanalının içinde zar labirente ait duktus endolenfatikus, onun ucunda ise sakkus endolenfatikus yer alır.

Zar labirenti oluşturan Kısımlar :

- **Utrikül** : Vestibulumun iç yan duvarında bulunan eliptikal resesste yer alır. Makula utrikuli adı verilen kısmında denge hücreleri yer alır. Semisirküler duktusa açılan beş ve utrikülosakküler duktusa açılan bir adet delik içerir.
- **Sakkül** : Vestibulumun iç yan duvarında bulunan spherical resesste yer alır. Makula sakkuli adı verilen kısmında denge hücreleri bulunur.
- **Semisirküler Duktus** : Semisirküler kanalların içinde yer alır. Membranöz kanalların ampullaları içinde yer alan krista ampullaris adı verilen çıkıntılı bölgelerde duyu epiteli bulunur. Buradan n.ampullaris posterior, n. ampullaris lateralis ve n. ampullaris anterior çıkar. Bu üç n.ampullaris ileride n.sakkülaris ve n.utrikülaris ile birleşerek vestibüler siniri oluşturur.
- **Endolenfatik Duktus** : Büyük kısmı aquaduktus vestibüli içinde yer alır. Dışta endolenfatik kese, içte utrikülosakküler duktus ile temastadır.

- **Perilenfatik Duktus** : Perilenf BOS tan (Beyin Omurilik Sıvısı) kaynaklanır ve perilenfatik duktustan geçer.
- **Koklear Duktus** : *Korti organı, Reissner membranı ve ligamentum spirale koklea* olmak üzere üç duvarlı bir yapıdan oluşur. Ligamentum spirale koklea, *stria vaskularis* diye adlandırılan ve damar bakımından çok zengin bir yapıyı içerir. Kokleanın en önemli ve duyuşal reseptör hücreleri koklear ductusta yer alır. Koklea, salyangoza benzeyen bölüme verilen addır ve primer işitme organıdır. İçi *skala media, skala timpani* ve *skala vestibüli* adı verilen sıvılarla dolu olan üç adet tüp şeklindeki yapıyı içerir. Skala timpani ve skala vestibüli içerisinde Sodyum (Na^+ 140mEq/L) oranı yüksek, potasyum (K^+ 140- 160mEq/L) oranı düşük perilenf, skala mediada ise Sodyum (Na^+ 12-16 mEq/L) oranı düşük, potasyum oranı (K^+) yüksek endolenf bulunur. Endolenf potasyum bakımından zengin olduğu için nöral iletiyi engelleyebileceğinden korti tünelinin içinden geçen dış tüylü hücrelerin lifleri biyokimyasal olarak perilenfe benzeyen kortilenf sıvısı ile sarılmıştır. Perilenf ve endolenf hiçbir zaman birbirlerine karışmazlar. Reissner zarı skala vestibuli ve skala mediayı (ductus koklearis) birbirinden ayırır. (38)



Şekil 4. Zar Labirent

2.2.3.1 İç Kulak Histolojisi

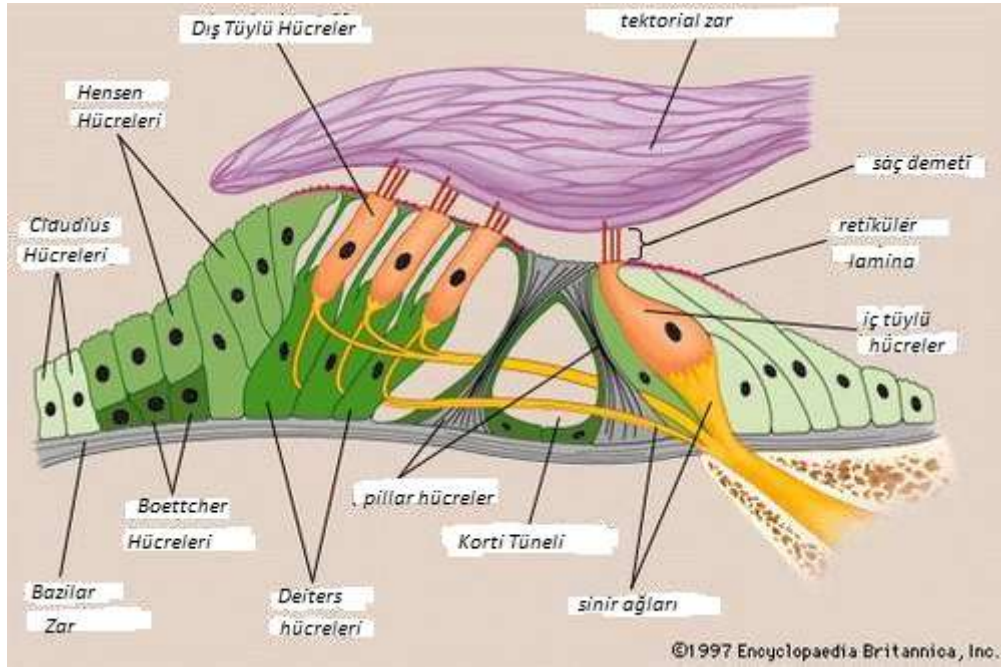
İç kulak koklea ; *reissner membranı, lateral duvar, baziller membran*, iç sulkus, spiral limbus, tektorial membran, kemiksi spiral lamina, korti organı, destek hücreleri ve duyuşal hücrelerden oluşur. (38) **Destek hücreleri** ; Hensen hücreleri, Deiters hücreleri, pillar hücreler, iç sınır ve parmakı (falangeal) hücrelerdir. **Duyusal hücreler** ; Stereosiliolar, dış tüylü hücreler, iç tüylü hücrelerdir. (38)

Reissner membranının endolenfe bakan hücreleri küboid yapıdadır ve apikal mikrovilluslar içerir. (38) Perilenf tarafındaki hücreler ise gevşek biçimde birbirlerine bağlı haldedir. Duktus koklearisin dış ve yan duvarını oluşturan lateral duvarın en dışında büyük kısmı Tip I fibroblast benzeri hücrelerden oluşan spiral ligament bulunur.

Stria vaskülarisi oluşturan hücreler; endolenfteki düşük sodyum, yüksek potasyum iyon potansiyelini sağlayan hücreler, fagositoz yapabilen intermediate hücreler, endotel ve epitelin birleşmesinden oluşan ve molekül geçişini engelleyen bazal hücrelerdir. Baziler membran ile stria vaskülaris arasında iyon ileten enzimleri içeren çok sayıda Tip II fibroblast hücrelerinden oluşan spiral prominens yer alır. (38)

Baziler membran, bağ dokusundan oluşur. Genişliği bazalden apikale doğru artmaktadır. Baziler membran hareketlerinin frekansa spesifik olması, ses şiddetinin alınabilmesi ve frekans analizi bu sayede oluşur. Baziler membranın dış bölgesinde küçük mikrovilluslu hücrelerden meydana gelen ve endolenfle temas eden Cladius hücreleri bulunur. Bu hücreler büyük moleküllerin geçişini engeller. Cladius hücrelerinin tabanı ile baziler membran arasında bulunan, karbonik anhidraz içerdiğinden dolayı iyon ve sıvı taşınmasında etkili olan ve fibronektin üreten Boettcher hücreleri yer alır. (38)

Korti organının görevi, perilenf ve baziler membrandaki mekanik titreşimleri sinir liflerini indükleyen elektrik akımına dönüştürmektir. Baziler membran, bu membran üzerinde bulunan destek hücreleri, duyuşal hücreler ve bu hücrelerin üstünü örten tektorial membrandan meydana gelir.



Şekil 5. Korti Organı

Steriosilialara sensoriyal hücreler de denir. Dış ve iç tüylü hücreler, hücresel iletim için önemli olan apikal steriosiliaları içerirler. Steriosiliaların sağlam yapısı içerisinde bulunan polarize aktin filamentlerin aksiyel olmasına bağlıdır. Vestibüler tüylü hücreler kinosilyum içerirken, olgun koklear tüylü hücreler içermezler. Dış tüylü hücrelerin steriosiliaları W veya V şeklinde dizilmişlerdir. Dış tüylü hücreler korti organı içinde yer alırlar. İnsan kulağında ortalama 13400 tane dış tüylü hücre bulunur. Dış tüylü hücrelerin uzunluğu apekse doğru artar. Saç hücrelerinin apikal yüzeyindeki uzantılara steriosilia adı verilir. Steriosilialar tektorial membranın alt kısmına bağlı haldedir. Dış tüylü hücreler, sesin amplifikasyonunda rol oynarlar.

İç tüylü hücreler vestibüler tüylü hücrelerle benzer yapıdadır. Tüylü hücrelerle temasta bulunan sinir liflerinin miktarı tüylü hücrelerin iki katı kadardır. İç kulaktaki yapıların zarar görmesi halinde tinnitus, işitme kaybı ve vertigo gibi vestibüler patolojiler ortaya çıkmaktadır. D vitamini eksikliğinin ve yetersizliğinin, temporal kemikteki mineral yoğunluğunu bozarak, iç kulakta gerçekleşen biyokimyasal reaksiyonları aksattığı ve böylece ilerleyici tipte işitme kaybı ve vestibüler yetmezliğe yol açtığı düşünülmektedir. (17,19)

Vitamin D Reseptörleri bulladaki osteositlerin çekirdeğinde, Reissner membranını oluşturan hücrelerde, stria vaskulariste, tüylü hücrelerin çekirdeğinde ve spiral ligament fibrositlerinin sitoplazmasında eksprese edilir. Genetik işitme kayıplarının

önemi bir kısmından Connexin26 (GBJ2) geninde meydana gelen mutasyonlar sorumludur. Connexin26, Deiter hücrelerinde ve Hensen hücrelerinde eksprese edilir. Yapılan bir çalışmada, VDR mutasyonuna sahip farelerde bu gen ekspresyonunun normal olduğu gözlemlenmiştir. (2) Potasyum kanal geni olarak bilinen KCNJ10 gen ekspresyonu da VDR mutant farelerde ve kontrol grubunda normal seyretmiştir. Katyon kanalı transiyent reseptör geni TRPV4 de her iki grupta normal seviyelerde ekprese olmuştur. Ayrıca kaspaz 3'ün de hem mutant fare hem de normal fare kokleasında eksprese olduğu gözlemlenmiştir ancak bu aktivasyon yoğunluğu mutant farelerde kontrol grubuna oranla daha azdır. (2) İşitme siniri aktivasyonu ABR (Auditory Brain Response) ile test edilen farelerde sonuçlar göstermiştir ki VDR mutasyonuna sahip olan mutant genç grupta işitme eşikleri açısından normal genç gruba kıyasla önemli ölçüde bir yükselme vardır. Normal farelerde ABR dalgaları düzenli ve eşik yaklaşık 25 dB SPL civarındayken, mutant farelerde I. Dalga hariç diğer dalgalar düzensiz ve eşik 40 db SPL dir. Bu da VDR nin etkisini kanıtlar niteliktedir. (2)

2.3 ODYOLOJİK TESTLER

2.3.1 Saf Ses Odyometri

İşitmenin değerlendirilmesinde frekansa özgü saf seslerin kullanılmasına dayanan davranışsal bir testtir. Odyometre aracılığı ile üretilen saf sesler, hoparlör ve kulaklıklar aracılığıyla test edilen bireye gönderilir. Uyarının hangi yolla verileceği, tipi, şiddeti ve frekansı odyometriyi kullanan kişi tarafından belirlenir.

Supra-aural veya insert hava iletim kulaklıkları, serbest alan olarak bilinen hoparlör ve kemik iletim vibratörleri birer “transducer” dir. Transducer’lar sesin hangi yolla verileceğini belirlemeye yarayan aparatlardır. İşitme testlerinin güvenli olabilmesi için testin iyi eğitilmiş bir odyolog tarafından yapılması, odyometrenin ASHA (American Speech Language Hearing Association) , HAIC (Hearing Aid Industrial Company) , , ISO (International Standardization Organization) gibi komitelerin belirlediği ölçülerde kalibrasyonunun yapılması ve ölçüm yapılan ortamın da bu standartlara uygun olması gerekmektedir. (34) Odyometreler 125 – 8000 Hz arasındaki frekansları test etmeye imkan tanırken, 8000 – 18 000 Hz arasındaki frekansların

değerlendirilmesi için yüksek frekans odyometreler kullanılmaktadır. Odyometreler aracılığıyla belirlenen işitme eşiklerinin kağıda dökülmüş haline “odyogram” denir. Odyogramlar SSO (Saf Ses Ortalaması) olarak adlandırılan ve 500 , 1000 , 2000 ve 4000 Hz deki eşik değerlerin ortalaması bulunarak elde edilen değerler baz alınarak işitme kaybının derecesine göre sınırlandırılırlar.

İşitme Kaybının Derecesi	Northern ve Downs,2002	Jerger ve Jerger, 1980	Goodman, 1965
Normal işitme	<16	<21	<26
Çok hafif	16-25	-	-
Hafif	26-30	21-40	26-40
Orta	30-50	41-60	41-55
Orta- İleri	-	-	56-70
İleri	51-70	61-80	71-90
Çok ileri	>70	>80	>90

Tablo 1. İşitme Kaybının Sınıflandırılması

2.3.1.1 Hava Yolu İşitme Ölçümü

Dış kulak yolundan verilen saf seslerle bireyin duyabildiği frekanlara özgü eşik seviyelerin belirlenmesi için yapılan ölçümdür. Teste genellikle algılanması en kolay olan 1000 Hz den başlanır, yüksek frekanslara doğru ölçüm sürdürülür ve ardından 500 Hz ve daha alçak frekanslar test edilir. Bulunan eşikler uluslararası standartlara göre belirlenmiş renk ve işaretlerle odyogram üzerinde işaretlenir. Eşikleri bulmak için en ideal yöntem Hughson-Westlake’in artan yöntemidir. Bu yöntemde kişiye işittiği eşğin üstünde bir ses gönderilir ve duyamayacak hale gelene kadar 10 – 15 dB azaltımlar yapılır. Üç kez yanıt verilen seviye işitme seviyesi HL (Hearing Level) olarak belirlenir. İşitme sistemini değerlendirmek için odyogram tek başına yeterli değildir. Kemik iletim testiyle birlikte incelendiğinde işitme kaybının tipi ve derecesi hakkında bilgi verebilir. 0-25 dB arası eşikler normal kabul edilirken, 25 dB ve üstü eşikler işitme kaybını temsil eder. (54, 57)

2.3.1.2 Kemik Yolu İşitme Ölçümü

Koklea'yı uyarmanın bir diğer yolu da kemik yolu titreşimleridir. İşitsel uyarı tüm akustik özellikleriyle hava yolunda olduğu kadar iyi taşınmasa da kemik iletimini test etmek odyolojik açıdan son derece önemlidir. Auricula'nın arkasındaki mastoid kemiğine yerleştirilen kemik vibratör aracılığıyla test yapılır. 250 – 6000 Hz arasındaki frekanslar test edilir. Hava yolu eşikleri iletim ve sensörinöral sistem hakkında bilgi verirken, kemik yolu eşikleri sensörinöral sistem hakkında bilgi vermektedir. Vibratörle titreşim gönderen uyarıcıların teknik olarak hava yolu ölçümleri kadar geniş bir frekans ve ses şiddeti aralığında ölçüm yapabilmesi mümkün değildir. Orta kulak patolojileri ve dış kulaktan orta kulağa kadar olan yoldaki tıkanmalar (occlusion) hasta kulağın kemik yolu işitme hassasiyetinin artmasına neden olur. Bu gibi durumlarda, kafatası orta hattına yerleştirilen vibratör aracılığıyla (Odyometrik Weber) kemik yolu uyarılır. Hassasiyet arttığı için uyarılar, işitmesi az olan kulakta daha çok algılanır. (54, 57)

İşitme kayıplarını patolojiye göre dörde ayırabiliriz :

- 1. Sensörinöral İşitme Kayıpları :** İşitme eşikleri normal sınırın altındadır. Kemik ve hava yolu eşikleri arasında fark yoktur. Sadece koklear bir patoloji varsa sensör, 8. kraniyel sinir etkilendiyse nöral, her ikisi de etkilendiyse sensörinöral işitme kaybı olarak tanımlanır.
- 2. İletim Tipi İşitme Kayıpları :** Dış Kulak Yolu, timpanik membran ve orta kulakta ses iletimini engelleyen patolojilerden kaynaklı işitme kayıplarıdır. Kemik yolu işitme eşikleri normal iken hava yolu işitme eşikleri normal sınırın altındadır.
- 3. Mikst Tip İşitme Kayıpları :** İletim tipi ve sensörinöral kayıpların bir arada bulunduğu işitme kayıplarıdır. Hava – kemik iletimi arasında fark vardır ancak kemik yolu eşikleri de normal sınırların altındadır.
- 4. Santral İşitme Kayıpları :** Beyin sapından işitme korteksine kadarki bölgede nöral patolojilere bağlı ortaya çıkan işitme kayıplarıdır. Odyometrik testlere ek olarak santral işitsel işlemlenin de test edilmesi gerekir.

2.3.1.3 Konuşma Odyometrisi

Kişinin konuşmayı anlama ve ayırt etme becerilerini test etme amaçlı kullanılır. (24) 23Saf ses odyometri testi ile işitme eşikleri belirlenebiliyor olsa da konuşmayı algılama yeteneklerini test etmede bu yöntem yetersiz kalmaktadır. Konuşma Odyometrisi ile bireyin santral işitme sistemi de kabaca test edilmiş olur. (54)

Konuşmayı alma eşiği (SRT), testinde bireyin 1000 Hz deki işitme eşiğinin üstüne 25 dB eklenerek üç heceli kelimeler okunmaya başlanır ve ardışık olarak tekrar etmesi istenir. Kelimeyi doğru tekrar ettikçe ses şiddeti 10 dB düşürülür, tekrar edemediğinde 5dB artırılır. Bu şekilde konuşmayı tanıma eşiği belirlenir. Bu eşik ile saf ses ortalaması arasındaki fark 10 dB den fazla olmamalıdır. Saf ses işitme eşikleri SRT den daha iyi çıkarsa retrokoklear veya santral bir patoloji varlığından şüphelenilebilir. SRT nin 20 dB ve altında olduğu durumlar normal olarak kabul edilir ve işitme kaybı arttıkça SRT de doğru orantılı olarak artar. (47,54)

Konuşmayı Ayırt Etme (SD), saf ses ortalamasının + 40 / 45 dB üstü ses seviyesinde tek heceli 25 kelime okunur ve kişinin ardışık olarak tekrar etmesi istenir. Doğru tekrar ettiği kelime sayısı konuşmayı ayırt etme yüzdesini verir. Örneğin 25 kelimedeki 24 kelimeyi doğru tekrar etmesi halinde o kulakta SD değeri %96 diyebiliriz. SD değeri koklear ve retrokoklear patolojiler hakkında bilgi vermenin yanısıra işitsel performansın, sözel iletişimin, santral fonksiyonların değerlendirilmesinde çok önemlidir. Ayrıca uygun işitme cihazı seçiminde de SD değerlerinden faydalanılır. (47,54)

Rahatsız Edici Ses Seviyesi, bireyin konuşma seslerinden rahatsız olduğu ses seviyesinin belirlenmeyi amaçlayan bir konuşma testidir. Bu seviye normal şartlar altında 110 dB i geçmez. Bu test yapılırken kişiye verilen ses normal konuşma esnasında kademeli olarak artırılır. Rahatsız olduğunu belirttiği ses rahatsız edici ses seviyesi olarak odyogramda kaydedilir. Koklear bir patoloji olması halinde rahatsız edici ses seviyesi düşerken, retrokoklear patolojilerde genellikle yükselir. (47,54)

2.3.2 Timpanometri

Timpanometri testi akustik immitansmetri olarak da adlandırılmaktadır. Orta kulak fonksiyonları ve kulak zarının non invaziv ve hızlı değerlendirilmesini sağlayan objektif bir test yöntemidir. Kulak zarının sağlıklı çalışması için orta kulak basıncı ile dış ortam basıncının eşit olması gerekir. Bu eşitlemeyi östaki tüpü sağlar. Orta kulak içinde negatif veya pozitif basınç olması sesin orta kulağa çok veya az geçmesine yol açar. Ayrıca orta kulak yapılarını etkileyen patolojiler ve kulak zarındaki patolojiler de sesin geçişini etkiler. Teste başlamadan önce otoskopik muayene yapılır. Dış kulak yolunda buşon varlığı olmadığından emin olmak gerekir aksi takdirde test olumsuz etkilenebilir. Akıntılı kronik otitli kulaklarda da timpanometri yapmak uygun değildir. (36,23)

Bu test yapılırken dış kulak yolu girişine bir prob yerleştirilir. Bu prob içindeki hoparlörden çıkan ses uyarını DKY içinde timpanik membrana doğru ilerler. Zar ve kemikçik zincir uyarının etkisiyle bir miktar hareket eder. Yayılan ses enerjisinin bir miktarı DKY ve tarafından emilirken bir kısmı geri yansır. Prob içinde bulunan manometreye bağlı bir hortum aracılığıyla +200 daPa ile -400 daPa basınç değişimi oluşturulurken, yansıyan ses enerjisi hoparlörün yanında yer alan hassas bir mikrofon aracılığıyla toplanır. Sağlıklı bir kulağa sahip bireyde en düşük ve en yüksek basınçta kulak zarı gerginleşeceğinden ses enerjisini büyük ölçüde geri yansıtır. Timpanogram adı verilen grafikler, mikrofon yardımıyla tespit edilen bu enerji geçişinin kağıt üstünde ifade edilme şeklidir. Timpanogramın tepe noktasının amplitüdü ve basınç değeri odyolojik değerlendirme açısından önemli parametrelerdir. Normal amplitüd değerleri ; 0.3 – 1.6 ml veya 0.35 – 1.4 ml , normal tepe basıncı 100 ,le 50 daPa ‘dır. (23)

Dış kulak kanalına gönderilen enerjiye sistem bir direnç gösterir. Bu dirence **akustik impedans** adı verilir. Akustik impedansın tersine, gönderilen enerjinin geçiş kolaylığı ise **akustik admittans** olarak ifade edilir. Günümüzde kullanılan cihazlar akustik admittansı ölçmektedir. (37,23)

Timpanometri değişen kulak kanalı hava basıncındaki orta kulak geçirgenliğini gösterir. Prob ucu kulak zarından uzak konumlandığından, prob ucunda ölçülen geçirgenlik orta kulak girişini ve dış kulak kanalıyla birleşim yerini yansıtır. Sadece orta kulak basıncının ölçülmesi gerektiğinden dış kulak yolundaki hava hacminin çıkarılması gerekmektedir. Buna timpanometrik kompanzasyon adı verilir. Ve olarak ifade edilen kulak kanalı hacmini, serumen , kulak kanalının boyutu ve probu yerleştirme derinliği gibi bir çok faktör etkiler. Eşdeğer hacim ayrıca V_{eq} veya V_{ec} ile de ifade edilebilir. (36, 37)

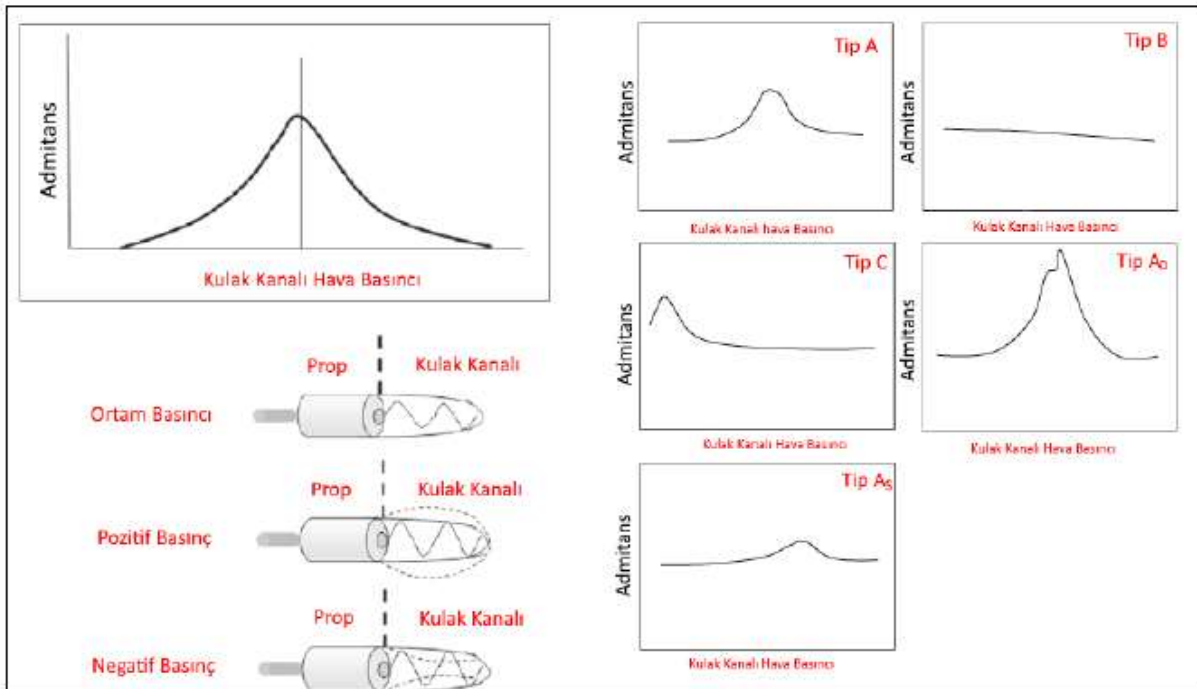
Statik admittans, timpanogramın zirvesine karşılık gelen bir basınçta ölçülen değerdir. Kulak zarı sertleştirilerek dış kulak yolu bileşeni elde edilir . Bu değer daha sonra atmosferik basınçtaki toplam giriş seviyesinden çıkarılır ve böylece statik admittans ölçülmüş olur. Yutkunma ve nefes almadan etkilenmediğinden güvenilir bir değerdir. **Timpanometrik gradyan** ve **genişlik** , timpanogram grafiğinin iki ucu arasındaki mesafeyi ifade eder. Tepe noktasının statik admittansının yarısında ölçülür. Tepe noktasına dik bir değerdir ve daPa ile gösterilir. Statik admittans normal , genişlik fazlaysa efüzyon olma ihtimali düşünülür. (36, 37)

Timpanometrik tepe basıncı , eğrinin maksimum pik noktasındaki basınç demektir. Orta kulak geçirgenliğinin maksimum seviyeye çıkması için dış kulak yoluna uygulanması gereken basınç miktarı da diyebiliriz. Bu basınç değerinin net bir karşılığı yoktur. Sağlıklı kulaklarda -100 ile 50 daPa arasında değişebilir. Östaki borusu disfonksiyonu veya efüzyonlu otit gibi patolojiler varsa tepe basıncı negatif alana kayabilir. Akut otit başlangıcında ise pozitif kayma gözlemlenebilmektedir. (37,33)

2.3.2.1 Multifrekans Timpanometri

226 Hz ile 2000 Hz arasındaki frekansların analizini sağlayan bir ölçüm yöntemidir. Orta kulak analizinde 226 Hz uyarın standart kabul edilmiş olsa geleneksel 226 Hz timpanometri 6 aydan küçük bebeklerde, orta kulakta bir problem olmasına rağmen sonuç verebilmektedir. Bilhassa efüzyonlu otit tanısı konmadan önce 226 Hz yerine 1000 Hz prob ton kullanımı daha doğru ve güvenilirdir. Multifrekans Timpanometri orta kulak sistemi admittansını ve admittansı belirleyen unsurları ayrı ayrı detaylı ölçmesi nedeniyle avantajlı bir testtir. Rezonans Frekansı (RF) multifrekans timpanometride önemli parametrelerden birisidir. Bu değer sistemin doğal frekansında titreştiği ve toplam suseptansın sıfır olduğu frekanstır. Otokleroz gibi patolojilerde RF değeri yükselirken, kemikçik zincir kopukluğunda düşme gözlemlenmiştir. (37)

Timpanogram Tipleri



Şekil 7. Timpanogram Tipleri

En yaygın kullanılan sınıflandırma yöntemi Liden tarafından oluşturulan ve Jerger tarafından düzenlenen sınıflandırma sistemidir.

Tip A: Normal basınçta normal amplitütle tepe veren timpanogram tipidir. Genellikle sağlıklı kulaklarda elde edilir. Otoskleroz başlangıcında da Tip A timpanogram gözlemlenebilir bu nedenle refleks ölçümüyle birlikte değerlendirme yapılmalıdır.

Tip B: Tepe noktası belli olmayan düz veya yaygın tepeli timpanogram tipidir. İleri otoskleroz, otitis media ve büyük orta kulak tümörlerinde görülebilir.

Tip C : -100 daPa dan daha negatif alanda normal amplitütle tepe veren, statik immitans değerinde düşüş olmayan tiptir. Kulak zarı hareketlidir. Östaki disfonksiyonunda ve efüzyonlu otitis media başlangıcında görülebilir.

Tip As (stiffness) : Düşük amplitütle tepe veren tiptir. Sertlik oluşturan tipmanoskleroz, otoskleroz gibi patolojilerde elde edilebilir.

Tip Ad (deep) : Tepe noktası amplitütü yüksektir. Statik immitans 1,6 ve üzeridir. Kemikçik zincir kopukluğunda ve epitelize otit sekeline elde edilebilir. (39)

2.3.3 Otoakustik Emisyon (OAE)

Otoakustik emisyonlar, koklea'da bulunan dış tüylü hücrelerden kaynaklanan ve DKY na yerleştirilen algılayıcı bir mikrofon ile kaydedilebilen çok küçük şiddetteki ses dalgalarıdır. OAE testi objektif bir test yöntemidir. Mikrofonla alınan ses sinyalleri averajlama denilen bir yöntemle işlenir ve dijitalize edilir. Emisyon elde edebilmek için DKY ve orta kulak yolu sağlıklı ve dış tüylü hücreler işlevsel olmalıdır. (20) Otoakustik emisyonlar çıkış yollarına göre iki sınıfa ayrılabilir :

1- **Uyarılmış OAE** : Akustik bir uyarı sonucu meydana gelirler. Anlık uyarılmış OAE (TEOAE) ve distorsiyon ürünü OAE ler (DPOAE) olmak üzere iki gruba ayrılırlar.

1.1 – DPOAE : Siliar akviteyi haritalar. Uzun süreli, ilişkili frekanslardaki (alçaktan yüksek) ve aynı şiddetteki iki ayrı saf sesin eş zamanlı verilmesi sonucu ortaya çıkar. Bu iki saf sese f1 ve f2 frekansları adı verilir. Bu yöntem distorsiyon ürünü odyogram adı verilir. Bir diğer yöntem de frekansı sabit tutarak uyarının şiddetini yükseltmektir. Bu method input /output fonksiyonu diye adlandırılır. Ototoksiste takibinde kullanmak için oldukça işlevseldir. Bilateral 3 frekanta en az 3 dB HL yanıt elde edilmesi bireyin testi geçmesi anlamına gelir. 60 dB e kadar olan kayıplar dış tüylü

hücrelerin, 60 dB üstü kayıplar ise iç ve dış tüylü hücreler etkilenmiş olduğuna işaret eder. Tinnitus varlığı OAE de değişikliğe neden olmaz.

1.2 – TEOAE : Çok kısa süreli bir uyarı göndermenin sonucunda oluşur. Ton burst veya geniş bant uyaran kullanılabilir. Klik (geniş bant) uyaran sonucu meydana gelen TEOAE frekans aralığı oldukça geniştir. Tone burst uyaranda ise frekansa özgü cevaplar elde edilir. Uyarana bağlı oluşan artefaktların önlenmesi için ilk birkaç milisaniyelik yanıt elimine edilir. TEOAE yöntemi araştırmalarda ve kliniklerde en sık OAE kullanılan yöntemdir. 30-50 dB işitme kayıplarında TEOAE yanıtları elde edilemeyebilir. Geçici (anlık) uyarılmış otoakustik emisyon (TEOAE), tüylü hücrelerdeki fonksiyon bozukluğuna karşı hassastır. Bilateral 3 frekanta en az 3 dB HL yanıt elde edilmesi bireyin testi geçmesi anlamına gelir. SNR'nin (Signal Noise Ratio / Sinyal Gürültü Oranı) – çıkması logaritmik hesaplanmasından kaynaklanır. Nöral mekanizma TEOAE ile ölçülmez. (20)

2- **Spontan OAE (SOAE) :** Herhangi bir akustik uyaran olmaksızın kaydedilen OAE lerdir. Bu yöntemde kesintisiz olarak saf ses verilir. Uyarılmış OAE ler normal iç, orta ve dış kulağa sahip bireylerin hemen hepsinde elde edilebilirken, SOAE de bu oran % 40 – 60 arasında değişmektedir. Bu nedenle klinik kullanıma pek uygun değildir. 30 dB üstü işitme kayıplarında yanıt elde edilemez. SOAE ler genelde DKY daki mevcut gürültüler sonucu 800 – 4000 Hz arasında ortaya çıkar. En fazla ortaya çıktığı frekans aralığı 1000 – 2000 Hz dir. Bilateral 3 frekanta en az 3 dB HL yanıt elde edilmesi bireyin testi geçmesi anlamına gelir. Cevap alınmaması işitme olmadığı anlamına gelmez. (20)

OAE testleri yenidoğan ve bebeklerde işitme taramasında, işitsel nöropati tanısında, koklear – retrokoklear işitme kaybı ayrımında, odyometri testinde güvenilir yanıt vermeyen kişilerde, işitme cihazı kullanıcı adaylarının dış tüylü hücre fonksiyonu monitorizasyonunda, gürültüye bağlı işitme kayıplarının erken tanısında, diğer odyolojik testlerin sağlamasında, ani sensörinöral işitme kayıplarında lezyon bölgesinin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılırlar. (20,21) Objektif olması, güvenilirliğinin yüksekliği, kısa test süresi, düşük maliyet gibi avantajları vardır. Sonuçların iletim tipi işitme kayıplarından (5 dB ve üzeri) etkilenmesi, test için sessiz ortam gerekliliği ve verilerin herhangi bir patolojiye spesifik olmaması ise dezavantajlarından sayılabilir. (20)

3. BİREYLER VE YÖNTEM

Bu araştırma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. (Proje no : KA18 / 339) ve Başkent Üniversitesi araştırma fonunca desteklenmiştir. Çalışma, Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Odyoloji Ünitesi'nde Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim dalı tarafından “ D Vitamini Eksikliği ” ve “ D Vitamini Yeterliliği ” tanısı almış, yaş uyumlu gönüllü bireyleri içermektedir.

BİREYLER

Gerçekleştirilen biyoistatistiksel güç analizinde çalışmanın gücünün 0.90 ve üzeri olabilmesi için örneklem sayısının deney grubu için en az 30 ve kontrol grubu için en az 30 olması gerekliliği hesaplanmıştır. Araştırmanın evreni 18-60 yaş arasında değişen 60 bireyden (120 kulak) oluşmaktadır. Bu çalışmaya Ekim 2018 – Temmuz 2019 tarihleri arasında, Endokrin ve Metabolizma Bilim Dalında “ D Vitamini Eksikliği / Yeterliliği ” tanısı almış , D vitamini eksikliği tanısından sonra herhangi bir D vitamini takviyesi almamış 60 birey dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen bireyler “D vitamini eksik olanlar” (Grup I) ve “D vitamini yeterli olanlar” (Grup II) olmak üzere iki gruba ayrıldı. D vitamini yeterli grubun D vitamini seviyesi 26,2 ng/mL ve üzeri , D vitamini eksik grubun ise 20,44 ng/mL ve aşağısı şeklinde saptandı.

Çalışmaya katılan hastaların hepsinden imzalı onam kâğıdı alındı. Kulak Burun Boğaz polikliniğine gelmeyi ve işitme testlerinin yapılmasını kabul etmemek ve çalışmaya katılmak için onay vermemek, otolojik hastalık veya operasyon öyküsü, akut yada kronik otitis media, işitme kaybına neden olduğu bilinen nörolojik hastalıklar, açık / kapalı kafa travması öyküsü, son 1 ay içinde ototoksik ilaç ,kemoterapi , radyoterapi maruziyeti ve gürültülü ortamda çalışma hikayelerinin bulunması ve Tip A timpanogram elde edilememesi çalışma dışı bırakılma kriterleri olarak kabul edildi.

0 - 20 dB : Normal işitme , 20 - 40 dB : Hafif İşitme Kaybı , 40- 70 dB : Orta Dereceli İşitme Kaybı, 70 - 90 dB : Şiddetli İşitme Kaybı, 90 - 120 dB : Derin İşitme Kaybı olarak değerlendirilmiştir.

Kullanılan Testler ve Yöntem

Çalışmaya katılan hastaların hepsine Kulak Burun Boğaz polikliniğinde; tam kulak, burun, boğaz ve baş-boyun muayenesi yapıldı. Muayene sonucunda çalışmaya uygun olan hastalara saf ses odyometri , multifrekans timpanometri ve transient otoakustik emisyon testleri yapıldı.

Saf Ses Odyometri

Ölçümler Interacoustics-Clinical Audiometer AC40 cihazı ile, “Industrial Acoustic Company” (IAC) Inc. standardındaki sessiz odalarda yapıldı. Hava yolu işitme düzeyleri 125 Hz- 8000 Hz arasındaki frekanslarda TDH-39 Telephonic HB-7 kulaklık kullanılarak saptandı. Kemik yolu işitme eşikleri 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz ve 4000 Hz frekanslarında RadioEar B71W kemik vibratörü kullanılarak saptandı. Hava ve kemik yolu saf ses ortalaması 500 Hz – 1000Hz – 2000Hz – 4000 Hz baz alınarak her iki kulak için ayrı ayrı hesaplandı.

Saf ses ortalamasınının 20 dB ve altında olması normal işitme eşiği olarak kabul edildi.

Timpanometri

Çalışmaya katılan kişilerin immitansmetrik ölçümleri GSI Tymptar Version 2 (Grason Stadler Inc., MN, USA) elektroakustik immitansmetre ile yapıldı. 226 Hz prob ton kullanılarak timpanogram ve statik admitans değerleri kaydedildi. Timpanogram grafiği, hava basıncı +200 ile -400 daPa arasında ve 200 daPa /saniye oranında değiştirilerek kaydedildi. Timpanogramları Tip A olarak tespit edilen bireylerde multifrekans timpanometri ölçümüne geçildi. Cihaz , multifrekans timpanometri ölçümünü iki basamakta yapmaktadır; birinci basamak, sabit frekansta probe tone vererek +200 ile -400 daPa arasında basıncı değiştirerek statik admittans, timpanometrik tepe basıncı ve gradient değeri gibi standart timpanometri verilerini araştırmak ve timpanogram elde etmektir. İkinci basamak ise basıncı sabit tutarak bireyin kulağına 250-2000 Hz frekans aralığında ardışık olarak 50 Hz aralıklarla uyarın vererek orta kulak rezonans frekans değeri tespit etmektir. Test bitiminde diğer immitansmetrik değerlerle beraber çıktılar kayıt altına alınmıştır.

Çalışmaya katılan 3 bireye standart timpanometri, diğer bireylere ise multifrekans timpanometri testi yapılmıştır.

Konuşma Odyometrisi

Çalışmaya dahil edilen bireylerin konuşmayı alma eşiği (SRT – Speech Reception Threshold), rahatsız edici ses seviyesi (Uncomfortable Loudness) ve konuşmayı ayırt etme (SD-Speech Discrimination) eşiği gerçek zamanlı insan sesi kullanılarak tespit edildi. Konuşmayı ayırt etme testi Türkçe tek heceli fonetik dengeli kelime listesi , konuşmayı alma eşiği üç heceli kelime listesi okunarak yapıldı.

Transient Otoakustik Emisyon (TEOAE)

TEOAE ölçümü ILO V6 Clinical OAE Software (Otodynamics, London, March 2007) kullanılarak yapıldı. Ölçümler “Industrial Acoustic Company” (IAC) standardındaki sessiz bir odada gerçekleştirildi. Test esnasında kulak kanalını kapamak için tek kullanımlık prob uçları kullanıldı. Ölçümler sırasında klik uyaran 0.7-4 kHz frekans aralığında ve stimulus şiddeti 80 ± 3 dB SPL olarak kaydedildi. Ortaya çıkan transient impulslar değerinin 260 kez ortalamasıdır. Ortalama amplitüdün 6 dB üstünde olduğu durumlar TEOAE' ye yanıt alınan sonuçlar olarak belirlendi ve cihazda mavi renkte onay (tik) işareti ile gösterildi. TEOAE'ye yanıt alınamayan durumlarda birey otoakustik emisyonundan kaldı sayıldı ve o kulak için onay işaretleri gözlemlenmedi. Elde edilen veriler kaydedildi ve yazılı çıktı alındı. Bu ölçümler her bir seansta sağ ve sol kulak için ayrı ayrı kaydedildi.

Verilerin Değerlendirilmesi Ve İstatistiksel Analiz

Verilerin biyoistatistiksel değerlendirmesi IBM Statistics SPSS 17 paket programı ile yapılmıştır. Demografik verilere ilişkin sonuçlar sürekli veriler için ortalama ve standart sapma, kesikli veriler için ise yüzde ve frekans olarak verilmiştir. Kesikli verilerle yapılan grup karşılaştırmaları Ki-Kare testi uygulanılarak, sürekli verilerle yapılan grup karşılaştırmaları ; ikili gruplar için Independent Sample t Test ile üçlü karşılaştırmalar için ise One Way ANOVA testi ile yapılmıştır. Normallik kontrolü Kolmogorov Smirnov testiyle yapılmıştır. P değeri 0,05'in altı anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan D vitamini eksikliği tanısı almış 30 bireyin (Grup I) yaşları 21 ile 60 arasında değişmekte olup ortalama yaş $32,30 \pm 11,74$ yıl olarak bulundu. Grup I deki 14 kadın bireyin (%46,7) yaşları 21 ile 55 arasında değişmekte olup , 16 erkek bireyin (%53,3) yaşları 21 ile 60 arasında değişmektedir. D vitamini eksikliği tanısı almış bireylerin ortalama D vitamini miktarı $12,28 \pm 5,27$ ng / mL iken D vitamini yeterli bireylerin ortalama D vitamini miktarı $31,14 \pm 3,79$ tür.

D vitamini yeterliliği tanısı almış (Grup II) 18 kadın bireyin (%60,0) yaşları 24 ile 59 arasında değişmekte olup, 12 erkek bireyin (%40,0) yaşları 21 ile 60 arasında değişmektedir. Genel dağılıma baktığımızda ortalama yaş $39,70 \pm 14,47$ yıl olarak bulunmuştur.

- Katılımcıların hepsinde Tip A timpanogram saptanmıştır.
- D vitamini yeterli ve yetersiz bireylerin sağ kulak multifrekans timpanometri RF değerleri karşılaştırıldığında ($p > 0,05$) ve sol kulak multifrekans timpanometri RF değerleri karşılaştırıldığında ($p > 0,05$) tespit edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır
- D vitamini yeterliliği tanısı almış bireylerin SSO değerlerine bakıldığında, sağ kulakta 29 kişide normal işitme, sol kulakta ise 27 kişide normal işitme tespit edilmiştir. Sağ kulakta 1 kişide hafif işitme kaybı tespit edilirken, sol kulakta 3 kişide hafif işitme kaybı tespit edilmiştir.
- D vitamini eksikliği tanısı almış bireylerin bireylerin SSO değerlerine bakıldığında, sağ kulakta 29 kişide normal işitme, sol kulakta ise 28 kişide normal işitme tespit edilmiştir. Sağ kulakta 1 kişide hafif işitme kaybı tespit edilirken, sol kulakta 2 kişide hafif işitme kaybı tespit edilmiştir.
- D vitamini yeterli ve yetersiz bireylerin sağ kulak SSO bulguları karşılaştırıldığında ($p > 0,05$) ve sol kulak SSO bulguları karşılaştırıldığında ($p > 0,05$) tespit edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

		D Vitamini		p
		Yeterli	Yetersiz	
odyogram_125_sag	Ortalama (dB)	15,33	17,00	0,439
	Std. Sapma	7,18	9,25	
odyogram_125_sol	Ortalama (dB)	13,00	16,33	0,110
	Std. Sapma	8,26	7,65	
odyogram_250_sag	Ortalama (dB)	13,17	13,83	0,763
	Std. Sapma	7,82	9,16	
odyogram_250_sol	Ortalama (dB)	12,33	15,00	0,232
	Std. Sapma	9,17	7,88	
odyogram_500_sag	Ortalama (dB)	8,67	7,67	0,568
	Std. Sapma	7,30	6,12	
odyogram_500_sol	Ortalama (dB)	10,50	9,50	0,612
	Std. Sapma	8,44	6,61	
odyogram_1000_sag	Ortalama (dB)	5,50	4,17	0,374
	Std. Sapma	6,48	4,93	
odyogram_1000_sol	Ortalama (dB)	7,00	5,83	0,531
	Std. Sapma	7,94	6,31	
odyogram_2000_sag	Ortalama (dB)	7,33	6,67	0,725
	Std. Sapma	6,79	7,81	
odyogram_2000_sol	Ortalama (dB)	7,00	7,17	0,945
	Std. Sapma	7,50	10,80	
odyogram_4000_sag	Ortalama(dB)	8,33	8,83	0,858
	Std. Sapma	10,85	10,64	
odyogram_4000_sol	Ortalama (dB)	10,50	8,17	0,416
	Std. Sapma	11,62	10,38	
odyogram_6000_sag	Ortalama (dB)	16,33	18,50	0,507
	Std. Sapma	11,37	13,66	
odyogram_6000_sol	Ortalama (dB)	14,17	13,50	0,866
	Std. Sapma	15,09	15,49	
odyogram_8000_sag	Ortalama (dB)	8,67	5,67	0,299
	Std. Sapma	11,06	11,12	
odyogram_8000_sol	Ortalama (dB)	11,17	7,17	0,302
	Std. Sapma	14,84	14,90	

Tablo 3. Odyogram Bulguları

				D Vitamini		p
				Yeterli	Yetersiz	
teoe_1k	Sol	Geçti	Frekans	11	9	0,584
			Yüzde	36,7	30,0	
		Kaldı	Frekans	19	21	
			Yüzde	63,3	70,0	
	Sağ	Geçti	Frekans	5	6	0,739
			Yüzde	16,7	20,0	
		Kaldı	Frekans	25	24	
			Yüzde	83,3	80,0	
teoe_1,42	Sol	Geçti	Frekans	9	6	0,371
			Yüzde	30,0	20,0	
		Kaldı	Frekans	21	24	
			Yüzde	70,0	80,0	
	Sağ	Geçti	Frekans	5	6	0,739
			Yüzde	16,7	20,0	
		Kaldı	Frekans	25	24	
			Yüzde	83,3	80,0	
teoe_2k	Sol	Geçti	Frekans	9	7	0,559
			Yüzde	30,0	23,3	
		Kaldı	Frekans	21	23	
			Yüzde	70,0	76,7	
	Sağ	Geçti	Frekans	10	6	0,243
			Yüzde	33,3	20,0	
		Kaldı	Frekans	20	24	
			Yüzde	66,7	80,0	
teoe_2,83k	Sol	Geçti	Frekans	12	13	0,793
			Yüzde	40,0	43,3	
		Kaldı	Frekans	18	17	
			Yüzde	60,0	56,7	
	Sağ	Geçti	Frekans	12	12	1,000
			Yüzde	40,0	40,0	
		Kaldı	Frekans	18	18	
			Yüzde	60,0	60,0	
teoe_4k	Sol	Geçti	Frekans	7	11	0,26
			Yüzde	23,3	36,7	
		Kaldı	Frekans	23	19	
			Yüzde	76,7	63,3	
	Sağ	Geçti	Frekans	10	12	0,592
			Yüzde	33,3	40,0	
		Kaldı	Frekans	20	18	
			Yüzde	66,7	60,0	

Tablo 4. TEOAE Bulguları

D vitamini yeterli bireylerin sağ kulak SSO değerleri, D vitamini eksik bireylerin sağ kulak SSO değerleri ile karşılaştırıldığında ($p > 0,05$) istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. D vitamini yeterli bireylerin sol kulak SSO değerleri, D vitamini eksik bireylerin sol kulak SSO değerleri ile karşılaştırıldığında da ($p > 0,05$) istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. D vitamini yeterli bireylerin odyogram değerleri, D vitamini eksik bireylerin odyogram değerleri ile karşılaştırıldığında her iki kulakta da hiçbir frekansta istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($p > 0,05$) D vitamini yeterli bireylerin TEOAE değerleri, D vitamini eksik bireylerin TEOAE değerleri ile karşılaştırıldığında her iki kulakta da hiçbir frekansta istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($p > 0,05$)

5. TARTIŞMA

D vitamini, kalsiyum ve fosfor dengesi üzerinde etkisi kanıtlanmış steroid yapıda bir hormondur. Derideki 7 – Dehidrokolestrolden güneş ışığı aracılığıyla sentezlenebildiği gibi diyetle de alınabilmektedir. Aktif metabolit olan 1,25 (OH)₂ D nin hem genomik hem de genom dışı etkileri bulunmaktadır. (11) Yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliğinin kardiyovasküler hastalıklar, yaygın kanserler, enfeksiyöz , metabolik sendrom ve otoimmün hastalıklar da dahil olmak üzere bir çok hastalıkla ilişkili olduğu bulunmuştur. (13,25) Bu çalışmada D vitamini eksikliği tanısı almış bireylerde temporal kemikte mineral yoğunluğunun azalması ve iç kulak hücrelerinde meydana gelebilecek biyokimyasal süreçlerde bozulmalar nedeniyle işitmenin etkileneceği düşünülerek, saf ses odyometri, multifrekans timpanometri ve TEOAE testleri ile bu bireylerin işitmelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Türkiye’de D vitamini eksikliğinin işitme sistemi üzerindeki etkilerine bakılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu sebepten dolayı D vitamini eksikliği tanısı almış bireylerin odyolojik değerlendirmesinin yapılması ve böylece D vitaminin işitme sistemi üzerindeki etkisi hakkında bilgi sahibi olmak amacı ile bu çalışma yapılmıştır. D vitaminin iç kulaktaki mekanizması hakkında kesin bir bilgimiz olmasa da farelerde moleküler düzeyde yapılan araştırmalar göstermiştir ki VDR geninde gerçekleşen mutasyonlar ilerleyici tipte işitme kaybına yol açabilmektedir. (2) Çalışmamızda ise D vitamini eksik ve D vitamini yeterli bireylerin odyometri ve TEOAE testleri sonuçları arasında herhangi bir farklılık bulunmamıştır.

D vitamini eksikliği prevalansının dünya çapında yüksek olması nedeniyle bu durum global bir sorun olarak tanımlanmaktadır. Türkiye, Amerika Birleşik Devletleri, Hindistan, Avustralya, Birleşik Arap Emirlikleri ve Suudi Arabistan’da yapılan çalışmalarda çocuklarda % 30 – 50 oranları arasında D vitamini düzeyinin 20 ng/mL altında olduğu belirtilmiştir. D

vitamini mineral dengesi ve kalsiyum emilimine ek olarak kendi reseptörü olan VDR'ye bağlanır ve böylece bir dizi gen transkripsiyonuna yardım eder. D vitamininin kemik metabolizmasına etkilerinin iyi bilinmesine rağmen VDR'nin ve D vitaminini aktifleştiren enzimlerin beyinde de bulunması, beyin gelişimi ve nörolojik hastalıklarla ilişkili olabileceğinin düşünülmesine yol açmıştır. Bu durumda işitme ve denge sinirinin de bu ilişkiden etkilenmesi söz konusudur. (29) Hayvan çalışmalarında beynin temporal lob, serebellum, amygdala ,cingulat korteks ve hipokampal bölgeler gibi bazı kısımlarında VDR'ye rastlanmış (18,50) ve beyin omurilik sıvısında (BOS) 1,25(OH)₂ D₃ bulunmuştur. BOS'ta bulunan VDR reseptörlerinin perilemf aracılığıyla iç kulaktaki işitme sistemine etki edip etmediği hala yeterince aydınlatılmamış bir hipotezdir. (52, 53)

D vitamininin beyin fonksiyonlarındaki etkisi üzerine farklı mekanizmalar tartışılmaktadır. Çalışmalar göstermiştir ki bu vitamin detoksifikasyon mekanizmaları ve nörotrofin sentezini düzenleyici ve bu sayede nöronların yapısını ve yoğunluğunu koruyucu bir etkiye sahiptir. (43, 45) İndüklenebilir nitrik oksit sentaz sentezi ve glutatyon seviyelerindeki artışın inhibisyonu bu detoksifikasyon mekanizmaları arasında yer almaktadır. Farelerde yapılan çalışmalar göstermiştir ki nörotoksik miktarda verilen metamfetaminin, serotonin ve dopamin üzerindeki olumsuz etkilerine karşı D vitamininin koruyucu etkisi vardır . (44, 46) Ayrıca D vitamininin tirozin hidroksilaz enzimi üzerinde gen ekspresyonunu artırıcı etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Tirozin hidroksilaz enzimi katekolamin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olarak görev yapmaktadır. (40,41)

Yapılan çalışmalarda VDR polimorfizm analizlerine dayalı sonuçların, her toplumda farklı çıkması sebebiyle her popülasyonun kendi VDR genotip frekanslarına göre hesaplanması uygun olacaktır. VDR'nin yapısında değişikliğe yol açan tek polimorfizm ekzon 2 de yer alan polimorfizmdir. 2002 yılında Türkiye'de sağlıklı 100 bireyde VDR gen polimorfizmine

bakılan bir çalışmada; VDR allel (F:0,73, f:0,27) ile genotip frekansları (FF: %55, Ff: %36, ff: %9) olarak saptanmıştır . (58)

Son yıllarda yapılan bir derlemede 89 makale ve 16,689 birey analiz edilmiş ve otitis media hastalarında normal işitmeye sahip bireylere göre daha düşük miktarda D vitamini seviyesi tespit edilmiştir. Ek olarak, düşük D vitamini seviyesinin otitis media için risk oluşturmadığı da saptanmıştır. Plazmadaki D vitamini seviyesinin akut otitis media'nın seyrinde önemli bir rol oynayabileceği düşünülürken kronik otitis media'lı bireylerde D vitaminin önemli bir etkisine rastlanmamıştır. (55, 51) Hindistan'da yapılan bir çalışmada KBB kliniğe başvuran hastalardan rastgele 86 kişi seçilmiş ve D vitamini seviyeleri araştırılmıştır. Bu araştırma sonucunda sadece 3 kişinin D vitamini seviyesinin normal olduğu tespit edilmiştir. (56)

D vitamini eksikliğinin kalsiyum metabolizmasını bozarak koklear demineralizasyona ve işitme kaybına yol açtığı düşünülmektedir. (9,19) Kalsiyum iyonlarının, hücre zarının seçici geçirgen yapısının sağlanmasında önemli rol oynadığı bilinmektedir. Normal sinirsel iletimin olabilmesi için iyonize kalsiyuma ihtiyaç vardır. Kalsiyum metabolizması bozulduğunda kokleadaki sinirlerde aksiyon potansiyeli oluşumunda etkilenme olabilmektedir. D vitamini ve kalsiyum eksikliği otik kapsül demineralizasyonuna, spiral ligamentte, stria vasküleriste ve türlü hücrelerde dejenetarif değişikliklere de yol açabilmektedir. (9,19) Brooks ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada düşük D vitamini seviyelerinin iyileştirilmesi sonucunda işitmenin de iyileştiğini tespit etmişlerdir.

D vitamini seviyesinin 30 ng / mL altına düşmemesi için sürekli takip yapılması ve düşüş olduğu takdirde takviyelerle restorasyon tedavisinin uygulanması; uzun vadede işitme kaybını yavaşlatan, orta kulak enfeksiyonlarını azaltan, mental sağlığa olumlu katkılar yaparak iletişim ve dil becerilerini geliştiren pozitif etkiler sağlayabilmektedir. İlginçtir ki Carpinelli ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada klotho geninde mutasyon taşıyan fareler D vitamini içermeyen gıdalarla beslendiğinde bozulan işitmelerinde iyileşmeler tespit edilmiştir.

(14) Bu durum bizlere istisnai de olsa işitme ve D vitamini arasında ters korelasyonların olabileceğini ve değerlendirme yaparken genotipin bütün olarak ele alınması gerektiğini göstermiştir. Klotho geninden kısaca bahsedecek olursak, işlev görmemesi halinde erken yaşlanma belirtilerinin görüldüğünü ve mutant farelerin çok yaşamadığını (8-9 hafta) söyleyebiliriz. Bu gen sınırlı sayıda dokularda sentezlenebilmesine rağmen gen hasarı bütün organ ve dokularda yaşlılık benzeri fenotiplerin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Klotho geninin fazla miktarda sentezlenmesi oksidatif strese karşı direnç kazandırarak yaşlanmayı yavaşlatmakta ve yaşam süresini uzatabilmektedir. (14,15)

Çalışmamız kemik mineral yoğunluğundaki azalmanın temporal kemik tarafına da yansıtacağı düşünülerek D vitamini eksikliği tanısı almış bireylerde kemik mineral yoğunluğunun düşmesi ile iç kulağın etkilenme durumunda TEAOE ve saf ses odyometri bulgularında bir değişikliğe neden olup olmayacağını araştırmak üzere planlanmıştır. Yaptığımız çalışmada D vitamini eksikliği tanısı alan bireylerin saf ses ortalamaları (SSO) ile D vitamini yeterliliği tanısı almış bireylerin saf ses ortalamaları (SSO) karşılaştırıldığında hem sağ hem de sol kulak için istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. Odyometri ve TEOAE bulgularına bakıldığında da her iki kulak için de test edilen hiçbir frekansta istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. D vitamini eksik bireylerin saf ses odyometri işitme eşiği ortalamaları ile D vitamini yeterli bireylerin saf ses odyometri işitme eşiği ortalamalarının birbirine yakın seviyelerde olduğu gözlemlenmiştir. TEOAE testi sonuçları her birey için geçti / kaldı olarak değerlendirilmiştir. Bu sonuçlara bakıldığında da TEOAE testinden geçen D vitamini eksik birey sayısı ile TEOAE testinden geçen D vitamini yeterli birey sayılarının da test edilen her frekansta birbirine yakın olduğu gözlemlenmiştir.

Sonuç olarak D vitamini eksik bireyler ile D vitamini yeterli bireyler karşılaştırıldığında saf ses odyometri, multifrekans timpanometri ve TEOAE değerleri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yapılan bu çalışma toplumun bir kısmını

yansıtmaktadır. Çalışmamızdan elde edilen veriler ileride yapılacak daha kapsamlı çalışmalar için zemin oluşturabilir. Literatürde D vitamini seviyesinin uzun süre eksik kalması halinde ilerleyici işitme kaybına yol açabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle D vitamini seviyesinin periyodik aralıklarla uzun süreli takibi yapılarak bu süre boyunca işitmenin de beraberinde düzenli olarak test edilmesi isabetli olacaktır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar şöyledir :

1. Yaşları 21 – 55 arasında değişen D vitamini eksikliği tanısı almış 30 bireyin ortalama yaşı $32,30 \pm 11,74$ yıl olarak bulunmuştur. Ortalama D vitamini miktarları ise $12,28 \pm 5,27$ ng / mL'dir. Bu bireylerden 14 ü kadın 16 sı erkektir. Yaşları 21 – 60 arasında değişen D vitamini yeterliliği tanısı almış 30 bireyin ortalama yaşı $39,70 \pm 14,47$ yıl olarak bulunmuştur. Ortalama D vitamini miktarı $31,14 \pm 3,79$ tür. Bu bireylerden 18 i kadın, 12 si erkektir.

2. Katılımcıların hepsinde Tip A timpanogram saptanmıştır.

3. D vitamini yeterli bireylerin sağ kulak SSO değerleri, D vitamini eksik bireylerin sağ kulak SSO değerleri ile karşılaştırıldığında ($p > 0,05$) istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. D vitamini yeterli bireylerin sol kulak SSO değerleri, D vitamini eksik bireylerin sol kulak SSO değerleri ile karşılaştırıldığında da ($p > 0,05$) istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır.

4. D vitamini yeterli bireylerin odyogram değerleri, D vitamini eksik bireylerin odyogram değerleri ile karşılaştırıldığında her iki kulakta da hiçbir frekansta istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($p > 0,05$)

5. D vitamini yeterli bireylerin TEOAE değerleri, D vitamini eksik bireylerin TEOAE değerleri ile karşılaştırıldığında her iki kulakta da hiçbir frekansta istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($p > 0,05$)

D vitamini eksikliğinin işitme kaybını hızlandırıcı etkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olsa da literatürde bu tarz çok fazla çalışma olmadığından hangi şartlar altında işitmeyi etkilediği tam olarak bilinmemektedir. Yaptığımız çalışmada, D vitaminin yaştan bağımsız bir şekilde işitme kaybına etki ettiğini söylemenin mümkün olmadığını görmüş olduk.

Bu verilerden yola çıkılarak şu önerilerde bulunabilir ;

1. Alkol, sigara gibi ototoksik kimyasallar içeren madde kullanıcılarını çalışma dışı bırakarak daha saf bir çalışma grubuyla araştırma yapmak faydalı olacaktır. Daha geniş örneklem grupları ile çalışmak araştırmanın güvenilirliğini artıracaktır.

2. D vitamini eksikliği etkisini araştırmak için genç grubu ve orta yaş grubu kendi içinde değerlendirmek çalışmanın güvenilirliği açısından olumlu katkı sağlayacaktır.

Literatürde, yaşlılıkla ilişkisi olan genlerin D vitamini ile ters korelasyonda çalıştığını gösteren araştırmalar mevcuttur.

3. Uzun süre D vitamini eksikliğine maruz kalmış bireylerin işitme testleri yapılıp, D vitamini takviyesi sonrasında düzenli periyotlarla bu testlerin tekrarı yapılarak öncesi / sonrası araştırılabilir.

4. D vitamini seviyesi değişken bir parametre olduğu için, çalışmaya katılan bireylerin uzun yıllar boyunca D vitamini seviyesi, işitme ve yaşam tarzının beraber takip edilmesi faydalı olacaktır.

5. D vitaminin işitme üzerindeki etkileri araştırılırken daha detaylı bilgi vermesi açısından yüksek frekans odyometri testi çalışmaya dahil edilebilir.

7 . KAYNAKLAR

1. Brooks G, Vitamin D Deficiency – A New Cause of Cochlear Deafness, The Journal of Laryngology and Otology, vol (97).pp 405-420, 1987
2. Zou J, Minasyan A, Keisala T, Zhang Y, Wang J, Lou Y, Kalueff A, Pyykkö I, Tuohimaa P, Progressive Hearing Loss in Mice with a Mutated Vitamin D Receptor Gene, Audiology & Neurotology, 13: 219-230, 2008
3. Fidan F, Alkan B, Tosun A, Çağın Pandemisi: D Vitamini Eksikliği ve Yetmezliği, Turkish Journal of Osteoporosis, 20: 71-4, 2014
4. Kim JY, Lee SB, Lee CH, Kim H, Hearing Loss in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density, Auris Nasus Larynx, 43(2): 155-60, 2007
5. Bener A, Eliaçık M, Cincik H, Öztürk M, DeFronzo R, Abdul-Ghani, M, The Impact of Vitamin D Deficiency on Retinopathy and Hearing Loss among Type 2 Diabetic Patients, Biomed Res Int, 2018
6. Athanassiou I, Stefanopoulos D, Karfi A, Athanassiou P, Vitamin D Deficiency in patient with HDR Syndrome, BMJ Case Rep, 2015
7. Lam C, Wolfe L, Need A, Shashi V, Enns G, NGLY1-Related Congenital Disorder of Deglycosylation, GeneReviews, University of Washington, 1993-2019 ISSN: 2372-0697
8. Nielsen S, Mughal Z, Haffner D, Nilsson O, Levchenko E, Ariteca G, Collantes C, Schanbel D, Jandhyala R, Makitie O, FGF23 and Its Role in X-linked Hypophosphatemia-Related Morbidity, Orphanet Rare Dis. 14:58 , 2019
9. Büki B, Jünger H, Zhang Y, Lundberg YW, The Price of Immune Responses and Role of Vitamin D in the Inner Ear, Otol & Neurotol, 40 (6):701-709, 2019

10. Boccardi V, Lapenna M, Gaggi L, Garaffa M, Croce MF, Baroni M, Ercolani S, Mecocci P, Ruggiero C, Hypovitaminosis D: A Disease Marker in Hospitalized Very Old Persons at Risk of Malnutrition, *Nutrients*, 2019
11. Puche RC, On the Genetic Determinants of Hypovitaminosis D, *Medicina (B. Aires)* 79 (3): 217-224 , 2019
12. Gomez Alonso C, Naves Diaz M, Rodriguez Garcia M, Fernandez Martin JL, Cannata Andia JB, Review of the Concept of Vitamin D Sufficiency and Insufficiency, *Nefrologia* 2:73-7, 2003
13. Schmidt-Gayk H, Boullion R, Roth HJ, Measurement of Vitamin D and Its Metabolites (calcidiol and calcitriol) and Their Clinical Significance, 227; 35-45, 1997
14. Carpinelli M, Wise A, Burt R, Vitamin D-Deficient Diet Rescues Hearing Loss in Klotho Mice, *Hearing Research*, 2011, 275 (1-2): 105-109
15. Çağlayan E, Turan K, Klotho Geni, Yaşlanma ve DNA Metilasyonu, 2014, *MÜSBED* 4(3):182-192
16. Komaba H, Fukagawa M, Vitamin D and Secreted Klotho: a Long-Awaited Panacea for Vascular Calcification?, *Kidney International*, 2012, 82 (12): 1248-1250
17. Bener A., Al-Hamaq A., Abdulhadi K., Salahaldin A, Gansan L, The Impact of Metabolic Syndrome and Vitamin D on Hearing Loss in Qatar, *Otolaryngology Open Access*, 2017, 7:3
18. Kiraly S, Kiraly M, Hawe R, Makhani N, Vitamin D as a Neuroactive Substance: Review, *TheScientificWorldJOURNAL*, 2006, 6:125-139
19. Yamauchi D, Nakaya K, Raveendran N, Harbidge D, Singh R, Wangemann P, Marcus D, Expression of Epithelial Calcium Transport System in Rat Cochlea and Vestibular Labyrinth, 2010, *BMC Physiology*, 10:1

20. Belgin E, Şahlı S, (Ed) 2017, Temel Odyoloji, 2, Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri, Pg: 135-144
21. Boboshko MY, Garbaruk ES, Timofeeva MV, Age-Related Changes of Otoacoustic Emissions, Vestn Otorinolaringol 84 (1) : 18-24, 2019
22. Kılıç K, Sakat MS, Çayır A, Evaluation of Hearing in Children with Metabolic Syndrome, Turk Arch Otorhinolaryngol. 56 (3): 160-165, 2018
23. Katz J, Chasin M, English K (Eds), 2015, Handbook of Clinical Audiology, (7th Edition), Wolters Kluver, Pg: 137-161
24. Gelfand A.S, 2009, Essentials of Audiology, (3rd Ed) New York : Thieme, Pg: 212
25. Yavuz D, Mete T, Yavuz R, Altunoğlu A, D Vitamini, Kalsiyum & Mineral Metabolizması, D Vitamininin İskelet Dışı Etkileri ve Kronik Böbrek Yetmezliğinde Nutrisyonel D Vitamini Kullanımı, Ankara Med, 14 (4) : 162-171
26. Belgin E, Şahlı S, (Ed) 2017, Temel Odyoloji, 2, Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri, Pg:9-21
27. Kwon HJ, Vitamin D Receptor Deficiency Impairs Inner Ear Development in Zebrafish, Biochem Biophy Res Commun, 16;478 (2) : 994-8, 2016
28. Chandel N, Singhal PC, Malhotra A, Vitamin D Receptor (VDR) and Epigenetics in HIV Infection and Drug Abuse, Frontiers in Microbiology, 2015
29. Sheikhzadeh M, Lotfi Y, Mousavi A, Heidari B, Monadi M, Bakshi E, Influence of Supplemental Vitamin D on Intensity of Benign Paroxymal Positional Vertigo: A Longitudinal Clinal Study, Caspian J Intern Med, 7(2) : 93-98 , 2016
30. Ögüş E, Sürer H, Kılıncı A, Fidancı V, Yılmaz G, Dindar N, Karakaş A, D Vitamini Düzeylerinin Aylara Cinsiyete ve Yaşa Göre Değerlendirilmesi, Ankara Med, 15 (1): 1-5, 2015

31. Erişim (<https://selfhacked.com/blog/natural-ways-to-increase-calcitrol-and-vitamin-d-receptor-gene-expression/>) Erişim Tarihi: 07/08/2019
32. Erişim (<https://www.anatomi.gen.tr/kulak-anatomisi.html>) Erişim Tarihi: 09/09/2019
33. Özgür A, Müjdeci B, Terzi S, Coşkun Z, Yiğit E, Dursun E, Wideband Tympanometry Normative Data for Different Age Groups in Turkish Population, The Journal of International Advanced Otolaryngology, 12(1): 82-6
34. Belgin E, Şahlı S, (Ed) 2017, Temel Odyoloji, 2, Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri, Pg: 71-99
35. Erişim (<https://acikders.ankara.edu.tr/mod/url/view.php?id=54256>) Erişim Tarihi: 07/08/2019
36. Şahin M, Sağlıklı Orta Kulağa Sahip Bireylerde Geniş Bant Timpanometri Parametrelerinin İncelenmesi Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, 2015
37. Belgin E, Şahlı S, (Ed) 2017, Temel Odyoloji, 2, Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri, Pg: 123 - 135
38. Ayduran E, Cisplatin ile İndüklenen Ototoksisitede Protektif Amaçla Kullanılan İntratimpanik Deksametazon ile E Vitamininin Karşılaştırılması Uzmanlık Tezi, 2009
39. Gültekin M, Haşimato Tiroidi Hastalarında İşitsel Fonksiyonların Odyolojik Değerlendirilmesi Yüksek Lisans Tezi, Başkent Üniversitesi, 2019
40. Can M, Majör Depresyonda D Vitamini Düzeyleri ve D Vitamini Gen Poliforizmi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Balıkesir Üniversitesi, 2015
41. Neveu I, Naveilhan P, Baudet C, Brachet P, Metsis M. 1,25-dihydroxyvitamin D3 Regulates NT-3, NT-4 but not BDNF mRNA in Astrocytes. Neuroreport, 1994, 6(1):12 – 6
42. Holick MF, Vitamin D Deficiency, New England Journal of Medicine. 2007; 357(3):266 – 81

43. Neveu I, Naveilhan P, Jehan Fdr, Baudet C, Wion D, De Luca HF, et al. 1,25Dihydroxyvitamin D3 Regulates the Synthesis of Nerve Growth Factor in Primary Cultures of Glial Cells. *Molecular Brain Research*. 1994;24(1):70-6
44. Puchacz E, Stumpf WE, Stachowiak EK, Stachowiak MK. Vitamin D Increases Expression of the Tyrosine Hydroxylase Gene in Adrenal Medullary Cells. *Brain Research Molecular Brain Research*., 1996, 36(1) :193-6
45. Smith MP, Fletcher-Turner A, Yurek DM, Cass WA. Calcitriol Protection Against Dopamine Loss Induced by Intracerebroventricular Administration of 6-hydroxydopamine. *Neurochemical Research*, 2006 , 31(4):533-9
46. Speeckaert M, Huang G, Delanghe JR, Taes YE. Biological and Clinical Aspects of the Vitamin D Binding Protein (Gc-globulin) and Its Polymorphism, *Clinica Chimica Acta*, 2006;372(1-2):33–42.
47. Belgin E, Şahlı S, (Ed) 2017, *Temel Odyoloji*, 2, Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri, Pg: 99 - 107
48. DeLuca HF, Overview of General Physiologic Features and Functions of Vitamin D, *Am J Clin Nutr*, 2004, 80:1689-96
49. Chun RF, Peercy BE, Orwoll ES, Nielson CM, Adams JS, Hewison M, Vitamin D and DBP: The Free Hormone Hypothesis Revisited. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2014;144:132-7
50. De Chicchis, A.R., Park, S., Marseli, H., Johnson, M.A., Willott, J.F. Vitamin D and Calcium Deficiency Initiated in Pregnancy and Maintained After Weaning Accelerate Auditory Dysfunction in the Offspring in BALB/cJ Mice , *Nutrition research* 2006 v.26 no.9 pp. 486-49

51. Thornton KA, Marin C, Mora-Plazas M, Villamor E, Vitamin D Deficiency Associated with Increased Incidence of Gastrointestinal and Ear Infections in School-Age Children, 2013, *Pediatr Infect Dis J.*, 32(6) :585- 93
52. Mahendra K Taneja, Vivek Taneja, Role of Vitamin D in Prevention of Deafness, 2012, *Indian Journal of Otolaryngology*, 18(2): 55-57
53. De Chicchis, A. R. Vitamin D Deficiency and Auditory Function of Genetically Disordered Mice, 2004, University of Georgia, (No publication)
54. Belgin E, Şahlı S, (Ed) 2017, *Temel Odyoloji*, 2, Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri, Pg: 107-113
55. Li H, Tai X, Sang Y, Jia J, Xu Z, Cui X, Dai S, Association Between Vitamin D and Development of Otitis Media, A PRISMA-compliant meta-analysis and systematic Review, *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(40): e4739
56. Taneja M. K., Taneja V., Vitamin D Deficiency in E.N.T Patients, *Indian J Otolaryngol*, 2013, 65(1):57–60
57. Seyrek M, İletim Tipi İşitme Kayıplı Hastaların Gürültüde Konuşmayı Anlama Becerilerinin Değerlendirilmesi Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, 2013
58. Dayangaç D, Özaydın E, Özbaş Gerçeker F, Coşkun T, Erdem Yurter H, Sağlıklı Türk Populasyonunda Vitamin D Reseptör (VDR) Gen Polimorfizm Analizi *Türk Biyokimya Dergisi*, 2002; 27(1) : 11 – 6



BAŞKENT 25.
ÜNİVERSİTESİ Yılı

Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu



TS-EN-ISO 9001
KALİTE SİSTEM BELGESİ



Sayı : 94603339-604.01.02/ 7188

20/02/2019

Konu : Proje Onayı

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALINA

Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalında görev yapmakta olan Prof. Dr. Selim Sermed Erbek'in danışmanlığında Sağlık Bilimleri Enstitüsü / Odyoloji Tezli Yüksek Lisans Programı öğrencisi Tuğçe Çayırhan'ın sorumluluğunda yürütülecek olan KA18/339 nolu "D vitamini eksikliği olan hastalarda saf ses odyometri, multifrekans timpanometri, geçici uyarılmış otoakustik emisyon (TEOAE) testleri ile işitmenin değerlendirilmesi" başlıklı araştırma projesi Kurulumuz ve Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 05/12/2018 tarih ve 18/118 sayılı kararı ile uygun görülmüştür. Projenin başlama tarihi ile çalışmanın sunulduğu kongre ve yayımlandığı dergi konusunda Kurulumuza bilgi verilmesini rica ederim.

e-imzalıdır

Prof. Dr. Hakan ÖZKARDEŞ
Kurul Başkanı

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.

DAĞITIM

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim
Dalına



GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARI

PROJE NO	KARAR SAYISI	KARAR TARİHİ
KA18/339	18/118	05/12/2018

Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalında görev yapmakta olan Prof. Dr. Selim Sermed Erbek tarafından yürütülecek olan KA18/339 nolu "D vitamini eksikliği olan hastalarda saf ses odyometri, multifrekans timpanometri, geçici uyarılmış otoakustik emisyon (TEOAE) testleri ile işitmenin değerlendirilmesi" başlıklı araştırma projesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelendi ve etik açıdan uygun olduğuna karar verildi.

Prof. Dr. Hakan ÖZKARDEŞ

Prof. Dr. A. Füsün ÖNER EYÜBOĞLU

Prof. Dr. Mehtap AKÇİL OK

Prof. Dr. Neslihan ARHUN

Prof. Dr. H. Seyra ERBEK

Doç. Dr. Taner SEZER

Dr. Öğr. Üyesi Rifat V. YILDIRIM

ASLI GIBİDİR

