

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları
ANABİLİM DALI

ANİ İDİYOPATİK İŞİTME KAYBI OLAN
HASTALARDA İNFLAMATUAR
BİYOBELİRTEÇLERİN PROGNOSTİK DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. ZEKİYE KABAŞ UYSAL

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. MURAT SONGU

İZMİR-KASIM- 2019

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları
ANABİLİM DALI

ANİ İDİOPATİK İŞİTME KAYBI OLAN HASTALARDA
İNFLAMATUAR BİYOBELİRTEÇLERİN
PROGNOSTİK DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. ZEKİYE KABAŞ UYSAL

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. MURAT SONGU

ÖNSÖZ

Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bana aktaran, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, yurtiçi ve yurtdışı araştırma ve çalışmalara teşvik ve yönlendirmede her zaman öncü ve yardımcı olan, manevi ve etik yönden, insani değerlere verdiği önem konusunda kendisini hep örnek aldığım çok değerli hocam Doç. Dr. Hale Aslan'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimde, tecrübesi ve öngörüsüyle ufkumu açarak gelişimime katkı sağlayan, bu çalışmanın üretilmesine ve hayata geçirilmesine katkıda bulunan tez danışmanı değerli hocam Doç. Dr. Murat Songu' ya teşekkür ederim.

Eğitimim sırasında daima eşsiz bilgisinden yararlandığım, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, tüm asistanların eğitimi için özveriyle çalışan, asistanı olarak yetişmekten her zaman gurur duyduğum sayın hocalarım; Doç. Dr. Seçil Arslanoğlu'na, Prof. Dr. Ercan Pınar'a, Prof. Dr. Semih Öncel, Prof. Dr. Kazım Önal Doç. Dr. Abdülkadir İmre, Prof. Dr. İbrahim Aladağ, Doç. Dr. Sedat Öztürkcan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimimde engin bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak bana yol gösteren, gelişimime büyük katkı sağlayan Op. Dr. Aylin K. Saraç'a, Doç. Dr. Erdem Eren'e, Op. Dr. M. Koray Balcı'ya, Op. Dr. Bekir Tatar'a, Op. Dr. A. Fedâ Bayrak olmak üzere tüm değerli uzmanlarıma en içten dileklerle teşekkür ederim.

Kendilerini tanımaktan ve aynı ortamda çalışmaktan memnuniyet duyduğum klinik hemşirelerimiz ve tüm kürsü çalışanlarına teşekkür ederim.

Benden her türlü desteklerini esirgemeyen kıymetli aileme sonsuz teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunuyorum.

Kasım, 2019

Dr. Zekiye KABAŞ UYSAL

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİL DİZİNİ	v
TABLO DİZİNİ	vi
EK -1: Etik Kurul Onayı	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Kulak Anatomisi	4
2.1.1. Periferik İşitme Sistemi	4
2.1.2. Merkezi İşitme Sistemi	7
2.2. İşitme Fizyolojisi	8
2.3. İdyopatik Ani Sensorinoral İşitme Kaybı	9
2.3.1 Tanım	9
2.3.2 Epidemiyoloji	10
2.3.3 Etyopatogenez	11
2.3.4 Klinik – Tanı	19
2.3.5 Ayırıcı Tanı	21
2.3.6 Prognoz	24
2.3.7 Tedavi	26
2.4. Kan Biyobelirteçleri	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Çalışma Dizaynı	31
3.1.1 Analiz Edilen Veriler	31
3.1.2 Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri	32
3.1.3 Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri	32
3.2. Çalışma Grupları	33

3.2.1 Bireylere Uygulanan Tedavi – Takip	34
3.3. Verilerin Değerlendirilmesi	35
3.4. İstatistiksel Yöntem	36
4. BULGULAR	38
4.1 Demografik Özellikler	38
4.2 Grupların Düzelmeye Oranlarının Karşılaştırılması	41
4.3 Grupların Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması	45
4.4 Grupların Odyometri Sonuçlarının Karşılaştırılması	54
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	68
7. TÜRKÇE ÖZET	70
8. İNGİLİZCE ÖZET	74
9. KAYNAKLAR	77

KISALTMALAR

ABR	Audiotory Brainstem Response
AİK	Ani İşitme Kaybı
ATA	Atmosfer Absolute
Atm	Atmosfer
dB	Desibel
Dk	Dakika
DKY	Dış kulak yolu
DTH	Dış tüylü hücre
HBO	Hiperbarik oksijen
HSP 70	Heat shock protein 70
Hz	Hertz
İKÇÜ	İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
İTH	İç tüylü hücre
İASNİK	İdiopatik Ani Sensorinöral İşitme Kaybı
MSS	Merkezi Sinir Sistemi Polimorfonükleer
PNL	Lökosit
OP	Oval pencere
SGK	Sosyal Güvenlik Kurumu
SNİK	Sensörinöral İşitme Kaybı
SSHL	Sudden sensorinoral hearing loss S
SUT	ağlık Uygulama Tebliği
ÜSYE	Üst solunum yolu enfeksiyonu
TM	Timpanik membran

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Kulak anatomisi	5
Şekil 2: Koklea anatomisi	6
Şekil 3: Sağ ve sol kulak gruplarında CRP/Albümin oranının tanısal değeri için yapılan ROC analizi sonuçları	53

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: İASNİK’da etiyolojik nedenleri.....	12
Tablo 2: İASNİK’da prognoz kriterleri	25
Tablo 3: İASNİK tedavisinde kullanılan ajanlar	28
Tablo 4: Siegel kriterlerine göre iyileşme düzeyleri	35
Tablo 5: Çalışma gruplarının demografik ve klinik özelliklerine göre dağılımı.....	39
Tablo 6: Hasta grubun iyileşme düzeyleri dağılımına göre demografik özelliklerinin karşılaştırılması	41
Tablo 7: Hastaların işitme kaybı derecesine göre iyileşme düzeylerinin dağılımı....	43
Tablo 8: Hastaların başvuru süresine göre iyileşme düzeylerinin dağılımı.....	44
Tablo 9: Hasta ve kontrol gruplarının kulak tarafına göre dağılımı ve oluşan alt grupların tam kan parametrelerinin ortalama düzeylerinin karşılaştırılması	46
Tablo 10: Çalışmaya dahil edilen tüm olguların sağ ve sol kulak dağılımında biyokimya parametrelerin ortalama düzeylerinin hasta ve kontrol grupları arasındaki farkları.....	48
Tablo 11: Sağ kulak İASNİK tanısı alan hastalarda iyileşme alt gruplarının laboratuvar sonuçları ve saptanan biyobelirteçlerin ortalama düzeyleri ve grupla sonuçlarının karşılaştırılması	50
Tablo 12: Sol kulak İASNİK tanısı alan hastaların iyileşme düzeyi alt grupları arasında laboratuvar sonuçları ve saptanan biyobelirteçlerin ortalama düzeylerinin karşılaştırılması	52
Tablo 13: Sağ -sol kulak olarak tarafa göre ayrılmış hasta ve kontrol gruplarının tedavi öncesi odyoloji parametrelerinin karşılaştırılması	54
Tablo 14: Sağ ve sol kulak İASNİK hasta gruplarının tedavi öncesi ve sonrası odyoloji değerlerindeki ortalama sonuçları.....	55
Tablo 15: Hastaların iyileşme düzeylerine göre oluşan 4 grubun sağ ve sol kulaklarında tedavisi öncesi ve sonrası ölçülen ortalama SSO değerleri(dB)	56

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

Sayın Doç. Dr. Murat SONGU

Karar No: 332
Tarih : 08.08.2019

KARAR

Ani İdiyopatik İşitme Kaybı Olan Hastalarda İnflamatuarBiyobelirteçlerinPrognostik Değeri adlı araştırma başvuru dosyanız kurulumuzda gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiştir. İnceleme sonucunda çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde **etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına** toplantıya katılan etik kurul üyelerinin **oybirliği** ile karar verilmiştir.

Prof. Dr. Orhan GÖKAEP
Kurul Başkanı

T. KATILMADI
Doç. Dr. Serdar BAYATA
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Yasemin TOKEM
Üye

Prof. Dr. Belde Kasap DEMİR
Üye

T. KATILMADI
Prof. Dr. Özgür TOSUN
Üye

Doç. Dr. Aslı BAYSAL
Üye

Uzm. Dr. Ayşenur ATAY
Üye

Dr. Mehmet ERTAN
Üye

Uzm. Dr. D. Barış KILICÇIOĞLU
Raportör Üye

Dr. Öğr. Üyesi Gulay OYKUR ÇELİK
Üye

KARŞI OY _____ :

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İdiopatik Ani Sensorinöral İşitme Kaybı (İASNİK), kokleaya (iç kulak) veya işitme siniri hasarına bağlı hızlı ilerleyen işitme kaybının olduğu, etiolojinin nadiren tespit edilebildiği otolojik acil hastalıklardan birisidir. (1,2) İASNİK için standart bir tanımı, tedavi yöntemi yoktur. Bununla birlikte, İASNİK için yaygın tanımı, üç günden kısa bir sürede en az üç ardışık frekansta 30 desibel (dB) ve üzerinde sensörinöral komponentde gelişen işitme kaybıdır (3-6). “Ani” tanımı, farklı çalışmalarda 24 saat(sa) ile 72 saat arasında değişebilir. İşitme kaybı ve işitmenin iyileşmesinin belirlenmesiyle ilgili odyolojik değerlendirmede standart bir yöntem mevcut değildir (7-9).

İşitmenin iyileşmesi “tam iyileşme”, “kısmi iyileşme” ve “az iyileşme” gibi farklı kategorilerde bildirilmiştir, ancak bu kategorilerin her biri tarafından belirtilen gerçek iyileştirme derecesiyle ilgili standart yöntem yoktur. Tedaviye bakılmaksızın, spontan iyileşme şikâyet başlangıcından birkaç sa ile birkaç gün sonra gerçekleşebilir. Tam ve parsiyel iyileşme, vakaların %32 – 81 'inde görülen spontan iyileşme olarak bildirilirken sıklıkla sonuç değerleri birleştirilir. (7,8,10,11) İASNİK insidansının, spontan iyileşme oranı nedeniyle tahmin edilmesi güçtür; her hastanın işitme kaybı için başvurmamasının da bir sonucudur. 1944 yılında ilk hasta serisini sunan De Klein, 1936 ile 1942 yılları arasında Amsterdam'da İASNİK artışı olduğunu bildirdi. (6,19) 1958' den itibaren genel insidansı 5-20 / 100.000 olduğu raporlanan İASNİK tanısı için son zamanlarda, başvuran hastaların prevalansının arttığını gösteren iki epidemiyolojik çalışma yapılmıştır (1-3). Biri Japonya'da yılda 3.9-27.5 /100.000 ve Almanya'da yapılan başka bir araştırma da Dresden şehrinde 15 yılda 100.000 kişi başına 160 yaygınlık gösterdiğinin belirtildiği çalışmalardır (12,13).

Ani işitme kaybı tanılı hastaların sadece %1 inde bir sebep (akustik nörinom vb.) saptanabilmektedir. (14). Geri kalan çoğunluk ise neden ortaya konulamamasıyla idiyopatik olarak kabul edilir. İASNİK'nin etiyojisi hala

bilinmediğinden, standart bir tedavi mevcut değildir. Etiyolojisine ilişkin farklı teoriler, yıllar içinde farklı tedavi politikalarına yol açmıştır (12,15-17).

Bu tedaviler, 1950'lerde yatak istirahati ve gangliyon stellatumun blokajı ile anti-stres tedavisi, 1970'lerde dekstran ve diğer hipermerozmolar ilaçlarla tedavisi ve 1980'lerden bu yana kortikosteroid tedavisini içermektedir (18,20,63). Farklı tedavilerin yapılıp iyileşme sonuçlarıyla tedavi şeklinin net olarak standardize edilememesi sonucu İASNİK etiyojisine yönelik araştırmalar devam etmektedir. Etyopatogenezin araştırıldığı çalışmalarda, özellikle viral enfeksiyon, vasküler bozukluk ve immün aracılı mekanizmalara dayalı nedenler önerilmiştir. Ancak, belirli bir hipotez için kesin bir kanıt yoktur (21,22). İASNİK nedeni son zamanlarda kronik inflamasyon odaklanmıştır (22,23). Kronik inflamasyon mikrovasküler yaralanmaya ve ateroskleroza neden olabilir, bu da koklear iskemik riski doğrudan bir şekilde arttırmaktadır (24). Kronik inflamasyon aynı zamanda endokoklear immün yanıtları indükleyerek koklear yaralanmalara yol açabilir. (22,25,26). Son zamanlarda dikkat çekici gözlem nötrofil-lenfosit oranı (NLO) kardiyovasküler hastalıklarda bağımsız yararlı prognostik parametre olarak ortaya çıkmaktadır (27–29). Trombosit-lenfosit oranı (PLO) periferik arteriyel oklüzif hastalıkta ateroskleroz ve aterotrombozis önemli bir rolü olan hastalarda kötü prognoz ile ilişkilidir (30,31). Lokal inflamasyonda artan NLO ve endotel hücrelerinin patolojik hasarını gösteren yüksek PLO değerleri ateroskleroz için risk faktörleri olabileceği gibi mikrovasküler yapılarda da inflamasyon olabilir. (32-36).

İdiopatik ani sensorinöral işitme kaybında işitme kaybının derecesi, etkilenen frekansların tipi, tedavinin başlangıç zamanı, çınlama, vestibüler semptom ve bulguların varlığı prognoza etki eden faktörler olarak gösterilmiştir (37,38). Bununla beraber şu ana dek herhangi bir prognostik serum göstergesi tanımlanamamıştır.

Bu tezin amacı, İASNİK tanılı olguları, tedavilerini, tedavi sonuçlarını inceleyerek, bu sonuçların hastaların tedavi öncesi yapılan kan tetkiklerindeki inflamatuvar parametreler olarak değerlendirilen Nötrofil, lenfosit, CRP(C-Reaktif Protein), Albumin ve bu değerlerle hesaplanan CRP/Albumin, NLO, PLO indeksleri ve alt grupların sonuçlarıyla ilişkisini analiz ederek, kanda rutin

değerlendirebileceğimiz biyobelirteçlerin, İASNİK prognozunun öngörüsünde uygun ve güvenilir birer gösterge olup olmadığını belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İşitme Anatomisi

İşitme sistemi, çevresel ve merkezi işitme sistemi olarak tanımlanmaktadır. Çevresel işitme sistemi, dış, orta ve iç kulak olan üç bileşenden oluşur. Merkezi işitsel sistem işitsel yolları ve işitsel korteksi içerir (39)

2.1.1. Periferik İşitme Sistemi

Dış kulak

Pinna, dış kulak kanalından oluşur. Pinna havada dolaşan ses dalgalarını kulak kanalına toplar ve yönlendirir, ses dalgaları kulak zarına iletilir. Kulak kanalı, ses basıncını 2-5 kHz' de 15-25 dB 'e kadar yükselten bir rezonans kanalı oluşturur.

Orta kulak

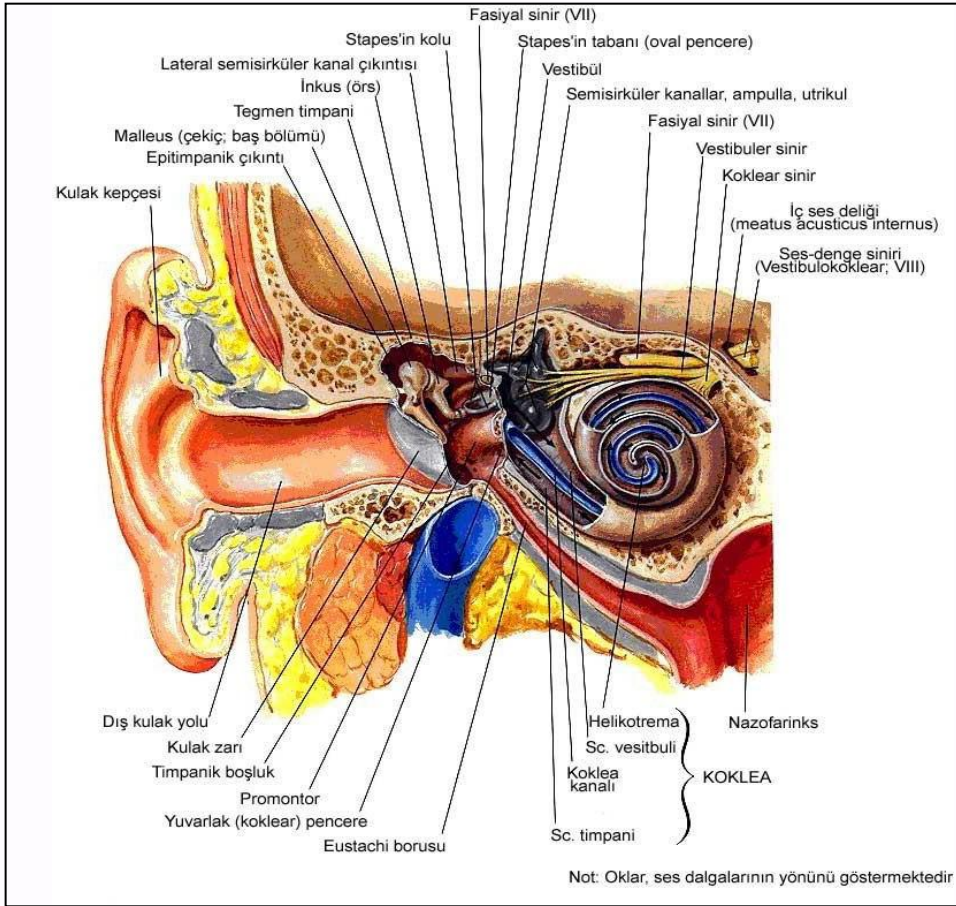
Timpanik zar ve kemikçik zinciri içeren hava dolu bir kavitedir. Ossiküler zincir, malleus, inkus ve stapes olan birbirine bağlı üç kemikten oluşur. Malleus timpanik membrana bağlı ve stapes tabanı iç kulağın oval penceresine yerleşmiştir. Inkus, malleus ile stapes arasında bulunur. Böylece, timpanik zarın hareketleri ossiküler zinciri harekete geçirir. Ses kemikçik zinciri boyunca eşit şekilde çoğaltılmaz Kemikçik zincire bağlı stapedius ve tensör timpan kasların çalışmasıyla, iç kulağa iletilen sesin yoğunluğu azaltılarak iç kulak korunur.

İç kulak

İç kulaktaki tüm yapılar temporal kemiğin pars petrosası içinde bulunmaktadır. İki ayrı fonksiyonel sistemden oluşur. Koklea adı verilen işitme duyu organı ve denge sisteminin komponentlerini içeren vestibüler sistemi içerir. Koklea yaklaşık 30-35 mm uzunluğunda spiral şeklindeki oluşum, modiulus denilen bir kemik direk ve bu parçanın üzerinde 2.75 kez sarılarak dolaşan bir kemik lamelden meydana gelir. Bu kemik yapıya iki adet membran bağlanmaktadır. Bu membranlar, membrana vestibularis (Reissner membranı) ve üzerinde Korti organının bulunduğu membrana bazilaristir. Kemik spiral yapı ve bu iki membran kokleayı üç boşluğa ayırır, bunlar skala vestibuli, duktus koklearis ve skala timpanidir. Skala vestibuli ve

skala timpani içerisinde perilenf bulunurken, duktus koklearis içerisinde endolenf sıvısı dolaşmaktadır. Zengin kılcıl damar yatağı olan stria vaskularis, endolenf üretiminden sorumlu salgılama hücrelerinden oluşur.

Perilenf potasyumdan (K) ve endolenf sodyumdan (Na) zengin olmak üzere elektrolit ve protein içeren, kimyasal olarak birbirlerinden farklı sıvılardır. Helikotrema adı verilen bir delik aracılığıyla skala vestibuli ve skala timpani birbirleriyle bağlantı halindedirler (Şekil 1, 2). Skala vestibuli, stapes tabanın oturduğu oval pencerede, skala timpani ise yuvarlak pencerede sona ermektedir.



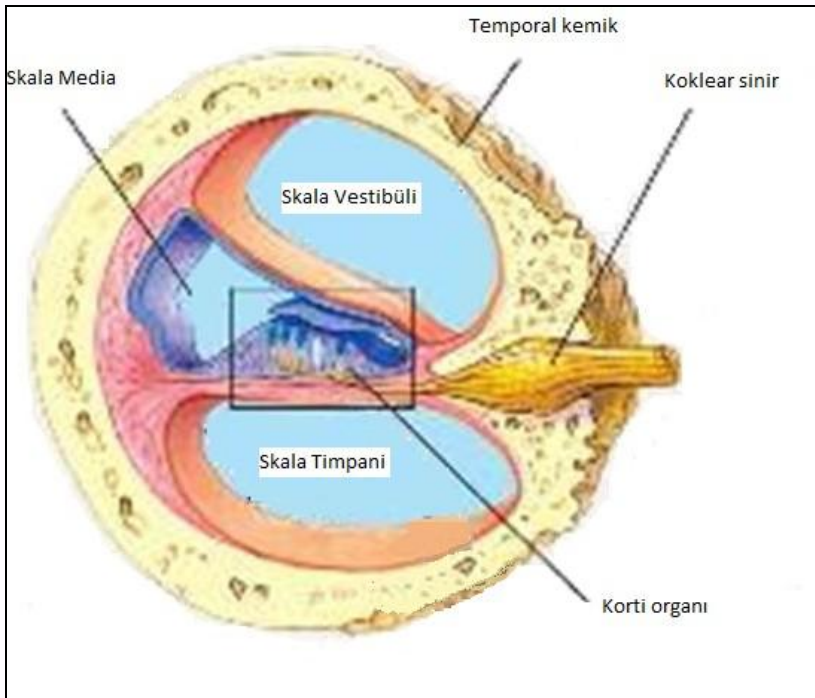
Şekil 1: Kulak anatomisi

Korti organı yaklaşık 3500 iç tüy hücresi ve 15.000 dış tüy hücresinden oluşur. Baziler zarın üzerindeki tüy hücreleri tektorial membranla örtülüdür. Korti organının bazal kısımları algılayabileceğimiz en yüksek frekansları tespit etmekten

sorumludur ve algılanabilecek frekanslar apikal parçalara doğru gittikçe yavaş yavaş azalır. İç tüy hücreleri koklea sıvısındaki ses titreşimlerini elektrik sinyallerine dönüştürür.

Dış tüy hücreleri, iç tüy hücrelerinin uyarılmasını arttırmak için tektorial membranın hareketini mekanik olarak artırarak düşük seviyeli sesleri yükseltir. Ayrıca frekans çözünürlüğüne de katkıda bulunurlar. Hem dış hem de iç tüy hücreleri, afferent ve efferent nöronlarla ilişkilidir. Beyne uyarıyı taşıyan afferent nöronlar, esas olarak iç tüy hücrelerine temas eder, tüy hücrelerine bilgi taşıyan efferent nöronlar, çoğunlukla dış tüy hücrelerine bağlanır.

Bir end arter olan Labirent arter iç kulağı besleyen tek kan damarıdır. Arter koklear ve anterior vestibüler artere ayrılır. Koklear arter ayrıca ana koklear arter ve vestibulokoklear artere bölünür. Ana koklear arter korti organının altında yer alır ve koklea apikal kısmında daha sonra bazal kısımda daha fazla kılcal damarlara sahiptir. Vaz spirali ile iç tüy hücreleri yakınındaki spiral kenar arasındaki mesafe apikal kısımda, bazal kısımdakinden daha kısadır. (40).



Şekil 2: Koklea anatomisi

Ses dalgaları stapes tabanına ulaştığında oval pencere (fenestra vestibuli) aracılığıyla skala vestibüliye ulaşır ve ses enerjisi perilenfi harekete geçirir. Ses dalgası helikotrema ile skala vestibulide ilerlerken skala timpaniye de ulaşır, buradaki membrana basilarisin titreşimi duktus koklearisin ve endolenfin de titreşmesine sebep olur. Endolenfin titreşmesi membrana basilarisin duktus koklearis tarafında korti organındaki tüylü hücrelerini titreştirerek membrana basilarisin üzerindeki membrana tektoriaya dokunmalarını sağlar. Böylece ilk ses impulsu oluşur. Bu ses dalgaları skala timpaninin sonundaki yuvarlak pencereyi (fenestra koklea) kapatan membrana çarpıp rezorbe olur ve ses dalgası sona erdirilir. İlk impuls oluşuktan sonra ganglion spirale kortideki birinci bipolar nöronların uzantısından başlayan N. Koklearis, porus akustikus internustan geçerek pontoserebellar köşede bulunan area vestibularisteki koklear çekirdeklerde sonlanır. Buradan başlayan 2. nöron uzantıları lemniskus lateraliste çapraz yaparak talamusun korpus genikulatum medialesine ulaşır. 3. nöron hücrelerinin uzantılarıysa radiatio akustikayı oluşturarak Heschl gyrusunda sona erer (40).

2.1.2. Merkezi İşitme Sistemi

Orta kulaktan gelen bir titreşim, kokleadaki bir sinir sinyaline dönüştürülür. Sinir sinyali, tüy hücrelerinden spiral kemik merkezinde lokalize kokleada (modiolus) bulunan spiral ganglionlara aktarılır. Ganglion hücrelerinin aksonları, sekizinci kranial sinirin işitsel kısmını oluşturmak üzere bir araya getirilir. İşitsel sinir, sinyali beyin sapına taşır ve koklear çekirdekte sinaps yapar. İşitsel bilgi, koklear çekirdekten ventral kokleal çekirdeği ve dorsal koklear çekirdeği içeren iki yola ayrılır. Ventral koklear nükleer hücreler, sesin yönünü belirlemeye yardımcı olan Superior Olivar Nükleusa ilerler. Dorsal koklear çekirdek ses kalitesini analiz eder. Her iki bilgi akışı duyuşal Talamusa, oradan Temporal lobdaki işitsel kortekse ilerler.

2.2. İŞİTME FİZYOLOJİSİ

Beyin omurilik sıvısına (BOS) benzer nitelikteki perilenf, yüksek Na^+ (140 mM), düşük K^+ ($\leq 5\text{mM}$) ve eser miktarda Ca^+ (1-2 mM) içermektedir. Skala mediadaki sinyal iletimi için şart olan K^+ rezervuarı endolenf 155 mM K^+ , 1 mM Na^+ , eser miktar Ca^+ 'dan oluşmaktadır.

İç kulak sıvıları mekanik sinyalleri hidrodinamik olarak iletmekle yükümlü olduğundan, bu sıvıların basınç ve miktarlarındaki değişimlerin büyük önemi vardır. Baziller membranın üzerindeki tüylü hücrelerin apikal kısımları endolenf içerisinde yüzerken, bazolateral kısımları perilenfle ilişkidir. Mekanik sinyallerle baziller membranın vibrasyonu, üzerindeki tüylü hücrelerin mekanik reseptörleri sterosilyaların uyarılmasıyla hücre içerisine K^+ akışı olur. (41) Tüylü hücrelerin sterosilyalarındaki iyonik transdüksiyon kanalları K^+ 'un hücre içine girişine izin vererek mekanik sinyali elektrik sinyaline çevirir (42). İşitmede önemli endokoklear potansiyeli (+80-100 mV) sağlamak için 'vasküler stria' Na-K-ATPaz ile K^+ 'u endolenfe, Na^+ 'u ise endolenften dışarıya sürekli pompalar. Bu K^+ 'un resirkülasyonu mümkün olur.

Transdüksiyonu takiben K^+ 'un 'aralıklı bağlantı sistemi' ile tüylü hücrelerin tabanından perilenfe, takiben lateral duvara (spiral ligamana) ve tekrar vasküler striaya geri dönüşümü gerçekleştirilir. Koklea lateral duvarında birbirlerine 'aralıklı bağlantılarla' bağlanmış hücreler topluluğu, başlıca spiral ligaman fibrositleri, Korti Organı'nın destek hücreleri, vasküler strianın bazal, ara hücreleri ve endotel hücreleri oluşturmaktadır (43). 'Aralıklı bağlantılı' hücreler topluluğu epitelyal ve bağ doku hücreleri olarak ikiye ayrılırlar (39) (Şekil 3).

Endolenfatik potansiyeli idame ettirmek için vasküler striadaki endotel hücreleri arasında 'sıkı bağlantılar' sayesinde oluşan kan-labirentin bariyerinin büyük önemi vardır. Bu bariyerin bütünlüğünde bozulma, endolenfatik potansiyeli 0 mV 'a çekerek işitme kaybına yol açacaktır (43). Sonuç olarak, işitme fonksiyonunun kusursuz işleyebilmesi için koklear sıvıların iyon içeriğinin hassas ayarlanması gerekmektedir. Kokleada birbirinden bağımsız, epitelyal ve bağ doku olarak iki adet

‘aralıklı bağlantı’ sistemi bulunur; sesin transdüksiyonu işleminde majör role sahip olan K^+ iyonu bu aralıklı bağlantı sistemleri ile resirküle edilir. BC, bazal hücreler; HC, tüylü hücreler IC , Ara hücreler; MC, marjinal hücreler; RC, Kök hücreler; SC, destek hücreleri; Type I FC, tip 1 fibrositler; Type II FC, tip 2 fibrositler

2.3. İdiyopatik Ani Sensörinöral İşitme Kaybı

2.3.1. Tanım

Ani işitme kaybı ilk kez Everberg tarafından 1860 yılında bir kabakulak olgusu sonrasında bildirilmiştir. 1944 yılında De Kleyn ilk hasta serisini sunmuştur (6,19,144).

İdiyopatik ani sensörinöral işitme kaybı (İASNİK) için en çok kabul gören tanım; üç gün veya daha kısa süre içinde, odyogramda birbirini izleyen en az üç frekansta ortalama 30 dB veya daha fazla sensörinöral işitme kaybı gelişmesidir. (3, 4, 45, 46) Bazı araştırmacılar üç günden daha uzun zamanda yerleşen ve bazı olgularda 30 dB’den daha düşük seviyede işitme kayıpları bulunabildiğini belirtmişlerdir. Buna bağlı olarak tanımlamada değişikliklerin yapılması gerektiğini belirtmişlerdir. Buna göre;

- 20 dB ve daha az şiddette İASNİK vakaları da vardır. Bu sebeple işitme seviyesinin 20 dB’e indirilmesi gereklidir
- Üç günden daha uzun sürede yerleşen işitme kayıpları da saptanmıştır. Bu sebeple İASNİK olgularını ortaya çıkma ve yerleşme süresine göre iki gruba ayırmak gereklidir.
 - Ani: Üç gün içinde yerleşen işitme kayıpları bu gruba sokulur.
 - Hızlı Progresif: Üç günden daha uzun sürede yerleşen işitme kayıplarını içermelidir.

Tanımdaki önemli değişkenlerden biri işitme kaybının süresidir. Gerçekte genellikle dakikalar ile birkaç saatlik süre içinde işitme kaybı ortaya çıkar. Yaklaşık vakaların üçte birinde hasta işitme kaybını sabah uyandığında fark eder. (3).

2.3.2. Epidemiyoloji

Tüm sensörinöral işitme kayıplarının yaklaşık %1'ini oluşturan İASNİK 1958' den itibaren görülme sıklığı her yıl 5-20/100.000 hasta civarında olarak bildirilmektedir. (3,13). İASNİK insidansının, spontan iyileşme oranı nedeniyle tahmin edilmesi güçtür; bu durum her hastanın işitme kaybı için sağlık kuruluşuna başvurmamasının da bir sonucudur. Tedaviye bakılmaksızın, spontan iyileşme şikâyet başlangıcından birkaç saat ile birkaç gün sonra gerçekleşebilir. Tam ve parsiyel iyileşme, vakaların %32 – 65 'inde görülen spontan iyileşme olarak bildirilirken sıklıkla sonuç değerleri birleştirilir (7, 8, 10, 11, 48).

Son zamanlarda, başvuran hastaların prevalansının arttığını gösteren iki epidemiyolojik çalışma yapılmıştır (1-3). Biri Japonya'da yılda 3.9-27.5 /100.000 ve Almanya'da yapılan başka bir araştırma da Dresden şehrinde 15 yılda 100.000 kişi başına 160 yaygınlık gösterdiğinin belirtildiği çalışmalardır. (12,13). Yaş gruplarına göre bakıldığında İASNİK görülme sıklığı ilerleyen yaşla birlikte artmaktadır. En yüksek insidansın 50-60 yaş aralığında her 100.000 kişide 15.7 olduğu, 20-30 yaş arasında ise insidansın her 100.000 kişide 4.7 ile en düşük oranda olduğu bildirilmiştir (49). Mattox ve Simmons serisinde ortalama yaş 46 iken Hallberg'in serisinde ise ortalama yaş 49 olarak tespit edilmiştir (7, 50, 60). İASNİK insidansı 30-65 yaş grubunda daha yüksek olsa da tüm yaş gruplarında görülür, ancak çocuklarda ve çok ileri yaşlarda olgu sayısı daha az bildirilmiştir (3,51,52). Orta yaşlılarda ve genç erişkinlerde insidans oranları yakındır (3,42,51,53). Ortalama görülme yaşı 40-54 yıl arasında değişmektedir (54,55).

Cinsiyet dağılımında erkek ve kadın ani işitme olguların sayıları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (2). Birden çok çalışmanın kümülatif verileri değerlendirildiğinde; %53 (1,530/2,864)'lük erkek lehine oran olduğu gösterilmiştir (3,56); yine Shaia ve Sheehy 1220 vakalık geniş serilerinde sayılar net olarak belirtilmeden, kadın olguların oranında hafif bir yükseklik olduğundan

bahsedilmiştir. (53) Benzer çalışmalarda cinsiyet dağılımının eşit olduğu bildirilmiştir. (57-60) Mevcut bilgilerle cinsiyetin hastalık için net bir risk faktörü olmadığını söyleyebiliriz.

Ani işitme kaybı bilateral olarak olguların %2 ila %4'ünde görülmektedir (61) ve çoğunlukla sistemik hastalıklarla ilişkilendirilmektedir (44,61). AİK genellikle tek taraflı olmasına rağmen literatürde bilateral AİK bildirilmiştir. Daha nadir görülmeleri sebebi ile insidans %1 den %80'e kadar değişiklik gösterebilmektedir. Geniş serilere bakıldığında Aldous ve ark. 592 hasta üzerinden %10'a tekabül eden 57 hastada bilateral AİK saptamışlardır (47, 62, 63).

2.3.3. Etiyoloji

Ani sensorinöral işitme kaybı etiyojisinde hangi faktörlerin sorumlu olduğu henüz netlik kazanmamıştır. ASNİK'de spesifik bir etken hastaların ancak %10'nunda tespit edilebilmektedir; olguların çoğu idiyopatikdir (1,64). Nedeni bilinmeyen idiyopatik ani sensorinöral işitme kaybı patogenezedede birden fazla faktörün birlikte yer alması olasıdır.

Tablo 1: Hastalığın etiolojisinde etkili olduğu düşünülen nedenlerin sınıflaması şu şekildedir; (65,66)

Vasküler nedenler:	Neoplastik nedenler:
1. Hipertansiyon	1. Akustik nörinom
2. Ateroskleroz	2. Diğer pontoserebellar köşe tümörleri
3. Makroglobulinemi	3. Menenjiyom
4. Emboli	4. Miyelom
5. Orak hücreli anemi	5. Lösemi-lenfoma
6. Polisitemia vera	6. Karsinematöz menenjit
7. Serebrovasküler olaylar	7. Metastatik karsinomlar
8. Vertebrobaziler iskemi	
9. Kardiyopulmoner bypass	
Travmatik nedenler:	Ototoksik ilaçlar:
1. Barotravma	1. Aminoglikozidler
2. Akustik travma	2. Salisilatlar
3. Otolojik cerrahi	3. Loop diüretikleri
4. Temporal kemik fraktürü	4. Non steroid anti inflamatuvarlar
5. İç kulak dekompresyon kırığı	5. Oral kontraseptifler
İnfeksiyöz nedenler:	
1. Viral; kabakulak, kızamık, kızamıkçık virüsleri, Herpes Simpleks Virüsü (HSV), Varisella Zoster Virüsü (VZV), Epstein Barr Virüsü (EBV)	
2. Lyme hastalığı	
3. Sifiliz	
4. Toksoplazma	
5. Diğer: labirentit, menenjit, ensefalit vb.	

Otoimmün hastalıklar:

1. Sistemik lupus eritamatozis, Romatoid artrit, Poliarteritis nodoza
2. Takayasu hastalığı, Wegener granülomatozu,
3. Polimiyozit ve dermatomyozit,
4. Behçet hastalığı, Hashimoto, Graves,
5. Progresif sistemik skleroz, Sjögren sendromu, Cogan sendromu,
6. Otoimmun trombositopenik purpura,
7. Edinilmiş immün hemolitik anemiler,
8. Primer immün iç kulak hastalığı

Nörolojik hastalıklar:

Multiple skleroz (MS), Myasthenia gravis, demiyelinizan hastalıklar,

Endokrin ve metabolik bozukluklar:

Diyabetes mellitus, böbrek yetmezliği, hipotiroidi

Konjenital anomaliler:

Mondini displazisi, geniş vestibuler akuadukt

Diğer:

Meniere, hiperestozis kanalis interna, psödohipoakuzi

Etiyolojide olası nedenler çok çeşitli görünsede, günümüzde en çok kabul gören İASNİK sebebine yönelik çalışmalarda dört görüş mevcuttur;

- Kokleanın viral enfeksiyonu
- Vasküler sebepler (trombüs, vazospazm, emboli)
- Otoimmün hastalık
- Kokleanın membran düzensizlikleri

Özellikle en fazla viral ve vasküler nedenler üzerinde durulmaktadır.

Viral nedenler

Günümüze kadar ulaşılan veriler İASNİK 'in nedeninin viral kokleit olduğu gösterilmiştir. Viral etiyoolojiyi destekleyen temel nedenler;

1. Ani işitme kaybı ile aktif ya da yakın zamanda geçirilmiş viral üst solunum yolu infeksiyonu (ÜSYE) birlikteliği (67),
2. Aktif viral infeksiyonun serolojik incelemeyle kesin olarak gösterilmesi (68),
3. Postmortem incelemelerde temporal kemiklerde histopatolojik olarak virüs saptanması (69),
4. Bazı hayvan çalışmalarında iç kulağa virüs penetrasyonunun gösterilmiş olmasıdır (70)

Viral infeksiyonların rolünü açıklamada öne sürülen mekanizmalar

- Kokleadaki sıvı kompartmanların, yumuşak dokuların viral infeksiyonu (kokleit) veya sinirin viral infeksiyonuyla (nörit).
- İç kulak dokularında latent kalan virüsün reaktive olup hasara yol açmasıyla
- Viral koklear labirentit, kokleovestibüler labirentit, vestibüler labirentit, nörinit oluşmasıdır (65).

Ayrıca viral enfeksiyonların değişik yollarla buldukları bölgede damar endotel hücrelerinde ödem meydana getirerek, hemaglutinasyon yapıp hiperkoagülasyona eğilimi arttırdıkları saptanmıştır. Koagülasyon mekanizmasında oluşan bu değişimler sebebiyle damar lümeninde daralma ve kan akışında staz oluşabilir (71). Kokleada, stria vaskularis, tektorial membran ve korti organında atrofiye yol açar (72).

Enfeksiyöz teorisi sensinöral işitme kaybına neden olan Herpes zoster, ilk olarak 1907 tarihinde Hunt tarafından rapor edildi (73). İASNİK'in, Borrelia ve Sifiliz (74,75), Kabakulak Kızamıkçık, HSV, VZV ve influenza (76,77,78,79) gibi hem bakteriyel hem de viral kökenli hastalıklardan kaynaklandığı bildirildi. Yapılan çalışmalarda bu virüslere karşı gelişmiş akut ve subakut dönem antikorlar AİK hastalarında saptanmıştır (67). Hastalarda ani işitme kaybı ile eşzamanlı ÜSYE birlikteliği %25 ile %40 arasında saptanmıştır (16). Bununla beraber viral etiyojolojiye karşı çıkan yayınlar da vardır. Viral kuramın sonucu olarak SSNHL'yi tedavisi için

antiviral ilaç, asiklovir ve valasiklovir kullanılır (80,81). Antiviral kullanılan dört yayınlanmış randomize, plasebo kontrollü klinik çalışma, İASNİK (82,83,84,85) tedavisinde anlamlı düzeyde fayda göstermemiştir (82). Ek olarak virüs titreleri ile işitme kaybının şiddeti ve frekansı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda anlamlı ilişki saptanmamıştır (86).

Vasküler Nedenler

İASNİK etyolojisine yönelik vasküler teori, 1949 tarihinde Rasmussen tarafından vasküler tıkanma ve iskemi mekanizmasıyla açıklanılarak önerildi. (87)

Labirent arter, yalnızca eritrositleri ve oksijeni iç kulağa taşıyan bir end arterdir (40). Koklear arter, labirentin arterin dalı olup yine bir uç arterdir ve kollateral damarlardan beslenme için destek almaz. Arterler dallandıkça boyutları küçülür ve kas tabakalarını kaybederler, bu da periferel vazomotor değişikliklere uyumlarını zorlaştırır (88). Bu yüzden trombosit fonksiyonu, kan basıncı, plazma akışkanlığı anormalliklerine karşı son derece hassas ve bölgenin lokal etkenlerinden kan akımı en fazla etkilenen yapıdır (65,89).

Serebrovasküler olay, miyokard infarktüsü veya geçici körlük (amourosis fugax) gibi ani başlangıçlı olması, sistemik vasküler hastalık tanılı kişilerde daha sık izlenmesi ve hayvan modelli çalışmalarda vasküler oklüzyon oluşturulduğunda meydana gelen koklear değişikliklerin histopatolojik olarak gösterilmesi, ani işitme kaybında vasküler teoriyi destekleyen bulgular arasında yer almaktadır (66). Pearlman'ın yaptığı bir hayvan deneyi çalışmasında, hayvanlarda labirent arter oklüzyonu oluşturulduktan sonra anoksinin 60. saniyesinden itibaren kohlear mikrofoniğerde, 30. dakikasından sonra ise tüm koklear potansiyellerde kalıcı kayıp geliştiğı ve geçici bir kan dolaşımı tıkanması olsa da iskemi sonucunun tüy hücrelerinde, ganglion hücrelerinde, spiral ligamentlerde, tektoriyal membranda hasara ve nöron kayıplarına sebep olabildiğı gösterilmiştir. Bu hasarların, kan akışını yeniden sağlanmasıyla düzelmediğı belirtilmiştir. (8,90).

Burger hastalığı, orak hücre anemisi gibi makroglobulinemi gibi hiperkoagulabilite ile seyreden; yağ embolisi, ateroskleroz, mitral kapak hastalıklarında ve polistemia vera gibi kan viskozitesinin arttığı hastalıklarda

İASNİK sıklığının arttığı bildirilmiştir (3,91-93). Poliarteritis nodosa gibi vaskülitler sonrası, antikoagülan kullanımına bağlı oluşan labirent içi hemorajilerde, ve koroner by-pass operasyonu sonrası oluşan mikroemboliler ile İASNİK geliştiği gösterilmiştir (65).

Düşük kan akışı, hiperviskozite nedeniyle oluşan anoksi koklear hipofonksiyonuna ve koklear metabolizmasının sürdürülememesine neden olur (94,95). İASNİK ve kan viskozitesi arasında bir korelasyon gösterilmiştir (96-98).

Bu vasküler teoriye cevaben fibrinojen aferez, rheoferez, dekstran infüzyonu, hiperbarik oksijen ve pentoksifilin gibi İASNİK için farklı tedavi rejimleri geliştirilmiştir. (99-102). Bu tür bir tedaviyi hem destekle hem de reddeden kanıtlar var. (100-104).

Vasküler teoriyi desteklemeyen çalışmalarda; Kokleanın kanlanması bazalden apekse doğru ilerlemesi nedeniyle labirentin arterdeki kan akımının azalması veya tamamen kesilmesiyle düşük frekansların daha çok etkilenmesi beklendiği belirtilmiştir. Fakat kliniğinde İASNİK'nda düşük frekanslarda olan kayıplarda prognoz, spontan düzelme veya tedaviye cevap verme oranları daha iyi izlendiği belirtilmiştir. Ayrıca labirentin arterdeki tıkanıklıklarda hem koklear hem de vestibuler fonksiyonlarda bozulma beklenirken, vestibuler bulgular İASNİK hastalarının %50'sinin daha azında saptanması ve vasküler riski bulunmayan gençler ve çocuklarda da İASNİK görülebmesinin vasküler teori ile çeliştiği ve vasküler teorinin İASNİK'in tek başına açıklamada yetersiz kaldığını gösterdiği ifade edilmiştir (66).

Mikrovasküler etkileri olan diyabet ve hiperlipidemi gibi metabolik hastalıklar AİK gelişimine neden olabilir. Diyabetli hastalarda AİK'nın daha sık görüldüğünü ve hastalık seyrinin daha kötü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (105). Ani işitme kaybı ile gelen hastaların %37 'sinde artmış kan glikoz seviyesi tespit edilmiştir. Bazı çalışmalarda hastaların %25 ile 40'ı arasında hiperkolesterolemi olduğu bulunmuştur. Ani işitme kaybı ile baş vuran hastaların %1 ile %15'i arasında hipotiroidi saptandığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (37).

İmmünolojik nedenler

McCabe 1979 tarihinde, klinik verilere, immünolojik testlerdeki patolojik bulgulara ve steroid tedavisine pozitif yanıt vermesiyle İASNİK'nın bir nedeni olarak otoimmüniteyi öne süren ilk kişi olmuştur (88, 106). İç kulakta antijenlere karşı gelişen antikörlerin varlığı ve stria vaskularis, endolenfatik kese ve duktusta immün komplekslerin oluşumunun gösterilmesi immünolojik teoriyi desteklemektedir (107-110).

İşitme kaybı, iç kulaktaki lokal otoimmün süreç veya Cogan sendromu, Wegener granülo-matozis, sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi sistemik otoimmün hastalıkların sonucu olabilir (111-115).

Otoimmünite, korti organı hücre sel bileşenlerine, stria vaskularis ve spiral ligamente zarar verebilir. Ayrıca, endotel hücreleri ve fibrositlerde (II) disfonksiyon oluşturarak K^{+} 'ın marjinal hücrelerden endolenf sıvısına diffüzyonuna zarar vererek, tüy hücreleri üzerinde geç etkiye yol açan korti organının destekleyici hücrelerini etkileyebilir (116). Stria vaskularis ve destekleyici hücrelerde glukokortikoid reseptörlerinin varlığı, iç kulakta immün hedefler olarak rollerini ortaya koymaktadır (117). İASNİK'in kortikosteroidlerle tedavisi bu immünolojik teorinin sonucuydu. Bu tedavi ilk kez 1980'lerde kullanıldığından beri, kortikosteroidlerin İASNİK üzerindeki etkisi üzerine birçok çalışma yapılmıştır (7,10,118-121). Bununla birlikte, sadece iki randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma düşük güçle çelişkili sonuçlar göstermiştir (7,10). Başka bir çalışmada iç kulak vaskülitinde serolojik gösterge olarak kullanılan Anti Endotelial Hücre Antikoru (AEHA), 32 İASNİK hastasının 15'inde pozitif bulunmuş bu sayı kontrol grubunda ise 2/14 olarak tespit edilmiştir (122). İmmüniteyi baskılayan steroidlerin ani işitme kaybı tedavisinde faydalı olması da otoimmün teoriyi destekleyen etkenlerdendir.

Kokleanın membran düzensizlikleri bağlı nedenler

Oval veya yuvarlak labirent pencerelerinden birinin rüptürü perilenf kaybına ve perilenf, endolenf içeren bölümler arasında basınç değişikliğine neden olabilir (48,123). Bu teoriyi destekleyen temporal kemiklerde çalışmalar yapılmıştır (124,125).

Labirent pencerelerinde rüptür daha çok barotravmalar, kafa travması, stapedektomi vb. kulak cerrahisi, yoğun fiziksel egzersizlerden kaynaklanabilecek orta kulakta ani basınç değişikliği sonrası oluşmuştur. (50,126). Bu hastaların birçoğunun uyandıktan sonra işitme kaybı olduğunu bildirmesi ve hamile kadınlarda veya ağırlık kaldıranlarda olduğu gibi kafa içi ve karın içi basıncı yüksek olan kişilerin çoğunluğunda olmaması, bu teoriyi desteklememiştir (8). Ek olarak, temporal kemik çalışmalarının tümünde oval veya yuvarlak pencerelerin, baziler membranın aktif veya iyileşmiş rüptürünün kanıtları bulunamamıştır. (127-129).

Akustik travma sonucunda da İASNİK gelişebilir. Özellikle frekansı yüksek ve sürekli sesler daha yüksek oranda İASNİK oluşturur. Bunlar korti cisminde direkt mekanik hasara neden olur ve daha çok yüksek frekanslar etkilenir (66). Barotravma ise çoğunlukla iletim tipi işitme kaybı yaparken, dekompresyon hastalığı varlığında, kokleanın kanlanması bozulmasına bağlı SNİK oluştuğu görülmüştür (66).

Yakın zamanda travma veya barotravma öyküsü olan İASNİK olgularında, sıkı yatak istirahatiyle birlikte oval veya yuvarlak pencere perilef fistüllerini onarımı için cerrahi uygulanmıştır (130,131).

Diğer nedenler

Ani işitme kaybına neoplazilerin neden olma sıklığı %1 olarak belirtilmektedir; en çok neden olan neoplazi Akustik nörinomdur. Ani işitme kaybına akustik nörinomlu hastaların yaklaşık %10-15'inde ilk bulgudur. Tümörün ekspansiyonu ile labirentin arterin oklude olduğu ve böylece işitme kaybına oluşturduğu düşünülmektedir (59). Serebellopontin köşe ve meatus akustikus internusa yerleşen diğer primer (menenjiyom, araknoid kist, hemanjiyom) ya da metastatik tümörler de İASNİK'na neden olabilir. Tanıda gadolinyumlu manyetik rezonans (MR) yeterlidir. Çok küçük boyuttaki tümörler bile T1 ağırlıklı kesitlerde tanınabilmektedir (24). İşitsel beyin sapı cevapları (Auditory Brainstem Response (ABR)) tanıya yardımcı olarak kullanılabilir.

Ototoksik olduğu gösterilen yaklaşık 100'e yakın farmakolojik ajan mevcuttur. Ani işitme kaybına sebep olanlardan en bilineni aminoglikozitler ve özellikle de neomisindir. En sık neden olan 2. ilaç ise furosemid vb. diüretiklerdir.

Prostaglandin sentezini baskılayarak kohlear kan akımını azaltan non steroid antiinflamatuvar ilaçların da hafif -orta derecede işitme kaybına neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca vankomisin, sisplatin, nitrojen mustard, vinblastin, vinkristin, eritromisin, oral kontraseptifler gibi ilaçların da işitme kaybına yol açabildiği bilinmektedir (59). Etkisi daha çok doz bağımlı olarak ortaya çıkan bu ilaçların kreatin klirensininin azaltılması AIK gelişme riskini arttırmaktadır.

- Santral sinir sistemi demiyelinizasyonu seyreden MS hastalığında %1,7-3,5 oranında SNİK gelişebileceği gösterilmiştir. Bu durum, kohlear nukleus ve inferior kollikulusta demiyelinizan plaklar varlığında görülmektedir. Tanısında MR'da demiyelinize alanlar görülür (59).
- Baziler migren olarak adlandırılan migren tipinde de fluktuan SNİK ile beraber vertigo da görülebilir. Tutulum sıklıkla alçak frekanslarda izlenir (52).

Ani işitme kaybında iç kulak anomalisi sıklığının araştırıldığı bir çalışmada, 366 hasta MR görüntülemesi ile incelenmiş ve sonucunda %2,5 oranında iç kulak anomalisi saptanmıştır. Bu anomaliler daha çok oranda semisirküler kanal hipoplazisi, genişlemiş internal akustik kanal, daha az olarak ise daralmış internal akustik kanal ve kohlear sinir hipoplazisidir (59). Özellikle çocuk yaşta görülen AIK olgularında konjenital anomali görülme sıklığı erişkinlerden daha fazladır.

2.3.4. Klinik-tanı

Ani sensorinöral işitme kaybı (ASNİK) 3 gün veya daha kısa sürede oluşan ve ardışık en az 3 frekansta ortalama 30 dB (desibel) veya daha fazla sensorinöral işitme kaybı olarak tanımlanır (3,13,18,61). Nedeni ortaya konulamazsa buna idiyopatik ASNİK denir. İşitme kaybı saniye, dakika veya saatler içinde ani ve hızlı gelişir. Patogenezi ve tedavisi günümüzde halen tartışmalı idiyopatik ASNİK otolojik acil bir hastalıktır.

Genellikle tek kulağı tutan IASNİK iki kulağı yakın oranlarda tutar. Bilateral kulaklarda oluşması çoğu çalışmada farklılık gösterse de %2-4 oranında bildirilmiştir (7).

İşitme kaybının derecesi, hafiften total işitme kaybına kadar değişebilir. Bazı hastalarda işitme kaybı sabah uyanınca, başka bir hasta grubunda etkilenen kulağa ses maruziyetinde (kulaklık, telefon konuşması) fark edilir (17). Çoğu zaman işitme kaybının fark edilse de hastaların hekime başvurması gecikebilir; çünkü 'kulak tıkanıklığı' hissi sık görülen ve çoğunlukla daha az problemsiz durumlara (dış kulak yolu buşonu, Östaki disfonksiyonu, SOM vb..) eşlik eden bir semptomdur (65,132).

Hastaların %70 'inde uğultu ve çınlama işitme kaybıyla aynı anda veya birkaç saat önce oluşur; genelde birkaç ayda kaybolur. Bazen çınlama o kadar şiddetlidir ki hastalar işitme kaybını fark edememektedirler (19).

Vestibüler semptomlarından %40 oranında eşlik eden vertigo varlığı için literatürde kötü prognoz işareti ve işitme kaybının derecesi artışıyla daşiddetlendiği belirtilmektedir. Vertigo ile aynı anda nistagmus izlenebilir. Vestibüler semptomlar genelde bir haftada düzelir (133).

Timpanik membran fizik muayenede genellikle normal olarak değerlendirilir. Bazı olgularda orta kulakda sıvı olabilir. Seröz otitlerde (SOM), orta kulaktaki sıvısının labirenti etkilemesiyle ani işitme kaybı gelişebildiği bildirilmiştir (17). Kulaklarda dolgunluk ve viral üst solunum yolu (ÜSYE) semptomları İASNİK 'ye eşlik edebilmektedir (7).

Asıl Belirtiler:

1. İşitme kaybının aniden başlaması gereklidir
2. İşitme kaybının nedeni belli değildir.
3. İşitme kaybı dalgalanma göstermez ve genellikle tek taraflı olur

Ek Belirtiler:

1. Tinnitus eşlik edebilir
2. Vertigo, bulantı kusma eşlik edebilir
3. Vestibülokoklear sinir fonksiyon bozukluğu dışında hiçbir ek semptom bulunmaz

2.3.5. Ayırıcı Tanı

İdiopatik Ani Sensörinöral İşitme Kaybı dışlama tanısıdır. Hastaların %10 'unda sebep olan patoloji bulunup, tedavi buna göre şekillendirilir. İASNİK tanımı için en yaygın kabul gören, ani başlangıçlı (ilk 24-72 saat içinde) tek taraflı üç bitişik frekansta 30 dB veya 30 dB'den fazla sensörinöral işitme kaybı (4,24) olarak ifade edilse de, bazı çalışmalarda “ani” işitme kaybı kavramını vurgulamak ve işitme kaybının genellikle birkaç günde geliştiği Meniere veya endolenfatik hidrops tanılı hastaları dahil etmemek için 24 saatlik süre seçilmiştir (62,134). Bu yüzden; Öncelikle işitme kaybı şikayetiyle gelen hastanın anamnez, fizik muayene ve odyoloji testlerinin sonuçları değerlendirilmelidir. Anamnezde sebepsiz kısa zamanda gelişen işitme kaybını odyogramda sensörinöral tip işitme kaybı olarak doğrulandığında ön tanılarımızda İASNİK olsa da; işitme kaybını açıklayacak farklı patolojiler (Akustik nörinom, Meniere hastalığı, otoimmün iç kulak hastalığı vb..) için gerekli incelemeler mutlaka yapılmalıdır. Çünkü retrokoklear patolojileri dışlamak için ani işitme kaybı olan hastalar MRG tetkiki ile incelenmelidir. Ani işitme kaybı olan hastaların %5 'inde akustik nörinom saptanmaktadır. Ağır kaldırma hikayesi veren olgularda membran rüptürü teorisine bağlı gelişen perilenfatik fistül hatırlanmalıdır; bu hastalar acil eksplore edilmeli, fistül oblitere edilmelidir (39). İşitme kaybıyla inflamatuvar göz bulguları varlığı nadir görülen Cogan Sendromu'dur, bu hastaların %50 'sinde ani işitme kaybı meydana gelir (40).

Hastaların fizik muayenesi tamamen normaldir. Weber testi sağlam tarafa lateralizedir. Rinne bilateral pozitif veya etkilenen kulakta patolojik negatif olabilir.

Odyolojik incelemelerde unilateral ard arda üç frekansı tutan orta dereceden totale kadar değişen şiddette sensörinöral işitme kaybı saptanması tanı koydurucudur. Timpanometride iki orta kulak basıncı normaldir ve stapes refleksi işitme kaybı 60 dB'i aşmamışsa etkilenmez. Daha şiddetli kayıplarda hasta kulağa stimulus verildiğinde ipsilateral, kontrateral stapes refleks eşikleri yükselir ya da refleks alınmaz. Konuşmayı ayırt etme skorları ve ABR, koklear-retrokoklear patoloji ayırımı yapmada, fonksiyonel işitme kayıplarını tespiti yararlı olabilir.

Laboratuvar

İdiyopatik Ani Sensörinöral İşitme Kaybında acil yaklaşım prognoz açısından önemlidir. Hastalarda etiolojinin çok değişken olması bazı laboratuvar tetkiklerinin ve radyolojik incelemelerinin rutin olarak yapılmasını gerektirir. Bu tetkikler:

- Hematolojik testler: Tam kan sayımı, Sedimentasyon, Periferik yayma, Koagülasyon parametreleri (PT, PTT)
- Biyokimya testleri: Kan şekeri, total protein, albümin, globülin, lipid profili (kolesterol, trigliserid fraksiyonları), CRP (C-Reaktif Protein)
- Hormon testleri: Tiroid fonksiyon testleri (T3, T4, TSH), HbA1c
- Seroloji testleri: Viral antikor titreleri (Anti-HIV),
- Sifiliz testleri (VDRL, FTA-ABS),
- İmmünoloji testleri: ANA, CRP, RF
- MR (Gadolinium): Temporal kemik ve pontoserebellar köşe taranması

Neden yüksek oranda idiyopatik olsa da öncelikle potansiyel olarak tedavisi mümkün olan ani işitme kaybı nedenlerini ortaya çıkarmak önemlidir.

İşitme kaybına yol açtığı bilinen ototoksik ilaç kullanımına devam edilirse işitme kaybı kalıcı hale gelebilmektedir.

İşitme kaybının ne kadar sürede geliştiği, çınlama, uğultu, baş dönmesi semptomlarının. Akustik, mekanik veya barotravma öyküsü araştırılmalıdır. Yakın zamanda geçirilmiş kulağa yönelik bir operasyon veya var olan kulak hastalığı öyküsü sorgulanmalıdır. Eşlik eden sistemik hastalıklar özellikle hipertansiyon, ateroskleroz, hiperkoagülasyonla giden hastalıklar ve tromboza yatkınlık yaratan durumlar gözden kaçırılmamalıdır. İşitme kaybının fluktuasyonlar göstermesi ve valsalva manevrası ile baş dönmesi oluşması perilemf fistülünü düşündürmelidir. Yakın zamanda kullanılan ilaçlar, özellikle ototoksik ilaç kullanımı sorgulanmalıdır.

Geçirilmekte olan veya yeni geçirilmiş bir ÜSYE hikayesi etiyojolojiyi açıklamada önemli olabilir. Menenjit veya ensefalit geçirmiş hastaların, labirentit geçirme olasılıkları akılda tutulmalıdır. Sifiliz gibi özellikli infeksiyonlar, dalış veya uçakla yolculuk hikayesi mutlaka sorgulanmalıdır.

Ani işitme kaybı çoğunlukla sağlıklı bireylerde izlendiği için genel fizik muayene normal bulunabilir.

Rutin otoskopi, nörolojik muayene yapılmalı, denge ile ilgili şikayet varsa fistül testi eklenmelidir.

Sifiliz, AIDS, sistemik hastalıklar (Diyabet, renal, kardiyovasküler, immünolojik, metabolik) sorgulanmalıdır.

Odyoloji Sonuçları

Tüm hastalara saf ses eşiği odyometresi (SSO), akustik refleks, konuşmayı ayırt etme skoru (SDS) ve timpanometri içeren odyometri yapılmalıdır.

AİK hastaları işitme kayıplarının derecesine göre;

- a. Hafif (26-39 dB),
- b. Orta (40-69 dB),
- c. İleri (70-89 dB) ve
- d. Ağır (90 dB ve üzeri) olmak üzere dört grupta sınıflandırıldı.

Ani işitme kaybına neden olabilen sık karşılaşılan hastalıkları ekarte etmek için Rutin laboratuvar testleri yapılmalıdır. (DM, hiperlipidemi, koagulasyon bozuklukları, tiroid hastalıkları ve adrenokortikal yetersizlik gibi metabolik bozukluklar ve orak hücreli anemi, lösemi, kan diskrazileri gibi hematolojik hastalıklar laboratuvar testleriyle tanınır. Eğer akustik nörinom gibi retrokoklear bir kitlesel patolojiden şüpheleniyorsa internal akustik kanal ve posterior fossanın görüntülenmesi gerekir. Manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) (gadolinyum kontrastlı) en çok tercih edilen yöntemdir. %90 'dan daha yüksek oranda idiyopatik işitme kaybının olası tüm tanıları gerçekçi ve pratik yaklaşım, sadece tedavi planını etkileyecek testlerin öncelikli istenmesidir.

2.3.6. Prognoz

Hastalığı ilk başlangıcı ile tedavi başlangıcı arasında geçen sürenin en önemli prognostik faktör birçok çalışmada bildirilmiştir. Tedaviye olumlu cevap veren hastaların çoğunluğun ilk iki hafta içerisinde başvurdukları izlenmiştir (10). İşitme kaybı derinleştikçe tedavi başarı oranı azalmaktadır. Maksimum yarar 40-90 dB arası kayıp olan hastalarda izlenmekteyken 90 dB üzerindeki kayıplarda prognoz kötü seyretmektedir (11). 90 dB ve üzerinde kaybı olan hastaların %25 'inde kısmi düzelme görülebilmektedir. Önceki çalışmalarda,

1. Düşük frekansları daha fazla etkileyen (yükselen tip odyogram) işitme kayıplarının tedaviye daha iyi cevap verdiği;
2. Yüksek frekansları daha fazla (alçalan tip işitme) kayıplarında ise prognozun kötü seyrettiği gösterilmiştir (92).
3. Birçok yazar tarafından ani işitme kaybı ile vertigo birlikteliği kötü prognostik faktör olarak gösterilmiştir (46,68). Ancak anlamlı ilişkinin bulunmadığı yönünde görüş bildiren yayınlar da mevcuttur (39). Çocuk yaş ve ileri yaş hastalarda görülmesi kötü prognostik faktör olarak değerlendirilir. DM varlığı bazı çalışmalarda kötü prognoz faktörü olarak belirtilmiştir. Nefropati ve retinopatidekine benzer mikroanjyopati ile kohlear kan akımı bozulmasından dolayı İASNİK geliştiği ileri sürülmektedir (92).

Tablo 2: İASNİK 'de prognostik faktörler (4,10,60,69,103,135).

İyi prognostik faktörler
i. Tedaviye erken başlanması
ii. Odyogramda iki hafta içinde iyileşme belirtileri olması
iii. Vestibüler semptomların olmaması
iv. Tinnitusun eşlik etmesi
v. İşitme kaybının parsiyel olması
vi. Odyogramda yükselen tipte işitme kaybı
vii. Unilateral işitme kaybı
viii. Vasküler risk faktörünün olmaması
ix. Genç yaş grubu
Kötü prognostik faktörler
i. Tedaviye geç başlanması
ii. Odyogram eğrisi alçalan tipte işitme kaybı
iii. Vestibüler belirtiler ve fasial paralizinin eşlik etmesi
iv. Bilateral işitme kaybı
v. İşitme kaybının total ya da totale yakın olması
vi. Birden fazla vasküler risk faktörünün olması
vii. Yaşlı hasta grubu

Siegel ve ark. 1975 yılında tanımladığı, İASNİK tedavi sonucunun değerlendirilmesinde, tedavi etkinliğinin izlenmesinde hastaların başvuru anında odyogramlarındaki saf ses ortalamalarının tedavi sonrası saf ses ortalamaları ile kıyaslayıp, dB biriminden elde edilen işitme kazancına göre bir sınıflama geliştirmişlerdir ve iyileşme durumunu dört kategoriye ayırmışlardır (106);

1. sınıf I: tam iyileşme görülen hastalar
2. sınıf II: 15 dB 'den fazla kazanç görülmesine rağmen normal işitme seviyesine ulaşmayan ancak saf ses odyometri ortalaması 45 dB'den daha iyi olan hastalar,
3. sınıf III: 15 dB 'den fazla kazanç, görülmesine rağmen saf ses odyometri ortalaması 45 dB'den daha kötü olan hastalar,
4. sınıf IV: 5 dB 'den daha az kazanç sağlanan ya da hiç kazanç sağlanamayan hastalar olarak dört grup altında toplanmıştır.

2.3.7. Tedavi

İdiopatik Ani Sensörinöral İşitme Kaybında uygun tedavi protokolü için her hastada etiyolojik nedenler aydınlatılmaya çalışılmalıdır. Ototoksik ilaç, endokrin, metabolik ve diğer sistemik hastalıklar saptanırsa bilinen potansiyel nedenler en uygun tedavi protokolü altına yatan sebebe yönelik olanıdır. Ancak hastaların büyük bir bölümünde etiyolojik neden tespit edilememektedir. Sebep bulunamayan hastalar idiyopatik olarak kabul edilerek olası nedenlere yönelik tedavi protokollerinden biri başlanır.

Tedavisiz kalan AİK tanılı hastalarda kendiliğinden düzelme oranları literatürde %32-65 arasında değişmektedir. (53)

Başvuru süresi, odyogram konfigürasyonu, hastanın yaşı, başvuruda baş dönmesi varlığı prognozda etkili olduğu bilinen parametrelerdir. Etiyopatogenezi kesin kanıtlanmamış olan ve tedavisiz bırakıldığında büyük oranda düzelebilen bir hastalık için etkin bir tedavi seçeneği sunmak oldukça güç olmaktadır. Çok çeşitli tedavi protokolleri ve bunun sonucunda da çok çeşitli sonuçlar bildirilmiştir. Kombine tedavideki amaç her bir ilacın muhtemel sınırlı etkilerinden, belki de birlikte kullanılmaktan kaynaklanan sinerjik etkiden yararlanmak beklentisidir.

İASNİK tanılı olgularda değişik merkezlerdeki medikal ajanlar daha çok enflamasyonu ve otoimmün hasarı baskılamaya, ödemi azaltmaya ve mikrosirkülasyonu düzenlemeye yöneliktir (2). İntratimpanik yöntem tedavi

seçeneklerinden biri olmakla birlikte, tedavi sonuçlarının geleneksel tedavi metotlarına veya tedavisiz kalmaya göre benzer, daha iyi veya daha kötü olup olmadığı konusunda henüz fikir birliği bulunmamaktadır (63). İASNİK tedavisinde 50' nin üzerinde tedavi protokolü uygulanmıştır. Günümüzde steroid ile hiperbarik oksijen tedavisi (HBO) en etkin tedavi modaliteleri olarak kabul görmektedir.

Ani işitme kaybı, hastalığın tek bir nedenden dolayı kaynaklanmamasından ötürü tedavisi üzerinde görüş birliği oluşturulamamış hastalıklardandır. SNİK nedeni olan hastalıklar içinde AİK önemli bir yer tutmaz. Tüm SNİK gelişen hastalar içinde İASNİK tanılı hastaların sıklığı yaklaşık olarak %1 gibi oldukça düşük bir düzeydedir. Klinisyenlerin İASNİK üzerinde bu kadar yoğun olarak zaman harcamasının nedeni ise hastalığın SNİK 'nin nadir olarak geri döndürülebilir sebepleri arasında yer almasından kaynaklanmaktadır.

Klinik pratikte birçok merkez İASNİK 'nin olası etiyolojilerine yönelik birden çok ajan içeren tedavi protokolleri geliştirmiş ve bunları uygulamaktadır. Bu tedavi yöntemlerinin başlıcaları: Kortikosteroidler, hiperbarik oksijen tedavisi, vazodilatörler, antiviraller, vitaminler, hemodilüsyon sağlayan ilaçlar ve kombine tedavilerdir. Tedavide kullanılan yöntemlerin amacı daha çok oksijenlenmeyi arttırmaya, mikrosirkülasyonu düzeltmeye, inflamasyonu ve ödemi azaltarak otoimmün hasarı baskılamaya yöneliktir (59). Fakat İASNİK 'da spontan geri dönüş oranının da yüksek olması, tedavide kullanılan ajanların ne kadar etkin olduğunu değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Bu konuyla ilgili yapılan çalışmaların çoğunluğunda, tedavi verilmemiş bir kontrol grubu oluşturmak etik açıdan uygun olmadığı için alınan neticelerin değerlendirilmesi sınırlanmaktadır.

Ani işitme kaybı tanısı alan hastaların öncelikli olarak sessiz bir odada yatak istirahatine alınması gereklidir. Hastalar tuzdan fakir diyetle geçirilmeli ve sigara, alkol ve kafein vb. maddelerden uzak durmaları karın içi basıncı arttıracak hareketlerden kaçınmaları sağlanmalıdır. İhtiyaç duyulursa psikiyatri konsültasyonuna yönlendirilmelidir (52).

Tablo 3: Ani işitme kaybı tedavisinde kullanılan başlıca ajanlar şunlardır (44);

Steroidler	intravenöz (IV), oral veya intratimpanik
HBO	Hiperbarik oksijen tedavisi
Vazodilatörler	: Histamin, Papaverin, Nikotinic asit, Pentoksifilin, Prostaglandin E1,
Karbojen inhalasyonu	: %95 O2, %5 CO2
Vizkoziteyi düşüren ajanlar	: Dekstran, Heparin, densitylipoprotein Batroksobin, Piracetam
Antiviral Ajanlar	: Asiklovir, Valasiklovir, Famsiklovir
Diatrizoate meglumin	: Hypaque
Vitaminler	: Vitamin E, Vitamin C, Nikotinic asit
Stellat Ganglion Blokajı	
Otoimmün Tedavi	: Azotiopürin ve Siklofosfamid
Cerrahi tedavi	: Perilenf Fistül Onarımı
Diğer:	: Magnezyum, koenzim Q10

Sonuç olarak Kortikosteroidler, AIK tedavisinde oral, intravenöz veya intratimpanik yolla uygulanabilirler. Otoimmün, viral ve vasküler etiyojolojiye bağlı olarak iç kulakta oluşan inflamasyonu geri döndürmede etkili oldukları düşünülmektedir (120).

Ani işitme kaybı tedavisinde steroidin etkinliğini detaylı olarak inceleyen ilk çalışma 1980 yılında Wilson tarafından yapılmıştır. Randomize, çift kör, plasebo kontrollü olan bu çalışmada steroid ile tedavi edilen grupta %61, plasebo alan grupta ise %32 düzeyinde düzelme saptanmıştır. 40-90 dB arası kaybı olan hastaların tedaviden daha çok fayda gördüğü belirtilerek, bu aralık “steroidin etkili olduğu bölge” olarak isimlendirilmiştir. Doksan dB ve üzeri işitme kaybı olan hastalarda steroid tedavisine cevabın kısıtlı olduğu bildirilmiştir (120,162).

Yapılan çalışmalar sonucunda iç kulakta mineralokortikoid ve glukokortikoid reseptörlerinin bulunduğu saptanmıştır (90). Steroidlerin bu reseptörler vasıtasıyla kohlear fonksiyonlar üzerine etkisi olduğu düşünülmektedir. Bazı yayınlarda da steroidlerin kohlear kan akımını arttırdığı (74), kohleayı iskemiden koruduğu (115) ileri sürülmüştür.

Elde edilen bu verilerden sonra steroidler İASNİK tedavisinde birincil tedavi tercihi haline gelmişlerdir. Steroid tedavisi ile başarı oranları %49-89 arasında değişmekteyken, diğer yandan da %20-50 arası hasta tedaviden fayda görmemektedir (71). Bazı hastalarda steroid yan etkileri gelişebilmekte ve tedavi yarım kalabilmektedir. Ayrıca steroidlerin İASNİK'nda tedavi edici olmadığını söyleyen çalışmalar da mevcuttur. Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, steroid kullanan grupta iyileşme oranı %60 izlenmişken, plasebo grubunda %63 olarak saptanmıştır (62). Ayrıca 1966-2006 yılları arasında 40 yıllık dönemi içeren AİK tedavisiyle ilgili yayınların tarandığı bir metanalizde, steroidlerin tedavide altın standart olduğunu belirtmek için henüz yeterli sayıda randomize çalışma bulunmadığı belirtilmiştir (136).

2.4.Kan Biyobelirteçleri

İdiyopatik ani sensörinöral işitme kaybının nedenine yönelik hipotezlerden patofizyolojik mekanizmalar kanıtlanan olmadığı belirtilse de; bazı hipotezler, immünolojik reaksiyonları, vasküler patolojiler (mikro dolaşım bozukluğu), viral enfeksiyonlar ilişkili teoriler İASNİK'nın nedenini açıklamada en çok desteklenenlerdir.

Viral etiyoloji, antiviral tedavinin tatmin edici sonuçlar vermemesi, serolojik özellikler hakkında özel bir rapor olmamasıyla eleştirilmiştir. Merchant ve ark., 15 İASNİK kulağın temporal kemik histopatoloji incelemesinde viral enfeksiyon için doğrudan koklear kanıt bulunamamıştır (22,95). Başka bir İASNİK kulağın temporal kemik histopatoloji inceleme çalışmasında da immün veya otoimmün aracılı koklear hasar bildirilmemiştir (21).

Son dönemde, erkeklerde ve kadınlarda insidans oranında farklılık olmamasına dayanarak İASNİK patogenezi ile ilgili tromboz hipotezi araştırılmaları desteklenmektedir (23) İASNİK etiyojisinde kronik inflamasyona odaklanana araştırmalar, bakterilerin veya virüsün neden olduğu kronik inflamasyonun, mikrovasküler hasara, vasküler endotel disfonksiyonuna ve ateroskleroza neden olabileceği, koklear iskemi riskinin artmasına neden olabileceği düşünölmektedir (22,25,26). Ayrıca, genetik tromboz veya kardiyovasküler risk faktörlerine duyarlılık, koklear iskemi riskini daha da kötüleştirecektir (137,138). Periferik kanda nötrofil/lenfosit oranının (NLO) kardiyovasküler sistemdeki kronik inflamasyonun belirleyici markerlarından biri olmasının yanında, vasküler hastalık sonrası fonksiyonel iyileşmenin güvenilir bir indikatörü olduğu da kanıtlanmıştır. Ayrıca, bu indeksi klinik pratikte ölçmek kolaydır (27–29). Ayrıca, Trombosit/ Lenfosit oranı da (PLO), arterioskleroz ve arteriyel tromboz gibi periferik arteriyel oklüzyon hastalıkları ile yakından ilişkilidir (8). Bu nedenle, periferik NLO ve PLO'nun yükselmesi, ateroskleroz ve lokal mikroarteriyel inflamasyonun oluşumunu gösterdiği desteklenmektedir (32-36).

İnflamasyon, enfeksiyon ve doku hasarının belirteci olarak klinik değere sahip en köklü akut faz proteinlerinden biri C-reaktif proteindir (CRP). Doku hasarı sonrası ağırlıklı olarak transkripsiyonel kontrolde IL-6 tarafından hepatositler tarafından üretilir, böylece hasarın hassas bir sistemik biyolojik markerı olarak işlev görür. Yüksek CRP seviyeleri yaşa bağlı işitme bozukluğu ile ilişkilidir. CRP seviyesi enfeksiyonda tanı amaçlı ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılabilir .(173,174) Enfeksiyonun erken aşamalarında, CRP değeri aşılamanın ciddiyeti ile ilişkilidir. Albumin (Alb) negatif bir akut faz proteini olarak değeri akut olarak azalır. .(175,176) CRP / Alb değerlerinin prognostik bir faktör olarak prediktif önemi, inflamasyona bağlı çeşitli enfeksiyon ve tümör koşullarında gösterilmiştir. .(177-180)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmamız İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanarak (Karar no: 08-08-2019-332) (Ek 1), İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Ağustos 2019 – Eylül 2019 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

3.1. Çalışma Dizaynı

İdiopatik ani sensorinöral işitme kaybı tanımına (4) uygun olarak çalışmamıza Mayıs 2009 – Mayıs 2019 tarihleri arasında İKÇÜ Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları polikliniğinde tetkikleri yapıp odyometri sonuçları ile İASNİK tanısı doğrulanan, tedavisi ve takibi yapılan 1106 hastayı ve kontrol grubuna dahil edeceğimiz polikliniğe başvuran odyometri sonuçlarında bilateral normal işitmesi olan, hasta grubuyla yaş ve cinsiyet oranları benzer sağlık kontrolü için hastanemize gelen 191 gönüllü sağlıklı kişiyi retrospektif olarak dosya tarama yöntemiyle inceledik.

3.1.1. Analiz edilen veriler

Hasta ve kontrol grubundaki tüm olguların çalışmamızda analiz edilecek bilgileri: yaş, cinsiyet, KBB muayenesi ve oto nörolojik muayene bulguları, odyometri, temporal MR görüntülemeleri, başvuruda venöz kan örneklerinde yapılan hematolojik ve biyokimyasal inceleme sonuçları kaydedildi.

Odyolojik değerlendirme için tüm hasta ve kontrol grubu için saf ses işitme ölçümlerinde spesifik olarak; 250, 500, 1.000, 2.000, 4.000 ve 8.000 Hertz (Hz) frekanslarında saf ses eşiklerine bakılmıştır. Yapılan odyometre testlerindeki kemik iletim eşiği, hava iletim eşiği, saf ses ortalaması (SSO) ve konuşmayı ayırt etme skoru (SDS) parametrelerin değerleri ayrı ayrı kaydedildi. Odyolojik incelemelerin kayıtları, hasta grubunda başvuruda yapılan İASNİK tanısını destekleyen odyometre ve tedavi takibinde yapılan odyometre sonuçları; kontrol grubunda başvuruda yapılan

bilateral normal işitme olarak raporlanan odyometre test sonuçları olarak gruplandırılarak yapıldı.

Her iki grubun bireylerinden Odyolojik değerlendirmeleriyle aynı tarihte alınan venöz kan örneklerinden yapılan hematolojik ve biyokimya inceleme sonuçları kaydedildi.

Anamnez, klinik takip, epikriz dosyaları incelenerek hasta grubunda işitme azlığı şikayetinin kaçınıcı gününde tedaviye başlandığı ve baş dönmesi, kulak çınlaması gibi ek semptom varlığı veya yokluğu kaydedildi.

3.1.2. Çalışmaya dahil olma kriterleri

1. İlk başvuruda saf ton işitme testleri yapılan ve sonuçları değerlendirilerek İASNİK tanısı alan

2. Başvuruda İASNİK için tedaviye başlamadan önce kan tetkiklerinden hematolojik ve biyokimyasal inceleme sonuçları değerlendirilmiş,

3. İşitme kaybı şikayetinin başlangıcından itibaren on gün içinde başvuran,

4. Öncesinde steroid tedavisi almamış,

5. Temporal manyetik rezonans (MR) görüntülemeyle organik patolojinin olmadığı doğrulanmış,

6. İASNİK tanısıyla tarafımızca en az otuz gün tedavi ve takibi yapılmış hastalardı.

3.1.3. Çalışma dışı bırakılma kriterleri

1. Herhangi bir akut inflamasyon (travma, ekstremitte fraktür ...)

2. Aktif enfeksiyon (üst solunum yolu enfeksiyonu, pnömoni, artrit...:)

3. Diabetes mellitus

4. Hipertansiyon

5. Hiperlipidemi

6. Kardiyolojik hastalıklar (koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, aritmi...)
7. Akut veya kronik böbrek yetmezlik,
8. Kronik karaciğer hastalık (hepatit...)
9. Kronik obstrüktif akciğer hastalık
10. Romatolojik hastalık (romatoid artrit, lupus ...)
11. İnflamatuvar barsak hastalık (crohn, ülseratif kolit ...)
12. Hematolojik hastalık (anemi, talasemi, lösemi, lenfoma ...)
13. Kronik otitis media,
14. Son 3 ay içinde akut otit geçirmiş,
15. Otoskleroz,
16. Nöro-otolojik cerrahi geçmişi olma,
17. Akustik travma öykü
18. Barotravma öykü
19. Herhangi bir otolojik hastalık (meniere hastalığı...),
20. Kemo-radyoteapi tedavi geçmişi olan,
21. İmmüsupresif ilaç alan (organ transplante edilmiş hastalar, romatolojik, onkolojik hastalık tedavisi...) özelliklerine sahip hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Çalışma Grupları

Dosya taramaları sonucu verilerine ulaşılan İASNİK tanısıyla tarafımızca tedavi ve takibi yapılmış 1106 hastadan belirtilen kriterlere uyan 200 hasta çalışmaya dahil edildi (4). Hastaların 117'si (%57,5) erkek, 83' ü (%42,5) kadındı. Hastaların yaş ortalaması $48,96 \pm 14,18$ idi; hastalar 18-82 yaş aralığındaydı.

Aynı dönemde polikliniğe başvuran odyometri sonuçlarında bilateral normal işitmesi olan ve ek hastalığı olmayan, hasta grubuyla yaş ve cinsiyet oranları benzer sağlık kontrolü için hastanemize gelen 191 gönüllü sağlıklı kişilerin verileri kontrol grubu olarak analiz edilerek oluşturuldu. Kontrol grubundaki kişilerin 45 'i erkek (%22,4), 146'sı (%79,6) kadındı. Kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması 42,10±13,97 idi; kontrol grubu bireyleri 17- 75 yaş aralığındaydı.

3.2.1. Bireylere uygulanan tedavi ve takip

Tüm hastalara sistemik ve intratimpanik steroid tedavisi verilerek en az 10 gün tedavi takibi yapıldı.

Sistemik steroid tedavisi 1 mg/kg/gün (maksimum 80 mg) metilprednisolon (Prednol tablet 4-16 mg, Mustafa Nevzat İlaç Endüstrisi, İstanbul, Türkiye) 10 gün boyunca 3 günde bir 10 mg'lık kademeli doz azaltılarak oral yoldan verildi.

Intratimpanik steroid tedavisi gün aşırı üç kez uygulandı. İşlem öncesinde lokal anestetik ajan (%10'luk Lidokain) emdirilmiş pamuk dış kulak yoluna timpanik membranın üzerine denk gelecek şekilde yerleştirilip 10 dk. beklendi. Ardından timpanik membran arka-alt kadranına 2,5 cc dental enjektör ile zarın arka alt kadranından ortalama: 0,5 cc metilprednisolon (Prednol -L 40 mg liyofilize enjektabl ampul, Mustafa Nevzat İlaç Endüstrisi, İstanbul, Türkiye) transtimpanik yolla orta kulağa enjekte edildi.

Kortikosteroid tedavisi süresince hastalara proton pompa inhibitörü pantoprazol 40 mg oral (Pulcet 40 mg enterik tablet, Nobel İlaç Endüstrisi, Türkiye), tedavisi verildi.

Hastalar üçüncü gün, yedinci gün, onuncu gün, birinci ay, ikinci ayda saf ses eşikleri, SSO, SDS parametre sonuçlarını içeren kontrol odyogramlarıyla takip edildi.

3.3. Verilerin Değerlendirilmesi

Tüm hasta ve kontrol grubu için saf ses işitme ölçümlerinde spesifik olarak; 250, 500, 1.000, 2.000, 4.000 ve 8.000 Hz'de kemik iletim eşiği, hava iletim eşiği, saf ses ortalaması (SSO) ve konuşmayı ayırt etme skoru (SDS) kaydedildi. Odyoloji verileri Amerikan Kulak Cerrahisi Baş ve Boyun Cerrahisi Akademisi İşitme Komitesi'nin önerilen yöntemlerle bildirilmiştir. Hastalar takiplerinde en fazla iki ayda görülen iyileşmeye göre değerlendirildi.

Tüm İASNİK hastaları işitme kayıplarının derecesine göre;

- Hafif (26-39 dB),
- Orta (40-69 dB),
- İleri (70-89 dB) ve
- Ağır (90 dB ve üzeri) olmak üzere dört grupta sınıflandırıldı.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası odyogramda SSO sonuçları analiz edilerek, İASNİK hastalarında tedavi sonrası iyileşmenin değerlendirilmesinde Tablo 4'de yer alan Siegel 'in kriterleri kullanıldı.

Tablo 4. Siegel kriterlerine göre iyileşme düzeyleri

SINIF	TANIM
I	Tam iyileşme izlenen hastalar, İşitmedeki düzelmenin boyutuna bakılmaksızın tedavi sonrası işitme düzeyi 25 dB'den iyi olan hastalar
II	15 dB'den fazla iyileşme görülmesine rağmen normal işitme seviyesine gelmeyen ancak saf ses odyometri ortalaması 25-45 dB'den arasında olan hastalar
III	15 dB'den fazla iyileşme görülmesine rağmen saf ses odyometri ortalaması 45 dB'den daha kötü olan hastalar
IV	15 dB'den daha az iyileşme sağlanan veya hiç kazanç sağlanamayan hastalar

Siegel' in (139,140) kriterlerine göre 1. grup: Tam iyileşmiş, 2. grup: Kısmi iyileşmiş, 3. grup: Hafif iyileşmiş, 4. grup: İyileşmemiş olarak 4 grupta sınıflandırıldı.

Çalışmada olgulardan alınan kan örneklerinde yapılan bütün biyokimyasal analizler İKÇÜ Tıp Fakültesi, Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarlarında yapılmıştır. Venöz kan örneklerinde tam kan, biyokimya, CRP, (C-reaktif protein), kolesterol profili, kan şekeri ilk ziyarete kontrol ve hasta grubundaki her vakada test edildi. Nötrofil- lenfosit oranı (NLO) ve trombosit- lenfosit oranı (PLO), mutlak Nötrofil, lenfosit sayıları, trombosit, lenfosit sayıları arasında basit bir oranla hesaplandı.

CRP/Albumin, Plasma Aterojenik İndeks (PAI) ($=\log$ Trigliserid/HDL), Plazma Viskozitesi (PLV) ise PDW, PCT, MPV sonuçlarıyla değerlendirildi. Tüm örnekler yinelenen olarak çalıştırıldı ve ortalama değerler istatistiksel analiz için kullanıldı.

3. 4. İstatistiksel Analizler

Araştırma örneklemini belirlemede G power programı aracılığıyla güç analizi yapıldı. Analizde Öçal ve ark. (2018) tarafından CRP/Albümin için deney grubunda hesaplanan 0.95 ± 0.47 değerinin %20 değişim aralığında, 0.05 hata olasılığı ve %90 güç ile alınması gereken minimum hasta sayısının sağ kulak için 96, sol kulak için 96 olmak üzere 192 kişi olduğu saptandı. (118) Araştırmada nominal ve ordinal veriler frekans analiziyle, ölçüm verileri ise ortalama ve standart sapma değerleri ile tanımlandı. Fark analizlerinden önce verilerin dağılımının normal dağılıma uygunluğunun analizi için Kolmogorov Smirnov Testi yapıldı. Normal dağılıma uyan parametrelerin ikili gruplar arasındaki farkı için Bağımsız örneklem T-testi yapıldı. Normal dağılıma uymayan verilerin fark analizi için ikili gruplarda Mann Whitney U, ikiden fazla gruplarda ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bağımlı örneklem ön test son test farkında normal dağılıma uyan veriler için Eşleşmiş Örneklem T-Testi, normal dağılıma uymayan veriler için Wilcoxon Signed Rank Testi kullanıldı. Korelasyon analizinde Spearman's rho korelasyonu kullanıldı.

Verilerin diagnostik değerlerini ölçmek için ROC analizi kullanıldı. Tüm analizler %95 güven aralığında, 0.05 anlamlılık düzeyinde ve SPSS 17.0 for Windows paket programında yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen İASNİK tanılı 200 kişilik hasta grubu patolojik kulak tarafına göre sağ kulakta İASNİK tanısı olan ve sol kulakta İASNİK tanısı olan şeklinde iki grup oluşturularak verileri incelendi. Aynı dönemde başvuran odyometri sonuçlarında bilateral normal işitmesi olan 191 sağlıklı kişinin oluşturduğu kontrol grubu da hasta grubun verileriyle objektif değerlendirilmesi ve karşılaştırılması için sağ kulak ve sol kulak olarak tarafa göre randomize ikiye ayrıldı (119). Buna göre araştırmaya sağ kulak hasta grubundan 86, kontrol grubundan 93; sol kulak hasta grubundan 114, kontrol grubundan 98 hasta alındı.

4.1. Demografik Özellikler

Hasta ve kontrol gruplarının sağ ve sol kulak gruplarına göre değerlendirilen demografik parametreleri **Tablo 5**'te gösterilmektedir.

Tablo 5: Hasta ve kontrol gruplarının sağ ve sol kulak gruplarına göre bazı morfolik parametreler.

	Sağ kulak		Sol kulak	
	Hasta (n=86)	Kontrol (n =93)	Hasta (n=114)	Kontrol (n=98)
Yaş, Ortalama±SS	45.22±14.43	42.74±14.49	51.67±13.53	41.60±13.43
Cinsiyet, n (%)				
Erkek	50 (58.1)	22 (23.7)	67 (58.8)	23 (23.5)
Kadın	36 (41.9)	71 (76.3)	47 (41.2)	75 (76.5)
İlk başvuru günü, Ortalama±SS	5.43±13.29	-	3.40±1.93	-
Erken başvuru, n (%)				
<72 sa	50 (58.1)	-	68 (59.6)	-
>72 sa	36 (41.9)	-	46 (40.4)	-
Tinnutus, n (%)				
Yok	26 (30.2)	-	31 (27.2)	-
Var	60 (69.8)	-	83 (72.8)	-
Yanıt grubu, n (%)				
Tam iyileşme	21 (24.4)	-	40 (35.1)	-
Kısmi iyileşme	14 (16.3)	-	18 (15.8)	-
Az iyileşme	18 (20.9)	-	22 (19.3)	-
İyileşme yok	33 (38.4)	-	34 (29.8)	-

SS: Standart Sapma

Sağ kulağında İASNİK tanısı alan hastaların yaş ortalaması 45.22±14.43 (n:86), sağ kulak değerlendirilen kontrol grubunun yaş ortalaması ise 42.74±14.49 (n: 93) olarak bulundu (P=0.254). Sol kulağında İASNİK tanısı alan hastaların yaş ortalaması 51.67±13.53 (n:114), sol kulak kontrol grubunun ise yaş ortalaması 41.60±13.43 (n: 98) olarak bulundu (P =0.000).

Sağ kulağında İASNİK tanısı alan hastaların %58,1'i (n: 50) erkek ve %41,9'u (n: 36) kadındı. Sağ kulak için alınan kontrol grubunun %23,7'si (n: 22) erkek ve %76,3'ü (n: 71) kadındı. Sol kulağından İASNİK tanısı alan hastaların %58,8'i (n: 67), erkek ve %41,2'si (n: 47) kadındı. Sol kulak için alınan kontrol grubunun %23,5'i (n: 23) erkek ve %76,3'ü (n: 75) kadındı (p=0.000).

Sağ kulağında İASNİK tanısı alan hastaların şikâyet başlangıcından hastaneye başvuru tarihleri arasındaki sürenin ortalaması 5.43±13,29 gün; sol kulağında İASNİK tanısı alan hastaların başvuru sürelerinin ortalaması 3.40±1.93 gündü.

Sağ İASNİK tanısı alan hastaların %58,1'i (n=50) işitme kaybı şikâyetinin başlangıcından 72 saat içinde (erken) başvuru yaparken, %41,9'u (n=36) ise 72 saat sonrası (geç) başvuru yapmıştı. Sol kulağında İASNİK tanısı alan hastaların %59,6'sı (n =68) erken, %40,4'ü (n =46) geç başvuru yapmıştı (p=0.830).

Sağ İASNİK tanısı alan hastaların %69.8'inde (n=60), sol AİK tanısı alan hastaların ise %72.8'inde (n=83) tinnitus şikâyeti vardı (p=0.637).

Sağ kulağında AİK tanısı alan hastaların %24.4'ünde (n=21) tam iyileşme, %16.3'ünde (n=14) kısmi iyileşme, %20.9'unda (n=18) az iyileşme olmuş ve %38.4'ünde (n=33) iyileşme olmamıştı. Sol kulağında AİK tanısı alan hastaların %35.1'inde (n=40) tam iyileşme, %15.8'inde (n=18) kısmi iyileşme, %19.3'ünde (n=22) az iyileşme olmuş ve %29.8'inde (n=34) iyileşme olmamıştı (p=0.396) **(Tablo 6)**.

4.2. Grupların Düzeltme Oranlarının Karşılaştırılması

Tablo 6. Tedaviye yanıt verme kriterine göre hastaların demografik özelliklerinin x

	Tam iyileşme*	Kısmi iyileşme** (n=32)	Az iyileşme*** (n=40)	İyileşme yok**** (n=67)	P
Yaş,Ortalama±SS	46.67±14.53	51.41±16.24	48.60±12.68	49.97±13.86	0.479 ^a
Cinsiyet, n (%)					
Erkek	37 (60.7)	22 (68.8)	24 (60.0)	34 (50.7)	0.362 ^b
Kadın	24 (39.3)	10 (31.3)	16 (40.0)	33 (49.3)	
Erken başuru,					
<72 saat	51 (83.6)	17 (53.1)	(50.0)	30 (44.8)	
>72 saat	10 (16.4)	15 (46.9)	20 (50.0)	37 (55.2)	0.001 ^b
Taraf, n(%)					
Sağ	21 (34.4)	14 (43.8)	18 (45.0)	33 (49.3)	0.396 ^b
Sol	40 (65.6)	18 (56.3)	22 (55.0)	34 (50.7)	
Başvuru günü	2.65±1.08	4.28±5.06	4.30±4.74	5.73±14.35	0.010 ^a

a.Kruskal Wallis Testi, b. Ki-Kare Testi.

Tam iyileşme* Siegel sınıflamasına göre sınıf I (0-20 dB)

Parsiyel iyileşme** Siegel sınıflamasına göre sınıf II (15 dB'den fazla iyileşme ve son işitme<45 dB)

Minimal iyileşme*** Siegel sınıflamasına göre sınıf II (15 dB'den fazla iyileşme ve son işitme>45dB) İyileşme yok**** Siegel sınıflamasına göre sınıf IV (15 dB'den az iyileşme)

Çalışmaya dahil edilen İASNİK tanılı 200 hastanın tedaviye yanıt verme kriterine göre ayrılan grupları 61'i (%30,5) tam iyileşme (1.grup), 32'si (%16) kısmi iyileşme (2.grup), 40'ı (%20) hafif iyileşme (3.grup) gösterirken 67 (%33,5) iyileşme belirlenmemiştir (4.grup) (**Tablo 6**).

Bu dört gruptaki hastaların demografik özelliklerinden yaş, cinsiyet istatistiksel değerleri karşılaştırıldığında, tedavi etkinliğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmadığı görülmüştür ($p>0,05$). 4 grup arasında başvuru süresini ise tedavi etkinliğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturduğu görülmüştür ($p=0,001$).

Tedavi tam yanıt veren hastaların %83,6 sınıfın erken başvurduğu ve tedavi yanıt vermeyen hastaların %55,2'sinin geç başvurduğu görüldü. Çalışmamız erken başvuruya tedaviye başlamanın, literatürdeki diğer çalışma sonuçlara benzer olarak İASNİK için istatistiksel olarak anlamlı iyi prognostik faktör olduğunu gösterdi (Tablo 6). Ayrıca hastalardan işitme kaybına eşlik eden tinnitus semptomunu, sağ kulağında İASNİK tanısı alan hastaların %69,8' inde ($n=60$) sağ kulaktan, sol kulağında İASNİK tanısı alan hastaların ise %72,8 'inde ($n=83$) sol kulaktan yaşadığı belirlenmiştir. Bu sonuçla İASNİK tanılı hastaların genellikle tinnitus şikâyetiyle geldikleri; her 3 hastadan 2'sinde tinnitus semptomunun varlığı belirlenmiştir. Bu iki grup arasındaki karşılaştırmada tedavi etkinliği istatistik değerlerinin, anlamlı bir farklılık oluşturmadığı görülmüştür ($p: 0,440$) (**Tablo 6**).

Tablo 7: Hasta grubunda işitme kaybı derecesine göre iyileşme düzeylerinin dağılımı

Taraf	İşitme Grubu	Yanıt Grubu				
		Tam İyileşme	Kısmi İyileşme	Az İyileşme	İyileşme Yok	
Sol	Hafif		10 (62,5)	2 (9,1)	8 (27,6)	0.002
İşitme Grubu	Orta	1 (50,0)	5 (31,3)	14 (63,6)	13 (44,8)	
	İleri	1 (50,0)	1 (6,3)	6 (27,3)	2 (6,9)	
	Ağır				6 (20,7)	
Sağ	Hafif	1 (100,0)	5 (45,5)	1 (6,7)	3 (10,0)	0.016
İşitme Grubu	Orta		6 (54,5)	8 (53,3)	12 (40,0)	
	İleri			5 (33,3)	7 (23,3)	
	Ağır			1 (6,7)	8 (26,7)	

Sol kulağında şikayet olan ve tam iyileşme olan hastaların %50'si orta ve %50'si ileri düzeyde işitme kaybına sahipti. Sağ kulağında şikayet olanların ise %100.0'ü hafif işitme kaybına sahipti. Kısmi iyileşme olan sol kulağından şikayeti olan hastaların %62.5'i hafif, %31.3'ü orta ve %6.3'ü ileri düzeyde işitme kaybına sahipti. Sağ kulağında şikayet olanların ise %45.5'inde hafif ve %54.5'inde orta düzeyde işitme kaybı vardı. Az iyileşme olan sol kulak şikayeti olan hastaların %9.1'i hafif, %63.6'sı orta ve %27.3'ü ileri düzeyde işitme kaybına sahipti. Sağ kulağında şikayet olanların ise %6.7'sinde hafif, %53.3'ünde orta, %33.3'ünde ileri ve %6.7'sinde ağır düzeyde işitme kaybı vardı. İyileşme olmayan sol kulak hastalarının %27.6'sı hafif, %44.8'i orta, %6.9'u ileri ve %20.7'si ağır işitme kaybına sahipti. Sağ kulağında şikayet olan hastaların ise %10.0'unda hafif, %40.0'ında orta, %23.3'ünde ileri ve %26.7'sinde ağır düzeyde işitme kaybı vardı. Sağ kulak İASNİK tanısı olan ve sol kulak İASNİK tanısı olan iki hasta grubundaki işitme kaybı dereceleri ile iyileşme düzeyleri alt gruplarındaki dağılımlar arasındaki

fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sağ İASNİK p=0,016, sol İASNİK p=0,002). (Tablo 7)

Tablo 8. Hasta grubunda erken başvuruya göre iyileşme düzeylerinin dağılımı

N, (%)	Sağ kulak ^a		p ^c	Sol kulak ^b		p ^c
	Erken başvuru	Geç başvuru		Erken başvuru	Geç başvuru	
Tam iyileşme	20 (40.0)	1 (2.8)		31 (45.6)	9 (19.6)	
Kısmi iyileşme	6 (12.0)	8 (22.2)	0.001	11 (16.2)	7 (15.2)	0.025
Az iyileşme	10 (20.0)	8 (22.2)		10 (14.7)	12 (26.1)	
İyileşme yok	14 (28.0)	19 (52.8)		16 (23.5)	18 (39.1)	

a. Sağ kulak iyileşme düzeyi sonuçları; b. Sol kulak iyileşme düzeyi sonuçları; c. Ki-Kare Testi.

Tedaviye yanıt verme kriterine göre yaş, cinsiyet, erken başvuru süresi ile İASNİK tanısı alan kulak tarafının dağılımı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$). Buna rağmen İASNİK tedavisinde iyi prognostik faktör olarak değerlendirilebilen erken (≤ 72 saat) başvuru süresi bizim çalışmamızda da tedavi yanıtını Siegel kriterlerine uygun odyometrik incelemedeki SSO sonuçlarıyla değerlendirilerek oluşan 4 hasta grubunda da geç başvuran hastaların iyileşme oranının daha düşük olduğu görülmüştür ($p<0.05$). [1. Grup: Erken =51 (%83.6), Geç=10 (%16.4); 2.grup: Erken=17 (%53.1), Geç= 15 (%46.9); 3.grup: Erken=20(%50.0), Geç= 20 (50.0); 4.grup: Erken=30 (44.8), Geç= 37 (55.2)] (**Tablo 8**).

Erken başvuru (<72 saat) durumunda, sağ kulak Şikâyeti olan hastalarda tam iyileşme oranı %40 iken sol kulak Şikâyeti olan hastalarda %45,6'ydı. Geç başvuru (>72 saat) yapan sağ kulak Şikâyeti olan hastalarda tam iyileşme oranı %2,8 iken, sol kulağında Şikâyet olan ve geç başvuran hastalarda ise bu oran %19,6'ydı. Hem sağ kulak hem de sol kulak Şikâyeti olan iki hasta grubunda da erken başvuranlarda tam iyileşme oranı daha yüksek ve iyileşme olmama oranı daha düşüktü ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (sağ İASNİK p:0.001, sol İASNİK p:0.025) (**Tablo 8**).

Hastaların iyileşme oranları ile başvuru günleri arasında negatif yönde bir anlamlı korelasyon saptandı.

4.3. Grupların Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması

Sağ ve sol kulak laboratuvar parametrelerinin deney ve kontrol grupları arasındaki farkları **Tablo 9**'da gösterildi.

Tablo 9. Sağ ve sol kulak laboratuvar parametrelerinin hasta ve kontrol grupları arasındaki farkları

	Sağ kulak		P	Sol kulak		P
	Hasta (n=86)	Kontrol (n=93)		Hasta (n=114)	Kontrol (n=98)	
Hgb	14,01±1,6	13,48±1,50	0.026 ^a	13,99±1,52	13,39±1,61	0.006 ^a
Nötrofil	5,95±2,92	4,63±1,93	0.001 ^b	6,40±2,97	4,79±1,91	0.000 ^b
Lenfosit	2,00±0,89	2,30±0,76	0.007 ^b	2,17±1,08	2,29±0,80	0.055 ^b
Monosit	0,48±0,22	0,48±0,15	0.903 ^a	0,46±0,25	0,49±0,19	0.380 ^a
Platelet	255,20±6	269,46±73,	0.166 ^a	260,63±62,	268,52±56,	0.337 ^a
NLO	3,85±3,28	2,27±1,44	0.000 ^b	3,63±2,42	2,54±2,58	0.000 ^b
PLO	154,89±8	126,53±46,	0.081 ^b	150,27±90,	131,24±55,	0.335 ^b
RBC	5,29 4,88±0,52	51 4,77±0,48	0.157 ^a	01 4,84±0,48	69 4,72±0,45	0.066 ^a
MCH	28,91±2,4	28,30±2,16	0.004 ^b	29,08±2,98	28,36±2,27	0.020 ^b
MCV	85,15±8,8	85,43±8,02	0.766 ^b	86,36±5,47	86,10±5,46	0.714 ^b
RDW	14,09±1,6	14,01±1,34	0.757 ^b	14,17±1,65	13,64±1,87	0.029 ^b
PDW	16.21±2.0	16.30±1.19	0.489 ^b	16.30±1.73	18.98±28.4	0.219 ^b
PCT	0.26±0.08	0.26±0.06	0.398 ^b	0.33±0.71	0.31±0.43	0.561 ^b
MPV	9.79±1.47	9.72±1.36	0.786 ^b	9.92±1.92	10.24±2.41	0.408 ^b

a. Bağımsız örneklem T-testi, b. Mann Whitney -U Testi. HGB: Hemoglobin; NLO: nötrofil/lenfosit oranı; PLO: Platelet /lenfosit oranı; RBC: Eritrosit; MCH: hemoglobin/nötrofil; MCV: Ortalama eritrosit hacmi; RDW: Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği; PDW: Trombosit dağılım genişliği; PCT: Kandaki Trombosit Yüzdesi (Platelet Crit); MPV: Ortalama trombosit

Sağ kulağında şikâyet olan hastalarda Hb, nötrofil, monosit, NLO, PLO, RBC, MCH ve RDW değerleri sağ kulak kontrol grubuna göre daha yüksekti. Sağ kulak kontrol grubunun ise lenfosit, platelet ve MCV düzeyleri ise sağ kulağında şikâyet olan hastalardan daha yüksek düzeydeydi. Fark analizi sonuçlarına göre Hgb, nötrofil, lenfosit ve NLO düzeyleri sağ kulağında şikâyet olan ve olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık gösterdi (Hgb için p: 0.02; Nötrofil için p: 0.01; Lenfosit için p: 0.07; NLO için p: 0.000).

Sol kulağında şikâyet olan hastalarda Hgb, nötrofil, monosit, NLO, PLO, RBC, MCH, MCV ve RDW düzeyleri daha yüksekti. Sol kulak kontrol grubunda ise lenfosit ve platelet düzeyleri daha yüksekti. Fark analizi sonuçlarına göre sol kulağında şikâyet olan ve olmayan grubun Hgb, nötrofil, NLO, MCH ve RDW düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi (Hgb için p: 0,006; Nötrofil için p: 0,000; MCH için p:0,02; RDW için p: 0,029; NLO için p:0,000) (**Tablo 9**).

Sağ ve sol kulak biyokimya parametrelerinin deney ve kontrol grupları arasındaki farkları **Tablo 10**'da gösterildi.

Tablo 10. Sağ ve sol kulak biyokimya parametrelerinin hasta ve kontrol grupları

	Sağ kulak		p	Sol kulak		p
	Hasta (n=86)	Kontrol (n=93)		Hasta (n=114)	Kontrol (n=98)	
CRP	1,16±2,38	0,43±0,86	0.10 ^a	1,13±2,25	1,77±10,89	0.08 ^a
Albümin	4,70±4,13	4,09±0,39	0.00 ^a	4,22±0,32	4,13±0,99	0.00 ^a
CRP/Alb	0,28±0,54	0,11±0,23	0.07 ^a	0,27±0,56	0,24±0,96	0.15 ^a
Kan şekeri	124,98±69,98	103,34±34,53	0.00 ^a	126,73±59,87	102,72±30,96	0.00 ^a
Total kolesterol	204,91±47,37	199,59±49,21	0.569 ^b	207,46±57,58	207,34±50,61	0.991 ^b
LDL	130,56±45,12	129,26±64,20	0.435 ^a	139,25±49,58	149,80±90,32	0.953 ^a
VLDL	142,80±83,39	138,22±95,24	0.380 ^a	138,84±69,79	161,51±146,70	0.905 ^a
HDL	48,54±12,17	50,57±10,86	0.361 ^b	49,79±12,52	48,45±13,53	0.612 ^b
TG/HDL	4,42±1,29	4,13±1,39	0.261 ^b	4,40±1,35	4,64±1,42	0.397 ^b

arasındaki farkları

a. Mann Whitney U Test, b. Bağımsız Örneklem T-Test. CRP: C-reaktif protein; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; TG: Trigliserid.

Sağ kulağında şikâyet olan hastalarda CRP, albümin, CRP/albümin, kan şekeri, total kolesterol, LDL, VLDL ve TG/HDL düzeyleri daha yüksekti. Sağ kulağı sağlıklı olan kontrol grubunda ise HDL düzeyi daha yüksekti. Fark analizi sonuçlarına göre albümin ve kan şekeri sağ kulağında şikâyeti olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi (Albumin p: 0.005; Kan şekeri p:0.002).

Sol kulağında şikâyet olan hastalarda albümin, CRP/albümin, kan şekeri, total kolesterol ve HDL düzeyi daha yüksekti. Sol kulağında şikâyet olmayan hastaların ise CRP, LDL, VLDL ve TG/HDL düzeyleri daha yüksekti. Fark analizi sonuçlarına göre albümin ve kan şekeri düzeyleri sol kulağında şikâyet olan ve olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede farklıydı (Albumin p:0.003; Kan şekeri p:0.000) (Tablo 10).

Sağ hasta grubunun hemogram, biyokimya ve oranlarının iyileşme gruplarına göre farkı Tablo 11 'de verildi.

Tablo 11. Sağ kulak İASNİK tanılı hasta grubunun NLO, PLO, CRP/Albümin ve TG/HDL oranlarının iyileşme gruplarına göre farkı

	Tam iyileşme (n=21)	Kısmi iyileşme (n=14)	Az iyileşme (n=18)	İyileşme yok (n=33)	p
NLO	4.42±3.49	3.26±3.27	4.54±3.90	3.37±2.74	0.171
PLO	166.66±75.06	149.49±99.72	170.45±83.97	141.19±87.06	0.272
CRP/Albümin	0.17±0.27	0.08±0.08	0.24±0.34	0.44±0.77	0.015
TG/HDL	4.22±1.01	4.73±1.44	4.60±1.10	4.29±1.48	0.654
Hgb	13,99±1,66	14,61±1,34	14,04±1,71	13,76±1,78	0.435
Nötrofil	6,39±2,70	5,36±2,65	6,13±4,05	5,83±2,49	0.484
Lenfosit	1,80±0,73	2,26±1,02	1,66±0,62	2,21±0,99	0.135
Monosit	0,46±0,25	0,47±0,22	0,45±0,17	0,50±0,23	0.886
Platelet	257,52±63,67	264,14±63,45	247,56±84,59	254,09±47,43	0.584
RBC	4,89±0,49	5,03±0,43	4,84±0,58	4,83±0,53	0.603
MCH	28,58±2,38	29,38±1,62	29,53±1,94	28,58±2,87	0.809
MCV	84,85±5,59	87,06±4,75	83,48±14,54	85,44±8,09	0.795
RDW	14,44±2,18	13,87±1,61	13,92±1,28	14,04±1,54	0.769
PDW	16,49±1,62	15,74±3,01	16,20±2,20	16,25±1,74	0.881
PCT	0,24±0,04	0,26±0,08	0,25±0,09	0,27±0,08	0.616
MPV	9,38±1,26	9,75±1,73	9,89±1,66	9,99±1,37	0.349
CRP	0,74±1,24	0,35±0,33	0,90±1,37	1,91±3,47	0.025
Albümin	6,07±8,24	4,41±0,28	4,26±0,31	4,18±0,29	0.166
Kan şekeri	128,73±45,35	127,67±56,96	149,00±131,91	110,11±29,10	0.526
Total kolerterol	211,82±50,27	210,40±43,28	212,00±42,99	195,41±51,17	0.366
LDL	128,00±36,63	125,50±32,74	134,64±43,14	132,23±56,20	0.885
VLDL	154,45±110,49	172,60±103,50	129,18±50,94	130,23±71,78	0.743
HDL	50,25±11,83	47,40±15,25	47,36±9,88	48,71±12,61	0.825

HGB: Hemoglobin; NLO: nötrofil/lenfosit oranı; PLO: platelet/lenfosit oranı; RBC: Eritrosit; MCH: hemoglobin/nötrofil; MCV: Ortalama eritrosit hacmi; RDW: Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği; PDW: Trombosit dağılım genişliği; PCT: Prokalsitonin; MPV: Ortalama trombosit hacmi; CRP: C-reaktif protein; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; TG: Trigliserid.

Sağ hasta grubunun CRP dışındaki tüm değerleri iyileşme grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$). Ancak CRP/Albümin oranı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılaşmaktaydı ($p=0.015$).

Sol hasta grubunun hemogram, biyokimya ve oranlarının iyileşme gruplarına göre farkı **Tablo 12** 'de verildi.

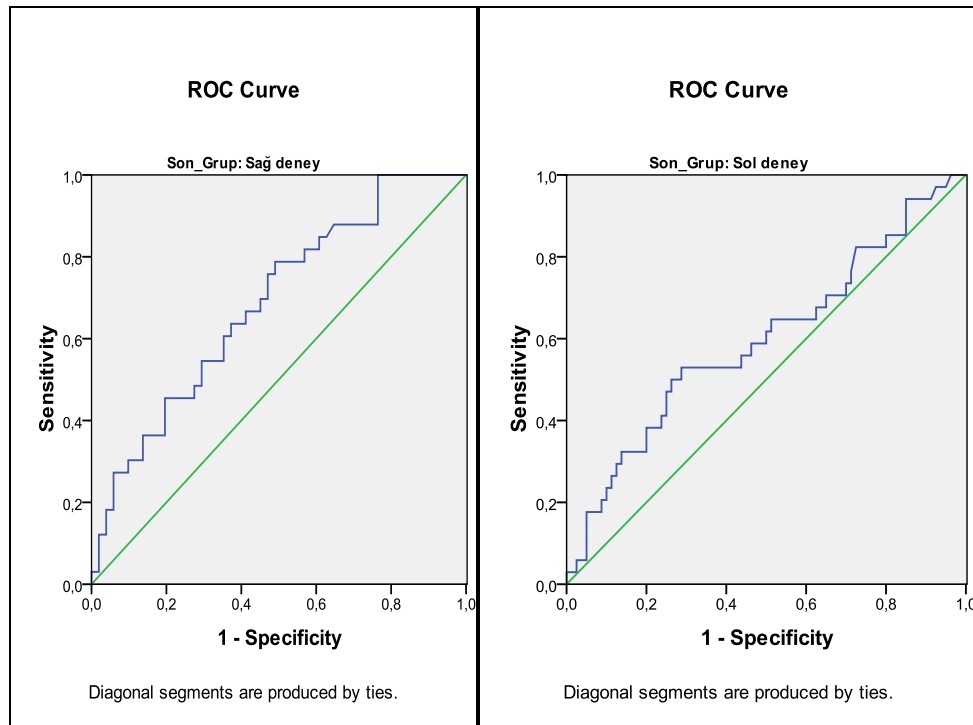
Tablo 12. Sol hasta grubunun NLO, PLO, CRP/Albümin ve TG/HDL oranlarının iyileşme gruplarına göre farkı

	Tam iyileşme (n=40)	Kısmi iyileşme (n=18)	Az iyileşme (n=22)	İyileşme yok ^a (n=34)	p ^a
NLO	3.37±2.37	3.62±2.10	3.82±2.68	3.81±2.55	0.171
PLO	142.05±82.84	131.84±70.76	169.98±129.97	156.93±75.71	0.272
CRP/Albümin	0.17±0.25	0.10±0.10	0.40±0.68	0.40±0.80	0.015
TG/HDL	4.15±1.06	3.71±1.50	4.43±1.30	5.01±1.48	0.654
Hgb	14,01±1,25	14,64±1,03	13,96±1,59	13,63±1,89	0.124
Nötrofil	6,18±2,74	7,11±2,61	6,39±3,59	6,28±3,07	0.505
Lenfosit	2,19±0,93	2,55±1,63	1,92±0,67	2,09±1,08	0.635
Monosit	0,46±0,25	0,53±0,28	0,45±0,24	0,43±0,23	0.410
Platelet	254,33±55,89	255,50±49,42	262,82±73,63	269,35±68,88	0.794
RBC	4,88±0,49	4,91±0,51	4,87±0,49	4,74±0,47	0.518
MCH	29,12±2,98	30,34±2,03	28,45±3,89	28,76±2,65	0.146
MCV	86,13±5,78	88,92±3,59	85,56±5,65	85,81±5,62	0.152
RDW	14,56±2,00	13,71±0,88	14,28±1,55	13,89±1,52	0.116
PDW	16,49±1,74	15,69±2,12	16,70±1,64	16,11±1,54	0.684
PCT	0,27±0,07	0,26±0,07	0,26±0,07	0,47±1,28	0.913
MPV	10,19±1,71	9,88±1,26	10,20±2,08	9,44±2,27	0.801
CRP	0,74±1,10	0,44±0,43	1,71±3,05	1,59±3,00	0.021
Albümin	4,34±0,28	4,21±0,28	4,22±0,36	4,11±0,33	0.020
Kan şekeri	117,76±40,85	124,00±42,12	145,60±98,65	125,45±50,98	0.906
Total kolesterol	196,89±64,15	187,50±36,63	206,92±43,47	230,44±64,53	0.382
LDL	144,05±56,02	110,13±31,54	127,77±39,84	158,67±50,44	0.174
VLDL	128,16±65,75	101,50±56,69	155,62±42,85	156,56±90,74	0.105
HDL	50,17±10,56	55,13±18,32	48,77±11,36	47,65±12,50	0.736

a. HGB: Hemoglobin; NLO: nötrofil/lenfosit oranı; PLO: platelet/lenfosit oranı; RBC: Eritrosit; MCH: hemoglobin/nötrofil; MCV: Ortalama eritrosit hacmi; RDW: Kırmızı kan hücresi dağılım genişliği; PDW: Trombosit dağılım genişliği; PCT: Platelet count; MPV: Ortalama trombosit hacmi; CRP: C-reaktif protein; LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein; VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein; TG: Trigliserid.

Sol hasta grubunun CRP ve albumin dışındaki tüm parametreleri iyileşme grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$). Ancak CRP/Albumin oranı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılaşmaktaydı (Albumin $p=0,02$; CRP $p=0,021$; CRP/Albumin için $p=0,015$ (Tablo 12).

Sağ ve sol hasta gruplarının anlamlı çıkan CRP/Albumin oranının tanısal değeri için yapılan ROC analizi sonuçları aşağıda verilmiştir.



Şekil 3. Sağ ve sol hasta gruplarının anlamlı çıkan CRP/Albumin oranının tanısal değeri için yapılan ROC analizi sonuçları

Sağ hasta grubu için CRP/albumin değerinin tam iyileşmede tanısal gücü %68,5 olup, istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). CRP/Albumin düzeyinin 0.0494 olduğu durumda sensitivite %78,8 ve spesivite %51,0 olarak bulundu.

Sol hasta grubu için CRP/albumin değerinin tam iyileşmede tanısal gücü %59,6 olup, istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).

4.4. Grupların Odyometri Sonuçlarının Karşılaştırılması

Sağ ve sol kulak tedavi öncesi odyoloji parametrelerinin hasta ve kontrol grupları arasındaki farkları Tablo 13’de gösterildi.

Tablo 13. Sağ ve sol kulak tedavi öncesi odyoloji parametrelerinin hasta ve kontrol grupları arasındaki farkları

	Sağ kulak		p ^a	Sol kulak		p ^a
	Hasta (n=86)	Kontrol (n=93)		Hasta (n=114)	Kontrol (n=98)	
Kemik	48.78±20.35	4.34±4.28	0.000	46.15±20.13	4.03±3.50	0.000
SSO	63.39±30.81	8.57±3.96	0.000	58.45±27.32	8.53±3.28	0.000
SDS	58.77±34.79	96.77±3.92	0.000	66.75±28.28	96.89±4.15	0.000

a. Mann Whitney U Test.

Tedavi öncesi sağ kulağında şikâyet olan hastaların kemik ve SSO düzeyleri sağ kulağı sağlam olanlara göre daha yüksekken, SDS düzeyleri ise daha düşüktü ve tüm farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Tedavi öncesi sol kulağında şikâyet olanların da yine kemik ve SSO ortalamaları sol kulağında şikâyet olmayanlara göre daha yüksek, SDS düzeyi ise daha düşüktü ve tüm farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Sağ ve sol kulak hasta gruplarının odyolojik değerlerinin ön test son test sonuçları **Tablo 14**’de gösterildi.

Tablo 14. Sağ ve sol kulak hasta gruplarının odyolojik değerlerinin ön test son test sonuçları

	Sağ kulak hasta (n=86)		p ^a	Sol kulak hasta (n=114)		p ^a
	Önce	Sonra		Önce	Sonra	
Sol kemik	15.35±16.02	12.88±14.70	0.001	46.15±20.13	30.51±22.38	0.000
Sol SSO	22.81±23.98	19.89±22.42	0.002	58.45±27.32	38.28±26.16	0.000
Sol SDS	90.14±20.47	92.05±18.55	0.009	66.75±28.28	79.74±24.84	0.000
Sağ kemik	48.78±20.35	36.17±22.82	0.000	17.98±18.59	14.85±17.58	0.000
Sağ SSO	63.39±30.81	45.26±31.00	0.000	24.74±25.13	22.27±24.48	0.002
Sağ SDS	58.76±34.79	74.92±28.89	0.000	88.91±20.19	90.31±19.37	0.008

a. Wilcoxon Signed Rank Test.

Tablo 14'teki verilere göre sağ kulağında şikâyet olan hastaların sağ ve sol kemik ile SSO düzeylerinde düşüş, sağ ve sol SDS düzeylerinde artış gözlemlendi. Bu değişimler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Sağ kulağında şikâyet olanlarda, sağ kulağın odyolojik değerlerinde iyileşme daha yüksekti. Sol kulağında şikâyet olan hastaların da benzer şekilde sağ ve sol kemik ile SSO düzeylerinde düşüş, sağ ve sol SDS düzeylerinde artış gözlemlendi. Bu değişimler istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Sol kulak şikâyeti olanlarda tedavi sonrası sol kulakta odyolojik iyileşme daha yüksekti.

Sağ ve sol kulak hasta ve kontrol gruplarının iyileşme düzeylerine göre SSO parametre değerlerinin değişimi **Tablo 15**'te verildi.

Tablo 15. Hastaların iyileşme düzeylerine göre oluşan 4 grubun sağ ve sol kulaklarında ölçülen SSO parametre değerlerinin değişimi

	Sağ kulak ^a		p ^c	Sol kulak ^b		p ^c
	Önce	Sonra		Önce	Sonra	
Tam iyileşme	49.30±25.86	13.16±7.76	0.000	47.24±20.74	17.14±12.53	0.000
Kısmi iyileşme	61.66±24.88	33.96±10.88	0.000	61.49±21.27	36.99±13.98	0.000
Az iyileşme	74.85±36.05	54.68±24.36	0.000	79.53±24.68	57.64±16.48	0.000
İyileşme yok	66.85±30.72	65.32±30.91	0.007	56.37±31.13	51.32±30.29	0.003

a. Sağ kulak SSO verileri ön test-son test sonuçları; b. Sol kulak SSO verileri ön test-son test sonuçları; c. Wilcoxon Signed Rank Testi.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada İdiopatik Ani Sensörinöral İşitme Kaybı hastalarını iyileşme beklentisi için bilgilendirme ve gelecekteki tedaviyi planlamada prognostik faktörlere dahil edebileceğimiz geçerli kantitatif parametreler belirlenmesi amaçlandı.

Bu temelde araştırmalarımızı İASNİK hastalarının tedavi öncesi kanda değerlendirilen inflamatuvar süreçle miktarı değişen biyobelirteçlerden Nötrofil, Lenfosit, CRP, Albumin, NLO, PLO, CRP/Albumin ve alt gruplarının hastalıkla ilişkisini belirleyerek ve prognostik öngörüsündeki uygunluğu ve geçerliliğini sorgulamak ana hedefimizdi.

Sonuçlarımızda yapılan fark analizinde hasta grubunun ortalama nötrofil, NLO, Hb, albümin ve kan şekeri düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derece yüksekti. (Sağ kulak Hb $p=0.02$; Nötrofil $p=0.01$; NLO $p=0.000$). (Sol kulak, Hb $p=0.006$; Nötrofil $p=0.00$; NLO $p=0.000$) (**Tablo 9**).

Hastaların iyileşme alt grupları (Siegel evre I, II, III, IV) arasında ise ortalama CRP ve CRP/Albumin değerlerinin, grubun tedaviye yanıtı düştükçe istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı izlendi. (Sağ- sol İASNİK Ort. CRP/Albumin $p=0.15$; İASNİK sağ CRP $p=0.025$, sol CRP $p=0.021$) (**Tablo 11, 12**). Bulgularımızla İASNİK kaybının prognostik tablosunu, daha gerçekçi ve ulaşılabilir parametrelerin de değerlendirilebileceği sonucuyla geliştirdik.

İdiopatik ani sensorinöral işitme kaybının tanımlandığı ilk tarihten günümüze kadar etiyopatogenezi için çeşitli teoriler öne sürülmüş ama hiçbiri kesin kanıtlanamamıştır. Çok sayıda sebeple ilişkilendirilen bu hastalıkta, tedavi hedefinin belirsizliği düşünüldüğünde, çoğunlukla uygulanan medikal ya da girişimsel protokoller bazı hastaların iyileşmesinde uygun ve yeterli olmayabilir. Bu nedenle, hangi hastada tedavi ve takibin gerektiği; hangi tedavi seçeneğinin ne şekilde, dozda işitmede en iyi geri kazanımı sağlayabileceği belirlemek için en yaygın kabul gören prognostik faktörler: Başlangıç işitme kaybının şiddeti, vertigo, kulak çınlaması varlığı, odyogram şekli, diğer kulağın işitme seviyesi ve tedaviye başlama süresi,

hastanın yaşı, geçirilmiş işitme kaybı öyküsü, diyabet ve hipertansiyon gibi eşlik eden diğer hastalıklar olarak bulunmuştur (2,3,141,38,142,143,144,145).

Bizim çalışmamızda verilerimizin yeterliliği ve uygunluğu doğrultusunda bu prognostik göstergelerin çoğunluğunun incelenmesini içerdi. İnceleme sonuçlarını asıl amacımız olan inflamatuvar biyobelirteçlerin İASNİK'ndaki prognostik değeri için yaptığımız analizlerle karşılaştırdık.

Araştırmamızdaki hastaların %58,5' i (n: 117) erkek, %41,5' i (n: 83) kadındı. Yaş ortalaması erkeklerin 48.89 ± 2.49 , kadınların 48.95 ± 3.34 olarak bulundu. Literatürde, yaşın prognostik önemi açısından herhangi bir ortak kanaat yoktur (152). Megighian ve ark., işitme kaybının insidansının 30 ile 60 yaş aralığındaki hastalarda en yüksek oranda görüldüğünü ve yaşın prognostik bir faktör olduğunu belirtmişlerdir (58, 145-147). Son kümülatif çalışmalar sonucu 7500 hastada ortalama etkilenme yaşı 43-53, erkek ve bayan oranı da eşit olarak tespit edildiğini bildirmişlerdir (3,145). Yine, Shaia ve Sheehy 1220 vakalık geniş serilerinde cinsiyet dağılımının eşit olduğunu bildirmişlerdir (145). Bizim çalışmamızda da genel olarak yaş oranları ve cinsiyet dağılımı literatürle uyumluydu. Bulgularımızda yaş ve cinsiyet faktörleri, prognostik etkileri açısından hasta iyileşme grupları arasında karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel bir ilişki bulunmadı (Ort. yaş $p=0.479$, cinsiyet $p=0.362$) (**Tablo 6**). Ayrıca çalışmada hastaların iyileşme alt gruplarının demografik özelliklerinde tedavi sonuçlarını değiştirebilecek anlamlı istatistiksel farklılık olmadığının belirlenmesi, incelediğimiz diğer prognostik parametrelerin etkilenmeden değerlendirilmesi açısından çalışmamızın daha objektif olmasını sağladı ($P=0.396$) (**Tablo 6**).

Hastalığın başka tedavi yanıt göstergelerinden tedaviye başlama süresi konusunda kesin bir kabul olmasa dahi genel kanaat tedaviye erken başlanmasının iyileşme oranını arttıracakını desteklemektedir (149). Genellikle bir hafta içinde başlaması gerektiği; bir ay sonra hasarın kalıcı olup, tedavinin büyük ihtimalle faydası olmayacağı düşünülmektedir (156). Shaia ve Sheehy, hastaların işitme kaybının ilk yedi gününde tedavi edilenlerin %75'inde tam, orta veya hafif iyileşme olduğunu; şikâyet sonrası 1 hafta ile 1 ayda tedavi verilenlerde iyileşme oranının % 53'e düştüğünü bildirmiştir (145). Moskowitz ve ark. ilk bir hafta içindeki tedavide 58

tam, orta veya hafif iyileşmenin %56 oranında, sonraki günlerde %27 olduğunu ve ilk üç günde tedavi alan hastaların %68'inde iyileşme bildirmişlerdir (150, 152). Çalışmamızda, işitme kaybı başlangıcından sonraki on gün içinde başvuran hastalar değerlendirildi; Bunlardan 118'i (%59) ilk üç günde (erken başvuru) başvurmuştu; bu grupta tam, orta, hafif olarak tedaviye yanıt veren hastaların iyileşme oranı %74,5'idi (n=88); geç başvuru (4-10 gün) hasta grubunda iyileşme oranı %54,87'idi (n=45). Ayrıca hastaların iyileşme grupları arasında da başvuru süresinin, tedavi etkinliğinde istatistiksel anlamlı farklılık oluşturduğu görülmüştür (p=0.001) (**Tablo 7**). Tedaviye tam yanıt veren hastaların %83,6'sının (n=51) erken başvurduğu ve tedaviye yanıt vermeyenlerin ise %55,2'sinin (n=37) geç başvurduğu görüldü (**Tablo 8**). Hastaların iyileşme oranları ile başvuru günleri arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon saptandı. Bulgularımız erken tedavinin, literatürdeki diğer çalışmaların sonuçlarıyla tutarlı olarak İASNİK'nın iyi bir prognostik faktörü olduğunu destekledi ve tedaviye erken başlamanın önemini bir kez daha vurgulamaktadır.

Hastaların tedaviye yanıt gruplarında yaş, cinsiyet, erken başvuru süresi ile hasta kulak tarafının dağılımı anlamlı istatistiksel farklılık göstermedi (p>0.05). Erken başvuruda, sağ İASNİK hastalarında tam iyileşme oranı %40 iken, sol İASNİK hastalarında %45,6 idi. Geç başvuranlarda sağ İASNİK hastalarında tam iyileşme oranı %2,8 iken, sol İASNİK ve geç başvuran hastalarda ise bu oran %19,6 idi. Hem sağ hem de sol kulak İASNİK tanılı iki hasta grubunda erken tedavi başlananlarda tam iyileşme oranı daha yüksek ve iyileşmeme oranı daha düşüktü ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (sağ İASNİK p=0.001, sol İASNİK p=0.025) (**Tablo 8**).

Prognozu etkileyen önemli faktörlerden biri başlangıçtaki işitme düzeyinin derecesidir. Negatif prognostik göstergelerdendir ve ne kadar derinse işitmenin düzelmesi o oranda az beklenir (6,153). 90 dB ve üzeri kayıpların genellikle tedaviye rağmen bile iyileşmeyeceği kabul edilir (6). Bizim sonuçlarımızda da sağ İASNİK ve sol İASNİK tanısı olan iki hasta grubunun da işitme kaybı dereceleri ile iyileşme düzeyleri alt gruplarındaki dağılımlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sağ İASNİK p=0,016, sol İASNİK p=0,002) (**Tablo 7**).

Eşlik eden vestibüler semptomlardan vertigonun prognozu olumsuz etkilediği yönünde görüşler varken (56,74) tinnitusun hastaların %75'inde işitme kaybına eşlik ettiği ve prognozu iyi etkilediği belirtilmektedir (49). Tinnitusun hasarlanmış işitme sistemindeki hücrelerin tamir sürecine bağlı olarak ortaya çıkan bir ses olabileceği öne sürülmüştür. Hikita ve ark. (148) tinnitusun İASNİK'nda zayıf prognostik bir faktör olmadığını savundukları çalışmalarında sık tinnitus görülen grup nadir tinnitus görülen grupla kıyaslandığında işitmedeki iyileşme oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bizim bulgularımızda, 143 (%71,5) hastamızda tinnitus mevcuttu. Bu sonuçla İASNİK'nda her 3 hastadan 2'sinde tinnitus semptomunun varlığı saptandı ve literatürdeki oranlarla uyumluydu. Tinnitus varlığının prognostik değeri için iyileşme grupları arası yapılan karşılaştırılmada istatistik olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür (p=0,440). Buna rağmen, tinnitusu olan hastaların %32,2 'si (n=46) tedaviye yanıt vermeyen gruptaydı. Çalışmamız tinnitus pozitif hastalarımızın yarısından fazlasında iyileşme saptayarak tinnitusun prognozda olumlu etkisini destekledi.

Son zamanlarda İASNİK hastalarının kanda yapılan hematolojik ve biyokimyasal inceleme sonuçları ve bu sonuçlarla hesaplanan hematolojik indekslerinin prognostik etkisinin araştırıldığı ve düşük NLO, PLO ve RDW gibi belirteçlerin İASNİK'in iyi prognozu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (61,140,141,155). Kan testlerindeki hematolojik indekslerin, prognostik göstergeler olarak değerlendirilmesi yaygın şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle kardiyovasküler hastalıklarda kronik inflamasyonun belirteçlerinden olduğu kanıtlanan Nötrofil/Lökosit oranı (NLO) değeri, vasküler hastalıktan sonra fonksiyonel iyileşmenin de güvenilir bir göstergesi olarak belirtilmiştir. Ayrıca, bu indeksi klinik pratikte ölçmek kolaydır (165–167). Trombosit/ Lenfosit oranı (PLO), arterioskleroz ve arteriyel tromboz gibi periferik arteriyel oklüzyon hastalıkları ile yakından ilişkili olduğu belirtilmiştir (157) Periferik NLO ve PLO' nun yükselmesi, ateroskleroz ve lokal mikroarteriyel inflamasyonun oluşumunu gösterdiği desteklenmektedir (168-172). İASNİK etiolojisinin araştırmalarında da kronik inflamasyona odaklanılmıştır. Kronik inflamasyon sonuçlarıyla İASNİK patogenezinde tromboz hipotezi sorgulanmıştır (154). Bakterilerin veya virüsün oluşturduğu kronik inflamasyonun, mikrovasküler hasara, vasküler endotel

disfonksiyonuna ve ateroskleroza neden olabileceği, koklear iskemi riskinde artmaya sebep olabileceği düşünülmektedir (2, 137, 155). Ayrıca, genetik tromboz veya kardiyovasküler risk faktörlerine duyarlılığın, koklear iskemi riskini daha da kötüleştirme ihtimali belirtilmiştir (159,161,162). Svraçiç ve ark. İASNİK hastalarında yüksek düzeyde nötrofil, yüksek duyarlılıkta C reaktif protein (hsCRP) ve tümör nekroz faktörü (TNF) ile şiddetli işitme kaybı ve kötü prognoz ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (160). Bazı araştırmalar koklear hasarı ve değişken faktörler arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir (10,142). Nötrofil sayımı, lenfosit sayımı, NLO ve PLO, inflamasyonun kontrolünde önemli rol oynamaktadır (18).

Bu çalışmamızda da esas amacımız İASNİK tanılı olguların tedavi öncesi yapılan kan tetkiklerindeki inflamatuvar biyobelirteçlerin, İdiopatik Ani Sensörinöral İşitme Kaybı açısından prognostik değerini belirlemektir. Değerlendirdiğimiz biyobelirteçlerin yapılan fark analizinde hasta grubunun ortalama Nötrofil, NLO, Hb, Albümin ve Kan şekeri düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek bulundu. (Sağ kulak Hb p=0.02; Nötrofil p=0.01; NLO p=0.000; MCH p=0.004), (Sol kulak, Hb p=0.006; Nötrofil p=0.00; NLO p=0.000; MCH p=0.02) (**Tablo 9**).

Hastaların iyileşme alt grupları (Siegel evre I, II, III, IV) arasında ise ortalama CRP ve CRP/Albümin değerlerinin, grubun tedaviye yanıtı düştükçe istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı izlendi. (Sağ- sol İASNİK Ort. CRP/Albümin p=0.15; İASNİK sağ CRP p=0.025, sol CRP p=0.021) (**Tablo 11, 12**). Buna göre, prognostik değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunan tedavi başlamadan değerlendirilen ort. CRP ve ort. CRP/Albümin sonuçları: Tedaviye tam yanıt veren hasta grubunda en düşük değerde; Tedaviye yanıtı olmayan hasta grubunda en yüksek değerde olduğu bulundu.

Prognostik öngöründe anlamlı çıkan CRP/albumin değerinin sağ hasta grubu için tam iyileşmede tanısal gücü %68,5 olup, istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05). CRP/Albümin düzeyinin 0.0494 olduğu durumda sensitivite %78,8 ve spesivite %51,0 olarak bulundu. Sol hasta grubu için CRP/albumin tam iyileşmede tanısal gücü %59,6 olup, istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0.05) (Şekil 3). Sonuçlarımızla İASNİK kaybının prognoz tablosunu, gerçekçi, ölçülebilir ve ulaşılabilir parametreler olarak CRP ve CRP/Albümin sonuçlarının değerlendirmesini

önererek geliştirdik. Çalışmamızda hem sağ kulak hem sol kulak İASNİK tanılı hastaların tedavi öncesi kan sonuçları ve kontrol (sağ-sol) grupların sonuçlarıyla karşılaştırıldığında:

- Lenfosit ve Trombosit sonuçları her iki tarafın (sağ-sol) hasta grubunda, kontrol grubu sonuçlarından daha düşük değerdeydi, ama istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (**Tablo 9**).
- İASNİK tanılı (Sağ ve sol) her iki hasta grubunun ortalama Hb, nötrofil, monosit, NLO, PLO, RBC, MCH, MCV ve RDW değerlerinin sonuçları kontrol grupları sonuçlarından yüksekti. Bu değerlerden Hb (Sağ p=0.02; Sol p=0.006), NLO (sağ-sol p=0.000) ve nötrofil (sağ p=0.01; sol p=0.00), MCH (Sağ p=0.004; Sol p=0.02) sayısı hastaların sonuçlarında kontrol grupları sonuçlarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (**Tablo 9**). Hastaların ortalama NLO değeri 3,74±2,85, kontrol grubunun bulunan 2,40±2,11 değerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.
- Hastaların iyileşme grupları arasında hematolojik kan sonuçları karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel değışiklik gözlenmemiştir (sağ-sol NLO p=0.171, PLO p=0.272; Nötrofil sağ p=0.505, sol p=0.484; Hb sağ p=0.435, sol p=0.124) (**Tablo 11,12**).
- Biyokimya sonuçlarında (Sağ ve sol) her iki hasta grubunun ortalama CRP, albümin, CRP/albümin, kan şekeri, total kolesterol sonuçları kontrol grupları sonuçlarından yüksekti. Bu değerlerden Albümin (Sağ p=0.05; Sol p=0.003), kan şekeri (sağ p=0.002; sol p=0,000) hastaların sonuçlarında kontrol grupları sonuçlarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Ortalama kan şekeri, hasta gruplarında sağ İASNİK olanlarda 124,98±69,9, sol İASNİK olanlarda 126,73±59,87 kontrol sağ grupta 103,34±34,53, sol grupta 102,72±30,96 değerlerine göre istatistiksel anlamda daha yüksek bulundu (**Tablo 10**).
- Diğer kan sonuçlarında; sol İASNİK hastalarının RDW (p=0,029), CRP (p=0,08) değerleri, sol kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı derece yüksekti. Sağ İASNİK hastalarının Lenfosit (p=0,007), CRP/Albümin (p=0,07) değerleri,

sağ kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı derece yüksek olduğu bulundu (**Tablo 10**).

- Lipid profilinde değerlendirilen parametrelerden total kolesterol, LDL, VLDL, HDL ve literatürde İASNİK ile anlamlı ilişkisi olduğu bildirilen çalışmaların bulunduğu Aterojenik indeks (TG/HDL) (hasta-kontrol sağ $p=0.261$; sol $p=0.397$) değerleri için hem hasta-kontrol grupları hem de hastaların iyileşme grupları arasında yapılan karşılaştırmalı analizlerde istatistiksel olarak anlamlı hiçbir bulgu izlenmedi.

İlginç olarak hastaların patolojik tarafa göre değerlendirildikleri gruplarında sağ kulağında şikâyet olan hastalarda LDL, VLDL ve TG/HDL düzeyleri kontrol grubundan daha yüksekti. Sol kulağında şikâyet olan hastaların ise CRP, LDL, VLDL ve TG/HDL düzeyleri kontrol grubundan daha düşüktü. Sonuçların istatistiksel analiz anlamlı değildi (**Tablo 10**).

Hasta ve kontrol gruplarında kan sonuçları arasında yapılan karşılaştırmaların analizinde NLO sonuçları her iki (sağ-sol kulak) hasta ve kontrol grupları arasındaki yapılan fark analizinde hasta grubun ortalama NLO değerlerinin kontrol grubundakinden istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. Bununla birlikte, diğer tam kan testinin hematolojik indeksleri de çalışmamıza göre İASNİK prognozu ile anlamlı ilişki göstermedi. Seo ve ark. (3,4) İASNİK tanılı hasta ve kontrol grubunu içeren çalışmasında tedavi öncesi İASNİK hastalarının nötrofil sayısı, lenfosit sayıları, ve NLO değerinin kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek, hastalar arası tedaviye yanıt veren grubun NLO değeri tedaviye yanıt grubun NLO değerinden anlamlı derecede yüksek bulunduğu belirtilmiş. Bu sonuç NLO'nun bir İASNİK öngörüsü olarak kullanılabileceğini; bu nedenle, tedavide, sistemik ya da lokal olarak kullanılan glukokortikoid, bir antienflamatuar etki uygular ve labirentin arterini içeren mikrovasküler lokal enflamatuar reaksiyonu azaltır. Masuda (24), anormal derecede yüksek bir nötrofil sayımının, İASNİK tanılı hastalarda psikolojik ve fiziksel stresten kaynaklanabileceğini belirtmiştir Bununla birlikte, tam kan testlerinin sonuçları ile hasta sonuçları arasındaki prognostik ve prediktif ilişkiler İASNİK 'de kötü araştırılmaya devam etmiştir.

Çalışmamızda, literatürdeki benzer hipotezler için yapılan çalışmalar arasında bazı değişkenlikler tespit edildi, takip, yaş, tedavi, örneklem büyüklüğü, yetersiz istatistiksel güç ve çalışma kalitesi gibi. NLO, PLO ile AİK prognozu arasındaki ilişkinin, yüksek kaliteli çalışma alt gruplarında ve uzun takip süresinde (3 ay) anlamlı olmadığını bulduk. PLO, 1 aylık takip ve küçük örneklem büyüklüğündeki alt gruplarda SSNHL'nin klinik sonucu ile ilişkili değildi. Bu belirteçlerin ve İASNİK arası ilişkiden sorumlu olabilecek biyolojik mekanizmalar iyi açıklanmamıştır.

2019 AAO-HNSF Ani işitme Kaybı Klinik rehberi, klinisyenlere İASNİK tanılı hastalarda rutin laboratuvar testleri önermemektedir. Amaç hastalığın yönetimi, bakımını iyileştirmeyen laboratuvar testleri ASNİK'li hastalarda hem maliyetler hem de yanlış-pozitif sonuçlarla ilgili olası zararlar; sonuçlar oluşturduğu ve seçilmiş hastalarda eğer öykü, inceleme uygunsu belirli bir laboratuvar testinin faydalı olabileceğini, işitme kaybının belirli bir potansiyel nedenini belirlemek için yapılabileceği belirtilmektedir. Ayrıca İASNİK hastalarda rutin laboratuvar testleri destekleyecek kanıt olmadığı ve kullanımının gözlem ve vaka kontrol çalışmaları ile sınırlandırıldığı belirtilmektedir (151).

Tedaviye yanıt verme kriterine göre ayrılan 4 hasta grubu arasında İASNİK tanısı alan kulak tarafının dağılımı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p=0.396$) (**Tablo 6**).

Literatür araştırdığımız kadarıyla İASNİK hastalığında kan sonuçlarının prognostik değerlerinin incelendiği benzer çalışmalar arasında; dahil edilme ve dışlanma kriterlerin geniş ve seçici belirlendiği örneklem sayısı en yüksek ve kan sonuçlarında çok sayıda parametreyi detaylandırarak, hasta iyileşme grupları ve hasta-kontrol grupların karşılaştırmalı değerlendirilmesinin patolojik taraf için ayrılarak yapıldığı analizleri ve sonuçları içererek yapılan ilk çalışmayız.

Çalışmamızda bazı sınırlamalar vardı. İlki geriye dönük incelenen vaka dosyalarında sosyokültürel durumları ,tıbbi özgeçmişlerine ait bilgileri ve farkındalıkları farklı olan hastaların alınan anamnezdeki şikayetin başlama tarihi , klinik şekli (tinnitus, baş dönmesi), geçirilmiş hastalık (işitme kaybı, psikolojik hastalıklar, meniere atağı, viral enfeksiyon, konjenital hastalıklar, genetik, çocukluk dönemi hastalıkları), travma (başvurmadığı travma, akustik travma, barotravma), ilaç

kullanımı (analjezik, antidepresif, antibiyotik), öncesinde yapılmış tıbbi tetkikler (daha önce yapılmış odyometri, görüntüleme) idiyopatik ani sensörinöral işitme kaybı tanısını ayırıcı tanılardan ayırımında subjektif bir değerlendirme oluşturmuştur. Ancak, bu kısıtlılığı hastane arşiv kayıtlarımızda çalışmaya aldığımız hastaların çoğunluğunun önceki başvuru periyotlarına kayıtlardan ulaşılması hastaların tanısında önyargılı değerlendirme şansını azaltmıştır. İkinci neden çalışmanın sadece Türk ırkı üzerinde yapılmasıdır. Kardiyovasküler, inflamatuvar risk faktörlerinin farklı etnik ve ulusal gruplar arasında farklılık gösterdiği bilinmektedir.

Sonuçlarımızda İASNİK tanılı hastalarda prognozu belirlemede tedaviye yanıtları Siegel kriterlerince 4 gruba ayrılan hasta gruplarının ort. NLO ve ort. PLO değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sonuçlarımız İASNİK prognozunda tedavi öncesi alınan periferik kan sonuçlarından değerlendirilen inflamatuvar biyobelirteç olarak NLO ve PLO sonuçlarının AİK prognozunda gösterge olarak istatistiksel olarak desteklemedi. Ama taraf fark etmeksizin aynı hasta grupları arasında ort. CRP (sağ $p=0.025$, sol $p=0.021$) ve CRP/Albümin ($p=0.015$) değerlerinin, grubun tedaviye yanıtı düştükçe istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı izlendi. (**Tablo 11, 12**). Buna göre, prognostik değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunan tedavi başlamadan değerlendirilen ort. CRP ve ort. CRP/Albümin sonuçları: Tedaviye tam yanıt veren hasta grubunda en düşük değerde; tedaviye yanıtız hasta grubunda en yüksek değerde olduğu bulundu. Sağ kulak hastaların tedavi yanıt gruplarında ort. CRP/Albümin değeri:

1 Tam yanıt grubu: 0.17 ± 0.27

2 Kısmi yanıt: 0.08 ± 0.08

3 Az yanıt: 0.24 ± 0.34

4. Yanıt yok 0.44 ± 0.77

Prognostik değeri anlamlı çıkan CRP/albümin değerinin sağ hasta grubu için tam iyileşmede tanısal gücü %68,5 olup, istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). CRP/Albümin düzeyinin 0.0494 olduğu durumda sensitivite %78,8 ve spesivite %51,0 olarak bulundu. Sol hasta grubu için CRP/albümin tam iyileşmede tanısal

gücü %59,6 olup, istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (**Şekil 3**). Sonuçlarımızla İASNİK kaybının prognoz tablosunu, gerçekçi, ölçülebilir ve ulaşılabilir parametreler olarak CRP ve CRP/Albümin sonuçlarının değerlendirmesini önererek geliştirdik. Hasta grubunun NLO ve PLO değerlerinin sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak yüksek çıkması ise AİK patogenezindeki inflamatuvar süreci desteklemiştir.

Etiyopatogeneze yönelik ortaya çıkan çok sayıda hipotez kanıtlanamamış olduğundan çoğu vakada neden idiopatik kalmaktadır. Bununla birlikte, işitme kaybının başlangıcının ne kadar ani olması gerektiği, işitme kaybının derecesi veya etkilenen frekansların gerçekte sağlandığı konusunda özel bir ölçüt yoktur. Birçok araştırmacı çalışmalarında İASNİK tanımı için en yaygın kabul gören, ani başlangıçlı (ilk 24-72 saat içinde) tek taraflı üç bitişik frekansta 30 dB veya 30 dB'den fazla sensörinöral işitme kaybı olarak (24,61) seçmiş olsa da bazı çalışmalarda “ani” işitme kaybı kavramını vurgulamak ve işitme kaybının genellikle birkaç gün içinde geliştiği Meniere veya endolenfatik hidrops tanımlı hastaları dahil etmemek için 24 saatlik süre seçilmiştir (14,117). İASNİK’ da etiyoloji hastaların sadece %1 ‘inde saptanabildiği için çoğunluk hasta grubunda çok çeşitli etiyojik mekanizma suçlandığı için sıklıkla çoklu tedaviler tercih edilmektedir. Steroidler, hiperbarik oksijen tedavisi, antiviral ilaçlar, vazodilatörler, farklı kombinasyonlarla kullanılan en sık seçilen tedavi tercihleridir (32,145-147,160). Randomize klinik çalışmalarda İASNİK’nda kullanılan tedavi tercihlerinin birbirine üstünlüğü kanıtlanamamıştır (152,148-150). Wilkins ve ark.’nın 132 olguyu retrospektif inceledikleri çalışmada, tedaviyle elde edilen iyileşme ile spontan iyileşme arasında belirgin farklılık izlenmemiştir (156, 159). Bu sonuçlarla beraber nedene yönelik tedavi tüm İASNİK hastaların sadece %’i ilgilendirse de tedaviyle işitmenin geri döndürülmesi ihtimalinden dolayı İASNİK ’da her hasta tedavi hakkı için öncelikle objektif ve gereken tetkiklerle yeterli derecede değerlendirilip mutlak kontrendikasyon olmadığı sürece tedavisiz izlem önerilmemektedir (146,148,149).

Sonuçlarımızın İASNİK hastalığının daha gerçekçi, güvenilir, ulaşılabilir ölçeklerle yönetilmesini sağlayacak henüz yeterli çalışmanın olmadığı kantitatif prognostik

faktörler için gelecekte yapılacak çalışmalarda yol gösterici bir kaynak olmasını hedefledik.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Etiyolojisi net kanıtlanamamış olduğundan çoğu vakada nedeni açıklanamamış İdiopatik ani sensörinöral işitme kaybının dünyaca kabul görmüş bir tanımının olmaması, işitme kaybı ve iyileşme takibinin değerlendirilmesinde standardize edilmiş odyolojik inceleme yönteminin bulunmaması, spontan iyileşmenin %32-70 oranlarında bildirilmesi, hastalığının değerlendirilmesini ve tedavi yaklaşımlarını karmaşıktırılmaktadır. (114,117,129). İASNİK tanılı hastalarda çoklu etiyolojiye yönelik genelde steroid, HBO, vazodilatör ve kombinasyonları olan çoklu tedaviler tercih edilmektedir. (14,32,145,147). İASNİK’da tedavi tercihlerinin birbirine üstünlüğü randomize klinik çalışmalarda kanıtlanamamıştır (147,148-150) Bu sonuçlarla birlikte, tüm İASNİK’ların %1’i ile ilişkili olsa da tedaviyle işitme kaybı iyileşmesinin yüksek düzeyde görülmesinden dolayı İASNİK’da tedavisiz izlem önerilmemektedir (146,148,161) Sonuçlarımızın İASNİK hastalığının daha gerçekçi, güvenilir, ulaşılabilir ölçeklerle yönetilmesini sağlayacak henüz yeterli çalışmanın olmadığı kantitatif prognostik faktörler için gelecekte yapılacak çalışmalarda yol gösterici bir kaynak olmasını hedefledik.

Bu çalışmadaki sonuçlarımız İASNİK hastalarında tedavi öncesi değerlendirilen periferik kandaki inflamatuvar belirteçlerden NLO ve PLO değerlerinin hasta grupta, işitmesi normal kontrol grubuna göre yüksek çıkmasıyla steroid tedavisine cevap veren AİK’in inflamatuvar bir süreci içerdiğini ama tedaviye yanıtlarıyla derecelendirdiğimiz hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmayıp, AİK prognozunda uygun bir gösterge olmadığını destekledi.

İleri deneysel ve daha fazla sayıda hasta gruplarında yapılan klinik araştırmalar, NLO, PLO, CRP, CRP/Albümin değerleri dahil inflamatuvar biyobelirteçler ve diğer yüksek kaliteli biyokimyasal ve hematolojik göstergelerle AİK ile ilişkisi ve prognostik değerlerinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacak araştırmalar yapılmalıdır

Sonuç olarak;

İnsidansı, spontan iyileşme hızı ve bilinmeyen etiyojisi, tedavinin etkisini birkaç hastayı gören tek bir hekim için değerlendirmek zordur . Biyobelirteçler, işitme bozuklukları için terapötik girişimlerin etkilerini yorumlamaya çalışan klinik çalışmalarda önemli bir rol oynayabilir. Biyobelirteç seviyesindeki değişikliklerin klinik sonuçlarla ilişkilendirilmesi gerektiğinden, çalışma bulgularının etkisini artırabilir. Son olarak, bu ölçümlerde beklenmeyen sonuçlar, daha iddialı primer klinikle ilişkili yeni çalışmaların geliştirilmesine yol açabilir .Verileri çok sayıda hastadan toplayarak prognostik faktörleri ve çeşitli tedavilerin etkisini tanımlamak mümkün olacaktır.

7. TÜRKÇE ÖZET

ANI İDİYOPATİK İŞİTME KAYBI OLAN HASTALARDA İNFLAMATUAR BİYOBELİRTEÇLERİN PROGNOSTİK DEĞERİ

AMAÇ

İdiyopatik ani sensorinöral işitme kaybı (İASNİK),0.5-2/10.000 insidansa sahip akut bir hastalıktır. Viral enfeksiyon, vasküler, immünolojik kaynaklı sebepler gösterilmiş; ancak kesin kanıtlarla desteklenmemiştir. İASNİK etiyojisinde son yapılan araştırmalar kronik inflamasyona odaklanmıştır. Aşırı serbest radikal kaynaklı oksidatif stres ve inflamatuvar süreçler, işitme ve denge bozukluklarında neden olan faktörler olarak giderek daha fazla tanınmaktadır Kardiyovasküler hastalıkların araştırmalarında belirteçler olarak kullanılan periferik kandaki nörofil-lenfosit oranını (NLO) ve arterioskleroz, arteriyel tromboz gibi periferik arteriyel hastalıklarla ilişkili trombosit-lenfosit oranı (PLO) değerlerinin yükselmesi vasküler endotel girişiminin, aterosklerozun, lokal mikroarteriyel enflamasyonun oluşumunu gösterdiği belirtilmektedir. Bu temelde çalışmamızda Nötrofil, lenfosit, CRP (C-Reaktif Protein), Albumin, CRP/ Albumin, NLO, PLO değerlerinin İASNİK prognozunun öngörüsünde uygun, güvenilir bir gösterge olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya toplam 200 AİK vakası ve 191 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Akut inflamatuvar enfeksiyon, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner hastalıklar, serebrovasküler hastalık, akut veya kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer, akciğer hastalığı, bulaşıcı, immünolojik hastalıklar, öncesinde herhangi bir sebebe bağlı işitme kaybı ve otolojik hastalıkları (kronik otitis, otoskleroz, kulak travması, Meniere) olanlar çalışmaya alınmadı.

Çalışmada Nisan2009-Nisan2019 tarihleri arasında kliniğimizde idiyopatik ani işitme kaybı tanısıyla işitme kaybı başladıktan iki hafta içinde kliniğimize başvuran,

manyetik rezonans(MR) görüntülemeyle organik patolojinin olmadığı, öncesinde steroid tedavisi almamış, başvurudaki işitme testiyle kan tetkikleri yapılarak tarafımızca tedavi, takibi yapılmış 200 hastanın İASNİK tedavisi öncesi-sonrası odyometri, kan sonuçları, aynı dönemde başvuran odyometri sonuçlarında bilateral normal işitmesi olan ve ek hastalığı olmayan sağlıklı 191 gönüllü kontrol grubunun aynı şartlarda yapılan kan sonuçlarıyla retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastalara sistemik, intratimpanik steroid tedavisi verildi. Hastaların üç aylık izlemde tedavi öncesi-sonrası odyometri sonuçları karşılaştırılarak tedaviye yanıtlarıyla Siegel kriterlerine göre dört gruba(1.grup:tam yanıt,2.grup:kısmi yanıt,3.grup zayıf yanıt,4.grup:yanıtsız) ayrıldı. Hastaların tedaviden önce alınmış kan testlerinde NLO, PLO, lökosit sayısı, alt grupların değerlerinin sonuçları, kontrol grubunu sonuçlarıyla karşılaştırıldı. Aynı değerlerin karşılaştırılması AİK hastaların tedavi yanıtına göre ayrılan 4 grubu arasında da yapıldı. Araştırmada normal dağılıma uyan parametrelerin ikili gruplar arasındaki farkı için Bağımsız örneklem T-testi yapıldı. Normal dağılıma uymayan verilerin fark analizi için ikili gruplarda Mann Whitney U, ikiden fazla gruplarda ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bağımlı örneklem ön test son test farkında normal dağılıma uyan veriler için Eşleşmiş Örneklem T-Testi, normal dağılıma uymayan veriler için Wilcoxon Signed Rank Testi kullanıldı. Korelasyon analizinde Spearman's rho korelasyonu kullanıldı. Verilerin diagnostik değerlerini ölçmek için ROC analizi kullanıldı. Karşılaştırma sonuçlarında hasta grupta NLO, PLO değerlerinin kontrol gruba göre yüksek olduğu belirlendi.

BULGULAR

Çalışmadaki İASNİK tanılı hastalarda prognozu belirlemede tedaviye yanıtları Siegel kriterlerince 4 gruba ayrılan hasta gruplarının ort. NLO ve ort. PLO değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sonuçlarımız İASNİK prognozunda tedavi öncesi periferik kan sonuçlarından değerlendirilen inflamatuvar biyobelirteç olarak NLO ve PLO sonuçlarının AİK prognozunda gösterge olarak istatistiksel olarak desteklemedi. Ama taraf fark etmeksizin aynı hasta grupları arasında ort. CRP (sağ p=0.025, sol p=0.021) ve CRP/Albümin (p=0.015) değerlerinin, grubun tedaviye yanıtı düştükçe istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı izlendi. (**Tablo 11, 12**). Buna göre, prognostik değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunan tedavi

başlamadan değerlendirilen ort. CRP ve ort. CRP/Albümin sonuçları: Tedaviye tam yanıt veren hasta grubunda en düşük değerde; tedaviye yanıtız hasta grubunda en yüksek değerde olduğu bulundu. Sağ kulak hastaların tedavi yanıt gruplarında ort. CRP/Albümin değeri:

1 Tam yanıt grubu: 0.17 ± 0.27

2 Kısmi yanıt: 0.08 ± 0.08

3 Az yanıt: 0.24 ± 0.34

4. Yanıt yok 0.44 ± 0.77

Prognostik değeri anlamlı çıkan CRP/albümin değerinin sağ hasta grubu için tam iyileşmede tanısal gücü %68,5 olup, istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). CRP/Albümin düzeyinin 0.0494 olduğu durumda sensitivite %78,8 ve spesivite %51,0 olarak bulundu. Sol hasta grubu için CRP/albümin tam iyileşmede tanısal gücü %59,6 olup, istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (**Şekil 3**). Sonuçlarımızla İASNİK kaybının prognoz tablosunu, gerçekçi, ölçülebilir ve ulaşılabilir parametreler olarak CRP ve CRP/Albümin sonuçlarının değerlendirmesini önererek geliştirdik. Hasta grubunun NLO ve PLO değerlerinin sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak yüksek çıkması ise İASNİK patogenezindeki inflamatuvar süreci desteklemiştir.

SONUÇ

Bu bulgular İASNİK hastalarında tedavi öncesi değerlendirilen periferik kandaki inflamatuvar belirteçlerden NLO ve PLO değerlerinin hasta grupta, işitmesi normal kontrol grubuna göre yüksek çıkmasıyla steroid tedavisine cevap veren AİK'in inflamatuvar bir süreci içerdiğini ama tedaviye yanıtlarıyla derecelendirdiğimiz hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmayıp, İASNİK prognozunda uygun bir gösterge olmadığını destekledi.

İleri deneysel ve daha fazla sayıda hasta gruplarında yapılan klinik araştırmalar, NLO, PLO, CRP, CRP/Albümin değerleri dahil inflamatuvar biyobelirteçler ve diğerk yüksek kaliteli biyokimyasal ve hematolojik göstergelerle

İASNİK ile ilişkisi ve prognostik değerlerinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacak araştırmalar yapılmalıdır

Anahtar Kelimeler: ani, işitme, kaybı, n6trofil, trombosit.

8. İNGİLİZCE ÖZET

PROGNOSTIC VALUE OF INFLAMMATORY PARAMETERS PATIENTS IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC SUDDEN HEARING LOSS

PURPOSE

Idiopathic sudden sensorineural hearing loss (ISSHL) is a common acute disease with an incidence of 0.5-2 / 10,000. Viral infection, vascular, immunological causes have been shown; however, it was not supported by conclusive evidence. Recent research in ISSHL etiology has focused on chronic inflammation. Oxidative stress and inflammatory processes from excessive lyricism are increasingly recognized as factors causing hearing and balance disorders, peripheral as markers used in research of cardiovascular diseases increase in the rate of neurofil-lymphocytes (NLR) in the blood and platelet-lymphocyte ratio (PLR) associated with peripheral arterial diseases such as arteriosclerosis, arterial thrombosis, vascular endothelial intake, atherosclerosis, local microarterial inflammation is indicated to indicate the formation. In this study, we aimed to determine whether neutrophil, lymphocyte, CRP (C-Reactive Protein), Albumin, CRP/ Albumin, NLR, PLR values are a suitable and reliable indicators for predicting the prognosis of ISSHL.

MATERIALS AND METHODS

A total of 200 ISSHL cases and 191 healthy volunteers were included in this study. Acute inflammatory infection, diabetes, hypertension, hyperlipidemia, coronary diseases, cerebrovascular disease, acute or chronic renal failure, chronic liver, lung disease, infectious, immunological diseases, prior to any cause of hearing loss and otologic diseases (chronic otitis, otosclerosis, ear trauma, Meniere) were excluded from the study. In this study, 200 patients who were admitted to our clinic within 10 days after the onset of hearing loss with the diagnosis of ISSHL in our clinic between April 2009 and April 2019, who had no organic pathology with magnetic resonance imaging (MRI), who had not received steroid treatment beforehand and who had undergone blood tests with hearing test at the time of admission and follow-up were evaluated. Postoperative audiometry, blood results were evaluated retrospectively in 191 volunteer control groups with bilateral normal hearing on audiometers admitted at the same period and without any additional disease.

All patients received systemic, intratympanic steroid treatment. The patients were divided into four groups (1st group: complete response, 2nd group: partial response, 3rd group poor response, 4th group: unresponsive) according to Siegel criteria. Results of NLR, PLR, leukocyte count, CRP, albumin, CRP / albumin subgroups were compared with those of the control group. The comparison of the same values was made among the 4 groups in which ISSHL patients were classified according to treatment response.

In the study, the independent samples T-test was used for the differences between the two groups in terms of normal distribution parameters; Mann Whitney U test and Kruskal Wallis test were used in more than two groups. Dependent sample pre-test post-test aware of normal distribution data matching Paired Sample T-Test; Wilcoxon Signed Rank Test was used for data that did not match. Correlation analysis was performed with Spearman's rho correlation and ROC analysis was used to measure the diagnostic values.

In the comparison results, NLR and PLR values were higher in the patient group compared to the control group.

RESULTS

In the study, the response to treatment in determining the prognosis in patients diagnosed with ISSHL Siegel criteria divided into 4 groups of patients. Mean of NLR and PLR values were not statistically significant when compared. Our results in the evaluation of ISSHL prognosis; It did not support statistical results of NLR and PLR, which are commonly used as inflammatory biomarkers, measured in blood before treatment. But regardless of the sides, the same patient groups between the average. CRP (right p = 0.025, left p = 0.021) and CRP / Albumin (p = 0.015) values were found to increase significantly as the group's response to treatment decreased (Tables 11, 12).

Accordingly, the prognostic value was found to be statistically significant avg. CRP and CRP/ albumin results: The lowest value in the group responding completely to treatment; It was found to be highest in the unresponsive group. In the treatment response groups of right ear patients,

mean CRP / Albumin value:

1. Full response: 0.17 ± 0.27 ,
2. Partial response: 0.08 ± 0.08 ,
3. Less response: 0.24 ± 0.34 ,
4. No response: 0.44 ± 0.77 .

The prognostic value of CRP / albumin ratio was 68.5% in full recovery in patients with the diagnosis of ISSHL in the right ear and was statistically significant ($p < 0.05$). When CRP / Albumin level was 0.0494, sensitivity and specificity were found as 78.8% and 51.0%, respectively. The diagnostic power of CRP / albumin ratio for complete recovery was 59.6% in full recovery in patients with the diagnosis of ISSHL in the left ear and was not statistically significant ($p > 0.05$) (Figure 3).

We have improved the prognosis of ISSHL loss by suggesting that CRP and CRP / Albumin results should be evaluated as realistic, measurable and achievable parameters. The significantly higher NLR and PLr values of the patient group compared to healthy individuals supported the inflammatory process in the pathogenesis of ISSHL.

CONCLUSIONS

Our findings: In the patient group, NLR and PLR values, one of the inflammatory markers in peripheral blood, which were evaluated before treatment in ISSHL patients, were higher than those of the normal control group, and supportive of an inflammatory process in response to steroid treatment. However, there was no statistically significant difference between the mean NLR and PLR levels of the patient groups that we graded according to treatment responses, indicating that it was not an appropriate indicator in the prognosis of ISSHL. But, we found that CRP and CRP / albumin ratio levels, which are frequently evaluated as more specific inflammatory predictors, differ significantly between treatment response groups.

When we evaluated this study by reviewing the literature, we concluded that our results will be guiding in future studies on the etiology, diagnosis, treatment and prognosis of Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. We believe that further high-quality biochemical and hematological indicators, including inflammatory biomarkers in our study, need to be further investigated in further more experimental groups and clinical trials involving more patient to provide a better understanding of the relationship between ISSHL and its prognostic value.

KEYWORDS: sudden, hearing, loss, neutrophil, platelet.

9. KAYNAKLAR

1. Schreiber BE, Agrup C, Haskard DO, Luxon LM. Sudden sensorineural hearing loss. *Lancet*. 2010 Apr; 375 (9721): 1203–11
2. Hughes GB, M. A. Freedman, T. J. Haberkamp, and M.E. Guay, “Sudden sensorineural hearing loss, ” *Otolaryngologic Clinics of North America*, vol. 29, no. 3, pp. 393–405, 1996
3. Byl FM Jr. Sudden hearing loss: eight years’ experience and suggested prognostic table. *Laryngoscope* 1984; 94: 647-661.
4. Seo YJ, Park YA, Bong JP, Park DJ, Park SY. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in first time and recurrent idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Auris Nasus Larynx*. 2015;42(6):438-42.
5. Seo YJ, Jeong JH, Choi JY, Moon IS. Neutrophil- to- lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio: novel markers for diagnosis and prognosis inpatients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Dis Markers*.2014; 2014: 702807.
6. Nosrati-Zarenoe R, Arlinger S, Hultcrantz E. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: results drawn from the Swedish national database. *Acta otolaryngologica* 2007; 127: 1168-75
7. Mattox, D. E. and Simmons, F. B., Natural history of sudden sensorineural hearing loss, *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1977, 86(4 Pt 1):463-480.
8. Tran Ba Huy, P., Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: Reasons for defeat, conditions for victory, *Otorhinolaryngol Nova*, 1999, 9(5):171-177.
9. Cinamon, U., Bendet, E. and Kronenberg, J., Steroids, carbogen or placebo for sudden hearing loss: a prospective double-blind study, *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2001, 258(9):477-480.
10. Weinaug, P., [Spontaneous remission in sudden deafness], *Hno*, 1984, 32(8):346- 351.
11. Teranishi, M., Katayama, N., Uchida, Y., Tominaga, M. and Nakashima, T., Thirty year trends in sudden deafness from four nationwide epidemiological surveys in Japan, *Acta Otolaryngol*, 2007, 127(12):1259-1265.
12. Goodhill, V., Sudden deafness and round window rupture, *Laryngoscope*, 1971, 81(9):1462-1474.
13. Wilmot, T. J., Sudden perceptive deafness in young people, *J Laryngol Otol*, 1959, 73:466-468.

14. Penido NO, Cruz OL, Zanoni A, Inoue DP. Classification and hearing evolution of patients with sudden sensorineural hearing loss. *Braz J Med Biol Res* 2009; 42: 712-6
15. Wilson, W. R., Veltri, R. W., Laird, N. and Sprinkle, P. M., Viral and epidemiologic studies of idiopathic sudden hearing loss, *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1983, 91(6):653-658.
16. Campbell, K. C. and Klemens, J. J., Sudden hearing loss and autoimmune inner ear disease, *J Am Acad Audiol*, 2000, 11(7):361-367.
17. Klemm, E., Deutscher, A. and Mosges, R., [A Present Investigation of the Epidemiology in Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss.], *Laryngorhinootologie*, 2009.
18. Kellerhals, B., Hippert, F. and Pfaltz, C. R., Treatment of acute acoustic trauma with low molecular weight dextran, *Pract Otorhinolaryngol (Basel)*, 1971, 33(4):260-264.
19. De Kleyn, A., Sudden complete or partial loss of function of the octavus-system in apparently normal persons, *Acta Otolaryngol*, 1944, 32(5):407-429
20. Kikuchi, T., Kimura, R.S., Paul, D.L., Takasaka, T., Adams, J.C. Gap junction systems in the mammalian cochlea. *Brain Res. Brain Res Rev* 2000; 32: 163-166.
21. Gary T, Pichler M, Belaj K, Hafner F, Gerger A, Froehlich H, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients. *PLoS One*. 2013 Jul;8(7):e67688.
22. Toubi E, Ben-David J, Kessel A, Halas K, Sabo E, Luntz M. Immune-mediated disorders associated with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*.2004 Jun; 113(6): 445–9.
23. Hoffman M, Blum A, Baruch R, Kaplan E, Benjamin M. Leukocytes and coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 2004 Jan;172(1):1–6.
24. Masuda M, Kanzaki S, Minami S, Kikuchi J, Kanzaki J, Sato H, et al. Correlations of inflammatory biomarkers with the onset and prognosis of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol*. 2012 Sep;33(7):1142–50.
25. Weng SF, Chen YS, Hsu CJ, Tseng FY. Clinical features of sudden sensorineural hearing loss in diabetic patients. *Laryngoscope*. 2005 Sep;115(9):1676–80.

26. Ciccone MM, Cortese F, Pinto M, Di Teo C, Fornarelli F, Gesualdo M, et al. Endothelial function and cardiovascular risk in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Atherosclerosis*. 2012 Dec;225(2):511–6.
27. 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
28. Nacar AB, Erayman A, Kurt M, Buyukkaya E, Karakaş MF, Akcay AB, et al. The relationship between coronary collateral circulation and neutrophil/lymphocyte ratio in patients with coronary chronic total occlusion. *Med Princ Pract*. 2015;24(1):65–9.
29. Lattanzi S, Cagnetti C, Rinaldi C, Angelocola S, Provinciali L, Silvestrini M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio improves outcome prediction of acute intracerebral hemorrhage. *J Neurol Sci*. 2018 Apr; 387: 98–102.
30. Ozler GS. Increased neutrophil-lymphocyte ratio in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *J Craniofac Surg*. 2014;25(3):260-3.
31. Conlin AE, Parnes LS. Treatment of sudden sensorineural hearing loss: II. A Metaanalysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133:582-6.
32. Lattanzi S, Cagnetti C, Provinciali L, Silvestrini M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and neurological deterioration following acute cerebral hemorrhage. *Oncotarget*. 2017 Feb; 8(34):57489–94.
33. Koçak HE, Elbistanlı MS, Acıpayam H, Alakras WME, Kırıl MN, Kayhan FT. Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios related with formation of sudden hearing loss and its prognosis? *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2017 Dec; 134(6): 383–6.
34. Lee JS, Hong SK, Kim DH, Lee JH, Lee HJ, Park B, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio in children with sudden sensorineural hearing loss: a retrospective study. *Acta Otolaryngol*. 2017 Jan;137(1):35–8.
35. Bulğurcu S, Dikilitaş B, Arslan İB, Çukurova İ. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in pediatric patients with idiopathic sudden hearing loss. *J Int Adv Otol*. 2017 Aug;13(2):217–20.
36. Park YA, Kong TH, Seo YJ. A sustained increase of plasma fibrinogen in sudden sensorineural hearing loss predicts worse outcome independently. *Am J Otolaryngol*. 2017 Jul–Aug;38(4):484–7.
37. M. Fujioka, S. Kanzaki, H.J. Okano, et al., Proinflammatory cytokines expression in noise-induced damaged cochlea, *J. Neurosci. Res.* 83 (2006) 575–583.

38. Xenellis J, Karapatsas I, Papadimitriou N, Nikolopoulos T, Maragoudakis P, Tzagkaroulakis M, et al. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: prognostic factors. *J Laryngol Otol* 2006;120(9):718-24.
39. Nin F, Hibino H, Doi K, Suzuki T, Hisa Y, Kurachi Y. The endocochlear potential depends on two K⁺ diffusion potentials and an electrical barrier in the stria vascularis of the inner ear. *Proc Natl AcadSci U S A* 2008; 105:1751–1756.
40. Zadeh MH, Storper IS, Spitzer JB. Diagnosis and treatment of sudden-onset sensorineural hearing loss: a study of 51 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128:92-8
41. Beitz E, Zenner HP, Schultz JE. Aquaporin-mediated fluid regulation in the inner ear. *Cell Mol Neurobiol* 2003; 23: 315–329.
42. Hamid M, Trune D. Issues, indications, and controversies regarding intratympanic steroid perfusion. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 16: 434-440.
43. Lamm K, Lamm C, Arnold W. Effect of isobaric oxygen versus hyperbaric oxygen on the normal and noise damaged hypoxic and ischemic guinea pig inner ear. *Adv. Otorhinolaryngology* 1998; 54:59-85.
44. Simmons FB. The double-membrane break syndrome in sudden hearing loss. *Laryngoscope* 1979; 89: 59-66.
45. Miller JM, Laurikainen EA, Grenman RA. Epinephrin induced changes in human cochlear blood flow. *The Am J Otolaryngol* 1994; 15:299-305.
46. Shiraishi T, Kubo T, Okumoro S. Hearing recovery in sudden deafness patients using a modified defibrigenation therapy. *Acta Otolaryngol* 1993; 501:46-50
47. Aldous EW. Sudden hearing loss. Division of Otolaryngol. Stanford Medical school and Affiliated hospitals : Proceedings of Grand rounds (internal communication) 1976; p.1-9
48. Redleaf MI, Bauer CA, Gantz BJ, Hoffman HT, McCabe BF. Diatrizoate and dextran treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otol* 1995; 16(3): 295-303.
49. Kakarlapudi V, Sawyer R, Staecker H: The effect of diabetes on sensorineural hearing loss. *Otology & Neurotology*. 24(3):382-6, 2003
50. Kara E: Ani işitme kaybında intratimpanik ve sistemik steroid tedavisinin karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, Çukurova Üniv. Tıp Fak. Adana 2008.

51. Hughes GB, M. A. Freedman, T. J. Haberkamp, and M.E. Guay, "Sudden sensorineural hearing loss," *Otolaryngologic Clinics of North America*, vol. 29, no. 3, pp. 393–405, 1996
52. Van Caneghem D. La surdite subite. *Acta otorhinolaryngol belg*. 1958; 12:5-17
53. Shaia FT, Sheehy JL. Sudden sensori-neural hearing impairment: a report of 1,220 cases. *Laryngoscope*. 1976 Mar;86(3):389-98
54. Kanemaru S, Fukushima H, Nakamura H, Tamaki H, Fukuyama Y, Tamura Y. Alpha- Interferon for the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997;254:158-62.
55. Feldman H. Sudden hearing loss: a clinical survey. *Adv Otorhinolaryngol* 1981; 27:40-69
56. Arts HA. Differential diagnosis of sensorineural hearing loss. In: Cummings CW *Otolaryngology Head & Neck Surgery*. Philadelphia: Mosby-Year Book, Inc. Third Edition. 1998; 4: 2923-8
57. Iso H, Folsom AR, Wu KK, et al. Hemostatic variables in Japanese and Caucasian men. Tissue plasminogen activator, antithrombin III, and protein C and their relations to coronary risk factors. *Am J Epidemiol*. 1990 Jul;132(1):41-6.
58. Megighian D, Bolzan M, Barion U, Nicolai P. Epidemiological considerations in sudden hearing loss: a study of 183 cases. *Arch Otorhinolaryngol*. 1986;243(4):250-3.
59. Poncet E, Pain F, Francois M, Tran-Quanq-Loc, Biaggi S, Roulleau P. [Sudden deafness. Critical study of a series of 118 cases] *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 1983;100(7):475-84.
60. Hallberg OE. Sudden deafness of obscure origin. *Laryngoscope* 1956;66: 1237-1267
61. National Institute of Deafness and Communication Disorders. Sudden deafness. 2010. <http://www.nidcd.nih.gov/health/hearing/sudden.htm>.
62. İkinciöğulları AK, Kılıç M, Atan D, Özcan KM, Çetin MA, Ensari S. New inflammation parameters in sudden sensorineural hearing loss: neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio. *Int Adv Otol*. 2014 Oct 1;10(3):197-200.

63. Pickles, J. O., An introduction to the physiology of hearing, 2nd ed. Academic press, London; , 1988.
64. Koç C: Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş boyun cerrahisi. İkinci baskı, Güneş Kitapevi, Ankara, 2013, s.193-201
65. Koyuncu M. Erişkinlerde sensörinöral işitme kayıpları. Çelik O (Editör). Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi'nde. İzmir: Asya Tıp Kitabevi; 2007:77-93.
66. Rauch SD: Intratympanic steroids for sensorineural hearing loss. Otolaryngologic Clinics of North America. 37(5):1061-74, 2004
67. Rowson KE, Hinchcliffe R.A: Virological and epidemiological study of patients with acute hearing loss. Lancet. 1(7905):471-3, 1975
68. Schuknecht HF: Pathology of the ear. First de. Lea & Febiger, Philadelphia. pp.524- 29, 1964
69. Stokroos RJ, Albers FW, Schrim J: Therapy of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: antiviral treatment of experimental herpes simplex virus infection of the inner ear. Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology. 108(5):423-8, 1999
70. Wilson WR: The relationship of the herpes virus family to sudden hearing loss: a prospective clinical study and literature review. Laryngoscope. 96(8):870-877, 1986
71. Tanaka K, Fukuda S, Suenaga T, Terayama Y. Experimental mumps virus-induced labyrinthitis. Immunohistochemical and ultrastructural studies. Acta Otolaryngol Suppl. 1988;456:98-105.
72. Hunt, J. R., On herpetic inflammations of the geniculate ganglion: A new syndrome and its complications, J Nerv Ment Dis, 1907, 34:73-96.
73. Peltomaa, M., Pyykkö, I., Seppala, I., Viitanen, L. and Viljanen, M., Lyme borreliosis, an etiological factor in sensorineural hearing loss?, Eur Arch Otorhinolaryngol, 2000, 257(6):317-322.
74. Finizia, C., Jönsson, R. and Hanner, P., Serum and cerebrospinal fluid pathology in patients with sudden sensorineural hearing loss, Acta Otolaryngol, 2001, 121(7):823-830
75. Vuori, M., Lahikainen, E. A. and Peltonen, T., Perceptive deafness in connection with mumps. A study of 298 servicemen suffering from mumps, Acta Otolaryngol, 1962, 55:231-236.

76. Okamoto, M., Shitara, T., Nakayama, M., Takamiya, H., Nishiyama, K., Ono, Y. and Sano, H., Sudden deafness accompanied by asymptomatic mumps, *Acta Otolaryngol Suppl*, 1994, 514:45-48.
77. Veltri, R. W., Wilson, W. R., Sprinkle, P. M., Rodman, S. M. and Kavesh, D. A., The implication of viruses in idiopathic sudden hearing loss: primary infection or reactivation of latent viruses? *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1981, 89(1):137-141.
78. Kobayashi, H., Suzuki, A. and Nomura, Y., Unilateral hearing loss following rubella infection in an adult, *Acta Otolaryngol Suppl*, 1994, 514:49-51.
79. Vasama, J. P. and Linthicum, F. H., Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: Temporal bone histopathologic study, *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2000, 109(6):527-532.
80. Uri, N., Doweck, I., Cohen-Kerem, R. and Greenberg, E., Acyclovir in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss, *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2003, 128(4):544-549.
81. Stokroos, R. J., Albers, F. W. J. and Tenvergert, E. M., Antiviral treatment of Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss: A prospective, randomized, double-blind clinical trial, *Acta Otolaryngol*, 1998, 118(4):488-495.
82. Jaffe BF. Sudden Deafness. An otologic emergency. *Arch Otolaryngol* 1967;86:55-60.
83. Tucci, D. L., Farmer Jr, J. C., Kitch, R. D. and Witsell, D. L., Treatment of sudden sensorineural hearing loss with systemic steroids and valacyclovir, *Otol Neurotol*, 2002, 23(3):301-308.
84. Jaffe BF. Sudden Deafness. An otologic emergency. *Arch Otolaryngol* 1967;86:55- 60
85. Rasmussen, H., Sudden deafness, *Acta Otolaryngol*, 1949, 37:65-70.
86. Westerlaken BO, Stokroos RJ, Dhooge IJ, Wit HP, Albers FW: Treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss with antiviral therapy: a prospective, randomized, double- blind clinical trial. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 112(11):993-1000, 2003
87. Kirikae, I., Nomura, Y., Shitara, T. and Kobayashi, T., Sudden deafness due to Buerger's disease, *Arch Otolaryngol*, 1962, 75:502-505.

88. McCabe B. "Autoimmune Sensorineural Hearing Loss." *Annals of Otolology*, 88:585–589, 1979.
89. Dormandy, J. A., Influence of blood viscosity on blood flow and the effect of low molecular weight dextran, *Br Med J*, 1971, 4(789):716-719.
90. Hultcrantz, E., Linder, J. and Angelborg, C., Sympathetic effects on cochlear blood flow at different blood pressure levels, *Inserm*, 1977, 68:271-278.
91. Zechner, G. and Altmann, F., The temporal bone in leukemia. Histological studies, *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1969, 78(2):375-387.
92. Odetoyinbo, O. and Adekile, A., Sensorineural hearing loss in children with sickle cell anemia, *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1987, 96(3 Pt 1):258-260.
93. Perlman, H. B., Kimura, R. and Fernandez, C., Experiments on temporary obstruction of the internal auditory artery, *Laryngoscope*, 1959, 69(6):591-613.
94. Scheibe, F., Haupt, H. and Baumgartl, H., Effects of experimental cochlear thrombosis on oxygenation and auditory function of the inner ear, *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 1997, 254(2):91-94.
95. Merchant, S. N., Adams, J. C. and Nadol Jr, J. B., Pathology and pathophysiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss, *Otol Neurotol*, 2005, 26(2):151- 160.
96. Klemm, E., Altmann, E. and Lange, O., [Rheologic problems of microcirculation and consequences of drug therapy for sudden deafness], *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)*, 1983, 62(2):62-64.
97. Ohinata, Y., Makimoto, K., Kawakami, M., Haginomori, S., Araki, M. and Takahashi, H., Blood viscosity and plasma viscosity in patients with sudden deafness, *Acta Otolaryngol*, 1994, 114(6):601-607.
98. Ullrich, H., Kleinjung, T., Steffens, T., Jacob, P., Schmitz, G. and Strutz, J., Improved treatment of sudden hearing loss by specific fibrinogen aphaeresis, *J Clin Apher*, 2004, 19(2):71-78.
99. Hultcrantz, E., Stenquist, M. and Lyttkens, L., Sudden deafness: a retrospective evaluation of dextran therapy, *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 1994, 56(3):137-142.
100. Topuz E, Yigit O, Cinar U, Seven H: Should hyperbaric oxygen be added to treatment in idiopathic sudden sensorineural hearing loss? *European Archives of Oto-Rhino- Laryngology*. 261(7):393-6, 2004

101. De Oliveira Penido, N., Lisboa Ramos, H. V., Barros, F. A., Mendonca Cruz, O. L. and Toledo, R. N., Clinical, etiological and progression factors of hearing in sudden deafness, *Braz J Otorhinolaryngol.*, 2005, 71(5):633-638.
102. Probst R, Tschopp K, Ludin E. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of dextran/pentoxifylline medication in acute acoustic trauma and sudden hearing loss. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1992; 112: 435-43
103. Kronenberg, J., Almagor, M., Bendet, E. and Kushnir, D., Vasoactive therapy versus placebo in the treatment of sudden hearing loss: A double-blind clinical study, *Laryngoscope*, 1992, 102(1):65-68.
104. Ballesteros F, Tassies D, Reverter JC, Alobid I, Bernal-Sprekelsen M. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: classic cardiovascular and new genetic risk factors. *Audiology and Neurotology*. 2012, 17(6):400–408
105. Bennett MH, Kertesz T, Perleth M, Yeung P. Hyperbaric oxygen for idiopathic sudden sensorineural hearing loss and tinnitus (Review). *The Cochrane Collaboration, The Cochrane Library* 2010; Issue 1: 1-32
106. Woolf, N. K. and Harris, J. P., Cochlear pathophysiology associated with inner ear immune responses, *Acta Otolaryngol*, 1986, 102(5-6):353-364.
107. Cadoni, G., Marinelli, L., De Santis, A., Romito, A., Manna, R. and Ottaviani, F., Sudden hearing loss in a patient hepatitis C virus (HCV) positive on therapy with alpha-interferon: a possible autoimmune-microvascular pathogenesis, *J Laryngol Otol*, 1998, 112(10):962-963.
108. Yoshida, Y., Yamauchi, S., Shinkawa, A., Horiuchi, M. and Sakai, M., Immunological and virological study of sudden deafness, *Auris Nasus Larynx*, 1996, 23:63-68.
109. Ramírez Camacho, R., García Berrocal, J. R., Trinidad, A., Martín Marero, A. and Buján, J., Cochlear cytotoxic activity of cisplatin in experimentation animals. A study using scanning electron microscopy, *Actividad citotóxica coclear del cisplatino en animales de experimentación. Un estudio con microscopía electrónica de barrido.*, 2002, 53(8):538-542.
110. Cadoni G, Fetoni AR, Agostino S, De Santis A, Manna R, Ottaviani F, Paludetti G: Autoimmunity in sudden sensorineural hearing loss: possible role of anti-endothelial cell auto antibodies. *Acta Oto-Laryngologica*. 548(1):30-3, 2002

111. Ichimiya, I., Kurono, Y., Hirano, T. and Mogi, G., Changes in immunostaining of inner ears after antigen challenge into the scala tympani, *Laryngoscope*, 1998, 108(4 Pt 1):585-591.
112. García Berrocal, J. R., Vargas, J. A., Vaquero, M., Cajal, S. R. Y. and Ramírez- Camacho, R. A., Cogan's syndrome: An oculoaudiovestibular disease, *Postgrad Med J*, 1999, 75(883):262-264.
113. Kempf, H. G., Ear involvement in Wegener's granulomatosis, *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 1989, 14(5):451-456.
114. Bowman, C. A., Linthicum, F. H., Jr., Nelson, R. A., Mikami, K. and Quismorio, F., Sensorineural hearing loss associated with systemic lupus erythematosus, *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1986, 94(2):197-204.
115. Cole, R. R. and Jahrsdoerfer, R. A., Sudden hearing loss: an update, *Am J Otol*, 1988, 9(3):211-215
116. Shimazaki, T., Ichimiya, I., Suzuki, M. and Mogi, G., Localization of glucocorticoid receptors in the murine inner ear, *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2002, 111(12 Pt 1):1133-1138.
117. Kanzaki, J., Taiji, H. and Ogawa, K., Evaluation of hearing recovery and efficacy of steroid treatment in sudden deafness, *Acta Otolaryngol Suppl*, 1988, 106(456):31-36.
118. Russolo, M. and Bianchi, M., The treatment of sudden hearing loss, *La terapia della sordita improvvisa idiopatica*, 1997, 17(5):319-324.
119. Kurokawa, T. and Yamaura, K., Four cases of idiopathic sudden sensorineural hearing loss, *Pract Otol*, 1998, 91(3):221-225.
120. Jeyakumar, A., Francis, D. and Doerr, T., Treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss, *Acta Otolaryngol*, 2006, 126(7):708-713.
121. Oh JH, Park K, Lee SJ, Shin YR, Choung YH: Bilateral versus unilateral sudden sensorineural hearing loss, *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 136(1):87-91, 2007
122. Simmons, F. B., Theory of membrane breaks in sudden hearing loss, *Arch Otolaryngol*, 1968, 88(1):41-48.
123. Gussen R. Sudden hearing loss associated with cochlear membrane rupture. *Arch Otolaryngol* 1981; 107: 598-600
124. Gussen, R., Sudden deafness associated with bilateral Reissner's membrane ruptures, *Am J Otolaryngol*, 1983, 4(1):27-32.

125. Yoon TH, Paperella MM, Shcachern PA, Alleva M. Histopathology of sudden hearing loss. *Laryngoscope* 1990; 100(7): 707-715.
126. Singleton, G. T., Nolan Post, K., Karlan, M. S. and Bock, D. G., Perilymph fistulas; Diagnostic criteria and therapy, *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1978,= 87(6 I):797-803.
127. Öçal R, Akın Ö,cal FC, Güllüev M, Alata,s N. İsthe C-reactiveprotein/ albumin ratio a prognostic and predictive factor in sudden hearing=loss? *Braz J Otorhinolaryngol*. 2018 Nov 22. pii: S1808-8694(18)30261-1.
128. Van Dishoeck, H. A. E. and Bierman, T. A., Sudden perceptive deafness and= viral infection, *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1957, 66:963-980.
129. Maass, B., [Blood supply of the internal ear. Anatomico-functional= considerations], *Hno*, 1982, 30(10):355-364.
130. Karhuketo, T. S. and Puhakka, H. J., Endoscope-guided round window= fistula repair, *Otol Neurotol*, 2001, 22(6):869-873.
131. Schuknecht, H. F. and Donovan, E. D., The pathology of idiopathic sudden= sensorineural hearing loss, *Arch Otorhinolaryngol*, 1986, 243(1):1-15.
132. Sianesi B. "Randomisation bias" in the medical literature: A review. *IFS= Working Papers*. 201
133. Santi PA, Mancini P. Sensörinöral işitme kaybı: Yetişkinlerde değerlendirme ve tedavi.(Çeviri: F. Karayel). Koç C (Editör). Cummings Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi'nde. Cilt 4, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2007:3535-61.
134. K. Yamaguchi, Y. Itoh, C. Yokomizo, etal., Blockade of IL-6 signaling = exacerbates liver injury and suppresses antiapoptotic gene expression in= methionine choline- deficient diet-fed db/db mice, *Lab. Investig.* 91 (2011)= 609-618.
135. Ozler GS. Increased neutrophil-lymphocyte ratio in patients with idiopathic= sudden sensorineural hearing loss. *J Craniofac Surg*. 2014;25(3):260-3.
136. Dere H, Uysal GS. Ani sensorinöral işitme kaybı. Koç C (Editör). Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi'nde. Ankara: Güneş Tıp Evleri; 2013:193-203.
137. Capaccio P, Cuccarini V, Ottaviani F, Fracchiolla NS, Bossi A, Pignataro L.= Prothrom- botic gene mutations in patients with sudden sensorineural hearing

- loss and cardiovascular thrombotic disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2009 Mar;118(3):205–10.
138. Weng SF, Chen YS, Liu TC, Hsu CJ, Tseng FY. Prognostic factors of sudden sensorineural hearing loss in diabetic patients. *Diabetes Care*. 2004 Oct;27(10):2560–1.
139. Ulu S, Ulu MS, Bucak A, Ahsen A, Yucedag F, Aycicek A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a new, quick, and reliable indicator for predicting diagnosis and prognosis of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol*. 2013;34(8):1400-4
140. H. Nonoyama, T. Tanigawa, R. Shibata, et al., Red blood cell distribution width predicts prognosis in idiopathic sudden sensorineural hearing loss, *Acta Otolaryngol*. 136 (2016) 1137–1140.
141. Çelik O, Gök U, Yalçın Ş ve ark. Ani işitme kayıplı hastalarımızın retrospektif analizi. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg* 1997; 4(1): 39-42.
142. İnanlı S, Polat S, Tutkun A, Batman Ç, Üneri C, Sehitoglu MA. Ani işitme kayıplı olgularımızda tedavi ve prognozun retrospektif analizi. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 2002; 40: 196-200
143. Linssen O, Schultz-Coulon HJ. Prognostic criteria in sudden deafness. *Hno* 1997; 45: 22- 29
144. Koide, J., Yanagita, N., Hondo, R. and Kurata, T., Serological and clinical study of herpes simplex virus infection in patients with sudden deafness, *Acta Otolaryngol Suppl*, 1988, 456:21-26.
145. Shaia FT, Sheehy JL. Sudden sensori-neural hearing impairment: a report of 1,220 cases. *Laryngoscope*. 1976 Mar;86(3):389-98
146. Kuhn M, Heman-Ackah SE, Shaikh JA, Roehm PC. Sudden sensorineural hearing loss: a review of diagnosis, treatment, and prognosis. *Trends Amplif* 2011; 15: 91- 105.
147. M. Fujioka, S. Kanzaki, H.J. Okano, et al., Proinflammatory cytokines expression in noise-induced damaged cochlea, *J. Neurosci. Res*. 83 (2006) 575–583.
148. Hikita-Watanabe N, et al. Tinnitus as a prognostic factor of sudden deafness. *Acta oto- laryngologica*, 2010, 130.1: 79-83.

149. Plaza G, Durio E, Herráiz C, Rivera T, García-Berrocal JR; Asociación Madrileña de ORL. Consensus on diagnosis and treatment of sudden hearing loss. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2011; 62: 144- 57
150. Moskowitz D, Lee KJ, Smith HW: Steroid use in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 1984, 94(5):664–6, (149) 196 28 45 196
151. Clinical Practice Guideline: Sudden Hearing Loss (Update) Otolaryngology–Head and Neck Surgery 2019, Vol. 161(1S) S1–S45 American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery Foundation 2019 10.1177/0194599819859885
152. Coelho DH, Thacker LR, Hsu DW. Variability in the management of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;145:813-7.
153. Saeki N, Kitahara M. Assessment of prognosis in sudden deafness. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1994; 510:56-61.
154. Castro TM, Costa LA, Nemezio ME, Fonseca LJ. Bilateral sudden deafness. *Braz J Otorhinolaryngol* 2011;77:678.
155. Piccirillo JF. Steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss: some questions answered, others remain. *JAMA* 2011;305:2114-5.
156. Wilkins SA Jr, Mattox DE, Lyles A. Evaluation of a "shotgun" regimen for sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 97(5): 474-80.
157. Ciccone MM, Cortese F, Pinto M, Di Teo C, Fornarelli F, Gesualdo M, et al. Endothelial function and cardiovascular risk in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Atherosclerosis.* 2012 Dec ;225(2):511–6.
158. Suckfüll M. Perspectives on the pathophysiology and treatment of sudden idiopathic sensorineural hearing loss. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106:669-75.
159. Ceylan A, Celenk F, Kemaloglu YK, Bayazit YA, Göksu N, Ozbilen S. Impact of prognostic factors on recovery from sudden hearing loss. *J Laryngol Otol* 2007;121(11):1035-40
160. M. Svrakic, S. Pathak, E. Goldofsky, et al., Diagnostic and prognostic utility of measuring tumor necrosis factor in the peripheral circulation of patients with immune-mediated sensorineural hearing loss, *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 138 (2012) 1052–1058.

161. Nostrati Z.R., Hannson M., Hultcrantz E. Assessment of diagnostic approaches to idiopathic sudden sensorineural hearing loss and their influence on treatment and outcome. *Acta Otolaryngol.* 2010 Mar;130(3):384-91.
162. Wilson, W. R., Byl, F. M. and Laird, N., The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. A double-blind clinical study, *Arch Otolaryngol*, 1980, 106(12):772-776.
163. Hashisaki T. Ani sensorinöral işitme kaybı. (Çeviri: Saraç S). Korkut N (Editör). Byron J. Bailey & Jonas T. Johnson Baş ve Boyun Cerrahisi'nde. Cilt 2, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2011:2231-6.
164. Furer A, Finkelstein A, Halkin A, Revivo M, Zuzut M, Berliner S, et al. High red blood cell distribution width and preclinical carotid atherosclerosis. *Biomarkers.* 2015 Oct 3;20(6-7):376-81.
165. X. Hao, D. Li, D. Wu, et al., The relationship between Haematological indices and autoimmune rheumatic diseases (ARDs), a meta-analysis, *Sci. Rep.* 7 (2017) 10833.
166. Alimoglu Y, Inci E, Edizer DT, Ozdilek A, Aslan M. Efficacy comparison of oral steroid, intratympanic steroid, hyperbaric oxygen and oral steroid + hyperbaric oxygen treatments in idiopathic sudden sensorineural hearing loss cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011; 268: 1735-41.
167. Jun HJ, Chang J, Im GJ, Kwon SY, Jung H, Choi J. Analysis of frequency loss as a prognostic factor in idiopathic sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol* 2012;132: 590- 6.
168. Schreiber BE, Agrup C, Haskard DO, Luxon LM. Sudden sensorineural hearing loss. *Lancet.* 2010 Apr;375(9721):1203–11
169. M. Hiramatsu, M. Teranishi, Y. Uchida et al., “Polymorphisms in genes involved in inflammatory pathways in patients with sudden sensorineural hearing loss,” *Journal of Neurogenetics*, vol. 26, no. 3-4, pp. 387–396, 2012.
170. Altun I, Akin F, Kose N, Sahin C, Kirli I. Predictors of slow flow in angiographically normal coronary arteries. *Int J Clin Exp Med.* 2015 15;8(8):3762-8.
171. Lattanzi S, Cagnetti C, Rinaldi C, Angelocola S, Provinciali L, Silvestrini M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio improves outcome prediction of acute intracerebral hemorrhage. *J Neurol Sci.* 2018 Apr;387:98–102.

172. Lattanzi S, Cagnetti C, Provinciali L, Silvestrini M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and neurological deterioration following acute cerebral hemorrhage. *Oncotarget*. 2017 Feb; 8(34):57489–94.
173. Pova P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. Early identification of intensive care unit-acquired infections with daily monitoring of C-reactive protein: a prospective observational study. *Crit Care*. 2006;10:R63.
174. Pova P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, et al. Pilot study evaluating C-reactive protein levels in the assessment of response to treatment of severe bloodstream infection. *Clin Infect Dis*. 2005;40:18557.
175. Iskandar HN, Ciorba MA. Biomarkers in inflammatory bowel disease: current practices and recent advances. *Transl Res*. 2012;159:313–25.
176. Don BR, Kaysen G. Serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. *Semin Dial*. 2004;17:432–7.
177. Liu X, Sun X, Liu J, Kong P, Chen S, Zhan Y, et al. Pre-operative C-reactive protein/albumin ratio predicts prognosis of patients after curative resection for gastric cancer. *Transl Oncol*. 2015;8:339-45.
178. Zhou T, Zhan J, Hong S, Hu Z, Fang W, Qin T, et al. Ratio of C-reactive protein/albumin is an inflammatory prognostic score for predicting overall survival of patients with small-cell lung cancer. *Sci Rep*. 2015;5:10481.
179. Kinoshita A, Onoda H, Imai N, Iwaku A, Oishi M, Tanaka K, et al. The C-reactive protein/albumin ratio, a novel inflammation-based prognostic score, predicts outcomes in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2015;22: 803-10.
180. Qin GM, Tu JF, Liu LG, Luo L, Wu J, Tao L, et al. Serum albumin and C-reactive protein/albumin ratio are useful biomarkers of Crohn's disease activity. *Med Sci Monit*. 2016;22: 4393–400.