



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KULAK BURUN BOĞAZ BAŞ VE BOYUN CERRAHİSİ KLİNİĞİ**

ANİ İŞİTME KAYBINDA OKSİDATİF STRESİN ROLÜ

DR. FATİH GÜL

UZMANLIK TEZİ

**ANKARA
2015**



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KULAK BURUN BOĞAZ BAŞ VE BOYUN CERRAHİSİ KLİNİĞİ**

ANİ İŞİTME KAYBINDA OKSİDATİF STRESİN ROLÜ

DR. FATİH GÜL

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr.Togay MÜDERRİS

**ANKARA
2015**

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve klinik tecrübesi ile mesleki gelişimime önemli katkıları olan değerli hocam *Prof. Dr. Muzaffer KIRIŞ*'a,

Asistanlığımın son senesinde tanışma fırsatı bulabildiğim, her konuda danışma fırsatı sunan, adaleti ve alçak gönüllülüğüyle örnek olan idari sorumlumuz *Doç. Dr. Mehmet Ali BABADEMEZ*'e,

Tezimin gerçekleşmesinde yardım ve katkılarını esirgemeyen, eğitimime bilgi ve tecrübesi ile önemli katkıları olan, hayata dair her alanda desteğini hissettiğim ve güzel şeyleri paylaşma fırsatı bulduğum baş asistanım *Doç. Dr. Togay MÜDERRİS*'e,

Uzmanlık eğitimime bilgi ve tecrübesi ile önemli katkıları olan, *Doç. Dr. Sami BERÇİN*'e,

Eğitimim süresince birlikte çalıştığım, her zaman bilgi ve deneyimlerini paylaşma çabasında bulunan *Doç. Dr. Gökhan YALÇINER*'e,

Kısa süre çalışma fırsatı bulduğum *Prof. Dr. Ahmet KUTLUHAN*'a, *Prof. Dr. M. Hakan KORKMAZ*'a, *Uzm. Dr. Bülent Ulusoy*'a, *Uzm. Dr. Elif ERSOY ÇALLIOĞLU*'na ve *Yrd. Doç. Dr. Kazım BOZDEMİR*'e,

Uzmanlık eğitimi yolunda birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, desteklerini her zaman hissettiğim doktor arkadaşlarım *Hasan ÇAKAR*'a, tezimin gerçekleşmesinde desteğini her zaman hissettiğim *Ergün SEVİL*'e, *Ahmet DOBLAN*'a, *Buket CANDAN*'ya, *Tolga OĞUZHAN*'a, *Halil İbrahim MİŞE*'ye, *Hayati KALE*'ye, *Özmen KARA*'ya, *Yağmur CANAN*'a, *Mecit SANCAK*'a,

Ameliyathane hemşirelerimize,

Kliniğimiz tüm hemşire ve personeline,

Asistanlığım süresince kahrımı çeken klinik sorumlu hemşiremiz *Nilgün EVDÖNDEREN*'e,

Yaşamım boyunca desteklerini esirgemeyen aileme,
Hayatıma ilk girdiği andan itibaren varlığı ile huzur bulduğum, desteğini ve
sevgisini asla benden esirgemeyen değerli eşim *Beyza*'ya,
Tezime olan katkıları için tüm hasta ve hasta yakınlarına, teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Fatih GÜL



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER.....	III
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	IV
TABLolar DİZİNİ.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
ÖZET	VIII
SUMMARY	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. ANİ İŞİTME KAYBI	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etyoloji.....	4
2.1.3. Tanı	11
2.1.4. Prognoz	12
2.1.5. Tedavi.....	13
2.2. OKSİDATİF STRES	18
2.2.1. Oksidatif Stres Nedir?.....	18
2.2.2. Reaktif Oksijen ve Nitrojen Türleri.....	19
2.2.3. Reperfüzyon hasarı	22
2.2.4. İnsan Fizyolojisinde Reaktif Oksijen Radikallerinin Rolü.....	23
2.2.5. Reaktif Oksijen Türlerinin Oksidatif Stres Etkisi.....	24
2.2.6. Vücudun Doğal Savunma Mekanizması ve Antioksidanları	25
2.2.7. Antioksidan Terapi.....	26
2.2.8. Oksidatif Stres Markerları	28
2.2.9. Ani işitme kaybı ve oksidatif stres ilişkisi	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. HASTA SEÇİMİ.....	31
3.2. ÖRNEK TOPLAMA VE LABORATUVAR METOTLARI.....	32
3.3. OKSİDATİF DENGE	32
3.4. ÇALIŞMA PLANI.....	34
3.5. İŞİTMEDEKİ DÜZELMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ	35
3.6. İSTATİKSEL ANALİZ.....	36
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇ	49
KAYNAKLAR.....	50

SİMGELER ve KISALTMALAR

İASNİK: İdiopatik Ani Sensörinöral İşitme Kaybı

ISSNHL: Idiopathic sudden sensorineural hearing loss

AİK: Ani sensörinöral işitme kaybı

ASNİK: Ani sensörinöral işitme kaybı

ROT: Reaktif Oksijen türleri

TAS: Total antioksidan durum

TOS: Total oksidan durum

OSİ: Oksidatif stres indeksi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

AAO-HNS: American Academy of Otolaryngology- Head and Neck Surgery

NIDCD: National Institute of Deafness and Communication Disorders

NF-κB: Koklear nükleer faktör kappa B aktivasyonu

ICAM-1: Hücreler arası adezyon molekülü-1

AP-1: Aktivatör protein-1

iNOS: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz

ABR: İşitsel beyin sapı cevabı

OAEs: Otoakustik emisyon

DNA: Deoksiribonükleik asit

BOS: Beyin omurilik sıvısı

MgSO₄: Magnezyum sülfat

NO: Nitrik oksit

O₂⁻: Süperoksit

⁻OH: hidroksil

LOO⁻: Lipid peroksid

O₂: Moleküler oksijen

ATP: Adenozin trifosfat

AMP: Adenozin monofosfat

HOCl: Hipoklorik asittir

H₂O₂: Hidrojen peroksid

LDL: Düşük dansiteli lipoproteinlerin

HDL: Yüksek dansiteli lipoproteinlerin

PON: İnsan serum paraoksonazi

ABTS: 2,2'-azinobis-3-ethylbenzothiazoline - 6 - sulfonic acid radikali

SSO: Saf ses odyometrisi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Çalışma ve kontrol gruplarının demografik dağılımı.....	37
Tablo 2. Çalışma grubunun işitme kaybı düzeylerine göre iyileşme oranları.....	37
Tablo 3. Çalışma grubunun saf ses ortalaması odyometri konfigürasyonlarına göre iyileşme düzeyleri.....	38
Tablo 4. Çalışma ve kontrol grupları ile oksidatif stres belirteçleri arasındaki ilişki.....	39
Tablo 5. Çalışma grubunda oksidatif stres belirteçleriyle işitme kaybı derecesi arasındaki ilişki.....	40
Tablo 6. Çalışma grubunda oksidatif stres belirteçleriyle iyileşme dereceleri arasındaki ilişki.....	41
Tablo 7. Çalışma grubunda oksidatif stres belirteçleriyle odyogram konfigürasyonları arasındaki ilişki.....	42
Tablo 8. Çalışma grubu ve kontrol grubu ile diğer laboratuvar belirteçleri arasındaki ilişki.....	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1.** Antioksidanlar ile reaktif oksijen türleri arasındaki denge ve dengenin
ROT'a kaymasıyla oluşan oksidatif stres.....19
- Şekil 2.** Reaktif oksijen türleri oluşumuna sebep olan iskeminin mekanizması.....22



ÖZET

Bozulmuş koklear perfüzyon, idiopatik ani sensörinöral işitme kaybında önemli bir etyopatolojik etken olarak görünmektedir. Yakın zamanda oksidatif stresin oksidatif hasar için bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür. Biz, bu kontrollü prospektif çalışmada oksidatif stresin İASNİK'teki muhtemel rolünü değerlendirmeyi amaçladık. 50 İASNİK'li hasta grubu ve 50 sağlıklı kontrol grubu kan örneklerinde total oksidan durum, total antioksidan durum, paraoksonaz, thiol/disülfit oranları ve vitamin C, E ve selenyumu da içeren rutin laboratuvar testleri çalışıldı. Ek olarak oksidan ve antioksidan oranlarını yansıtan Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı. Çalışma grubunda kontrol grubuna göre TOS düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik saptandı (sırasıyla 6.02 ± 3.17 , 4.5 ± 2.22 ; $p=0.018$). OSİ'de de çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı yükseklik mevcuttu (sırasıyla 0.39 ± 0.19 , 0.3 ± 0.14 ; $p = 0.035$). Oksidatif stres endotelial disfonksiyonda anahtar rol oynadığından, bizim bulgularımız İASNİK etyopatogenezinde vasküler bozulmayı destekler niteliktedir.

SUMMARY

Impaired cochlear perfusion seems to be an important etiopathogenetic factor in idiopathic sudden sensorineural hearing loss (ISSNHL). Recently, oxidative stress has been proposed as risk factors of microvascular damage. In this prospective controlled study, we aimed to evaluate the possible role of oxidative stress in ISSNHL. In fifty ISSNHL patients and fifty healthy subjects serum total oxidant status, total antioxidant status, paraoxonase, routine laboratory tests including selenium, vitamin C and E and thiol/disulfide ratios were measured. Moreover, a global oxidative stress index, reflecting both oxidative and antioxidant counterparts, was also calculated. The study group showed significantly higher TOS levels than controls (6.02 ± 3.17 vs. 4.5 ± 2.22 ; $p=0.018$). The Oxidative-Index was also significantly higher in patients than controls (0.39 ± 0.19 vs. 0.3 ± 0.14 ; $p = 0.035$). As oxidative stress is a key determinant in endothelial dysfunction, our findings could suggest vascular impairment involvement in ISSNHL etiopathogenesis.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ani sensörinöral işitme kaybı (AİK) otolojik acillerin yaklaşık %2.2'sini oluşturmaktadır. Yıllık insidansı 5-20/100.000 olup yaş arttıkça prevalansı da artmaktadır (20-30 yaş arasında 4.7/100.000, 50-60 yaş arasında 15.8/100.000) (1).

AİK etyolojisi ve patogenezisi tam olarak bilinmemekle birlikte viral enfeksiyonlar (2), otoimmün bozukluklar (3) ve vasküler hastalıkların (4) hastalığın etyopatogenezinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Sebep ne olursa olsun, kokleanın terminal vaskülarize bir organ olması ve hipoksi/anoksiye aşırı duyarlı olmasından dolayı koklea perfüzyonunun bozulması anahtar noktadır (5-7). Koklear mikrosirkülasyonuna zarar veren en muhtemel genetik ve kazanılmış risk faktörleri ise hiperhomosisteinemi, endotelyal disfonksiyon, artmış hemostatik faktörler ve kan akım bozukluklarıdır (8). Literatürdeki son çalışmalar artmış prooksidan maddelerin, yeterli endojen veya ekzojen antioksidan savunma sistemi ile dengelenememesi olarak tanımlanan oksidatif stresin, mikrovasküler hasar için risk faktörü olabileceğini göstermiştir (9, 10, 11, 12).

Yaşayan organizmalarda fizyolojik oksidatif denge, reaktif oksijen türlerinin (ROT) endojen ve ekzojen antioksidan sistem ile hızlı ve devamlı olarak tamponlanmasıyla seyreder. Birçok genetik ve çevresel etkenin antioksidan sistemi etkilediği bilinmektedir. ROT ve total antioksidan kapasite (TAS) arasındaki dengesizlik endotelyal disfonksiyona yol açan potansiyel patojenik mekanizma olarak düşünülür. Çeşitli oksidasyon ürünü olarak ortaya çıkan ROT, hücreleregülasyona yol açabilir. Aşırı artmış ROT, eğer hücreleregülasyon mekanizmaları ile tamponize edilemezse, hücreleregülasyon makromolekülleri ile reaksiyona girerek lipid peroksidasyon sürecini artırır, bu da DNA hasarına yol açar (12).

Aşırı ROT üretimi ya da azalmış TAS anormal redoks (oksidasyon redüksiyon reaksiyonu) tepkimelerine yol açıp vasküler fonksiyonlarda değişime, vasküler düz kas fenotipini etkileyerek vasküler remodellinge, vasküler hücrelerin anormal büyüme ve ölümüne, hücre göçü ve ekstrasellüler matriks reorganizasyonuna sebep olur. Bahsedilen oksidatif hasar, serum ROT konsantrasyonu ve TAS ölçümleriyle değerlendirilmektedir (10). Yakın zamanda; oksidatif stresin ölçümünde paraoksonaz, TAS ve total oksidatif durum (TOS) ölçümlerinde daha kesin sonuçlara ulaştıran yeni yöntemler bulunmuş, son oksidatif stres belirteci olarak da thiol/disülfit dengesi literatüre kazandırılmıştır (14, 15, 16, 17).

AİK'te oksidatif strese yönelik tedavi alternatifleri ile ilgili birçok çalışma mevcut iken etyolojide oksidatif stresin varlığı halen net olarak kanıtlanamamıştır. Biz bu çalışmada, İASNİK etyolojisinde bozulmuş oksidatif dengenin rol oynayıp oynamadığını güncel oksidatif stres belirteçlerini kullanarak ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ANİ İŞİTME KAYBI

2.1.1. Tanım

National Institute of Deafness and Communication Disorders (Ulusal Sağlık ve İletişim Bozuklukları Enstitüsü)'ın belirlediği kriterlere göre AİK'te şu tanımlar yer almaktadır (18):

- Oluşan işitme kaybının AİK olarak nitelendirilebilmesi için; hızlı başlangıçlı, 72 saat içerisinde meydana gelen, bir veya iki kulakta işitme azlığı olmalıdır.

- Ani sensörinöral işitme kaybı (ASNİK), ani işitme kaybının bir alt grubu olup sensörinöral kayıplı odyometrik kriteri karşılaması gerekir. ASNİK koklea, işitme sınırı ya da santral işitme merkezinin etkilendiğini gösterir. En sık kullanılan odyometrik kriter, birbirini takip eden en az 3 frekansta 30 desibelden (dB) fazla kayıptır. Hastanın daha önce yaptırmış olduğu odyometrik inceleme genellikle mevcut olmadığından işitme eşikleri değerlendirilirken karşı kulak baz alınır.
- İdiyopatik ani sensörinöral işitme kaybı (İASNİK), yeterli araştırmaya rağmen etyolojisi bulunamayan ASNİK'tir.

NIDCD'nin ASNİK odyometrik kriterlerine rağmen 2012 yılında yayınlanan ani işitme kaybı rehberinde, 30 db altı işitme kayıplarının da birçok klinikte ani işitme kaybı olarak kabul edilip tedavi verilmesinden dolayı bu tanımın revizyona ihtiyacı olduğu kanaati oluşmuştur (19).

2.1.2. Epidemiyoloji

İASNİK insidansı 5-20/100.000 olarak raporlansa da yeni araştırmalarda 160/100.000'e kadar yükseldiği belirtilmiştir (20). Erkek ve kadınlarda hemen hemen eşit oranda görülmektedir. Bu yüzden cinsiyet risk faktörü olarak ele alınmamaktadır. Benzer şekilde sağ ve sol kulak arasında da eşit dağılım söz konusudur (20). Bilateral İASNİK görülme oranı %1 ile %5 arasındadır. Ortalama görülme yaşı 40 ile 54 arasındadır. Birçok vakada işitme kaybına akut tinnitus eşlik edebilmekteyken (>%90), vestibuler semptomlar hastaların %25-50 kadar kısmında görülmektedir (21).

2.1.3. Etyoloji

ASNİK sebebi bilinen ve idiopatik olmak üzere iki grupta incelenir. Sebebi bilinenler tüm ASNİK'lerin ancak %10-%15 kadarlık bir kısmını oluşturmaktadır (22).

ASNİK'te rol oynayan sebepler;

-Viral enfeksiyon: Kokleaya direkt etkiyerek kokleitis yapan virüsler (kızamık) ya da yaygın bir viral enfeksiyonun bir parçası (HSV, kızamık, VZV, rubella, influenza, EBV, enterovirüs, CMV, HIV)

-Diğer enfeksiyonlar: Sifiliz, Lyme hastalığı, bakteriyel menenjit etkenleri

-Vasküler nedenler: Tromboembolizm, koroner bypass ameliyatı, şiddetli akut hipotansiyon

-Otoimmün hastalıklar: Cogan sendromu, Behçet hastalığı, sistemik lupus eritematozis, Wegener granülomatosisi, poliarteritis nodosa, temporal arterit.

-Travma: Akustik travma, barotravma, temporal kemik fraktürü, perilemf fistülü

-Nörolojik: Multiple sklerozis, fokal pontin iskemi

-Hematolojik: Hiperviskozite sendromları (makroglobulinemi), orak hücreli anemi

-Meniere hastalığı: İntrakoklear membran rüptürü

-Neoplazm: Vestibüler schwannom, menenjiom, temporal kemik metastazı, karsinomatozis menenjititis.

-Toksinler: Aminoglikozitler, aspirin, sisplatin, radyasyon terapisi

İşitme kaybına idiopatik denebilmesi için anamnezde spesifik bir sebep olmamalı, klinik muayene, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri ile belli bir etyolojinin bulunamaması gerekir (21, 22). İASNİK etyolojisinde 5 faktör üzerinde durulmaktadır:

1. Viral enfeksiyon;
2. Vasküler oklüzyon;
3. Koklear membran rüptürü;
4. İmmünolojik;
5. Koklear nükleer faktör kapp B aktivasyonu (NF-κB) (23).

2.1.3.1. Viral Enfeksiyonlar

İASNİK etyolojisinde en çok suçlanan faktörlerden birisi virüsler olup en ayrıntılı kanıtlar viral etyolojiyi destekler niteliktedir. Bunu destekleyen en önemli görüş, İASNİK'ten sonra görülen koklear histopatolojiyle viral hastalıklardan sonra gelişen histopatolojinin benzer oluşudur. Schuknecht ve Donovan, İASNİK geçiren hastaların kulaklarında korti organı atrofisi ve tektorial membran ile spiral gangliyon kaybını göstermişlerdir. Bu bulgular kabakulak, kızamık gibi viral hastalıklarda görülen koklear histopatolojiyle benzerdir (24). Benzer şekilde Merchant ve arkadaşları İASNİK anamnezi olan 15 temporal kemiğin incelemesi sonucunda viral enfeksiyon ile hasarlanmış kokleaya benzer bulgular saptamışlardır. Ancak viral kokleitisi gösteren elektron mikroskopik bulgu saptayamamışlardır (23).

Bir başka görüş ise İASNİK geçiren hastaların viral enfeksiyonlar için immünolojik kanıtlar gösterdiğidir. İASNİK nedeniyle başvuran hastaların %28'inde son 1 ay içerisinde geçirilmiş viral üst solunum yolu enfeksiyon öyküsü bulunmuştur (25). Veltri ve arkadaşları İASNİK geçiren hastalarda çoğu kez çeşitli virüslere karşı antikor seviyelerinin arttığı göstermiştir (26). Wilson ise herpes simplex virüsüne karşı %16 serokonversiyon geliştiğini bulmuştur (27). En çok suçlanan faktörün viral hastalıklar olmasına rağmen düşük

serokonversiyon şu şekilde açıklanmıştır; latent virüsler, reaktive olup sistemik immünoglobulin seviyelerinde değişime yol açmadan lokalize hastalığa sebep olabilir (28).

2.1.3.2. Vasküler oklüzyon:

Birçok vasküler hastalığın gelişmesinde diabet, hipertansiyon, obezite ve hiperlipidemi rol oynar. Aynı şekilde yaş, cinsiyet ve aile öyküsü de risk faktörleri arasında yer alır. Yeterli vasküler beslenme olmadan bir organın yaşayamayacağı bilindiğinden İASNİK etyolojisinde bozulmuş koklear beslenmenin rol alabileceği düşünülmüştür. Bu amaçla çeşitli araştırmalar yapılmış ancak yeterli kanıt halen bulunamamıştır.

Vasküler bir patolojide her iki kulağın etkilenmesi gerekirken İASNİK'in çoğunlukla tek kulakta görülmesi araştırmacıları vasküler hastalık etyopatogenezinden uzaklaştırmıştır. Bir hastanın koklear iskemi geçirip geçirmediği koklear kan akımı ölçülemediğinden bilinmemektedir. Bu yüzden güvenilir belirteç olarak hasta vücudunun başka bir bölgesinde vasküler hasara bağlı organ yetmezliğini görmek gerekir. Ancak çoğu hastada diğer organ hasarı bulunmamaktadır. Bütün bunlara rağmen viral enfeksiyonların; hemaglutinasyonu, inflamatuvar kapiller ödemi ve hiperkoagülabilitate durumlarını tetikleyerek vasküler obstrüksiyona sebep olduğu teorisini kuranlar da vardır. Bu durum viral veya vasküler patolojilerin ortak bir yolak ile İASNİK'e sebep olduğu görüşünü ortaya çıkarmıştır (111).

Bahsedilen risk faktörlerine yönelik yapılmış olan çalışmalar tekrar gözden geçirilmiş ve organ hasarına yol açan risk faktörlerinin İASNİK etyolojisinde yer aldığına dair yeterli kanıt bulunamamıştır (29). Lösemi, orak hücreli anemi ve talasemi nadir de olsa iç kulakta hemoraji/oklüzyon yapıp ani işitme kaybına yol açabilir (30). Temporal kemik

histopatolojik çalışmalarında İASNİK ile viral hastalıktaki benzerliğin aksine İASNİK ile iskemik/hemorajik hastalık bulguları çok farklı bulunmuştur (27). Kardiyopulmoner bypass ameliyatı olan hastalarda görülen ASNİK muhtemelen emboliye bağlı gelişmektedir. Ek olarak MTHFR (Metilentetrahidrofolat redüktaz) gen polimorfizmi ve faktör 5 leiden mutasyonu trombovasküler hastalık riskini arttırmaktadır.

Koklear kan akımının en distal ucu beslenmesi en zayıf olan bölgedir. Dolayısıyla oklüzyona en hassas kısmı koklea apeksidir. Buna bağlı olarak eğer vasküler patoloji ani işitme kaybında majör etiyolojik faktör olsaydı en sık ve ciddi olarak düşük frekansların etkilenmesi beklenirdi ancak durum böyle değildir (31).

2.1.3.3. Koklear membran rüptürü

İç ve orta kulağı birbirinden ayıran ince membranlarda (oval ve yuvarlak pencere) ve perilenfatik boşluk ile endolenfatik boşluğu birbirinden ayıran ince membranlarda oluşan rüptür teorik olarak işitme kaybına sebep olabilir. Bu işitme kaybı ani, dalgalı ve ilerleyici işitme kaybı şeklinde olabilir (32). Goodhill membran yırtığının iki yolak ile oluşabileceğini ifade etmiştir. Dış patlayıcı yolakta, artmış BOS basıncı koklear akuaduktta hidropsa neden olup scala timpani yoluyla yuvarlak pencerede rüptür, scala vestibülü yoluyla oval pencerede rüptür, sakkül ve utrikül yoluyla da semisirküler kanallarda rüptüre yol açar. İç patlayıcı yolakta ise valsalva manevrasıyla östaki tüpündeki basınç orta kulağa geçer ve oval pencere ya da yuvarlak pencerede rüptüre yol açar (33). Simmons membran rüptürünün İASNİK etyolojisinde yer aldığını kabul etmiştir (34). Bu teorinin yanlış olduğunu ispatlamak çok zordur. Simmons membran rüptürünün oval ve yuvarlak pencerede olabileceğini bunun da perilenf fistülüne yol açabileceği hipotezini öne sürmüştür. Günümüzde birçok otolog barotravma veya ağır egzersiz gibi öyküsü olmayan hastalarda

membran rüptürü ihtimalinin uzak olduğunu ve orta kulak eksplorasyonunun gereksiz olduğuna inanır.

Endolenfatik hidropslu hastalarda intrakoklear membran rüptürü olduğu gösterilmiştir (35). Schuknecht ve Donovan İASNİK'li hastaların temporal kemik çalışmalarında membran rüptürü saptayamamıştır (36). Ancak Gussen birkaç temporal kemikte bu teoriyi kanıtlar nitelikte bulguya rastlamıştır (37).

2.1.3.4. İmmünolojik

Otoimmüniteye bağlı ASNİK 1979'lardan beridir literatürde kabul gören bir klinik durumdur. İlk kez McCabe, bilateral progresif işitme kaybı olan hastalarda kortikosteroid tedavisinin işe yaradığını göstermiştir (38). Daha önceleri iç kulağın immünolojik olarak ayrıcalıklı bir bölge olduğu ve kan-labirent bariyerinin varlığından bahsedilirdi. Ancak 1980'lerde antijenlerin iç kulağa kolayca girebildiği ve iç kulağın sistemik immün olaylardan etkilenebildiği gösterilmiştir (39).

İç kulaktaki lokal immün cevaptan endolenfatik kese sorumlu tutulmuştur. Kesenin çıkarılması ya da endolenfatik kanalın tıkanmasıyla iç kulaktaki immün cevabın azaldığı gösterilmiştir (40). İç kulağa antijen veya virüs girişini takiben inflamatuvar hücrelerin geçişinden primer sorumlu damarsal yapı ise spiral modiolar vendir. Venül gibi davranıp sistemik dolaşımdaki immün hücrelerin skala timpaniye geçişine salgıladıkları hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) aracılığıyla ile yardımcı olur. İç kulağa giren immün hücreler osteogenezise kadar ilerleyen bir dizi reaksiyona neden olurlar (41). Kısa bir süre sonra işitme kaybı ortaya çıkar. Bu süreç 6 hafta kadar sürebilir ve sıklıkla endolenfatik hidrops eşlik eder (42).

Otoimmüniteye bağlı işitme kaybı idiyopatik, bilateral tutulumlu ve progresif işitme kaybıyla seyreder. Karşı kulakta etkilenme aylar hatta yıllar sonra gerçekleşebilir. Hatta düşük frekanslarda dalgalanmalarla seyreden işitme kaybı, vestibüler sistem fonksiyonunda bozulma ve tinnitus triadıyla seyreden Meniere hastalığında karşı kulak tutulumu kısa süre içerisinde gerçekleşir. Tanıda spesifik bir test olmamasına rağmen son zamanlarda western blot testi kullanılmaktadır. Otoimmün işitme kayıplı ve Meniere'li hastalarda 68kD antijeninde reaktivite tespit edilmiştir (43).

Otoimmüniteye bağlı işitme kaybının aşağıda listelenen hastalıklarla beraber görülebileceği literatürde rapor edilmiştir:

- Cogan sendromu,
- Susac sendromu,
- Wegener granüloatozisi,
- Temporal arterit,
- Behçet hastalığı,
- Sistemik lupus eritematozis,
- Relapsing polikondrit
- Romatoid artrit
- Skleroderma
- Sjögren sendromu
- İnflamatuvar barsak hastalıkları

2.1.3.5. Koklear NF-κB aktivasyonu

Son yıllarda ortaya atılan bir görüştür. Çalışmalar daha çok şiddetli gürültüye maruz

kalan kulaklar üzerinde yapılmış olsa da, İASNİK üzerinde de durulmaya başlanmıştır. Şiddetli gürültüye maruziyet iç ve dış tüsü hücrelerden oluşan korti organında kalıcı defekte yol açabilir. Bu travma;

-ROT veya nitrik oksidin artışıyla (44),

-Kalsiyum, potasyum ve eksitatuvar aminoasitlerin aşırı artışıyla (45), sitotoksititeye sebep olur.

Spiral ligament ve stria vaskularisten oluşan lateral duvarın bu mekanizmalarda rol oynadığına dair birçok kanıt mevcuttur. Yukarıda bahsedilen ve daha keşfedilmemiş birçok stres cevabının oluşumu ve düzenlenmesi transkripsiyon faktörleriyle olur ve bir transkripsiyon faktörü birçok genin transkripsiyonunu ya da regresyonunu sağlar. Bu transkripsiyon faktörlerinden en çok dikkat çeken NF-κB'dir. p65, p50, c-Rel, p52 ve RelB proteinlerini içeren Rel ailesinin homo ve hetero-dimerik komplekslerinden oluşur (46). Uyarılmamış hücrelerde NF-κB, sitoplazmada inhibitör bir proteine bağlı olarak latent bir şekilde durur. Çeşitli uyarılarla bu inhibitör proteinden ayrılır ve aktif hale gelir. Aktive NF-κB dimeri nükleus içerisine transloke olup ilgili promoter bölgelere bağlanarak ilgili genleri aktive eder.

NF-κB immün ve inflamatuvar olaylarda, nöronal gelişimde ve nöron hücrelerinin yıkımında, nörodejenerasyonda önemli rol oynar (47). Ancak memeli kokleasındaki rolü tam olarak anlayamamıştır. Jiang ve arkadaşları sıçanlarda NF-κB'nin koklear hücreleri, amino-glikozit-uyarılı ototoksiteden koruduğunu göstermiştir (48). Ramkumar ve arkadaşları ise benzer şekilde NF-κB'nin çinçilla kokleasını gürültüye bağlı travmadan koruyabileceğini öne sürmüşlerdir (49). Diğer taraftan Merchant ve arkadaşları NF-κB'yı da içeren hücrel stres yollarının anormal aktivasyonunun İASNİK etyopatogenezinde rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir (23). Watanabe ve arkadaşları sisplatin ile medikasyon

yapılmış farelerde, koklear hücre apoptozisinin NF-κB aracılıklı indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) tarafından tetiklendiğini göstermiştir (50). Aynı zamanda artmış NO-bağımlı ROT'u takiben aşırı artmış iNOS'un gürültüye bağlı işitme kaybı yaptığını raporlanmıştır (51). Bütün bu kanıtlar NF-κB'nin artmış iNOS yoluyla gürültüye bağlı koklear sitotoksititeye neden olabileceği ihtimalini güçlendirmektedir. NF-κB'nin hem sitoprotektif hem de sitotoksik etkileriyle ilgili veriler şu şekilde açıklanabilir: Benzer bir transkripsiyon faktörü olan Aktivatör protein-1 (AP-1)'in DNA'ya bağlanma aktivitesinin artışı kokleada gürültüye maruziyetten 5 saat sonra sitoprotektif etki göstermiş, ancak 15 saat sonra sitotoksik etki göstermiştir (52). AP-1 aktivitesi NF-κB tarafından regüle edilir ve koordineli bir şekilde çalışırlar (53).

2.1.3. Tanı

Hastanın hekime erken başvurması ve tedavinin bir an önce başlanması prognozu olumlu yönde etkiler (21). İşitme kaybının başlangıç zamanı, ani başlangıçlı olması, ilişkili semptomların varlığı ve yakın zamandaki aktiviteler tanı için değerli bilgiler verebilir. Hastanın anamnezi özellikle risk faktörü olabilecek etkenler sorgulanarak detaylı bir şekilde alınmalıdır. Ayrıntılı otolojik ve nörolojik muayeneyi takiben, pnömotoskop ile olası fistül varlığı değerlendirilmeli, tromboemboli açısından ise vasküler patolojiler araştırılmalıdır. Saf ses odyometrisi ve konuşma testleri ani işitme kaybı tanısında olmazsa olmaz testlerdir. Timpanometri ve akustik refleksler otoskopik muayenede görünmeyen orta kulak kompliyansı ile ilgili bilgi verirler. İşitsel beyin sapı cevabı (ABR) ve otoakustik emisyon (OAEs) işitme yollarıyla ilgili önemli bilgiler verebilir. Genişçe istenecek laboratuvar testleri tedavi planını değiştirebilir:

-CBC: Polisitemi, lösemi, trombositosis

-Sedimentasyon: Otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda oldukça faydalı. Şüphede halinde ANA ve 68kD antijen taraması için western blot testi istenebilir.

-Fluorescent treponemal antibody absorbtion (FTA-Abs) veya Microhemagglutination assay (MHA-TP): Sifiliz

-Koagülasyon çalışmaları

-Tiroid fonksiyon testleri: Hipotiroidizm

-Magnetik Rezonans Görüntüleme: Retrokoklear lezyon, multiple sklerozis, intrakoklear hemoraji, vasküler anormallikler. İASNİK'li hastalarda %0.8 ile %4 arasında köşe tümörü ya da internal auditor kanalda tümör bulunmuştur (54).

-Bilgisayarlı Tomografi: Genç hastalarda otik kapsül anormallikleri (koklear displazi, genişlemiş vestibular akuaduktus, mondini malformasyonu).

2.1.4. Prognoz

%70-80 olguda kulakta uğultu ve çınlama vardır. Uğultu ve çınlamanın varlığı prognozun iyi olduğunu işaret eder ve kokleadaki saçlı hücrelerin fonksiyonel rezervini gösterir. Uğultu ve çınlama işitme kaybından birkaç saat önce veya işitme kaybıyla birlikte ortaya çıkar ve genellikle bir iki ay içinde kaybolur (55).

Hastaların bir kısmında vestibüler sistemle ilgili yakınmalar vardır. Baş dönmesi prognozun kötü olduğunu gösterir ve şiddeti işitme kaybının derecesine göre artar. Baş dönmesiyle eş zamanlı olarak nistagmus da gözlenir, vestibüler semptomlar genellikle bir hafta içinde kaybolur. Ayrıca hastalar bazen baş ağrısı, ateş ve kulakta dolgunluktan da yakınır (56).

Kötü prognoz kriterleri;

1. İşitme kaybının şiddeti (40 dB ve üzeri işitme kayıpları)
2. Konuşmayı ayırt etme yüzdesinin kötü olması
3. Objektif vestibüler semptomlar ve fasiyal paralizinin varlığı
(Tinnitus varlığı iyi prognozdur)
4. Birden fazla vasküler risk faktörünün varlığı
5. İşitme kaybı ile tedavi başlangıcı arasındaki süre
(bu süre 7 günü aşıyorsa prognoz daha kötüdür.)
6. Odyogramın inen eğri şeklinde olması
7. Yükselmiş sedimentasyon oranı (>25)
8. 15 yaş altı ve 65 yaş üstü hastalar (57-61).

İdiyopatik ani işitme kaybında, hastaların %32 ile %65'inin spontan iyileştiği bildirilmektedir (62). Spontan iyileşme hastalığın ilk iki haftası içinde beklenir. Hastaların hepsinin hemen başvurması beklenmediği için hastalığın başlangıcı olarak, işitme kaybının başladığı an ya da gün esas alınır. Hastaların aşağı yukarı %15'inde işitme kaybı giderek artar, klinik tablo ağırlaşır (63).

2.1.5. Tedavi

Ani işitme kaybı tedavisi, işitme kaybına yol açan bir neden saptanabiliyorsa bu etyolojik nedene yönelik yapılır. Ancak İASNİK'in patofizyolojisi tam olarak bilinmediği için bu hastalığın kesin bir tedavisi yoktur ve tedavilerin çoğu teori bazında gerçekleştirilir. Ancak etyoloji ne olursa olsun birleşilen ortak nokta, hastaların mutlak süratle yatak istirahati alması gerektiğidir. Tedavide kullanılan ajanlar daha çok enflamasyonu ve otoimmün hasarı baskılamaya, ödemi azaltmaya ve mikrosirkülasyonu düzeltmeye yöneliktir. Kortikosteroidler, vazodilatörler, hiperbarik oksijen, antiviraller, vazidilatörler,

akşık ajanlar, diüretikler, anjiografik ajanlar, antioksidan ilaçlar ve cerrahi tedavi ani işitme kayıplarının tedavisinde kullanılmıştır (55, 64, 65).

1. Kortikosteroidler:

Oral kortikosteroid alanlar ile plasebo alanları kıyaslayan tek randomize çalışma Wilson ve arkadaşlarına aittir. Yapılan çift kör randomize kontrollü çalışmada oral kortikosteroid alanların önemli ölçüde iyileştiği gösterilmiştir. Bu iyileşme en çok orta derecede işitme kaybı olanlarda olmuş, ileri derecede işitme kaybı olanlarda iyi sonuç alınamamıştır. Orta derecede işitme kaybı olan hastalarda, oral kortikosteroid alanlarda iyileşme %78 oranında olurken plasebo alanlarda %38 ile sınırlı kalmıştır. İASNİK ile yapılan diğer bütün randomize klinik araştırmalarda alternatif tedaviler karşılaştırılmıştır (32). Bir başka nonrandomize çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuş, kortikosteroid tedavisi ile iyileşme oranı %89 iken, kortikosteroid verilmeden yapılan tedavilerde %44 oranında iyileşme saptanmıştır (66).

Son zamanlarda, oral veya intravenöz kortikosteroid tedavisinden fayda görmeyen hastalara kurtarıcı tedavi olarak intratimpanik steroid enjeksiyonu kullanılmaya başlanmıştır. Xenellis ve arkadaşları 10 gün intravenöz kortikosteroid kullanımından yarar görmeyen hastalara 2 hafta içinde 4 kez intratimpanik metilprednisolon uygulamış ve anlamlı derecede iyileşme saptamıştır (67). İntratimpanik steroid enjeksiyonu ile ilgili klinik yaklaşımlar, intratimpanik steroidin İASNİK tedavisinde 1.basamak tedavi olması yolunda ilerlemektedir (57, 68).

American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation rehberinde, İASNİK tedavisinde ilk basamak olarak kortikosteroidlerin verilmesi gerektiği önerilmiştir (69).

2. Hiperbarik Oksijen Tedavisi:

Son yıllarda, İASNİK etyolojisinde iç kulakta oluşan hipoksinin yer alabileceği düşünülmüştür. Yani kokleanın yüksek oksijen düzeylerine ihtiyacı olduğu savunulmuştur. Bu amaçla hiperbarik oksijen tedavisi verilmiş ve iç kulakta parsiyel oksijen basıncının arttığı görülmüştür (70). Cochrane verilerinde hiperbarik oksijen tedavisiyle iyileşmede anlamlı bir artış olduğu sonucuna varılmıştır (71). 14 gün içinde başlanan oksijen tedavisinden hastalar fayda görmekte-dirler. Hiperbarik oksijen 1.5-2.5 ATA basıncında günde 90 dakika süreyle toplamda 15-20 gün boyunca verilir (72).

Hiperbarik oksijen tedavisinin komplikasyonları arasında orta kulakta dolgunluk ve ağrı, östaki disfonksiyonu, paranasal sinüslerde ağrı veya kanama, diş ağrısı, oval veya yuvarlak pencerede blow out sonucu sağırılık, çınlama ve vertigo görülebilir.

3. Antiviral Tedavi:

Viral etyoloji düşünülerek verilen asiklovir ve amantadinin kullanımı oldukça sınırlanmıştır. Yeni iki ajan olan famsiklovir ve valasiklovir henüz İASNİK'te denenmemiştir. Bu ilaçlar viral DNA polimerazı inhibe ederek viral DNA replikasyonunu engellerler.

4. *Vazodilatörler:*

Teorik olarak vazodilatörler koklear kan akımını arttırıp hipoksiyi azaltırlar. Bu ajanlar sistemik damarsal yapıları da etkilerler. Papaverine, histamin, nikotinic asit, prokain, niasin ve karbojen (%5 karbondioksit) bu amaçla kullanılmışlardır. Karbojen inhalasyonunun perilenfteki oksijen düzeyini arttırdığı, karbondioksit seviyesini ise anlamlı derecede etkilemediği gösterilmiştir. Karbojen diğer ajanlarla kombine edildiğinde İASNİK tedavisinde anlamlı iyileşmeler saptanmıştır (73).

5. *Akışkan ajanlar:*

Kan viskozitesini değiştiren düşük molekül ağırlıklı dekstranlar, pentoksifilin ve antikoagülanlar (heparin, warfarin) İASNİK tedavisinde kullanılabilirler. Bu tedavi viskozitenin azaltılmasıyla koklear oksijenin arttırılabildiği düşüncesine dayanır. Dekstran hipervolemik hemodilüsyon yaparak ve faktör 8'i etkileyerek; pentoksifilin platelet şeklini değiştirerek, antikoagülanlar ise trombüs ve emboli oluşumunu engelleyerek etki ederler.

6. *Diüretikler:*

Meniere hastalığı gibi endolenfatik hidropsa sekonder olarak gelişebileceği düşünülen İASNİK hastalarında diüretik terapisi kullanılabilir. Ancak ani işitme kaybındaki yeri halen net olarak anlaşılamamıştır.

7. Triiodobenzoik asit deriveleri:

Bu anjiyografik ajanların stria vaskularise etki ederek endokoklear potansiyelin korunmasına yardımcı olduğu düşünülmektedir. Diatrizoate meglumine bu ajanların içerisinde İASNİK'e etki eden en önemli ajandır.

8. Cerrahi Tedavi:

Oval ve yuvarlak pencerede oluşabilecek perilenf fistülü için cerrahi tedaviye başvurulabilir. Ancak perilenf fistülü tanısını koymak için geçerli ve standart bir yöntem bulunmamaktadır. Pozitif fistül testi ve travma veya barotravma öyküsü perilenf fistülünden yana şüphe uyandırır. Perilenf fistülüne alternatif olarak düşük perilenf basıncı geçici olarak koklear endolenfatik hidropsa yol açabilir.

9. Antioksidan Tedavi:

Koklea end organ olup tek damardan yani labirentin arterden beslenir ve kollateralleri yoktur. Bu da kokleayı iskemik olaylara duyarlı hale getirir ve vasküler patoloji halinde koklear oksijenizasyon bozulabilir. Antioksidan tedavi iskemi sonucu oluşan koklear oksidasyonun vereceği zararı önlemek için verilen terapidir.

Gordin ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada bir gruba karbojen inhalasyonu, diğer gruba karbojen inhalasyonu ve intravenöz magnezyum sülfat (MgSO₄) vermişlerdir. Sadece karbojen verilen grupta %49.9'lük iyileşme gözlenirken MgSO₄ grubunda ise %66.4'lük iyileşme gözlenmiştir (74). Joachims ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bir

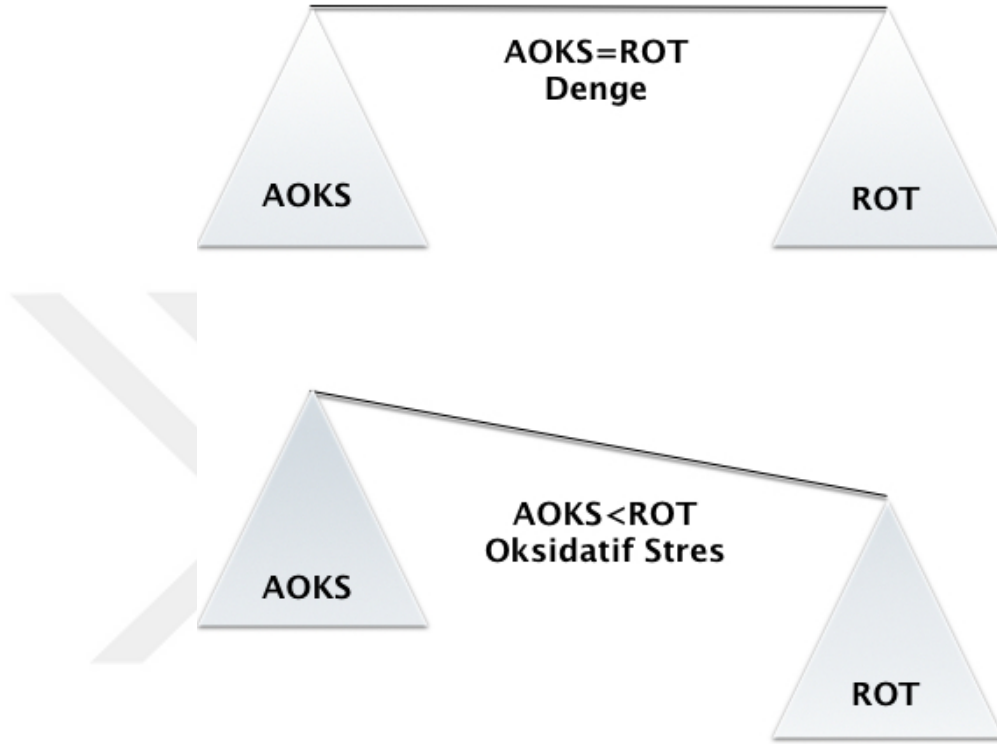
gruba magnezyum, steroid ve karbojen inhalasyonu diğer gruba da ek olarak E vitamini vermişlerdir. Çalışma grubunda %78.78'lik düzelme saptanırken kontrol grubundaki iyileşme oranı %45 olarak saptanmış (75). Chao-Hui Yang ve arkadaşları ise Çinko tedavisinin koklear oksidatif stres üzerine iyileştirici etkisi olduğunu göstermişlerdir (76). Benzer çalışmalarda A vitamini, C vitamini, selenyum, ginkgo biloba ekstresi gibi antioksidatif özellikte ilaçların kullanımıyla İASNİK tedavisinde anlamlı derecede iyileşmeler görülmüştür. Bunların yanısıra düşük folat, koenzim Q ve nervonik asit seviyeleri de İASNİK gelişiminde yüksek risk faktörü sayılmaktadır (77-80).

2.2. OKSİDATİF STRES

2.2.1. Oksidatif Stres Nedir?

Serbest radikal biyolojisinde en sık kullanılan terim oksidatif strestir. Hücrelerde ve dokularda prooksidan ve antioksidan mekanizma dengesinin prooksidan lehine bozulması olarak ifade edilir (Şekil 1). Bu senaryo lipitler, proteinler ve DNA üzerinde modifikasyona yol açar, bu hasara ise oksidatif hasar adı verilir. Prooksidanlar oksidasyona yol açan partiküllerdir, antioksidanlar ise prooksidan oluşumunu ve oksidasyonu inhibe eden moleküllerdir. Antioksidanlar çoğu zaman düşük seviyelerde bulunup sürekli olarak okside olan substratları inhibe ederler. Antioksidan enzimlerin (katalaz, bakır, çinko, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz) fonksiyon görmesi için gerekli olan antioksidan (vitamin E,C,D, flavonoidler, karotenoidler) ve mikroelementlerin (demir, çinko, bakır, selenyum) diyetle azalması, prooksidanların birikimine (serbest radikaller veya ROT), bu da oksidatif strese yol açar. Kwashiorkor hastalığı gibi protein eksikliğiyle seyreden birçok hastalıkta düşük glutatyon ve birikmiş demir bulunur. Antioksidan terapi bu şartlarda işe yarayabilir.

Toksinlere (sigara gibi) maruziyet ve endojen enzimlerin (NADPH oksidaz gibi) aktivasyonu ile da ROT artar ve oksidatif stres gelişebilir.



Şekil 1. Antioksidanlar ile reaktif oksijen türleri arasındaki denge ve dengenin ROT'a kaymasıyla oluşan oksidatif stres

2.2.2. Reaktif Oksijen ve Nitrojen Türleri

Serbest radikal tek elektronu eşleşmemiş atom veya moleküldür. Örnek olarak nitrik oksit (NO), süperoksit (O_2^-), hidroksil (OH), lipid peroksit (LOO) sayılabilir. Fe^{3+} , Cu^{2+} , Mn^{2+} ve Mo^{5+} gibi geçiş metalleri de eşleşmemiş elektronlara sahip oldukları halde serbest radikal olarak kabul edilmezler, fakat serbest radikal oluşumunda önemli rol oynarlar. Moleküler oksijen (O_2) iki eşleşmemiş elektrona sahip olsa da serbest radikal değildir.

Moleküler oksijen diğer radikallerle hızlıca reaksiyona girerek diğer serbest radikalleri daha reaktif yapar ve lipid, protein ve DNA moleküllerinde selektif oksidasyona sebep olurlar (81).

Oksijen veya moleküler oksijen, bütün aerobik organizmalar için hayati öneme sahip olup bir molekül oksijenden 30-32 molekül adenzin trifosfat (ATP) üretilir. Bu süreçte oksijen 4 elektron kaybederek su molekülüne dönüşür. Oksijen birçok biyolojik oksidasyonda, sitokrom p450 mikst oksidasyonunda ve ilaçların monooksijenizasyonunda temel kofaktör olarak kullanılır. Normal şartlarda ATP oluşumu sırasında toksik madde üretimi olmaz. Ancak mitokondri hasarında veya mitokondrial respiratuar zincirde elektron transport mekanizmasında bozulma olduğunda reaktif oksijen türleri oluşabilir.

Moleküler oksijenin elektron dağılımında orbitalar arasında ters elektron geçişinin gerçekleşmesiyle süperoksit, peroksit dianyon ve singlet oksijen oluşur. Peroksit dianyon ve singlet oksijen oksijen türleri olmasına rağmen serbest oksijen radikalleri değildir. Süperoksit, hidroksil radikali gibi serbest radikaldir. Ancak hidrojen peroksit bilinenin aksine serbest radikal değildir, serbest radikallerin öncüsüdür. Redoks metal iyonları (Fe^{+2} veya Fe^{+3} , Cu^{+}) hidrojen peroksit ile reaksiyona girerek hidroksil radikallerini oluştururlar (Fenton reaksiyonu).

Hidroksil radikali en reaktif ve biyolojik reaksiyona en kısa sürede giren serbest radikaldir (10^{-9} s). Selektivitesi yoktur, yani birçok bileşkenle reaksiyona girebilir. Süperoksit ise daha az reaktif ve daha çok selektiftir. Süperoksit başka bir süperoksit ile reaksiyona girip (self-dismutasyon reaksiyonu) hidrojen peroksiti oluşturabilir. Süperoksit

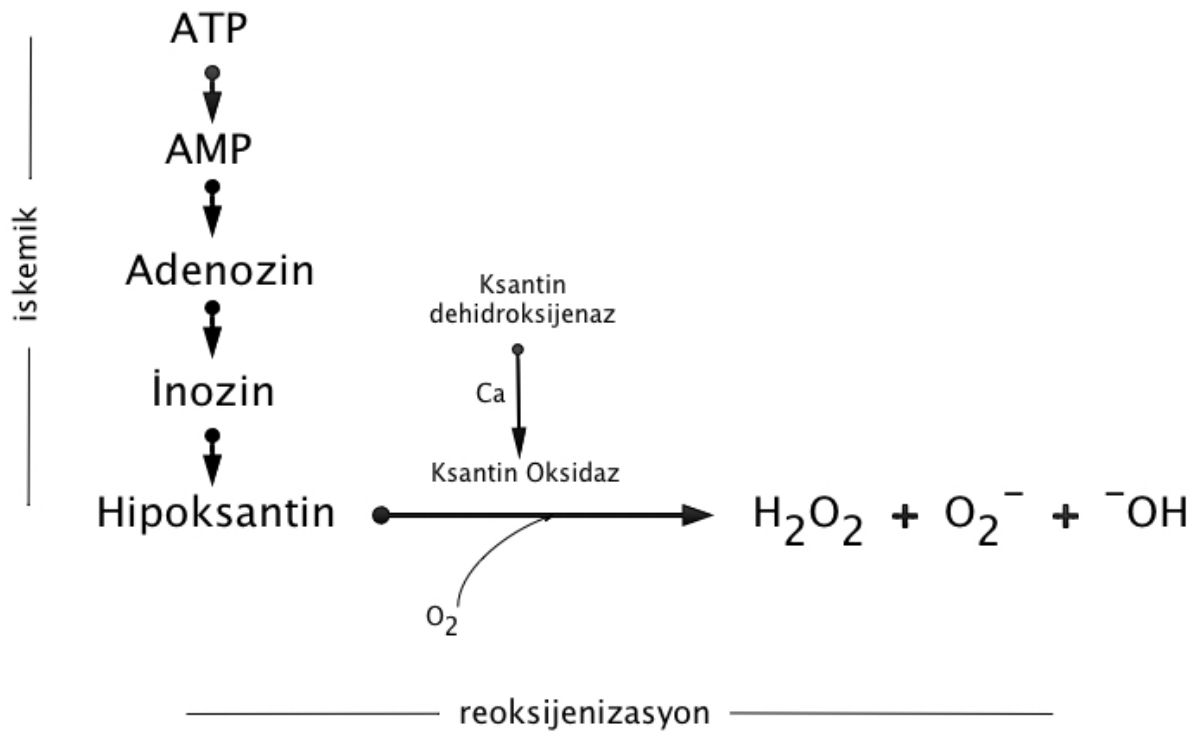
ile nitrik oksit reaksiyona girip (radikal-radikal reaksiyonu) çok potent bir reaktif nitrojen türü olan peroksinitriti oluşturur (82). Hidrojen peroksit, ışık ve metal kontaminasyonu olmadığı sürece oldukça stabildir. Bununla birlikte antioksidan enzimler (katalaz, glutatyon peroksidaz) ile hızlıca yıkılırlar. Singlet oksijen; proteinlerin, doymamış lipidlerin ve nükleik asitlerin histidin ve sisteinil gruplarıyla hızlıca reaksiyona girerler (81). Diğer immünolojik ilişkili reaktif oksijen türü hipoklorik asittir (HOCl). HOCl klorid anyonunun meyeloperoksidaz/H₂O₂ ilişkili oksidasyonu ile oluşur. HOCl; H₂O₂'den daha çok reaktif, hidroksil radikalinden daha az reaktiftir.

Nitrik oksit serbest radikal olmasına rağmen konsantrasyona bağlı değişiklik göstermektedir. Nitrik oksit, nanomolar konsantrasyonlarda önemli bir intrasellüler mesajcı molekül olup soluble guanil siklazı aktive eder. Guanil siklaz ise guanozin trifosfatı siklik guanozin mono fosfata çevirerek düz kas ve vasküler düz kas relaksasyonuna sebep olur (83).

Normal hücrelerin aksine kanserli hücreler ATP üretiminde aerobik metabolizmayı kullanmazlar, anaerobik glikolizi kullanıp 2 molekül ATP üretirler. Daha az oksijen ortamına ihtiyaç duyduklarından radyoterapi ve kemoterapi ile tümör hücrelerini öldürme daha da zorlaşır. Bazı yeni antitümör ilaçlar kanser hücrelerini mitokondrial oksidatif fosforilasyonu kullanmaya zorlasa da, kanser hücrelerindeki sitotoksik mekanizma net olarak anlaşılammıştır.

2.2.3. Reperfüzyon hasarı

İskemi veya bölgesel iskemik epizotlar, kan akışının kısıtlanmasıyla birçok patolojik durumlara yol açarlar; myokardiyal infarkt, beyin dokularında inme gibi. Uygun medikal yaklaşım bir an önce arteriyel blokajı açıp reperfüzyonu sağlamaktır. Bu yaklaşım çoğunlukla yararlı olmasına rağmen iskemik dokuda oluşan reoksijenizasyonun veya reperfüzyonun iskemiye maruz kalma süresiyle orantılı olarak doku hasarına yol açtığı gösterilmiştir. Bu fenomen “oksijen paradoksu” olarak adlandırılır. Postiskemik doku hasarından reperfüzyona bağlı oluşan serbest radikaller sorumludur (84). İleri sürülen reperfüzyon mekanizması şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 2. Reaktif oksijen türleri oluşumuna sebep olan iskeminin mekanizması

Dokulardaki oksijen mahrumiyeti yani iskemi iki major değişiklikle oluşur. İlki ksantin dehidroksijenazın NADPH'tan elektron transferi yaparak ksantin oksidaza dönüşmesidir. İkincisi ise ATP'nin AMP'ye indirgenmesidir. Daha önce kanıtlandığı üzere ksantin oksidaz aktivitesi ksantin veya hipoksantini ürik asite; moleküler oksijeni ise süperoksit ve hidrojen peroksite çevirir. İskemik myokard dokularında hipoksantin artışı gösterilmiştir (85). Dokuların iskemik şartlarda oluşturduğu serbest radikallerin diğer bir oluşum mekanizması ise daha önce bahsedildiği gibi Fenton reaksiyonlarıdır. Demir gibi redoks aktif metaller çok potent olan hidroksil radikaline çevrilir. Sonuç olarak dokulardaki bu biyokimyasal mekanizma, iskemik koşullarda radikal oksijen türlerinin artışına sebep olur ve bunu yaparken moleküler oksijeni kullanmaya programlanmıştır.

Kalp, beyin, karaciğer, mesane, organ transplantasyonlarında ve iç kulak epitel hücreleri gibi birçok organda iskemiye bağlı reperfüzyon sonucu ROT artışı gerçekleşmektedir (85). Bütün bu bilgiler ışığında reperfüzyon hasarından korunmanın tek yolu süperoksit ve hidrojen peroksit tutucuları, demir şelatörleri (deferoksamin) ve ksantin oksidaz inhibitörleri (allopurinol, oksipurinol) olarak görünmektedir (84).

Özetle; serbest radikaller (SR), yoğun reaktif kimyasal ürünleri olup direk olarak intrasellüler alana, hücre membranına, protein sentezine ve hücre nükleusuna etki edebilir. İndirekt olarak ise dolaşım sisteminde aterosklerozis, inflamasyon ve vasküler hasara yol açabilirler (86).

2.2.4. İnsan Fizyolojisinde Reaktif Oksijen Radikallerinin Rolü

Düşük konsantrasyonlarda ROT'un insan fizyolojisinde önemli rolleri vardır. Etkileri şu şekilde sıralanabilir:

- Bazen hücre içerisinde biyokimyasal işleyişi sürdüren stimulan ajan olarak çalışırlar (87). NF-κB ve AP-1 gibi transkripsiyon faktörlerinin aktif kısımlarına etki ederek gen ekspresyonu ve hücre büyümesine neden olur. İndirekt yoldan ise sinyal iletim yollarını aktive ederek transkripsiyon faktörlerini uyarabilirler (mitojen aktive protein kinaz gibi). Aynı zamanda sekonder mesajcı olarak görev alıp fertilizasyon sırasında yükseldiği gösterilmiştir.

- Tiroksin, prostaglandin gibi gelişim sürecini hızlandıran moleküllerin yapımında rolleri vardır. Tiroksin sentezinde ve iyotun tiroglobuline bağlanma aşamalarında H₂O₂ kritik rol oynar.

- Son olarak immün sistemde; NF-κB aktivasyonu ile T hücre proliferasyonu, makrofaj ve nötrofillerden salınarak bakteri fagositozunda, tümör nekroz faktörün sitotoksik etkisinde, virüs ile enfekte hücrelerin apoptozisinde kullanılırlar (88).

2.2.5. Reaktif Oksijen Türlerinin Oksidatif Stres Etkisi

ROT'lar doğası gereği DNA, protein ve lipidler ile reaksiyona girerek oksidatif hasara neden olurlar. Oksijen varlığında peroksil radikallerine dönüşerek bir çeşit zincir reaksiyona sebep olurlar:

- Hücre membranı üzerine etkisi: Hücre zarı, doymamış yağ asidinden zengin olduğundan dolayı çoğu zaman ROT'lar ile reaksiyona girmeye eğilimlidirler. ROT'lar membran lipidleriyle reaksiyona girerek lipid peroksidasyonuna sebep olur. Bunun sonucunda ise daha sonra malonaldehit, 4-hidroksi nonenal, siklik endoperoksit,

isoprontalar ve hidrokarbonlara ayrışacak olan lipid hidroperoksit oluşur. Lipid peroksidasyonu ise membran proteinlerine çapraz bağlanarak membran akışkanlığında bozulmaya, lipid-DNA ve lipid-protein yaklaşmasıyla da hücre fonksiyonlarında bozulmaya yol açar (89).

- Proteinler üzerine etkisi: ROT ile reaksiyona giren proteinler direkt ya da indirekt olarak etkilenip proteinlerin tersiyer yapılarında bozulmaya, proteolitik reaksiyona, protein-protein çapraz bağlantılarına ve fragmentasyona sebep olur. Proteinleri oluşturan zincirdeki aminoasitlerden triptofan, sistein ve methionin oksidasyona en yatkın aminoasitlerdir. Protein oksidasyon ürünleri genellikle aldehit ve keton gibi karbonillerdir (89).

- DNA üzerine etkisi: DNA iyi korunan ve stabil bir yapı olmasına rağmen ROT'lar birçok mekanizma ile DNA hasarına yol açabilir: DNA bazlarında modifikasyon, pürinlerin yıkılması, deoksiriboz şekerinde hasar, DNA-protein çapraz bağlanması ve DNA tamir sisteminde hasar şeklinde olur. DNA hasarıyla birlikte genetik materyaldeki modifikasyon hücre ölümüne, mutasyona, karsinogenezise ve yaşlanmaya sebep olur (89).

2.2.6. Vücudun Doğal Savunma Mekanizması ve Antioksidanları

ROT'ların kontrolsüz üretimi sonucu hücrelerdeki ROT birikimi, oksidatif hasara neden olur. Hücre içerisinde ise bu hasardan korunmak amaçlı birçok antioksidatif defans sistemi mevcuttur. Bir antioksidan, okside olabilen substratların oksidasyonunu önlemek ve geciktirmek amacıyla düşük konsantrasyonlarda fonksiyon gören substrattır. Antioksidanlar, ROT'ların oksidatif hasar etkisini elektron paylaşımı yaparak engellerler. Genel olarak vücuttaki bir antioksidan 3 farklı mekanizmayla çalışabilir:

- *Önleme*: Reaktif ürünlerin seviyelerini optimum düzeyde tutulmasını sağlamak (Desferroksamin gibi)

- *Yakalama*: Askorbik asit gibi moleküllerle açığa çıkan reaktif ürünlerin tutulması

- *Tamir*: Hasarlanmış hedef moleküllerin tamiri (Glutasyon gibi) (90)

Antioksidan sistemler iki ana sistem olarak gruplandırılırlar: Enzimatik antioksidanlar ve enzimatik olmayan antioksidanlar. Enzimatik antioksidanlar, vücudun ilk basamak defans sistemi olarak davranıp ROT'ları katalizleyerek daha az reaktif veya zararsız türlere çevirirler. Süperoksit dismutaz, katalaz ve glutasyon peroksidaz en iyi örnekleridir (91). Enzimatik olmayan antioksidanlar ise ikinci basamak defans sistemi olarak hücreyi serbest radikallerden korur. Glutasyon, alfa tokoferol, askorbat ve billirubin en iyi örnekleridir (90).

2.2.7. Antioksidan Terapi

Hücreler, önemli ölçüde antioksidatif sistem ile programlanmış olsa da oksidatif stres esnasında redoks dengesini sağlayamamaktadırlar (92). Bu amaçla antioksidan tedavi, bahsedilen redoks dengesini sağlamak amacıyla araştırılmaya başlanmıştır. Son epidemiyolojik araştırmalar antioksidanların (Vitamin C ve E gibi) serumdaki seviyeleri ile kardiyovasküler hastalık, çeşitli kanserler ve mortalite arasında ters korelasyon olduğunu göstermişlerdir (93-95). Bu çalışmalar antioksidan uygulamalarının popülarite kazanmasına sebep olmuş, araştırmacıları oksidatif stres ile hastalıklar arasındaki etyolojik ilişkiyi araştırmaya itmiştir.

Diyetle alınan birçok bitkisel ürün antioksidan/polifenol içermektedirler. Polifenoller bitkilerde bulunan doğal antioksidan kimyasallardır. Bitkilerde tanımlanmış 8000'den fazla polifenol vardır. En yaygın olanları; vitamin E, curcumin, kafein, gallik asit türevleri, salisilik asit türevleri, flavonoidler, fenolik asit, kateşinler, antosiyaninler, isoflavonlar, quercetin ve resveratroidür. Bunların antioksidan özelliği benzen halkasında taşıdıkları hidroksil grubundan kaynaklanır (96). Polifenollerin yanısıra polifenol olmayıp bitkisel kaynaklı antioksidan aktivite gösteren melatonin, karotenoidler, retinal, tioller, jasmonik asit, eikosapentaenoik asit, askopyronelar ve allisin mevcuttur (97, 98). Vitamin C, suda emilen doğal bir vitamin olup vitamin E gibi yağda eriyen antioksidanların yenilenmesinde kritik rol oynar. Vitamin E ve C baz alınarak yeni moleküllerin antioksidan kapasitesi saptanır (90).

Son yıllarda diyetle ek olarak alınan antioksidan maddelerin prooksidan özellik gösterebileceğinden bahsedilmiştir. Bu durum antioksidanların dozuna, ortamın redoks durumuna ve hücredeki serbest metallerin durumuna bağlıdır. Askorbat, ferrik demirin yüksek konsantrasyonlarında lipid peroksidasyonunun güçlü bir medyatörü olarak davranabilir. Hatta son zamanlarda askorbatın DNA hasarına yol açabileceği öne sürülmüştür. Benzer olarak β -karoten, sigara içicilerinin akciğerlerinde prooksidan olarak davranabilir (94, 95, 99, 100).

Bu bilgiler ışığında, sentetik ve doğal antioksidanların farklı aktivitelerini göz önünde bulundurmak ve farmakolojik olarak mı yoksa terapötik olarak mı kullanacağı konusunda dikkatli karar vermek gerekir.

2.2.8. Oksidatif Stres Markerları

2.2.8.1 Paraoksonaz

İnsan serum paraoksonazı (PON) polimorfik bir enzim olup organofosfat ve sinir gazlarını hidrolizleyerek katalizleme yeteğine sahiptir (101). Bu nedenle paraoksonaz, çevresel toksik kimyasallara kronik maruziyete bağlı zehirlenmelere karşı koruyucu rol oynar (102). Aslında, enzim adını organofosfat hidrolaz özelliğinden dolayı organofosfat türü olan paraoksondan alır. Son zamanlarda paraoksonazın önemli bir rolü daha ortaya konmuştur: Düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL) ve yüksek dansiteli lipoproteinlerin (HDL) oksidasyonunu ve dolayısıyla aterosklerotik lezyonların oluşumunu engellemek (103). Çünkü PON, HDL'nin bir komponentidir, bu da kardiyovasküler hastalıklarda aterosklerotik plak oluşumuyla HDL arasındaki ilişkiyi açıklar.

Paraoksonaz birbiriyle bağlantılı üç üyeden oluşur. PON1 karaciğerde üretilip kana salınır ve genellikle HDL üzerine lokalizedir. Lipid peroksidasyonu ürünlerinin birikimini engeller. İnflamasyon ve oksidatif stresin arttığı durumlarda PON1 aktivitesinin azaldığı bildirilmiştir (104). PON3 karaciğerde üretilip küçük miktarlarda da böbreklerde bulunan HDL ile ilişkili proteindir. PON2 ise serumda tespit edilemeyen ancak beyin, karaciğer, böbrek ve testis gibi birçok dokuda mevcut olan proteindir.

Paraoksonaz ölçümü, substrat olarak kullanılan paraoksonun enzimatik hidrolizi sonucu oluşan 4-nitrofenolün spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanır. Arilesteraz ölçümünde ise substrat olarak fenil asetat kullanılmakta ve oluşan fenol spektrofotometrik olarak ölçülmektedir.

2.2.8.2. Total Antioksidan Durum (TAS) ve Total Oksidan Durum (TOS)

Farklı oksidan türlerinin serum konsantrasyonları ayrı ayrı olarak ölçülebilmekte ancak hastalığa spesifik olmadıklarından hepsini ölçmek zaman, iş gücü ve yüksek maliyet gerektirmektedir (105). Bu durum antioksidanların ve oksidanların bir bütün olarak ölçülme ihtiyacını doğurmuş, sonuç olarak total antioksidan durum (TAS) ve total oksidan durum (TOS) kavramları ortaya çıkmıştır.

TOS ölçümünde birçok metot tarif edilmişse de referans alınacak bir yöntem, standardize edilmiş son bir karar henüz yoktur. En çok kullanılan yöntemler kolorimetrik, fluorescence, chemiluminescence ve electron spin resonance (ESR)'dir. 2005 yılında Erel'in bulunduğu kolorimetrik yöntem ise daha kolay, stabil, güvenilir, duyarlı, ucuz ve tam otomatik bir metot olarak ileri sürülmüştür (15). Alınan serum örneğindeki oksidanlar ferröz demiri ferrik demire okside ederler. Bu oksidasyon reaksiyonu, ortamda bulunan gliserol molekülleriyle arttırılır. Ferrik demir, xilenol orange ile birlikte asidik ortamda bir renk kompleksine yol açar. Bu renk yoğunluğu, serumdaki bütün oksidatif moleküllerle ilişkili olarak spektrofotometrik olarak ölçülebilir. Tahlil hidrojen peroksit ile kalibre edilir ve sonuçlar mikromolar hidrojen peroksit ekuvalan / litre olarak tanımlanır ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv./L).

TAS ölçümünde Erel'in tariflediği yönteme göre (16) 2,2'-azinobis-3-ethylbenzothiazoline - 6 - sulfonic acid radikali (ABTS kökü) kullanılır. Bu ölçüm yönteminin esası hidrojen peroksit varlığında ABTS molekülünün ABTS⁺ molekülüne okside olmasına dayanır. ABTS kökü, antioksidan miktarına ve antioksidan kapasiteye göre mavi ve yeşil rengini kaybeder. Bu renk değişikliği, emilim değeri 660 nm'de ölçülerek

değerlendirme yapılır. Renk değişimi ile örnek içindeki antioksidan miktarı arasında ters ilişki bulunur. Reaksiyon hızı, bilinen bir yöntem olan Trolox ile ayarlanır.

2.2.8.3. Thiol/Disülfid Dengesi

Antioksidan bir molekül olan glutatyon, bu özelliğini sistein aminoasidinin thiol grubundan alır. Thiol ise sülfidril grubu içerir. Thioller, total antioksidan durumun büyük çoğunluğunu oluşturan ROT'lara karşı antioksidan özellik gösteren major bir organik içeriktir. Thiol gruplarının okside olmasıyla iki sistein arasında disülfid bağı oluşabilir. Bu durum geriye dönüşlüdür, oksidatif stres sona erdiğinde disülfid bağları, thiol gruplarını oluşturmak üzere kırılabilir. Böylelikle dinamik thiol-disülfid dengesi sürdürülmüş olur (14).

2.2.9. Ani işitme kaybı ve oksidatif stres ilişkisi

Son araştırmalar, iskemik bir olay sırasında bozulmuş mikrovasküler perfüzyonun hiperkolesterolemi, hiperfibrinojeneni, hiperhomosisteinemi ve mikroemboliler gibi sadece geleneksel vasküler risk faktörleriyle değil, aynı zamanda özellikle terminal mikrovasküler sistemleri etkileyen endotelial hasara yol açan oksidatif stres ile ilişkili olduğunu göstermiştir (8, 106).

Capaccio ve arkadaşları, İASNİK ile oksidatif denge arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. 39 hasta ve 70 kontrol grubunda TAS ve TOS dengeleri F.R.E.E. analiz yöntemiyle çalışılmış ve oksidatif index değerleri hesaplanmıştır. 25/39 hastada yüksek TOS değerleri saptanmış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu sonuçla İASNİK etyolojisinde vasküler patolojilere bağlı endotelial hasarın rol oynayabileceğini göstermektedir (107). Oksidatif stres ve işitme kaybıyla yapılan çalışmaların birçoğu

gürültüye bağlı işitme kaybı ve presbiakuzi üzerine yapılmıştır. İASNİK ile yapılan çalışmalar mevcut literatürde oldukça yetersizdir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi

Bu prospektif-kontrollü çalışma, Ağustos 2014 - Mayıs 2015 tarihleri arasında Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniği'nde İASNİK nedeniyle yatırılıp tedavi altına alınan 50 hasta ile 50 sağlıklı insan üzerinde yürütüldü. Üniversite etik kurul onayı ve çalışmaya katılanlardan aydınlatılmış onam alındı. Çalışma grubundaki 50 hasta AAO-HNS'nin İASNİK rehberine göre toplandı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 3 gün içerisinde gelişmiş ani işitme kaybıyla başvuran ardarda 3 frekansta 30 dB'den fazla işitme kaybı olan
- 18-65 yaş arası hastalar
- Son 4 hafta içerisinde iç kulak dolaşımını etkileyecek herhangi bir ilaç kullanmamış olanlar

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Etiyolojisi bilinen ani işitme kaybı hastaları
- Diyabet hastalığı, renal yetmezlik, kardiyovasküler hastalığı olanlar, antikoagülan / antiagregan ilaç kullananlar
- Görüntülemelerde retrokoklear patoloji saptanan hastalar

- Bakteriyel ya da viral enfektif hastalığı olanlar
- Hematolojik hastalığı bulunanlar
- Bilateral işitme kaybı olanlar
- Sigara ve/veya alkol kullananlar

Kontrol grubuna ise, daha önce işitme kaybı geçirmemiş, kronik hastalığı ve ek ilaç kullanımı olmayan, sedanter yaşam tipi olmayan, sigara veya alkol tüketmeyen, çalışma grubuna benzer yaş aralığındaki (18-65 yaş arası) sağlıklı gönüllüler alındı.

3.2. Örnek Toplama ve Laboratuvar Metotları

Kan örnekleri hastalara medikasyon başlanmadan önce sabah saatlerinde alındı. Her hastadan rutin laboratuvar testleri için 5 tüp venöz kanın yanısıra hasta (n=50) ve sağlıklı (n=50) gruptan oksidatif stres belirteçleri için ışıktan korunmuş birer tüp venöz kan alındı. Tüpler 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıştırıldı. Ayrıştırılan serumlar -80°C'de saklanmak üzere biyokimya laboratuvarında toplandı. Çalışma günü örnekler çözdürülerek serum paraoksonaz, TAS, TOS ve thiol/disülfid dengesi çalışıldı.

3.3. Oksidatif Denge

Birimi Trolox equivalent/L olan toplam antioksidan kapasite Erel yöntemi (16) ile serumdan ölçüldü. Bu test için 100'lük tam otomatik TAS kiti (Rel Assay Diagnostics) kullanıldı. Toplam oksidan seviye (TOS) ölçümü, Erel tarafından geliştirilen (15) tam otomatik kolorimetrik bir yöntemle yapıldı. TOS birimi ise $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2\text{Eqv} / \text{L}$ 'dir. Bu test için 100 serumluk TOS kiti (Rel Assay Diagnostics, Türkiye) kullanıldı. Oksidatif stres indeksini (OSİ) hesaplamak için, TAS'ın birimi $\mu\text{mol Trolox ekivalent/L}$ 'ye çevrildi ve

aşağıdaki formül kullanılarak oksidatif stres indeksi hesaplandı. Birimi AU olan OSİ, toplam oksidan seviyenin (TOS) toplam antioksidan seviyeye (TAS) bölünmesi ile hesaplandı.

$$\text{Oksidatif Stres indeksi (OSİ)} = (\text{TOS} / \text{TAS}) \times 100$$

Paraoksonaz ölçümünde gerekli şartlar şunlardır; paraoksonaz ve arilesteraz ölçümleri hemolizli ve EDTA'lı plazmada çalışılmamalıdır, paraoksonaz aktivitesi ölçümünde substrat olarak kullanılan paraokson çözeltisi günlük hazırlanmalı ve çözücü olarak aseton kullanılmalıdır, substrat çözeltisi içerisinde 2 mM kalsiyum klorür ve 2 mM paraokson bulunmalıdır, paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesi ölçümü için optimal pH 8 olmalıdır, paraoksonaz ölçümü için dalga boyu 412 nm, arilesteraz için ise 270 nm olmalıdır, aktivite ölçümü azalan absorbans üzerinden yapıldığı için örnekler 37 °C'de 5 dakika izlenmelidir. Bu test için 100'lük tam otomatik paraoksonaz kiti (Rel Assay Diagnostics, Türkiye) kullanıldı.

Thiol-Disülfid oranı; Native thiol and total thiol konsantrasyonları senkronize olarak iki test halinde ölçülür. Bir basamakta, native thiol gruplarının miktarı modifiye edilmiş Ellman belirteciyle ölçülürken diğer basamakta ise, dinamik disülfid bağları NaBH₄ ile serbest thiol gruplarına indirgenir. Kullanılmayan NaBH₄ kalıntıları ise formaldehit ile ortamdan tamamen kaldırılır. Böylece total thiol miktarı doğru bir şekilde ölçülebilir. Merkaptoetanol solüsyonları kalibratör olarak kullanılır. Total thiol ve native thiol arasındaki farkın yarısı disülfid bağlarının miktarını verir (14).

3.4. Çalışma Planı

Ani işitme kaybı tanısı alan tüm hastalar kliniğe yatırıldı. Hastalardan ayrıntılı anamnez alınıp, Kulak Burun Boğaz ve sistemik muayenesi yapıldı. Rutin biyokimya, hemogram, sedimantasyon, tiroid fonksiyon testleri, pıhtılaşma faktörleri, serolojik testler, otoimmün testler, bakır, çinko testleri ve kulak magnetik rezonans görüntülemesi yapıldı. Tedavi öncesi saf ses odyometrisi, konuşmayı ayırt etme, konuşmayı alma eşiği, stapes refleksi ve akustik impedansmetri testleri çalışıldı. İşitme kayıplarının derecelendirilmesinde 250, 500, 1000, 2000, 4000 Hz'deki ortalama saf ses eşikleri alındı. İşitme kaybı derecesi, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tanımladığı uluslar arası standartlara göre <26 dB normal, 26-40 dB hafif, 41-60 dB orta, 61-80 dB ileri ve 81 dB ve üstü çok ileri işitme kaybı şeklinde sınıflandırıldı.

İşitme kaybı konfigürasyonları frekans spektrumlarına göre değerlendirildi. Farklı konfigürasyonların farklı etyolojilerden kaynaklanabileceği düşünülerek en çok kullanılan sınıflama sistemi değerlendirmeye alındı:

- Düz: Frekanslar arasında ≤ 5 dB fark olması
- Kademeli eğri: Frekanslar arasında 6-10 dB yükseliş veya düşüş
- Keskin eğri: Frekanslar arasında 11-15 dB yükseliş veya düşüş
- Dik biçimde eğri: Frekanslar arasında ≥ 16 dB yükseliş veya düşüş
- Yükselen: Yüksek frekanslarda daha iyi işitme
- Çanak tipi: Orta frekanslarda ≥ 20 dB düşüş, 250 ve 8000 frekanslarına doğru yükseliş
- Çentik tipi: Bir frekansta keskin düşüş, takip eden frekanslarda normal

Meniere hastalığı, diabetes mellitus, tiroid fonksiyon bozukluğu, otoimmün ve vasküler bir etiyojinin olduğu sonradan tespit edilen 10 hasta çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya uygun olan 50 hasta işitme kaybı şiddetine göre: ≤ 60 dB hafif- orta, 61 – 80 dB ileri ve ≥ 81 dB çok ileri şeklinde 3 gruba ayrıldı.

3.5. İşitmedeki Düzelmelerin Değerlendirilmesi

Odyolojik iyileşmenin değerlendirilmesi için AAO-HNS'nin 2012 yılında yayımladığı 'Ani İşitme Kaybı Klinik Uygulama Klavuzu' esas alınmıştır. Bu kılavuza göre işitme sonuçları; tam düzelmeye, kısmi iyileşme ve düzelmeye olmaması diye 3 grupta sınıflandırılmıştır:

-Tam düzelmeye; SSO'nun etkilenmemiş kulağın işitme seviyesinin 10 dB'i içine dönmesi ve kelime ayırtma skorunun etkilenmemiş kulağın %5-10' u içinde olması

-Kısmi iyileşme; 2 şekilde tanımlanmıştır;

Klinik olarak anlamlı iyileşme: SSO'nun 50 dB altında ve kelime ayırtma skorunun %50'nin üzerinde olduğu işitme

Klinik olarak anlamsız iyileşme: SSO'nun 50 dB üstünde ve kelime ayırtma skorunun %50'nin altında olduğu işitme

-Düzelmeye olmaması; 10 dB'in altında iyileşme olması.

Bütün hastalara intravenöz steroid, pentoksifilin ve oral lansoprazol ilaçlarını içeren standart medikal tedavi uygulandı. Hastalara rutin olarak 3., 5., 7. günlerde ve 1. ayda saf ses odyometri yapıldı ve iyileşme süreçleri takip edildi.

3.6. İstatiksel Analiz

İstatiksel analizler MacOs işletim sistemi için SPSS (versiyon 22.0, Chicago, IL, USA) programı ile değerlendirildi. Çalışmanın istatistiksel analizlerinde sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle verilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Simirnov ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren numerik verilerde student t testi, normal dağılım göstermeyenlerde ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İki den fazla bağımsız grubun oksidatif stres belirteçleri arasındaki ilişkisinde tek yönlü ANOVA testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Yates düzeltmeli ki-kare ve Fisher kesin ki-kare testleri kullanılmıştır. Çalışma grubunda korelasyon analizleri için Spearman korelasyon analizi testi kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde, p değeri 0.05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan ani işitme kayıplı hastaların 21'i kadın, 29'u erkekti. Yaş ortalaması 43.98 ± 11.69 (23-65 yaş) idi. Kontrol grubunda ise 24 kadın, 26 erkek olgu vardı. Kontrol grubu yaş ortalaması ise 43.5 ± 9.19 (28-65) olarak belirlendi (**Tablo 1**).

Tablo 1. Çalışma ve kontrol gruplarının demografik dağılımı

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu
N (sayı)	50	50
Yaş (yıl)	43.98 ± 11.69	43.5 ± 9.19
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	21 / 29	24 / 26

Hastaların işitme kayıpları, saf ses odyogramına göre sınıflandırıldı. Yirmi dört hastada hafif-orta derecede işitme kaybı, on iki hastada ileri derecede işitme kaybı ve on dört hastada da çok ileri derecede işitme kaybı tespit edildi. Çalışma grubundaki hastalardan çok ileri derece işitme kayıplı on dört hastanın birinde tam iyileşme (%7.1), yedisinde (%50) kısmi iyileşme görülürken, altısında (%42.9) iyileşme görülmedi. İleri derece işitme kaybı olan on iki hastanın beşinde (%41.7) tam iyileşme, yedisinde (%58.3) kısmi iyileşme görüldü. Hafif-orta derece işitme kaybı olan yirmi dört hastanın ise on sekizinde (%75) tam iyileşme, beşinde (%20.8) kısmi iyileşme görülürken birinde (%4.2) iyileşme görülmedi (**Tablo 2**). Tam iyileşme yüzde (%) olarak en çok hafif-orta işitme kaybı grubunda görülürken en az çok ileri derecede işitme kaybı olan grupta gözlemlendi. İyileşmenin en az olduğu grup ise çok ileri derecede işitme kaybı olarak saptandı.

Tablo 2. Çalışma grubunun işitme kaybı düzeylerine göre iyileşme oranları

	Tam İyileşme	Kısmi İyileşme	İyileşme yok	Toplam
Hafif-Orta	18 (%75)	5 (%20.8)	1 (%4.2)	24
İleri	5 (%41.7)	7 (%58.3)	0 (%0)	12
Çok İleri	1 (%7.1)	7 (%50)	6 (%42.9)	14
Toplam	24	19	7	50

Çalışma grubunun odyogram konfigürasyonlarındaki saf ses ortalamalarıyla tedavi sonrası iyileşme düzeyleri **Tablo 3**'te özetlenmiştir. Çalışma grubundaki hastaların odyogram konfigürasyonlarına göre hastaların on üçünde yükselen tipte, on ikisinde alçalan tipte, dokuzunda düz tipte, onunda çanak tipinde ve altısında ise total veya totale yakın işitme kaybı saptandı. En iyi iyileşme yüzdesi yükselen tip işitme kaybı konfigürasyonunda saptanırken (%92.3) en kötü iyileşme yüzdesi ise total veya totale yakın işitme kaybı konfigürasyonunda (%0) saptandı. Kısmi iyileşmenin ise en çok saptandığı grup düz tip işitme kaybı konfigürasyonunda (%66.7) görüldü (**Tablo 3**).

Tablo 3. Çalışma grubunun saf ses ortalaması odyometri konfigürasyonlarına göre iyileşme düzeyleri

	Tam İyileşme	Kısmi İyileşme	İyileşme Yok	TOPLAM
Yükselen Tip	12 (%92.3)	1 (%7.7)	0 (%0)	13
Alçalan Tip	6 (%50)	6 (%50)	0 (%0)	12
Düz Tip	2 (%22.2)	6 (%66.7)	1 (11.1)	9
Çanak Tipi	4 (%40)	4 (%40)	2 (%20)	10
Total veya totale yakın	0 (%0)	2 (%33.3)	4 (66.7)	6
TOPLAM	24	19	7	50

Çalışma ve kontrol grupları ile oksidatif stres belirteçleri arasındaki ilişki **Tablo 4**'te özetlenmiştir. Oksidatif stres belirteçlerinden; çalışma grubundaki TOS değeri ve native thiol/total thiol oranında istatistiksel olarak anlamlı yükseklik ($p=0.018$, $p=0.002$), disülfid, disülfid/native thiol oranı ve disülfid/total thiol oranı açısından ise istatistiksel olarak anlamlı

düşüklük gözlemlendi (sırasıyla; $p=0.001$, $p=0.006$, $p=0.002$). Benzer şekilde OSİ açısından çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı yükseklik gözlemlendi ($p=0.035$). TAS, paraoksonaz, native thiol ve total thiol açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; $p=0.154$, $p=0.2$, $p=0.39$, $p=0.96$).

Tablo 4. Çalışma ve kontrol grupları ile oksidatif stres belirteçleri arasındaki ilişki

	Çalışma	Kontrol	P değeri
TAS	1.52 ± 0.18	1.47 ± 0.17	$p > 0.05$
TOS	6.02 ± 3.17	4.5 ± 2.22	$p < 0.05^*$
OSİ	0.39 ± 0.19	0.3 ± 0.14	$p < 0.05^*$
Paraoksonaz	89.84 ± 4.01	91.14 ± 2.4	$p > 0.05$
Native Thiol	383.54 ± 45.05.78	371.05 ± 82.3	$p > 0.05$
Total Thiol	419.48 ± 49.58	418.89 ± 78.85	$p > 0.05$
Disülfit	17.97 ± 5.05	23.91 ± 11.83	$p < 0.05^*$
Disülfit/Native Thiol	4.69 ± 1.21	7.22 ± 6.2	$p < 0.05^*$
Disülfit/Total Thiol	4.26 ± 1.02	5.93 ± 3.55	$p < 0.05^*$
Native Thiol/ Total Thiol	91.46 ± 2.05	88.12 ± 7.11	$p < 0.05^*$

TAS: Total antioksidan durum
TOS: Total oksidan durum
***: İstatistiksel olarak anlamlı**

Çalışma grubundaki hastaların işitme kaybı dereceleriyle oksidatif stres belirteçleri arasındaki ilişki **Tablo 5**'te özetlenmiştir. Çalışılan TAS, TOS, paraoksonaz, native thiol, total thiol, disülfit, disülfit/native thiol, disülfit/total thiol, native thiol/total thiol belirteçleriyle ile işitme kaybı derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla; $p=0.37$, $p=0.56$, $p=0.97$, $p=0.47$, $p=0.68$, $p=0.23$, $p=0.073$, $p=0.075$, $p=0.075$).

Tablo 5. Çalışma grubunda oksidatif stres belirteçleriyle işitme kaybı derecesi arasındaki ilişki

	Hafif-Orta	İleri	Çok İleri	P değeri
TAS	1.49 ± 0.15	1.57 ± 0.18	1.52 ± 0.2	p>0.05
TOS	5.74 ± 2.96	6.92 ± 3.02	6.23 ± 3.85	p>0.05
Paraoksonaz	89.76 ± 3.85	89.52 ± 3.46	89.85 ± 5	p>0.05
Native Thiol	386.57 ± 49.09	395.26 ± 33.38	373.43 ± 46.97	p>0.05
Total Thiol	417.85 ± 52.76	429.97 ± 39.21	413.3 ± 53.76	p>0.05
Disülfit	17.13 ± 4.3	17.35 ± 6.44	19.93 ± 4.73	p>0.05
Disülfit/Native Thiol	4.48 ± 1.09	4.38 ± 1.49	5.31 ± 0.95	p>0.05
Disülfit/Total Thiol	4.09 ± 0.92	3.99 ± 1.29	4.79 ± 0.78	p>0.05
Native Thiol/ Total Thiol	91.8 ± 1.85	92 ± 2.59	90.41 ± 1.56	p>0.05

TAS: Total antioksidan durum
TOS: Total oksidan durum

Çalışma grubundaki hastaların tedavi sonrası iyileşme dereceleri ile oksidatif stres belirteçleri arasındaki ilişki **Tablo 6**'da özetlenmiştir. TAS değerleri ile iyileşme dereceleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,5). İyileşme derecesi arttıkça TOS seviyelerinde artış saptanırken, bu artış istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadı (p=0,8). TOS seviyesi iyileşme olmayan grupta ortalama 5.66 ± 4.18, kısmen iyileşme olan grupta 6.11 ± 2.89, tam iyileşme olan grupta ise 6.37 ± 3.22 olarak saptandı. Paraoksonaz, native thiol, total thiol, disülfit, disülfit/native thiol, disülfit/total thiol, native thiol/total thiol belirteçleriyle iyileşme dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırasıyla; p=0.4, p=0.57, p=0.58, p=0.17, p=0.15, p=0.14, p=0.14).

Tablo 6. Çalışma grubunda oksidatif stres belirteçleriyle iyileşme dereceleri arasındaki ilişki

	Tam İyileşme	Kısmi İyileşme	İyileşme yok	P değeri
TAS	1.5 ± 0.17	1.52 ± 0.18	1.49 ± 0.22	p >0.05
TOS	6.37 ± 3.22	6.11 ± 2.89	5.66 ± 4.18	p >0.05
Paraoksonaz	89.01 ± 4.09	90.13 ± 4.48	90.98 ± 2.22	p >0.05
Native Thiol	380.9 ± 48.32	391.28 ± 42.96	20.3 ± 5.21	p >0.05
Total Thiol	414.24 ± 51.79	428.81 ± 47.27	412.15 ± 51.35	p >0.05
Disülfit	16.66 ± 5.31	18.76 ± 4.38	20.3 ± 5.21	p >0.05
Disülfit/Native Thiol	4.4 ± 1.35	4.8 ± 1.03	5.39 ± 0.84	p >0.05
Disülfit/Total Thiol	4.01 ± 1.16	4.36 ± 0.86	4.85 ± 0.68	p >0.05
Native Thiol/ Total Thiol	91.96 ± 2.33	91.26 ± 1.72	90.28 ± 1.37	p >0.05

TAS: Total antioksidan durum
TOS: Total oksidan durum

Çalışma grubundaki hastaların odyogram konfigürasyonları ile oksidatif stres belirteçleri arasındaki ilişki **Tablo 7**'de özetlenmiştir. Odyogram konfigürasyonlarından total veya totale yakın işitme kaybı konfigürasyonunda en yüksek seviye TAS, paraoksonaz, total thiol ve disülfit belirteçlerinde saptandı. Yükselen odyogram konfigürasyonunda ise en düşük değerler TAS, total thiol ve disülfit belirteçlerinde saptandı. Ancak TAS, TOS, paraoksonaz, native thiol, total thiol, disülfit, disülfit/native thiol, disülfit/total thiol, native thiol/total thiol belirteçlerinin hiçbirinde odyogram konfigürasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırasıyla; p=0.8, p=0.16, p=0.16, p=0.91, p=0.83, p=0.3, p=0.38, p=0.39, p=0.39).

Tablo 7. Çalışma grubunda oksidatif stres belirteçleriyle odyogram konfigürasyonları arasındaki ilişki

	Yükselen	Alçalan	Düz	Çanak	Total/totale yakın	P değeri
TAS	1.4 ± 0.16	1.5 ± 0.15	1.5 ± 0.18	1.5 ± 0.2	1.6 ± 0.18	p>0.05
TOS	5.98 ± 2.35	6.47 ± 3.64	5.39 ± 2.69	6.73 ± 3.62	6.19 ± 4.61	p>0.05
Paraoksonaz	89.31 ± 4.23	88.81 ± 5.83	90.37 ± 1.89	90.11 ± 3.9	90.69 ± 2.15	p>0.05
Native Thiol	385.3 ± 52.9	391.5 ± 36.4	382.7 ± 39.8	372.4 ± 51.3	383.2 ± 50.3	p>0.05
Total Thiol	418.9 ± 53.9	429.7 ± 42.2	419.8 ± 45	404.2 ± 56.8	424.8 ± 58	p>0.05
Disülfit	16.8 ± 5.4	19.1 ± 5.56	18.56 ± 3.87	15.91 ± 4.58	20.77 ± 4.96	p>0.05
Disülfit/Native Thiol	4.44 ± 1.49	4.87 ± 1.32	4.83 ± 0.82	4.25 ± 1.06	5.38 ± 0.86	p>0.05
Disülfit/Total Thiol	4.04 ± 1.29	4.41 ± 1.1	4.4 ± 0.69	3.9 ± 0.91	4.85 ± 0.7	p>0.05
Native Thiol/Total Thiol	91.9 ± 2.58	91.16 ± 2.2	91.19 ± 1.39	92.18 ± 1.82	90.29 ± 1.4	p>0.05

TAS: Total antioksidan durum
TOS: Total oksidan durum

Çalışma ve kontrol grupları ile diğer laboratuvar tetkikleri arasındaki ilişki ise **Tablo 8'**de özetlenmiştir. Çinko ve selenyum elementleri çalışma grubunda daha düşük düzeyde saptandı. Çinko açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmazken (p>0.05), selenyum açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p<0.05). Oksidatif stres ile ilişkili diğer kan düzeylerinin hiçbirinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05).

Tablo 8. Çalışma grubu ve kontrol grubu ile diğer laboratuvar belirteçleri arasındaki ilişki

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	P değeri
Vitamin E	10.33 ± 3.5	9.5 ± 3.2	p>0.05
Vitamin C	1.1 ± 0.3	1.02 ± 0.25	p>0.05
Demir	77.55 ± 12.88	75.2 ± 11.9	p>0.05
Bakır	112.3 ± 12.53	107 ± 17.44	p>0.05
Çinko	89.67 ± 7.4	92 ± 7.7	p>0.05
Selenyum	62.55 ± 12.53	92.3 ± 8.55	p<0.05*
Total Bilirubin	0.74 ± 0.35	0.63 ± 0.32	p>0.05
HDL	41.62 ± 12.55	43.51 ± 9.22	p>0.05
LDL	92.7 ± 32.6	88.32 ± 34.23	p>0.05
Trigliserit	188.01 ± 105.52	154.21 ± 98.54	p>0.05
Kolesterol	144.03 ± 54.55	138.44 ± 68.77	p>0.05
Platelet	231.31 ± 67.22	244.08 ± 55.43	p>0.05
MPV	10.2 ± 1.9	9.88 ± 1.4	p>0.05
Hb	13.67 ± 2.1	13.01 ± 2.8	p>0.05
Htc	38.4 ± 4.2	40.4 ± 3.8	p>0.05
CRP	0.93 ± 0.2	0.94 ± 0.15	p>0.05
Sensitif CRP	0.34 ± 0.09	0.31 ± 0.07	p>0.05

HDL: Yüksek yoğunluklu lipid
LDL: Düşük yoğunluklu lipid
MPV: Ortalama trombosit hacmi
Hb: Hemogloblin
Htc: Hematokrit
CRP: C reaktif protein
*: İstatiksel olarak anlamlı

5. TARTIŞMA

İASNİK etyolojisi ve tedavisi halen tartışmalı olan bir hastalıktır. Vakaların sadece %10-15'inde spesifik bir neden ortaya konabilmiştir (22). Geriye kalan kısım idiyopatik olarak nitelendirilmiş, etyolojiye dair üretilen hipotezler teori aşamasında kalmıştır. En çok suçlanan faktörler viral ve vasküler patolojilerdir. Viral enfeksiyonların; hemaglutinasyonu, inflamatuvar kapiller ödemi ve hiperkoagülabilité durumlarını tetikleyerek vasküler obstrüksiyona sebep olduğu teorisi kurulur (111). Bu durum viral ve vasküler patolojilerin ortak bir yolak ile İASNİK'e sebep olduğu görüşünü ortaya çıkarmıştır. Ancak, koklear kan akımının bozulması sonucu tipik olarak koklear fibrozis ve ossifikasyon değışiklikleri olması beklenirken magnetik rezonans görüntülemelerinde bu tarz değışiklikler saptanamamıştır (2). Son yıllarda ROT'ların işitme kayıplarındaki rolü üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Tartışmalı olan konu, oksijen radikallerinin mi işitme kaybına neden olduğu yoksa işitme hücrelerinin nekrozu ya da apoptozisiyle mi oksijen radikallerinin ortaya çıktığıdır. Daha önce de belirtildiği gibi vazospazma bağılı iskemi sonrasında gelişecek reoksijenizasyonun veya reperfüzyonun iskemiye maruz kalma süresiyle orantılı olarak doku hasarına yol açtığı gösterilmiştir. Oksijen paradoksu olarak adlandırılan bu durumdan reperfüzyona bağılı oluşan serbest radikaller sorumludur (84). Benzer şekilde, yapılan bir çalışmada perilenfe uygulanan kimyasallar, süperoksit ve hidroksil radikallerinin üretilmesine neden olarak koklear aksiyon potansiyelinin oluşmasına neden olmuştur (109). Süperoksitin direk olarak hücre hasarına yol açması, yuvarlak pencereye uygulanan paraquatın (moleküler oksijen ve NADPH kullanılarak süperoksit üretilmesine neden olur) önemli ölçüde işitme hücrelerinde hasara yol açmasıyla kanıtlanmıştır (110). Biz, bu çalışma ile, İASNİK etyopatogenezinde ROT'ların rol oynayıp oynamadığını saptamayı ve gelişen vasküler patolojiye bağılı reperfüzyon sonucunda ROT'larda meydana gelen artışın işitme hücrelerine zarar verdiği teorisini incelemeyi planladık.

İASNİK, genel nüfusta çoğunlukla gözlenen amarozis fugaks ve geçici myokardial iskemi gibi kardiyovasküler hastalıklarla karşılaştırıldığında, akut bir başlangıca ve tipik olarak unilateral tutuluma sahiptir (112). Bu nedenle, kardiyovasküler risk faktörlerinin İASNİK gelişiminde potansiyel risk olduğuna inanılır. Ek olarak, daha önce yapılan çalışmalar, iskemik bir olay sırasında görülen mikrovasküler perfüzyon bozukluğunun hiperkolesterolemi, hiperfibrinojenemi, hiperhomosisteinemi ve mikroemboliler gibi sadece risk faktörü olan hastalarda değil, aynı zamanda oksidatif strese bağlı endotelial hasar sonucunda da oluşabildiğini göstermiştir (8, 9, 10, 11, 12, 106). 2005 yılında Merchant ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ROT'ların işitme kaybı üzerinde büyük bir etkisinin olduğu gösterilmiş, İASNİK'in ise hücrel stres yolaklarının anormal aktivasyonu sonucu oluştuğu hipotezini kurmuşlardır. Ne yazık ki, insan kulaklarındaki histopatolojik incelemelerin olanaksızlığı nedeniyle İASNİK etyolojisindeki oksidatif durumla ilgili bilgiler çok kısıtlıdır. Gürültüye bağlı oluşan koklear hasarın patolojik değerlendirilmesi hayvan deneyleriyle yapılmış, oksidatif stresin rolü kesin olarak kanıtlanmıştır. Ek olarak antioksidan terapi ile gürültüye bağlı hasar gören iç kulak hücrelerindeki toksisite önemli ölçüde azaltılabilmektedir (71).

Normal şartlarda oksidatif ve antioksidatif mekanizmalar denge halinde bulunurlar. Ancak bazı şartlarda bu denge oksidatif metabolizma tarafına yönelip aşırı artmış oksidatif ürünlere yol açabilir. ROT artışında birçok faktör rol oynadığından dolayı endotelial disfonksiyona; hücrel NO azalışı, adezyon moleküllerinin artışı, lipid inflamatuvar hücrelerinin artışı, interlökin ve lökotrien düzeylerinde artış, NF-κB aktivasyonu gibi oksidatif stresi ilgilendiren birçok mekanizma neden olur (44, 106). Bütün bu faktörler göz önüne alındığında bütün prooksidan/antioksidan dengeyi ölçen TAS ve TOS, tek parametre ölçümüne göre daha uygun ve daha kullanışlı bir yöntem olarak değerlendirilir (108).

Oksidatif strese neden olan faktörlerden biri ise kardiyovasküler olaylardır. Düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL) ve yüksek dansiteli lipoproteinlerin (HDL) oksidasyonunu ve dolayısıyla aterosklerotik lezyonların oluşumunu engelleyen PON (103), HDL'nin bir komponentidir. Bu durum kardiyovasküler hastalıklarda aterosklerotik plak oluşumuyla HDL arasındaki ilişkiyi açıklar. İnflamasyon ve oksidatif stresin arttığı durumlarda PON aktivitesinin azaldığı bildirilmiştir (104). Plazma proteinleri, özellikle albumin, yapısındaki thiol grubunun serbest sülfidril içermesi nedeniyle oksidasyona çok duyarlıdır. Oksidatif stres halinde iki protein arasındaki serbest sülfidril grupları antioksidan özellik göstererek disülfid bağlarını oluşturur. Thiol-disülfid dengesi ise proteinlerin oksidasyona uğrama sürecini gösteren bir belirteçtir (14).

Serumun antioksidan kapasiteyi oluşturmadaki etkinliği düşük olmasına rağmen birçok hastalıkta oksidan ve antioksidan belirteçler çalışılarak hastalığın erken dönem tanısında, prognozunu belirlemede ve tedavisinde kullanılabilecek alternatif ilaçlara yol gösterici olması hedeflenmiştir (74-80). Capaccio ve arkadaşları İASNİK ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. 39 ani işitme kayıplı hasta ve 70 sağlıklı insanda serum ROT ve TAS konsantrasyonlarını karşılaştırmışlardır. Hasta grubun ROT seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek çıkmıştır. Bizim çalışmamız ise 50 İASNİK'li hasta ve 50 sağlıklı insan serumları üzerinde yapıldı. Serumlarda TAS, TOS, paraoksonaz ve thiol/disülfid oranları çalışıldı. TOS ve disülfid konsantrasyonları ile disülfid/native thiol ve disülfid/total thiol oranları çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, native thiol/total thiol oranı ise anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.05$). TAS düzeyleri çalışma grubunda kontrol grubuna göre yüksek çıksa da, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. TOS'un TAS'a oranından bulunan OSİ, çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p<0.05$). Antioksidan durumu gösteren TAS ve native thiol konsantrasyonlarında gruplar arasında farklılık saptanmaması, oksidan durumu gösteren

TOS, OSİ, disülfid, disülfid/native thiol ve disülfid/total thiol belirteçlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanması, oksidatif stresin antioksidan mekanizma ile dengelenememesi olarak düşünülebilir. Paraoksonaz düzeylerinde ise iki grup arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Paraoksonaz direk olarak lipitlerdeki oksidatif dengeyi gösteren bir belirteçtir. Çalışmamızda gruplar arasında paraoksonaz düzeyleri bakımından farklılık saptanmaması, çalışma grubunun kardiyovasküler risk faktörü olmayan hastalardan seçildiğinden ve gruplar arasında HDL, LDL, trigliserit, kolesterol düzeylerini içeren laboratuvar testlerinde bir farklılık görülmediğinden kaynaklanmış olabilir. Bu, çalışma grubumuzdaki ani işitme kayıplarının aterosklerotik bir patolojiden kaynaklanmadığını düşündürülebilir.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, gürültüye bağlı işitme kaybının ekzojen antioksidanlar ile kontrol altına alınabildiği gösterilmiştir. Benzer şekilde İASNİK tedavisinde de çeşitli antioksidan ilaçlar denenmiştir. İç kulak hasarı ve İASNİK'te ki işitme kaybı için antioksidanların faydalı olduğunu gösteren birçok makale mevcuttur. Bu amaçla N-asetil sistein, vitamin C ve E, selenyum, ginkgo biloba ekstraktları, balık yağı gibi antioksidanlar kullanılmış ve anlamlı iyileşmeler saptanmıştır (74-80). Biz ise çalışmamızda, İASNİK'li hastalarda oksidatif stresin rolünü serum oksidasyon belirteçlerine bakarak gösterdik. Bu sonuç antioksidan ilaçların İASNİK tedavisinde kullanılabileceği teorisini destekler niteliktedir. Ancak hangi hastaların antioksidan tedaviden fayda görebileceği üzerine daha kapsamlı çalışmalar gerekmektedir. Çünkü bir kısım yayınlarda İASNİK tedavisinde antioksidan terapi etkinliği gösterilememiştir. Diğer taraftan odyogram konfigürasyonlarından yükselen tip odyogramların, alçalan tip odyogramlara göre daha iyi prognoza sahip olduğu belirtilmiştir (55). Bizim çalışmamızda ise; yükselen tip odyograma sahip İASNİK'li hastalarda TAS, TOS, paraoksonaz ve thiol/disülfid belirteçlerinin, diğer odyogram konfigürasyonlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamasına rağmen genel olarak daha düşük olduğu görüldü. Bu durum, vasküler hücrelerin oksidatif

stres esnasında ne kadar hassas olduğunu göstermiş, İASNİK etyopatogenezinde vasküler hasarın rol oynayabileceği teorisini desteklemiştir. Terminal vaskülarize bir organ olan koklea, kollaterallere sahip olmadığından vasküler patolojilere karşı daha hassas olduğu düşünülebilir. Bu nedenle, özellikle labirentin arter distalinde gelişebilecek mikroemboli ya da vazospazm koklea distalinde oksijenizasyon bozukluğuna yol açıp endotelial disfonksiyona sebep olabilir. Bu da beraberinde oksidatif stresi, işitme hücrelerinde nekroz ve apoptozisi getirir. Ancak bu teoriyi destekler nitelikteki yüksek hasta sayılı geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bizim serimizde, işitmesi tam iyileşen, kısmi iyileşen ve iyileşmeyen gruplar arasında oksidatif stres belirteçleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ek olarak bu belirteçlerin düzeylerinin birbirine yakın değerlerde olduğu görüldü. Bu durum antioksidan terapilerin İASNİK tedavisindeki rolünün tartışmalı olduğu görüşünü destekler niteliktedir. Biyokimyacılar arasında yaygın olan bir görüş de, reperfüzyon hasarından korunmanın tek yolunun, enzimatik radikal tutucular olan süperoksit ve hidrojen peroksit tutucuları, demir şelatörleri (desferroksamin) ve ksantin oksidaz inhibitörleri (allopurinol, oksipurinol) olduğudur (84).

Rutin laboratuvar testleri, ASNİK etyolojisini saptamada yardımcı testler olarak kullanılırlar. Hemogram, geniş biyokimya, sedimentasyon, sifiliz testleri, hormonlar bu amaçla kullanılmaktadırlar. Ek olarak İASNİK etyolojisinde rutin laboratuvar testlerin önemine dair yapılan çalışmalar da mevcuttur. Yasan ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif kontrollü bir çalışmada, 10 yıllık İASNİK hastalarından istenen rutin hemogram ve biyokimya değerleri incelenmiştir. Çalışmaya göre hemoglobin, hematokrit, lökosit sayımı, total ve direkt bilirubin, açlık kan şekeri ve aspartat aminotransferaz değerlerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (113). Bu fark kontrol grubunun sağlıklı

bireylerden seçilmemesinden, geçirilmiş septoplasti öyküsü olan hastalardan seçilmesinden dolayı kaynaklanmış olabilir. Bizim çalışmamızda ise rutin laboratuvar tetkiklerine ek olarak Vitamin E ve C, bakır, çinko ve selenyum çalışılmıştır. Hemogram ve biyokimya, vitamin E ve C, bakır, çinko değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla birlikte kan değerlerinin birçoğu kontrol grubunda daha yüksek çıkmıştır. Ancak selenyum düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Selenyumun antioksidan özelliği proteinlere bağlanarak ve glutatyon peroksidaz enziminin kofaktörü olarak görev yaparak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca E vitamini ile birleşerek lipid peroksidasyonuna engel olmaktadır. Kaya ve arkadaşlarının yaptığı prospektif kontrollü bir çalışmada, İASNİK'li hastaların bir kısmına mevcut tedaviye ek olarak vitamin A, C, E ve selenyum tedavisi verilmiş ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (114). Bu durum bizim çalışmamızdaki selenyum düşüklüğünü destekler niteliktedir. Ancak selenyum eksikliğinin İASNİK'li hastalardaki etkisini anlamak için sadece selenyum verilen hastaların karşılaştırıldığı kontrollü prospektif çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

6. SONUÇ

Bu çalışmada, idiyopatik ani sensörinöral işitme kayıplı hastaların vasküler etyopatogenez ile ilişkisini saptamak amacıyla, hastalardaki dengelenememiş antioksidan mekanizma sonucu oksidatif stresin artışını TOS, OSI, disülfid, disülfid/native thiol, disülfid/total thiol ve native thiol/total thiol belirteçleri ile gösterdik. Bu durum İASNİK etyolojisinde vasküler patolojilerin daha ağırlıkta olduğunu veya diğer etyolojik faktörlerin de vasküler patoloji ile sonuçlandığını gösterir niteliktedir. Antioksidan tedavi ile ilgili sonuçların yüz güldürücü olmaması, araştırmacıları antioksidan terapinin tedavi değil hastalığı önlemedeki yerini araştırmaya itmeli.

KAYNAKLAR

1. Byl FM Jr. Sudden hearing loss: eight years' experience and suggested prognostic table. *Laryngoscope* 1984; 94:647–661
2. Stokroos RJ, Albers FW, Schirm J. The etiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Experimental herpes simplex virus infection of the inner ear. *Am J Otol.* 1998; 19:447–452
3. Berrocal JR, Ramirez-Camacho R. Sudden sensorineural hearing loss: supporting the immunologic theory. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002; 111:989–997
4. Tran BH. Endolymphatic deafness: a particular variety of cochlear disorder. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2002; 64:120–124
5. Schweinfurth JM, Cacace AT. Cochlear ischemia induced by circulating iron particles under magnetic control: an animal model for sudden hearing loss. *Am J Otol.* 2000; 21:636–640
6. Mom T, Avan P, Bonfils P. Vulnerability of the gerbil cochlea to sound exposure during reversible ischemia. *Hear Res.* 1999; 136:65–74
7. Nakashima T, Naganawa S, Sone M et al. Disorders of cochlear blood flow. *Brain Res Brain Res Rev.*2003;43:17–28.
8. Capaccio P, Ottaviani F, Cuccarini V et al. Genetic and acquired prothrombotic risk factors and sudden hearing loss. *Laryngoscope* 2007; 117:547–551
9. Sachdev S, Davies KJ. Production, detection, and adaptive responses to free radicals in exercise. *Free Radic Biol Med* 2008; 44:215–223
10. Campise M, Bamonti F, Novembrino C et al. Oxidative stress in kidney transplant patients. *Transplantation* 2003; 76:1474–1478

11. Son SM. Role of vascular reactive oxygen species in development of vascular abnormalities in diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007; 77(suppl 1):65–70
12. Halliwell B, Gutteridge JMC. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage, and antioxidant therapy. *Lancet* 1984; 1:1396–1397
13. Robert J. Stachler, Sujana S. Chandrasekhar, Sanford M. Archer et al. Clinical Practice Guideline: Sudden Hearing Loss. *Otolaryngology Head and Neck Surgery.* 2012; 146: S1
14. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem.* 2014 Dec;47(18):326-32.
15. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin. Biochem.* 2005; 38:1103–1111.
16. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin. Biochem.* 2004; 37: 112–119.
17. Seres I, Paragh G, Deschene E, Fulop T Jr, Khalil A. Study of factors influencing the decreased HDL associated PON1 activity with aging. *Exp Gerontol.* 2004 Jan;39(1):59-66.
18. National Institute of Deafness and Communication Disorders. Sudden deafness. 2000. <http://www.nidcd.nih.gov/health/hearing/sudden.htm>. Accessed May 18, 2015.
19. Robert J. Stachler, Sujana S. Chandrasekhar, Sanford M. Archer et al. Clinical Practice Guideline: Sudden Hearing Loss. *Otolaryngology -- Head and Neck Surgery* 2012 146: S1
20. Klemm E, Deutscher A, Mosges R. A present investigation of the epidemiology in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Laryngorhinootologie.* 2009;88(8):524-527.
21. Fetterman RL, Saunders JE, Luxford WM. Prognosis and treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Am J Owl* 1996;17: 529-536.

22. Hughes GB, Freedman MA, Haberkamp TJ, et al. Sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am* 1996;29: 393-405.
23. Merchant SN, Adams JC, Nadol Jr. JB. Pathology and pathophysiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otology and Neurotology*. 2005; 26: 151–60.
24. Schuknecht HF, Donovan ED. The pathology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Arch Otorhinolaryngol*. 1986;243(1):1-15.
25. Mattox DE, Lyles CA: Idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otol*. 1989; 10:242,
26. Veltri RW, Wilson WR, Sprinkle PM, Rodman SM, Kavesh DA. The implication of viruses in idiopathic sudden hearing loss: primary infection or reactivation of latent viruses? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1981 Jan-Feb;89(1):137-41
27. Wilson WR. The relationship of the herpesvirus family to sudden hearing loss: a prospective clinical study and literature review. *Laryngoscope*. 1986 Aug;96(8):870-7.
28. Pitkaranta A, Vasama J-P, Julkunen I. Sudden deafness and viral infections. *Otorhinolaryngol Nova* 1999;9:190-7.
29. Dobie RA. Medical-legal evaluation of hearing loss, 2nd edition. San Diego: Singular; 2001.
30. Vakkalanka S, Ey E, Goldenberg RA. Inner ear hemorrhage and sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otol*. 2000 Sep;21(5):764-5.
31. Harris JP, Ruckenstein MJ. Ani işitme kaybı, perilenf fistülü ve otoimmün iç kulak hastalığı. In: Ballenger JJ, Snow JB. *Otorinolarinoloji Baş ve Boyun Cerrahisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 15. baskı. 2000;1109-1112.
32. Wilson WR, Byl FM, 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.

33. V. Goodhill. Labyrinthine membrane ruptures in sudden sensorineural hearing loss. *Proc R Soc Med.* 1976 Aug; 69(8): 565–572.
34. Simmons FB. The double-membrane break syndrome in sudden hearing loss. *Laryngoscope* 1979;89:59–66.
35. Schuknecht HF: *Pathology of the Ear*, ed 2, Philadelphia, 1993, Lea & Febiger.
36. Schuknecht HF, Donovan ED: The pathology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Arch Otorhinolaryngol.* 1986; 243:1.
37. Gussen R. Sudden hearing loss associated with cochlear membrane rupture. *Arch Otolaryngol* 1981;107:598-600.
38. McCabe BF. Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979;88:585–9.
39. Harris JP. Immunology of the inner ear: Evidence of local antibody production. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984;93:157–62.
40. Tomiyama S, Harris JP. The role of the endolymphatic sac in inner ear immunity. *Acta Otolaryngol* 1987;103:182–8.
41. Suzuki M, Harris JP. Expression of intercellular adhesion molecule-1 during inner ear inflammation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104:69–75.
42. Chen MC, Harris JP, Keithley EM. Immunohistochemical analysis of proliferating cells in a sterile labyrinthitis animal model. *Laryngoscope* 1998;108:651–6.
43. Harris JP, Sharp PA. Inner ear autoantibodies in patients with rapidly progressive sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 1990;100:516–24.
44. Nakashima, T., Naganawa, S., Sone, M., Tominaga, M., Hayashi, H., Yamamoto, H., Liu, X., Nuttall, A.L. *Brain Res. Rev.* 2003; 43:17–28.
45. Hsu, W.C., Wang, J.D., Hsu, C.J., Lee, S.Y., Yeh, T.H. *Acta Oto-Laryngol.* 2004; 124, 459–463.

46. Bowie, A., O'Neill, L.A. Oxidative stress and nuclear factor-kappaB activation: a reassessment of the evidence in the light of recent discoveries. *Biochem Pharmacol.* 2000; 59, 13–23.
47. Denk, A., Wirth, T., Baumann, B. NF-kappaB transcription factors: critical regulators of hematopoiesis and neuronal survival. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2000. 11, 303–320.
48. Jiang, H., Sha, S.H., Schacht, J. *Journal Neurosci Res.* 2005;79, 644–651.
49. Ramkumar, V., Whitworth, C.A., Pingle, S.C., Hughes, L.F., Rybak, L. P. *Hear. Res.* 2004; 188, 47–56.
50. Watanabe, K., Inai, S., Jinnouchi, K., Bada, S., Hess, A., Michel, O., Yagi, T. *Anticancer Res.* 2002; 22, 4081–4085.
51. Shi, X., Dai, C., Nuttall, A.L. Altered expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS) in the cochlea. 2003. *Hear. Res.* 177, 43–52.
52. Matsunobu, T., Ogita, K., Schacht, J. Modulation of activator protein 1/DNA binding activity by acoustic overstimulation in the guinea-pig cochlea. 2004. *Neuroscience* 123, 1037–1043.
53. Rahman, I., Marwick, J., Kirkham, P. Redox modulation of chromatin remodeling: impact on histone acetylation and deacetylation, NF-kappaB and pro-inflammatory gene expression. *Biochem Pharmacol.* 2004; 68, 1255–1267.
54. Aamisalo AA, Suoranta H, Ylikoski J. Magnetic resonance imaging findings in the auditory pathway of patients with sudden deafness. *Owl Neurotol.* 2004;25:245-249.
55. Eisenman DJ, Arts HA. Effectiveness of treatment for sudden sensorineural hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126(9):1161-4.
56. Çınar U, Vural Ç, Yıldırım C, Özdemir T, Alkan S, Ünlü M, Çakır B, Turgut S: Ani işitme kayıplarında altı yıllık tedavi sonuçlarımız ve odyolojik bulguların prognoza etkisi. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 2003;41(4):203-208.

57. Banerjee A, Parnes LS. Intratympanic corticosteroids for sudden idiopathic sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol*. 2005; 25(5): 878-881.
58. Leong AC, Fairley JW, Padgham ND. Sudden hearing loss. *Clin Otolaryngol* 2007; 32(5): 391-4.
59. Cadoni G, Agostino S, Manna R, et al. Clinical associations of serum anti endothelial cell antibodies in patients with sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 2003; 113(5):797-801.
60. Cvorovic L, Deric D, Probst R, et al. Prognostic model for predicting hearing recovery in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2008; 29(4):464-69.
61. Ceylan A, Celenk F, Kemaloğlu YK, et al. Impact of prognostic factors on recovery from sudden hearing loss. *J Laryngol Otol* 2007; 121(11):1035-40.
62. Battaglia A, Burchette R, Cueva R. Combination therapy (intratympanic dexamethasone 1 high-dose prednisone taper) for the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol*. 2008; 29: 453-460.
63. Burton M, Harvey R. Idiopathic sudden sensorinoral hearing loss. In Scott- Brown's *Otolaryngology*, Gleeson M. (Ed), Chapter 131. Butterworth- Heinemann, Oxford 2007.
64. Cadoni G, Cianfoni A, Agostino S, Scipione S, Tartaglione T, Galli J, Colosimo C. Magnetic resonance imaging findings in sudden sensorineural hearing loss. *J Otolaryngol* 2006; 35(5): 3106.
65. Morimitsu T. New Theory and Treatment of Sudden Deafness. In: *Proceedings of the Shambaugh fifth international work shop on Middle Ear Microsurgery and Fluctuant Hearing Loss*. G.E. Shambaugh and JJ. Shea (eds) Strode Publishers, Inc. Huntsville, Ala. 1977: 412-421.
66. Moskowitz D, Lee KJ, Smith HW. Steroid use in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 1984; 94:664-6.

67. Xenellis J, Papadimitriou N, Nikolopoulos T, et al. Intratympanic steroid treatment in idiopathic sudden sensorineural hearing loss: A control study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134:940–5.
68. Slattery WH, Fisher LM, Iqbal Z, et al. Intratympanic steroid injection for treatment of idiopathic sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133:251–9.
69. [Guideline] Stachler, RJ et al. Clinical Practice Guideline: Sudden Hearing Loss. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012 March;146:S1 - S35.
70. Murphy-Lavoie H, Piper S, Moon RE, Legros T. Hyperbaric oxygen therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Undersea Hyperb Med*. May-Jun 2012;39(3):777-92.
71. Bennett MH, Kertesz T, Perleth M, Yeung P, Lehm JP. Hyperbaric oxygen for idiopathic sudden sensorineural hearing loss and tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev*. Oct 17 2012;10:CD004739.
72. Undersea and Hyperbaric Medical Society. Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. UHMS.org. Available at <http://membership.uhms.org/?page=ISSHL>. Accessed February 9, 2015.
73. Ni Y, Zhao X. [Carbogen combined with drugs in the treatment of sudden deafness]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. Jul 2004;18(7):414-5.
74. Gordin A, Goldenberg D, Golz A, et al. Magnesium: A new therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2002;23:447–51.
75. Joachims HZ, Segal J, Golz A, et al. Antioxidants in treatment of idiopathic sudden hearing loss. *Otol Neurotol* 2003;24:572–5.
76. Chao-Hui Yang, MD; Ming-Tse Ko, MD; Jyh-Ping Peng, MD; Chung-Feng Hwang, MD. Zinc in the Treatment of Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Laryngoscope*. 2011; 121:617–621,

77. Kaya H, Koç AK, Sayın İ, Güneş S, Altıntaş A, Yeğin Y, Kayhan FT. Vitamins A, C, and E and selenium in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015 May;272(5):1119-25.
78. Cadoni G, Agostino S, Scipione S, Galli J. Low serum folate levels: a risk factor for sudden sensorineural hearing loss? *Acta Otolaryngol.* 2004 Jun;124(5):608-11.
79. Martin A. Burschka, Hassan Abdel-Hady Hassan, Thorsten Reineke, Lara van Bebbber, David M. Caird, Ralph Mösges. Effect of treatment with Ginkgo biloba extract EGb 761 (oral) on unilateral idiopathic sudden hearing loss in a prospective randomized double-blind study of 106 outpatients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2001; 258 : 213–219
80. Gabriella C, Simona S, Stefania A, Giovanni A, Francesca C, Lorenzo L. et al. Coenzyme Q 10 and Cardiovascular Risk Factors in Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss Patients. *Otol Neurotol.* 2007; 28:878Y883,
81. Halliwell, B.; Gutteridge, J. M. C. *Free Radicals in Biology and Medicine.* 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2007.
82. Beckman, J. S.; Beckman, T. W.; Chen, J.; Marshall, P. A.; Freeman, B. A. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proceedings of the National Academy of Science of USA.* 1990; 87:1620–1624;
83. Murad, F. Nitric oxide and cyclic GMP in cell signaling and drug development. *New England Journal of Medicine* 355:2003–2011; 2006.
84. McCord, J. M. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *New England Journal of Medicine* 312:159–163; 1985
85. Odeh, M. The role of reperfusion-induced injury in the pathogenesis of the crush syndrome. *New England Journal of Medicine* 324:1417–1422; 1991.
86. Davies KJA. Oxidative stress: The paradox of aerobic life. In: Rice-Evans C, et al. editor. *Free radicals and oxidative stress.* London: Portland Press; 1995.

87. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002; 82:47–95.
88. Schreck R, Baeuerle PA. A role for oxygen radicals as second messengers. *Trends Cell Biol* 1991; 1:39–42.
89. Beckman KB, Ames BN. Oxidative decay of DNA. *J Biol Chem* 1997; 272:19633–19636.
90. Kohen R, Nyska A. Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicol Pathol* 2002; 30:620-630.
91. Mates JM. Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology. *Toxicology* 2000; 153:83-104.
92. Seifried HE, Anderson DE, Fishera I, et al. A review of the interaction among dietary antioxidants and reactive oxygen species. *J Nut Biochem* 2007; 18:567-579.
93. Cameron E, Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976; 73:3685–3689.
94. Willett WC, MacMahon B. Diet and cancer—an overview (second of two parts). *N Engl J Med* 1984; 310:697–703.
95. Radimer KL, Bindewald B, Hughes J, et al. Dietary supplement use by US adults: data from the national health and nutrition examination Survey, 1999-2000. *Am J Epidemiol*. 2004; 160:339–349.
96. Bors W, Heller W, Michel C, et al. Flavonoids and Polyphenols: chemistry and biology. In *Handbook of Antioxidants*. New York, 1996, 409.
97. Bendich A, Olson JA. Biological actions of carotenoids. *FA- SEB J* 1989; 3:1927-1932.
98. Goldman A. Melatonin, a review. *Brit J Clin Pharma* 1995; 19:258-260.

99. Galati G, Sabzevari O, Wilson JX, et al. Prooxidant activity and cellular effects of the phenoxyl radicals of dietary flavonoids and other polyphenolics. *Toxicology* 2002; 177:91–104
100. Herbert V. The antioxidant supplement myth. *Am J Clin Nutr* 1994; 60:157–168.
101. Costa LG, Cole TB, Jarvik GP and Furlong CE. Functional genomics of the paraoxonase (PON1) polymorphisms: effects on pesticide sensitivity, cardiovascular disease and drug metabolism. *Annu Rev Med.*2003; 54:371–392
102. Costa LG, Furlong CE. Paraoxonase (PON1) in health and disease: basic and clinical aspects. *Kluwer Norwell.*2003; pp 165–183
103. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. The paraoxonase gene family and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol.* 2002; 13:357–362
104. Précourt LP, Amre D, Denis MC, Lavoie JC, Delvin E, et al. The three-gene paraoxonase family: physiologic roles, actions and regulation. *Atherosclerosis* 2011; 214(1):20-36.
105. Tarpey MM, Wink DA, Grisham MB. Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo considerations. *Am J Physiol, Regul Integr Comp Physiol* 2004;286(3):R431–44.
106. Crimi E, Ignarro LJ, Napoli C. Microcirculation and oxidative stress. *Free Radic Res*2007; 41(12):1364–1375
107. Capaccio et al. Unbalanced oxidative status in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012; 269:449–45.
108. Vassalle C, Pratali L, Boni C et al. An oxidative stress score as a combined measure of the pro-oxidant and anti-oxidant counterparts in patients with coronary artery disease. *Clin Bio-chem.*2008; 41:1162–1167
109. Clerici, W. J., & Yang, L. Direct effects of intraperilymphatic reactive oxygen species generation on cochlear function. *Hearing Research*,1996; 101: 14–22.

110. Bielefeld, E. C., Hu, B. H., Harris, K. C., & Henderson, D. Damage and threshold shift resulting from cochlear exposure to paraquat-generated superoxide. *Hearing Research*.2005; 207: 35– 42.
111. Jaffe B. Clinical studies in sudden deafness. *Adv Otorhinolaryngol* 1973;20:221– 228.
112. Ballasteros F, Alobid I, Tassies D, et al. Is there an overlap between sudden sensorineural hearing loss and cardiovascular risk factors? *Audio Neurotol* 2009;14: 139–145.
113. Yasan H, Tuz Mustafa, Yariktas M, Aynali G, Tomruk O, Akkus O. The significance of routine laboratory tests with sudden sensorineural hearing loss. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2013 Dec; 65(Suppl 3):S553–S556.
114. Kaya H, Koc AK, Sayin I, Gunes S, Altintas A, Yegin Y, Kayhan FT. Vitamin A,C, and E and selenium in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015 May;272(5):1119-25.