

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ANİ İŞİTME KAYBI HASTALARINDA ÜRİK ASİT İLE DİĞER
BİYOKİMYASAL, HEMATOLOJİK VE PROGNOSTİK PARAMETRELERİN
ANALİZİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Asiye Meltem İLANCIOĞLU

Trabzon – 2014

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ANİ İŞİTME KAYBI HASTALARINDA ÜRİK ASİT İLE DİĞER
BİYOKİMYASAL, HEMATOLOJİK VE PROGNOSTİK PARAMETRELERİN
ANALİZİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Asiye Meltem İLANCIOĞLU
TEZ Danışmanı: Doç. Dr. Ahmet URAL

Trabzon - 2014

ÖNSÖZ

Eğitimim süresince yaptıkları katkılardan dolayı, öncelikli olarak tez danışmanım Doç. Dr. Ahmet Ural'a ve değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet İmamoğlu, Prof. Dr. Abdülcemal Işık ve Prof. Dr. Osman Bahadır'a, eğitimim sürecinde beraber çalıştığımız, emeği geçen tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma, yardımcı personel ve hemşirelerimize, istatistiksel analizlerdeki yardımlarından dolayı Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndaki asistan arkadaşlarıma, var olduğumdan bu yana maddi ve manevi hiçbir desteğini esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

Dr. Asiye Meltem İLANCIOĞLU

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	III
TABLO DİZİNİ	V
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İşitmenin Anatomi ve Fizyolojisi	4
2.2. Etiyoloji	5
2.2.1. Viral nedenler	7
2.2.2. Vasküler nedenler	7
2.2.3. Neoplastik nedenler	8
2.2.4. Travmatik nedenler	9
2.2.5. Toksik nedenler	9
2.2.6. Otoimmün nedenler	9
2.2.7. Nörolojik nedenler	10
2.2.8. Metabolik nedenler	10
2.2.9. İç kulak anomalileri	10
2.3. Tanı	10
2.4. Ani İşitme Kaybı Ayırıcı Tanısı	12
2.5. Prognoz	13
2.6. Tedavi	13
2.6.1. Kortikosteroidler	14
2.6.2. İntratimpanik steroid tedavisi	15
2.6.3. Hiperbarik oksijen tedavisi	16
2.7. Ürik Asit ve Metabolizması	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
4. BULGULAR	22
4.1. Hasta grubunun incelemeleri	22
4.2. Demografik ve biyokimyasal karşılaştırmalar	29
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	46
ÖZET	47
ABSTRACT	48
KAYNAKLAR	49

KISALTMALAR

- ABD:** Akıma Bağlı Dilatasyon
ABR: İşitsel Beyin Sapı Cevapları (Auditory Brainstem Response)
AEHA: Anti Endotelyal Hücre Antikoru
AİK: Ani İşitme Kaybı
AMA: Anti Mitokondriyel Antikor
ANA: Anti Nükleer Antikor
BUN: Kan Üre Azotu (Blood Urea Nitrogen)
CRP: C Reaktif Protein
dB: Desibel
E: Erkek
EBV: Ebstein Barr Virüsü
HBO: Hiperbarik Oksijen
HSV: Herpes Simpleks Virüsü
ICD: Uluslararası Hastalık Sınıflaması (International Classification of Diseases)
INR: Uluslararası Düzeltme Oranı (International Normalized Ratio)
IV: İntravenöz
İTS: İntratimpanik Steroid
K: Kadın
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KBB: Kulak Burun Boğaz
KIMK: Karotis İntima Media Kalınlığı
KVH: Kardiyovasküler Hastalık
LDL: Düşük Densiteli Lipoprotein (Low Density Lipoprotein)
MI: Miyokard İnfarktüsü
MPV: Ortalama Trombosit Hacmi (Mean Platelet Volume)
MR: Manyetik Rezonans
MS: Multiple Skleroz

MWU: Mann Whitney U

PDW: Trombosit Dağılım Genişliği (Platelet Distribution Width)

PLT: Platekrit

PT: Protrombin Zamanı (Protrombin Time)

PTT: Parsiyel Tromboplastin Zamanı (Partial Tromboplastin Time)

RF: Romatoid Faktör

SNİK: Sensörinöral İşitme Kaybı

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

SSO: Saf ses ortalaması

St. T: Student T

SVO: Serebro Vasküler Olay

ÜA: Ürik Asit

ÜSYE: Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

VDRL: Venereal Disease Research Laboratory

VZV: Varisella Zoster Virüsü

TABLO DİZİNİ

TABLO	Sayfa
Tablo 1: Çalışmaya alınan ve çalışmadan çıkarılan hastaların nedenlere göre dağılımı	18
Tablo 2: Çalışmaya alınan hastaların başvuru tarihlerine göre dağılımı	22
Tablo 3: Hastaların tutulan kulağa göre dağılımı	22
Tablo 4: Yaşa göre gruplandırılan hastaların geliş SSO, tedavi sonrası SSO, kazancın dB değerlerine ve ürik asit değerine göre karşılaştırılması	23
Tablo 5: Cinsiyete göre gruplandırılan hastaların geliş SSO, tedavi sonrası SSO, kazancın Db değerlerine ve ürik asit değerine göre karşılaştırılması	24
Tablo 6: Başvuru gününe göre gruplandırılan hastaların geliş SSO, tedavi sonrası SSO ve kazancın dB değerlerine göre karşılaştırılması	24
Tablo 7: Hastaların işitme kaybına eşlik eden semptom varlığı ve çeşidine göre dağılımı	25
Tablo 8: Vertigonun eşlik edip etmemesine göre gruplandırılan hastaların geliş SSO, tedavi sonrası SSO, kazancın dB değerlerine göre karşılaştırılması	25
Tablo 9: Hastaların işitme kaybının derecesine göre dağılımı	26
Tablo 10: İşitme kaybının derecesine göre gruplandırılan hastaların kazancın dB değeri ve ürik asit değerine göre karşılaştırılması	26
Tablo 11: Hastaların odyogram tiplerine göre dağılımı	27
Tablo 12: Odyogram tipine göre gruplandırılan hastaların geliş SSO, tedavi sonrası SSO, kazancın dB değeri ve ürik asit değerine göre karşılaştırılması	27
Tablo 13: Ürik asit değerine göre gruplandırılan hastaların geliş SSO, tedavi sonrası SSO, kazancın dB değerlerine göre karşılaştırılması	28
Tablo 14: Hastaların tedaviye cevaba göre oluşturulan gruplara dağılımı	29
Tablo 15: Ürik asit seviyesine göre gruplandırılan hastaların kazanç gruplarına dağılımı	29
Tablo 16: Hasta ve kontrol grubu arasında laboratuvar parametrelerinin karşılaştırması	31

1. GİRİŞ

Bu çalışma ürik asitin ani işitme kaybı (AİK) etiyojisi ve prognozundaki etkisini sorgulamak için yapılan retrospektif bir çalışmadır. Ürik asitle beraber onun plazma seviyesini etkileyebilecek diğer metabolitler, pıhtılaşmayı etkileyebilecek kan parametreleri ve prognoza etkisi olabilecek yaş, cinsiyet vb. faktörler de incelenmiştir.

Ani işitme kaybı hala etiyojisi net olarak aydınlatılamamış bir hastalıktır. Etiyojide yer aldığı düşünölen teorilerden en kabul görenleri vasköler ve viral teoridir (1). Kohleanın terminal arterlerle kanlanması ve hipoksiye çok hassas olması etiyojide vasköler hasarın yer alabileceğini destekler niteliktedir.

Ürik asit pürin metabolitlerinin son ürünüdür, oksidatif stres ile düzeyleri artmaktadır ve son yıllarda yapılan çalışmalarda vasköler patolojilere bağı gelişen miyokard infarktüsü (MI) ve serebrovasköler olay (SVO) gibi hastalıklarda seviyelerinin yükseldiğı ve endotel disfonksiyonuyla yakın ilişkisi olduğı belirtilmiştir (2).

Bu çalışmada Kulak Burun Boğaz (KBB) polikliniğimize AİK tanısıyla başvuran 92 hastanın dosyası retrospektif olarak taranmış, ürik asit seviyesinin endotel disfonksiyonu ile olan ilişkisinden yola çıkılarak etiyojisinde vasköler hasarın rol oynadığı düşünölen AİK hastalığında serum ürik asit seviyelerinin kontrol grubuyla olan ilişkisi incelenmiştir. Ürik asit tezimizin ana noktasını oluşturmakla beraber serum elektrolit, protein ve metabolitlerinin birbiriyle olan yakın ilişkisi ve bir metabolitin artışının ya da azalmasının diğer metabolitlerin seviyesini de etkileyebilmesi nedeniyle ürik asitin yanında kan üre azotu (blood urea nitrogen= BUN), kreatinin, glikoz gibi renal fonksiyonu gösteren veya etkileyebilen metabolitlerle hemoglobin, trombosit sayısı, platekrit, ortalama trombosit hacmi (mean platelet volume=MPV), trombosit dağılım genişliğı (platelet distribution width=PDW), protrombin zamanı (protrombin time=PT), uluslararası düzeltme oranı (international normalized ratio=INR), parsiyel tromboplastin zamanı (partial tromboplastin time=PTT) gibi pıhtılaşmaya etkisi olabilecek hematolojik göstergeler de incelenerek sonuçlarına değinilmiştir. Ayrıca AİK hastaları hem ürik asit seviyesine hem de literatürde

kabul görmüş diğer prognostik faktörlere göre kendi içinde gruplandırılarak bu gruplar arasında istatistiksel karşılaştırmalar yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

“Ani İşitme Kaybı ” terimi Wilson’un 1980’de tanımladığı, ardışık 3 frekansta en az 30 desibel (dB) kadar sensörinöral işitme kaybının (SNİK) 3 günden daha kısa sürede gelişmesini tanımlar (3).

Ani işitme kaybı insidansı yapılan çeşitli çalışmalarda 5-20 /100000 olarak saptanmıştır (1). Dünya çapında yılda ortalama 1500 yeni vaka bildirilmektedir (4). Tedavisiz düzelme hastaların %30 - 65’inde görülmekte olup (5) bu nedenle hastane başvurularının gerçek rakamlardan daha düşük olabileceği belirtilmektedir. Ani işitme kaybı genellikle tek taraflıdır. Yapılan çalışmalarda bilateral tutulum AİK olgularının %2 – 4,6’sı olarak saptanmıştır ve daha çok sistemik hastalıklarla ilişkilidir (6).

Her yaşta görülebilse de 7500 vakanın değerlendirildiği bir çalışmada en sık etkilenen yaş grubunun 43-53 yaş aralığında olduğu ve kadın - erkek oranının hemen hemen eşit olduğu ortaya çıkmıştır (7). 2011 yılında yapılan bir derlemede ise en sık görüldüğü yaşın 50-60 yaş arası olduğu belirtilmiştir (3).

Ani işitme kaybı hastalarının %70’nde tinnitus, %50’sinde vertigo işitme kaybına eşlik etmektedir (8). Byl’ın çalışmasında ise tinnitus %41-90, vertigo %29-56 oranında görülmektedir (1).

Ani işitme kaybı hastalarının %80’inde belirlenebilir bir neden yoktur ve bu nedenle idiyopatik olarak adlandırılır (1). Bununla beraber etiyojide en çok rol aldığı düşünülenler; viral enfeksiyonlar, vasküler hastalıklar, genetik faktörler, otoimmün hastalıklardır. Bu nedenle tedavide de görüş birliği yoktur ve bu etkenlerden birine ya da birkaçına yönelik olarak farklı protokoller kullanılmaktadır (9).

Ani işitme kaybı SNİK’in düzeltilebilir nadir nedenlerinden biri olduğu için acil bir durum olarak değerlendirilmelidir. Tedaviye başlama süresiyle prognoz arasındaki ilişki yönünden karşıt görüşler olsa da birçok çalışma 4 haftadan sonra tedavi başarısının belirgin şekilde düştüğünü gösterilmiştir (7).

2.1. İşitmenin Anatomi ve Fizyolojisi

Ani işitme kaybı, sensörinöral bir kayıp olduğu için burada işitmenin iletim kısmından çok sensörinöral kısmına değinilecektir.

İç kulaktaki yapılar temporal kemiğin pars petrozası içine yerleşmiştir. Kohlea adı verilen salyangoz şeklindeki oluşum, modiolus denilen bir kemik direk ve onun üzerinde 2.75 kez sarılarak dolaşan bir kemik lamelden meydana gelir. Bu kemik yapıya bağlanan iki adet membran vardır. Bunlar membrana vestibularis (Reissner membranı) ve membrana basilaris'tir. Kemik spiral yapı ve bu iki membran kohleayı scala vestibuli, ductus cochlearis, scala timpani olmak üzere 3 boşluğa ayırır. Scala vestibuli ve scala timpani içerisinde perilemf varken, ductus cochlearis içerisinde endolenf bulunur. Scala vestibuli ve scala timpani helicotrema adı verilen bir delik aracılığıyla birbirleriyle bağlantılıdır.

Stapes tabanına ulaşan ses dalgaları oval pencere (fenestra vestibuli) aracılığıyla skala vestibüliye ulaşır ve ses enerjisi perilenfi harekete geçirir. Ses dalgası skala vestibulide ilerleyerek helikotremadan skala timpaniye de ulaşır, buradaki membrana basilarisin titreşimi ductus cochlearisin ve endolenfin titreşimine neden olur. Endolenfteki bu titreşim membrana basilarisin ductus cochlearis tarafında bulunan corti organındaki titreşim tüylü hücreleri titreştirerek membrana basilarisin hemen üzerinde bulunan membrana tectoria'ya dokunmalarını sağlar. Bunun sonucunda ilk ses impulsu oluşur. Ses dalgaları scala timpaninin sonunda bulunan yuvarlak pencereyi (fenestra cochlea) kapatan membrana çarparak rezorbe edilir ve ses dalgası sona erdirilir.

İlk impuls oluşumundan sonra ganglion spirale cortideki birinci bipolar nöronlardan başlayan N. Cochlearis, porus akustikus internustan geçerek pontoserebellar köşede bulunan area vestibularisteki kohlear çekirdeklerde sonlanır. Buradan başlayan 2. nöron uzantıları lemniscus lateraliste çapraz yaparak talamusun korpus genikulatum medialesine ulaşır. 3. nöron hücrelerinin uzantılarıysa radiatio akustikayı oluşturarak Heschl gyrusunda sona erer (9).

2.2. Etiyoloji

Ani işitme kaybı etiyojisinde birçok faktör öne sürülse de vakaların çoğu idiyopatiktir.

Ani işitme kaybı etiyojisinde etkili olduğu düşünülen nedenlerin sınıflaması (9, 10);

a. Enfeksiyöz nedenler:

1. Viral; kabakulak, kızamık, kızamıkçık virüsleri, Herpes Simpleks Virüsü (HSV), Varisella Zoster Virüsü (VZV), Ebstein Barr Virüsü (EBV)
2. Sifiliz
3. Lyme hastalığı
4. Toksoplazma
5. Diğer: labirentit, menenjit, ensefalit vb.

b. Vasküler nedenler:

1. Hipertansiyon
2. Ateroskleroz
3. Makroglobulinemi
4. Polisitemia vera
5. Orak hücreli anemi
6. Emboli
7. Vertebro baziler iskemi
8. Kardiyopulmoner bypass
9. Serebrovasküler olaylar

c. Neoplastik nedenler:

1. Akustik nörinom
2. Diğer pontoserebellar köşe tümörleri
3. Menenjiyom
4. Lösemi-lenfoma
5. Miyelom
6. Karsinematöz menenjit
7. Metastatik karsinomlar

d. Travmatik nedenler:

1. Barotravma
2. Akustik travma
3. Temporal kemik fraktürü
4. Otolojik cerrahi
5. İç kulak dekompresyon kırığı
6. Labirent kontüzyonu
7. Lomber ponksiyon

e. Ototoksik ilaçlar:

1. Aminoglikozidler
2. Loop diüretikleri
3. Salisilatlar
4. Non steroid anti inflamatuvarlar
5. Oral kontraseptifler
6. Vankomisin
7. Eritromisin
8. Azitromisin
9. Kinin
10. İnterferon
11. Sisplatin

f. Otoimmün hastalıklar:

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

g. Nörolojik hastalıklar:

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

h. Endokrin ve metabolik bozukluklar:

Diyabetes mellitus, hipotiroidi, böbrek yetmezliği

i. Konjenital anomaliler:

Mondini displazisi, geniş vestibuler akuadukt

j. Diğer:

Meniere, hiperestozis kanalis interna, psödohipoakuzi

Olası nedenler çok çeşitli olsa da, şu an için en çok kabul gören teoriler viral, vasküler, otoimmün ve iç kulak membran yırtılması teorileridir.

2.2.1. Viral nedenler

Ani işitme kaybında viral etiyolojiyi destekleyen temel unsurlar; aktif viral enfeksiyonun serolojik olarak gösterilmesi (7), ani işitme kaybı ile aktif ya da yakın zamanda geçirilmiş viral üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) birlikteliği (11), temporal kemiklerde postmortem çalışmalarda histopatolojik olarak virüs saptanması (12) ve bazı hayvan çalışmalarında iç kulağa virüs penetrasyonunun gösterilmiş olmasıdır (13).

Viral enfeksiyonların AIK etiyolojisindeki rolünde öne sürülen 2 mekanizma mevcuttur. Birincisi kohleanın sıvı kompartmanlarının ve yumuşak dokularının viral enfeksiyonu (kohleit) ya da kohlear sinirin viral enfeksiyonudur (nörit). İkincisi ise iç kulak dokuları arasında latent halde kalan virüsün reaktif olarak hasara yol açtığı hipotezidir (9).

Ani işitme kaybında rol oynadığı düşünülen virüsler; HSV, VZV, EBV, kabakulak, kızamık, kızamıkçık ve influenzadır. Yapılan çalışmalarda AIK hastalarında bu virüslere karşı gelişmiş akut ve subakut dönem antikorları saptanmıştır (11). Yapılan çalışmalarda hastaların % 25 ile %40'ında AIK ile eşzamanlı ÜSYE saptanmıştır (14).

Viral etiyolojiye karşı çıkan yayınlarda ise yapılan randomize kontrollü çalışmalarda antiviral ilaçların tedaviye anlamlı düzeyde katkısının olmadığı savunulmaktadır (15). Ayrıca virüs titreleri ile işitme kaybı şiddeti ve frekans arasındaki ilişkiyi araştıran incelemelerde anlamlı ilişki saptanmamıştır (16).

2.2.2. Vasküler nedenler

Labirentin arterin dalı olan Kohlear arter bir uç arterdir ve kollateral beslenmesi yoktur. Arterler dallandıkça boyutları küçülür ve musküler tabakalarını kaybederler, bu da periferik vazomotor değişikliklere uyumlarını güçleştirir (17). Bu yüzden plazma akışkanlığı, trombosit fonksiyonu gibi lokal faktörler bu bölgenin kan akımını daha çok etkilemektedir (9).

Ani işitme kaybında vasküler teoriyi destekleyen bulgular SVO, MI veya geçici körlük (amourosis fugax) gibi ani başlangıçlı olması, sistemik vasküler hastalığı olan kişilerde AİK'nın daha sık görülmesi ve yapılan hayvan deneylerinde vasküler oklüzyon oluşturulunca meydana gelen kohlear değişikliklerin histopatolojik olarak gösterilmesidir (10).

Orak hücreli anemi, Buerger hastalığı, makroglobulinemi gibi hiperkoagulabilite durumlarında, yağ embolisi, atheroskleroz, mitral valv hastalıklarında ve polistemia vera gibi kan viskozitesinin arttığı hastalıklarda AİK sıklığının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (1). Antikoagülan kullanımı sonucu oluşan labirent içi hemorajilerde, poliarteritis nodosa gibi vaskülitler sonrasında ve koroner by-pass operasyonu sonrası oluşan mikroemboliler ile AİK oluştuğu gösterilmiştir (10).

Pearlman'ın yaptığı bir hayvan deneyi çalışmasında, labirent arter oklüzyonu oluşturulan hayvanlarda, anoksinin 60. saniyesinden sonra kohlear mikrofoniklerde, 30. dakikasından sonraysa tüm kohlear potansiyellerde kalıcı kayıp geliştiği gösterilmiştir (18).

Bu teoriyi desteklemeyen bazı bulgular da mevcuttur. Kohleanın kanlanması bazalden apakse doğru olmaktadır. Bu durumda labirentin arterde kan akımının azalması ya da kesilmesi sonrası düşük frekansların daha çok etkilenmesi beklenmektedir. Fakat AİK'nda düşük frekanslarda olan kayıplarda prognoz daha iyi olup spontan düzelme ya da tedaviye cevap verme oranları daha iyidir. Ayrıca labirentin arterdeki tıkanıklıklarda hem vestibuler hem de kohlear fonksiyonlarda bozulma beklenirken AİK hastalarının yarısından azında vestibuler bulgular mevcuttur. Ayrıca AİK hiçbir vasküler riski olmayan gençler ve çocuklarda da görülebilmektedir. Bu da vasküler teorinin AİK'nı tek başına açıklayamadığını göstermektedir (10).

2.2.3. Neoplastik nedenler

Ani işitme kaybına en çok neden olan neoplazi akustik nörinomdur. Ani işitme kaybı hastalarının yaklaşık %1'inde görülmektedir. Akustik schwannomlu hastaların yaklaşık %10-15'inde AİK ilk bulgudur. Tümörün büyüyerek labirentin arteri oklüde ettiği ve işitme kaybına yol açtığı düşünülmektedir (9). Meatus akustikus internus ve serebellopontin köşeye yerleşen diğer primer (menenjiyom, araknoid kist, hemanjiyom) ya da metastatik tümörler de AİK'na yol açabilir. Tanı için godolinyumlu manyetik rezonans (MR) yeterlidir. Çok küçük tümörler bile T1 ağırlıklı kesitlerde tanınabilmektedir (19). İşitsel beyin sapı cevapları (Auditory Brainstem Response (ABR)) tanıya yardımcı olarak kullanılabilir.

2.2.4. Travmatik nedenler

Kafa travması, barotravma, stapedektomi vb. kulak cerrahisi, ani ve şiddetli egzersiz durumları sonrasında labirent pencerelerinden birinin rüptürü, bunun sonucunda perilenf ve endolenf karışmasıyla AİK gelişebilir (9). Bu hastalarda işitme kaybına genelde baş dönmesi ve tinnitus da eşlik eder. Bu yüzden AİK ile gelen hastanın travma ve basınç değişikliğine maruz kalıp kalmadığı sorgulanmalıdır. Fistül şüphesi varlığında operasyon gerekebilir.

Akustik travma sonucunda da AİK gelişebilir. Özellikle yüksek frekanslı ve sürekli sesler daha çok AİK'na yol açar. Korti organında direkt mekanik hasar oluşur ve en sık yüksek frekanslar etkilenir (10). Barotravma ise genellikle iletim tipi işitme kaybı yaparken dalgıçlarda aniden su seviyesine çıkma sonucu dekompresyon hastalığı gelişirse, kohlea kanlanması bozulması sonucu SNİK olduğu görülmüştür (10).

2.2.5. Toksik nedenler

Ototoksik olduğu belirlenen yaklaşık 96 farmakolojik ajan vardır. Ani işitme kaybına neden olanlardan en bilineni aminoglikozitler, özellikle de neomisindir. Ani işitme kaybına en sık neden olan 2. ajan ise furosemid vb. diüretiklerdir. Non steroid antiinflamatuvar ilaçların da prostoglandin sentezini baskılayarak kohlear kan akımını azalttığı ve buna bağlı olarak hafif - orta derecede işitme kaybı yaptığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca vankomisin, sisplatin, nitrojen mustard, vinkristin, vinblastin, eritromisin, oral kontraseptifler gibi ilaçların işitme kaybına yol açabildiği bilinmektedir (9). Kreatin klirensinin azalması etkisi daha çok doz bağımlı olarak ortaya çıkan bu ilaçların AİK yapma riskini arttırmaktadır.

2.2.6. Otoimmün nedenler

Ani işitme kaybında otoimmünitenin etkisi özellikle son yıllarda üzerinde durulan bir konu olmuştur. Otoimmün iç kulak hastalığı ilk olarak 1979 yılında McCabe tarafından tarif edilmiştir. İç kulakta antijenlere karşı antikor varlığının ve stria vaskülaris, endolenfatik kese ve duktusta immun komplekslerin gösterilmesinin AİK etiolojisinde otoimmün nedenlerin de etkili olduğunu gösterdiği düşünülmektedir (9).

Yapılan bir çalışmada iç kulak vaskülitinde serolojik markır olarak kullanılan Anti Endotelial Hücre Antikoru'nun (AEHA) , 32 idiyopatik AİK hastasının 15'inde pozitif olduğu bulunurken bu oran kontrol grubunda 2/14'tü (20). Ani işitme kaybı hastalarında

immüneyi baskılayan steroidlerin faydalı olması da otoimmün teoriyi destekler niteliktedir.

2.2.7. Nörolojik nedenler

Santral sinir sistemi demiyelinizasyonuyla seyreden MS hastalığında %1,7-3,5 oranında SNİK gelişebilir. Bu durum, demiyelinizan plaklar kohlear nukleus ve inferior kollikulus yerleşimliyse görülmektedir. Tanıda MR'da demiyelinize alanlar görülür (9). Migrenin baziler migren olarak adlandırılan tipinde fluktuant SNİK ile beraber vertigo görülebilir. Tutulum daha çok alçak frekanslarda olur (10).

2.2.8. Metabolik nedenler

Diyabet ve hiperlipidemi gibi mikrovasküler düzeyde etkileri olan metabolik hastalıklar AİK gelişiminde etkili olabilir. Diyabetik hastalarda AİK'nın daha sık görüldüğünü ve prognozunun daha kötü seyrettiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (21). Ani işitme kaybı ile gelen hastaların %37'sinde artmış kan glikozu tespit edilmiştir (22). Bazı çalışmalarda AİK hastalarının %25 ile 40'ı arasında hiperkolesterolemi saptanmıştır (22). Ani işitme kaybı ile gelen hastaların %1 ile %15'i arasında hipotiroidi saptandığını belirten çalışmalar mevcuttur (22).

2.2.9. İç kulak anomalileri

Ani işitme kaybı ile iç kulak anomalilerinin araştırıldığı bir çalışmada, 366 hastada MR görüntülemesi sonucunda % 2,5 oranında iç kulak anomalisi tespit edilmiştir. Bu anomaliler daha çok semisirküler kanal hipoplazisi, genişlemiş internal akustik kanal, daha az olarak ise daralmış internal akustik kanal ve kohlear sinir hipoplazisidir (9). Özellikle çocuk AİK hastalarında konjenital anomali ihtimali erişkinlerden daha fazladır.

2.3. Tanı

Ani işitme kaybında tanı anamnez, KBB muayenesi ve odyolojik tetkiklerin sonucuyla koyulur.

Öyküde çoğu hastada dakika veya saatler içinde genelde tek kulakta gelişen işitme azlığı vardır. Büyük kısmına tinnitus eşlik ederken bazılarında vertigo da olabilir. Öykü alınırken;

- İşitme kaybının ne kadar sürede geliştiği,
- Beraberinde baş dönmesi ya da çinlama olup olmadığı,

- Yakın zamanda otolojik operasyon ya da kronik kulak hastalığı öyküsü olup olmadığı,
- Mekanik, akustik ya da barotravma öyküsü, yakın zamanda uçuş ya da dalış yapıp yapmadığı,
- İşitme kaybı öncesinde ağır bir fiziksel aktivite ya da zorlanma olup olmadığı,
- İşitme kaybının dalgalanma gösterip göstermediği,
- Eşlik eden hastalıklardan özellikle hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, ateroskleroz, hiperkoagülasyon gibi mikrosirkülasyonu bozan hastalıkların olup olmadığı,
- Yakın zamanda kullanılan ilaçlar, özellikle ototoksik ilaç kullanımı olup olmadığı,
- Var olan ya da yakın zamanda geçirilmiş ÜSYE öyküsü olup olmadığı,
- Kendisinde ya da ailesinde otoimmün ya da MS gibi nörolojik bir hastalık varlığı sorgulanmalıdır.

Muayenede önceden bir kronik otit öyküsü yoksa zar normal görünümündedir. Perilenf fistülü şüphesi varlığında Valsalva manevrası veya fistül testi yapılabilir. Vestibüler bulguları olan hastalarda yürüyüş, Romberg testi ve nistagmus muayeneleri yapılmalıdır.

İlk yapılacak olan tetkik saf ses odyogramıdır. Hava- kemik yolu eşikleri değerlendirilmelidir. Ardı ardına 3 frekansta 30 dB ve üzeri SNİK saptanmasıyla AİK tanısı koyulur. Ani işitme kaybı başlangıcındaki odyogramlar farklı tiplerde görülebilmektedir.

- Aşağı eğimli eğri; yüksek frekanslarda kayıp, %39,7
- Yukarı eğimli eğri; alçak frekanslarda kayıp, %24,4
- Düz eğri; %15,3
- U şekilli eğri; orta frekanslarda kayıp, %8,6 (23)

Timpanometride orta kulak basınçları genelde normaldir. İşitme kaybı ağırsa stapes refleksi alınmaz. Konuşmayı ayırt etme skoru, odyogramın şekli ve işitme kaybının derecesine göre değişkenlik gösterir. Rutin odyolojik test yapılamıyor ya da simülasyondan şüpheleniliyorsa ABR ya da otoakustik emisyonlardan faydalanılabilir.

Tüm hastalarda tam kan sayımı, kan biyokimyası, tiroid fonksiyon testleri, kan lipid profili, sedimentasyon hızı, koagülasyon parametreleri çalışılmalıdır.

Otoimmün etyoloji şüphesi varsa anti nükleer antikor (ANA), antimitokondriyel antikor (AMA), Anti Endotelyal Hücre Antikoru (AEHA), anti DNA, Romatoid faktör (RF) gibi

otoimmün markırlar çalışılabilir. Viral enfeksiyon şüphesinde, HSV, EBV, VZV, kızamık, kızamıkçık, kabakulak için serum antikor seviyeleri istenebilir. Mikrobiyolojik çalışma 3 hafta öncesinde geçirilmiş ÜSYE öyküsü olan hastalarda önerilmektedir (9). Viral enfeksiyonlar dışında spesifik enfeksiyonlardan sifiliz için Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) testi, toksoplazma, mikoplazma pnömoni ve Lyme antikorları çalışılabilir.(9)

Ani işitme kaybı etiolojisinde %1 olarak görülen serebellopontin köşe tümörlerinin ayırıcı tanısının yapılması için kontrastlı MR istenmelidir. Multiple skleroz hastalığında da AİK kliniği görülebileceği için çekilecek olan MR'ın hem posterior fossayı hem de serebellar kesitleri içermesi faydalı olacaktır. Manyetik rezonans görüntülemenin 3 mm ve üzeri çaptaki tümörler için spesifisitesi ve sensitivitesi %100'dür (22).

Özellikle genç ve çocuk hastalarda geniş vestibuler akuadukt ve Mondı aplazisinin ayırımı için yüksek çözünürlüklü temporal tomografi istenebilir.

2.4. Ani İşitme Kaybı Ayırıcı Tanısı

- Viral enfeksiyonlar, adenovirus, kabakulak, HSV, VZV
- Multiple skleroz
- Otoimmün vaskülitler
- İntoksikasyon
- Akustik nörinom, menenjiyom vb. beyin - petröz kemik tümörleri
- Perilenf fistülü
- Bakteriyel labirentit
- Beyin omurilik sıvısı kaybı sendromları, lumbar ponksiyon sonrası vb.
- Menenjit
- Herediter iç kulak kaynaklı sağırılık
- Genetik sendromlar
- Hematolojik bozukluklar; polisitemi, lösemi, orak hücreli anemi
- Psikojenik bozukluklar (9)

2.5. Prognoz

Yapılan çalışmalarda en önemli prognostik faktörün tedavi başlangıcıyla hastalık başlangıcı arasında geçen süre olduğu belirtilmektedir. Tedaviye cevap alınan hastaların çoğunluğu ilk 2 hafta içerisinde başvuranlardır (10).

İşitme kaybının derinliği arttıkça başarı oranı düşmektedir. Maksimum faydalanma 40 - 90 dB arası hastalarda görülmekteyken 90 dB üzerindeki kayıplarda prognoz kötüdür (24). Doksan dB üzerinde kaybı olan hastaların %25'inde kısmen bir düzelme görülebilmektedir.

Yükselen tipte odyogramı olan, yani düşük frekansları daha fazla etkileyen işitme kayıplarının tedaviye daha iyi yanıt verdiği; alçalan tip, yani yüksek frekansları daha fazla etkileyen işitme kayıplarında ise prognozun kötü olduğu ortaya konmuştur (10).

Ani işitme kaybına vertigonun eşlik etmesi birçok yazar tarafından kötü prognostik faktör olarak belirtilmiştir. Fakat anlamlı ilişkinin olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur.

İleri yaş ve çocuk yaş grubunda görülmesi ise negatif prognostik faktördür.

Diyabet varlığı bazı çalışmalarda negatif prognostik faktör olarak belirtilmiştir. Retinopati ve nefropatideki gibi mikroanjyopati yoluyla kohlear kan akımı bozularak AİK gelişiyor olabilir (10).

Siegel ve ark. AİK tedavi sonucunun değerlendirilmesinde şöyle bir sınıflama geliştirmişlerdir ki biz de çalışmamızda bu sınıflamayı modifiye ettik (25);

- Düzelmeye <15 dB ise “*düzelme yok*”
- Düzelmeye >15 dB ve işitme ortalaması <45 dB ise “*hafif düzelme*”
- Düzelmeye >15 dB, işitme ortalaması >45 dB ise “*orta düzelme*” (çalışmamızda hafif ve orta düzelme grupları birleştirilip “*kısmi düzelme*” olarak değerlendirildi)
- İşitme ortalaması <25 dB ise “*tam düzelme*” olarak değerlendirildi.

2.6. Tedavi

Ani işitme kaybı, tedavisi üzerinde en çok tartışılan ve hala görüş birliği oluşturulamayan hastalıklardan biridir. Tüm SNİK'lerin %1'ini oluştursa da SNİK'in geri döndürülebilir nadir sebeplerinden biri olması nedeniyle tedavi üzerinde bu kadar durulmaktadır. Birçok klinik AİK'nin muhtemel etiyolojilerine yönelik birkaç ajan içeren tedavi protokolleri uygulamaktadır. Bu tedavi yöntemlerinin başlıcaları kortikosteroidler,

vazodilatörler, antiviraller, hemodilüsyon sağlayan ilaçlar, hiperbarik oksijen ve kombine tedavilerdir. Tedavide kullanılan ajanlar daha çok mikrosirkülasyonu düzeltmeye, oksijenlenmeyi arttırmaya, inflamasyonu ve ödemi azaltmaya, otoimmün hasarı baskılamaya yöneliktir (9). Fakat AİK'da yüksek spontan geriş dönüş oranı, tedavide kullanılan ajanın ne kadar etkili olduğunu değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmaların çoğunda tedavi almamış bir kontrol grubu oluşturmak etik açıdan zor olduğu için alınan sonuçların değerlendirilmesi kısıtlanmaktadır.

Ani işitme kaybı tanısı koyulan hastalara sessiz bir odada yatak istirahati verilmeli, tuzdan fakir diyet uygulanmalı ve sigara, alkol ve kafein vb. maddelerle intraabdominal basıncı arttıracak hareketlerden uzak durmaları sağlanmalıdır. Gerekirse psikiyatri konsültasyonu istenmelidir (10).

Ani işitme kaybı tedavisinde kullanılan ajanlar şunlardır (9);

- **Steroidler:** intravenöz (IV), oral veya intratimpanik
- **Hiperbarik oksijen (HBO)**
- **Vazodilatörler:** Histamin, Papaverin, Nikotik asit, Pentoksifilin, Prostaglandin E1, Nifedipin
- **Karbojen inhalasyonu** (%95 O₂, %5 CO₂)
- **Vizkoziteyi düşüren ajanlar:** Dekstran, Heparin, Kumadin, Fibrinojen / Low density lipoprotein(LDL) aferez tedavisi, Batroksobin, Pirasetam
- **Antiviral Ajanlar:** Asiklovir, Valasiklovir, Famsiklovir
- **Diatrizoate meglumin:** Hypaque
- **Stellat Ganglion Blokajı**
- **Vitaminler:** Vitamin E, Vitamin C, Nikotik asit
- **Otoimmün Tedavi:** Azotiopürin ve Siklofosfamid
- **Cerrahi tedavi:** Perilenf Fistül Onarımı
- **Diğer:** Magnezyum, koenzim Q10

Burada kliniğimizde kullandığımız sistemik steroid, intratimpanik steroid (İTS) ve hiperbarik oksijen tedavilerinin üzerinde durulacaktır.

2.6.1. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler AİK tedavisinde oral, intravenöz ya da intratimpanik olarak kullanılabilirler. Viral, otoimmün ve vasküler etiyoloji sonucu iç kulakta oluşan inflamasyonu geri döndürerek etkili oldukları düşünülmektedir (26).

Ani işitme kaybında steroid etkinliğinin kapsamlı olarak incelendiği ilk çalışma 1980 yılında Wilson tarafından yapılmıştır. Randomize, çift kör, plasebo kontrollü olan bu çalışmada steroid ile tedavi edilen grupta % 61, plasebo alan grupta ise % 32 işitme gelişmesi sağlanmıştır. 40-90 dB arası kaybı olan hastaların tedaviden daha fazla fayda gördüğü belirtilerek bu aralık “steroidin etkili olduğu bölge” olarak isimlendirilmiştir. 90 dB ve üstü işitme kaybı olan hastalarda steroid tedavisine cevabın sınırlı olduğu belirtilmiştir (26).

Yapılan çalışmalarda iç kulakta mineralokortikoid ve glukokortikoid reseptörlerinin olduğu saptanmıştır (27). Steroidlerin bu reseptörler aracılığıyla kohlear fonksiyonları etkilediği düşünülmektedir. Bazı yayınlarda steroidlerin kohlear kan akımını arttırdığı (28), kohleayı iskemiden koruduğu (29) saptanmıştır.

Bu verilerin elde edilmesinden sonra steroidler AİK tedavisinde temel taş haline gelmişlerdir. Tedavi ile başarı oranları %49-89 arasında değişmekteyken, %20-50 arası hasta da tedaviden fayda görmemektedir (30). Bazı hastalarda bu tedavinin yan etkileri oluşmakta ve tedavi yarım kalabilmektedir. Ayrıca steroidlerin AİK’nda tedavi edici olmadığını belirten çalışmalar da vardır. Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, steroid kullananlarda iyileşme oranı %60 iken plasebo grubunda %63 olarak bulunmuştur (31). Ayrıca 1966-2006 yılları arasında AİK tedavisiyle ilgili yayınların tarandığı bir metaanalizde, steroidlerin tedavide altın standart olduğunu belirtmek için elimizde yeterli sayıda randomize çalışma olmadığı belirtilmiştir (32).

2.6.2. İntratimpanik steroid tedavisi

İnatrimpanik steroid (İTS) ilk kez 1986’da Meniere hastalığında uygulanmıştır. Steroidler kan beyin bariyerini zayıf oranda geçtikleri için iç kulakta yüksek konsantrasyona ulaşmak için İTS uygulamasının etkili bir yöntem olabileceği düşünülmüştür. Yuvarlak ve oval pencere membranlarının steroidlere geçirgen olduğu ve yüksek perilemf seviyelerinin sağlandığı görülmüştür (33). Daha çok deksametazon ve metilprednizolon enjektör iğnesiyle timpanik membranı geçerek uygulanabileceği gibi membrana yerleştirilen ventilasyon tüpü içerisinden de uygulanabilir.

İnatrimpanik steroid tedavisinin avantajları; Uygulama kolaylığı, kontrolsüz diyabetes mellitus, kontrolsüz hipertansiyon, aktif tüberküloz, femur başı aseptik nekrozu, ileri derecede osteoporoz gibi sistemik steroidlerin kontraendike olduğu ya da tolere edilemediği durumlarda ve önceki tedavinin etkili olmadığı durumlarda kurtarma tedavisi

olarak kullanılabilmesidir. Oluşabilecek yan etkileriye ağrı, vertigo, otitis media, zar perforasyonu ve işitme kaybıdır (9).

İntratimpanik steroidin ilk seçenek olarak kullanıldığı çalışma sayısı azdır. Bu sınırlı çalışmalardan birinde sistemik steroid sonuçlarına benzer şekilde iyi sonuçlar bulunmuştur (34). Başka bir çalışmada sistemik steroid tedavisinden fayda görmeyen hastalarda İTS tedavisi sonrası iyi sonuçların alındığı belirtilmiştir (35). Fakat İTS'in AİK tedavisinde çok etkili olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur. Sistemik steroidin tek başına ve sistemik steroid + İTS kullanılan bir çalışmada iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (36).

İntratimpanik steroid tedavisi uygulama tekniğini inceleyen çalışmalarda örneklem gruplarının sayıca küçük olması, steroidin dozu ve hangi tipinin kullanılacağı, uygulama şekli ve sıklığı hakkında görüş birliğinin oluşmasını engellemektedir. Daha çok kombine olarak veya steroid tedavisinden fayda görmeyen hastalarda kurtarma tedavisi olarak kullanılması tavsiye edilmektedir (9).

2.6.3. Hiperbarik oksijen tedavisi

Hiperbarik oksijen tedavisi ilk kez 1960 yılında Borema ve ark. tarafından doku oksijen ve kanlanmasını arttırmak amacıyla kullanılmıştır. 1970'li yılların başında iç kulak hastalıkları için, sonlarındaysa AİK için kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan deneysel çalışmalarda 2.5 atmosfer basıncında %100 oksijen solumanın perilenfteki parsiyel oksijen basıncını %450 kadar arttırdığı saptanmıştır (37).

Ani işitme kaybında HBO etkinliği ile ilgili farklı sonuçları olan çalışmalar mevcuttur. Japonya'da yapılan bir çalışmada ciddi işitme kaybı olan hastalarda steroid tedavisine eklenen HBO tedavisinin sonuçlarının daha iyi olduğu belirtilmiştir (38). Başka bir çalışmada AİK olan 37 hastaya medikal + HBO tedavisi, 17 hastaya ise sadece medikal tedavi verilmiş, iki grup arasında tedavi sonuçları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (39). Yayınlardaki bu çelişkiler sebebiyle AİK tedavisinde HBO'nun tek başına mı oksijen tedavisi ek ya da kurtarma tedavisi olarak mı kullanılacağı konusunda net bir görüş birliği oluşturulamamıştır.

Ani işitme kaybı etiolojisinin tartışmalı olması, tedavisin de aynı şekilde tartışmalı olmasına neden olmaktadır. Birçok merkezde kombine tedaviler kullanılmaktadır. Spontan düzelme oranının %45-65 arasında olması (1), hatta bazı çalışmalarda tedavi verilen ve verilmeyen gruplar arasında anlamlı farklılığın olmaması nedeniyle bazı araştırmacılar belirgin etiyojik nedenin bulunmadığı hastaların tedavisiz izlemine önermektedirler (40).

Fakat bu tedavisiz izlemin hastanın psikolojine olacak etkileri ve ileride yaşanabilecek medikolegal sorunlar düşünülerek tedaviye gecikmeden başlanması faydalıdır (9).

2.7. Ürik Asit ve Metabolizması

Ürik asit (ÜA), pürin metabolizmasının son ürünüdür. Pürin nükleotidleri olan adenin ve guanin, insan ve diğer memelilerde nükleik asitlere yapı taşı sağlamak ve glikoz, aminosit, fosforil kolin, sülfat gibi bazı grupları bağlayarak başka moleküllere taşımak gibi özel görevler için sentez edilirler. Pürin metabolitlerinin yıkımında karaciğer enzimleri etkisiyle önce ksantin oluşur. Ksantin ksantin oksidaz ile reaksiyona girmesi sonucu suda çözünürlüğü biraz daha iyi olan ürik asit meydana gelir ve %75 böbrekler, %25 gastrointestinal sistem yoluyla vücuttan atılır. Diğer memelilerde ürikaz enzimi mevcutken insanlarda yoktur, bu yüzden insanların plazma ürik asit seviyeleri daha yüksektir (41). Ürik asit plazma düzeyleri yaşla beraber artış gösterir, doğurgan dönemdeki kadınlarda daha düşükken, postmenapozal dönemde artmaya başlar. Hiperürisemi, plazma ürik asit düzeyinin erkeklerde 7 mg/dl, kadınlarda 6 mg/dl'den fazla olması olarak ifade edilir. Ürik asit sentez, yıkım ya da atılımında olan sorunlar nedeniyle kanda miktarının artması sonucu gelişebilir. Bu durum gut artriti, nefrolitiazis gibi sorunlara yol açabilir.

Son yıllarda üzerinde durulan bir konu da serum ürik asit düzeyiyle kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkidir. Meta analizler ürik asit artışının koroner arter hastalığı, infarktüs ve mortaliteyle ilişkili olduğunu göstermiştir (42). Pek çok çalışma hiperürisemi ile koroner arter hastalığı (KAH), kardiyovasküler hastalık (KVH) ve ölüm arasında ilişki göstermiştir. Bunlardan birinde kadınlarda serum ürik asit seviyesindeki her 1 mg/dl artışın iskemik kalp hastalığı riskini % 48 arttırdığı belirtilmiştir (43). Başka bir çalışmadaysa arada anlamlı ilişki saptanmamış ve bu nedenle serum ürik asit artışı kardiyovasküler risk faktörleri arasında belirtilmemiştir (44).

Başka bir çalışmada allopürinol verilen diyabetik ve kalp yetmezliği olan hastalarda, serum ürik asit düzeyine bakılmaksızın endotel disfonksiyonlarında düzelme izlenmiştir. Bu durum ksantin oksidaz inhibisyonunun oksidatif stresi azaltmasına bağlanmıştır (45). Erdogan ve ark. sağlıklı populasyonda referans aralığının üst yarısında serum ürik asit seviyesine sahip bireylerde, aralığın alt yarısındakilere göre koroner akım rezervinin ve endotel bağımlı koroner vazodilatasyonun belirgin olarak azaldığını göstermişlerdir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 10.12.2013 tarihli ve 17522305/678 sayılı fakülte etik kurul onayı alındıktan sonra başlandı. Hastanemiz bilgi işlem bölümünden Ocak 2007- Aralık 2013 tarihleri arasında KBB servisimizde yatırılarak Uluslararası hastalık sınıflaması (International Classification of Diseases (ICD)) kodu “Ani idiyopatik işitme kaybı” olarak kodlanmış vakaların dosya numaraları edinildi. Bu dosyaların epikriz kayıtları incelenerek daha sonra tanısı Meniere hastalığı olarak kaydedilen vakalar çalışma dışında bırakıldı. Bunun sonucunda ani işitme kaybı tanısıyla yatırılarak tedavi verilmiş 138 hastanın (56 kadın (K), 82 erkek (E)) epikriz kaydına ulaşıldı. Yatış sırasındaki laboratuvar kaydına ulaşılamayan 27 (15 K, 12 E) hasta çalışma dışında bırakıldı. Diğer hastalardan 1 tanesi (1 K) kronik böbrek hastalığı, 2 tanesi (1 K, 1 E) MR’da schwannom tanısı koyulması, 2 hasta da (2 K) fistül tanısı düşünülmesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. 14 hasta diyabetes mellitus ve hipertansiyon hastalıklarına sahip olmaları nedeniyle (12 E, 2 K) çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak 35’i kadın, 57’si erkek olmak üzere 92 hasta çalışmaya alındı.

Tablo 1: Çalışmaya alınan ve çalışmadan çıkarılan hastaların nedenlere göre dağılımı

	Kadın	Erkek	Toplam
AİK Tanılı Hasta	56	82	138
Laboratuvar Kaydı Eksik	15	12	27
Kronik Böbrek Hastalığı	1	0	1
Schwannom	1	1	2
Fistül	2	0	2
Diyabet ve Hipertansiyon	2	12	14
Çalışmaya Alınan	35	57	92

Kliniğimizde 30 gün içerisinde aniden gelişmiş işitme kaybı şikayetiyle başvuran hastalar muayeneden sonra odyogramda SNiK saptanıp AİK tanısı koyulursa bilgilendirilmekte ve kabul etmeleri halinde servisimize yatırılarak takip edilmektedir. Hastaların yaşı, semptomlarının başlangıç günü, işitme kaybına eşlik eden başka bir semptomun olup olmadığı kaydedilmektedir. Kliniğe yatış sırasında rutin kan tetkikleri yapılmakta ve biyokimya, tam kan sayımı, pıhtılaşma parametreleri, kan lipidleri, tiroid fonksiyon testleri, vitamin B12 ve folat düzeyleri rutin çalışılmaktadır. Fakat elektronik bilgi kayıtlarında veri kayıpları olabildiği için bu dosyalarda tam ya da kısmi olarak biyokimya ve ürik asit kayıtlarına ulaşılamayan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Hastalara radyolojik tetkik olarak kulak MR'ı istenmektedir. Ani işitme kaybı hastalarına tedavi olarak dozu kiloya göre ayarlanmış IV medilprednizolon sodyum süksinat uygulanmaktadır. Odyogramlar 3., 6. ve 10. günlerde tekrarlanmakta ve hastaların 3. gün saf ses ortalamalarında belirgin düzelme yoksa 2 günde bir intratimpanik steroid uygulaması, toplamda 3 doz olmak üzere etkilenen kulağa yapılmaktadır. İntatimpanik steroid uygulaması için 8 mg/2 ml ampul ambalajındaki deksametazon dental enjektör ucu yardımıyla anteroinferior kadrandan girilerek orta kulağı dolduracak şekilde enjekte edilmektedir (yaklaşık 1-1,5 cc). Son 3 yılda şehrimizde başka bir merkezde HBO tedavisinin uygulanabilmesi nedeniyle tedaviye uygun olan hastalar kliniğimizde medikal tedavileri devam ederken bir yandan da bu merkeze HBO tedavisini almaları için yönlendirilmektedir. Bunun öncesinde 10 günlük medikal tedaviden fayda görmeyen hastalar taburculuk sonrası şehir dışındaki HBO merkezlerine başvurabilecekleri konusunda bilgilendirilmekteydi. Hastalar tedavi sonrası 15. günde poliklinik kontrolüne çağrılmakta ve tekrar odyolojik tetkikleri uygulanmaktadır. Tedavi sonrası saf ses ortalaması değerleri saptanırken bu tetkik baz alındı.

Kliniğimizde 2014 yılının ilk 3 ayında polikliniğimize başvuran, kronik tonsillit, septum deviasyonu gibi nedenlerle operasyon planlanmış ve rutin kan tetkikleri yapılmış, kronik hastalığı ve herhangi bir işitme kaybı olmayan 92 hastadan da kadın erkek dağılımı ve yaş ortalaması hasta grubuna benzer olacak şekilde (35 K, 57 E) kontrol grubu oluşturuldu.

Bu çalışmada değerlendirilen biyokimyasal ve hematolojik parametreler; glikoz, BUN, kreatinin, ürik asit, hemoglobin, trombosit, MPV, PDW, PLT, PT, PTT, INR idi. Hasta ve kontrol grubu arasında bu kan parametreleri karşılaştırılarak iki grup arasında anlamlı farklılık olup olmadığı değerlendirildi.

Hasta grubu ayrıca hastalığın başlangıcı ve prognozu açısından bazı alt gruplara ayrılarak değerlendirildi.

Hasta grubunun yaş ortalaması 43,6, ortanca değeri ise 44 bulundu. Bu değerler göz önüne alınarak hastalar 44 yaş altı 1. (n=47) , 45 yaş üstü (n=45) 2. olmak üzere iki gruba ayrıldı ve başlangıç saf ses ortalaması, tedavi sonrası saf ses ortalamaları, işitme kazancı ortalamaları açısından karşılaştırıldı.

Cinsiyetin AİK başlanıcına ve seyrine olan etkisini incelemek için hastalar kadın ve erkek gruplarına ayrılarak başlangıç saf ses ortalaması, tedavi sonrası saf ses ortalamaları, işitme kazancı ortalamaları açısından karşılaştırıldı.

Tedaviye başlama süresi ile işitme kazancı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için hasta grubu 1 hafta ve öncesinde başvuranlar ve bir haftadan sonra başvuranlar olarak 2 gruba ayrıldı ve yukarıdakilerle aynı parametreler açısından değerlendirildi.

Olgular ayrıca işitme kaybına eşlik eden tinnitus, vertigo gibi semptomların olup olmamasına göre incelendiler. Bu semptomların varlığı ve işitme eşikleri düzelmesi arasında bir ilişki olup olmadığı ve hangi semptom varlığında daha fazla iyileşme olduğu değerlendirildi.

Hastalar başvuru sırasındaki saf ses ortalamalarına göre 20-39 dB: az, 40-69 dB: orta, 70-89 dB: ciddi, 90 dB ve üstü: ağır işitme kaybı olmak üzere gruplandırıldılar. Daha sonra kısmi(<90 dB) ve total kaybı (≥90 dB) olanlar prognoz açısından karşılaştırıldı.

Hastaların odyogram tipleri yükselen, düz, alçalan ve total kayıplı olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Genel bilgiler kısmında bahsedildiği gibi literatürde prognoz açısından daha iyi olduğu belirtilen yükselen ve düz tipteki odyogramlar 1.grup, alçalan ve total kayıplı odyogramlarsa 2. grup olarak ayrıldı. Bu iki grup arasında işitme kazancı açısından fark olup olmadığı değerlendirildi.

Hastalar grubunda ürik asit ortalaması 4.6 mg/dl, ortanca değer ise 4.5 mg/dl idi. Ortanca değer baz alınarak hastalar ürik asit değeri 4.5 mg/dl ve altı olanlarla (n=47) 4.5 mg/dl üstü olanlar (n=45) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Bu gruplar arasında başlangıç saf ses ortalaması, tedavi sonrası saf ses ortalamaları, işitme kazancı ortalamaları ve kazanç grupları açısından fark olup olmadığı incelendi.

Tedaviye cevabın değerlendirilmesinde hastalar tedavi sonrası odyometrik incelemelerinde ilk saf ses ortalamasına göre 15 dB'den küçük kazanç varsa "düzelmeye yok", 15 dB ve üstü kazanç var fakat işitme ortalaması 25 dB'den büyükse "kısmi düzelme", odyo ortalaması 25 dB ve üzerindeyse "tam düzelme" olarak gruplandırıldı (25).

Hastaların bu gruplara göre dağılımı ve ürik asit değerine göre ayrılan grupların kazanca göre ayrılan gruplara dağılımı incelendi.

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13.0 programı kullanıldı. Hasta ve kontrol grubu verilerinin karşılaştırılmasında normal dağılıma uyan yaş, glukoz, ürik asit, trombosit, MPV ve PTT değerlerinde Student T (St. T) testi, normal dağılıma uymayan BUN, kreatinin, hemoglobin, platelet, PDW, INR ve PT değerlerinde Mann Whitney U (MWU) testi kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Hasta grubunun incelemeleri

2007-2013 yılları arasında kliniğimize AİK tanısıyla yatan hastaların yıllara göre dağılımı şöyleydi.

Tablo 2: Çalışmaya alınan hastaların başvuru tarihlerine göre dağılımı

Yıl	Hasta Sayısı	%
2007	7	7,6
2008	16	17,4
2009	19	20,7
2010	17	18,5
2011	4	4,3
2012	11	12,0
2013	18	19,6
Toplam	92	100

92 hastanın 53'ü sağ kulak (%57,6), 38'i sol kulaktan (%41,3) etkilenmişti. 1 hastada ise (%1,1) bilateral tutulum mevcuttu.

Tablo 3: Hastaların tutulan kulağa göre dağılımı

Kulak	Sağ	Sol	Bilateral	Toplam
Sayı	53	38	1	92
%	57,6	41,3	1,1	100

Hasta grubunun yaş ortalaması 43,6, ortanca değeri ise 44 bulunmuştu. Bu değerler göz önüne alınarak hastalar 44 yaş altı 1. (n=47), 45 yaş üstü 2. (n=45) olmak üzere iki gruba ayrıldılar.

1.grubun başvuru sırasındaki saf ses ortalaması 80,4 dB, ikinci grubunsa 77,51 dB olup arada anlamlı farklılık yoktu (p=0,576). Tedavi sonrası odyogramda saf ses ortalamaları ise 45 yaş ve altı grubunda 63,20 dB, diğer gruptaysa 63,61 dB olup aradaki farklılık anlamlı değildi (p= 0,956). Bu gruplar tedavi sonrası kazanç ortalamaları açısından değerlendirildiğindeyse 1. grubun ortalaması 43,7 dB, 2. grubun ortalaması ise 38,5 dB olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,294).

Yaşa göre oluşturulan bu gruplar çalışmamızın çıkış noktası olan ürik asit değerlerine göre karşılaştırıldığında 1. grubun ortalaması 4,5 mg/dl, ikinci grubun ortalamasıysa 4,8 mg/dl olup ürik asit düzeyi yaşı yüksek grupta daha fazla olsa da aradaki fark anlamlı değildi (p=0,150).

Tablo 4: Yaşa göre gruplandırılan hastaların geliş SSO, tedavi sonrası SSO, kazancın dB değerlerine ve ürik asit değerine göre karşılaştırılması

	44 Yaş ve Altı (N=47)	44 Yaş Üstü (N=45)	P
Geliş SSO (dB)	80,4	77,51	0,576
Tedavi Sonrası SSO (dB)	63,2	63,6	0,956
Kazanç (dB)	43,7	38,5	0,294
Ürik Asit (mg/dl)	4,5	4,8	0,150

Hasta grubunda 57 erkek, 35 kadın hasta mevcuttu. Kadın hastaların başvuru esnasındaki saf ses ortalamaları 88,91 dB, erkek hastaların 72.14 dB olup aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001). Tedavi sonrasındaki odyogramlarda ise kadın hastaların saf ses ortalaması 76,37 dB iken erkek hastaların ortalaması 53,7 dB olup aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,002). Tedavi sonrası işitmedeki kazancın ortalama değeri ise kadınlarda 37,13, erkeklerde ise 44,76 dB olup aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p=0,127). Bu iki grup ürik asit değerleri açısından karşılaştırıldığında kadın grubunun ortalaması 4,0 iken erkek grubunun ortalaması 5,0 olup aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ki bu zaten beklenen bir durumdur.

Tablo 5: Cinsiyete göre gruplandırılan hastaların geliş SSO, tedavi sonrası SSO, kazancın dB değerlerine ve ürik asit değerine göre karşılaştırılması

	Kadın (N=35)	Erkek (N=57)	p
Geliş SSO (dB)	88,9	72,14	0,001*
Tedavi Sonrası SSO (dB)	76,37	53,7	0,002*
Kazanç (dB)	37,13	44,76	0,127
Ürik Asit (mg/dl)	4,0	5,0	0,001*

Hastaların semptomların başlangıcından itibaren hastaneye başvuru süreleri 1 günle 30 gün arasında değişmekteydi. Ortalama 7,58 olup ortanca değer 5 gündü. Hastalar 7 gün ve altı sürede başvuranlar (1.grup, n=65) ve 7 günden daha uzun sürede başvuranlar (2. grup, n= 27) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

İlk grubun başvuru sırasındaki saf ses ortalaması 78,5, ikinci grubun ise 80.78 dB olup aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (p= 0,693). Tedavi sonrası saf ses ortalamalarıysa 1. grupta 60,27 olup 2. grupta 71,35 dB'di. İki grubun tedavi sonrası odyogramda saf ses ortalamaları arasında yaklaşık 10 dB kadar farklılık olmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,178). Tedavi sonrası kazancın dB olarak değerinin karşılaştırılmasındaysa 1. grupta ortalama 44,53 dB, ikinci grupta 33,72 dB olup aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,049). Yani 1 hafta içinde başvuran hastaların tedaviden sağladığı kazanç daha geç başvuran hastalara göre anlamlı olarak daha yüksekti.

Tablo 6: Başvuru gününe göre gruplandırılan hastaların geliş SSO, tedavi sonrası SSO ve kazancın dB değerlerine göre karşılaştırılması

	Başvuru Günü		p
	7 Gün Ve Altı (N=65)	7 Gün Üstü (N=27)	
Geliş SSO (dB)	78,5	80,78	0,693
Tedavi Sonrası SSO (dB)	60,27	71,35	0,178
Kazanç (dB)	44,5	33,7	0,049*

Doksan iki hastanın 34'ünde (%37) epikrizde işitme kaybı dışında herhangi bir semptom belirtilmemişti. 37'sinde (%40,2) işitme kaybına uğultu ve çınlama eşlik

etmekteydi. 11 hastada (%12) vertigo mevcuttu. 10 hastada ise (%10,9) hem tinnitus hem de vertigo semptomları vardı. Literatürde vertigo eşlik eden ani işitme kayıplarının daha kötü prognozlu seyrettiği savından yola çıkılarak hastalar vertigosu olmayanlar ve olanlar olarak iki gruba ayrıldı.(grup 1, n=71, %77,2; grup 2, n=21, %22,9)

Tablo 7: Hastaların işitme kaybına eşlik eden semptom varlığı ve çeşidine göre dağılımı

Eşlik Eden Semptom	Sayı	%
Semptom Belirtilmemiş	34	37,0
Tinnitus	37	40,2
Vertigo	11	12
Tinnitus+Vertigo	10	10,9
Toplam	92	100

Vertigosu olmayan grubun geliş saf ses ortalaması 79,18 dB iken vertigosu olan grubun 79,95 dB idi. Aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,972$). 1.grubun tedavi sonrası odyo ortalaması 63,44 dB iken ikinci grubunki 63,16 dB'di ve aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,975$). Bu iki grup arasında işitme kazancı ortalaması açısından ilişki incelendiğinde 1. grubun ortalama kazancı 16,59 dB'ken ikinci grubunkisi 15,79 dB ölçüldü ve aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,547$).

Tablo 8: Vertigonun eşlik edip etmemesine göre gruplandırılan hastaların geliş SSO, tedavi sonrası SSO, kazancın dB değerlerine göre karşılaştırılması

	Vertigo Yok (N=71)	Vertigo Var (N=21)	p
Geliş SSO (dB)	79,18 (N=65)	78,95 (N=19)	0,972
Tedavi Sonrası SSO (dB)	63,44 (N=63)	63,16 (N=19)	0,975
Kazanç (dB)	16,59 (N=63)	15,79 (N=19)	0,547

Çalışmaya alınan 92 hastanın 8 tanesinin geliş sırasındaki işitme testi kayıtlarına ulaşılammıştı. Kalan 84 hasta işitme kayıplarına göre 4 gruba ayrıldı. 4 frekanstaki saf ses ortalaması değerleri ortalaması 20-39 dB arasında olanlar “hafif”, 40-69 dB arasında olanlar “orta”, 70-89 dB arası olanlar “ağır” ve 90 ve üstü olanlar “çok ağır, total” işitme

kayıplı olarak değerlendirildi (45). Hastaların 2 tanesi (%2,2) hafif, 25 tanesi (%27,2) orta, 28 tanesi (%30,4) ağır ve 29'u da (%31,5) total işitme kaybı grubundaydı.

Tablo 9: Hastaların işitme kaybının derecesine göre dağılımı

Kayıp	Sayı	%
Hafif, 20-39 dB	2	2,2
Orta, 40-69 dB	25	27,2
Ağır, 70-89 dB	28	30,4
Total, ≥ 90 dB	29	31,5
<i>Ulaşılabilen Odyogram</i>	84	91,3
<i>Ulaşılamayan Odyogram</i>	8	8,7
Toplam	92	100

İstatistiksel analizlerin yapılması için hastalar total işitme kaybı olmayanlar ve total işitme kaybı olanlar olmak üzere 2 gruba ayrıldılar. (1. grup n=53, 2. grup n=29) Birinci grubun işitme kazancı ortalaması 20,6 dB iken 2. grubunki 8,72 dB olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,002). Kısmi kaybı olanların ürik asit ortalaması 4,8 mg/dl, total kaybı olanların 4,1 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,008).

Tablo 10: İşitme kaybının derecesine göre gruplandırılan hastaların kazancın dB değeri ve ürik asit değerine göre karşılaştırılması

	Total Olmayan Kayıp (N=55)	Total Kayıp (N=29)	p
Kazanç (dB)	20,60 (N=53)	8,72 (N=29)	0,020*
Ürik Asit (mg/dl)	4,82 (N=55)	4,14 (N=29)	0,008*

Hastaların odyogram tipleri yükselen, düz, alçalan ve total kayıp olmak üzere 4 gruba ayrılmıştı. 80 hastanın odyogramına ulaşılabilirdi. 12 hastada (%13) yükselen tipte, 34 hastada (%37) düz tipte, 9 hastada (%9,8) alçalan tipte ve 25 hastada (%27,2) total kayıp tipinde odyogram mevcuttu.

Tablo 11: Hastaların odyogram tiplerine göre dağılımı

Odyogram Tipi	Sayı	%
Yükselen	12	13
Düz	34	37
Alçalan	9	9,8
Total Kayıp	25	27,2
<i>Ulaşılabilen Odyogram Toplamı</i>	80	87
<i>Kayıp Odyogram</i>	12	13
Toplam	92	100

Prognoz açısından daha iyi olan yükselen ve düz tipteki odyograma sahip hastalar 1.grup (n=46), alçalan ve total kayıp tipinde odyograma sahip hastalarsa 2. grup (n=34) olarak değerlendirildi.

Birinci grubun geliş saf ses ortalaması 67,85 dB, ikinci grubun saf ses ortalaması 95,32 dB'di. İki değer arasında fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,005$). İlk grubun tedavi sonrası saf ses ortalaması 46,30, ikinci grubunkisi 87,35 dB olup iki grup arasında anlamlı farklılık vardı ($p<0,005$). Kazanç ortalaması birinci grupta 21,7 dB, ikinci gruptaysa 7,68 dB'di ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,005$).

Tablo 12: Odyogram tipine göre gruplandırılan hastaların geliş SSO, tedavi sonrası SSO, kazancın dB değeri ve ürik asit değerine göre karşılaştırılması

	Odyogram Tipi	
	Yükselen+Düz (N=46)	Alçalan+Total (N=34)
Geliş SSO (dB)	67,85	95,32
Tedavi Sonrası SSO (dB)	46,30	87,35
Kazanç (dB)	21,70	7,68
Ürik Asit (mg/dl)	4,71	4,31

Bu iki grup ürik asit açısından karşılaştırıldığında ilk grubun 4,7, ikinci grubun 4,3 olan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. ($p=0,149$)

Hasta grubunun ürik asit ortalaması 4.65, ortanca değeri ise 4,5 mg/dl idi. Ortanca değer baz alınarak hastalar ürik asiti 4.5 ve altı olanlar (n=47) ve 4.5'ten büyük olanlar (n=45) olmak üzere sayıca yakın iki gruba ayrıldı. Birinci grupta 46 hastanın, ikinci grupta 38 hastanın geliş odyogram kaydı bulunmaktaydı. Tedavi sonrası odyogram kaydı bulunanlarsa 1. grupta 46 kişiyken, diğer grupta 36 kişiydi. Bu iki grubun geliş saf ses ortalamaları karşılaştırıldığında birinci grupta ortalama 83,23 dB, ikinci grupta 74,11 dB olup aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,072). Tedavi sonrası saf ses ortalamaları karşılaştırıldığında ise birinci grubun 70,26, ikinci grubunsa 54,58 dB bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,034). İki grup arasında işitme kazancı açısından yapılan incelemede birinci grubun işitme kazancı ortalaması 12,98, ikinci grubun işitme kazancı ortalaması ise 20,78 dB'di ve aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,067).

Tablo 13: Ürik asit değerine göre gruplandırılan hastaların geliş SSO, tedavi sonrası SSO, kazancın dB değerlerine göre karşılaştırılması

Ürik Asit Aralığı (mg/dl)	Ürik asit ≤ 4,5 (n=47)	Ürik asit > 4,5 (n=45)	p
Geliş SSO (dB)	83,23 (n=46)	74,11 (n=38)	0,072
Tedavi Sonrası SSO (dB)	70,26 (n=46)	54,58 (n=36)	0,034*
Kazanç (dB)	12,98 (n=46)	20,78 (n=36)	0,067

Hastalar tedaviden sağladıkları kazanca göre Siegel sınıflaması modifiye edilerek (25) 3 gruba ayrılmıştı. 1. grup işitme ortalaması 15 dB'den az gelişme gösterenler (düzelme yok), 2. grup 15 dB'den fazla gelişme gösterip ortalaması 25 dB altı olanlar (kısmi düzelme) ve 3. grup ortalaması 25 dB üzerine çıkanlar olup "tam düzelme" olarak değerlendirilmişti.

92 hastanın 82 tanesinin tedavi sonrası saf ses ortalaması kayıtlarına ulaşılabilmişti. Bu 82 hastanın 51 tanesi (%62,2) kazanç sağlamayan, 19 tanesi (%23,2) kısmi kazanç sağlayan, 12 tanesi (%14,6) ise tam kazanç sağlayan gruptaydı.

Tablo 14: Hastaların tedaviye cevaba göre oluşturulan gruplara dağılımı

Tedaviye Cevap	Sayı	%
Düzelme Yok	51	55,4
Kısmi Düzelme	19	20,7
Tam Düzelme	12	13,0
<i>Ulaşılabilen Odyogram</i>	82	89,1
<i>Ulaşılamayan Odyogram</i>	10	10,9
Toplam	92	100

Bu gruplar ürik asit aralığına göre ayrılan 2 gruba göre karşılaştırıldığında ki kare testine göre $p=0,098$ idi ve grupların dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Tablo15: Ürik asit seviyesine göre gruplandırılan hastaların kazanç gruplarına dağılımı

	Ürik asit $\leq 4,5$	Ürik asit $> 4,5$	Toplam
Kazanç yok	33	18	51
Kısmi kazanç	9	10	19
Tam kazanç	4	8	12
Toplam	46	36	82

4.2. Demografik ve biyokimyasal karşılaştırmalar

Çalışmaya alınan 35 kadın, 57 erkekten oluşan hasta grubunun yaş ortalaması $43,6 \pm 16,84$ (10-79); eşit sayıda kadın ve erkekten oluşturulan kontrol grubunun yaş ortalaması ise $42,8 \pm 16,5$ (19-90) olup iki grup arasında yaş ve cinsiyet oranları açısından anlamlı farklılık bulunmamaktaydı ($p=0,525$).

Hasta grubunda ürik asit ortalaması 4,65 ($n=92$), kontrol grubundaysa 4,63 ($n=92$), olup aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,871$). Hasta grubu kadın bireylerin ürik asit ortalaması 4,00 ($n=36$), kontrol grubunun ürik asit ortalaması 3,789'du ($n=36$). Aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,270$). Yine hasta ve kontrol gruplarının erkek bireyleri ürik asit ortalaması açısından karşılaştırıldığında hasta

grubunda ortalama 5,06 (n=56), kontrol grubunda 5,16'ydi (n=56) ve aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,619).

Hasta grubunun BUN ortalaması 15,33 (n=92), kontrol grubununki ise 14,2 idi (n=92). İki grup arasında farklılık olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (p= 0.79).

Hasta grubunun kreatinin ortalaması 0,76 (n=92), kontrol grubunun 0,75(n=92) olup aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (p= 0,008). Hasta grubunda kadınların kreatinin ortalaması 0,667, kontrol grubunda kadınların kreatinin ortalaması 0.744 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,033) Aynı karşılaştırma hasta ve kontrol gruplarının erkek bireyleri arasında yapıldığında hasta grubunda ortalama 0,833, kontrol grubunda 0,763 idi ve p değeri 0,015 idi.

Hasta grubunun serum glikoz ortalaması 95,4 (n=92), kontrol grubununkiye 87,9'du (n=92). İki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.01).

Hasta grubunun hemoglobin ortalaması 13,9 (n=90), kontrol grubunun 14,0 (n=92), olup iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p= 0,665). Hasta grubu kadın bireylerin hemoglobin ortalaması 12,9 (n=35) , kontrol grubunun hemoglobin ortalaması 12,7'ydi (n=36). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,482). Yine hasta ve kontrol gruplarının erkek bireyleri hemoglobin ortalaması açısından karşılaştırıldığında hasta grubunda ortalaması 14,56 (n=55), kontrol grubunda 14,85'ti (n=56) ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,329).

Hasta grubunun trombosit ortalaması 261 (n=90), kontrol grubunun 260 (n=92) olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,885).

Hasta grubunun MPV değeri ortalaması 8,3 (n=89), olup kontrol grubununki ise 8,48'di (n=92) ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,346).

Hem hasta hem kontrol grubunun ortalama platekrit değeri 0,21 olup arada anlamlı farklılık yoktu (p=0,298) (hasta n=81, kontrol n=92).

Hem hasta hem kontrol grubunun ortalama PDW değeri 16,7 olup arada anlamlı farklılık yoktu (p=0,848) (hasta n=81, kontrol n=92).

Hasta grubunun ortalama PTT değeri 28,1 (n=55), kontrol grubunun 29,0 (n=92) olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,085).

INR ortalaması hasta grubunda 1,06 (n=55), kontrol grubunda 1,01 (n=92) olup aradaki fark anlamlıydı (p<0,01).

PT ortalaması hasta grubunda 13,3 (n=55), kontrol grubunda 12,9 (n=92) olup aradaki fark anlamlıydı (p=0,013).

Tablo 16: Hasta ve kontrol grubu arasında laboratuvar parametrelerinin karşılaştırması

	Hasta	Kontrol	Birim	Normal Aralık	p	Test
Yaş	43,6	42,0	Yıl	-	0,525	St. T
Ürik Asit	4,65	4,63	mg/dl	2,6-7,0	0,871	St. T
BUN	15,3	14,2	mg/dl	6-23	0,079	MWU
Kreatinin	0,76	0,75	mg/dl	0,5-1,2	0,008*	MWU
Glikoz	95,4	87,9	mg/dl	55-105	<0,01*	St. T
Hemoglobin	13,9	14,0	gr/dl	12-17	0,665	MWU
Trombosit	261	260	$\times 10^3/\mu\text{l}$	130-400	0,885	St. T
MPV	8,3	8,48	fl	7,4-11	0,346	St. T
PLT	0,21	0,21	%	0-0,99	0,298	MWU
PDW	16,7	16,7	%	0-99,9	0,848	MWU
PTT	28,1	29,05	sn	22-40	0,085	St. T
INR	1,06	1,01	-	-	<0,01*	MWU
PT	13,3	12,9	sn	11-14	0,013*	MWU

5. TARTIŞMA

“Ani işitme kaybı”, ardışık 3 frekansta en az 30 dB kadar sensörinöral kaybın 3 günden daha kısa sürede gelişmesi olarak ifade edilir (3).

Ani işitme kaybı hastalarının %80’inde belirlenebilir bir neden yoktur (46) ve bu nedenle idiyopatik olarak adlandırılır (1). Üzerinde en çok durulan teorilerden birisi vasküler teoridir. Genel bilgiler kısmında bahsedildiği gibi kohleanın kanlanması çok küçük çaplı iki terminal arterden sağlanmaktadır ve kollateral desteğinin de olmamasından ötürü kohlea vasküler travmaya yatkındır (3). Vasküler teoriye göre işitme kaybı kohladaki ani bir vasküler hemorajiden (47), emboli vb. kaynaklı bir oklüzyondan (48), vazospazmdan (49) ya da kan viskozitesinin değişiminde kaynaklanabilir (51).

Ani işitme kaybının başlangıç kliniği Mİ, SVO, trans iskemik atak, geçici körlük (amaurosis fugax) gibi damarsal hastalıklara benzerdir (3). Bazı çalışmalar sigara kullanımı, hipertansiyon, hiperlipidemi gibi iskemik risk faktörlerinin AİK için de risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir ve AİK hastalarının %35 ile 40 arasında hiperlipidemisi olduğu gösterilmiştir (52). Benzer şekilde bu çalışmalarda artmış kan glikozunun AİK hastalarının %37’sinde bulunduğu da belirtilmiştir (53). Hipertansiyon, diyabet ve sigara bağımlılığı atheroskleroz için bilinen risk faktörleridir. 2012 yılında yapılan ve ani işitme kaybı hastalarındaki risk faktörlerinin araştırıldığı, 52 çalışmanın incelendiği bir meta analizde sigara ve alkol kullanımının AİK riskini arttırdığı bulunurken, hipertansiyon ve diyabet için anlamlı ilişki bulunmamıştır (54).

Kardiyovasküler risk faktörlerinden AİK’yla ilişkisi en çok incelenenlerden biri dislipidemidir. Kolesterolün ve trigliseridin yüksek düzeylerinin AİK hastaları arasında daha çok görülmesi pek çok çalışmada gösterilmiştir (55). Bazı hayvan modeli deneylerinde de hiperkolesterolemisi olan hayvanlarda kohlear yapılarda ödem saptanmıştır (56).

Homosistein; koroner, serebrovasküler ve periferik arter hastalıklarında risk faktörü olan bir aminoasittir. Yüksek düzeyinden genetik ve çevresel faktörler sorumludur (57).

Toplam 155 AİK hastasının incelendiği bir çalışmada, hiperkolesterolemi, hiperhomosisteinemi, artmış plazminojen aktivatör inhibitör-1(PAI-1) ve antikardiyolipin seviyelerinin AİK hastalarında anlamlı olarak fazla bulunduğu saptanmıştır ve bu bulguların vasküler hipotezi dolaylı olarak desteklediği belirtilmiştir (58).

Yapılan başka bir çalışmada karotis intima media kalınlığı (KIMK) ve akıma bağlı dilatasyon (ABD) değerleri kombine edilerek 29 AİK hastası ve aynı sayıda kontrol grubu hastalarının endotel fonksiyonlarını karşılaştırılmıştır. Karotis intima media kalınlığı USG ile ölçülebilen, atherosklerotik hastalık belirteci olarak kullanılabilen ve kardiyovasküler hastalık riskini direkt olarak arttıran bir ölçüm değeridir. Bu çalışmada ABD değeri AİK grubunda anlamlı olarak düşük tespit edilirken, KIMK değeri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. AİK hastalarında adezyon moleküllerinin artmış üretimi ve dolaşımdaki endotelial düzenleyici hücrelerin azalmış düzeyi saptanmıştır (59). Endotel kendi işlevlerini düzgün yerine getiremediği zaman, adezyon molekülleri ve düzenleyici hücreler iç kulağa olan kan akımını değiştirir ve ani olan trombotik olay sonucu AİK gelişebilir (60).

Bir çalışmada 48.674 MI hastası ve 243.370 kontrol hastası, daha önce AİK öyküsü olup olmamasına göre karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda 340 kişiye 5 yıl içinde AİK tanısı koyulmuştur. Hasta grubunda %0,75 olan AİK oranı kontrol grubunda 974 kişiyle %0,4'tü. Aradaki farklılık anlamlı ve MI grubunda AİK riski normal gruba göre 1.5 kat fazladır (61).

Başka bir çalışmada da 4504 erektil disfonksiyon hastası ve 22520 kontrol grubu hastası daha önce AİK tanısı alıp almamalarına göre incelenmiş ve erektil disfonksiyon grubunda AİK tanısı oranı kontrol grubuna göre 6,06 kat yüksek bulunmuştur (62).

Akut iskemik olaylarla AİK ilişkisini inceleyen çalışmalarda Lee ve ark. AİK ile başvuran 12 hastada 1 günle 2 ay arasında akut serebral iskemik olay geliştiğini rapor etmişlerdir (63). Huang ve ark. (64) ve Sauveget ve ark. yaptıkları iki çalışmada ilk semptomu AİK olan SVO'ların insidans oranının sırasıyla %1,2 ve %1,4 olduğunu belirtmişlerdir (65). Huang ve ark. çalışmalarında bilateral AİK ile başvuran 7 hastada vertebrobaziler tıkaçıcı hastalık saptamışlardır. Bu hastalar diğer nörolojik belirtileri AİK'ndan 2 ya da 7 gün sonra göstermişleridir. Başka bir çalışmada Lee ve ark. 12 AİK hastasında anterior inferior serebellar arter (AICA) infarküsü saptamışlardır ve akut vertigo ve işitme kaybının 1 gün ya da 2 ay içinde gelişebilecek SVO'nun prodromal semptomları olabileceğini belirtmişlerdir (66). Lin ve ark. AİK nedeniyle hospitalize edilen hastalarda 5

yıl içinde SVO riskinin kontrol grubundan 1,6 kat fazla olduğunu bulmuşlardır ve bu SVO olaylarının yarısı ilk 2 yıl içinde gerçekleşmiştir (67).

Tagaya ve arkadaşları 3 boyutlu manyetik rezonans görüntülemelerinde, AİK hastalarında etkilenen kulakta IV gadolinum enjeksiyonundan sonra 4. saatte yüksek sinyaller tespit etmiş ve bunun minör hemoraji ya da zedelenmiş kan-labirentin bariyerini gösterdiğini belirtmişlerdir (68). Fakat literatürde MR'da labirentin hemorajiyi destekleyen labirentte yüksek sinyal seviyesi bulgusunu bildiren yayınların sayısı oldukça azdır .

Bununla beraber vasküler teoriyi desteklemeyen ya da diğer teorileri öne çıkaran çalışmalar da mevcuttur. Ani işitme kaybında viral etiyojiden ilk kez 1954'te kızamık virüsünün yaptığı etkinin histopatolojik olarak bulunmasıyla bahsedilmiştir. Bu virüs özellikle stria vaskularis, korti organı ve tektoriyel membranda hasara yol açmaktadır (69). 1957 yılında Van Dichhoeck ve ark. da AİK olan 100 vakanın 40'ında solunum yolu viral enfeksiyonlarıyla ilişki saptamışlardır. Manyetik rezonansla yapılan incelemelerde AİK hastalarında iç kulakta aktif inflamatuvar süreç bulguları bulunmuştur (70).

Perlman ve ark. hayvan deneklerde labirentin arteri oklüde ederek işitme kaybına yol açmış ve patolojik incelemelerde kohlear yapılarda fibrozis ve ossifikasyon saptamışlardır (71). Bu bulgulardan yola çıkılarak yapılan bir çalışmada cerrahiye bağlı vasküler zedelenme olan 7 temporal kemikle AİK öyküsü olan 11 temporal kemik histopatolojik olarak değerlendirilmiş ve özellikle spiral ligaman, stria vaskularis, korti organı tüylü hücreleri, tektoriyal membran, ganglion hücre popülasyonu, perilenf fibrozisi derecesi ve kohlear sinir incelenmiştir. Cerrahi olarak vasküler hasarda görülen fibrosiz ve ossifikasyon bulguları, AİK hastalarının temporal kemiklerinde izlenmemiştir (72). Benzer şekilde Bahmad 22 yıl içerisinde AİK geçirmiş kişilerin temporal kemiklerinde histopatolojik inceleme yapmış fakat bu hastalarda kohleada yeni kemik oluşumu ya da vasküler hasar bulguları izlenmemiştir (73).

Atherotrombotik olaylar daha çok yaşlı hastalarda görülürken AİK genç hastalarda da görülebilmekte, bu da vasküler teoriyi desteklememektedir. Labirentin arter AICA'nın terminal dalıdır ve hem vestibular hem de kohlear bölgeyi besler. Ani işitme kaybında bir trombozun hem vestibular hem de kohlear semptomlar yaratması beklenirken vertigoyla beraber seyreden AİK daha az görülmektedir (74).

Deneyisel bir çalışmada kohlear kan akımının durdurulmasından bir saat sonra geri dönüşsüz işitme kaybı oluşmuştur (75) fakat AİK hastaların %65'i düzelmeye kaydeder, hatta bir kısmında tedaviye de gerek kalmamaktadır.

Temporal kemik incelemelerinin viral labirentiti de desteklemesiyle beraber vasodilatatörlerin, plazma genişleticilerin, kan akışkanlığını arttıran ilaçların ve antikoagülanların AİK tedavisinde pek etkili olmaması vasküler teorinin zayıflamasına neden olmaktadır (25).

2006 yılında yapılan çalışmada AİK grubuyla kontrol grubunun PT, PTT, trombosit sayısı karşılaştırılmış ve arada anlamlı farklılık bulunmamıştır (53). İtalya’da yapılan bir çalışmada konjenital trombofilik risk faktörlerinin AİK hastalarındaki varlığı incelemek amacıyla 48 AİK hastası faktör 5 Lieden G1691A, protrombin G20210A aleli, metilen tetra hidro folat redüktaz enziminin MTHFR C677T genotipi açısından değerlendirilmiştir. Aynı zamanda trombosit sayısı, PT, PTT, fibrinojen, sedimentasyon, C reaktif protein (CRP), protein S, protein C, antitrombin 3 ve aktive edilmiş protein C direnci açısından incelenmişlerdir ve hiçbir değişken açısından iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (76).

Bu çalışmada AİK etiyolojisinde öne çıkan teorilerden biri olan vasküler teori üzerinden hastalığın başlangıcı ve seyrini etkileyebilecek yaş, cinsiyet, tedaviye başlama süresi, geliş esnasındaki SSO, odyogramın tipi gibi etkenlerin prognoza etkisi incelenmiştir. Bununla beraber esas olarak son yıllarda damarsal hastalıklar ve oksidatif stresteki rolü öne çıkan ürik asitin, AİK hastalarındaki seviyelerini incelemek, kontrol grubuyla karşılaştırmak ve prognoza etkisini araştırmak hedeflenmiştir. Ürik asit atılımını ve dolayısıyla plazma seviyesini etkileyebilecek kronik böbrek ve kendi başına bir vasküler risk faktörü olarak AİK prognozunu etkileyebilecek diyabetes mellitus hastaları çalışmadan çıkarılarak daha objektif sonuçlar elde edilmeye çalışılmıştır.

Çalışmaya alınan 92 AİK hastasının 53’ünde (%57,6) sağ kulak, 38’inde sol kulak (%41,3) etkilenmişti. Bilateral AİK olan hasta ise 1 adetti (%1,1). Literatürde sağ – sol kulak tutulumu açısından belirgin farklılık belirtilmemişken bilateral tutulum %2 - 4,6 arası olup (1) bu durum genelde sistemik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (9).

Ani işitme kaybında prognostik faktörlerden birisi yaştır. 7500 vakanın değerlendirildiği bir çalışmada en sık etkilenen yaş grubunun 43-53 yaş aralığında olduğu belirtilmiştir (7).

Çoğu çalışmada 60 yaş üstünün kötü prognostik faktör olduğuna dair görüş birliği mevcuttur (3). İlerleyen yaşla beraber damarsal patolojiler ve diyabet, hipertansiyon gibi kronik ve damarsal etkileri olan hastalıkların görünme oranındaki artış prognozun kötüleşmesine neden oluyor olabilir. Ayrıca yaşla beraber görülen SNİK (presbiakuzi) de

işitme kaybını derinleştirmekte ve düzelme oranını azaltmaktadır. Aynı zamanda 15 yaş altının da kötü prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (1). Genç yaşta görülen ani işitme kayıplarında anatomik varyasyon gibi düzeltilmeyecek nedenlerin daha sık olması kötü prognozun nedenlerinden birisi olabilir. Çalışmamızda 15 yaş altında 5 hasta mevcuttu ve bu hastalarda tedavi sonrası düzelme kaydedilmemişti. En çok hastanın olduğu yaş aralığı 22 hastayla 30-39 yaş arasıydı, bunu 17 hastayla 60-69, 16 hastayla da 50-59 yaş aralığı izlemekteydi. En yüksek yaş 79'du. Ani işitme kaybı hastalarının yaş ortalaması 43,6, ortanca değer 44 olup hastalar 44 yaş ve altı ve 44 yaş üstü olmak üzere iki gruba ayrılmışlardı. Bu gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası saf ses ortalamaları ve kazanç ortalamaları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Ani işitme kaybı kadın ve erkeklerde hemen hemen eşit oranda görülmektedir (1). Bizim çalışmamızda ise kadın hasta sayısı 35, erkek hasta sayısı 57 olup erkek/kadın oranı 1,6 idi. Bu literatürden farklı bir sonuç olup bu bölgesel sosyoekonomik faktörler ve bunların hastaneye ulaşımına etkilerinden kaynaklanıyor olabilir. Prognoz açısından erkek cinsiyetin iyi prognostik faktör olduğunu söyleyen kaynaklar mevcut olsa da (9) cinsiyetin prognozda önemi olmadığını belirten yayınlar da mevcuttur (3). Çalışmamızda ise kadın hasta grubunun başlangıç saf ses ortalaması 88,9, erkek grubunkisi ise 72,14 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Tedavi sonrası işitme ortalamalarında da benzer sonuç mevcuttu ($p=0,002$) Kazancın dB olarak ortalaması ise kadınlarda 37,13, erkeklerde 44,76 olup fark anlamlı değildi ($p= 0,127$). Yani çalışmamızda erkek hastaların başlangıç ve tedavi sonrası ortalamaları kadın hastalardan daha iyiydi, bu bulgular bahsettiğimiz ilk yayını desteklemektedir. Kadınlarda östrojen düzeyinin yüksek olması ve bu hormonun derin ven trombozu gibi embolik olaylara yatkınlığı artırması AİK olan kadın hastalarda muhtemel kohlear kan akımında tromboz nedeniyle prognozun kötü olmasına neden oluyor olabilir.

Ani işitme kaybı ile ilgili yayınlarda prognozu etkileyen en önemli faktörün tedaviye başlama süresi olduğunu destekleyen bulgular mevcuttur. İşitmede düzelme şansının ilk günlerde başvuruda %87, 2. haftada başvuruda %52, 3 ay sonrası başvuruda %10 olduğunu belirtilmiştir (49). Fakat bu ilişkinin tedaviye başlama süresi değil de hastalığın kendi seyrine ve 2 hafta sonrası spontan remisyon oranının düşmesine bağlı olduğu da savunulmaktadır (49). Ani işitme kaybında ortalama 35 dB kadar kazançla spontan düzelme %45 ile 65 arasındadır (1). Yapılan çalışmaların çoğunda tedavi almamış bir

kontrol grubu oluşturmak etik açıdan zor olduğu için alınan sonuçların değerlendirilmesi kısıtlanmaktadır.

Çalışmamızda hasta grubu kendi içerisinde hastaneye başvuru süresine göre değerlendirildiğinde 92 hastanın 65'inin ilk bir hafta içinde başvurduğu tespit edildi. 27 hasta ise bir haftadan sonra başvurmuştu. Bu iki grup arasında başlangıçtaki kayıp düzeyi açısından anlamlı farklılık yokken tedavi sonrası saf ses ortalamaları karşılaştırıldığında ilk grubun değeri 10 dB kadar daha düşüktü fakat p değeri 0,178 olup anlamlı değildi. Tedavi sonrası saf ses ortalamasındaki değişiklik yani kazanç ortalamaları karşılaştırıldığında ise erken başvuran grubun 11 dB kadar daha düşük bir ortalaması vardı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,049). Yani bizim çalışmamızda da erken başvuran hastalar daha iyi prognoz göstermişlerdi ki bu literatürdeki diğer bilgilerle uyumlu bir sonuçtu.

Literatürde AİK'na tinnitusun eşlik etme oranı %70, vertigonun eşlik etme oranı ise %40 olarak bildirilmiştir (9). Byl'in çalışmasında ise tinnitus %41-90, vertigo %5-29 arasında belirtilmiştir (1). Bizim çalışmamızda epikrizinde sadece tinnitus semptomu belirtilenler 37 kişiyle %40,2, vertigo semptomu belirtilenler 11 kişiyle %12, hem tinnitus hem vertigo belirtilenler ise 10 kişiyle %10,9'u oluşturmaktaydı. 34 hastanın epikrizinde ise eşlik eden herhangi bir semptom belirtilmemişti. Çalışmanın retrospektif olması ve öyküyü alan hekimlerin ve kayıt tutma tarzlarının farklılıkları nedeniyle bu semptom belirtilmemiş hasta grubunun da kaydedilmemiş semptomları olabilir. Bu çalışmanın eksikliklerinden biridir.

Literatürde vertigo gibi vestibüler semptomların AİK'na eşlik etmesinin kötü prognoza işaret ettiğini destekleyen yayınlar mevcuttur (3, 9). Labiretin arter kohlear ve vestibuler olmak üzere terminal dallarına ayrılmaktadır. Ani işitme kaybına vertigonun eşlik etmesi labiretin arterdeki yani daha proksimaldeki bir tıkanık sonucu vestibuler sistemin de tutulumundan kaynaklanıyor olabilir yani oluşan inflamasyonun çapı daha büyüktür. Bu da oluşan hasarın artmasına prognoz daha kötü seyretmesine neden oluyor olabilir. Çalışmamızda hastaları AİK semptomlarına vertigonun eşlik etmediği (n=71, %77,2) ve vertigonun eşlik ettiği (n=21, %22,9) olmak üzere iki gruba ayırarak karşılaştırdık. Başlangıçtaki SSO, tedavi sonrası SSO ve kazanç açısından iki grup arasında anlamlı farklılık bulamadık. Bu sonuçlar literatürde daha ağırlıklı olan vertigonun kötü prognoza neden olduğu verisini desteklemezken yukarıda bahsettiğimiz çalışmanın verileriyle uyumluydu. Fakat örnekleme hasta sayısının az olması ve önceki paragrafta

bahsettiğimiz semptom belirtilmemiş 34 hastanın dağılımının net olmaması sonuçların farklılığına neden olmuş olabilir.

Çalışmamızdaki 92 hastanın 8'inde başvuru sırasındaki işitme kayıtlarına ulaşamamıştır. 90 dB ve üstü kayıplar çok ağır-total kayıp olarak değerlendirilmişti ve bu grupta 29 hasta (%31,5) mevcuttu. Total kaybı olmayan hastaların işitme kazancı ortalaması 20,6 dB, total kaybı olanlarınsa 8,72 dB olup aradaki farklılık anlamlıydı. Literatüre baktığımızda da işitme kaybının derecesinin artmasıyla prognozun kötüleştiğini görmekteyiz (3, 9). Total işitme kaybının olması kohlada ve kohlear sinirde daha ağır bir hasar sonucu oluşuyor olabilir. Kısmi kaybın olması kohleanın ve sinirin kısmen de olsa hala işlev gördüğünü göstermektedir ve bu kısmi hasarlanmanın geri dönüş ihtimalinin tam hasara göre daha yüksek olması beklenebilecek bir durumdur.

Hastalar başvuru sırasındaki odyogram tiplerine göre istatistiksel analiz için 2 gruba ayrılmıştı. 1. grupta yükselen + düz tipte odyogramlar, 2. grupta ise alçalan + total tipte odyogramlar mevcuttu. Bu iki grup karşılaştırıldığında 1. grubun başvuru SSO, tedavi sonrası SSO ve kazanç ortalaması açısından diğer gruba göre anlamlı olarak daha üstün olduğu görüldü. Literatürde de yükselen ve düz tipteki odyogramların prognozunun daha iyi olup, alçalan ve total kayıp tipindeki odyogramların kötü prognozlu olduğu belirtilmekte olup (3, 9) bulgularımız bu bilgilerle örtüşmekteydi. Alçak frekanslarda belirgin olan ya da tüm frekanslardaki total olmayan kısmi kayıplar Meniere gibi dalgalı işitme kaybı gösteren hastalıklarla da uyumludur. Bu durumda alçak frekanslardaki işitme kaybı ataklar arasında tamamen düzelebilmektedir. Bazı Meniere hastalarının ilk semptomu ani işitme kaybı olabilir ve düzelme de ataklar arası dönemi gösteriyor olabilir. Ani işitme kaybı hastalarını uzun süre takip eden çalışmalar yapılabilirse bu hastaların bir kısmına Meniere tanısı koyulabilir. Bu yükselen veya düz tipteki odyogramlardaki iyi prognozun sebeplerinden birisi olabilir. Alçalan tipte odyolarsa daha çok presbiakuzi gibi yaşa bağlı ve düzelmeyen SNİK'larında görülmektedir. Ani işitme kaybında özellikle ileri yaşta bir hastada odyogramın bu tipte olması altta yatan presbiakuzinin üzerine yerleşmiş bir AİK'nı gösteriyor olabilir, bu durumda prognoz daha kötü olması beklenen bir durumdur.

Tedavi sonrası odyogram kayıtlarına ulaşabildiğimiz 82 hastayı tedaviye verdikleri cevaba göre düzelme olmayan (n=51, %62,2), kısmi düzelme olan (n=19, %23,2) ve tam düzelen (n=12, %14,6) hastalar olmak üzere 3 gruba ayırmıştık. Literatürde spontan olarak 35 dB kadar düzelmenin %45 - 65 arası olduğunu belirten verilerle (1) karşılaştırıldığında

düzelme oranımız alt sınıra yakındı (kısmi + tam düzelme = %47,8). Fakat AİK'nda spontan düzelmesi ilk günlerde olan hastaların çoğu hastaneye başvurmamaktadır ve bu nedenle başvuran hastaların prognozunun daha kötü olması beklenebilir. Çalışmamızda semptomların başlangıcıyla ilk 3 günde başvuran hasta sayısı 33, ilk 7 günde başvuran hasta sayısı 65'ti. Daha önce de belirttiğimiz gibi ilk 1 hafta başvuran hastalarla daha geç başvuran hastalar arasında kazanç açısından anlamlı farklılık saptamıştık. Bu nedenle prognozun literatürdeki spontan düzelmenin alt değerine yakın olması geç başvuran hastaların miktarından kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda vasküler teoriden yola çıkarak 92 kişilik AİK hasta grubu ürik asitin yanı sıra kan akışkanlığını ve pıhtılaşmasını etkileyecek hematolojik ve ürik asitin plazma seviyesini etkileyebilecek biyokimyasal laboratuvar değerleri açısından incelenmiş ve kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırılan değerlerden glikoz, kreatinin, PT, INR hasta grubunda anlamlı şekilde yüksek bulunurken ürik asit ve diğer değerler açısından iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

2012 yılında yapılan bir çalışmada 147 kişilik AİK hastası grubu 103 kişilik kontrol grubuyla benzer parametreler açısından karşılaştırılmış, iki grup arasında BUN, kreatinin açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (77). Biz de çalışmamızda ürik asitle beraber hastaların böbrek fonksiyonlarını ve dolayısıyla ürik asit atılımını yansıtan kreatinin ve BUN değerlerini inceledik. Kreatinin değeri ortalaması 0.01mg/dl farkla hasta grubunda daha yüksekti ve bu değer istatistiksel olarak anlamlıydı. Fakat BUN ya da ürik asit ortalaması hasta grubunda daha yüksek ölçülse de kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık yoktu ve bu nedenle bu bulgular AİK ile kreatinin ya da böbrek fonksiyonları arasında muhtemel bir ilişkinin hipotezini kurmak için yeterli değildir. Aynı çalışmada hemoglobin ve hematokrit kontrol grubunda anlamlı derecede yüksektir. Hasta grubu kendi içinde 102 kişilik düzelen ve 45 düzelmeyen gruplar olarak karşılaştırıldığında, bunlardan sadece hemoglobin işitmesi düzelmeyen grupta anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (77).

Bizim çalışmamızda diyabet hastaları dahil edilmemiş olsalar da hasta grubunda glikoz ortalaması 95.4 olup kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti. Bu yüksek açlık kan glikozunun diyabetik değerlerde olmasa da AİK'nın muhtemel vasküler etiyopatogenezisinde etkili olduğu anlamına gelebilir. Hastalar diyabetik olmasa da bozulmuş glikoz toleransına sahip olabilir. 2014'te yapılan bir çalışmada AİK tanısıyla yatırılan tüm hastalara 75 gr oral glikoz tolerans testi yapılmış ve normoglisemik grubun

glikoz toleransı bozuk ve diyabetik gruplara göre daha iyi prognoz gösterdiği belirtilmiştir (78). Bu sonuçlar doğrultusunda AİK hastalarında glikoz seviyesi normal sınırdan olsa da OGTT yapılarak glikoz toleransının değerlendirilmesinde fayda olduğu hipotezi ortaya atılabilir.

Esansiyel trombositemi ve polisitemi gibi miyeloproliferatif bozuklukların da ilk belirtilerinin venöz tromboz ya da iskemik inme olabileceği akılda tutulmalıdır. Hemoglobinin ve hematokrit değerinin yüksek olması kan viskozitesini artırarak vasküler patolojilere zemin hazırlayabilir. AİK hastalarının kanlarının akışkanlığında problemler tespit edilmiş ve azalmış eritrosit filtrelenmesi, artmış plazma viskozitesi ve yüksek fibrinojen değerlerinin AİK ile ilişkili olduğu savunulmuştur (25). 147 kişilik AİK hastasının kendi içinde 102 kişilik düzelen ve 45 düzelmeyen gruplar olarak karşılaştırıldığı bir çalışmada, hemoglobin iştmesi düzelmeyen grupta anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (77). Ani iştme kaybı hastalarında tedavide kullanılan hemodilüsyonel ajanlar kan viskozitesinin azaltarak koklear akımın arttırılmasını hedeflemektedirler. Bizim çalışmamızda hemoglobin değeri ortalaması kontrol grubunda 0,1 mg/dl daha yüksek olup aradaki farklılık anlamlı değildi. Ayrıca kadınlar ve erkekler açısından da hasta ve kontrol grubu hemoglobin değerleri karşılaştırılmış olup anlamlı farklılık saptanmadı. Suckfull, AİK hastalarında hiperfibrinojenemi ve artmış eritrosit agregasyonunun, protrombik ve hiperkoagülabileiteyi arttırıcı etkiyle AİK patogenezinde rol alabileceğini savunmuştur (79) fakat biz hemoglobin değeri açısından bu görüşü destekler bir bulguya ulaşmadık.

Hastalar trombosit sayısı, platekrit açısından kontrol grubuyla karşılaştırıldıklarında arada anlamlı farklılık saptanmadı. Kan trombositleri, periferik kandaki en küçük hücrelerdir ve damarlarda tromboz oluşumunda önemli göreve sahiptirler. Koagülasyon, inflamasyon, tromboz ve aterosklerozda rol alan mediatörlerin salınımından sorumludurlar (80). Trombosit reseptörlerini etkileyen genetik faktörler de AİK etiolojisinde rol alıyor olabilir. Adhezyon işlemi etkilendiğinde arteriyel tromboz riski artmaktadır. “Trombosit glikoprotein 1A/2A” başlıca trombosit kollajen reseptörüdür ve zedelenmiş damar duvarına adezyonu düzenlemektedir. Bir çalışmada 118 AİK incelenmiş ve hasta grubunda trombositlerin endotel duvarına adhezyonunu düzenleyen “glikoprotein 1A/2A” geninde C807Y trombofilik polimorfizmi kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur ki bu adhezyon reseptörlerinin afinitesinin artması ve pıhtı oluşumuna yatkınlık anlamına gelmektedir (17).

MPV (mean platelet volume), trombositlerin hacimlerinin ortalamasıdır ve trombosit üretimini ve işlevini değerlendirmede kullanılan bir belirteçtir. Büyük trombositler metabolik ve enzimatik olarak daha aktiftirler ve küçük trombositlere göre çökme eğilimleri daha fazladır. Bu nedenle pıhtılaşma potansiyelleri daha yüksektir. Vasküler tıkanıklık, akut ya da kronik sendromlarda MPV seviyeleri artmakta; enfeksiyon, otoimmün hastalıklar veya inflamasyon durumlarında azalmaktadır. MPV'nin atheroskleroz, venöz ve arteriyel emboli durumlarında arttığı bulunmuştur (80). Daha aktif olan büyük trombositler iskemik inme, koroner tromboz, MI gibi akut durumlarda rol alıyor olabilirler çünkü büyük trombositler prostoglandinin trombosit çökmesi üzerindeki baskılayıcı etkisine daha az duyarlıdır. Bir çalışmada 40 kişilik hasta ve 40 kişilik kontrol grubu MPV açısından karşılaştırılmış ve AİK hastalarında MPV ve PDW anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (81). Kandaki trombositlerin büyüklükleri arasındaki fark ne kadar çoksa PDW o kadar yüksektir. Bu da yeni üretilmiş büyük hacimli ve daha aktif trombositlerin kanda artmış miktarını göstermektedir. Bu nedenle yüksek ölçülmesinin yukarıda bahsettiğimiz MPV ile benzer etkileri vardır. Bizim çalışmamızda ise hasta ve kontrol grubu arasında MPV ve PDW değeri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu PTT, INR ve PT gibi pıhtılaşma zamanı parametreleri açısından da karşılaştırılmış, iki grup arasında PTT açısından farklılık yokken, INR ve PT normal sınırlarda olsa da hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu değerlerin yüksek olması pıhtılaşmanın daha geç olmasıyla kanama riskini arttırırken, tromboz oluşumu riskini azaltmaktadır. Vasküler teoriye göre işitme kaybı kohladaki ani bir vasküler kanamadan, emboli vb. kaynaklı bir tıkanıklıktan, vazospazmdan ya da kan akışkanlığındaki değişiminde kaynaklanabilir (3). Fakat kohleanın temporal kemik içerisindeki yerleşimi, bu vasküler teorilerin kanıtlanmasını zorlaştırmaktadır ve bu nedenle bu değerlerdeki yükseklikleri direkt olarak vasküler patoloji sebebi olarak göstermek için yeterli kanıtımız yoktur.

Oksidatif stres radikallerini oluşturan 2 önemli enzim ksantin oksidaz ve NADP oksidazdır. Ksantin oksidaz pürinlerin katabolizması sonucu ürik asiti ve beraberinde oksijen radikallerini oluşturur. Bu nedenle ürik asit seviyeleri oksidatif stresi yansıtır (82).

Bazı deneysel çalışmalar ürik asitin vasküler ve renal dokuların damarsal hasarıyla ilişkili olduğunu savunmaktadır. Ürat kristallerinin proinflamasyon, kompleman aktivasyonu, nötrofil uyarımı, proteaz ve oksidan sentezi, makrofaj uyarımı, trombosit ve koagüasyon kaskadı aktivasyonu gibi etkileri bilinmektedir (2). Sıçanlarda yapılan bir

çalışmada ürikaz inhibitörü verilerek ürik asit seviyesi arttırıldığında kan basıncının da beraber arttığı ve primer arteriyopati olduğu bulunmuştur (83). Eksojen olarak verilen ürik asitin endotelial disfonksiyonu arttırdığı, endojen ürik asit konsantrasyonunun da endotelial disfonksiyonun derecesiyle ilişkili olduğu bulunmuştur (84). Kültürde üretilmiş insan vasküler hücrelerinde ürik asitin vasküler düz kas hücrelerinden salınan monosit kemoatraktan protein-1'i, interlökin 6'yı, insan mononükleer hücrelerden sentezlenen tümör nekroz faktör alfa'yı ve CRP'yi arttırdığı görülmüştür (85). Benzer şekilde gut hastalarının ateroskleroz, arteriyoskleroz, glomerüoskleroz, vestibuler ataksi gibi renovasküler patoloji insidansları artmaktadır (86).

Literatürde yüksek ÜA seviyesinin koroner arter hastalığı ve serebrovasküler hastalık riskini arttırdığı raporlanmıştır. Artmış ürik asitin endotel işlevlerini, oksidatif metabolizmayı, trombosit adezyonu ve agregasyonunu etkileyerek aterosklerotik süreçte katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Ayrıca hiperürisemi, metabolik sendromun bir parçası olarak düşünülmekte ve hipertansiyon, dislipidemi, obezite, glikoz intoleransı ve renal hastalıkların bir belirtisi olduğu savunulmaktadır (2). Artmış ürik asitle mortalite arasındaki ilişki normal popülasyonda, kalp yetmezliği hastalarında, hipertansiflerde, diyabetiklerde, anjiyografiyle doğrulanarak KAH ve akut MI'da gösterilmiştir (87). Diğer faktörler devre dışı bırakıldıktan sonra serum ürik asitin hem erkeklerde hem kadınlarda her 1 mg/dl artışının kardiyovasküler hastalık ve koroner arter hastalığı mortalitesinde anlamlı artışa neden olduğu saptanmıştır (41). Kojima ve ark. mortaliteyi arttıran ürik asit seviyesinde önemli değerin 7,5 mg/ dl olduğunu savunmuştur (88). Genel popülasyon ve stabil damarsal hastalıklar dışında ürik asitin akut durumların prognozunda da yeri vardır. Örneğin ST elevasyonlu MI geçiren 2249 hastada yapılan çalışmada yüksek ürik asit uzun süreli kardiyovasküler patolojiler ve hastanede kalış süresiyle ilişkili bulunmuştur (89). Başka bir çalışmada hipertansiyon hastalarında KIMK ve ÜA arasında ilişki olup olmadığı incelenmiştir ve artmış ÜA seviyesinin artmış kalınlıkla ilişkili olduğu bulunmuştur (2).

Bir çalışmada 55 hiperürisemik hasta, 30 sağlıklı hasta ile karşılaştırılmış, serum ürik asit seviyesiyle trombosit alfa partikülü membran proteini (GMP-140), trombosit aktive edici faktör, PDW arasında anlamlı ilişki bulunmuşken; trombosit sayısı, platekrit, MPV açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu sonuçlara göre hiperürisemi ile trombosit fonksiyonları arasında güçlü bir ilişki olduğu ve hiperüriseminin trombozis komplikasyonlarıyla ilişkili olabileceği savunulmuştur (90).

Bununla birlikte ürik asitin koruyucu bir faktör olarak yükseldiği ve oksidatif strese karşı üretilen bir antioksidan cevap sonucu artabileceği öne sürülmüştür. Özellikle akut ürik asit artışlarının oksidatif strese yanıt olarak oluştuğunu destekleyen çalışmalar vardır. Ürik asit, kandaki antioksidan kapasitenin %50'den fazlasını sağlamaktadır. Ayrıca C ve E vitaminlerini stabilize edici etkisi de bulunmaktadır. Peroksil ve peroksinitrit radikallerini inhibe ederek hücre zarı ve DNA'yı koruyucu özelliği bulunmaktadır. Ürik asitin antioksidan etkisinin beyinde de etkili olarak MS ve nörodejeneratif hastalıklardan koruyucu etkisi olduğunu belirten çalışmalar vardır. Özellikle akut artışının oksidatif strese cevap olarak oluştuğu, kronik artışının ise koroner ve kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olduğu düşünülmektedir (91).

Bizim çalışmamızın esas amacı, endotel disfonksiyonu ve tromboziste rolü olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiş ürik asit yüksekliğinin, AİK etiyojisinde muhtemel damarsal patolojiler açısından yeri olup olmadığını araştırmaktır. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında ürik asit değeri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Literatürde ürik asitin AİK'yla olan ilişkisini tek başına inceleyen bir çalışmaya ulaşılamadı. Ulaşılabilen çalışmalar ürik asit ve diğer vasküler risk faktörlerinin AİK üzerindeki etkilerini incelemekteydi. Almanya'da yapılan bir çalışmada 264 AİK hastasında hiperürisemi, hiperglisemi, sigara kullanımı gibi vasküler risk faktörlerinin sıklığı incelenmiş ve hiperürisemi ile hiperglisemi AİK hastalarında normal popülasyona göre daha sık bulunmuştur. Bu çalışmada işitmede düzelme ile risk faktörlerinin sayısı arasında ters korelasyon saptanmıştır. Ayrıca risk faktörleri de yaşla beraber artış göstermektedir. Prognozu kötüleştiren faktörler ise yaş ve gecikmiş tedavi olarak bulunmuştur (92). Başka bir çalışmada 163 AİK hastası hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara, hiperglisemi, hiperürisemi, obezite gibi risk faktörlerine göre incelenmiş ve hasta grubunda vasküler risk faktörü sayısının kontrol grubuna göre sayıca anlamlı olarak daha fazla olduğu saptanmıştır (93).

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz başka bir konu da ürik asitin AİK hastalarının prognozunda ya da geliş sırasındaki saf ses ortalaması açısından anlamlı bir etkisi olup olmadığıydı. 92 hastanın 91'i normal ürik asit aralığındayken sadece 1 hastanın ürik asit seviyesi 7,5'in üzerindeydi (8,4 mg/dl). Bu hasta 70 dB kayıpla başvurmuştu ve tedavi sonrasında hiç düzelmesi olmamıştı. Çalışmamızda hasta grubu ürik asit seviyesine göre 4,5 mg/dl ve altı olanlar ve 4,5 mg/dl üstü olanlar olarak gruplandırılmıştır. Hastaneye başvuru sırasındaki işitme kaybı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yokken tedavi

sonrası odyogramlarda ürik asiti 4,5 mg/dl'den yüksek olan grubun saf ses ortalamaları anlamlı olarak düşüktü. İki grup işitme kazancı açısından karşılaştırıldıklarında ise p değeri 0,067 idi. Ürik asite göre oluşturulan iki grubun işitme kazancına göre oluşturulan gruplara dağılımına baktığımızda bu açıdan iki grup arasında anlamlı fark saptamadık ($p=0,098$). Anlamlı farklılık olmasa da dağılımlar incelendiğinde ürik asiti düşük grupta düzelmeyen hasta sayısının daha fazla, ürik asiti yüksek olan grupta ise kısmi düzelme ve tam düzelme olan hastaların sayısının daha fazla olduğu görüldü. Bu verilere göre ürik asiti daha yüksek olan grubun tedavi sonrası SSO ve prognozu daha iyiydi ve bu sonuç hipotezimize tersti. Bununla beraber ürik asidin akut artışının oksidatif strese cevap olarak üretildiği ve antioksidan kapasitesinin olduğu hipotezinden yola çıkarsak (91) artmış ÜA seviyesinin AİK'nda pozitif bir pognostik faktör olduğu hipotezi de ortaya atılabilir. Çalışmamızda ürik asit değeri normal sınırın üstünde olan hasta sayısının az olması, ortanca değeri baz alarak ayırdığımız gruplar arasında ürik asit açısından çok belirgin bir farklılık olmaması, gruplardaki kadın ve erkek oranlarının eşit olmaması sonuçların net olarak yorumlanmasını kısıtlamaktadır. İlerleyen yıllarda ürik asit seviyesi normal seviyenin üstünde olan ve örneklem sayısı yüksek bir hasta grubu oluşturulabilirse daha doğru sonuçlara ulaşılabilir.

Çalışma retrospektif bir çalışma olup 6 yıl içerisindeki AİK hastalarının dosyaları geriye dönük taranarak veriler oluşturulmuştur. Bu esnada bazı hastaların epikriz bilgilerine bazılarının ise laboratuvar değerlerine tam olarak ulaşamamış ve bundan dolayı bu hastaları çalışmadan çıkarmak durumunda kalınmıştır. Bu nedenle örneklem küçülmüştür. Laboratuvar değerleri AİK kaybı hastalarında 5 yıla yayılmış ölçümlerden, kontrol grubundaysa son 1 yılda ameliyat öncesi anestezi hazırlığı için başvuran hastaların ölçümlerinden elde edilmiştir. Her ne kadar biyokimya laboratuvarı ile kalibrasyon açısından görüşülmüş olsa da ölçümlerin zaman dağılımı açısından farklılıklar oluşmuş olabilir. Ayrıca ölçümlerdeki hata payının en aza indirilmesi için her hastaya iki ölçüm yapılarak ortalama değerin alınması daha doğru olacaktır fakat bu maliyetin artması anlamına gelebilir. Hastaların semptom, ilaç kullanım öyküsü, ek hastalık, odyogram kayıtları gibi verilerine epikrizlerinden ulaşılması ve 5 yıl içerisinde epikrizleri hazırlayan hekimler değiştiği için bazı hastalarda eksik bilgilerin olması nedeniyle sonuçlar etkilenmiş olabilir (örneğin AİK'na eşlik eden semptom varlığı). Ayrıca hastaların bilinmeyen, tanı almamış ya da bildirmedikleri hastalıkları ve metabolik problemlerinin gözden kaçabileceği unutulmamalı, sonuçlar değerlendirirken bu faktörler göz önünde tutulmalıdır.

Gelecekteki alışmalar prospektif şekilde planlanarak ek hastalıklardan, laboratuvar tahlillerinin zamanlaması vb. etkenlerden kaynaklanan şüpheler en aza indirilebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak endotel disfonksiyonuna etkisi olduğu düşünölen ürik asitin AİK hastalığının başlangıcında ve seyrinde bir etkisi olup olmadığını değerlendirmek için yola çıktığımız çalışmada hasta grubu ve kontrol grubu arasında ürik asit açısından anlamlı bir farklılık saptamadık. Yani ürik asitin etiyolojide yeri olduğu ya da AİK etyolojisinin vasköler kaynaklı olduğuna dair bir kanıt elde etmedik. Ayrıca endotel disfonksiyonu dolayısıyla ürik asit seviyesi daha yüksek seyreden hastalarda prognozun daha kötü olmasını beklerken bu grupta başlangıç sırasındaki işitme kaybının daha düşük ve tedavi sonrası kazancın daha yüksek olduğunu saptadık. Elimizdeki bulgularla ürik asit – AİK ilişkisinden bahsetmemiz mümkün görünmemektedir. Bununla beraber diğer hematolojik ve biyokimyasal parametreler içinde de AİK'yla doğrudan ilişkisi olabilecek bir parametre saptamadık.

Ayrıca AİK hastalarında erken başvurunun, erkek cinsiyetin, işitme kaybı derecesinin ve odyogram tipinin prognoza etkili olduğu verilerine ulaştık ki bu literatürdeki verilerle uyuşmaktadır.

Ani işitme kaybının vasköler etyolojisi ve ürik asitin buradaki rolüyle ilgili daha net verilere ulaşılabilmesi için örneklemin büyük olduğu geniş çaplı ve iyi planlanmış prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

ANI İŞİTME KAYBI HASTALARINDA ÜRİK ASİT SEVİYELERİ İLE DİĞER BİYOKİMYASAL, HEMATOLOJİK VE PROGNOSTİK PARAMETRELERİN ANALİZİ

Amaç: Ani işitme kaybı etiyojisi net olarak bilinmeyen bir hastalık olup etiyojide en kabul gören teorilerden biri vasküler teoridir. Ürik asit son yıllarda vasküler patolojilere bağlı oluşan miyokard infarktüsü, serebrovasküler olay gibi hastalıklarda öne çıkan, endotel disfonksiyonunu gösterdiği ve prognoz hakkında bilgi verdiği öne sürülen bir metabolittir. Bu çalışmanın amacı ani işitme kayıplı hastalarda ürik asit başta olmak üzere serum biyokimyasal ve hematolojik parametreleri ve bunların prognozla ilişkisini incelemektir.

Materyal ve metod: Bu retrospektif çalışmada Ocak 2007 – Aralık 2013 tarihleri arasında ani işitme kaybı tanısı koyularak kliniğimize yatırılan 92 hastayla yaş ve cinsiyet açısından benzer 92 kişilik kontrol grubu hastasının dosyaları ve laboratuvar kayıtları taranarak başta ürik asit olmak üzere biyokimyasal ve hematolojik parametreler açısından karşılaştırıldı. Hasta grubu kendi içerisinde ürik asit, cinsiyet, yaş, geliş saf ses ortalaması vb. prognoza etki edebilecek faktörler açısından gruplara ayrılarak bu gruplar arasında istatistiksel analizler yapıldı.

Bulgular: Çalışmada hasta grubu ve kontrol grubu arasında ürik asit ortalamaları açısından anlamlı bir farklılık saptamadık. Çalışılan biyokimyasal parametreler içinde glikoz, kreatinin ve INR hasta grubunda anlamlı derecede yüksek saptanırken ($p<0,01$) diğer parametreler açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu. Hasta grubunun kendi içinde yapılan karşılaştırmalarda ise ürik asit seviyesine göre belirlenen iki grup arasında geliş saf ses ve kazanç ortalaması açısından anlamlı farklılık yokken tedavi sonrası saf ses ortalaması ürik asiti yüksek olan grupta anlamlı olarak daha düşüktü. Benzer şekilde hasta grubunda ileri yaş ve vertigonun işitme kaybına eşlik etmesinin prognoza anlamlı etkisi bulunmamıştır. Öte yandan erken başvuru, erkek cinsiyet, başlangıçtaki işitme kaybı derecesi ve odyogram tipinin ise prognoza etkili olduğu görülmüştür.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına göre ürik asitin AİK etiyojisinde yeri olabileceğini destekleyen bir bulgu saptanmamıştır. Bu konunun daha geniş serilerde, prospektif, randomize, kontrollü çalışmalarda irdelenmesinin yararlı olacağını öngörmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Ani işitme kaybı, ürik asit, prognoz, tam kan sayımı, biyokimya.

ABSTRACT

THE ANALYSIS OF URIC ACID LEVELS AND OTHER BIOCHEMICAL, HEMATOLOGIC AND PROGNOSTIC PARAMETERS OF SUDDEN HEARING LOSS PATIENTS

Purpose: Sudden hearing loss is a disease with an obscure etiology. One of the most postulated theories on pathophysiology is vascular theory. Uric acid is a metabolite that is thought to have a role in vascular diseases such as myocardial infarction and cerebrovascular event via endothelial dysfunction. The aim of this study is to investigate the relationship between sudden sensorineural hearing loss and uric acid. We also investigated other hematologic and biochemical parameters prone to influence thrombosis and affect uric acid's plasma levels.

Materials and methods: In this retrospective study we investigated the files and laboratory records of 92 patients who was diagnosed as sudden hearing loss and hospitalized in our tertiary care center between January 2007 and December 2013. We constituted a control group similar to patient group in terms of number, age and sex and compared patient and control groups in terms of hematological and biochemical parameters. We also sub grouped patients by the factors that can presumably influence prognosis and then analyzed this groups.

Results: We did not come across a significant difference in terms of mean uric acid levels between patient and control groups. Glucose and INR was significantly higher in patient group but other metabolites were not significantly different. When we formed two groups according to uric acid levels in patient group, we didn't find significant difference about pure tone average by the time of hospital application and hearing gain average between this groups. Pure tone average after therapy was significantly low in higher uric acid level group. Similarly in patient group, age and co-existence of vertigo with sudden hearing loss seem not to affect prognosis. However, early application to hospital, male gender, hearing loss level at first and audiogram type appears to influence the prognosis.

Conclusion: In our study we did not find that uric acid take role in etiology of sudden hearing loss or sudden hearing loss is caused from vascular pathologies and we can't say that there is a relationship between uric acid and sudden hearing loss. Studies planned prospectively with larger sample size can identify this subject better.

Key words: Sudden hearing loss, uric acid, prognosis, complete blood count, biochemistry

KAYNAKLAR

- 1:** Byl Fm. Jr.: Sudden hearing loss: eight years' experience and suggested prognostic table. *Laryngoscope* 94(5):647-61, 1984
- 2:** Tavil Y, Kaya MG, Oktar SO, Sen N, Okyay K, Yazici HU, Cengel A: Uric acid level and its association with carotid intima media thickness in patients with hypertension. *Atherosclerosis* 197(1):159–16, 2008
- 3:** Kuhn M, Heman-Ackah SE, Shaikh JA, Roehm PC: Sudden sensorineural hearing loss: a review of diagnosis, treatment, and prognosis. *Trends in Amplification* 15(3):91-105, 2011
- 4:** Sujana S, Chandrasekhar MD: Updates on methods to treat sudden hearing loss, *Operative Techniques in Otolaryngology-Head And Neck Surgery*. 14(4): 288-292, 2003
- 5:** Chang CF, Kuo YL, Chen SP, Wang MC, Liao WH, Tu TY, Shiao AS: Relationship between idiopathic sudden sensorineural hearing loss and subsequent stroke, *The Laryngoscope*. 123(4):1011-5, 2013
- 6:** Oh JH, Park K, Lee SJ, Shin YR, Choung YH: Bilateral versus unilateral sudden sensorineural hearing loss, *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 136(1):87-91, 2007
- 7:** Rauch SD: Intratympanic steroids for sensorineural hearing loss. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 37(5):1061-74, 2004
- 8:** Akyıldız N: Kulak hastalıkları ve cerrahisi. Birinci baskı. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2002, s.35-43
- 9:** Koç C: Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş boyun cerrahisi. İkinci baskı, Güneş Kitapevi, Ankara, 2013, s.193-201
- 10:** Kara E: Ani işitme kaybında intratimpanik ve sistemik steroid tedavisinin karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, Çukurova Üniv. Tıp Fak. Adana 2008

- 11:** Wilson WR: The relationship of the herpes virus family to sudden hearing loss: a prospective clinical study and literature review. *Laryngoscope*. 96(8):870–877, 1986
- 12:** Schuknecht HF: Pathology of the ear. First ed. Lea & Febiger, Philadelphia. pp.524-29, 1964
- 13:** Stokroos RJ, Albers FW, Schrim J: Therapy of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: antiviral treatment of experimental herpes simplex virus infection of the inner ear. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 108(5):423-8, 1999
- 14:** Wilson WR, Veltri RW, Laird N, Sprinkle PM: Viral and epidemiologic studies of idiopathic sudden hearing loss. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 91(6):653-8, 1983
- 15:** Westerlaken BO, Stokroos RJ, Dhooge IJ, Wit HP, Albers FW: Treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss with antiviral therapy: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 112(11):993-1000, 2003
- 16:** Rowson KE, Hinchcliffe R.A: Virological and epidemiological study of patients with acute hearing loss. *Lancet*. 1(7905):471–3, 1975
- 17:** Ballesteros F, Tassies D, Reverter JC, Alobid I, Bernal-Sprekelsen M: Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: classic cardiovascular and new genetic risk factors. *Audiology and Neurotology*. 17(6):400–408, 2012
- 18:** Perlman HB, Fernandez C: Experiments on temporary obstruction on the internal auditory artery. *Laryngoscope*. 69(6):591–613, 1959
- 19:** Aarnisalo AA, Suoranta H, Ylikoski J: Magnetic resonance imaging findings in the auditory pathway of patients with sudden deafness. *Otology & Neurotology*. 25(3):245-9, 2004
- 20:** Cadoni G, Fetoni AR, Agostino S, De Santis A, Manna R, Ottaviani F, Paludetti G: Autoimmunity in sudden sensorineural hearing loss: possible role of anti-endothelial cell auto antibodies. *Acta Oto-Laryngologica*. 548(1):30-3, 2002
- 21:** Kakarlapudi V1, Sawyer R, Staecker H: The effect of diabetes on sensorineural hearing loss. *Otology & Neurotology*. 24(3):382-6, 2003
- 22:** Cueva, R. A: Auditory brainstem response versus magnetic resonance imaging for the evaluation of asymmetric sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*, 114(10):1686-1692, 2004

- 23:** Gümüş T, Ani sensörinöral işitme kayıplarının tedavisinde hiperbarik (yüksek basınçta) oksijen tedavisinin yeri. Uzmanlık tezi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Ankara, 2004
- 24:** Narozny W, Kuczkowski J, Kot J, Stankiewicz C, Sicko Z, Mikaszewski B: Prognostic factors in sudden sensorineural hearing loss: our experience and a review of the literature. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 115(7):553-8, 2006
- 25:** Siegel LG: The treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 8(2):467- 73, 1975
- 26:** Wilson W, Byl F, Laird N: The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 106(12):772-6, 1980
- 27:** Rarey KE, Luttge WG: Presence of type I and type II/I receptors for adrenocorticosteroid hormones in the inner ear. *Hearing Research*. 41(2):217–221, 1989
- 28:** Nagura M, Iwasaki S, Wu R, Mizuta K, Umemura K, Hoshino T: Effects of corticosteroid, contrast medium and ATP on focal microcirculatory disorders of the cochlea. *European Journal of Pharmacology*. 366(1):47–53, 1999
- 29:** Tabuchi K, Oikawa K, Uemaetomari I, Tsuji S, Wada T, Hara A. Glucocorticoids and dehydroepiandrosterone sulfate ameliorate ischemia-induced injury of the cochlea. *Hearing Research*.180(1):51–56, 2003
- 30:** Moskowitz D, Lee KJ, Smith HW: Steroid use in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 94(5):664–666, 1984
- 31:** Cinamon U1, Bendet E, Kronenberg J: Steroids, carbogen or placebo for sudden hearing loss: a prospective double-blind study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 258(9):477-80, 2001
- 32:** Conlin AE, Parnes LS:Treatment of sudden sensorineural hearing loss: I. A systematic review. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 133(6):573-81, 2007
- 33:** Chandrasekhar SS: Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss: clinical and laboratory evaluation. *Otology & Neurotology*. 22(1):18–23, 2001
- 34:** Kakehata S, Sasaki A, Oji K, Futai K, Ota S, Makinae K, Shinkawa H: Comparison of intratympanic and intravenous dexamethasone treatment on sudden sensorineural hearing loss with diabetes. *Otology & Neurotology*. 27(5):604–608: 2006

- 35:** Shirwany NA, Seidman MD, Tang W: Effect of transtympanic injection of steroids on cochlear blood flow, auditory sensitivity, and histology in the guinea pig. *American Journal of Otolaryngology*. 19(2):230–235, 1998
- 36:** Ahn JH, Yoo MH, Yoon TH, Chung JW: Can intratympanic dexamethasone added to systemic steroids improve hearing outcome in patients with sudden deafness? *Laryngoscope*. 118(2):279-82, 2008
- 37:** Lamm C, Walliser U, Schumann K, Lamm K: Oxygen partial pressure measurements in the perilymph and scala tympani in normo- and hyperbaric conditions. An animal experiment study. *HNO*. 36(9):363-6, 1988
- 38:** Fujimura T, Suzuki H, Shiomori T, Udaka T, Mori T: Hyperbaric oxygen and steroid therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 264(8):861-6, 2007
- 39:** Topuz E, Yigit O, Cinar U, Seven H: Should hyperbaric oxygen be added to treatment in idiopathic sudden sensorineural hearing loss? *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 261(7):393-6, 2004
- 40:** Wilkins SA Jr, Mattox DE, Lyles A: Evaluation of a shotgun regiment for sudden hearing loss. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 97(5):74–80, 1987
- 41:** Celik T, Iyisoy A: Uric acid levels for the prediction of prognosis in patients with acute ST elevation myocardial infarction: A new potential biomarker. *International Journal of Cardiology* 145e21–e22 Letter to the Editor, 2010
- 42:** Lazzeri C, Valente S, Chiostrri M, Sori A, Bernardo P, Gensini GF: Uric acid in the acute phase of ST elevation myocardial infarction submitted to primary PCI: its prognostic role and relation with inflammatory markers A single center experience. *International Journal of Cardiology*. 138(2):206–9, 2010
- 43:** Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T: Relation of uric acid to mortality and ischemic heart disease .The NHANES 1 epidemiologic follow – up study. *American Journal of Epidemiology*. 141(7):637-44, 1995
- 44:** Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D: Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham heart study. 131(1):7-13, 1999
- 45:** Cho CS, Choi YJ, Braz J: Prognostic factors in sudden sensorineural hearing loss: a retrospective study using interaction effects. *Otorhinolaryngology*. 79(4):466-70, 2013

- 46:** Cummings C. W, Flint P. W, Lee A. Harker L. A, Haughey B. H: Otolaringoloji, Baş ve Boyun Cerrahisi (çev. C. Koç) Dördüncü baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitapevi, 2007, s.3551-3552
- 47:** Colclasure, J. B, Graham, S. S: Intracranial aneurysm occurring as sensorineural hearing loss. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. 89(2):283-287, 1981
- 48:** Jaffe, B. F: Sudden deafness: a local manifestation of systemic disorders: fat emboli, hypercoagulation and infections. *Laryngoscope*, 80(5):788-801, 1970
- 49:** Mattox D.E, Lyles C.A: Idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *American Journal of Otology*. 10(3):242-247,1989
- 50:** Ruben R.J, Distenfeld A, Berg P, Carr R: Sudden sequential deafness as the presenting symptom of macroglobulinemia. *Journal of American Medical Association*, 209(9):1364-1365, 1969
- 51:** Capaccio P, Ottaviani F, Cuccarini V, Bottero A, Schindler A, Cesana B.M, Pignataro L: Genetic and acquired prothrombotic risk factors and sudden hearing loss. *Laryngoscope*, 117(3):547-551, 2007
- 52:** Aimoni C, Bianchini C, Borin M, Ciorba A, Fellin R, Martini A, Volpato S: Diabetes, cardiovascular risk factors and idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a case-control study. *Audiology and Neurotology*, 15(2):111-115, 2010
- 53:** Cadoni G, Agostino S, Scipione S, Ippolito S, Caselli A, Marchese R, Paludetti G: Sudden sensorineural hearing loss: Our experience in diagnosis, treatment, and outcome. *Journal of Otolaryngology*, 34(6):395-401, 2005
- 54:** Lin RJ, Krall R, Westerberg BD, Chadha NK, Chau JK: Systematic review and meta-analysis of the risk factors for sudden sensorineural hearing loss in adults. *Laryngoscope*. 122(3):624-35, 2012
- 55:** Kim CK, Schmalfuss CM, Schofield RS, Sheps DS: Pharmacological treatment of patients with peripheral arterial disease. *Drugs* 63(7): 637–47, 2003
- 56:** Satar B, Ozkaptan Y, Surucu HS, Ozturk H: Ultrastructural effects of hypercholesterolemia on the cochlea. *Otology & Neurotology*. 22(6):786–9, 2001
- 57:** Cattaneo M: Hyperhomocysteinemia and atherothrombosis. *Annals of Medicine*. 32(1):46–52, 2000

58: Marcucci R, Alessandrello Liotta A, Cellai AP, Rogolino A, Berloco P, Leprini E, Pagnini P, Abbate R, Prisco D: Cardiovascular and thrombophilic risk factors for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Journal Of Thrombosis And Haemostasis*, 3(5): 929–934, 2005

59: Ciccone MM, Cortese F, Pinto M, Di Teo C, Fornarelli F, Gesualdo M, Mezzina A, Sabatelli E, Scicchitano P, Quaranta N: Endothelial function and cardiovascular risk in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Atherosclerosis*. 225(2):511-6, 2012

60: Quaranta N, Ramunni A, De Luca C: Endothelial progenitor cells in sudden sensorineural hearing loss. *Acta Oto-Laryngologica*. 131(4):347-50, 2011

61: Keller JJ, Wu CS, Kang JH, Lin HC: Association of acute myocardial infarction with sudden sensorineural hearing loss: a population-based case-control study. *Audiology and Neurotology*. 18(1):3-8, 2013

62: Keller JJ, Chen YK, Lin HC. J: A case-control analysis on the association between erectile dysfunction and sudden sensorineural hearing loss in Taiwan. *The Journal of Sexual Medicine*. 9(5):1411-7, 2012

63: Lee H, Sohn SI, Jung DK: Sudden deafness and anterior inferior cerebellar artery infarction. *Stroke*. 33(12):2807–2812, 2002

64: Huang MH, Huang CC, Ryu SJ: Sudden bilateral hearing impairment in vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke*. 24(1):132–138, 1993

65: Sauvaget E, Kici S, Petelle B: Vertebrobasilar occlusive disorders presenting as sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*. 114(2):327–332, 2004

66: Lee H, Cho YW: Auditory disturbance as a prodrome of anterior inferior cerebellar artery infarction. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 74(12):1644–1648, 2003

67: Lin HC, Chao PZ, Lee HC: Sudden sensorineural hearing loss increases the risk of stroke: 5-year follow-up study. *Stroke*. 39(10):2744–2748, 2008

68: Tagaya M, Teranishi M, Naganawa S: Tesla magnetic resonance imaging obtained 4 hours after intravenous gadolinium injection in patients with sudden deafness. *Acta Oto-Laryngologica* 130(6):665–669, 2010

69: Lindsay JR, Hemenway WG: Inner ear pathology due to measles. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 63(3):754-771, 1954

70: Seltzer S, Mark AS: Contrast enhancement of the labyrinth on MR scans in patients with sudden hearing loss and vertigo: evidence of labyrinthine disease. *American Journal of Neuroradiology*. 12(1):13-16, 1991

71: Perlman HB, Kimura R, Fernandez C: Experiments on temporary obstruction of the internal auditory artery. *Laryngoscope*. 69(6):591-613, 1959

72: Linthicum FH Jr, Doherty J, Berliner KI: Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: vascular or viral? *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 149(6):914-7, 2013

73: Bahmad F Jr.: Temporal bone histopathology: idiopathic sudden hearing loss. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 74(1):159, 2008

74: Schuknecht HF: *Pathology of the Ear*, Second edn. Lea and Febiger, Philadelphia, 1993, p 672

75: Perlman HB, Kimura RS, Fernandez C: Experiments on temporary occlusion of the internal auditory artery. *Laryngoscope*. 69(1):591-613, 1959

76: Cadoni G, Scipione S, Rocca B, Agostino S, La Greca C, Bonvissuto D, Paludetti G: Lack of association between inherited thrombophilic risk factors and idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Italian patients. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 115(3): 195-200, 2006

77 : Yasan H, Tüz M, Yarıktaş M, Aynali G, Tomruk O, Akkuş O: The significance of routine laboratory parameters in patients with sudden sensorineural hearing loss. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 65(3): 553-6, 2013

78: Ryu OH, Choi MG, Park CH, Kim DK, Lee JS, Lee JH: Hyperglycemia as a potential prognostic factor of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 150(5):853-8, 2014

79: Suckfull M, Wimmer C, Reichel O, Mees K, Schorn K: Hyperfibrinogenemia as a risk factor for sudden hearing loss. *Otology & Neurotology*. 23(3):309-11, 2002

80: Karli R, Alacam H, Unal R, Kucuk H, Aksoy A, Ayhan E: Mean platelet volume: is it a predictive parameter in the diagnosis of sudden sensorineural hearing loss? *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 65(4):350-353, 2013

81: Ulu S, Ulu MS, Ahsen A, Yucedag F, Aycicek A, Celik S: Increased levels of mean platelet volume: a possible relationship with idiopathic sudden hearing loss. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 270(11):2875-8, 2013

- 82:** Isik T, Ayhan E, Ergelen M, Uyarel H: Uric acid: a novel prognostic marker for cardiovascular disease. *International Journal of Cardiology*. 156(3):328-9, 2012
- 83:** Mazzali M, Kanellis J, Han L: Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *American Journal of Physiology*. 282(6):991-7, 2002
- 84:** Waring WS, Webb DJ, Maxwell SR: Effect of local hyperuricemia on endothelial function in the forearm vascular bed. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 49(1):511, 2000
- 85:** Kanellis J, Kang DH: Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease. *Seminars in Nephrology*. 25(1):39-42, 2005
- 86:** Gonick HC, Rubini MD, Gleason IO, Sommers SC: The renal lesion in gout. *Archives of Internal Medicine*. 62(1):667-74, 1965
- 87:** Ndrepepa G, Braun S, Haase HU, Schulz S, Ranftl S, Hadamitzky M, Mehilli J, Schömig A, Kastrati A: Prognostic value of uric acid in patients with acute coronary syndromes. *American Journal of Cardiology*. 109(9):1260-5, 2012
- 88:** Kojima S, Sakamoto T, Ishihara M, Kimura K, Miyazaki S, Yamagishi M, Tei C, Hiraoka H, Sonoda M, Tsuchihashi K, Shimoyama N, Honda T, Ogata Y, Matsui K, Ogawa H; Prognostic usefulness of serum uric acid after acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*. 96(4):489-495, 2005
- 89:** Kaya MG, Uyarel H, Akpek M: Prognostic value of uric acid in patients with STElevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *American Journal of Cardiology*. 109(4):486-91, 2012
- 90:** Ding DD, Wang W, Cui ZG, Wang HY: Changes of platelet α -particle membrane protein, platelet activating factor and platelet parameters in patients with hyperuricemia. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 20(2):394-7, 2012
- 91:** Oliveira EP, Burini RC: High plasma uric acid concentration: causes and consequences. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 4(4):12, 2012
- 92:** Schmolke B, Hörmann K: Vascular risk factors of sudden deafness and its incidence in the normal population; a retrospective study HNO. 38(12):440-5, 1990
- 93:** Friedrich G: Etiology and pathogenesis of sudden deafness. *Laryngologie, Rhinologie, Otologie*. 64(2):62-6, 1985