



T.C.

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ANİ İŞİTME KAYBI OLAN HASTALARDA

SERUM FETUİN-A DÜZEYİ ve KLİNİK ÖNEMİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. GÜL YAMANER AYDEMİR

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR. AHMET URAL

HAZİRAN 2023

BOLU

ETİK KURUL ONAY BELGESİ



BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU ONAYI
BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY CLINICAL RESEARCHES ETHICS COMMITTEE APPROVAL

Sayı : 321

31.08.2022

Konu: Kararlar

BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Ani İşitme Kaybı Olan Hastalarda Serum Fetuin A Düzeyi ve Klinik Önemi.
	ARAŞTIRMANIN İNGİLİZCE ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Serum Fetuin A Level And Clinical Significance in Patients With Sudden Hearing Loss
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATOR)	Prof.Dr.Ahmet URAL
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATORS)	Arş.Gör.Dr.Gül Yamaner AYDEMİR, Dr.Öğr.Üyesi Murat ALIŞIK
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı.

KARAR (DECISION)	Karar no (Decision No): 2022/214	Tarih (Date) 09.08.2022
	Prof.Dr.Ahmet URAL'ın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

Üyeler	Uzmanlık alanı	Kurumu	İmzası
Prof. Dr. Mehmet Hayri ERKOL (Başkan)	Genel Cerrahi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Mehmet Hamid BOZTAŞ (Başkan Yardımcısı)	Ruh Sağlığı Hastalıkları	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Akif Hakan KURT (Bildirimlerden Sorumlu Üye)	Farmakoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Hamit YOLDAŞ (Üye)	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Aslı ÇELEBİ TAYFUR (Üye)	Çocuk Sağlığı Hastalıkları /Nefroloji Bilim Dalı	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN (Üye)	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Makbule TOKUR KESGİN (Üye)	Hemşirelik	BAİBÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi	
Doç. Dr. Abdulgani KAYMAZ (Üye)	Göz Hastalıkları	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Kübra DEĞİRMENCI (Üye)	Protetik Diş Tedavisi	BAİBÜ Diş Hekimliği Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Tuğba KOCAAĞA (Üye)	Antrenörlük Eğitimi	BAİBÜ Spor Bilimleri Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Aysu KIYAN (Üye)	Halk Sağlığı	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Hatice Selen SÖYLEMEZ (Üye)	Farmakolog/Eczacı	Özel Eczane (BOLU)	
Uzm. Dr. Hümeysra ÇELİK (Üye)	Fizyoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Av. Huri Hülya GÜNEŞ COŞKUN (Üye)	Avukat	Özel Hukuk Bürosu (BOLU)	
Ramazan KAYNARPINAR (Sivil-Üye)	Esnaf	Serbest Meslek (BOLU)	

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dökümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,

Aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2022/214 sayısı ile etik izin alınmıştır.

Dr. GÜL YAMANER AYDEMİR

TEZ ONAY VE KABUL SAYFASI

Dr. Gül Yamaner Aydemir tarafından hazırlanan “anı işitme kaybı olan hastalarda serum fetuin-A düzeyi ve klinik önemi” adlı tez çalışması 14.06.2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oybirliği ile kabul edilmiştir.

Jüri üyeleri

Prof. Dr. Ahmet Ural (danışman)

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Doç. Dr. Elif Karalı (üye)

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Prof. Dr. Ender Güçlü (üye)

Düzce Üniversitesi

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamı hazırladığım süre boyunca bana destek olan ve çalışmama yön veren ayrıca asistanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren danışmanım sayın Prof. Dr. Ahmet Ural'a teşekkürü bir borç bilirim.

Eğitimim boyunca beraber çalışmaktan zevk ve onur duyduğum, deneyimlerini ve bilgilerini benimle paylaşmaktan kaçınmayan sayın hocalarım Prof. Dr. Yusuf Özgür Biçer'e, Doç. Dr. Elif Karalı'ya ve Doç. Dr. Akif Güneş'e saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım. Beraber çalışma fırsatını kısa süreli yakalamış olsam da sayın Prof. Dr. Serap Köybaşı Şanal hocama da en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi hazırlarken bana yardımcı olan, çalışmamda emeği geçen sayın hocam Doç. Dr. Murat Alışık'a teşekkür ederim.

Birlikte görev yapmaktan onur ve mutluluk duyduğum sevgili doktor arkadaşlarıma; çalışma saatlerimi paylaştığım ve beraber görev yapmaktan zevk aldığım odyometrist arkadaşlarıma, servis, poliklinik, ameliyathane hemşire ve personellerine teşekkür ederim.

Yorucu asistanlık eğitimimde her zaman yanımda olan, bana maddi manevi destek sağlayan, günlere gelmemde emeği geçen sevgili annem Şennur Yamaner'e, babam İlhami Yamaner'e, ağabeyim Cenk Yamaner'e ve eşim Ali Aydemir'e ve tüm dostlarıma sonsuz teşekkürlerimle...

GÜL YAMANER AYDEMİR

İÇİNDEKİLER

ETİK KURUL ONAY BELGESİ	iii
ETİK BEYAN	iv
TEZ ONAY VE KABUL SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMA LİSTESİ	xi
ÖZET	xiii
ABSTRACT	xv
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İŞİTMENİN ANATOMİSİ	3
2.1.1. Auricula	3
2.1.2. Dış kulak yolu	3
2.1.3. Timpanik membran	4
2.1.4. Timpanik kavite	4
2.1.5. İç kulak anatomisi	4
2.1.6. İşitme sistemi	6
2.2. İŞİTME FİZYOLOJİSİ	7
2.2.1. Sesi atmosferden korti organına iletilmesi	8
2.2.2. Orta kulak yapılarının yükseltici ve koruyucu fonksiyonları	8
2.2.3. Ses dalgalarının perilemfe ulaşması	10
2.2.4. Transdüksiyon	10
2.3. İŞİTME KAYBI TANIMI VE ÇEŞİTLERİ	10
2.4. ANİ İŞİTME KAYBI	11
2.4.1. Tanım	11
2.4.2. Ani işitme kaybı epidemiyolojisi	11
2.4.3. Ani işitme kaybının patofizyoloji	12
2.4.4. Ani işitme kaybı etiyolojisi	12
2.4.5. Ani işitme kaybına yaklaşım	19
2.4.6. Ani işitme kaybında prognoz	23
2.4.7. Ani işitme kaybında tedavi	25

2.5. FETUİN – A.....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	39
4.BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ.....	59
7. KAYNAKLAR.....	60



TABLO LİSTESİ

	<u>sayfa</u>
Tablo 1: Ototoksik ilaçlar.....	17
Tablo 2: Ani işitme kaybında iyi ve kötü prognostik etkenler.....	24
Tablo 3: Hasta grubunun demografik özellikleri.....	40
Tablo 4 : Hasta grubunun yaş ve şikayet başlangıcı süresi.....	42
Tablo 5: Hastaların yaş aralıklarına göre dağılımı.....	42
Tablo 6: Etkilenen kulak tarafı.....	42
Tablo 7: Hasta grubunda; demografik özelliklere göre fetuin-A (ug/ml) değerinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 8: Hasta grubunda; fetuin-A ölçümü ile yaş ve şikâyet başlangıcı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	46
Tablo 9: Hasta ve kontrol grubuna göre fetuin a (ug/ml) değerinin karşılaştırılması.....	46

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>sayfa</u>
Şekil 1: Kulak anatomisi	3
Şekil 2: Koklear kanal görünümü	7
Şekil 3: Hasta ve kontrol grubunun fetuin-A değerlerinin dağılımı.....	47



KISALTMA LİSTESİ

ABR:	Auditory Brainstem Response
AİK:	Ani işitme kaybı
BOS:	Beyin omurilik sıvısı
CRP:	C-reaktif protein
DM:	Diyabetes mellitüs
EBV:	Epstein-barr virüs
ELISA:	Enzyme-linked immunosorbent assay
ENG:	Elektronörografi
FTA-ABS:	Fluorescent Treponemal Antibody Absorption
HBO:	Hiperbarik Oksijen
HIV:	Human Immunodeficiency Virus
HRCT:	High Resolution Computerized Tomography
HSV,:	Herpes simpleks virüs
HT:	Hipertansiyon
Ig:	İmmünglobulin
IL:	İnterlökin
KBB:	Kulak Burun Boğaz
KBY:	Kronik böbrek yetmezliği
MELAS:	Mitokondriyal Ensefalopati Laktik Asidoz Stroke Benzeri Epizodlar
MI:	Miyokard infarktüsü
MR:	Manyetik Rezonans
MS:	Multiple Skleroz
NSAİ:	Non Steroidal Antienflamatuar İlaçlar
PT:	Protrombin Zamanı (Protrombin Time)
PTT:	Parsiyel Tromboplastin Zamanı (Partial Tromboplastin Time)
RA:	Romatoid artrit
RNA:	Ribonükleik asid
SLE:	Sistemik lupus eritematozus
SNİK:	Sensörinöral işitme kaybı
SSO:	Saf ses ortalaması
SVO:	Serebrovasküler olay

TNF:	Tümör nekroz faktör
ÜSYE:	Üst solunum yolu enfeksiyonu
VZV:	Varicella zoster virüs



ÖZET

ANİ İŞİTME KAYBI OLAN HASTALARDA SERUM FETUİN-A DÜZEYİ VE KLİNİK ÖNEMİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. GÜL YAMANER AYDEMİR

**BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

(TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. AHMET URAL)

BOLU, HAZİRAN-2023

Amaç: Ani işitme kaybı, ani başlayan, tedavi edilmediği zaman kalıcı işitme kaybı yapabilen, hastanın sosyal hayatını etkileyen akut bir olaydır. Etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır ve üzerinde uzlaşa sağlanmış bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. En önemli prognostik faktör erken dönemde tanı konması ve tedavi başlanmasıdır. Ani işitme kaybı patofizyolojisinde sorumlu olduğu düşünülen dört mekanizma; viral enfeksiyonlar, damarsal patolojiler, intrakoklear membran yırtıkları ve otoimmün hastalıklardır. Fetuin-A inflamasyonda ve aterosklerozda rolü olduğu düşünülen bir glikoproteindir. Bu çalışmada ani işitme kaybı hastalarında serum fetuin-A düzeylerinin sağlıklı olgulara göre nasıl bir değişim gösterdiğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu şekilde hem ani işitme kaybı etiopatogenezini daha iyi anlamak, hem de fetuin-A'nın bir biyomarker olarak tanı, tedavi ve takip süreçlerindeki olası potansiyeline ışık tutmak hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu kesitsel, vaka-kontrol çalışmada hasta grubu ani işitme kaybı nedeniyle tedavi alan, yaş ortalaması 50 olan (aralık: 16-75) toplam 43 hastadan meydana gelirken, kontrol grubu 43 gönüllü, sağlıklı bireyden (yaş ortalaması: 37, aralık: 17-71) ibaretti.

İşitme kaybı nedeniyle başvuran hastalara saf ses odyometrisi yapıldı ve ani işitme kaybı tanısı konuldu. Tedavileri başlamadan önce hastalardan ve kontrol grubundan biyokimya tüplerine kan örnekleri alındı. Alınan kanlar santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Bu serumlardaki fetuin-A düzeyi, ticari kit kullanılarak ölçüldü.

Bulgular: Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu arasında fetuin-A düzeyleri anlamlı olarak farklı bulundu. Hasta grubunda fetuin-A düzeyi 292,56 ug/ml (aralık: 126,71-411,17 ug/ml) bulunurken kontrol grubunda 412,1 ug/ml (aralık: 255,82-581,11 ug/ml) bulundu. ($p=0,001$). Hastaların yaş, cinsiyet, sigara ve/veya alkol kullanması, kronik hastalık, kronik ilaç kullanımı, etkilenen kulak tarafı, üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü, yaşadığı yer, işitme kaybının derecesi, odyometri tetkikinin tipi değerlendirildiğinde fetuin-A değerleri açısından anlamlı fark bulunmadı. Ancak üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olan hastaların fetuin-A (ug/ml) değeri, böyle bir öyküsü olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha düşük bulunmuştur ($p=0,025$; $p<0,05$).

Sonuç: Bulgularımıza göre ani işitme kayıplı hastalarda serum fetuin-A düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı biçimde daha düşük olduğu görülmüştür. Bu preliminere çalışmamızın bulguları fetuin-A'nın ani işitme kaybı etiyolojisi araştırılırken biomarker olarak kullanılabileceği ve tedavi yöntemleri geliştirirken faydalı olabileceğini akla getirmekle beraber bu konuda daha geniş seriler üzerinde kontrollü ve çok merkezli çalışmalar yapılmasında yarar vardır.

Anahtar Sözcükler: ani işitme kaybı, ateroskleroz, fetuin-A, inflamasyon

ABSTRACT

SERUM FETUIN-A LEVEL AND CLINICAL SIGNIFICANCE IN PATIENTS WITH SUDDEN HEARING LOSS

THESIS IN MEDICINE

**GUL YAMANER AYDEMIR, MD
BOLU ABANT IZZET BAYSAL UNIVERSITY FACULTY OF
MEDICINE EAR NOSE THROAT DISEASES DEPARTMENT**

(SUPERVISOR: PROF. AHMET URAL, MD)

BOLU, JUNE 2023

Objective: Sudden hearing loss is an acute event in the past social life that can cause permanent hearing loss if not treated. Many causes have been considered in the etiopathogenesis, but they are still not fully elucidated. Therefore, there is no definitive treatment. The most important prognostic factor is early diagnosis and initiation of treatment. There are four mechanisms thought to be responsible for the pathophysiology of sudden hearing loss. These mechanisms organs: viral protection, vascular pathologies, intracochlear membrane ruptures and autoimmune diseases. Fetuin-A may play a role in inflammation and atherosclerosis. The fetuin-A levels in the serum of these patients with sudden sensorineural hearing loss were measured. The goal is to shed light on the etiology of sudden hearing loss, to use it as a biomarker in etiology, and to offer alternatives to treatment methods.

Materials and Methods: This cross-sectional, case-control study was implemented on 43 patients, aged between 16-75 years, who received treatment for sudden hearing loss; whereas 43 healthy volunteers constituted the control group.

Pure tone audiometry was performed on the patients who presented with hearing loss and sudden hearing loss was diagnosed. Before starting their treatment, blood samples were taken from the patients and the control group into biochemistry tubes. The collected blood was centrifuged and the serum was separated. From these serums, fetuin-A was measured using a commercial kit.

Findings : In our study, fetuin-A levels were found to be significantly different between the patient group and the control group. Fetuin-A level was found to be 292.56 ug/ml in the patient group, while it was 412.1 in the control group. ($p=0.001$) When the age, gender, smoking and/or alcohol use of the patients, chronic disease, chronic drug use, affected ear side, history of exacerbation, place of residence, degree of hearing loss, and type of audiometry examination were evaluated, there was no significant difference in terms of fetuin-A values. not found. However, it was found statistically significant that the Fetuin-A (ug/ml) value of the patients with a history of ulcers was lower than those without a history of ulcers ($p=0.025$; $p<0.05$).

Results: The values of fetuin-A, which is important in atherosclerosis and inflammatory process, in patients with sudden hearing loss were investigated and its effect on the course of the disease was evaluated. Fetuin-A levels in the patient group were found to be lower than in the control group in accordance with the literature. With this study, it is thought that fetuin-A can be used as a biomarker while investigating the etiology of sudden hearing loss and may be useful when developing treatment methods.

Keywords: Sudden hearing loss, fetuin-A, atherosclerosis, inflammation



1.GİRİŞ

Ani işitme kaybı (AİK), Amerikan Otolaringoloji - Baş ve Boyun Cerrahisi Akademisi (AAO-HNS)' nin 2019 yılında yayınladığı AİK klinik uygulama klavuzundaki tanımlamaya göre, 72 saat içinde art arda üç frekansta meydana gelen en az 30 dB'lik işitme kaybı olarak tanımlanır. Kulağı ilgilendiren acil vakaların yaklaşık %2,2'sini AİK oluşturmaktadır. Çeşitli çalışmalara göre yıllık insidansı 5-20/100.000'dir (Stachler et al., 2012b). Dünya genelinde yıllık bildirilen yeni vaka sayısı ortalama 1500'dür (Chandrasekhar, 2003).

Avrupa, Amerika ve Japonya'da toplam 7500 vaka üzerinde yapılan çalışmalarda ortalama etkilenme yaşı 43-53 iken, cinsiyet açısından erkeklerde ve kadınlarda görülme oranı eşittir (Rauch, 2008). 2011 yılındaki bir çalışmada ise en sık görülme yaşı 50-60 arasındadır (Kuhn et al., 2011).

Hastalık genellikle tek kulağı tutmaktadır. Yapılan araştırma sonuçlarına göre bilateral tutulum olguların %2 - 4,6'sıdır ve daha çok sistemik hastalığı olan kişilerde bilateral tutulum görülmüştür (Oh et al., 2007).

Ani işitme kaybı yaşayan hastaların %80'inde bir sebep bulunamamıştır ve bu sebeple idiyopatik olarak tanımlanır (Byl, 1984). Etiyolojide viral enfeksiyonlar, vasküler nedenler, ototoksik ilaçlar, immunolojik hadiseler, nörolojik hastalıklar, metabolik bozukluklar, genetik etkenler, travma öyküsü ve cerrahi gibi birçok neden düşünülmektedir (Dere, 2013).

Hastaların %70'inde tinnitus görülürken, %50'sinde vertigo işitme kaybı ile birlikte görülür (N, 2002). Byl'ın yaptığı çalışma sonucunda ise tinnitus %41-90 oranlarında, vertigo %29-56 oranlarında hastalığa eşlik etmektedir (Byl, 1984).

Ani işitme kaybında prognozu hastanın yaşı, eşlik eden vestibüler semptomları, işitme kaybının şiddeti, tinnitus, odyometrik testin tipi, işitme kaybının başlaması ile tedaviye

başlanması arasında geçen süre ve kranial sinirlerin etkilenmesi gibi birçok faktör belirler (Dere, 2013).

Ani işitme kaybı etiyolojisinde vasküler patolojiler üzerinde özellikle durulmaktadır ve bu yüzden medikal tedavide mikrosirkülasyonu düzenleyen ajanlar tercih edilmektedir. Çünkü kokleanın beslenmesi terminal damarlardan olur ve iskemik bölgeleri besleyecek kollateralleri yoktur. Kokleadaki tüy hücreleri yüksek metabolik aktiviteye sahip olup iskemiye karşı oldukça duyarlıdır. Deneysel olarak kokleanın iskemiye karşı toleransının kötü olduğu ve 30 dk'lık damar tıkanıklığından sonra koklear fonksiyonların bozulduğu gösterilmiştir (Aimoni et al., 2010).

Vasküler hipotezi açıklamak amacıyla AİK hastalarında sigara kullanımı olması, serumda ölçülen total kolesterol seviyeleri, serumdaki trigliserit seviyeleri, diabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon (HT) öyküsü gibi damarsal risk faktörleri hakkında araştırmalar yapılmıştır (Aimoni et al., 2010).

Kardiyovasküler hastalıkların patogeneğinde en temel neden aterosklerozdur. Bu yüzden son zamanlarda aterosklerozu tetikleyen etkenler çokça araştırılmaktadır. Bu belirteçlerden tanı koymada, risk sınıflandırılmasında, terapötik etkinliğin değerlendirilmesinde yararlanılmaktadır (Sato et al., 2013). Fetuin-A da ateroskleroz üzerine etkisi olduğu düşünülen ve bu nedenle araştırılan moleküllerden birisidir.

Fetuin-A vasküler kalsifikasyonu inhibe eden önemli bir moleküldür. Pekçok çalışma göstermektedir ki düşük serum Fetuin-A seviyesi artmış kalsifikasyon riski, damar sertliği ve kardiyovasküler olay sıklığı ile ilişkilidir (Xiao et al., 2013).

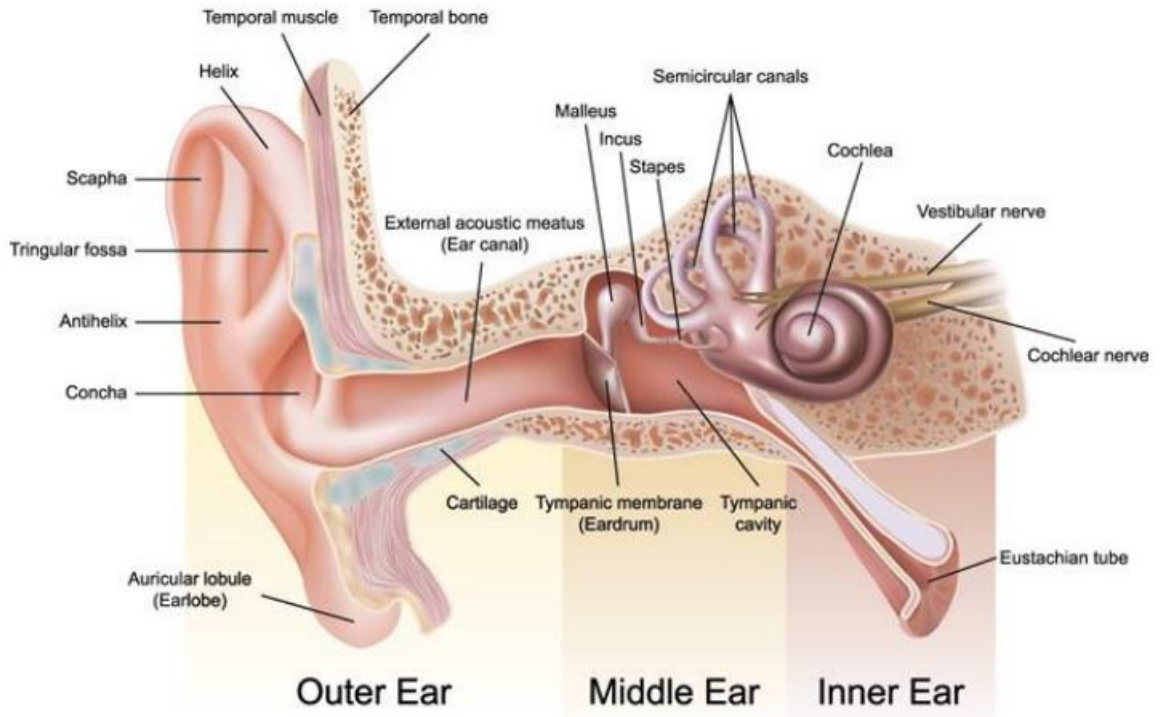
Bu çalışmada da ani işitme kaybı olan hastalarda serum fetuin-A düzeyinin ve klinik öneminin üzerinde durulmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İŞİTMENİN ANATOMİSİ

2.1.1. Auricula

Kulak kepçesi yani dış kulağın en dıştaki kısmı auricula olarak isimlendirilir. Bu yapının kendine özgü perikondriyal yapısı vardır. Özel şekli sayesinde sesi alır, toplayarak meatus acusticus externusa doğru yönlendirir (Mills JH, 2011).



Şekil 1: Kulak anatomisi

2.1.2. Dış kulak yolu

Dış kulak yolu dış 1/3'lük kısmı kartilajdan, iç 2/3'lük kısmı ise kemikten oluşmuş, sesin orta kulağa iletilmesini sağlayan bir kanaldır. Uzunluğu ise posterosüperiorda 25 mm, anteroinferiorda ise 30 mm'dir (Mills JH, 2011).

2.1.3. Timpanik membran

Timpanik membran dış yüzü epitel, orta kısmı fibröz doku ve iç yüzü endotel olmak üzere üç tabakadan oluşur. Ortalama çapı 10 mm'dir. Görevlerinden biri ses enerjisini mekanik enerjiye çevirmektedir (Mills JH, 2011).

2.1.4. Timpanik kavite

Kulak zarının medialinde, endotelle döşeli ve 2 ml hacminde orta kulak boşluğu bulunur. Timpanik kavite derinliği 2 mm, yüksekliği 15 mm ve ön-arka uzunluğu 15 mm'den oluşan, içerisi hava dolu bir kavitedir. Orta kulakta bulunan kemikçikler sırası ile malleus, inkus ve stapeştir. Kemikçik zincirin görevi timpanik membrandan aldığı mekanik enerjiyi kuvvetlendirerek iç kulağa aktarmaktır.

2.1.5. İç kulak anatomisi

Ani işitme kaybında asıl etkilenen kısım olan iç kulak koklea, lateral semisirküler kanallar ve vestibül den oluşur. Bunları otik kapsül oluşturur ve temporal kemik petröz parçası içindedir (Mills JH, 2011).

İç kulak işitmenin ve dengenin asıl merkezidir. Labirent, kemik ve zar kısımlardan oluşmuştur. Membranöz labirentin içinde endolenf denilen berrak bir sıvı varken, membranöz ve kemik labirent arasındaki boşluğu dolduran sıvı ise perilenftir.

Kemik labirentler: Vestibül, koklea ve semisirküler kanallar olarak 3 bölümdür.

Vestibül: Labirent sisteminin merkezi.

Koklea: Koklea, “modiolus” olarak bilinen bir kemik piramit etrafında 2.5 tur atan 25 mm uzunluğunda salyangoza benzer bir yapıdır. Kemikli koklea içinde skala vestibüli, skala media, skala timpani denilen 3 membranöz boşluk bulunur.

Skala vestibuli ile skala timpani içinde perilenf sıvısı bulunur. Bunlar “helikotrema” denilen bir boşluk yoluyla kokleanın tepesinde birleşirler. Kokleanın subaraknoid boşlukla da bağlantısı vardır (S, 1982).

Endolenf sıvısı içeren skala media ise kemik spiral lamina, lateral duvar, Reissner membranı ve baziller membran ile sınırlıdır.

Semisirküler kanallar: Birbirini dik açı ile kesen lateral, posterior ve süperior olarak adlandırılan üç adet yarım daire kanalı mevcuttur. Her kanalın vestibüle açılan ampullası ve ampüle olmamış ucu bulunur (S, 1982).

Membranöz labirent: Koklear kanal, semisirküler kanallar, utrikül ve sakkül, endolenfatik kese ve kanaldan oluşmaktadır.

Utrikulus ve sakkulus: Üç semisirküler kanalın açıklığını alan utrikül, kemik vestibül arka kısmında bulunur. Utrikulosakküler kanal aracılığı ile keseye açılır.

Koklear kanal: Membranöz koklea diğer adıyla skala media kör olarak sonlanan sarmal bir tüptür. Enine kesit alınırsa üçgenimsi görünümü vardır. Üç duvarını oluşturan yapılar; baziller membran, reissner zarı, stria vaskülaris

Koklear kanalı keseye bağlayan yapı duktus reunienstir.

Endolenfatik kese ve kanal: Endolenfatik kanal, iki kanalın birleşmesiyle oluşur. Petröz kemiğin arka parçasındaki iki dura yaprağı arasında yerleşmiştir

İç kulakta bulunan sıvılar: İki sıvı kompartmanı bulunur: perilenf ve endolenf.

Perilenf: Extraselüler sıvıya benzer olan perilenfte Sodyum iyon konsantrasyonu yüksektir. Zar ve kemik labirent arasındaki boşlukta yer alır. BOS ile bağlantılıdır.

Endolenf: Potasyumdan zengin olan endolenf membranöz labirenti doldurur. Ayrıca intraselüler sıvıya benzerdir. Kokleadaki stria vasküleristeki salgı hücreleri tarafından üretilir.

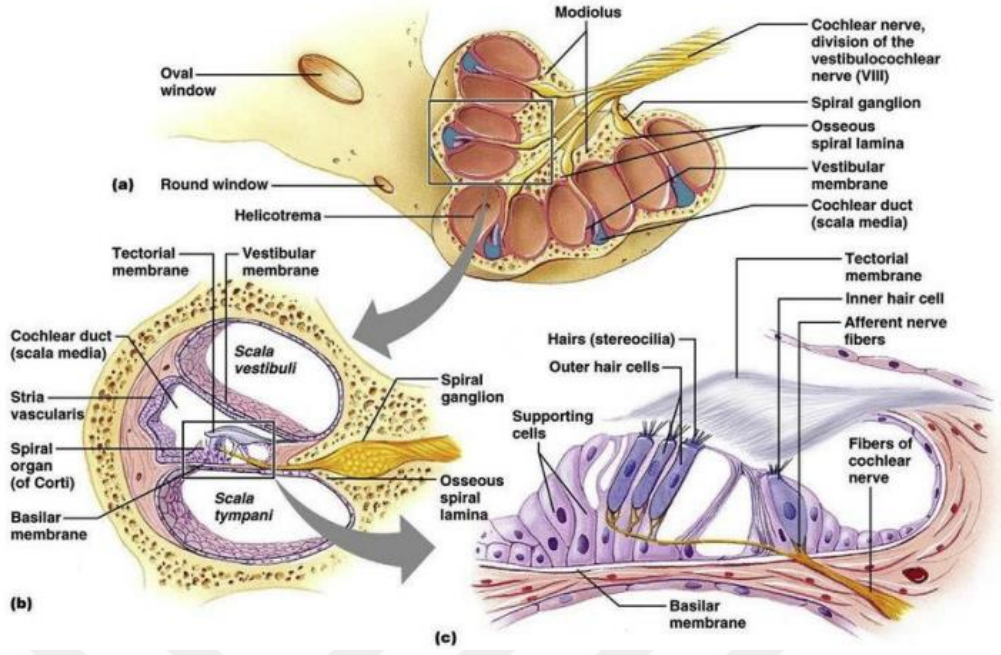
2.1.6. İşitme sistemi

Korti organı: Korti organı baziler membran üzerinde yerleşmiştir ve işitmenin duyu organıdır. Korti organının içinde kortilenf adı verilen bir sıvı bulunur. Korti organında 20000 dış tüy hücresi bulunurken 3500 iç tüy hücresi vardır. Tüy hücrelerinin görevi mekanik yani akustik enerjinin elektriksel yani nöral enerjiye dönüştürülmesidir.

İç tüy hücrelerinin hemen hepsinde afferent sinir sonlanması vardır. İç tüylü hücrelerden başlayan afferent sinirler kokleadan beyne giden sinir liflerinin %90'ını oluşturur. Dış tüy hücreleri ise direkt olarak efferent sinir lifleri ile innerve olmaktadır. Dış tüy hücrelerinde sonlanan efferent lifler kokleada sonlanan sinirlerin yaklaşık %80'idir (A, 2013).

İşitmede destek hücre olan Destek (Deiter) hücreleri, dış saçsı hücreler arasında yerleşmiştir. Hensen hücreleri Deiters hücrelerinin dış kısmına yerleşmiştir.

Saçası hücrelerin sinir iletimi: Tüy hücrelerine ulaşan efferent lifler, olivokohlear demetten kaynaklanır. Hücrelerin gövdeleri üst çekirdekte bulunur. İki taraftaki koklea, beynin iki yarımını da innerve eder.



Şekil 2: Koklear kanal görünümü

2.2. İŞİTME FİZYOLOJİSİ

İşitme işi atmosferde oluşan ses dalgalarının kulak aracılığı ile elektriksel impulslara dönüştürülüp işitsel kortekste anlamlandırılmasıdır. İşitmenin 4 fazı vardır:

1. faz kondüksiyon (iletim): Ses dalgalarının atmosferden korti organına iletilmesidir.
2. faz transdüksiyon (dönüşüm): Korti organının ses enerjisini iyon hareketleriyle elektriksel impulslara dönüştürmesidir.
3. faz nöral kodlama (relay): Her frekanstaki farklı iç tüy hücrelerinde ve dış tüy hücrelerinde oluşan elektriksel akımın kendisi ile ilişkili sinir liflerini uyarmasıdır.
4. faz kognisyon (assosiasyon) : Akustik sinir lifleri ile tek tek beyin hücrelerine taşınan elektriksel impulsların işitme merkezinde birleştirilip yorumlanmasıdır. Böylece ses anlamlı ve karakterli hale gelir (N, 2002).

2.2.1. Sesin atmosferden korti organına iletilmesi

Auricula, çevredeki sesleri toplayarak dış kulak kulak yoluna kanalize eder ve ses şiddetini 6 dB yükseltir (N, 2002). Orta kulak, timpanik membrana gelen ses dalgalarının iç kulağa ulaşmasında görevlidir. Bu ulaşım iki şekilde olur. Birinci yol ses dalgaları kulak zarı ve kemikçik sistemin titreşimi ile oval pencere yolu ile perilenfe ulaşır. İkinci yol ise kulak zarı ve orta kulaktaki havanın titreşimi ile yuvarlak ve oval pencere yolu ile perilenfe ulaşmasıdır. Ses dalgalarının orta kulaktan iç kulağa geçmesi ortalama 30 dB civarında bir azalma meydana getirir. Gaz ortam düşük dirençli, sıvı ortam yüksek dirençli olduğu için ses dalgalarının bir kısmı geri yansır. Ancak orta kulaktaki bazı mekanizmalar perilenfe geçen akustik enerjiyi amplifiye eder. Böylece kayıp telafi edilmiş olur (Mills JH, 2011).

2.2.2. Orta kulak yapılarının yükseltici ve koruyucu fonksiyonları

Kulak zarı hem ses dalgalarını kemikçikler vasıtasıyla oval pencereye iletirken, hem de ses dalgalarının yuvarlak pencereye ulaşmasını engeller. Böylece perilenfteki dalgalar birbirini sönümlemez (Mills JH, 2011).

Üç farklı mekanizma orta kulakta ses titreşimlerinin şiddetini artırır:

- a. Timpanik membranın kaldıraç etkisi (Katanery lever): Kulak zarının kemiğe sıkıca yapıştığı kısmı olan anulus titreşmez. Ses enerjisini ince olan orta kısma yönlendirerek manibrium malleide yoğunlaşmasını sağlar. Böylece ses enerjisi artmış olur (Mills JH, 2011).
- b. Kemikçik sistemin kaldıraç etkisi (Ossiküler lever): Kaldıracın kollarını manubrium mallei ve inkusun uzun kolu oluşturur. Malleusun caputu da kaldıracın destek noktasını meydana getirir. Ses titreşimleri bu oluşturulan kaldıraç sayesinde stapes başına 1,3 kat artarak ulaşır (N, 2002).
- c. Timpanik membran yüzeyi ile stapes tabanı yüzeyi arasındaki büyüklük farkı (Hidrolik lever): Kulak zarının yüzey alanı stapes tabanının yüzey alanından 20 kat daha büyüktür.

Ses dalgası kulak zarından stapes tabanına ulaşırken iki yüzeyin oranı ölçüsünde artar ve bu artış yaklaşık 24 dB’lik bir kazanç meydana getirir (N, 2002).

Kulak zarından gelen ses titreşimleri hem kemikçik zincirin hem de orta kulaktaki havanın titreşmesini sağlar. Havadan gelen titreşim yuvarlak pencereyi direkt titreştirirken oval pencereye ise titreşimler kemikçik zincir yolu ile ulaşır. Kulak zarı ve kemikçik sistemi sayesinde oval pencereye iletilen ses enerjisi hem hızlı olduğundan ve hem de sistemlerle kuvvetlendirildiğinden hava yoluyla yuvarlak pencereye ulaşan ses enerjisinden daha yüksektir. Oval ve yuvarlak pencereye ulaşan iki ses dalgası arasındaki iletim hızının farklı olması defazajı (faz farkı) meydana getirir. Bu yüzden ses titreşimleri stapes tabanını perilenfe doğru hareket ettirdiğinde sıvılar sıkıştırılmadığı için yuvarlak pencerenin zarı da orta kulağa doğru kabarır. Bu nedenle pencerelere gelen ses dalgaları birbirini azaltmaz (N, 2002). Kulak zarının dışı ile içinde eşit düzeyde basınç olduğu zaman ses dalgaları en iyi şekilde iletilir. Bu basıncı östaki borusu düzenler (E, 2013).

Orta kulakta iki kas dokusu vardır. Bu kaslardan biri olan tensor timpani yapıştığı malleus’u hareket ettirir. Malleusun hareket etmesi timpanik membranın gevşemesi ya da gerilmesi ile membranın akustik impedansını değiştirir. Böylece düşük şiddetli seslere duyarlılık artarken yüksek şiddetli seslerin iç kulağa ulaşması engellenmiş olur. Tensor timpani kası 5. Kranial sinirin mandibular dalı ile inerve edilir. Diğer bir kas olan stapedius 70-90 dB’den yüksek ses şiddetinde kasılır ve stapes tabanını orta kulağa doğru çeker. Böylece iç kulağı yüksek şiddetteki seslerden korumuş olur. Stapedius kası 7. Kranial sinirin stapedia dalı tarafından uyarılır (E, 2013).

Ses titreşimleri kafatasını bir bütün olarak titreştirir veya dış kulak yolu kemik duvarını titreştirerek iç kulak sıvılarının titreşimini sağlar. Hatta ses enerjisi mandibulanın hareketi ile temporomandibular eklem vasıtasıyla iç kulağa doğru iletilebilir. Bu iletim yoluna kemik yolu iletimi denir (N, 2002).

2.2.3. Ses dalgalarının perilenfte ulaşması

Stapesin titreşmesi perilenfte dalgalanma oluşturur. Bu dalgalar da baziller membran aracılığıyla korti organında hareket meydana getirir.

2.2.4. Transdüksiyon

Transdüksiyon olayında baziller membranın hareketi sayesinde stereosilyalarda bulunan iyon kanalları açılıp kapanır. Elektriksel yükler endolenf sıvısında +80 mv, iç tüylü hücrelerde -45 mv, dış tüylü hücrelerde ise -75 mv'dur. Bu fark sayesinde tüy hücreleri hareket ederek iyon kanalları açıldığı zaman hücre içine K^+ akımı olur. Bu olay da elektriksel polarizasyonu meydana çıkarır. Bu elektriksel potansiyel tüy hücresi ile bağlantılı olan işitme sinirine aktarılır (N, 2002).

2.3. İŞİTME KAYBI TANIMI VE ÇEŞİTLERİ

İşitme kaybı, kulak kepçesinden beyindeki işitsel kortekse kadar uzanan yolların herhangi bir yerinde oluşan işitsel bilgi edinebilme yeteneklerinin bütünüyle veya kısmen yitirilmesidir. Periferik işitme yollarında ortaya çıkan problemler işitme kaybı, santral kısımda meydana gelen problemler ise santral işitme kaybı olarak isimlendirilmektedir (Kara, 2008).

Ses dalgalarının kokleaya iletilmesini sağlayan kanallardan birincisi dış ve orta kulak yapısının görev aldığı hava yolu, ikincisi kokleanın kafatası kemiklerinin titreşimiyle olan kemik yoludur. Dış kulak ve orta kulak patolojilerinin neden olduğu işitme kayıpları, iletim tipi kayıp olarak isimlendirilmektedir (Rappaport, 2002). İletim tipi işitme kaybının en önemli sebepleri; kulak zarı ve orta kulak patolojileri, atrezik kulak, karsinomlar, dış kulak yolundaki yabancı cisimler, otitis externa, östaki tüpü disfonksiyonu vb (N, 2002).

Koklea ve üstündeki işitme yollarında meydana gelen patolojiler sensörinöral işitme kaybı olarak isimlendirilmektedir (Dere, 2013). Sensörinöral işitme kayıplarının nedenlerinde meniere, koklear otoskleroz, ototoksik ilaçlar, labirentit, presbiakuzi, perilenf fistülleri,

akustik travmalar, orta ve iç kulakta yer alan tümörler, viral enfeksiyonlar vb. sayılabilmektedir (Baloglu O, 2007).

Bir kulakta hem iletim hem sensörinöral patolojiler varsa mikst tip işitme kaybı görülür. En önemli mikst tip işitme kaybı nedenleri; kronik otitis media ve otosklerozdur (N, 2002).

2.4. ANİ İŞİTME KAYBI

2.4.1. Tanım

Ani işitme kaybı literatüre göre son 72 saat içerisinde meydana gelen ardışık en az üç frekansta 30 dB veya daha fazla olan sensorinöral işitme kaybıdır (Byl, 1984). Bazı araştırmacılar ise 20 dB veya daha fazla kaybı ani işitme kaybı olarak kabul eder (Hughes et al., 1996). Hastaların %80 'inde etiyoloji bulunamamaktadır (Byl, 1984). Bu tanımı ilk kez 1944'te De Kleyn yapmıştır (Dere, 2013). Hastaların çoğu işitme kaybının aniden ortaya çıktığını söylerken bazı hastalar ise işitme kaybı ile uyandığını söylemektedir.

Ani işitme kaybının en önemli özelliği acil tanı konulması ve tedaviye bir an önce başlanması gerekliliğidir.

2.4.2. Ani işitme kaybı epidemiyolojisi

Görülme sıklığı çocuklarda 1/10.000 civarında iken erişkinlerde 5-20/100.000. Dünyada tüm yıl boyunca yaklaşık 15.000 yeni ani işitme kaybı tanısı konulmaktadır. Ancak bu hastalıkta spontan düzelme de olduğu için gerçek insidansın daha da yüksek olduğu düşünülmektedir.

Hastalığın en sık görülme yaşı 50-60 iken, en az 20-30 yaş arasında görülmektedir. (Koyuncu, 2013).

Hastalık genellikle tek tarafta görülmektedir. Hastalığın bilateral olma oranı yaklaşık %4-17 olarak bulunmuştur (Yigit et al., 2004). Hastalığın görülmesinde bölge, mevsim, cinsiyet, etnik köken, ırk ayrımı yoktur. Sağ ya da sol kulakta görülme ihtimali eşittir.

İşitme kaybına ek olarak hastaların %28-57'sinde kulakta dolgunluk hissi, baş dönmesi, tinnitus ve denge bozukluğu gibi şikâyetler de görülebilir (Rauch, 2004). Ani işitme kaybında ek olarak %70 tinnitus, %40 dengesizlik şikayeti görülebilir. Nadiren rekürrens olabilir. Rekürrens görülmesi aynı kulak ya da karşı kulakta olabilir (Dere, 2013). Byl ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada eşlik etme oranları tinnitus %41-90 arasında, vertigo %29-56 arasında bulunmuş olup hastaların %2'sinde işitme kaybının her iki kulakta olduğu bildirilmiştir (Byl, 1984). Bu belirtiler eş zamanlı olarak ya da tedavi sonrasında uzun dönemde görülebilmektedir. Baş dönmesi, denge kaybı iç kulağın vestibüler bölümünün etkilenmesi, sistemik hastalıklar veya santral sinir sistemi hastalıkları, ilaç yan etkisi veya psikolojik rahatsızlıklara bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Denge kaybının değerlendirilmesinde en önemli nokta anamnezdır. Fizik muayene bizlere önemli ipuçları verebileceği için anamnez alındıktan sonra ilk yapılması gerektirir. Anamnez ve muayene sonrasında laboratuvar incelemeleri önerilmektedir (Hepkarşı, 2020).

2.4.3. Ani işitme kaybının patofizyoloji

Patofizyolojide sorumlu olduğu düşünülen dört mekanizma vardır. Ancak bu mekanizmalar tek başına AİK patofizyolojisini açıklayamamaktadır. Bu mekanizmalar şunlardır: viral enfeksiyonlar, damarsal patolojiler, intrakoklear membran yırtıkları ve otoimmün hastalıklar (Koyuncu, 2013).

2.4.4 Ani işitme kaybı etiyolojisi

Ani işitme kaybı olan hastaların ancak %10-15'inde neden tespit edilmektedir (Byl, 1984). Birçok faktör düşünülse de vakaların birçoğu idiyopatiktir.

Ani işitme kaybı etiyolojisinde sınıflama şöyledir (Dere, 2013, Kara, 2008)

a.Enfeksiyöz nedenler: kabakulak, kızamık, kızamıkçık, Herpes Simpleks Virüsü, Varisella Zoster Virüsü, Epstein Barr Virüsü, Lyme hastalığı, sifiliz, toxoplazma

b.Vasküler nedenler: ateroskleroz, hipertansiyon, makroglobulinemi, polisitemia vera, orak hücreli anemi, vertebrobaziler iskemi, SVO, emboli, kardiyopulmoner bypass

c.Neoplastik nedenler: Akustik nörinom, diğer köşe tümörleri, lösemi-lenfoma, menenjiom, karsinomatöz menenjit, miyelom, metastatik tümörler

d.Travmatik nedenler: akustik travma, barotravma, temporal kemik kırıkları, kulak operasyonları, iç kulak dekompresyon kırığı, lomber ponksiyon, labirent kontüzyonu

e.Ototoksik ilaçlar: aminoglikozitler, salisilatlar, loop diüretikler, NSAİ, oral kontraseptifler, eritromisin, azitromisin, vankomisin, kinin, sisplatin, interferon

f.Otoimmün hastalıklar: SLE, poliarteritis nodoza, RA, Takayasu, Wegener granülomatozu, Sjögren sendromu, Cogan sendromu, progresif sistemik skleroz, polimiyozit, dermatomiyozit, Graves, Hashimoto, Behçet, primer iç kulak hastalığı, otoimmün trombositopenik purpura, edinilmiş immün hemolitik anemiler

g.Nörolojik hastalıklar: Myasthenia gravis, migren, Multiple skleroz, demiyelinizan hastalıklar

h.Endokrin ve metabolik hastalıklar: DM, KBY, hipotiroidi

i.Konjenital anomaliler: geniş vestibuler akuadukt, Mondini displazisi

j.Diğer: psödohipoakuzi, Meniere, hiperestozis kanalis interna

Enfeksiyöz nedenler

a.Viral etkenler: Viral etiyolojiyi düşündüren unsurlar: aktif viral enfeksiyonun serolojik bulgularının olması(Rauch, 2004), geçirilmiş viral üst solunum yolu enfeksiyonu sonrasında hastada işitme kaybının başlaması (Wilson, 1986), temporal kemikte yapılan postmortem çalışmalarda histopatolojik olarak virüsün gösterilmesi (Baloh, 2001) ve bazı hayvan

deneylerinde iç kulağa virüs girişinin gösterilmiş olmasıdır (Stokroos et al., 1999). Viral enfeksiyonların AİK etiolojisindeki rolü olduğunu düşündüren 2 mekanizma vardır. Birinci mekanizma kokleanın viral enfeksiyonu (kokleit) ya da koklear sinirin virüs ile enfekte olması (nörit). İkinci mekanizma ise iç kulakta latent kalan virüsün tekrar aktive olması sonucu hasara yol açtığı hipotezidir. Viral enfeksiyonlar hematogen yolla iç kulağa ulaşarak da AİK'ya neden olmaktadır (Dere, 2013). Virüslere karşı gelişmiş gelişmiş akut ve subakut dönem antikorları bulunması viral etiyojolojiyi desteklemektedir (Wilson, 1986). AİK hastalarının %25-40'ında eşzamanlı ÜSYE semptomları tespit edilmiştir (Wilson, 1986). Ancak antiviral ajanların tedavide anlamlı düzeyde fayda sağlamaması bazı araştırmacıların viral etiyojolojiye karşı çıkmalarına neden olmuştur (Westerlaken et al., 2003). Bunun yanı sıra virüs titrelerinin işitme kaybı ile korelasyon göstermemesi de viral etiolojiden uzaklaştırmaktadır (Rowson and Hinchcliffe, 1975).

b.Bakteriyel etkenler: Bakteriyel menenjit geçiren hastalarda işitme kaybı insidansı ortalama %5-20 olarak bulunmuştur. İşitme kaybı çoğunlukla iki taraflı ve şiddetli görülmektedir. En sık bakteriyel etkenler: %31 Streptococcus pneumoniae, %10,5 Neisseria meningitidis ve %6 Haemophilus influenzae (Dodge et al., 1984).

Vasküler nedenler

Kokleanın beslenmesini sağlayan koklear arter labirentin arterin dalıdır. Kokleanın kollateral beslenmesi yoktur. Labirentin arterde kalıcı veya geçici oklüzyon AİK yapabileceği gibi kan akımında azalma da AİK'ye neden olabilir (Dere, 2013).

Ani işitme kaybının etiolojisinde vasküler teoriyi düşündüren bulgular: geçici körlükte (amourosis fugax), MI ve SVO'da olduğu gibi semptomların aniden başlaması, sistemik vasküler hastalığı olanlarda AİK'ye daha sık rastlanması ve yapılan deneylerde hayvanlarda

vasküler oklüzyon oluşturulunca kokleada oluşan değişikliklerin histopatolojik olarak gösterilmesidir (Kara, 2008).

Pearlman hayvanlarda labirent arter oklüzyonu oluşturarak, anoksinin 1. dakikasından sonra koklear mikrofonielerde ve 30. dakikasından sonra tüm koklear potansiyellerde irreversible kayıp meydana geldiğini göstermiştir (Perlman et al., 1959).

Anterior inferior serebellar arter (AICA) obstrüksiyonuna bağlı olarak da AİK görülebilir (Dere, 2013).

Vasküler teoriden uzaklaşmamıza neden olan bazı bulgular da vardır. Örneğin; kokleanın beslenmesi bazalden apekse doğru olur. Bu durumda labirentin arterin akışının bozulması durumunda alçak frekansların daha çok etkilenmesi beklenirdi. Fakat AİK’da düşük frekanslarda kaybı olan hastalarda prognoz daha iyidir, tedavisiz düzelme ya da tedaviden yanıt alma oranları daha yüksektir. Bunun yanı sıra labirentin arterdeki kan akımının bozulması sonrasında hastalarda hem dengede hem de işitmede bozulma beklenirken AİK hastalarının az bir kısmında dengeye ait bozukluklar görülür. Ayrıca hiçbir damarsal problemi olmayan çocuklar ve gençlerde de AİK görülebilir. Bu da vasküler teorisinin tek başına AİK’yi açıklamaya yetmediğini göstermektedir (Kara, 2008).

Neoplastik nedenler

Ani işitme kaybı etiolojisinde en sık görülen neoplazi akustik nörinomdur. Akustik schwannom olan kişilerin yaklaşık %10-15’inde ilk bulgu işitme kaybıdır. Kitlenin büyüyerek labirentin artere bası yapması ve böylece işitme kaybına yol açtığı düşünülmektedir (Koç, 2013). Akustik nörinom gibi köşeye yerleşen diğer tümörler (menenjiyom, hemanjiyom, araknoid kist) ya da metastatik tümörler de AİK yapabilir. Paraneoplastik sendromda salınan hormonlar otoimmün etkiyle AİK’ye neden olurlar (N, 2002). Ayrıca kronik miyeloid lösemisinin de AİK yaptığına dair çalışmalar vardır (Schreiber et al., 2010).

Travmatik nedenler

Travmaya sekonder korti organındaki ya da yuvarlak veya oval penceredeki membranların rüptürüne bağlı iç kulak sıvılarının yer değiştirmesi hastada işitme kaybına neden olabilir (Koyuncu, 2013). Kafa içi basınç artmasına ya da intravasküler ani basınç değişikliklerine bağlı membranlarda yırtılma olursa da işitme kaybı gelişebilir. (Dağoğlu MH, 1995).

Ani işitme kaybına barotravma, kafa travması, stapedektomi gibi kulak cerrahileri, ani ve şiddetli egzersizlerden sonra labirent pencerelerinden birinin rüptüre olması bunun sonucunda perilenf ve endolenfin birbirine karışması neden olabilir (Koç, 2013).

Hastalarda akustik travma sonucunda da AİK görülebilir. Özellikle kişi sürekli yüksek frekanslı seslere maruz kaldıysa AİK gelişme riski artar. Akustik travma korti organında direkt olarak mekanik hasar yaratır ve en sık işitme kaybı yüksek frekanslarda görülür (Kara, 2008).

Barotravmanın neden olduğu işitme kaybı genellikle iletim tipidir. Dalgıçlarda görülebilen dekompresyon hastalığında ise koklea kanlanması bozulması SNİK meydana getirir (Kara, 2008).

Toksik nedenler

Ototoksik olduğu bilinen yaklaşık 96 farmakolojik ajan vardır (Koç, 2013). İlaçların neden olduğu işitme kaybı geri dönüşümlü ya da kalıcı olabilir. İşitme kaybı yavaş ilerleyebileceği gibi AİK şeklinde de görülebilir (Çolpan, 2015).

Farmakolojik ajanlardan en sık suçlanan aminoglikozitlerdir. Aminoglikozitlerden de özellikle neomisindir. Aminoglikozit ilaçların ototoksik etkisi uzun süreli tedavi, yüksek doz kullanımı, renal hastalık eşlik etmesi, ileri yaş ve diğer ototoksik ilaçlarla birlikte kullanma durumuna göre artmaktadır (Dere, 2013). AİK'ye sebep olduğu bilinen 2. ajan ise furosemid

gibi diüretiklerdir. Non steroidal antiinflamatuvar ilaçlar da prostoglandin sentezini inhibe ederek kokleaya olan kan akımını yavaşlatır. Bunun sonucu olarak da hafif orta derecede işitme kaybı yapılabilir (Koç, 2013). Aspirin ya da diğer salisilatların neden olduğu işitme kaybı reversibldir ve hastalarda çoğu zaman tinnitus da görülür (Kılıç, 2013). Bu ilaçların dışında vankomisin, sisplatin, vinkristin, vinblastin, eritromisin, nitrojen mustard ve oral kontraseptifler gibi ajanların işitme kaybına yol açabildiği çalışmalarda gösterilmiştir (Koç, 2013).

Ototoksik ilaçlar ancak hayati önem teşkil ediyorsa ve yerine kullanılabilecek alternatif ilaç yoksa tercih edilebilir. Ototoksik ilacı mutlaka kullanmak gerekiyorsa; hastanın kanı sürekli kontrol edilerek zararlı seviyelere ulaşması önlenmeli veya otoakustik emisyon ölçümü ile dış titretilen tüylü hücreler izlenmelidir (Dere, 2013).

Tablo 1: Ototoksik ilaçlar (Dere, 2013)

Antibiyotikler	Loop Diüretikler	Kimyasal Ajanlar	Diğer İlaçlar
Neomisin	Furosemid	Karbonmonoksit	Sisplatin
Streptomisin	Etakrinik asit	Altın	Kinin
Dihidrostreptomisin		Bakır	Salisilatlar
Eritromisin		Arsenik	Klorokin
Gentamisin		Kurşun	Nitrojen Mustard
Kanamisin		Anilin	
Polimiksin-B			
Vankomisin			

Otoimmün nedenler

Son yıllarda ani işitme kaybı etiyolojisinde otoimmünite, üzerinde çok durulan bir konu haline gelmiştir. Otoimmün iç kulak hastalığı ilk olarak 1979 yılında McCabe tarafından isimlendirilmiştir. McCabe ve ark. 1979 yılında 18 hastada nedenini bulamadıkları bilateral sensörinöral işitme kaybı saptamışlar ve bu hastalarda pozitif lenfosit inhibisyonunu gösterilmişlerdir (McCabe, 1979). İç kulakta antikorlara rastlanması ve endolenfatik kese, stria vaskülaris ve endolenfatik duktusta immun komplekslerin gösterilmesi AİK etiyolojisinde otoimmünitenin etkili olduğunu düşündürmektedir (Koç, 2013). İç kulak vaskülitisi ile ilgili yapılan bir çalışmada Anti Endotelyal Hücre Antikoru'nun (AEHA), 32 AİK hastasının 15'inde pozitif olduğu bulunmuştur (20). Ani işitme kaybı olan hastalarda immün sistemi baskılayan steroid ilaçların faydalı olması otoimmün teoriyi desteklemektedir (McCabe, 1979). Romatoid faktör, antikardiyolipin antikor ve antinükleer antikor gibi otoimmün markerlar AİK hastalarının serumlarında yüksek oranlarda bulunmuştur (Chau et al., 2010).

Nörolojik nedenler

Santral sinir sistemi demiyelinizasyonu yapan Multipl sklerozda %1,7-3,5 oranlarında SNİK görülebilir. Demiyelinizan plaklar inferior kollikulusa veya koklear nükleusa yerleşmişse bu durum görülebilir. Tanıda MR'da demiyelinize plaklar görülür (Koç, 2013). Baziler migrende fluktuan SNİK ile beraber vertigo görülebilir. İşitme kaybı daha çok alçak frekanslarda olur (Kara, 2008). Nörosarkoidoz hastalarının yaklaşık % 20'sinde duyma kaybı görülebilir. Bu hastalarda AİK tek başına ya da diğer nörolojik semptomlarla birlikte olabilir (Schreiber et al., 2010).

Metabolik nedenler

DM, hiperlipidemi vb. mikrovasküler etkileri olan hastalıklarda AİK görülebilir. Diyabetik hastalarda AİK'nin daha sık görüldüğünü biliyoruz. Üstelik bu kişilerde prognozun daha kötü seyrettiğini gösteren çalışmalar da vardır (Kakarlapudi et al., 2003). Ani işitme kaybı hastalarının %37'sinde artmış kan şekeri bulunmuştur. AİK hastalarının %25-40'ında hiperkolesterolemi de vardır. Ani işitme kaybı hastalarının %1 ile %15'inde hipotiroidi saptandığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Cueva, 2004b). AİK'nin, diabetik hastalarda daha sık görülmesinde nöropati suçlanmaktadır (Schreiber et al., 2010).

Doğumsal iç kulak anomalileri

366 ani işitme kaybı hastasının katıldığı bir çalışmada, hastaların MR görüntüsünde %2,5 oranında iç kulakta anomali görülmüştür. Bu iç kulak anomalileri geniş internal akustik kanal, semisirküler kanal hipoplazisi, daha az görülenler ise koklear sinir hipoplazisi ve dar internal akustik kanaldır (Koç, 2013).

Genetik nedenler

Genetik hastalıklardan GJB2 mutasyonları, Brankiootorenal sendrom, geniş vestibüler akuadukt ile birlikte görülen Pendred sendromu, Fabry hastalığı ve renal tübüler asidoz gibi hastalıklarda ani işitme kaybına rastlanabilir. Aminoglikosit ototoksisitesinde Mitokondriyal 12S ribozomal RNA genindeki mutasyonlar suçlanabilir (Schreiber et al., 2010).

2.4.5. Ani işitme kaybına yaklaşım

AİK acil tanı konulması ve tedavi başlanması gereken bir klinik tablodur. Ani işitme kaybında tanı koyabilmek için anamnez, KBB muayenesi ve odyolojik değerlendirme önemlidir. Etiyoloji mümkünse tespit edilmelidir. Ancak hastaların çoğunun idiyopatik olduğu ve ani işitme kaybının bir dışlama tanısı olduğu unutulmamalıdır. Ani işitme kaybı acil bir tablo olması nedeniyle etiyoloji araştırılırken aynı zamanda hastaya hemen tedavi başlanmalıdır.

İlk yapılması gereken ayrıntılı bir anamnez almaktır.

Hastanın öyküsünde dakikalar veya saatler içinde gelişen genelde tek kulakta görülen işitme azlığı vardır. İşitme kaybının yanında tinnitus ya da vertigo görülebilir.

Hastadan alınan öyküde ;

- İşitme kaybının ne zaman başladığı,
- Eşlik eden baş dönmesi ya da tinnitus olup olmadığı,
- Yakın zamanda geçirilmiş kulak cerrahisi ya da kulak enfeksiyonu öyküsü varlığı,
- Mekanik travma, barotravma veya akustik travma geçirip geçirmediği, uçuş ya da dalış hikayesi, kayıp öncesinde ağır bir egzersiz öyküsü varlığı
- İşitme kaybının fluktuan olup olmadığı,
- Eşlik eden DM, HT, hiperlipidemi, ateroskleroz, hiperkoagülasyon gibi mikrodolaşımı bozan hastalıkların varlığı,
- Yakın zamanda ototoksik ilaç kullanımı,
- Yakın zamanda geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü,
- Ailede ya da kendisinde MS gibi nörolojik bir hastalık veya otoimmün hastalık varlığı sorulmalıdır.

AİK çocuk yaşta görülmüşse konjenital nedenler akla gelmeli ve gerekli görüntülemeler yapılmalıdır (Dere, 2013).

Altta yatan başka bir nedenden şüphelenilmesi gereken durumlar olabilir. Bunlar:

-Ani başlayan bilateral işitme kaybı

-Meniere hastalığı düşündürecek izole alçak frekanslarda işitme kaybı

-Dalgalanma gösteren tek taraflı ya da bilateral işitme kaybı

-Bulanık görme ile birlikte ciddi bilateral denge kaybının eş zamanlı başlaması

-Beyin görüntülemelerinde inme veya yapısal lezyon görülmesi

-Eşlik eden lokal güçsüzlük, hemiataksi, dizatri, şiddetli baş ağrısı, ensefalopati, diplopi,

Downbeating veya bakışla uyarılmış nistagmus

-Yakın zamanda geçirilmiş akustik travma

-Şiddetli geçirilmiş kafa travması

-Son zamanlarda gözlerde ağrı, kızarıklık, fotofopi, lakrimasyon olması

Özellikle bilateral AİK olgularında etiyolojide akla gelmesi gerekenler: menenjit, sifiliz, Ramsay-Hunt sendromu, Lyme hastalığı, otoimmün iç kulak hastalığı, ototoksik ilaçlar, HIV, genetik bozukluklar, travma, kurşun zehirlenmesi, MELAS ve diğer mikondriyal bozukluklar, vasküler hastalık, Cogan sendromu, sarkoidoz, hiperviskozite sendromu, nörofibromatozis tip II, bilateral vestibüler schwannom, intravasküler lenfomatöz ve diğerleri

AİK ön tanı olarak düşünülüyorsa hastaya ayrıntılı kulak burun boğaz muayenesi yapmak ve saf ses odyometri sonucunu görmek gerekir. Otoskopik muayene hastanın geçirilmiş bir kronik otit öyküsü yoksa genelde doğal izlenir. Diyapazon testlerinden Rinne negatif ve Weber karşı kulağa lateralize görülür (Stachler et al., 2012a). Perilenf fistülünden şüphe ediliyorsa valsalva manevrası veya fistül testi yapılması gereklidir. Böyle hastalar hızlıca opere edilmeli, explorasyon sırasında fistül görülürse oblitere edilmelidir. Hastanın vestibüler sistem ile ilgili şikayeti varsa yürüyüşüne ve nistagmusa bakılmalı, Romberg testi yapılmalıdır.

Hastaya ilk yapılması gereken test saf ses odyogramıdır. Hava- kemik yolları görülmelidir. Ani işitme kaybı tanısı odyogramda ardışık 3 frekansta 30 dB ve daha çok sensörinöral işitme kaybı görülmesi ile konulur.

Hastalık alçak ya da yüksek frekansları etkileyebileceği gibi tüm frekansları da etkileyebilir. Timpanometrik incelemeler ise normal bulunur. 70 dB'i aşan işitme kaybı saptanırsa aynı tarafta ya da karşı tarafta stapes refleksi alınamaz. Konuşmayı ayırt etme skorları ve ABR testi koklear-retrokoklear lezyonları ayırt etmek için ve fonksiyonel işitme kayıplarını tespit etmek için kullanılmaktadır. AİK için bu testlerin rutin pratikte kullanımı yoktur. Hastada retrokoklear patolojiden şüphe ediliyorsa MR tetkiki istenmelidir. Ani işitme kaybına vestibüler sistem şikayetleri eşlik ediyorsa kalorik testlerden veya video ENG'den faydalanılabilir (Çolpan, 2015). Hastaya odyolojik test yapılamıyorsa ya da hastanın simülasyon yaptığından şüphe ediliyorsa ABR ya da otoakustik emisyon testi yapılabilir.

İşitme kaybı olan hastalar başvuru anındaki saf ses ortalamalarına göre 20-39 dB arası: hafif, 40-69 dB arası : orta, 70-89 dB arası : ağır ve 90dB ve üstü: çok ağır olmak üzere gruplandırıldılar.

Sheehy tarafından ani işitme kaybı odyograma göre 4 gruba ayrılmıştır.

1. Düz tip işitme kaybı (%41)
2. Yüksek frekanslarda işitme kaybı (%29)
3. Alçak frekanslarda işitme kaybı (%17)
4. Total kayıp %13 (Shaia and Sheehy, 1976)

Hastanın tanısı kesinleşince nedene yönelik testler yapılmalıdır (Dere, 2013)

-Tam kan sayımı, sedimentasyon ve CRP

-Rutin biyokimya testleri (kan şekeri, total lipid, trigliserid fraksiyonları, kolesterol, total protein, globulin), HbA1c, PT, PTT, serum filtrabilite testi, periferik yayma, tiroid fonksiyon testleri, işitme kaybına miksödem eşlik etmesi veya Pendred sendrom şüphesi olan çocuklar için endikedir (Leong et al., 2007)

-Sifiliz için Venereal Disease Research Laboratory (VDRL, FTA-ABS) testi, Lyme antikorları, toksoplazma, mikoplazma pnömoni, viral enfeksiyon şüphesinde kanda HSV,VZV, EBV, kabakulak, kızamık, kızamıkçık, HIV antikor seviyeleri (Mikrobiyolojik çalışma 3 hafta içinde ÜSYE geçirenlerde önerilmektedir) (Koç, 2013)

-Lomber ponksiyon

-Genç hastalar grubunda geniş vestibuler akuadukt ve Mondy aplazisi ayırımı için HRCT, serebellopontin köşe tümörleri ya da MS ayırıcı tanıları için ya da kontrastlı MR (MR'ın 3 mm ve daha büyük tümörleri saptamak için spesifisitesi ve sensitivitesi %100'dür) (Cueva, 2004a)

-Otoimmün hastalıktan şüphe ediliyorsa Romatoid faktör (RF), anti nükleer antikor (ANA), antimitokondriyel antikor (AMA), anti DNA, Anti Endotelial Hücre Antikoru (AEHA) gibi otoimmün markırlar

-Ig G, Ig A, Ig M, C3 ve C4 gibi komplemanlar

-Western Blot HSP-70 için

2.4.6. Ani işitme kaybında prognoz

AİK'de en önemli prognostik faktör hastalığın başlangıcı ile tedaviye başlanma zamanı arasında geçen süredir (Narozny et al., 2006). Tedaviye başlama süresi en çok 2 hafta olan hastalarda iyi cevaplar alınmaktadır (Kara, 2008).

İşitme kaybının şiddeti arttıkça tedavinin başarı şansı düşmektedir. Tedavi ile düzelme ihtimali en çok olan hastalar kaybı 40-90 dB arası olanlardır. Odyogramda 90 dB'den daha çok kaybı olanların prognozu daha kötüdür (Narozny et al., 2006). 90 dB üzerinde kaybı olan hastaların düzelme oranı %25'tir.

Ani işitme kaybı olan hastada vertigo da varsa kötü prognoz olduğu düşünülmüştür. Ancak bazı çalışmalar arasındaki ilişkinin anlamlı olmadığını göstermiştir.

Ayrıca hastanın işitme kaybının odyogramdaki tipi prognozu etkilemektedir. Düşük frekansları tutan işitme kayıplarının tedaviye daha iyi yanıt verdiği; yüksek frekansları etkileyen işitme kayıplarının ise kötü prognozlu olduğu ortaya konmuştur.

Hastalığın çocuklarda ya da ileri yaşlılarda ortaya çıkması kötü prognostik faktördür.

Bazı çalışmalarda ani işitme kaybının diyabetik hastalarda görülmesinin negatif prognostik faktör olduğu bulunmuştur. Retinopati ve nefropati patofizyolojisinde olduğu gibi mikroanjyopati nedeniyle koklear kan akımı bozulursa işitme kaybı ortaya çıktığı düşünülmektedir. (Kara, 2008)

Tablo 2: Ani işitme kaybında iyi ve kötü prognostik etkenler (Dere, 2013)

İyi prognostik etkenler	Kötü prognostik etkenler
• Cinsiyetin erkek olması • Yaşın genç olması • Vestibüler semptomların eşlik etmemesi • Tedavinin erken başlanması • İşitme kaybının 50 dB den az olması • Odyogramda işitme kaybının	• Her iki kulağın tutulması • Hastanın çocuk veya ileri yaşta olması • Vertigonun eşlik etmesi • Tedaviye geç kalınması • İşitme kaybının ileri derecede olması

yükselen tipte olması	• Sistemik hastalıkların eşlik etmesi • Odyogramın inen tipte olması
-----------------------	---

Ayırıcı tanılar: HSV, VZV, kabakulak, adenovirüs gibi viral enfeksiyonlar, MS, intoksikasyon, otoimmün vaskülitler, perilef fistülü, labirentit, menenjit, menenjiyom, akustik nörinom gibi beyin-petköz kemiği tutan tümörler, herediter sağırılık, genetik sendromlar, lumbar ponksiyon sonrası gelişen BOS kaybı, lösemi, polisitemi, orak hücreli anemi gibi hematolojik hastalıklar ve psikojenik hastalıklar (Koç, 2013)

2.4.7. Ani işitme kaybında tedavi

Tedavi hakkında hala tam bir görüş birliği sağlanamamıştır. AİK tüm SNİK'lerin %1'ini oluşturur. SNİK'in geri döndürülebilir sebeplerinden biri olmasından dolayı tedavi yöntemleri hakkında oldukça çok düşünülmektedir (Koç, 2013).

Hastaya hem günlük aktivitelerden rahatlatmak amacıyla hem de stresi azaltmak amacıyla yatak istirahati önermek gerekmektedir. Verilen tedavi mikrosirkülasyonu düzeltmeli, inflamasyonu ve otoimmün hasarı baskılamalı ve ödemi azaltmalıdır (Dere, 2013).

Hastalar diyetlerinden tuzu çıkarmalı; sigara, alkol ve kafein tüketmemeli; karın içi basıncı arttıracak hareketlerden kaçınmalıdır. Gerek görülürse psikiyatriye yönlendirilmelidirler (Kara, 2008).

Hastalık çoğu zaman idiyopatik olsa da eğer hastada etiyoloji bulunabildiyse tedaviyi ona göre planlamak gereklidir. Etiyolojik neden bulunamıyorsa hastalar idiyopatik olarak kabul edilmeli ve olası nedenlere yönelik tedavi başlanmalıdır. Bu nedenle çeşitli tedavi ajanları denenmiş ve çok çeşitli sonuçlar bulunmuştur. Kombine tedavi protokolünün amacı her bir ilacın sınırlı etkilerinden ziyade birlikte kullanılmalarından kaynaklı sinerjistik etkilerini görmektir.

Ani işitme kaybında spontan iyileşme oranı çeşitli çalışmalarda %47-%63 olarak bildirilmiştir (Wilson et al., 1980, Chen et al., 2003).

Tedavi yöntemlerinde kullanılan başlıca ajanlar; kortikosteroidler, antiviral ilaçlar, vazodilatatörler, hemodilüsyon sağlayan ilaçlar, reolojik ajanlar, hiperbarik oksijen ve bunların kombine uygulanmalarıdır. Bu yöntemlerin dışında birçok ilaç ve yöntem de tedavide kullanılabilir (Dere, 2013).

Tedavide protokollerindeki ajanlar hastalarda daha çok mikrosirkülasyonu düzeltme, inflamasyonu ve ödemi azaltma, oksijenlenmeyi artırma, otoimmün hasarı baskılama yönünde etkinlik gösterir. Ancak AİK'de spontan düzelme ihtimalinin olması, tedavide kullanılan ilaç ve yöntemlerin etkinlik oranını değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Bu konuda tedavi almamış bir kontrol grubu oluşturmak etik açıdan mümkün olmadığı için çalışmaların sonuçlarını kısıtlamaktadır (Koç, 2013).

Ani işitme kaybı hastalarında tedavide önerilen ajanlar şunlardır (Koç, 2013) :

- Steroidler: intravenöz, oral veya intratimpanik
- Hiperbarik oksijen tedavisi (HBO)
- Vazodilatatörler: Histamin, Nikotinik asit, Papaverin, Pentoksifilin, Prostoglandin E1, Nifedipin
- Karbojen inhalasyonu (%5CO₂, %95O₂ ihtiva eden)
- Vizkozite azaltan ajanlar: Kumadin, Dekstran, Heparin, Pirasetam, Fibrinojen / Low density lipoprotein (LDL) aferez tedavisi, Batroksobin
- Antiviral ilaçlar: Asiklovir, Famsiklovir, Valasiklovir
- Stellat Ganglion Blokajı

- Diatrizoate meglumin: Hypaque
- Vitaminler: Nikotinik asit, Vitamin E, Vitamin C,
- Otoimmün Tedavi: Siklofosfamid ve Azotiopürin
- Cerrahi tedavi: Perilenf fistül tamiri
- Diğer: koenzim Q10, Mg

Kortikosteroidler

Tedavi için en çok tercih edilen ilaçtır. Kortikosteroidler tedavide: oral olarak, intravenöz yolla ya da intratimpanik olarak kullanılmaktadır. Steroidler otoimmünite, virüslere bağlı veya iskemiğe bağlı olarak oluşan inflamasyonu baskılamak; mikrosirkülasyonu düzenlemek, endolenfatik basıncı azaltmak, antialerjik ve immünsupresif olarak kullanılırlar (Dere, 2013). Bazı çalışmalar iç kulakta glukokortikoid ve mineralokortikoid reseptörlerinin olduğunu göstermektedir (Rarey and Luttge, 1989). Steroidler kokleadaki bu reseptörleri kullanarak, Na-K-ATPaz enzimini çalıştırır ve hücrel osmolariteyi düzenlerler (Schreiber et al., 2010, Parnes et al., 1999, Haynes et al., 2007a). Yapılan kontrollü çalışmalarda plaseboda daha üstün bulunmuştur.

Ani işitme kaybı tedavisinde steroid kullanımını ilk olarak 1980 yılında Wilson yapılmıştır. Kaybı 40-90 dB arası olan hastalarda tedavi daha etkin görülmüştür. Bu aralığın “steroidin etkili olduğu bölge” olarak isimlendirilmesi bu nedenledir. Bu çalışma işitme kaybı 90 dB ve üzeri olanlarda steroid tedavisine yanıtın sınırlı olduğunu göstermiştir. Plasebo kontrollü, çift kör, randomize çalışmada steroid kullanan grupta % 61, plasebo alan grupta ise % 32 işitmede iyileşme sağlanmıştır (Wilson et al., 1980). Trune ve Kempton’un çalışmasında, AİK oluşturulan farelerde prednisolon ve glukokortikoid reseptör blokajı RU-486 (mifepristone) kullanılmıştır. Farelerde bu tedavi sonrasında iyileşmede olumlu sonuçlar

görülmüştür. Bu çalışmaya göre mineralokortikoid reseptörleri ile gerçekleşen iyon dengesinin işitmenin düzelmesinde etkin olduğu düşünülmüştür (Trune and Kempton, 2009). Bu çalışmaların sonucunda kortikosteroidler AİK tedavisinde ana ajan olarak kullanılmaya başlanmıştır. Tedavide başarı oranları %49-89 arasında değişmektedir (Moskowitz et al., 1984).

Steroid tedavisinin bazen yan etkileri görülmekte ve tedavi bu nedenle yarım kalabilmektedir. Ayrıca bu tedavi ajanının AİK’de etkisiz olduğunu belirten çalışmalar da vardır. Örneğin plasebo kontrollü, çift kör, randomize çalışmada steroid alan hastalarda iyileşme oranı %60 bulunurken plasebo grubunda bu oran %63 bulunmuştur (Cinamon et al., 2001). Ayrıca steroidlerin tedavide kullanımının tarandığı bir metaanalizde, bu ilaçların tedavide altın standart olduğunu gösteren yeterli sayıda çalışma olmadığı belirtilmiştir (Conlin and Parnes, 2007).

İntratimpanik steroid tedavisi: İntratimpanik steroid enjeksiyonu ilk kez 1986 yılında Meniere hastalarında uygulanmıştır. Tedaviye dirençli AİK’li hastalarda uygulanabilmektedir. İntratimpanik steroid enjeksiyonu tedavisinin avantajları; adrenal kortekste baskılanmaya neden olmaması, perilenf sıvısında yüksek miktarlara ulaşabilmesi, lokal uygulanması nedeniyle sistemik yan etki oluşturmaması ve sadece etkilenen kulağa uygulanabilmesidir (Haynes et al., 2007a). Steroidin doğrudan orta kulağa verilmesi, iç kulakta yüksek konsantrasyona ulaşmasını sağladığı için bu yöntemin etkili olduğu düşünülmüştür. Steroidler kan beyin bariyerini az oranda geçerken yuvarlak ve oval pencere membranlarından yüksek oranda geçmektedir. Böylece intratimpanik olarak verilen steroidin yüksek perilenf seviyelerine ulaştığı görülmüştür (Chandrasekhar, 2001). Bu amaçla daha çok metilprednizolon ve deksametazon kullanılmaktadır. Steroid timpanik membranı geçerek enjekte edilebileceği gibi kulak zarına yerleştirilen ventilasyon tüpü içerisinden de orta kulağa verilebilir. Tedavinin avantajlarının yanında dezavantajları da vardır. Hastada uygulamadan

sonra ağrı, vertigo, akut otitis media ve kulak zarı perforasyonu görülebilir. Hasta uyumsuzluğu riski ve invaziv bir işlem olması nedeniyle kullanımını sınırlıdır. Çalışmalardan çok azında intratimpanik steroid ilk seçenek olarak kullanılmıştır. Bu çalışmalardan birinde intratimpanik steroidin sistemik steroid gibi faydalı olduğu gösterilmiştir (Kakehata et al., 2006). Sistemik steroid tedavisi sonrasında iştime kaybında düzelme olmayan hastalarda intratimpanik steroidin faydalı olduğunu gösteren çalışma da vardır (Shirwany et al., 1998). Bunların dışında intratimpanik tedavinin etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar da vardır. Bir başka araştırmada ise sistemik steroidin tek başına verilmesinin ve sistemik steroid ile birlikte intratimpanik steroidin kombine verilmesinin arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Ahn et al., 2008). İntratimpanik steroid tedavisi 3 şekilde uygulanabilir

1. Sistemik steroid tedavisi vermeden ilk ve tek olarak intratimpanik
2. Sistemik steroid yanında intratimpanik
3. Sistemik steroid tedavisinden sonra düzelme olmayan hastada kurtarma tedavisi (O'Malley and Haynes, 2008).

Gianoli ve Li'nin çalışmasında, sistemik steroid tedavisi alıp düzelmesi olmayan 23 hastaya timpanik membrana ventilasyon tüpü takıldıktan sonra metilprednizolon veya dexametazon 10-14 gün süre ile uygulanmıştır. Sonrasında hastaların saf ses ortalamalarına bakılmıştır. Odyometrik inceleme sonuçlarına göre hastaların %44'ünde ortalama 15.2 dB düzelme tespit edilmiştir. Hasta grubunun %35'inde işitmeyi anlama eşiğinde %48 oranında, konuşmayı ayırt etme skorunda ise %21 oranında düzelme saptanmıştır (Gianoli and Li, 2001).

Hiperbarik oksijen tedavisi

1960'da Borema ve ark. doku oksijenizasyonu ve kanlanmasını arttırmak için hiperbarik oksijen kullanılmıştır. Aynı tedavi yöntemi 1970'li yılların sonlarında AİK için

önerilmiştir. Deneysel çalışmalarda hiperbarik oksijen tedavisinin perilenfteki oksijen basıncını %450 arttırdığı görülmüştür (Lamm et al., 1988).

Hasta hava geçirmez bir odaya alınır ve artan basınçla %100 oksijen solutulur. Tedavi günde 1 ya da 2 kez, 60 ile 120 dakika arasında sürer. Oksijen 1.5-3 ATA basınç ile uygulanır. Hasta bu odada 20-40 kez oksijen alır (Dere, 2013).

Hiperbarik oksijen tedavisinin faydaları

-Damarlarda vazokonstriksiyon yaptırır. Böylece dokudaki ödem azalır ve dokuya kan akımını düzenlenir.

-Neovaskülarizasyonu uyarır.

-Trombosit agregasyonunu azaltır.

-Detoksifikasyona yardımcı olur.

-Yara tamiri işlemini hücre büyümesi ve bölünmesini hızlandırarak yapar.

-Sinir hasarından sonra aksonal rejenerasyonu hızlandırır.

Tedaviye ilk 3 gün içinde başlamanın prognoz üzerine olumlu etkisi vardır. Zaman geçtikçe HBO tedavisinin faydası azalmaktadır. Hastaya 3 hafta sonra HBO verilmesi tedavide minimal yarar sağlar (Samim et al., 2004).

HBO etkinliğini gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Örneğin Japonya'daki bir çalışmada ani işitme kaybı olan hastalara kombine steroid ve HBO tedavisi verilmesinin daha iyi düzelme sağladığı bulunmuştur (Fujimura et al., 2007). Diğer yapılan çalışmada 37 AİK'li hastaya medikal tedavi ve HBO tedavisi, 17 AİK'li hastaya ise sadece medikal tedavi verilmiştir. Tedavi sonuçları açısından gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir (Topuz et

al., 2004). HBO hakkındaki bu karşıtlıklar AİK tedavisinde tek başına mı, tedaviye ek olarak ya da kurtarma tedavisi olarak mı kullanılacağını düşündürmektedir.

HBO tedavisinin verilmemesi gereken hastalar: kronik obstrüktif akciğer hastalığı olanlar (KOA), tansiyon pnömotoraks geçirenler, ağır aritmisi olanlar, ateşı yüksek olan hastalar, epilepsi öyküsü, üst solunum yolu enfeksiyonu geçirenler, konjenital sferositoz hastaları, toraks cerrahisi geçirenler, gebeler ve iletim tipi işitme kaybı nedeniyle cerrahi geçirmişler (Plafki et al., 2000)

Dekstran tedavisi

Dekstran hiperosmotik yapısı ile hemodilüsyon sağlar ve hücreler arası boşluktan sıvı çekerek kan akımını artırır. Bu mekanizma deney hayvanlarında yapılan çalışmada gösterilmiştir. Dekstran tedavisi 500-800 cc/gün olarak 5-10 gün uygulanabilir (N, 2002, Cinamon et al., 2001). Ancak dekstran gibi plazma genişleticilerle ilgili güvenilir randomize kontrollü araştırma sayısı çok azdır. Üstelik bu tedavi yönteminin ciddi yan etkileri meydana getirebileceği unutulmamalıdır (Stachler et al., 2012a, Schreiber et al., 2010, Conlin and Parnes, 2007).

Vitamin ve minareller

Hastalarda vitamin eksikliği olmasa bile nöropatiyi önlemek amacıyla B vitamini ve diğer vitaminler kombine kullanılabilir (Hughes et al., 1996). E ve C vitaminleri antioksidan etkisi olan vitaminlerdir. Bunlar serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu hasarı önlerler. Dış titretili hücreleri ototoksikite ve akustik travmadan korurlar. Çalışmalarda vitamin tedavisi alan hastalarda bir iyileşme görülmemiştir (Conlin and Parnes, 2007).

Tedavide denenen ajanlardan biri de magnezyumdur. AİK'de perilenfatik sıvıda magnezyum azlığı bulunmuştur. Böylece hücrenin enerji metabolizmasında düzensizlik olabileceği düşünülmektedir. Bu yüzden tedavide magnezyum verilebileceği de

düşünülmektedir. Nageris ve ark.14 hastada steroid ve magnezyum kombine tedavisini denemiştir ve bu grubu 14 kişilik sadece streoid tedavisi alan grup ile karşılaştırmıştır. Bu çalışmanın sonucunda magnezyum da verilen grupta anlamlı iyileşme olduğu görülmüştür (Nageris et al., 2004).

Mikrodolaşıma etkili ilaçlar

Heparinin trombosit aglütinasyonu üzerine etkisi vardır. Trombositlerin kümeleşmesini inhibe ederek kokleadaki mikrosirkülasyonu düzenler. Koklea kollateral sirkülasyon açısından zayıftır. Bu nedenle heparin gibi ilaçlar iç kulakta hemoraji riski oluşturur. Bu riskleri nedeniyle tedaviden çıkarılmıştır.

Prostaglandin E1 de periferik vazodilatasyon ve trombosit agregasyonu inhibisyonu etkisi nedeniyle araştırılmış ancak tedavide etkin olduğu bulunamamıştır.

Pirasetam, platelet ve eritrositlerin birbirlerine yapışmalarını ve çökelmelerini engellemektedir. Bu etkisi kokleadaki vasküler yatak üzerinde görülmektedir. Ancak genel olarak mikrodolaşıma etkisi olan ilaçların plaseboya üstün oldukları görülmemiştir (Stachler et al., 2012a, Samim et al., 2004, Conlin and Parnes, 2007).

Antiviral ajanlar

Ani işitme kaybı nedenlerinin arasında başta HSV olmak üzere virüsler olduğu düşünülmektedir. Etiyolojide virüslerin suçlanması sonradan asiklovirin tedaviye eklenmesi gündeme gelmiştir. Oral olarak kullanılması ile yeterli doku seviyesine ulaşabilen valasiklovir tedavide tercihler arasındadır. Valasiklovirin ciddi yan etkisi olmamasına karşın kanda üre ve kreatinin seviyesi artışı yapabilir. Bu nedenle böbrek fonksiyon bozukluğu riski olan ileri yaşlı hastalarda dikkatli kullanılması önerilmektedir. Ajanın parenteral kullanımında ise tromboflebit riski vardır (Haynes et al., 2007b).

Literatürde valasiklovir (Stokroos et al., 1998) ve asiklovirle yapılan (Tucci et al., 2002) iki adet randomize plasebo kontrollü çift kör çalışma mevcuttur. Bu çalışmalar oral antiviral tedavinin başarısını gösterememiştir.

Kombine tedavi

Amaç; ilaçların tek başlarına oluşturdukları sınırlı etkileri yerine sinerjik etkilerinden yararlanmaktadır (Dere, 2013). Samim ve arkadaşlarının (Samim et al., 2004) steroid+dekstran+pirasetam kombinasyonu ile yapılan 68 hastayı kapsayan retrospektif incelenmesinde kombine tedavinin spontan iyileşmeye göre üstün olmadığı bulunmuştur. Batman ve ark. (Batman Ç, 1995) ise yaşları 21-56 arasında olan hastalara puşe steroid, 5 gün süreyle Dextran infüzyonu ve 15 gün boyunca 60 mg' dan başlayıp ve her gün 5 mg azalacak şekilde daltacortyl vermişlerdir. Bu çalışmada 11 hastanın 9'unun işitme kaybında düzelme görülmüş ve düzelme olan hastalara ikinci kür aynı tedavi verilmiştir. İkinci kür tedavi alan hastaların 7' sinde işitme normal düzeye gelmiştir.

Cerrahi tedavi

İşitme kaybının etyolojisinde perilenf fistülü düşünülüyorsa cerrahi müdahale gereklidir. Hastalara bu amaçla eksploratif timpanotomi yapılarak orta kulak değerlendirilmelidir. Oval veya yuvarlak pencerede fistül görülürse fasya ile kapatılmalıdır. Bu cerrahi yöntem ile baş dönmesinin kontrolü de hedeflenir.

Dağoğlu ve ark. (23) akustik travma sonrası işitme kaybı gelişen 16 hastaya timpanotomi operasyonu uygulamıştır. 7 hastada yuvarlak pencerede fistül izlenmiştir. 2 hastada ise fistül varlığı kesin gösterilememiştir. Hastaların 7'sinde ise fistül olmadığı kesinleştirilmiştir. Fistül görülen 7 hastanın 2 si operasyon sonrasında çalışma dışı kalmıştır. Kalan 5 hastanın konuşma frekanslarında ameliyat sonrası dönemde ortalama 25.2/23.4 dB iyileşme görülmüştür.

AİK'ye neden olabilen akustik nörinom gibi tümörlerde tedavi yine cerrahi olarak yapılır (Hashisaki 2011).

2.5. FETUİN – A

Fetuin kelimesinin kökeni fetus kelimesinden gelmektedir. Fetuin insanlarda bulunduğu gibi sürüngen, kuş ve keselilerde de bulunur. Esas üretim yeri karaciğerin parankimal hücreleridir. Ayrıca böbrekler, dil, koroid pleksus ve plasentadan da salınan serum proteinidir (Brown et al., 1992, Srinivas et al., 1993, Denecke et al., 2003). Fetuin A'nın diğer adı α -2 Heremans-Schmid glikoprotein(AHSG) olup moleküler ağırlığı 60 kDa'dır (Ketteler et al., 2003b).

İlk olarak 1944 yılında sığır fetüslerinin serumunda tanımlanmıştır. Son zamanlarda inflamasyon üzerindeki rolü ve ateroskleroza etkilerinden dolayı bu molekül hakkındaki çalışmalar artmıştır (Li et al., 2011).

Fetuin olarak bilinen glikoprotein, sialik asit kalıntılarıyla biter; iki N-, üç O- bağlantılı oligosakkarit yan zincirlerine sahiptir. Elektroforezde α -2 bandında bulunur. Fetuin-A, uzun A zinciri ve kısa B zincirinden oluşur ve 40 aminoasitlik bir bağlantı peptidi ile bağlıdır. A zinciri 282 aminoasitlidir. B zinciri ise 27 aminoasit içerir. A zinciri ve B zincirini tek bir mRNA kodlar (Icer and Yıldırım, 2020, Nawratil et al., 1996).

Diş ve kemiklerde nonkollejanöz bir protein olarak depolanır. Serumdaki konsantrasyonu 0,5-1 g/L'dir (Lebreton et al., 1979). Fetuin-A geni kromozom 3q27'de bulunur (Jahnen-Dechent et al., 1997). Sistatin, prolin ve glisinden zengin, sistein proteaz süper ailesinin üyesidir. Lebreton ve ark. yaptığı çalışmaya göre fetuin-A proteininin albümine benzer olarak negatif akut faz proteini olduğu bulunmuştur (Lebreton et al., 1979).

Fetuin-A'nın akut enfeksiyon tablosunda CRP değerleri ile negatif ilişkili olduğu ve serumdaki miktarının düştüğü görülmüştür (Oncu et al., 2013). Travma, inflamasyon,

yaralanma, enfeksiyon ve malignitelerde de serumdaki konsantrasyonunun azaldığı tespit edilmiştir (Lebreton et al., 1979, Kalabay et al., 1992).

Diğer özelliği de makrofajlar yoluyla apoptotik cisimlerin fagositozunu düzenlemesi ve böylece antiinflamatuvar etkinlik göstermesidir (Heiss et al., 2003, Jersmann et al., 2003).

Fetuin-A'nın önceleri inflamasyonda negatif akut faz reaktanı olduğu düşünülmüşse de artık inflamasyonun aşamasına göre pozitif ya da negatif akut faz proteini olduğuna yönelik görüşler vardır (Vashist et al., 2017). Akut inflamasyonda IL-1, IL-6, TNF- α tarafından baskılanırken, kronik inflamasyonda proinflamatuvar olabileceği bilinmektedir (Dabrowska et al., 2015).

Fetuinin hepatositlerden sentezini etkileyen faktörler; akut viral hepatit, siroz gibi şiddetli karaciğer hasarı ve malignitedir. Bu patolojilerde fetuinin serumdaki düzeyi düşük bulunmuştur. Bunun istisnası ise hepatittir. Obez kişilerde, non-alkolik yağlı karaciğer rahatsızlığı, Tip 2 DM, metabolik sendrom, miyokard infarktüsü ve iskemide serumdaki seviyesi yüksek bulunmuştur (Icer and Yıldiran, 2020, Schlieper et al., 2007, Zheng et al., 2009).

Yağ doku üzerine etki göstererek adiponektin ve adipokin düzeyini düşürür (Dabrowska et al., 2015).

Fetuin-A'nın insülin direncini artırması insülinin tirozin kinaz reseptörü ile ilişkisini etkilemesi ile olur. Böylece otofosforilasyon inhibe edilir (Mathews et al., 2006).

Fetuin-A'nın bir diğer fonksiyonu da fosfat ve kalsiyum bağlayıcı olarak kalsifikasyonu inhibe etmesidir (Mutluay, 2010). Reynolds ve ark. fetuin-A'nın damarların düz kas hücrelerinde kalsifikasyonu engellediğini göstermişleridir. Önce fetuin-A damar duvarındaki düz kas hücrelerindeki vezikül içine alınır ve kalsiyum-fosfat birleşmesini inhibe eder. Hücre dışındaki kalsiyum-fosfat seviyesinin artışı, hücre içindeki kalsiyum-fosfat

bileşiminin çökmesini indükler. Bu, damar duvarındaki kalsifikasyonun ilk göstergesidir. Kalsiyum fosfat birleşimi gerçekleştiğinde hücre içindeki kalsiyumu azaltmak amacıyla damarların düz kas hücrelerindeki veziküller extraselüler alana salınır. Fetuin-A da bu kalsiyum ihtiva eden veziküllerin fagosite olmasını uyarır. Ayrıca kanda kalsiyum-fosfat çökmesini de inhibe eder (Reynolds et al., 2004, Moe et al., 2005).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 09.08.2022 tarihinde ve karar no 2022/214 olan etik kurul onayı ile başlandı ve kesitsel vaka kontrol çalışması olarak planlandı.

Hasta grubu Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniğine işitme kaybı şikayeti ile başvuran, Amerikan Otolaringoloji - Baş ve Boyun Cerrahisi Akademisi (AAO-HNS)' nin 2019 yılında yayınladığı AİK klinik uygulama klavuzundaki tanımlamaya uygun olarak ani işitme kaybı tanısı alan, tedavi ve takibi yapılan yaşları 16-75 yaş arasında değişen toplam 43 hasta ile kontrol grubu ise 43 gönüllü, sağlıklı bireyden oluşturuldu.

Hastaların öncelikli olarak ayrıntılı anamnezleri alındı.

- Cinsiyeti ve yaşı
- İşitme kaybının zamanı ve nasıl başladığı
- Sigara ve/veya alkol kullanımı
- Nüks olup olmaması

- Kronik hastalık varlığı (Hipertansiyon, Diabetes mellitus gibi)
- İlaç kullanımı öyküsü
- Hangi tarafta işitme kaybı olduğu
- Şikayet başlangıcından kaç gün sonra tanı aldığı
- Geçirilmiş kulak operasyonu varlığı sorgulandı.

Tüm hastalara rutin KBB muayenesi ve otonörolojik muayene yapıldı.

İşitme kaybı nedeniyle başvuran hastalara saf ses odyometrisi yapıldı ve ani işitme kaybı tanısı konuldu. Odyometrik incelemede 125-8000 Hz frekanslarındaki saf ses eşiklerine bakıldı.

Ani işitme kaybı Amerikan Otolarinolojisi - Baş ve Boyun Cerrahisi Akademisi (AAO-HNS)' nin 2019 yılında yayınladığı AİK klinik uygulama klavuzuna göre şöyledir.

– Ani işitme kaybı, 72 saatten daha kısa sürede gelişen, ani başlayan, bir veya her iki kulağın da etkilenebileceği subjektif bir duyudur.

– Ani başlangıçlı işitme kaybı, sensörinöral özelliktedir ve belirli odyometrik kriterlere sahiptir.

– İşitme kaybının en az 3 ardışık frekansta, 30 desibel (dB) veya üzerinde olmasıdır(Chandrasekhar et al., 2019, Ahmadzai et al., 2019)

Yapılan odyometrik incelemede SSO, ‘konuşmayı ayırt etme skoru’, ‘konuşmayı anlama eşiği’ de değerlendirildi. Retrokoklear patolojiyi dışlamak için tanı konulan hastalara temporal kemik MR görüntüleme yapıldı.

AİK tanısı konulan hastaların yatışı yapılarak tedavi başlanılmadan pıhtı aktivatörlü kuru sarı kapaklı jelli biyokimya tüplerine (BD Vacutainer SST II Advance Plus Blood Collection Tubes, BD Company, Plymouth, UK) venöz kan örnekleri alındı. Biyokimya tüplerine alınan

kanlar pıhtılaşma tamamlanıncaya kadar oda ısısında bekletildikten sonra Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarında 1500 x g'de, 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve çalışma gününe kadar -80°C dondurucuda (HERA Freeze, Thermo Fisher Scientific, Waltham, Massachusetts, ABD) saklandı. Çalışma günü serum örnekleri çözündürüldükten sonra ticari olarak mümkün ELISA kitleri ile Fetuin A (USCN, Wuhan USCN Business Co., Ltd.; Lot No:L230214542), Wuhan, Hubei, Çin Halk Cumhuriyeti) düzeyleri üreticinin talimatları izlenerek Benchmark Plus Microplate Spectrophotometer (Bio-Rad Laboratories, Inc, Hercules, California, ABD) ELISA okuyucu kullanılarak ölçüldü. Üreticinin sağladığı bilgilerde Fetuin-A ELISA kitinin çalışma içi ve çalışmalar arası presizyon değerleri sırasıyla <%10 ve <%12 idi. Fetuin-A µg/ml olarak olarak raporlandı.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Hasta grubu için kriterler:

- Amerikan Otolaringoloji - Baş ve Boyun Cerrahisi Akademisi 2019 rehberinde yer alan tanı kriterine uyan hastalar.

-Hastaların işitme kaybı şikayetinin başlangıcı ile hastaneye başvurup tanı alması arasında 1 aydan az zaman olanlar

-Kliniğimizde tedaviye başlamadan önce AİK açısından başka bir merkezde tedavi almamış olması

Kontrol grubu için kriterler :

-Otoskopik muayenesi olağan

-İşitme seviyesi normal

-Kronik hastalığı olmayan

3.1. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 24.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanı sıra zaman normal dağılım gösteren ölçümlerin iki grup karşılaştırmalarında Independent Sample T testi, normal dağılım göstermeyen ölçümlerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen ölçümlerin üç ve üzeri grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Ölçümlerin birbiri arasındaki ilişkiyi belirlemek için Pearson Correlation testi kullanıldı. Niteliksel verilerin analizinde Pearson Chi-Square testi kullanıldı. Anlamlılık $p<0.01$ ve $p<0.05$ düzeylerinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

Tablo 3: Hasta grubunun demografik özellikleri

		n	%
Cinsiyet	Erkek	26	60,5
	Kadın	17	39,5
Sigara	Var	16	37,2
	Yok	27	62,8
Alkol	Var	7	16,3
	Yok	36	83,7
Kronik Hastalık	Yok	29	67,4
	Var	14	32,6
İlaç kullanımı	Kullanmıyor	30	69,8
	Kullanıyor	13	30,2
ÜSYE Öyküsü	Yok	28	65,1
	Var	15	34,9
İkamet	Kent	28	65,1
	Kırsal	15	34,9
Odyometri Tipi	Düz	13	30,2
	Alçak frekans	12	27,9

Kayıp Derecesi	Yüksek frekans	9	20,9
	Total	9	20,9
	Hafif	17	39,5
	Orta	11	25,6
	Ağır	6	14,0
	Çok ağır	9	20,9

Çalışmanın hasta grubunda 17'si (%39,5) kadın, 26'sı (%60,5) erkek olmak üzere toplam 43 kişi bulunmaktaydı.

Hasta grubunda 16 (%37,2) kişi sigara kullanırken 27 (%62,8) kişi ise kullanmıyordu. Alkol ürünün kullanan 7(%16,3) kişi vardı.

Kronik hastalığı olmayanlar 29 (67,4) kişiydi. Hastalardan 1 kişi koroner anjiyografi geçirmişti. Astım tanılı olan 1 kişi vardı. Bunların dışında hipotiroidi, enflamatuar polinöropati, periferik arter hastalığı, ülseratif kolit ve romatoid artrit de birer kişide mevcuttu. Bir hasta mesane kanseri nedeniyle operasyon geçirmişti. Hasta grubundan 2 kişi diyabetes mellitus tanısı ile tedavi almaktaydı. Dört hastada hipertansiyon vardı. 3 kişi hiperlipidemi hastasıydı. Hasta grubunda kronik hastalıklara bağlı oral olarak kullanılan ilaçlar: metformin, vildagliptin, gliklazid, perindopril, kandesartan, metoprolol, fenofibrat, atorvastatin, rosuvastatin, levotiroksin, flavonoid, prednizolon, hidroksiklorokin, klopidoğrel. İnhaler tedavi olarak 1 hasta beklometazon ve formoterol kombinasyonu almaktaydı. Hiç ilaç kullanmayanlar hasta grubunda 30 (%69,8) kişiydi.

Hastaların son 1 ay içerisinde geçirdikleri üst solunumu yolu enfeksiyonları sorgulandığında 15 (%34,9) kişinin öksürük, burun akıntısı, hapşuruk, boğaz ağrısı, kas eklem ağrısı şikayetiyle tedavi aldığı saptandı.

Hastaların ikamet ettiği yerin ani işitme kaybı açısından anlamlı olup olmadığı araştırıldı. Böylece kent merkezinde yaşayan hasta sayısı 28(%65,1) bulunurken kırsal kesimde ikamet eden hasta sayısının 15 (%34,9) olduğu bulundu.

Hastaların tanı aldıkları odyometri tetkikindeki işitme kaybının tipi 4 sınıfa ayrıldı. Alçak frekansları tutan tipte 12 (%27,9) kişi mevcuttu. Yüksek frekansların etkilendiği tipte ise sayı 9'du (%20,9). Odyometride düz tipte kaybı olan hasta sayısı 13(%30,2) iken total kayıp yaşayanlar 9(%20,9) kişi olarak bulundu.

Hastaların işitme kaybı derecesi hafif, orta, ağır ve çok ağır olarak kategorize edildi. Hafif kayıp yaşayan hastalar 17(39,5), orta kaybı olanlar 11(25,6), ağır kaybı hastalar 6(14), çok ağır kaybı olan hastalar ise 9(20,9) kişi olarak tespit edildi.

Tablo 4 : Hasta grubunun yaş ve şikayet başlangıcı süresi

	Mean±Sd	Min-Max (Median)
Yaş (yıl)	50,02±14,89	16-75 (54)
Şikâyet Başlangıcı (gün)	6,93±5,93	1-30 (6)

Hasta grubundaki kişilerin yaş ortalamaları 50,02. En yaşlı hasta 75 yaşında iken en genç hasta ise 16 yaşındaydı.

Hastaların şikayetlerinin başlangıcından ortalama 6,93 gün sonra hastaneye başvurdukları tespit edildi.

Tablo 5: Hastaların yaş aralıklarına göre dağılımı

	n	%
16-20 yaş	2	4,6

21-30 yaş	2	4,6
31-40 yaş	11	25,5
41-50 yaş	4	9,3
51-60 yaş	11	25,5
61-70 yaş	12	27,9
70-∞	1	2,3

Çalışmaya katılan en küçük yaşlı hasta 16 iken en ileri yaşlı hasta 75 yaşında idi. Ortalama yaş 50 olarak bulundu. Çalışmada ani işitme kaybı daha çok 4., 6. Ve 7. dekatlarda görülmüştür.

Tablo 6: Etkilenen kulak tarafı

	n	%
Sağ kulak	25	58,1
Sol kulak	17	39,5
Bilateral	1	2,3

Hastalığın hangi kulağı daha çok etkilediğine bakıldığında ise 43 hastanın 25'inin (%58,1) sağ kulağı, 17'sinin (%39,5) sol kulağı etkilenmişti. 1 (%2,3) hastada ise her iki kulakta tutulum mevcuttu.

Hastalardan kulak operasyonu geçiren kimse yoktu. Bu nedenle ani işitme kaybının kulak ameliyatı öyküsünden etkilenip etkilenmediği sonucuna ulaşılamadı.

Ani işitme kaybını ilk kez geçiren hastalar 42 (97,7) iken nüks olarak tekrar ani işitme kaybı yaşayan 1 kişi mevcut bulundu. Nüks olan 1 hastanın 2 yıl önce de aynı tarafta ani işitme kaybı şikayeti ile tedavi aldığı ve düzelme meydana geldiği öğrenildi. Bu hastanın daha önce çekilen temporal kemik MR görüntüleme sonucu da normal olarak görüldü.

Çalışmada hasta grubundaki ölçülen fetuin-A değeri Mean±Sd 292,55±64,48 , Min-Max (Median) 126,46-411,17 (282,55) olarak bulundu.

Tablo 7: Hasta grubunda; demografik özelliklere göre fetuin-A (ug/ml) değerinin karşılaştırılması

		<i>Fetuin A (ug/ml)</i>		<i>p</i>
		Mean±Sd	Min-Max (Median)	
<i>Cinsiyet</i>	<i>Erkek</i>	299,45±58,59	190,21-391,73 (305,47)	^c 0,464
	<i>Kadın</i>	282,02±73,20	126,71-411,17 (279,87)	
<i>Sigara</i>	<i>Var</i>	306,12±57,25	190,21-411,17 (314,94)	^c 0,315
	<i>Yok</i>	284,52±68,17	126,71-391,73 (277,18)	
<i>Alkol</i>	<i>Var</i>	285,57±70,11	190,21-372,39 (282,55)	^c 0,805
	<i>Yok</i>	293,92±64,31	126,71-411,17 (289,29)	
<i>Kronik Hastalık</i>	<i>Yok</i>	293,80±60,93	190,21-411,17 (282,55)	^c 0,907
	<i>Var</i>	289,99±73,67	126,71-391,73 (300,12)	
<i>İlaç kullanımı</i>	<i>Kullanmıyor</i>	296,33±61,45	190,21-411,17 (290,63)	^c 0,761
	<i>Kullanıyor</i>	283,86±72,88	126,71-391,73 (279,87)	
<i>Üsye Öyküsü</i>	<i>Yok</i>	308,49±57,72	190,21-391,73 (319,02)	^c 0,025*

	Var	262,83±67,80	126,71-411,17 (263,81)	
İkamet	Kent	294,87±61,68	190,21-411,17 (278,53)	^c 0,949
	Kırsal	288,25±71,46	126,71-391,73 (304,11)	
Odyometri Tipi	Alçak Frekans	302,84±59,92	200,58-391,73 (319,05)	^d 0,403
	Düz	265,55±63,64	126,71-391,73 (269,15)	
	Total	299,60±64,30	197,98-411,17 (312,23)	
	Yüksek Frekans	310,83±70,07	190,21-391,73 (317,66)	
Kayıp Derecesi	Ağır	289,10±44,35	221,47-344,92 (301,41)	^d 0,409
	Çok Ağır	294,51±64,98	197,98-411,17 (277,18)	
	Hafif	309,77±61,05	190,21-391,73 (333,99)	
	Orta	266,25±76,59	126,71-391,73 (269,15)	
^c Mann Wihtney U Testi		^d Kruskall Wallis Testi		*p<0,05

Bu tablodan da anlaşılabacağı üzere hasta grubundaki demografik verilerin serumdaki fetuin-A düzeyine etkileri araştırılmıştır.

Cinsiyet dağılımının fetuin-A düzeyine etkisi görülmemiştir. p değeri 0,464 bulunmuştur.

Hastaların sigara ve alkol alışkanlığının olması fetuin-A miktarına katkısı yoktur. Sigara için p değeri 0,315, alkol kullanımı için p değeri 0,805 bulunmuştur.

Kronik hastalığı olan ani işitme kaybı geçiren kişilerde p değeri 0,907 olarak bulunmuştur ve bu anlamlı değildir.

Aynı şekilde kronik ilaç kullanımının da fetuin-A değerine etkisi yoktur. p değeri 0,761

Son 1 ay içerisinde üst solunun yolu enfeksiyonu bulgusu olan ve bunun için tedavi alan kişilerde p değeri 0,025 olarak bulunmuştur. Böylece ÜSYE'nin ani işitme kaybı olan kişilerdeki serum fetuin-A düzeyi üzerine etkisi olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Hastanın yaşadığı çevrenin kent ya da kırsal olması ani işitme kaybını etkilememektedir. p değeri 0,949 olarak bulunmuştur.

İşitme kaybı olan hastaların odyometri tutulumlarının alçak frekans, yüksek frekans, düz ya da total olması da serumdaki fetuin-A düzeyini değiştirmemektedir. Çünkü p değeri 0,403 olarak bulunmuştur.

İlk başlarda hastanın işitme kaybının derecesinin fetuin-A düzeyine etkisi olduğu düşünülse de hafif, orta, ağır ya da çok ağır düzeydeki kayıpların fetuin-A'nın serum konsantrasyonunu değiştirmedığı görülmüştür. p değeri 0,409 olarak bulunmuştur. Böylece bu kanıdan uzaklaşmıştır.

Tablo 8: Hasta grubunda; fetuin-A ölçümü ile yaş ve şikâyet başlangıcı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	<i>Fetuin A (ug/ml)</i>	
	r	p
Yaş (yıl)	-0,104	0,509
Şikâyet Başlangıcı (gün)	-0,157	0,313

r=Pearson Correlation

Çalışmada hastanın yaşının serumdaki fetuin-A düzeyine etkisi araştırılmış olup genç ya da ileri yaş hastalarda bu değer etkilenmediği görülmüştür. (p=0,509)

Ayrıca serumdaki fetuin-A düzeyinin hastanın şikâyet başlangıcı ile tanı konulması arasındaki süreden etkilenmesi araştırılmıştır. Ancak bu tablodan da anlaşılmıştır ki fetuin-A

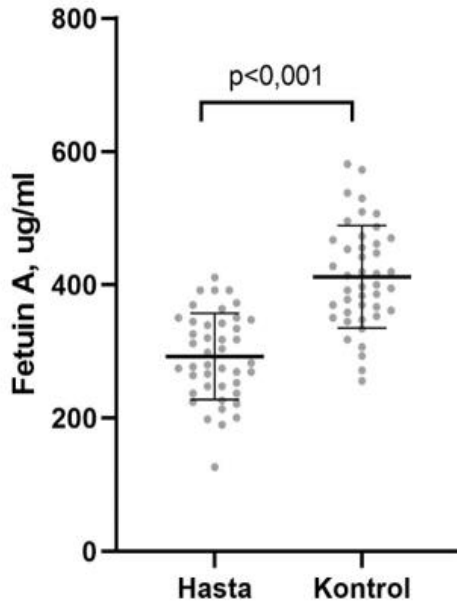
düzeyi hastalığın süresinden etkilenmemektedir, hastalardaki p değeri anlamlı olarak bulunmamıştır. (p=0,313)

Tablo 9: Hasta ve kontrol grubuna göre fetuin-A (ug/ml) değerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Hasta Grubu		^a p
	Mean±Sd	Min-Max (Median)	Mean±Sd	Min-Max (Median)	
Fetuin A (Ug/ML)	412,10±76,95	255,82-581,11 (400,1)	292,56±64,49	126,71-411,17 (282,6)	0,001**

^aIndependent Sample T Testi **p<0,01

Son olarak çalışmada hasta grubunun fetuin-A değeri ortalama 292,56 ug/ml, kontrol grubunun fetuin-A değeri ise ortalama 412,1 ug/ml bulundu. Hasta grubunun fetuin-A değerinin kontrol grubundan düşük bulunması çalışma için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p=0,001)



Şekil 3: Hasta ve kontrol grubunun fetuin-A değerlerinin dağılımı

Bu şekilden de anlaşılacağı üzere kontrol grubunun fetuin-A değeri hasta grubuna göre daha yüksek bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda ani işitme kaybı tanısı alan hastalarda serum fetuin-A düzeyi incelendi. Hasta grubunda ve kontrol grubunda 43'er kişi vardı. Hasta grubuna son 1 ay içerisinde AİK gelişmiş hastalar dahil edildi. Kontrol grubunda ise sağlıklı ve gönüllü, işitme kaybı bulunmayan kişiler dahil oldu. Amacımız hem AİK etiyolojisine ışık tutabilmek hem de fetuin-A'nın AİK üzerine etkisi olup olmadığını araştırmaktı. Çalışmanın sonucunda serum fetuin-A düzeyi AİK olan hastalarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu.

Ani işitme kaybı, Amerikan Otolaringoloji - Baş ve Boyun Cerrahisi Akademisine göre, 72 saat içinde art arda üç frekansta meydana gelen en az 30 dB' lik işitme kaybı olarak tanımlanır (Stachler et al., 2012b).

Tüm sensörinöral işitme kayıplarının %1'inden AİK sorumludur (Koyuncu, 2013).

Hastalığın insidansı erişkinlerde 5-20/100.000 iken çocuklarda ise 1/10.000'dir (Koyuncu, 2013). Dünya genelinde yıllık bildirilen yeni vaka sayısı ortalama 1500'dür

(Chandrasekhar, 2003). Kliniğimize 6 ay içerisinde 43 hasta AİK nedeniyle başvurdu. Hastalar onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

Hastanın yaşı ani işitme kaybındaki prognostik faktörlerden birisidir. 7500 ani işitme kayıplı hastanın katıldığı bir çalışmada en sık görülen yaş aralığının 43-53 yaş arasında olduğu bulunmuştur (Rauch, 2004). Birçok çalışmada ani işitme kaybı için 60 yaş üstünün kötü prognostik faktörlerinden biri olduğu gösterilmiştir (Kuhn et al., 2011). Bazı çalışmalar erişkin hastalar için kötü prognoz sınırını 40 yaş üstünü almıştır (Wilson et al., 1980, Mattox and Lyles, 1989).

Yaşlanmayla beraber hipertansiyon, DM gibi vasküler etkileri olan hastalıkların görülme sıklığındaki artış prognozu kötüleştiriyor olabilir. Ayrıca yaşa bağlı olan presbiakuzi de işitme kaybını kötüleştirmekte ve tedaviye yanıtı azaltmaktadır. Bunun yanında yaştan 15'ten küçük olması da çalışmalara göre kötü prognostik faktördür (Byl, 1984). Hastalığın genç yaş grubunda görülmesinin kötü prognostik faktör olması anatomik varyasyon gibi düzeltilmeyecek nedenlere bağlanmıştır. Çalışmamızda 60 yaş üzerinde 13 hasta mevcuttu. 15 yaş altı hasta ise yoktu. Hastalığın en çok görüldüğü aralık 23 hastayla 51-70 yaş aralığıydı, en az hasta ise 70 yaş sonrasında karşımıza çıktı. En ileri yaş 75'di. Hasta grubunun yaş ortalaması 50 bulundu. Kontrol grubumuzda yer alan sağlıklı yetişkinlerde ise yaş ortalaması 37 olarak bulundu. En küçük yaş 17 iken en ileri yaş 71 idi. Sağlıklı gönüllülerin yer aldığı kontrol grubunun yaş ortalamasının 37 olması çalışmamızın kısıtlılığını göstermektedir. Çalışmamıza göre AİK olan hasta grubunda yaş ile insidans arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($p=0,509$)

Literatürde ani işitme kaybının kadın ve erkeklerde eşit olduğunu gösteren yayınlar mevcut (Byl, 1984). Bizim çalışmamıza katılan kadın hasta sayısı 17, erkek hasta sayısı 26 idi. Erkek/kadın oranı 1,52 idi. Bu bulduğumuz oran literatürden farklıdır. Bu oranın nedeni bölgesel farklılıklar, sosyoekonomik faktörler ya da hastaneye başvurma etkilerinden

kaynaklanmış olabilir. Bazı kaynaklar erkek cinsiyetin iyi prognoz olduğunu söylese de (Koç, 2013) bazı kaynaklar da cinsiyetin prognoza katkısı olmadığını belirtmiştir (Kuhn et al., 2011). Çalışmamızdaki hasta grubundaki kadınların serum fetuin-A miktarı 282 ug/ml, erkeklerde bu miktar 299 ug/ml olarak bulundu. p değeri ise 0,464 olduğu için cinsiyet farklılığı anlamlı bulunmadı.

İlk kez 1860 senesinde Everberg tarafından tanımlanan AİK'nin yıllar içinde gidişatını etkileyen pek çok faktör bulunmuştur. Yapılan çalışmalar sonuna göre hastanın yaşı, tanı aldığındaki işitme kaybının şiddeti, odyometrik değerleri, eşlik eden sistemik kronik hastalıklar (diabet, hipertansiyon vb), tedaviye başlama süresi, vertigo ve tinnitus gibi faktörlerin eşlik etmesi prognozu etkilemektedir (Stachler et al., 2012a, Haynes et al., 2007a).

Sigara etiyolojide suçlansa da AİK etiyolojisindeki rolü tartışmalıdır. Bazı çalışmalar, sigaranın doğrudan ya da dolaylı olarak kohleaya üzerine zararlı olduğunu göstermektedir. Bu olumsuz etkiyle ilgili çeşitli görüşler vardır. Birinci iddia, ortaya çıkardığı toksik maddelerin doğrudan işitme üzerine ototoksik olduğu; bir diğeri ise koroner arter hastalığının seyrinde de olduğu gibi sigaranın ateroskleroza tetiklediği ve işitme üzerine dolaylı olarak olumsuz etki gösterdiğidir (Rajati et al., 2016, Umesawa et al., 2017). Bizim vardığımız sonuçlara göre hasta grubunda 16 (%37,2) kişi sigara kullanırken kontrol grubunda bu sayı ise 12 (%27,9) bulundu. Hasta grubunda sigara kullanımının serumdaki fetuin-A seviyesine etkisine baktığımızda sigara kullanan hastalarda fetuin-A değeri 306 ug/ml, sigara tiryakisi olmayan hastalarda ise bu değer 284 ug/ml olarak bulundu. p değeri 0,315 olduğu için anlamlı olarak farklı bulunmadı. Çalışmamızdaki alkol kullanımına baktığımızda ise aktif alkol kullanımı olan hasta grubunda 7 (%16,3) kişi, kontrol grubunda 6 (%14) kişi vardı. Alkol kullanımının AİK olan hasta grubundaki serum fetuin-A düzeyine etkisi ise anlamlı bulunmadı (p=0,805)

Çalışmamızda DM, hasta grubunda 4 kişide mevcuttu. Görülme sıklığı %9,3 olarak bulundu. Diyabet AİK prognozunu olumsuz etkiler. Bunu hiperglisemiye sekonder gelişen

mikrovasküler hasara bağlayan araştırmalar vardır (Ohinata et al., 1994, Pruszewicz et al., 1983).

Hastalığın etkilenen kulak tarafına göre dağılımına bakarsak 25(%58,1) kişide sağ, 17(%39,5) kişide sol kulak ve 1(%2,3) kişi de ise bilateral tutulum gördük. Tutulan tarafa göre p değeri anlamlı olarak bulunmadı. 2014 tarihinde 300 bilateral AİK hastasının araştırıldığı çalışmaya göre iki taraflı tutulum olması işitme kaybı seviyesinin daha kötü olduğunu göstermektedir. Çalışmada bilateral tutulumun kötü prognoza katkısı sistemik hastalıklarla birlikte olma olasılığının yüksekliğine bağlanmıştır (Sara et al., 2014).

Ayrıca çalışmamızda ilk kez AİK geçiren hasta sayısı 42 bulunmuşken 1 kişi tekrarlayan AİK ile başvurmuştu.

AİK'nin kişinin yaşadığı ortamdan ve çevresel etkenlerden etkilenme durumuna bakıldığında hasta grupta kentte ikamet eden hasta sayısı 28 (%65) , kırsal kesimde yaşayan hasta sayısı 15 (%34,9). Hastalardaki fetuin-A değerleri yaşam alanından etkilenmemiş görüldü. (p=0,949)

Çalışmaya katılan hasta grubunda daha önce kulak operasyonu geçirmiş kimse yoktu.

Yayınlarda ani işitme kaybında en önemli prognostik faktör tedaviye başlanma süresidir. Tedavi ile işitmenin düzelme oranları ilk günlerde başvuran hastalarda %87, 2. haftada başvuran hastalarda %52, 3 aydan sonra başvuranlarda ise %10 olarak bulunmuştur. Ancak bu ilişkinin tedaviye başlama süresi ile ilgili olmadığı hastalığın seyrine göre ve spontan remisyona girmesi ile ilgili olduğu düşünülmektedir (Mattox and Lyles, 1989). Literatüre göre hastalardaki tedavisiz kendiliğinden düzelme oranları %32-70 arasında değişmektedir. Alçak frekansların etkilendiği AİK olgularında spontan düzelme sıklığının %80'lerde olduğu bilinmektedir (Mattox and Simmons, 1977, Kuhn et al., 2011). Bizim çalışmamızda ilk 7 gün içerisinde hastaneye başvuran hasta sayısı 32, 8-14 gün arasında

başvuran hasta sayısı 6, 14 gün ile 1 ay arasında başvuran kişi sayısı ise 5 olarak bulundu. Çalışmamızda hastaların ortalama 6,9 gün sonra hastaneye başvurduğunu gördük. Hastaların şikayet başlangıcı ile serumdaki fetuin-A değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Yani çalışmamıza göre fetuin-A seviyesi AİK süresinden etkilenmemektedir. (P=0,313)

Çalışmamızda işitme kaybı olan hastalar başvuru anındaki saf ses ortalamalarına göre 20-39 dB arası: hafif , 40-69 dB arası : orta, 70-89 dB arası : ağır ve 90dB ve üstü: çok ağır olmak üzere gruplandırıldılar. Buna göre hafif kaybı olan 17, orta kaybı olan 11, ağır işitme kaybı yaşayan 6 ve çok ağır işitme kaybı olan hasta sayısı ise 9 olarak bulundu. Kaybı hafif olan hasta grubunun fetuin-A ortalaması 309 ug/ml , orta olan grubun 266 ug/ml, ağır olan grubun 289 ug/ml ve çok ağır işitme kaybı olan hastaların ortalaması 294 ug/ml olarak bulundu. İstatistiksel olarak fetuin-A değerlerinin değişimi anlamlı değildi. (p=0,409) Bu sonuçlara göre serumdaki fetuin-A değerinin işitme kaybının şiddetinden etkilenmediği sonucuna vardık.

Literatürdeki çalışmalarda kaybın derecesinin artması kötü prognozu işaret etmektedir (Kuhn et al., 2011, Koç, 2013). Kaybın total olması kokleada ve koklear sinirde hasarın daha ağır olduğunu gösterebilir. Kaybın hafif olması ise kokleanın ve koklear sinirin az da olsa işlev gördüğünü düşündürür. Kokleadaki ve sinirdeki hasarın hafif olması iyileşme olasılığının ağır hasara göre daha yüksek olmasını düşündürür.

Ani işitme kaybında tedavi çoğunlukla ampirik olarak verilmektedir. Çünkü her zaman altta yatan neden bulunamamaktadır ve tedavinin etkinliği kesin olarak bilinmemektedir. Tedavide dolaşım bozukluğu ve inflamasyonu baskılamak amacıyla kortikosteroidler; vazodilatasyon amacıyla histamin, papaverin, prostaglandin E1 gibi ilaçlar; karbojen inhalasyonu; dekstran gibi viskozite azaltan ilaçlar; antiviral ajanlar; hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi; vitamin olarak A ve E vitamini; stellat ganglion blokajı; cerrahi tedavi ya da destek amacıyla koenzim Q 10 ve magnezyum kullanılabilir. Ani işitme kaybı tedavi

seçeneklerinde birçok farklı protokol önerilmiş olsa da en iyi tedavi sistemik ya da intratimpanik olarak verilen steroidlerdir (Stachler et al., 2012a). Bunların yanına diğerk ajanlar da ilave edilebilir. Kliniğimize benzer şekilde sistemik olarak ve intratimpanik steroid, dextran, antiviral asiklovir, multivitamin tedavisi (E vitamini gibi) ve hiperbarik oksijen tedavisi vermekteyiz.

Ani işitme kaybı hastalarının %80'inde bir neden bulunamamıştır ve bu nedenle idiyopatik olarak adlandırılır (Byl, 1984). Etiyolojide viral enfeksiyonlar, vasküler nedenler, ototoksik ilaçlar , immunolojik hadiseler, nörolojik ve metabolik bozukluklar, genetik faktörler, geçirilmiş travma öyküsü ve operasyon geçirmek gibi bir çok neden düşünülmektedir (Dere, 2013).

Etiyolojide; labirente ait damarsal bozukluklar, viral ajanlar, intrakoklear membran rüptürleri ve iç kulağın immün rahatsızlıkları olarak 4 patofizyolojik mekanizmadan bahsedilebilir. Bu 4 patofizyolojik mekanizma AİK'de meydana gelen semptomlardan birini açıklayabilir, fakat hiçbiri tek başına bütün semptomları açıklamaya yeterli olamaz (Koyuncu, 2013).

Etiyopatogenezdaki en önemli nedenlerden biri vasküler mekanizmalardır. Kokleanın beslenmesi end arter tarafından sağlandığı için vasküler olaylara karşı oldukça sensitiftir. Bu nedenle ani işitme kaybı etiyolojisi araştırılırken kan akımını azaltan ateroskleroz, hipotansiyon, vazospazm, hiperviskozite, trombofili ve paradoksal emboli gibi mekanizmaların üzerinde durulmuştur. Yalnız damar tıkanıklığının bu hastalığa neden olduğuna dair delil yoktur (Yavuz et al., 2005, Schreiber et al., 2010).

Ani işitme kaybının kliniği amaurosis fugax, MI, SVO, gibi vasküler hastalıklarla benzerdir (Kuhn et al., 2011). Bazı araştırmalar hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara içilmesi gibi vasküler risk faktörlerinin ani işitme kaybı için de risk teşkil ettiğini göstermektedir. AİK

hastalarına aynı zamanda %35 -40 oranlarında hiperlipideminin de eşlik ettiği gösterilmiştir (Aimoni et al., 2010).

Atheroskleroz riski oluşturduğu bilinen faktörler hipertansiyon, DM ve sigara tiryakiliğidir. AİK hastalarındaki etyolojik faktörlerin araştırıldığı 2012’de yapılan bir metaanalizde 52 araştırma incelenmiştir. Sigara ve alkol kullanım öyküsünün hastalık riskini arttırdığı bulunurken, hipertansiyon ve DM için anlamlı ilişki görülmemiştir (Lin et al., 2012). Bizim çalışmamızda ise sigara ve alkol kullanan kişilerde AİK görülme sıklığı kullanmayan kişilere göre anlamlı olarak farklı bulunmamıştır. Çalışmamıza katılan AİK olan hastaların 4’ünde DM ve 3’ünde HT bulunmaktaydı. Ancak bu kronik hastalıkların çalışmamızda AİK etyolojisinde rolü olduğu gösterilememiştir.,

Lee ve ark. akut iskemik olaylar ile AİK arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Bu çalışmada ani işitme kaybı olan 12 hastada 1 günle 2 ay süresinde akut serebral iskemik olay meydana geldiğini tespit etmişlerdir (Lee et al., 2002). Huang ve ark.(Huang et al., 1993) ve Sauveget ve ark. da SVO ile ani işitme kaybı arasındaki ilişki hakkında çalışma yapmışlar ve çalışmanın sonucunda ilk semptomu ani işitme kaybı olan SVO geçiren hastaların insidanslarının sıra ile %1,2 ve %1,4 olduğunu bulmuşlardır (Sauvaget et al., 2004). Huang ve ark. yaptığı çalışmada iki taraflı ani işitme kaybı olan 7 hastada vertebrobaziler hastalık tespit etmişler. Bu hastaların nörolojik semptomları işitme kaybı geliştikten 2-7 gün sonra görülmüştür. Bir başka araştırmada ise Lee ve ark. 12 ani işitme kaybı hastasında anterior inferior serebellar arter (AICA) infarktı tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada vertigo ve işitme kaybının 2 ay içinde gelişme ihtimali olan SVO’nun prodromal belirtileri olabileceğini bulmuşlardır. (Lee and Cho, 2003). Lin ve ark. işitme kaybı yaşayan hastalardaki 5 yıl içinde görülebilecek SVO riskinin kontrol grubuna göre 1,6 kat daha yüksek olduğunu görmüşlerdir. Bu hastalarda görülen SVO’ nun ise %50’si ilk 2 sene içinde meydana gelmiştir (Lin et al., 2008).

Tagaya ve ark. manyetik rezonans çekimlerinde, AİK hastalarının etkilenen kulağında IV gadolinyum verildikten sonra 4. saatte yüksek sinyaller görmüşler ve bunun nedeninin minör hemoraji ya da bozulmuş kan-labirentin bariyeri olduğunu düşünmüşlerdir (Tagaya et al., 2010). Ancak literatürde bununla ilgili yayın sayısı çok azdır. Fakat vasküler teoriyi doğru bulmayan veya diğer teorilerinin doğru olduğunu düşündüren çalışmalar da bulunmaktadır.

Atherotrombotik olayların AİK geçiren yaşlı hastalarda görülmesinin yanında genç AİK hastalarında da görülmesi vasküler teoriyi desteklememektedir. AICA'in uç dalı labirentin arterdir. Labirentin arter hem koklear hem de vestibüler bölgeyi kanlandırır. AİK'de trombotik oklüzyonun hem vestibuler hem de koklear patolojilere neden olması beklenirken ani işitme kaybına vertigonun eşlik etmesine daha az rastlanır (Baloh, 2001).

Koklear kan akımının durdurulduğu deneysel bir çalışmada kan akımı azaldıktan bir saat sonra irreversible işitme kaybı meydana gelmiştir (Perlman et al., 1959).

AİK kliniğinde etiyolojiden virüslerin sorumlu olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. İlk olarak 1954 yılında kızamık virüsünün etken olduğu histopatolojik olarak bulunmuştur. Kızamık virüsünün tektoriyal membran, stria vaskularis ve korti organında tahribata yol açtığı bulunmuştur (Lindsay and Hemenway, 1954). 1957 senesine Van Dichhoeck ve ark. yaptığı çalışmada 100 ani işitme kaybı yaşayan hastanın 40'ında viral üst solunum yolu enfeksiyonu saptanmıştır. MR görüntülerinde hastaların iç kulağında aktif inflamatuvar sürece dair bulgular saptanmıştır (Seltzer and Mark, 1991).

Viral enfeksiyonun neden olduğu enflamasyona bağlı kapiller ödem ya da hiperkoagülabilite damarlarda obstrüksiyon yapabilir. Böylece virüslere bağlı olarak ya da damarsal patolojilere bağlı olarak kokleada iskemi gelişebilir ve bu mekanizma ani işitme kaybında ortak yol olabilir (Chau et al., 2010).

Bizim çalışmamızda ise AİK yaşayan hastaların 15'i (%34,9) son 30 gün içerisinde üst solunum yolu enfeksiyonu yaşamış ve buna yönelik tedavi almıştır. Hasta grubunda üsye geçiren hastaların serum fetuin-A seviyesi 262 ug/ml, üsye geçirmeyenlerde ise bu değer 308 ug/ml olarak bulunmuş ve p değeri anlamlı olarak bulunmuştur.

Literatürde KBY, DM, MI, hipertansiyon ve erektil disfonksiyon gibi hastalıklarla birlikte ani işitme kaybında da ortak etiyolojinin vasküler yetmezlik olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Linthicum et al., 2013). AİK'nin kardiyovasküler risk faktörleriyle aynı olduğunu gösteren başka metaanalizler de mevcuttur (Sato and Kawagishi, 2014). AİK etiyolojisinde vasküler nedenleri düşünmemizdeki en önemli neden aterosklerozdur.

Koklea damarlarındaki ateroskleroz ve bunun sonucunda trombüs meydana gelmesi işitme kaybına neden olabilir. Ateroskleroz riski yaratan yaş, cinsiyet, kan basıncı, kilo artışı, hiperlipidemi ve sigara gibi faktörlerin ani işitme kaybına da neden olduğu gösterilmiştir (Sato and Kawagishi, 2014, Rajati et al., 2016, Mosnier et al., 2011).

Çalışmamızda AİK ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi belirlemek için serum fetuin-A düzeylerine bakılmıştır.

Fetuin kelimesinin kökeni fetus kelimesinden gelmektedir. Fetuin insanlarda bulunduğu gibi sürüngen, kuş ve keselilerde de bulunur. Esas üretim yeri karaciğerin parankimal hücreleridir. Ayrıca böbrekler, dil, koroid pleksus ve plasentadan da salınan bir serum proteindir (Brown et al., 1992, Srinivas et al., 1993, Denecke et al., 2003).

İnflamatuar olaylarda fetuin-A'nın etkisi ve düzeyi ile ilgili araştırmalar yapılmıştır ve bu çalışmalarda değişik sonuçlar elde edilmiştir. Lebreton ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu proteinin albümin gibi bir negatif akut faz reaktanı olduğu bulunmuştur (Lebreton et al., 1979). Fetuin-A'nın proinflammatuar sitokinleri artırdığı düşünülmüştür. Ayrıca negatif akut

faz reaktanı olarak işlev yaptığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Böylece fetuin-A dual özellikte bir biyobelirteç olarak düşünülebilir.

Fetuin-A'nın ateroskleroz ile bağlantısı olduğunu gösteren araştırmalar mevcuttur (Fisher et al., 2009). Merx ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, fetuin-A'nın arter duvarında hidroksiapatit kristallerinin birikmesine engel olduğu ve bu nedenle serumdaki fetuin-A seviyesinin yüksek olmasının, ateroskleroz gelişimi ve damar hastalıkları için koruyucu olduğunu bulmuşlardır (Merx et al., 2005).

Westenfeld ve ark. yaptığı çalışmada, fetuin-A düzeyi ile koroner damar kalsifikasyonu arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca bu çalışmada sağlıklı bireylerde de fetuin-A düzeyleri ile periferik damarlardaki kalsifikasyon ilişkisinin anlamlı olduğu düşünülmüştür. Çalışmanın sonucunda, DM ve ateroskleroz gibi vasküler kalsifikasyon riski yüksek olan durumlarda; karaciğerdeki fetuin-A sentezinin arttığı görülmüştür (Westenfeld et al., 2007, Ketteler et al., 2003a).

315 adet tip 2 DM ve kalp damar hastalığı riski yüksek olan kişide yapılan araştırmada yüksek serum fetuin-A düzeyleri ile artmış karotis intima media kalınlığı arasında ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Çalışma sonucuna göre de fetuin-A'nın, tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan kişilerde ateroskleroza neden olduğu gösterilmiştir (Rittig et al., 2009).

Mori ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya 141 (44 erkek ve 97 kadın) sağlıklı birey dahil olmuştur ve bu çalışmanın sonucunda serum fetuin-A seviyesinin aterojenik etkenlerden bağımsız karotis damar sertleşmesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Mori et al., 2007).

Fiore ve arkadaşları fetuin-A seviyesi ile arter duvarındaki intima-media kalınlığını araştırmışlardır. Bu çalışmaya aterosklerotik damar hastalığı bulunan 90 hasta ile 80 sağlıklı gönüllü birey dahil olmuştur. Buna göre ateroskleroz damar duvarının morfolojisini

değiştirmiş ve intima-media kalınlığı ile fetuin-A seviyeleri arasında anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur (Fiore et al., 2007).

Bunların yanı sıra kandaki fetuin-A seviyesinin kardiyovasküler hastalıklardaki kalsifikasyonda rolü olduğuuna dair çeşitli çelişkili çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalardan biri de Mori ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır. Çalışmadaki 92 hastada Diyabetes Mellitus ve böbrek fonksiyon bozukluğu yoktur ancak koroner anjiyografi öyküsü vardır. Bu hastalarda koroner arter hastalığı ile serum fetuin-A düzeyleri arasında negatif korelasyon görülmüştür (Mori et al., 2010).

Mehrotra ve arkadaşları da fetuin-A düzeyi ile koroner arter kalsifikasyonu ilişkisini göstermek amacıyla kesitsel bir çalışma yapmış. Diyabet sonrası nefropati gelişen ancak hemodiyalize girmeyen 88 hasta çalışmaya dahil edilmiş. Sonuç olarak serum fetuin-A seviyeleri ile koroner arter kalsifikasyonu arasında pozitif doğrusal ilişki saptamışlardır. Çalışmayı yapanlar fetuin-A'nın insülin direnci meydana getirerek ateroskleroza neden olabileceğini bulmuşlardır (Mehrotra et al., 2005).

Fetuin-A'nın vücutta kalsifikasyonu inhibe etmesi dışında başka görevleri de vardır. Kanda proinflatuar sitokinler olan IL1, IL-6 ve TNF- α düzeyleri arttığında Fetuin-A düzeyi azalmaya başlar. Yani proinflatuvar sitokinler ile negatif korelasyon gösterir (Afsar et al., 2012).

Ketteler ve arkadaşları, kronik böbrek yetmezliği olan diyalize giren hastalarda fetuin-A seviyesinin düşük olduğunu ve inflamasyon belirteci olan CRP seviyesi ile negatif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (Ketteler et al., 2003a). Fetuin-A seviyeleri ile ilgili yapılan diğer çalışmalarda serum düzeyinin, pankreatit (Kuśnierz-Cabala et al., 2010), romatoid artrit (Sato et al., 2007), kronik böbrek yetmezliği (Metry et al., 2008) gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda %20-30 arasında azaldığı gösterilmiştir. Böyle hastalardaki Fetuin-

A düzeyinin inflamatuvar sitokinlerle zıt ilişkili olmadığı; ancak mortalite oranları ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (Metry et al., 2008, Sato et al., 2007). Bu bilgiler doğrultusunda Fetuin-A'nın negatif akut faz reaktanı olduğu düşünülmektedir (Lebreton et al., 1979).

Bizim çalışmamızın sonucuna göre fetuin-A düzeyleri AİK geçiren hasta grubunda 292 ug/ml, sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunda ise fetuin-A düzeyi 412 ug/ml olarak bulunmuştur. ($p=0,001$) Sonuç olarak vasküler teoriyi destekler şekilde AİK geçiren hastalarda serumdaki fetuin-A seviyesi düşer ve ateroskleroza yatkınlık meydana gelir. Böylece kokleanın kanlanması bozulmasına bağlı olarak AİK meydana gelebilir. Ayrıca hasta grubunda düşük fetuin-A seviyelerinin olması yine fetuin-A'nın negatif akut faz proteini olduğunu destekler niteliktedir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada amacımız ani işitme kaybına fetuin-A'nın etkilerini araştırmak ve yeni tedavi yöntemleri geliştirilmesine kapı açabilmektir. Bu amaçla ani işitme kaybı olan hastaların serumlarında fetuin-A düzeylerine baktık. Hasta grubunda fetuin-A düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğunu bulduk. Daha önce yapılan çalışmalarda yüksek fetuin-A düzeylerinin ateroskerozdan koruyucu olduğu ve fetuin-A'nın negatif akut faz reaktanı olduğu sonuçlarına ulaşılmıştı. Bu elde ettiğimiz sonuç da literatürle uyumlu olarak ani işitme kaybı etiyolojisinde vasküler patolojilerin önemli olduğunu düşündürdü.

Çalışmamıza katılan hasta grubunun yaş ortalaması ile kontrol grubunun yaş ortalamasının farklı olması ise bu çalışmayı kısıtlayan bir noktadır. Kontrol grubuna sağlıklı, gönüllü ve işitme kaybı olmayan kişiler dahil edildiği için ortaya bu yaş farkı çıkmıştır.

Sonuç olarak fetuin-A'nın bu sonuçlarının başka çalışmalarla desteklenmesine ve bununla ilgili daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

Anatomy-of-the-ear-listen-2-life-hearing-center-philadelphia. [Online]. Available:

<https://www.listen-2-life.com/how-hearing-works/> (ET: 03.03.2019) [Accessed].

Anatomy of the Cochlea Cartoon illustration of the cochlea Panel a split cochlea. [Online].

Available: [https://www.researchgate.net/figure/Anatomy-of-the-Cochlea-](https://www.researchgate.net/figure/Anatomy-of-the-Cochlea-Cartoonillustration-of-the-cochlea-Panel-a-A-split-cochlea_fig3_319038975)

[Cartoonillustration-of-the-cochlea-Panel-a-A-split-cochlea fig3_319038975](https://www.researchgate.net/figure/Anatomy-of-the-Cochlea-Cartoonillustration-of-the-cochlea-Panel-a-A-split-cochlea_fig3_319038975)

(ET:10.03.2019) [Accessed].

A, A. 2013. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. Güneş Kitapevi.

AFSAR, C. U., UZUN, H., YURDAKUL, S., MUDERRISOGLU, C., ERGÜNEY, M.,

DEMİR, B., ASLAN, A., ARAL, H. & OZYAZGAN, S. 2012. Association of serum fetuin-A levels with heart valve calcification and other biomarkers of inflammation among persons with acute coronary syndrome. *Clin Invest Med*, 35, E206-15.

- AHMADZAI, N., KILTY, S., CHENG, W., ESMAEILISARAJI, L., WOLFE, D., BONAPARTE, J. P., SCHRAMM, D., FITZPATRICK, E., LIN, V., SKIDMORE, B., MOHER, D. & HUTTON, B. 2019. A systematic review and network meta-analysis of existing pharmacologic therapies in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *PLoS One*, 14, e0221713.
- AHN, J. H., YOO, M. H., YOON, T. H. & CHUNG, J. W. 2008. Can intratympanic dexamethasone added to systemic steroids improve hearing outcome in patients with sudden deafness? *Laryngoscope*, 118, 279-82.
- AIMONI, C., BIANCHINI, C., BORIN, M., CIORBA, A., FELLIN, R., MARTINI, A., SCANELLI, G. & VOLPATO, S. 2010. Diabetes, cardiovascular risk factors and idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a case-control study. *Audiol Neurotol*, 15, 111-5.
- BALOGLU O, O. G., SARAC S 2007. İdiyopatik ani sensörinöral işitme kaybı tedavisi. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 26-32.
- BALOH, R. W. 2001. Harold Schuknecht and pathology of the ear. *Otol Neurotol*, 22, 113-22.
- BATMAN Ç, Ü. C., TUTKUN A VE ARK 1995. *Kliniğimizde Ani İşitme Kaybında Kombine Tedavi Yaklaşımımız. Türk Otorinolarenkoloji XXIII. Ulusal Kongresi Tutanaklar Kitabı.*
- BROWN, W. M., SAUNDERS, N. R., MØLLGÅRD, K. & DZIEGIELEWSKA, K. M. 1992. Fetuin--an old friend revisited. *Bioessays*, 14, 749-55.
- BYL, F. M., JR. 1984. Sudden hearing loss: eight years' experience and suggested prognostic table. *Laryngoscope*, 94, 647-61.
- CHANDRASEKHAR, S. S. 2001. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss: clinical and laboratory evaluation. *Otol Neurotol*, 22, 18-23.

- CHANDRASEKHAR, S. S. 2003. Updates on methods to treat sudden hearing loss. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 14, 288-292.
- CHANDRASEKHAR, S. S., TSAI DO, B. S., SCHWARTZ, S. R., BONTEMPO, L. J., FAUCETT, E. A., FINESTONE, S. A., HOLLINGSWORTH, D. B., KELLEY, D. M., KMUCHA, S. T., MOONIS, G., POLING, G. L., ROBERTS, J. K., STACHLER, R. J., ZEITLER, D. M., CORRIGAN, M. D., NNACHETA, L. C. & SATTERFIELD, L. 2019. Clinical Practice Guideline: Sudden Hearing Loss (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg*, 161, S1-s45.
- CHAU, J. K., LIN, J. R., ATASHBAND, S., IRVINE, R. A. & WESTERBERG, B. D. 2010. Systematic review of the evidence for the etiology of adult sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*, 120, 1011-21.
- CHEN, C. Y., HALPIN, C. & RAUCH, S. D. 2003. Oral steroid treatment of sudden sensorineural hearing loss: a ten year retrospective analysis. *Otol Neurotol*, 24, 728-33.
- CINAMON, U., BENDET, E. & KRONENBERG, J. 2001. Steroids, carbogen or placebo for sudden hearing loss: a prospective double-blind study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 258, 477-80.
- CONLIN, A. E. & PARNES, L. S. 2007. Treatment of sudden sensorineural hearing loss: I. A systematic review. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 133, 573-81.
- CUEVA, R. A. 2004a. Auditory brainstem response versus magnetic resonance imaging for the evaluation of asymmetric sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*, 114, 1686-92.
- CUEVA, R. A. 2004b. Auditory brainstem response versus magnetic resonance imaging for the evaluation of asymmetric sensorineural hearing loss. *The Laryngoscope*, 114, 1686-1692.
- ÇOLPAN, B. 2015. *İşitme Kayıplarının Etiyolojisi. Temel Odyoloji*, Ankara, Güneş Kitapevi.

- DABROWSKA, A. M., TARACH, J. S., WOJTYSIAK-DUMA, B. & DUMA, D. 2015. Fetuin-A (AHSG) and its usefulness in clinical practice. Review of the literature. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 159, 352-9.
- DAĞOĞLU MH, B. A., ERKAM U 1995. Ani İşitme Kaybında Yuvarlak Pencere Fistülünün Yeri,. *K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi*,.
- DENECKE, B., GRÄBER, S., SCHÄFER, C., HEISS, A., WÖLTJE, M. & JAHNEN-DECHENT, W. 2003. Tissue distribution and activity testing suggest a similar but not identical function of fetuin-B and fetuin-A. *Biochem J*, 376, 135-45.
- DERE, H., UYSAL SAYGI, G 2013. *Ani sensorinöral işitme kaybı. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi*, Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara,.
- DODGE, P. R., DAVIS, H., FEIGIN, R. D., HOLMES, S. J., KAPLAN, S. L., JUBELIRER, D. P., STECHENBERG, B. W. & HIRSH, S. K. 1984. Prospective evaluation of hearing impairment as a sequela of acute bacterial meningitis. *N Engl J Med*, 311, 869-74.
- E, B. 2013. *İşitme Fizyolojisi. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi*.
- FIORE, C. E., CELOTTA, G., POLITI, G. G., DI PINO, L., CASTELLI, Z., MANGIAFICO, R. A., SIGNORELLI, S. S. & PENNISI, P. 2007. Association of high alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin concentration in serum and intima-media thickness in patients with atherosclerotic vascular disease and low bone mass. *Atherosclerosis*, 195, 110-5.
- FISHER, E., STEFAN, N., SAAR, K., DROGAN, D., SCHULZE, M. B., FRITSCH, A., JOOST, H. G., HÄRING, H. U., HUBNER, N., BOEING, H. & WEIKERT, C. 2009. Association of AHSG gene polymorphisms with fetuin-A plasma levels and cardiovascular diseases in the EPIC-Potsdam study. *Circ Cardiovasc Genet*, 2, 607-13.

- FUJIMURA, T., SUZUKI, H., SHIOMORI, T., UDAKA, T. & MORI, T. 2007. Hyperbaric oxygen and steroid therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 264, 861-6.
- GIANOLI, G. J. & LI, J. C. 2001. Transtympanic steroids for treatment of sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 125, 142-6.
- HASHISAKI, G. 2011. *Ani Sensorinöral İşitme Kaybı. Baş & Boyun Cerrahisi–Otolarengoloji 4. Baskı. Cilt. 2.*, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.
- HAYNES, D. S., O'MALLEY, M., COHEN, S., WATFORD, K. & LABADIE, R. F. 2007a. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss after failure of systemic therapy. *Laryngoscope*, 117, 3-15.
- HAYNES, D. S., RUTKA, J., HAWKE, M. & ROLAND, P. S. 2007b. Ototoxicity of ototopical drops--an update. *Otolaryngol Clin North Am*, 40, 669-83, xi.
- HEISS, A., DUCHESNE, A., DENECKE, B., GRÖTZINGER, J., YAMAMOTO, K., RENNÉ, T. & JAHNEN-DECHENT, W. 2003. Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. *J Biol Chem*, 278, 13333-41.
- HEPKARŞI, S. 2020. Ani işitme kayıplı hastalarda vestibüler etkilenmenin değerlendirilmesi.
- HUANG, M. H., HUANG, C. C., RYU, S. J. & CHU, N. S. 1993. Sudden bilateral hearing impairment in vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke*, 24, 132-7.
- HUGHES, G. B., FREEDMAN, M. A., HABERKAMP, T. J. & GUAY, M. E. 1996. Sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am*, 29, 393-405.
- ICER, M. A. & YILDIRAN, H. 2020. Effects of nutritional status on serum fetuin-A level. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 60, 1938-1946.

- JAHNEN-DECHENT, W., SCHINKE, T., TRINDL, A., MÜLLER-ESTERL, W.,
SABLITZKY, F., KAISER, S. & BLESSING, M. 1997. Cloning and targeted deletion
of the mouse fetuin gene. *J Biol Chem*, 272, 31496-503.
- JERSMANN, H. P., DRANSFIELD, I. & HART, S. P. 2003. Fetuin/alpha2-HS glycoprotein
enhances phagocytosis of apoptotic cells and macropinocytosis by human
macrophages. *Clin Sci (Lond)*, 105, 273-8.
- KAKARLAPUDI, V., SAWYER, R. & STAECKER, H. 2003. The effect of diabetes on
sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol*, 24, 382-6.
- KAKEHATA, S., SASAKI, A., OJI, K., FUTAI, K., OTA, S., MAKINAE, K. &
SHINKAWA, H. 2006. Comparison of intratympanic and intravenous dexamethasone
treatment on sudden sensorineural hearing loss with diabetes. *Otol Neurotol*, 27, 604-
8.
- KALABAY, L., CSEH, K., JAKAB, L., POZSONYI, T., JAKAB, L., BENEDEK, S.,
FEKETE, S. & TELEGDY, L. 1992. [Diagnostic value of the determination of serum
alpha2-HS-glycoprotein]. *Orv Hetil*, 133, 1553-4; 1559-60.
- KARA, E., SÜRMEİLIOĞLU, O 2008. Ani işitme kaybında intratimpanik ve sistemik steroid
tedavisinin karşılaştırılması. *Uzmanlık tezi, Çukurova Üniv. Tıp Fak. Adana*.
- KETTELER, M., BONGARTZ, P., WESTENFELD, R., WILDBERGER, J. E., MAHNKEN,
A. H., BÖHM, R., METZGER, T., WANNER, C., JAHNEN-DECHENT, W. &
FLOEGE, J. 2003a. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum
with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet*,
361, 827-33.
- KETTELER, M., WANNER, C., METZGER, T., BONGARTZ, P., WESTENFELD, R.,
GLADZIWA, U., SCHURGERS, L. J., VERMEER, C., JAHNEN-DECHENT, W. &

- FLOEGE, J. 2003b. Deficiencies of calcium-regulatory proteins in dialysis patients: a novel concept of cardiovascular calcification in uremia. *Kidney Int Suppl*, S84-7.
- KILİÇ, R., ÜNLÜ, İ 2013. *Sensörinöral İşitme Kayıpları, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi*, Ankara, Güneş Kitapevi.
- KOÇ, C. 2013. *Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş boyun cerrahisi*. , ankara, Güneş Kitapevi.
- KOYUNCU, M. 2013. *Ani Sensörinöral İşitme Kayıpları. Otoloji ve Nöro-otoloji*, İstanbul, Elif Ofset Matbaacılık.
- KUHN, M., HEMAN-ACKAH, S. E., SHAIKH, J. A. & ROEHM, P. C. 2011. Sudden sensorineural hearing loss: a review of diagnosis, treatment, and prognosis. *Trends Amplif*, 15, 91-105.
- KUŚNIERZ-CABALA, B., GURDA-DUDA, A., PANEK, J., FEDAK, D., DUMNICKA, P., SOLNICA, B. & KULIG, J. 2010. Serum fetuin A concentrations in patients with acute pancreatitis. *Clin Lab*, 56, 191-5.
- LAMM, C., WALLISER, U., SCHUMANN, K. & LAMM, K. 1988. [Oxygen partial pressure measurements in the perilymph and scala tympani in normo- and hyperbaric conditions. An animal experiment study]. *Hno*, 36, 363-6.
- LEBRETON, J. P., JOISEL, F., RAOULT, J. P., LANNUZEL, B., ROGEZ, J. P. & HUMBERT, G. 1979. Serum concentration of human alpha 2 HS glycoprotein during the inflammatory process: evidence that alpha 2 HS glycoprotein is a negative acute-phase reactant. *J Clin Invest*, 64, 1118-29.
- LEE, H. & CHO, Y. W. 2003. Auditory disturbance as a prodrome of anterior inferior cerebellar artery infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74, 1644-8.

- LEE, H., SOHN, S. I., JUNG, D. K., CHO, Y. W., LIM, J. G., YI, S. D., LEE, S. R., SOHN, C. H. & BALOH, R. W. 2002. Sudden deafness and anterior inferior cerebellar artery infarction. *Stroke*, 33, 2807-12.
- LEONG, A. C., FAIRLEY, J. W. & PADGHAM, N. D. 2007. Sudden hearing loss. *Clin Otolaryngol*, 32, 391-4.
- LI, W., ZHU, S., LI, J., HUANG, Y., ZHOU, R., FAN, X., YANG, H., GONG, X., EISSA, N. T., JAHNEN-DECHENT, W., WANG, P., TRACEY, K. J., SAMA, A. E. & WANG, H. 2011. A hepatic protein, fetuin-A, occupies a protective role in lethal systemic inflammation. *PLoS One*, 6, e16945.
- LIN, H. C., CHAO, P. Z. & LEE, H. C. 2008. Sudden sensorineural hearing loss increases the risk of stroke: a 5-year follow-up study. *Stroke*, 39, 2744-8.
- LIN, R. J., KRALL, R., WESTERBERG, B. D., CHADHA, N. K. & CHAU, J. K. 2012. Systematic review and meta-analysis of the risk factors for sudden sensorineural hearing loss in adults. *Laryngoscope*, 122, 624-35.
- LINDSAY, J. R. & HEMENWAY, W. G. 1954. Inner ear pathology due to measles. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 63, 754-71.
- LINTHICUM, F. H., JR., DOHERTY, J. & BERLINER, K. I. 2013. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: vascular or viral? *Otolaryngol Head Neck Surg*, 149, 914-7.
- MATHEWS, S. T., RAKHADE, S., ZHOU, X., PARKER, G. C., COSCINA, D. V. & GRUNBERGER, G. 2006. Fetuin-null mice are protected against obesity and insulin resistance associated with aging. *Biochem Biophys Res Commun*, 350, 437-43.
- MATTOX, D. E. & LYLES, C. A. 1989. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otol*, 10, 242-7.

- MATTOX, D. E. & SIMMONS, F. B. 1977. Natural history of sudden sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 86, 463-80.
- MCCABE, B. F. 1979. Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 88, 585-9.
- MEHROTRA, R., WESTENFELD, R., CHRISTENSON, P., BUDOFF, M., IPP, E., TAKASU, J., GUPTA, A., NORRIS, K., KETTELER, M. & ADLER, S. 2005. Serum fetuin-A in nondialyzed patients with diabetic nephropathy: relationship with coronary artery calcification. *Kidney Int*, 67, 1070-7.
- MERX, M. W., SCHÄFER, C., WESTENFELD, R., BRANDENBURG, V., HIDAJAT, S., WEBER, C., KETTELER, M. & JAHNEN-DECHENT, W. 2005. Myocardial stiffness, cardiac remodeling, and diastolic dysfunction in calcification-prone fetuin-A-deficient mice. *J Am Soc Nephrol*, 16, 3357-64.
- METRY, G., STENVINKEL, P., QURESHI, A. R., CARRERO, J. J., YILMAZ, M. I., BÁRÁNY, P., SNAEDAL, S., HEIMBÜRGER, O., LINDHOLM, B. & SULIMAN, M. E. 2008. Low serum fetuin-A concentration predicts poor outcome only in the presence of inflammation in prevalent haemodialysis patients. *Eur J Clin Invest*, 38, 804-11.
- MILLS JH, K. S., WEBER PC. 2011. *İşitmenin Anatomi ve Fizyolojisi. Baş&Boyun Cerrahisi–Otolarengoloji 4. Baskı. Cilt. 2. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; .*
- MOE, S. M., RESLEROVA, M., KETTELER, M., O'NEILL, K., DUAN, D., KOCZMAN, J., WESTENFELD, R., JAHNEN-DECHENT, W. & CHEN, N. X. 2005. Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD). *Kidney Int*, 67, 2295-304.

- MORI, K., EMOTO, M., ARAKI, T., YOKOYAMA, H., TERAMURA, M., LEE, E.,
MOTOYAMA, K., KOYAMA, H., SHOJI, T., INABA, M. & NISHIZAWA, Y. 2007.
Association of serum fetuin-A with carotid arterial stiffness. *Clin Endocrinol (Oxf)*,
66, 246-50.
- MORI, K., IKARI, Y., JONO, S., EMOTO, M., SHIOI, A., KOYAMA, H., SHOJI, T.,
ISHIMURA, E., INABA, M., HARA, K. & NISHIZAWA, Y. 2010. Fetuin-A is
associated with calcified coronary artery disease. *Coron Artery Dis*, 21, 281-5.
- MOSKOWITZ, D., LEE, K. J. & SMITH, H. W. 1984. Steroid use in idiopathic sudden
sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*, 94, 664-6.
- MOSNIER, I., STEPANIAN, A., BARON, G., BODENEZ, C., ROBIER, A., MEYER, B.,
FRAYSSE, B., BERTHOLON, P., DEFAY, F., AMEZIANE, N., FERRARY, E.,
STERKERS, O. & DE PROST, D. 2011. Cardiovascular and thromboembolic risk
factors in idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a case-control study. *Audiol
Neurotol*, 16, 55-66.
- MUTLUAY, R., S.M. DEĞER, AND U. DERICI 2010. Vascular Calcification in Chronic
Renal Failure and Calcification Inhibitors. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical
Sciences*.
- N, A. 2002. *Kulak hastalıkları ve cerrahisi. Birinci baskı*, Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi.
- NAGERIS, B. I., ULANOVSKI, D. & ATTIAS, J. 2004. Magnesium treatment for sudden
hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 113, 672-5.
- NAROZNY, W., KUCZKOWSKI, J., KOT, J., STANKIEWICZ, C., SICKO, Z. &
MIKASZEWSKI, B. 2006. Prognostic factors in sudden sensorineural hearing loss:
our experience and a review of the literature. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 115, 553-8.
- NAWRATIL, P., LENZEN, S., KELLERMANN, J., HAUPT, H., SCHINKE, T., MÜLLER-
ESTERL, W. & JAHNEN-DECHENT, W. 1996. Limited proteolysis of human

- alpha2-HS glycoprotein/fetuin. Evidence that a chymotryptic activity can release the connecting peptide. *J Biol Chem*, 271, 31735-41.
- O'MALLEY, M. R. & HAYNES, D. S. 2008. Sudden hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am*, 41, 633-49, x-xi.
- OH, J. H., PARK, K., LEE, S. J., SHIN, Y. R. & CHOUNG, Y. H. 2007. Bilateral versus unilateral sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 136, 87-91.
- OHINATA, Y., MAKIMOTO, K., KAWAKAMI, M., HAGINOMORI, S., ARAKI, M. & TAKAHASHI, H. 1994. Blood viscosity and plasma viscosity in patients with sudden deafness. *Acta Otolaryngol*, 114, 601-7.
- ONCU, K., YAZGAN, Y., TANOGLU, A., KAPLAN, M., ERMIS, F., IPCIOGLU, O. M., KARA, M., KUCUK, I. & OZARI, H. O. 2013. Can serum fetuin-A be regarded as an inflammatory marker among patients with familial Mediterranean fever? *Dig Dis Sci*, 58, 3212-7.
- PARNES, L. S., SUN, A. H. & FREEMAN, D. J. 1999. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application. *Laryngoscope*, 109, 1-17.
- PERLMAN, H. B., KIMURA, R. & FERNANDEZ, C. 1959. Experiments on temporary obstruction of the internal auditory artery. *Laryngoscope*, 69, 591-613.
- PLAFKI, C., PETERS, P., ALMELING, M., WELSLAU, W. & BUSCH, R. 2000. Complications and side effects of hyperbaric oxygen therapy. *Aviat Space Environ Med*, 71, 119-24.
- PRUSZEWICZ, A., KRUK-ZAGAJEWSKA, A., SZYFTER, W. & SMOLIŃSKA, K. 1983. Lipid levels in patients with sudden deafness of unknown aetiology. *Audiology*, 22, 63-72.

- RAJATI, M., AZARPAJOOH, M. R., MOUHEBATI, M., NASROLLAHI, M., SALEHI, M., KHADIVI, E., NOURIZADEH, N., HASHEMI, F. & BAKHSHAEI, M. 2016. Is Sudden Hearing Loss Associated with Atherosclerosis? *Iran J Otorhinolaryngol*, 28, 189-95.
- RAPPAPORT, J. 2002. *Hearing Loss. Handbook of Clinical Audiology*, Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins.
- RAREY, K. E. & LUTTGE, W. G. 1989. Presence of type I and type II/IB receptors for adrenocorticosteroid hormones in the inner ear. *Hear Res*, 41, 217-21.
- RAUCH, S. D. 2004. Intratympanic steroids for sensorineural hearing loss. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 37, 1061-1074.
- RAUCH, S. D. 2008. Clinical practice. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *N Engl J Med*, 359, 833-40.
- REYNOLDS, J. L., JOANNIDES, A. J., SKEPPER, J. N., MCNAIR, R., SCHURGERS, L. J., PROUDFOOT, D., JAHNEN-DECHENT, W., WEISSBERG, P. L. & SHANAHAN, C. M. 2004. Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol*, 15, 2857-67.
- RITTIG, K., THAMER, C., HAUPT, A., MACHANN, J., PETER, A., BALLETSCHOFER, B., FRITSCHKE, A., HARING, H. U. & STEFAN, N. 2009. High plasma fetuin-A is associated with increased carotid intima-media thickness in a middle-aged population. *Atherosclerosis*, 207, 341-2.
- ROWSON, K. E. & HINCHCLIFFE, R. 1975. A virological and epidemiological study of patients with acute hearing loss. *Lancet*, 1, 471-3.

- S, E. 1982. *Abc of Ear, Nose and Throat. Vol. 32, The Journal of the Royal College of General Practitioners.*
- SAMIM, E., KILIC, R., OZDEK, A., GOCMEN, H., ERYILMAZ, A. & UNLU, I. 2004. Combined treatment of sudden sensorineural hearing loss with steroid, dextran and piracetam: experience with 68 cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 261, 187-90.
- SARA, S. A., TEH, B. M. & FRIEDLAND, P. 2014. Bilateral sudden sensorineural hearing loss: review. *J Laryngol Otol*, 128 Suppl 1, S8-15.
- SATO, H. & KAWAGISHI, K. 2014. Labyrinthine artery detection in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss by 7-T MRI. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 150, 455-9.
- SATO, H., KAZAMA, J. J., WADA, Y., KURODA, T., NARITA, I., GEJYO, F., GAO, P. & YAMASHITA, H. 2007. Decreased levels of circulating alpha2-Heremans-Schmid glycoprotein/Fetuin-A (AHSG) in patients with rheumatoid arthritis. *Intern Med*, 46, 1685-91.
- SATO, K., WATANABE, R., ITOH, F., SHICHIRI, M. & WATANABE, T. 2013. Salusins: potential use as a biomarker for atherosclerotic cardiovascular diseases. *Int J Hypertens*, 2013, 965140.
- SAUVAGET, E., KICI, S., PETELLE, B., KANIA, R., CHABRIAT, H., HERMAN, P. & TRAN BA HUY, P. 2004. Vertebrobasilar occlusive disorders presenting as sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*, 114, 327-32.
- SCHLIEPER, G., WESTENFELD, R., BRANDENBURG, V. & KETTELER, M. 2007. Inhibitors of calcification in blood and urine. *Semin Dial*, 20, 113-21.
- SCHREIBER, B. E., AGRUP, C., HASKARD, D. O. & LUXON, L. M. 2010. Sudden sensorineural hearing loss. *The Lancet*, 375, 1203-1211.

- SELTZER, S. & MARK, A. S. 1991. Contrast enhancement of the labyrinth on MR scans in patients with sudden hearing loss and vertigo: evidence of labyrinthine disease. *AJNR Am J Neuroradiol*, 12, 13-6.
- SHAIA, F. T. & SHEEHY, J. L. 1976. Sudden sensori-neural hearing impairment: a report of 1,220 cases. *Laryngoscope*, 86, 389-98.
- SHIRWANY, N. A., SEIDMAN, M. D. & TANG, W. 1998. Effect of transtympanic injection of steroids on cochlear blood flow, auditory sensitivity, and histology in the guinea pig. *Am J Otol*, 19, 230-5.
- SRINIVAS, P. R., WAGNER, A. S., REDDY, L. V., DEUTSCH, D. D., LEON, M. A., GOUSTIN, A. S. & GRUNBERGER, G. 1993. Serum alpha 2-HS-glycoprotein is an inhibitor of the human insulin receptor at the tyrosine kinase level. *Mol Endocrinol*, 7, 1445-55.
- STACHLER, R. J., CHANDRASEKHAR, S. S., ARCHER, S. M., ROSENFELD, R. M., SCHWARTZ, S. R., BARRS, D. M., BROWN, S. R., FIFE, T. D., FORD, P., GANIATS, T. G., HOLLINGSWORTH, D. B., LEWANDOWSKI, C. A., MONTANO, J. J., SAUNDERS, J. E., TUCCI, D. L., VALENTE, M., WARREN, B. E., YAREMCHUK, K. L. & ROBERTSON, P. J. 2012a. Clinical practice guideline: sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 146, S1-35.
- STACHLER, R. J., CHANDRASEKHAR, S. S., ARCHER, S. M., ROSENFELD, R. M., SCHWARTZ, S. R., BARRS, D. M., BROWN, S. R., FIFE, T. D., FORD, P., GANIATS, T. G., HOLLINGSWORTH, D. B., LEWANDOWSKI, C. A., MONTANO, J. J., SAUNDERS, J. E., TUCCI, D. L., VALENTE, M., WARREN, B. E., YAREMCHUK, K. L., ROBERTSON, P. J., AMERICAN ACADEMY OF O.-H. & NECK, S. 2012b. Clinical practice guideline: sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 146, S1-35.

- STOKROOS, R. J., ALBERS, F. W. & SCHIRM, J. 1999. Therapy of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: antiviral treatment of experimental herpes simplex virus infection of the inner ear. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 108, 423-8.
- STOKROOS, R. J., ALBERS, F. W. & TENVERGERT, E. M. 1998. Antiviral treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Acta Otolaryngol*, 118, 488-95.
- TAGAYA, M., TERANISHI, M., NAGANAWA, S., IWATA, T., YOSHIDA, T., OTAKE, H., NAKATA, S., SONE, M. & NAKASHIMA, T. 2010. 3 Tesla magnetic resonance imaging obtained 4 hours after intravenous gadolinium injection in patients with sudden deafness. *Acta Otolaryngol*, 130, 665-9.
- TOPUZ, E., YIGIT, O., CINAR, U. & SEVEN, H. 2004. Should hyperbaric oxygen be added to treatment in idiopathic sudden sensorineural hearing loss? *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 261, 393-6.
- TRUNE, D. R. & KEMPTON, J. B. 2009. Blocking the glucocorticoid receptor with RU-486 does not prevent glucocorticoid control of autoimmune mouse hearing loss. *Audiol Neurotol*, 14, 423-31.
- TUCCI, D. L., FARMER, J. C., JR., KITCH, R. D. & WITSELL, D. L. 2002. Treatment of sudden sensorineural hearing loss with systemic steroids and valacyclovir. *Otol Neurotol*, 23, 301-8.
- UMESAWA, M., KOBASHI, G., KITO, R., NISHIO, S. Y., OGAWA, K., HATO, N., SONE, M., FUKUDA, S., HARA, A., IKEZONO, T., ISHIKAWA, K., IWASAKI, S., KAGA, K., KAKEHATA, S., MATSUBARA, A., MATSUNAGA, T., MURATA, T., NAITO, Y., NAKAGAWA, T., NISHIZAKI, K., NOGUCHI, Y., SANO, H., SATO, H., SUZUKI, M., SHOJAKU, H., TAKAHASHI, H., TAKEDA, H., TONO, T., YAMASHITA, H., YAMASOBA, T. & USAMI, S. I. 2017. Relationships among

- drinking and smoking habits, history of diseases, body mass index and idiopathic sudden sensorineural hearing loss in Japanese patients. *Acta Otolaryngol*, 137, S17-S23.
- VASHIST, S. K., SCHNEIDER, E. M., VENKATESH, A. G. & LUONG, J. H. T. 2017. Emerging Human Fetuin A Assays for Biomedical Diagnostics. *Trends Biotechnol*, 35, 407-421.
- WESTENFELD, R., JAHNEN-DECHENT, W. & KETTELER, M. 2007. Vascular calcification and fetuin-A deficiency in chronic kidney disease. *Trends Cardiovasc Med*, 17, 124-8.
- WESTERLAKEN, B. O., STOKROOS, R. J., DHOOGHE, I. J., WIT, H. P. & ALBERS, F. W. 2003. Treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss with antiviral therapy: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 112, 993-1000.
- WILSON, W. R. 1986. The relationship of the herpesvirus family to sudden hearing loss: a prospective clinical study and literature review. *The Laryngoscope*, 96, 870-877.
- WILSON, W. R., BYL, F. M. & LAIRD, N. 1980. The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. A double-blind clinical study. *Arch Otolaryngol*, 106, 772-6.
- XIAO, D. M., WU, Q., FAN, W. F., YE, X. W., NIU, J. Y. & GU, Y. 2013. Effect of serum FGF-23, MGP and fetuin-A on calcium-phosphate metabolism in maintenance hemodialysis patients. *Hemodial Int*, 17, 483-92.
- YAVUZ, E., MORAWSKI, K., TELISCHI, F. F., OZDAMAR, O., DELGADO, R. E., MANNS, F. & PAREL, J. M. 2005. Simultaneous measurement of electrocochleography and cochlear blood flow during cochlear hypoxia in rabbits. *J Neurosci Methods*, 147, 55-64.

YIGIT, O., AKSOY, F., APUHAN, T., KOC, C. & HAN, T. 2004. Ani isitme kayipli hastalarin genel degerlendirmesi ve tedavi sonuclari. *Turk Otolarengoloji Arsivi*, 42, 89-92.

ZHENG, S., DE LAS FUENTES, L., BIERHALS, A., ASH-BERNAL, R., SPENCE, K., SLATOPOLSKY, E., DAVILA-ROMAN, V. G. & DELMEZ, J. 2009. Relation of serum fetuin-A levels to coronary artery calcium in African-American patients on chronic hemodialysis. *Am J Cardiol*, 103, 46-9.



