



T.C

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ANİ İDİOPATİK SENSÖRİNÖRAL İŞİTME KAYBI
TEDAVİSİNDE STEROİDE BAĞLI DEĞİŞEN
LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN TEDAVİ
YANITI İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aslıhan ENSARİ

ANKARA, 2022

T.C

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ANİ İDİOPATİK SENSÖRİNÖRAL İŞİTME KAYBI
TEDAVİSİNDE STEROİDE BAĞLI DEĞİŞEN
LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN TEDAVİ
YANITI İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aslıhan ENSARİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Fatih GÜL

ANKARA, 2022

T.C

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Ani İdiopatik Sensörinöral İşitme Kaybı Tedavisinde Steroide Bağlı Değişen
Laboratuvar Parametrelerinin Tedavi Yanıtı ile İlişkisi

Dr. Aslıhan ENSARİ

Uzmanlık Tezi

Tez Savunma Sınav Tarihi

01.03.2022

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Fatih GÜL

Jüri Üyelerinin Ünvanı Adı Soyadı- İmzası

Prof. Dr. Hacı Hüseyin DERE

Prof. Dr. Mehmet Ali BABADEMEZ

Prof. Dr. Gökhan YALÇINER

Okuduğumuz ve savunmasını dinlediğimiz bu tezin tıpta uzmanlık derecesi için gereken tüm kapsam ve kalite şartlarını sağladığını beyan ederiz.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

01.03.2022

Aslıhan ENSARİ



TEŐEKKÜR

Eğitimim sürecim başta olmak üzere her alanda desteklerini hep hissettiğim eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Hacı Hüseyin DERE ve bize ilgiyle bilgi ve tecrübelerini aktaran, eğitimimiz için gece gündüz çaba gösteren idari sorumlumuz Prof. Dr. Mehmet Ali BABADEMEZ hocalarıma,

Cerrahi ve akademik olarak üstümde sonsuz emeği olan, tez danışman hocam olmakla kalmayıp aklıma gelebilecek her konuda sonsuz desteğini esirgemeyen ve bana yol gösteren, tanımış olmaktan ve beraber çalışmaktan onur duyduğum, ailemden biri olarak gördüğüm Doç. Dr. Fatih GÜL abime,

Uzmanlık eğitimim boyunca deneyim, bilgi ve ahlaki değerleri ile bana yol gösteren, sabır ve hoşgörü ile yaklaşan Prof. Dr. Muzaffer KIRIŐ, Prof. Dr. Ahmet KUTLUHAN, Prof. Dr. Ali Sami BERÇİN, Prof. Dr. Gökhan YALÇINER, Doç. Dr. Kazım BOZDEMİR hocalarıma,

Eğitim sürecime katkıları bulunan, tecrübe ve bilgilerini paylaşan ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım değerli uzman abi ve ablalarıma,

Kimi zaman keyifli kimi zaman yorucu olan uzmanlık eğitiminde beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, sürecin zorluklarını birbirimize destek olarak aŐtıđımız asistan arkadaşlarıma,

Varlıklarından güç aldığım canım annem Suzan ENSARİ, babam Mehmet Engin ENSARİ ve ablam Ezgi Naz ENSARİ DELİOğLU'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Aslıhan ENSARİ

2022

Ankara

Kalbimin diğer yarısı Mert ŐİMŐEK anısına...



İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. İşitmenin Anatomisi	5
2.1.1. Dış Kulak	5
2.1.2. Orta Kulak	5
2.1.3. İç Kulak	6
2.2. İşitme Fizyolojisi	7
2.3. Ani İşitme Kaybı	9
2.3.1 Tanım	9
2.3.2 Epidemiyoloji	9
2.3.3 Klinik Prezantasyon	10
2.3.4 Etiyoloji	10
2.3.5 Ayırıcı Tanı	14
2.3.6 Prognoz	15
2.3.7 Tedavi	17
3. GEREÇ YÖNTEM	21
3.1. Hasta Seçimi.....	21

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	21
3.1.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri.....	21
3.2. Çalışma Planlanması	22
3.3. İyileşme Kriterleri	22
3.4. İstatistiksel Analiz	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ	47
7. KAYNAKLAR	48
ETİK KURUL	57

ÖZET

Ani işitme kaybı; 72 saat içerisinde saf ses odyogramda ardışık 3 frekansta 30 desibel ve üzeri sensörinöral işitme kaybı olması şeklinde tanımlanır. Etiyopatogeneizde çeşitli faktörler yer alsa da çoğunlukla bir sebep bulunamaz ve idiopatik olarak adlandırılır. Tedavide en çok kabul gören seçenek sistemik kortikosteroidlerdir. Sistemik kortikosteroidlere bağlı periferik kanda nötrofilik lökositoz, lenfopeni gibi değişiklikler meydana gelir. Bu çalışmada AİK hastalarında kortikosteroidle bağlı değişen hematolojik parametreler ile hastalığın seyri ve tedaviye alınan yanıtın herhangi bir ilişkisi olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Kliniğimize işitme kaybı şikayeti ile başvurarak AİK tanısı koyulan ve dahil edilme kriterlerini sağlayan 48 hasta çalışmaya alındı. Hastalar hospitalize edildi ve tedavi başlanmadan önce venöz kan alınarak hemogram, biyokimya tetkikleri alınarak 1 mg/kg/gün metilprednizolon sirkadyen ritme uygun olarak günde tek doz intravenöz yoldan uygulandı. Günlük tedavi uygulamasından 4-6 saat sonra tam kan tetkikleri alındı. Tedaviye iki günde bir 10 mg doz azaltılarak devam edildi. Hastalar; 10-14 gün sonra kontrol odyometri yapılarak tam iyileşme, parsiyel iyileşme ve iyileşme yok olarak üç gruba ayrılarak istatistiksel analiz gerçekleştirildi.

Tüm hastalarda tedavinin ilk gününde ölçülen lökosit ve nötrofil değerlerinin tedavi öncesine göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu görüldü. Tedavinin 1. gününde yapılan lökosit ölçümlerinin tam ve parsiyel iyileşme gösteren hastalarda iyileşme olmayan gruba göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü. Ayrıca lökosit değerinde daha erken yükselme olan hastalarda daha yüksek iyileşme oranları elde edildi. Bununla birlikte SSO'daki düzelme miktarı ile lökosit ve nötrofil artış miktarları arasında pozitif yönde korelasyon olduğu tespit edildi. Lökosit artış miktarının SSO'daki düzelme üzerinde anlamlı bir yordayıcı role sahip olduğu görüldü.

AİK hastalarında uygulanan kortikosteroid tedavisine bağlı meydana gelen nötrofilik lökositozun daha iyi iyileşme düzeyleriyle ilişkili olduğunu saptadık. Tedavinin erken sürecinde lökosit ölçüm değerlendirmesi ile iyileşme düzeyi hakkında öngörü sahibi olunabileceği sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: Ani İşitme Kaybı, Glukokortikoidler, Lökositoz

ABSTRACT

Sudden sensorineural hearing loss (SSHL) is defined as sensorineural hearing loss of 30 decibels or more at 3 consecutive frequencies on a pure tone audiogram (PTA) within 72 hours. Although various factors are involved in the etiopathogenesis, mostly no cause can be found. The most accepted treatment option is systemic corticosteroids. Changes such as neutrophilic leukocytosis and lymphopenia occur in peripheral blood due to systemic corticosteroids. In this study, we aimed to investigate whether there is any relationship between these corticosteroid-related parameters and the response to treatment in patients with SHL.

Forty-eight patients who applied to our clinic, were diagnosed with SSHL and met the inclusion criteria were included in the study. The patients were hospitalized, and venous blood was drawn before the treatment, hemogram and biochemistry tests were taken, then 1 mg/kg/day methylprednisolone was administered intravenously once a day. Blood tests were taken 4-6 hours after drug administration. The treatment was continued with the dose tapered by 10 mg every other day. Control audiometry was performed in the 2nd week, and statistical analysis was performed by dividing them into three groups as complete recovery, partial recovery and no recovery.

Leukocyte and neutrophil values measured on the first day of treatment in all patients were significantly higher than the values before treatment. Leukocyte measurements on the first day of treatment were significantly higher in complete and partial recovery groups compared to the group without recovery. In addition, higher recovery rates were observed in patients with earlier increase in leukocytes. There was a positive correlation between the amount of improvement in PTA and the amount of leukocyte and neutrophil increase. The amount of leukocyte increase was found to have a significant predictive role on the improvement in PTA.

We found that corticosteroid-induced leukocytosis in SSHL patients was associated with better recovery levels. We concluded that leukocyte measurement evaluation can be used to predict the level of recovery in the early phase of treatment.

Keywords: Glucocorticoids, Leukocytosis, Sudden Hearing Loss

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAO-HNS	: American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery
ABR	: İşitsel Beyin Sapı Cevabı
AİK	: Ani İşitme Kaybı
BOS	: Beyin ve Omurilik Sıvısı
Cl	: Klor
CMV	: Sitomegalovirüs
COX	: Siklooksijenaz
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
GM- CSF	: Granülosit-makrofaj koloni stimülatör faktör
Hz	: Hertz
ICAM-1	: İntraselüler adezyon molekülü-1
Ig	: İmmünglobülin
IL	: İnterlökin
IT	: İntratimpanik
K⁺	: Potasyum
kg	: Kilogram
mg	: Miligram
mm	: Milimetre
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik Asit
mV	: Milivolt
Na⁺	: Sodyum
Na⁺ K⁺- ATPaz	: Sodyum Potasyum Adenozin Trifosfataz
NFκB	: Nükleer Faktör Kappa B
NIDCD	: National Institute of Deafness and Other Communication Disorders
SNİK	: Sensörinöral işitme kaybı
SSO	: Saf Ses Ortalaması
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Lökosit ölçümlerinin gruplara göre zamansal değişim grafiği.....	32
Şekil 4.2. Nötrofil ölçümlerinin gruplara göre zamansal değişim grafiği.....	32
Şekil 4.3. Lenfosit ölçümlerinin gruplara göre zamansal değişim grafiği.....	33
Şekil 4.4 Lökosit ve nötrofil artış değerlerinin Receiver Operating Characteristic (ROC) Eğrisi.....	40



TABLolar DİZİNİ

Tablo 4.1. Hastaların iyileşme düzeylerine göre demografik ve karakteristik özellikleri.....	25
Tablo 4.2. Lökosit, nötrofil ve lenfosit değerlerinin tek yönlü (zaman) varyans analizi	27
Tablo 4.3. Lökosit, nötrofil ve lenfosit değerlerinin iki yönlü (gruplar arası, grup-zaman) varyans analizi	30
Tablo 4.4. Hastaların iyileşme düzeylerine göre tedavi öncesi ve tedavi sürecindeki kan parametrelerinin one-way ANOVA testi ile karşılaştırılması	34
Tablo 4.5. İyileşme düzeylerine göre tedavi sürecindeki kan parametrelerine ait sayısal değerlerin one-way ANOVA testi ile karşılaştırılması.....	35
Tablo 4.6. Hastaların saf ses ortalamasındaki düzelme miktarı ile hematolojik parametreleri arasındaki ilişkiler.....	37
Tablo 4.7. Lökosit sayısındaki artış miktarının saf ses ortalamasındaki düzelme miktarı üzerindeki yordayıcı rolü.....	39
Tablo 4.8. Lökosit ve nötrofil artış değerlerinin Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi.....	40

1.GİRİŞ

Ani işitme kaybı (AİK), erken tanı ve tedavi gerektiren bir kulak burun boğaz acilidir (1). Ani işitme kaybı için kesin bir klinik tanımlama olmamakla birlikte en çok kabul gören tanım 72 saat içerisinde saf ses odyogramda ardışık 3 frekansta 30 desibel (dB) ve üzeri sensörinöral işitme kaybı olmasıdır (2).

Tüm sensörinöral işitme kayıplarının (SNİK) %1 ini AİK oluşturur. Amerika Birleşik Devletleri'nde erişkinler için insidansı yılda 5-20/100.000 olarak bildirilmiştir ve yılda yaklaşık 66.000 yeni olgu görülmektedir (3, 4). Her yaş grubunda görülebilir ancak insidansın en yüksek olduğu yaş 5. ve 6. dekadlardır.

Etiyopatogeneizde enfeksiyon, vasküler faktörler, otoimmünite, ototoksik ilaçların yer aldığı düşünülmektedir. Buna rağmen hastaların çoğunda herhangi bir sebep bulunamaz ve işitme kaybı idiyopatik olarak adlandırılır (5). Hastalığın en sık prezentasyonu hastanın uyandığında veya etkilenen kulağı kullandığında fark ettiği tek taraflı işitme kaybıdır. Bilateral görülmesi nadirdir. Hastalarda AİK öncesi eşikler çoğunlukla bilinmediğinden işitme kaybı etkilenmeyen kulağın eşiklerine göre değerlendirilir.

İşitme kaybının ani başlangıçlı olması, hızlı progresyon, işitme kaybının fluktuasyon göstermesi ya da stabil olması ayırıcı tanı için önemlidir. Tinnitus, vertigo, dengesizlik, otalji, otore veya baş ağrısı, oftalmolojik ve nörolojik şikayetler sorgulanmalıdır. Aural dolgunluk eşlik edebilir ve bazen hastanın tek şikayeti olabilir. Ototoksik ilaç kullanımı, travma öyküsü, gürültü maruziyeti ve aile öyküsü sorgulanmalıdır. Non-idiyopatik nedenler arasında vestibüler schwannoma, inme, malignite, gürültü maruziyeti ve ototoksik ilaçlar çoğunlukla görülen sebeplerdir (6).

Literatüre göre AİK olgularının %32 ila %65'i spontan iyileşmektedir (7, 8). Hastanın yaşı, başvuru esnasında vertigonun eşlik etmesi, semptom başlangıcı ve tedavi arasındaki süre, işitme kaybının derecesi, odyogramın konfigürasyonu prognozda rol aldığı düşünülen faktörlerdir. İşitme kaybının akut süreçte hastada yaratacağı psikolojik ve iletişimsel sorunlar ve sonrasında kalıcı olabilecek işitme kaybı ve tinnitus, tedavi için gereklilik oluşturmaktadır (2).

Ani idiyomatik işitme kaybına yol açan mekanizmaların multifaktöriyel olması ve tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen sürece immünmodülatör hücrelerin dahil olduğu ve iç kulakta proinflamatuvar sitokinlerin arttığı düşünülmektedir. Bunun yanı sıra tümör nekroz faktör alfanın (TNF- α) kohlear kan akımını azalttığı gösterilmiştir ve buna bağlı gelişen iskemik mikrovasküler olayların AİK ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (9).

Ani sensörinöral işitme kaybı tedavisi etiyolojiye yönelik olarak yapılmalıdır. Sistemik veya intratimpanik steroidler, antiviral ajanlar, hiperbarik oksijen tedavisi, diüretikler, fistül onarımı için orta kulak cerrahisi veya tedavisiz takip tercih edilebilecek tedavi yöntemleridir. Çoğu olgu idiyomatik olduğu için tedavi kılavuzlara uygun olarak ampirik şekilde planlanmalıdır (2).

Tam olarak anlaşılamayan yönleri olmasının da sonucu olarak herhangi bir tedavi seçeneğinin etkinliği ile ilgili güçlü kanıt yoktur. İdiyomatik AİK için en çok kabul gören tedavi seçeneği sistemik kortikosteroidlerdir. Geniş retrospektif çalışmalar ile steroid etkinliği desteklense de tedavinin etkinliğini gösteren geniş çaplı bir randomize kontrollü çalışma yoktur (10). Ancak yine de kalıcı işitme kaybının yaratacağı morbidite göz önüne alınırsa, sistemik kortikosteroid tedavisi potansiyel risk ve yan etkilerine rağmen kabul edilebilir bir seçenektir.

Kortikosteroidlerin iç kulakta sıvı ve iyon dengesini sağladığı gösterilmiştir (11). Wilson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sistemik olarak verilen kortikosteroid tedavisinin plaseboya göre üstünlüğü gösterilmiştir (12). Sistemik kortikosteroidlere bağlı olarak hipotalamik-pituiter-adrenal aks supresyonu, Cushing sendromu, aseptik nekroz, hiperglisemi gibi yan etkiler görülebilir. Hastalar mutlaka sistemik steroide bağlı gelişebilecek riskler ve yan etkiler hakkında bilgilendirilmelidir.

Kortikosteroidler timpanik membran ve orta kulak aracılığı ile intratimpanik (IT) olarak da uygulanabilir. Bu yöntem sistemik yan etki görülmemesi sayesinde sistemik kortikosteroidlerin kontrendike olduğu hastalarda başlangıç tedavisi olarak tercih edilebilir. IT kortikosteroidlerin başlangıç tedavisi olarak kullanıldığı gözlemsel ve randomize kontrollü çalışmalar olsa da sistemik kortikosteroidlere göre belirgin üstünlüğü gösterilmemiştir. Tedavi sıklığı ve süresi yaklaşımlara göre değişkenlik gösterebilir. Ayrıca sistemik steroide yanıt alınmadığı durumlarda IT kortikosteroidler kurtarma tedavisi olarak verilebilir. Kontrol grupları ile

kıyaslandığında kurtarma amaçlı IT steroid tedavisi verilen hastalarda daha yüksek iyileşme oranı olduğu ve daha yüksek odyometrik düzelme olduğu gösterilmiştir (13).

Kortikosteroidler hücre membranını difüzyon ile geçerek intraselüler glukokortikoid reseptörüne bağlandıktan sonra hücre nükleusuna transloke olur. Burada spesifik DNA dizileri ve diğer transkripsiyon faktörleri ile etkileşim gerçekleşmesi sonucunda çeşitli genlerin transkripsiyonu üzerine etki eder. IL-1 gibi proinflamatuvar genlerin supresyonuna yol açar (14). Anti-inflamatuvar faktörleri kodlayan genlerin transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunu sağlar ve bilinen tüm inflamatuvar sitokinlerinin sentezini inhibe eder (15). Gen transkripsiyonuna olan etkisinin yanı sıra post-translasyonel olayları etkileyerek de inflamatuvar sitokinleri inhibe eder. IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α ve granülosit-makrofaj koloni stimülatör faktör (GM-CSF) gibi sitokinler ortamda glukokortikoid varlığına bağlı olarak azalır (16).

Kortikosteroidler, lökositlerin ve endotel hücrelerinin hücresel fonksiyonları üzerinde önemli etkilere sahiptir; bu da lökositlerin vasküler endotelyuma adezyonu ve dolaşımdan çıkma yeteneklerinin azalmasına neden olarak nötrofiliye yol açar. Enfeksiyon ve doku hasarı bölgelerine giriş bozulur ve bu da inflamatuvar cevabın baskılanmasıyla sonuçlanır (17, 18). Kortikosteroid tedavisinin nötrofil işlevi üzerindeki ana etkisi inflamasyon veya enfeksiyon bölgelerine migrasyonun bozulmasıdır. Vasküler sistem yoluyla inflamasyon bölgelerine nötrofil migrasyonu ciddi şekilde bozulur. Bu durum kemik iliğinden hücrelerin artmış salınımı ve nötrofil apoptozunun inhibisyonu ile birleştiğinde dolaşımdaki nötrofil sayısının artmasıyla sonuçlanır (17, 19). Glukokortikoidler, monosit/makrofaj derive eikosanoitlerin ve inflamatuvar sitokinlerin (IL-1, TNF- α) üretimini azaltır. Ayrıca makrofajların fagositik ve mikrobisidal fonksiyonu inhibe eder. Makrofaj göçünün ve transmigrasyon için gerekli adezyon moleküllerinin ekspresyonunun azalması sonucunda dokularda monosit ve makrofaj birikimi azalır ve bu hücrelerin dolaşım düzeylerinde hafif bir artış meydana gelir (20).

Kortikosteroidler; uygulandıktan 4 ila 6 saat içerisinde maksimuma ulaşan ve 24 ila 48 saatte normalleşen akut bir lenfopeniye neden olur. Bu durum ağırlıklı olarak lenfositlerin kemik iliği, dalak, torasik duktus ve lenf düğümlerine yeniden dağılımının bir sonucudur (17, 21). T hücresi alt kümeleri üzerindeki etki değişkendir, ancak T

hücreleri B hücrelerine göre daha fazla etkilenir (22). Glukokortikoidler, eozinofil apoptozunu ya doğrudan ya da eozinofil sağkalımını destekleyen bir sitokin olan IL-5' in sentezini zayıflatarak artırır. Glukokortikoid uygulamasının ardından, dolaşımdaki eozinofil seviyeleri belirgin ve hızlı bir şekilde azalır (23). Glukokortikoidlerin in vitro olarak hem sitokin üretimini hem de mast hücre degranülasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Mast hücreleri tarafından gerçekleştirilen inflamatuvar sitokin üretiminin inhibisyonu, diğer lökositler için tarif edildiği gibi gen transkripsiyonunun baskılanmasıyla meydana geliyor gibi görünmektedir (24). Ayrıca glukokortikoidlerin dolaşımdaki dendritik hücrelerde belirgin bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (25).

Ani işitme kaybı, immünmodülatör hücrelerin dahil olduğu ve buna bağlı olarak iç kulakta proinflamatuvar sitokinlerin arttığı bir hastalıktır. Anti-inflamatuvar etkileri sayesinde kortikosteroidler ani işitme kaybı için bilinen en etkin tedavi yöntemidir. Steroid tedavisinin immün sistem hücreleri üzerinde çeşitli etkileri vardır. Literatürde bu etkilerin şiddeti ile tedaviye alınan yanıt ile ilgili daha önce yapılmış bir çalışma yoktur. Çalışmamızın amacı; AİK sebebiyle sistemik kortikosteroid tedavisi verilen hastalarda kortikosteroide bağlı periferik kanda değişen hematolojik parametreler ile hastalığın seyri ve tedaviye alınan yanıtın herhangi bir ilişkisi olup olmadığını araştırmaktır. Bununla birlikte bu araştırmanın ışığında AİK hastalarında tedavi sürecindeki periferik kan sayımı ile hastalığın gidişatı hakkında öngörü sahibi olunup olunamayacağını sorgulamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 İşitmenin Anatomisi

2.1.1 Dış Kulak

Dış kulak, aurikula ve eksternal akustik meuatustan timpanik membrana kadar uzanan dış kulak yolundan oluşmaktadır. Aurikula kafaya cilt, dış kulak yolu kartilajı, kas ve bağ dokuların yardımı ile tutunur. Kartilaj kısımda en derin çukur konka olarak adlandırılır. Bu yapı krus heliks adı verilen kartilaj katlantı ile üstte simba konka, altta kavum konka olmak üzere ikiye ayrılır. Trianguler fossa antiheliks krusları arasında yer alan alandır. Aurikula kartilajı elastik kıkırdak yapıdadır.

Dış kulak yolu yaklaşık 2,5 cm uzunluğundadır. Lateral üçte biri kartilajdan oluşur ve kıl folikülleri ve serumen bezleri bu kısımda yer alır. Timpanik membrana kadar olan kalan üçte ikisi ise kemikten oluşur. Bu bölgede cildin hemen altında periost yer alır ve kıl folikülü veya serumen bezi bulunmaz.

İnsanlarda dış kulak yapılarının hareketsiz olması nedeniyle işitmede sesi toplama ve filtreleme gibi pasif bir rolü olduğu düşünülür. Ancak yapılan araştırmalarda aurikulanın sesin lokalizasyonunu ayırt etmede rolü olduğu ve dış kulak yoluyla birlikte 1.5-5 kHz arasındaki akustik basıncı artırdığı gösterilmiştir (26).

2.1.2 Orta Kulak

Orta kulak; timpanik membran, kemikçik zincir, stapedius ve tensor timpani kaslarından oluşur. Timpanik membran yaklaşık 10-11 mm uzunluğunda, 8-9 mm genişliğinde ve 0,1 mm kalınlığındadır. Anulus fibrosus adı verilen fibröz bir halka ile kemik sulkusa yerleşir. Timpanik membranın medial yüzü malleusun manibriumu ile devam eder. Kemikçik zincir inkudomalleolar ve inkudostapedial olmak üzere iki tane mobil sinovial ekleme sahiptir. Ses uyarısı dış kulak yolu kanalından timpanik membrana ulaşarak vibrasyon oluşturur. Devamında kemikçik zincir boyunca devam eder ve vibrasyon stapes tabanı aracılığı ile iç kulağa iletilir. Vibrasyon malleus başı ve inkus gövdesi arasında anteroposterior yönde ilerler. İnsan vücudundaki en küçük kemik olan stapes ise tabanının oturduğu oval pencere aracılığıyla sesi iç kulağa iletir.

Ses iletiminin bu şekilde kemikçik zincir yolu ile gerçekleşmesi “*ossiküler coupling*” olarak adlandırılmıştır. Kemikçik zincir yokluğunda ses iletiminin iç kulağa iletimi ise “*akustik coupling*” olarak adlandırılmıştır (27). Ossiküler ve akustik eşleştirme arasında yaklaşık 60 dB’lik bir fark vardır, bu da kemikçik zincir kopukluğu olan hastalarda beklenen maksimum işitme kaybı değeridir (28).

Akustik enerji, hava ortamı olan dış kulak yolundan orta kulak aracılığı ile sıvı ortamı olan kokleaya iletilmektedir. Sıvı dolu kokleanın yüksek empedansı ile havanın düşük empedansı orta kulakta birleştiği için burası bir empedans eşleştirme aygıtı olarak görev yapar. Bu görev üç şekilde gerçekleşir. Bunlardan en önemlisi; timpanik membranın etkin vibrasyon alanının stapes tabanının etkin vibrasyon alanından yaklaşık 17-20 kat daha geniş olmasıdır. İkincisi; inkus uzun kolunun malleus manibriumundan 1,3 kat daha kısa olması sonucu oluşan kemikçik zincirin kaldıraç etkisidir. Üçüncü ve daha az önemli olan faktör ise timpanik membranın içbükey şeklindedir. Bu faktörlerin birleşmesinin sonucunda yaklaşık 25-30 dB’lik bir basınç artışı ortaya çıkar.

2.1.3 İç Kulak

Temporal kemiğin petröz parçasında yer alan iç kulak, kemik labirent olarak adlandırılan kemik yapı ile çevrilidir. Koklea ve vestibüler labirenti oluşturan kemik insan vücudundaki en sert kemiktir. Labirent; koklea, vestibül ve semisirküler kanallardan oluşur.

İç kulakta ses iletiminin başladığı yer oval pencere membranına oturan stapes tabanıdır. Koklea; bazal kısmından başlayarak daralarak $2\frac{1}{4}$ tur döndükten sonra apeksine ulaşan salyangoz şeklinde bir yapıdır. Kokleanın santral kısmı modiulus olarak adlandırılır ve bu bölgedeki kemik yapı işitme sinir liflerinin geçmesi için porlu bir yapıya sahiptir. Koklea; skala vestibüli, skala media ve skala timpani olmak üzere sıvıyla dolu 3 kompartmandan oluşur. Apekte yer alan helikotrema kısmında skala vestibüli ve skala timpani birleşir. Skala timpani ve skala media baziler membran ile, skala vestibüli ve skala media ise Reissner membranı ile ayrılır. Bu anatomik yapı, kokleanın iki akışkanlı sisteminin oluşmasını sağlar. Bu sistem sayesinde baziler membranın ilerleyen dalga ile mekanik yer değiştirmesi gerçekleşir ve saçlı hücrelerde hücrel depolarizasyon ve takip eden sinaptik aktivite meydana gelir.

Skala mediada yer alan endolenf, yüksek potasyum ve düşük sodyum içermesi ile hücre içi sıvıya benzer. Stria vaskülaris tarafından üretilir. Endolenfatik kanal ve endolenfatik kese ile bağlantılıdır. Perilenf ise skala timpani, skala vestibüli ve Corti organındaki iç boşluklarda bulunur. Düşük potasyum ve yüksek sodyum içeriği ile ekstraselüler sıvıya yakındır. Koklear akuadukt ile beyin omurilik sıvısı (BOS) ile bağlantılıdır. Buna bağlı olarak bakteriyel menenjitin iç kulağı etkilemesinde rol oynar.

Corti organı baziler membran üzerinde yer alır ve spiral osseöz laminaya dayanır. Baziler membranın eni bazal kıvrımda yaklaşık 0,12 mm genişliğinde iken apekte yaklaşık 0,5 mm'dir. Corti organı; iç ve dış tüylü hücreler, destek hücreleri (Deiters, Hensen, Claudius), tektorial membran ve retiküler laminayı içerir. İnsan kokleasında yaklaşık 3000 adet iç ve 12000 adet dış tüylü hücre bulunur. Destek hücreleri yapısal ve metabolik destek sağlar. Tektorial membran esas olarak kolajen II liflerinden oluşan jelatinöz bir yapıdır ve lastik bir banda benzer şekilde hareket eder. Skala media ortamı endolenf ile dolu iken Corti organı içindeki boşluklar perilenf ile doldurulur. Endolenf ile perilenf arasındaki +60-100 mV olan fark, endokoklear potansiyel olarak adlandırılır. Stria vaskülaris içerdiği aktif iyon kanalları ile endolenfin pozitif elektriksel potansiyelini sağlar ve kimyasal bileşimini korur (29).

2.2 İşitme Fizyolojisi

Ses enerjisi dış ve orta kulak boyunca ilerledikten sonra stapes tabanında vibrasyon oluşturur. Bu vibrasyon iç kulaktaki sıvı yolu ile skala vestibüli, helikotrema, skala timpani ve yuvarlak pencere boyunca bir dalga olarak ilerler. Bu yol boyunca skala vestibülde oluşan basınç skala timpaniye göre daha yüksek olur. Bu basınç gradienti, baziler membran boyunca koklea tabanından apeksine ilerleyen bir dalga oluşturur. Baziler membran, koklea bazalinde apikal bölgeye oranla daha fazla gerginliğe sahiptir ve bu durum baziler membranın uzunluğu boyunca belirli konumlarda belirli ses frekanslarına yanıt veren bir dizi filtre görevi görmesini sağlar (30). Yüksek frekanslı seslerin oluşturduğu dalga kokleanın taban bölgesinde maksimal amplitüde sahiptir. Düşük frekansla ortaya çıkan dalgalar ise apikal bölgede maksimuma ulaşır.

Stereosilyalar ve tüylü hücreler enerjinin dönüşümünün gerçekleştiği bölümdür. Dış tüylü hücreler koklear mekanikte temel rol oynar. Stereosilyalar, kütiküler tabakaya uzanan aktin filamanlarıdır. Dış tüylü hücrelerin en uzun tüyleri stereosilya ile temas halindeyken, iç tüylü hücreler temas etmez. İlerleyen dalga stereosilyada defleksiyon hareketi oluşturur. Her bir sıra stereosilyaların uçları uç bağlantılar ile bir diğer sıranın stereosilyası ile bağlantılıdır. Stereosilya en uzun sıraya doğru hareket eder ve bunun sonucunda uç bağlantılarda gerilme meydana gelir. Bu gerilme stereosilyalarda yerleşen katyonik kanalların açılmasına yol açar. Tüylü hücrelerin bir taraflarındaki büyük pozitif endokoklear potansiyel ve diğer taraflarındaki büyük negatif hücre içi potansiyele bağlı olarak yüzeylerinde büyük bir elektrokimyasal gradiyent oluşur. Stereosilya hareketi sonucunda gerilime duyarlı katyonik kanallar açıldığında hücre içine katyonik akış gerçekleşir ve hücre depolarize olur. Stereosilya en uzun sıradan uzaklaşacak şekilde defleksiyon yaptığında ise uç bağlantılar rahatlar ve iyon kanallarındaki açılma azalır, bu durum hücre hiperpolarizasyonu ile sonuçlanır (31). Potasyum endolenfteki ana katyon olduğu için potasyum akımı tüylü hücrelerde sinyal iletim sürecini tetiklemede önemli bir rol oynamaktadır. Potasyum girişi ile iç tüylü hücreler depolarize olduğunda voltaj kapılı kalsiyum kanalları açılır. Bu iyon kanalları, primer afferent liflerin sinaptik bağlantılarının da bulunduğu bazolateral yüzeyde yer alır. Hücre içine kalsiyum akımı sonucunda sinaps boyunca nörotransmitter salınımını tetiklenir ve bu da işitsel sinir liflerinin aktivasyonuna yol açar. Bu süreçte yer alan nörotransmitter kesin olarak tanımlanmamıştır ancak glutamat ile yakından ilişkili bir molekül olduğuna inanılmaktadır (32).

İç tüylü hücrelerin aksine dış tüylü hücreler voltaj değişikliğine cevap olarak uzunluklarını değiştirebilirler; depolarizasyon ile kontrakte ve hiperpolarizasyon ile elonge olurlar. Bu özellik sayesinde koklear amplifikasyon mekanizması ortaya çıkar ve buna somatik elektromotilite adı verilir. Dış tüylü hücrelerde yer alan prestin adı verilen voltaj bağımlı integral membran protein, dış tüylü hücrelerin motor proteini ve elektromotilitesinin güç kaynağı olarak tanımlanmıştır (33).

Ses ile uyarılmış reseptör potansiyelleri; K^+ iyonlarının endolenften tüylü hücrelere girişi ile oluşur. Bu K^+ iyonları daha sonra perilenfin bazolateral hücre dışı boşluklarına salınır ve destek hücreler tarafından alınarak endolenfe geri döndürülür.

Destek hücrelerinin aralıklı bağlantıları (gap junction) K^+ iyonlarının intraselüler transportunu sağlayarak resirkülasyonunu sağlamakta kritik rol oynar (34). Destek hücrelerinin içine alındıktan sonra K^+ iyonları aralıklı bağlantı sistemi aracılığı ile lateral duvarda yer alan spiral ligamanın alt kısmına doğru hareket eder ve en dışta yer alan kök hücreler tarafından spiral ligamanın hücre dışı boşluğuna salınır. Buradan tip II fibrositlerin plazma membranlarında yer alan $Na^+-K^+-ATPaz$ ve $Na^+-K^+-Cl^-$ kotransporter ile geri alınır. Bu sistem ile K^+ iyonları stria vaskülarisin bazal hücre tabakasında yer alan sıkı bağlantı bariyerini geçer ve stria vaskülarisin ekstraselüler alanına salınır. Stria vaskülarisin marjinal hücreleri $Na-K-ATPaz$ ve $Na^+-K^+-Cl^-$ kotransporter aktiviteleri sayesinde K^+ iyonlarını alır ve tekrar kullanılmak üzere endolenfatik boşluğa geri döndürür (35). Bu sayede mekanik transdüksiyonu sağlayacak iyon dengesi ve bunun oluşturduğu endokoklear potansiyel sağlanmış olur. Buna ek olarak stria vaskülarise ait endotel hücrelerinin sıkı bağlantıları kan-labirent bariyerini oluşturur ve endokoklear potansiyelin korunmasında rol alır. Bu bariyerde bozulma olması halinde endokoklear potansiyelin kaybına bağlı olarak işitme kaybı meydana gelir (36).

2.3 Ani İşitme Kaybı

2.3.1 Tanım

National Institute of Deafness and Other Communication Disorders (Ulusal Sağırılık ve Diğer İletişim Bozuklukları Enstitüsü) kriterlerine göre; 72 saat içerisinde gelişen, ardışık üç frekansta 30 dB ve üzeri işitme kaybı olması ani işitme kaybı olarak tanımlanmıştır. Ancak son kılavuza göre klinik uygulamada; tanımın 30 dB'den daha az işitme kaybı olan vakaları kapsayacak şekilde genişletilmesinin düşünülebileceği belirtilmektedir (2). Çoğunlukla geçmişe ait odyometrik inceleme ile karşılaştırma yapılma imkanı olmadığından eşikler etkilenmeyen kulağa göre değerlendirilir.

2.3.2 Epidemiyoloji

Tüm sensörinöral işitme kayıplarının (SNİK) %1 ini AİK oluşturur. Amerika Birleşik Devletleri'nde erişkinler için insidansı yılda 5-20/100.000 olarak bildirilmiştir (3, 4). Bunun yanında 160/100.000 gibi daha yüksek insidansın bildirildiği

araştırmalar da mevcuttur (37). Ancak hafif düzeyde bir işitme kaybı olan veya işitme kaybında spontan düzelme olan hastaların hastaneye başvurmadığı göz önünde bulundurulduğunda gerçek insidansın daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir (2).

Ani işitme kaybı, ortalaması 50-60 yaş olan geniş bir yaş aralığında görülebilir ve cinsiyet üstünlüğü yoktur (38). Çocuklarda çok nadir görülür. Çoğu olgu tek taraflıdır, bilateral tutulum %5'in altında bildirilmiştir ve bu durumun sistemik hastalıklar veya otoimmün iç kulak hastalığı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (39, 40). Sağ ve sol kulak eşit oranda tutulmaktadır (41).

2.3.3 Klinik Prezantasyon

Hastalığın en sık prezantasyonu hastanın uyandığında fark ettiği tek taraflı işitme kaybıdır. İşitme kaybı stabil olabilir veya kısa süre içerisinde progresyon gösteren bir düşüş olabilir. Nadiren fluktuasyon gösteren bir işitme kaybı tariflenebilir. Hastalar işitme kaybının aniden başladığı anı çoğu zaman fark edebilirler. En sık Şikayet etkilenen kulakta dolgunluk hissidir.

İşitme kaybı Şiddeti hafif, orta veya ileri düzeyde olabilir. Kaybın konfigürasyonu değişiklik gösterebilir; düşük, yüksek veya tüm frekanslar etkilenebilir. Hastaların %80'inde tinnitus Şikayeti vardır. Vertigo ve kulakta dolgunluk Őikayetleri eşlik edebilir. Hastaların timpanik membran muayenesi işitme kaybını açıklayacak bulgu içermez. Odyogramda sensörinöral tipte işitme kaybının varlığı ile tanı konur.

2.3.4 Etiyoloji

Ani işitme kaybında olguların %1'inde sebep vestibüler schwannoma, demiyelinizan hastalıklar veya inme gibi retrokoklear patolojilerdir. Bunun dışında olguların %10-15'inde Meniere hastalığı, temporal kemik travmaları, otoimmün hastalık, sifiliz, Lyme hastalığı, perilenfatik fistül gibi sebepler belirlenir (7, 42). Geri kalan çoğunlukla neden bulunamaz ve idiopatik olarak adlandırılır (5). İdiopatik ani işitme kayıpları çoğunlukla tek taraflıdır. Nadiren bildirilen bilateral ani işitme kayıpları çoğunlukla psikiyatrik veya posterior kranial fossanın neoplastik

infiltrasyonu, paraneoplastik sendrom veya ensefalit gibi nörolojik bir süreçten kaynaklanır.

İdiopatik ani işitme kayıplarında etiyoloji net olarak belirlenemediği gibi multifaktöryel de olabilir. Bu konuyla ilgili başlıca viral enfeksiyon, vasküler oklüzyon, intrakoklear membran rüptürü ve immünolojik teoriler üzerinde durulmaktadır.

Viral Teori

Kesin olarak gösterilemese de viral enfeksiyonların yol açtığı nörit ya da kokleitin ani işitme kaybı etiyolojisinde en sık sebep olduğu düşünülmektedir. Ani işitme kaybı ile başvuran hastaların %28'inin anamnezinde son 1 ay içerisinde geçirilmiş viral üst solunum yolu enfeksiyonu yer aldığı bildirilmiştir (43, 44). İşitme kaybı için viral etiyolojiye yönelik kanıtlar çoğunlukla bu hastalarda artan viral titrelerin belgelenmesini, viral enfeksiyon ile uyumlu otopatolojiyi ve viral serokonversiyon çalışmalarını içerir. Bu serokonversiyon çalışmaları viral etiyolojide herpes simplex, herpes zoster, CMV, influenza, parainfluenza, kabakulak, kızamık ve adenovirüse işaret etmiştir (45, 46). Ancak bu çalışmalarda titre sonuçları ile işitme kaybının şiddeti veya iyileşme sıklığı arasında bir ilişki gösterilememiştir.

İdiopatik ani işitme kaybı vakalarına ilişkin yapılan bir insan temporal kemik çalışmasında saçlı hücrelerde, Corti organının destek hücrelerinde, tektorial membranda, stria vaskülariste, koklear nöronlarda ve vestibüler duyu organlarında değişen boyutlarda atrofi olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada başta kabakulak ve kızamıkçık olmak üzere viral enfeksiyonlara bağlı gelişen ani işitme kaybı olgularında da benzer histopatolojik bulgular elde edilmiştir (45). Tüm bu bulgular idiyopatik ani işitme kaybında viral teoriyi desteklese de virüsün iç kulaktan izolasyonu, sitopatolojik anormallikler, viral partiküllerin tespiti gibi iç kulağın invazyon ya da enfeksiyonunu kesin olarak gösteren yeterli çalışma yoktur.

Vasküler Teori

Ani işitme kaybının koklear kanlanmanın azalmasına bağlı olarak meydana gelebildiği düşünülmektedir. Kokleanın kanlanmasının posterior serebral dolaşımın

tek bir terminal dalına bağlı olması ve işitme kaybının ani olarak meydana gelmesi nedeniyle etiyojide vasküler oklüzyon teorisi ortaya atılmıştır.

Yapılan hayvan deneylerinde kokleanın iskemik durumlarda kısa sürede geri dönüşümsüz hasara uğradığı gösterilmiştir. Bir çalışmada 1 saat süren arteriyel oklüzyon sonucunda saçlı hücreler ve gangliyon hücrelerinde kalıcı hasar olduğu gösterilmiş ve en çok etkilenen yapılar saçlı hücreler, gangliyon hücreleri ve spiral limbus olarak tespit edilmiştir. Arteriyel desteğin azalması ile membranöz labirent nekrozu ve devamında fibrozis ve ossifikasyon geliştiği gösterilmiştir (47).

Kokleada iskemi; hiperviskosite, venöz obstrüksiyon veya kısmi arteriyel tıkanıklığa bağlı kan akımında azalmaya bağlı olarak da meydana gelebilir. Hipergamaglobülinemiye sekonder hiperviskosite geri dönüşü olan idiyopatik ani işitme kaybı için bilinen bir sebeptir (48). Tekrarlayan anoksi periyotlarına yol açabilecek parsiyel arteriyel veya venöz obstrüksiyonlar koklear fonksiyonlarda dalgalanmalara veya koklea fonksiyonunu devamlı olarak baskılayacak düşük akıma yol açabilir. Son nokta ise tromboz ile total kalıcı vasküler obstrüksiyondur.

Uzun süre boyunca diyabeti olan hastalarda idiyopatik ani işitme kaybı insidansının daha yüksek olduğuna inanılmıştır. Akut kraniyal nöropati insidansının bu hastalarda daha yüksek olması ve diyabetli hastalarda bulunan yaygın vasküler anormalliklere sekonder olarak bu durumun oluştuğu düşünölmüştür. Ancak yapılan bir çalışmada idiyopatik ani işitme kaybı olan diyabetik hastalarda yüksek frekanslarda işitmenin düzelme sıklığının daha yüksek olduğ u ve diyabetik olmayan hastalar ile kıyaslandığında odyolojik paternlerde anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (49). Bunun yanı sıra kardiyopulmoner bypass işlemine sekonder gelişen düşük akımın işitme kaybına yol açabileceği öne sürölmüştür (50).

Spontan iyileşme sıklığının fazla olması, genç hastalarda insidansın yüksek olması, kaybın sıklıkla birkaç frekansla sınırlı olması ve çoğu hastada vertigo olmaması vasküler teorinin etiopatogeneizde şüpheli olarak yer almasına neden olur. Bununla birlikte, kokleanın arteriyel kanlanması bazal bölgeden apekse doğrudur, yani düşük frekansların işlendiği apeks bölgesinin daha zayıf kanlanmasına bağlı olarak iskemik bir durumda düşük frekansların öncelikli olarak tutulması beklenir ancak düşük frekansların etkilenmesi AİK için iyi prognoz kriterleri içinde yer alır (51). Ayrıca yapılan temporal kemik çalışmalarında idiyopatik ani işitme kaybı olgularında

vasküler oklüzyonda görülen fibröz doku ve ossifikasyon oluşumu ile karakterize histopatolojik bulgular saptanmamıştır (45).

İmmünolojik Teori

Ani işitme kaybı olan hastaların birçoğunun steroid tedavisinden fayda görmesi ve hızlı ilerleyen olgularda dolaşımda antikorların varlığı, etiolojide iç kulak otoimmünesini akla getirmiştir (52). Bunun dışında Cogan sendromu, sistemik lupus eritematozus, temporal arterit ve poliarteritis nodosa gibi otoimmün hastalıklar ani işitme kaybı ile ilişkilendirilmiştir (53, 54).

İç kulağın santral sinir sisteminde olduğu gibi immün yanıt oluşturma kapasitesinin olduğu bilinmektedir. Ayrıca immünglobülinler kan-labirent bariyerini geçebilir ve perilenfte serumda bulunan konsantrasyonun 1/1000'i düzeyinde bulunur (55). Kokleada hücre saptanmamasına rağmen endolenfatik kesenin T lenfosit, makrofaj ve IgM, IgG, IgA taşıyan B hücreleri içerdiği gösterilmiştir (56). Bunun yanı sıra iç kulak içerdiği immün sistem hücreleri dışında viral veya bakteriyel antijenlere karşı da immün yanıt oluşturur. Bu antijenlere karşı aktive olan immün hücreler spiral modiolar ven aracılığı ile bölgeye ulaşır (57). İç kulak inflamasyonunun akut sürecinde interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1)'in bu ven aracılığı ile gelerek venüllerde toplandığı gösterilmiştir (58).

Takahashi ve arkadaşları, bir hayvan çalışmasında skala timpani aracılığı ile iç kulağa antijen verilmesinin devamında kokleada oluşan hücresel değişiklikleri araştırmışlardır. Buna göre antijen inokülasyonundan 6 saat sonra koklea ve endolenfatik kesede makrofajlar ve granülositler görülüp artmaya devam eder. T-helper hücreler endolenfatik kesede 2-3. haftada en yüksek değere ulaşır. İmmünglobülin taşıyan hücreler de erken süreçte görülmeye başlanır. 1. günde IgG hücreleri devamında IgM hücreleri tespit edilir. IgA hücreleri ve supresör T hücreleri 3. haftadan sonra görülür. Koklea ve endolenfatik kesede inflamatuvar hücreler 6 hafta boyunca çoğalmaya devam eder. Bu çoğalmanın endolenfatik keseden kaynaklanan artış ya da dolaşımdan ekstrasvazasyon sonucu olup olmadığı kesin olarak bilinmemektedir (59). Bu bölgelerdeki hücrelerde artış paterni, her bir hücre grubunun rolü için beklendiği şekildedir; polimorfonükleer hücrelerin erken yanıtı antijenleri ortadan kaldırmasıyla sonuçlanırken makrofajların aktivitesi ile antijenler işlenir ve sunulur. T-helper hücreler de erken dönemde devreye girerek yanıtı güçlendirir ve

gelen B hücrelerinin immünglobülin salgılayan plazma hücrelerine dönüşümünü indükler. Supresör T hücrelerinin geç ortaya çıkışı immün yanıtı baskılama işlevi ile uyumludur. Son olarak, iç kulakta antiijene özgü antikor üretimi gerçekleşir (60).

İç kulağın otoimmünitesi iki teoriyle açıklanmaya çalışılmıştır. Bunlardan en çok kabul göreni immün sistemin reaksiyon gösterdiği virüs veya bakterilere karşı oluşan T lenfositlerin iç kulağa hasar verdiği çapraz reaksiyon teorisidir. Bir diğer görüşe göre ise enfeksiyon, vasküler olaylar veya iatrojenik travmaya bağlı olarak hasarlanan kokleada açığa çıkan proteinlere karşı lenfosit sensitizasyonu meydana gelir ve sempatik kokleolabirentit tablosu meydana gelebilir (61).

İntrakoklear Membran Rüptürü

Perilenf ve endolenf ayıran membranlarda oluşabilecek rüptürlerin ani işitme kaybına yol açabileceği teorisi öne sürülmüştür. Bu teoriye göre oval veya yuvarlak pencere membran rüptürlerine bağlı perilenf kaybı endolenf ile olan basınç dengesinde değişikliğe yol açarak Reissner membranında rüptüre yol açar ve koklea fonksiyonlarında azalma meydana gelir (62). Schuknecht ve Donovan idiopatik AİK hastalarında yapmış oldukları temporal kemik çalışmasında membran rüptürüne rastlamamışken Gussen'e ait çalışmada bu teoriyi destekleyen bulgular saptanmıştır (45, 63). Bunun yanı sıra endolenfatik hidropsu olan hastalarda intrakoklear membran rüptürü ve fistül olduğu histopatolojik olarak gösterilmiştir (64).

2.3.5 Ayırıcı Tanı

İdiopatik AİK kulak burun boğaz tarafından acil olarak tanı konulup tedavi başlanması gereken bir hastalıktır. Bu nedenle diğer sebeplerin dışlanması açısından en kısa zamanda ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene ile başlanmalıdır. Hastalar çoğunlukla yeni ve kısa süre içerisinde gelişen tek taraflı işitme kaybı ile başvururlar. En sık şikayet etkilenen kulakta dolgunluk hissidir. Ani işitme kaybında işitme kaybı stabil veya progresyon gösteriyor olabilir ve fluktuasyon olması nadirdir.

Otoskopik muayene ile dış kulak yolu ve orta kulaktan kaynaklanabilecek serumen sıkışması, efüzyonlu otit, kronik otit gibi nedenler ekarte edilebilir. Rinne ve Weber testleri yardımıyla işitme kaybının iletim tipi ya da sensörinöral olduğu ayrımı

yapılabilir. Hastalara en kısa zamanda saf ses odyometrisi yapılarak sensörinöral kayıp olduğu doğrulanmalıdır. Timpanometri ve stapes refleksi ile orta kulağa ait patolojiler araştırılabilir. İşitme kaybının şiddeti ve konfigürasyonu da odyometri sonucu ile değerlendirilir.

Ani işitme kaybına periferik veya santral vestibüler sistem tutulumunun eşlik edip etmediği vestibüler sistem muayenesi ve testleriyle değerlendirilmelidir. Kranial sinir tutulumu olup olmadığı mutlaka muayene ile değerlendirilmelidir (65). Nörolojik ve kardiyak sebeplere sekonder gelişen sistemik durumlar sorgulanarak ekarte edilmelidir. Olguların %1' inde sebep retrokoklear patolojilerdir ve bunların varlığını araştırmak için MR veya ABR tetkikleri yapılmalıdır (7). Unilateral veya asimetrik, ilerleyici veya ani başlangıçlı işitme kaybı ya da tinnitus gibi odyolojik semptomlar tarifleyen hastaların, ABR tetkiki normal olsa bile MRG ile akustik nörinom açısından taranması önerilmektedir (66). Bir çalışmada ani işitme kaybı ile başvuran hastalarda akustik nörinom insidansı %5 olarak bulunmuştur (67). Görüntüleme ile ayrıca menenjioma, demiyelinizan hastalıklar, tromboembolik ve hemorajik vasküler olaylara ait bulgular gibi santral patolojiler saptanabilir (67, 68). Bunun dışında oküler, koklear ve vestibüler inflamasyona yol açan bir otoimmün hastalık olan Cogan sendromu da ani işitme kaybına yol açabilir (53). %10-15 oranında tespit edilebilen diğer sebepler içerisinde Meniere hastalığı, temporal kemik travmaları, sifiliz, Lyme hastalığı, perilenfatik fistül gibi sebepler yer alır (7, 42). Özellikle barotravma, ağır kaldırma, ağır egzersiz gibi durumlarda membran rüptürüne bağlı perilenfatik fistül oluşabileceği düşünülmelidir.

Başlangıçta altta yatan sebep bulunamayan her üç hastadan birinde takipler sonucunda sebebin bulunabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle başvuru esnasında etiyoloji belirlenemese de hastaların uzun süreli takip edilmesi önerilmektedir (69).

2.3.6 Prognoz

Yapılan araştırmalar AIK olgularının %32 ila %65'inin spontan olarak tam veya parsiyel iyileşme gösterdiğini göstermiştir (7, 12). Tedavi alan veya almayan hastalarda, iyileşme genellikle ilk iki haftalık erken dönemde gerçekleşir. 3 aydan sonra eşiklerde yükselme görülmesi nadirdir (70, 71).

İyileşme değerlendirilirken işitme kaybı öncesi eşikler genellikle bilinmediğinden değerlendirme etkilenmeyen kulağın eşiklerine yapılır. Son kılavuza göre iyileşme kriterleri ise şunlardır (2):

- Tam iyileşme: Saf ses ortalamasının (SSO) etkilenmeyen kulaktan en fazla 10 dB düşük olması ve kelimeyi ayırt etme skorunun etkilenmeyen kulağın %5-10 sınırları içinde olmasıdır.
- Parsiyel iyileşme: Ani işitme kaybı sonrasında işlevsel olmayan kulağın işlevsel hale gelmesi olarak tanımlanır. İşlevsellik hastanın amplifikasyondan fayda görebileceği bir duymayı ifade eder. Ayrıca eşiklerde 10 dB ve üzeri düzelme olması ya da kelimeyi ayırt etme skorunda %10 veya üzeri yükselme olması da parsiyel iyileşme olarak değerlendirilir.
- İyileşme yok: Saf ses ortalamasında 10 dB'den daha az düzelme olmasıdır.

Prognoz; hastanın yaşı, işitme kaybının şiddeti, başvuru sırasında vertigo semptomunun varlığı, odyogramın konfigürasyonu, işitme kaybı başlangıcı ve tedavi arasında geçen süre gibi faktörlerle ilişkilendirilmiştir. Çocuklarda ve 40 yaş üzeri hastalarda prognozun daha kötü olduğu bilinmektedir (8, 41, 42).

İşitme kaybının şiddetinin fazla olması kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Başlangıçtaki işitme kaybı derecesi ne kadar az ise iyileşme ihtimali o kadar fazladır. Konuşmayı ayırt etmenin azaldığı hastalarda hastalığın seyri daha kötüdür. İyileşme çoğunlukla ilk 2 hafta içerisinde görülür. Buna bağlı olarak düzelmenin olmadığı süre uzadıkça iyileşme ihtimali azalır (72).

Odyogramın konfigürasyonu da prognozu etkiler. Yükselen yön çizen veya orta frekansları tutan kayıplarda iyileşme oranları daha yüksekken, aşağı doğru eğim çizen odyogramı olan hastalarda prognoz daha kötüdür (7).

Şikayetlerin başlangıcından tedaviye kadar geçen sürenin uzun olması bir diğer kötü prognostik faktördür (73). Başlangıcında vertigo veya dizziness eşlik eden AİK olguları çoğunlukla kötü prognoz ile seyreder (74).

Diyabet, hipertansiyon ve hiperlipideminin eşlik ettiği ileri yaş AİK hastalarının MR görüntülemelerinde tespit edilen serebral mikroanjiopati bulgusu kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir ancak bu ilişkinin klinik önemi belirsizdir. Yapılan bir çalışmada yüksek kolesterol değerlerinin daha kötü iyileşme oranı ile korele olduğu

gösterilmiştir (75). Başka bir araştırmada; düşük TSH düzeylerinin iyi prognoz ile ilişkili olabileceğinden bahsedilmiştir (76). Bunların dışında folat, yağ asitleri, koenzim-Q, C3b gibi faktörlerin düzeyinin işitme kaybı ile ilişkisi araştırılmıştır ancak klinik olarak anlamlı olması için daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç olduğu belirtilmektedir (77-79).

2.3.7 Tedavi

Semptom başlangıcından tedaviye kadar geçen süre prognoz açısından önemli olduğu için en kısa sürede tedaviye başlanmalıdır. Etiyolojinin belirlenebildiği olgularda nedene yönelik tedavi uygulanır. Olguların çoğu idiyopatik olduğundan tedavi kılavuzlara göre ampirik olarak başlanır (2). İdiyopatik ani işitme kaybının henüz aydınlatılmamış yönleri olmasının bir sonucu olarak tedavi konusundaki tartışmalar devam etmektedir.

Ani işitme kaybı tedavisinde sistemik veya intratimpanik olarak uygulanan kortikosteroidler en çok kabul gören ajanlardır. Viral teoriye yönelik antiviral ilaçlar denenmiş ancak belirgin fayda sağlanamamıştır (80). Kokleanın iskemiye olan duyarlılığı; iç kulakta oksijenizasyonu ve kan akımını artıracak vazodilatasyon ve antiiskemi sağlayacak tedavi yöntemlerini akla getirmiştir.

Hiperbarik oksijen tedavisinin kandaki parsiyel oksijen basıncını yükseltmesi, hipoksiyi azaltması, immün sistem üzerine indükleyici etkisi nedeniyle idiyopatik AİK tedavisinde faydalı olabileceği düşünülmüştür (81). Hastanın 1,5-2 atmosfer basınçta %100 oksijenli ortamda bulunması şeklinde uygulanır. Semptomların başlangıcından itibaren ilk iki hafta içerisinde kortikosteroid tedavisi ile kombine şekilde başlangıç tedavisi olarak veya semptomların başlangıcından itibaren 1 ay içerisinde kurtarma tedavisi olarak verilebilir.

Vasküler yetmezlik teorisine yönelik viskoziteyi azaltıcı pentoksifilin, vazodilatör etkisi ile düşük molekül ağırlıklı dekstran, antiiskemik ve antikoagülan ajanlar, prostoglandinler, ginkgo biloba ekstresi gibi çeşitli tedavi seçenekleri denenmiş olup bunların hiçbirinin etkinliğini gösteren kanıt yoktur (51).

Kortikosteroid Tedavisi

Kortikosteroidler; potansiyel yan etkilerine rağmen tedavide en çok kabul gören seçenektir. İç kulaktaki viral, vasküler, otoimmün, endolenfatik hidrops gibi süreçlerde etkinlik sağladığı bilinmektedir (82). Sistemik, intratimpanik veya kombine olarak kullanılabilir. Özellikle semptomların başlangıcından sonraki ilk iki hafta içerisinde tedavi başlanmalıdır. Sistemik kortikosteroidlerin etkinliği ile ilgili farklı sonuçlar elde edilmekle ve konu ile ilgili çalışmaların çoğu retrospektif olmakla birlikte olumlu sonuçlar elde edilen çalışmalar mevcuttur (10, 83). Literatürde konu ile ilgili tek bir çift kör randomize kontrollü çalışma mevcuttur. Bu çalışmada Wilson ve arkadaşları; özellikle orta düzeyde işitme kaybı olan hastaların kortikosteroid tedavisi ile işitme düzeylerinde iyileşme olduğunu göstermişlerdir (12). Yapılan bir retrospektif çalışmada ise; kortikosteroid tedavisi almayı reddeden ve tedaviyi almayı kabul eden idiopatik AİK hastaları karşılaştırılmış ve ileri düzeyde işitme kaybı olan hastalarda tedavi gruplarında belirgin düzelme olduğu gösterilmiştir (84).

İnatimpanik steroidler orta kulakta yuvarlak pencere membranı aracılığı ile iç kulağa ulaşır. Sistemik yan etki beklenmemesi ve sistemik kortikosteroidlerin kontrendikasyon oluşturacağı durumlarda tercih edilebilir. Ancak intratimpanik kortikosteroidlerin başlangıç tedavisi olarak sistemik kortikosteroidlere üstünlüğü gösterilememiştir (13). Başlangıç tedavisi olarak çoğunlukla oral veya intravenöz olarak verilen sistemik steroidler tercih edilmekle birlikte yan etkiler nedeniyle uygulanamayacak olan hastalarda intratimpanik enjeksiyon da başlangıç tedavisi için bir seçenektir. İnatimpanik tedavinin sistemik steroidlerle kombine kullanıldığında sadece sistemik steroid grubuna göre daha iyi düzelme oranlarının elde edildiği çalışmalar mevcut olsa da aksini gösteren sonuçlar da bulunmuştur (85, 86). Bununla birlikte sistemik kortikosteroid tedavisine yanıt alınmadığı durumlarda, özellikle semptomların başlangıcından 2-6 hafta sonraki aralıkta olan hastalar için kurtarma tedavisi olarak intratimpanik steroidlerin etkinliği gösterilmiştir (87).

Sistemik kortikosteroidlerin vücutta çeşitli sistemler üzerine yan etkileri olduğu bilinmektedir. Bunlardan bazıları akne oluşumu, sıvı tutulumunun artması, kilo artışı, hipertansiyon, hiperglisemi, diyabet hastalığında kötüleşme, osteoporoz, kemik nekrozu, Cushing sendromu, immün sistemin baskılanması, gastrointestinal sistem yan etkileridir. Regüle olmayan diyabet ve hipertansiyon, tüberküloz, glokom, peptik ülser

gibi durumların eşlik ettiği hastalarda sistemik kortikosteroidler öncelikli olarak tercih edilmeyebilir. Tercih edilen hastalar mutlaka sistemik steroide bağlı gelişebilecek riskler ve yan etkiler hakkında bilgilendirilmelidir. Bu yan etkiler çoğunlukla sistemik kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımlarında beklenir. Hastada kalıcı olabilecek bir işitme kaybının yol açacağı morbidite göz önüne alındığında kısa süreli bir kortikosteroid tedavisi; görülebilecek potansiyel riskler ve yan etkilere rağmen kabul edilebilir bir seçenektir (2).

Sistemik Kortikosteroidlerin Hematolojik Parametreler Üzerine Etkileri

Kortikosteroidlerin oral yolla uygulamada biyoyararlanımı yüksektir ve gastrointestinal sistemden tam emilir. Karaciğerden metabolize olduktan sonra renal yolla elimine olur. Yarı ömrü 90-180 dakikadır ve maksimum plazma düzeyine ulaşma süreleri 2-8 saattir. Dolaşımında transkörtin ve albümine bağlanır (88). Hücre membranını difüzyon ile geçer ve hücre içi reseptörüne bağlanarak nükleusa transloke olur. Spesifik DNA dizileri ile etkileşimi, kortikosteroid duyarlı genlerin transkripsiyonunun artması veya azalması ile etkileri ortaya çıkar.

Kortikosteroidlerin anti-inflamatuar etkilerini; proinflamatuar mediatörlerin transkripsiyonunu artırdığı bilinen Nükleer Faktör kappa B (NFκB) sentezini inhibe ederek gösterdiği düşünülmektedir (15). Bunun yanı sıra post-translasyonel süreçte IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF-α ve granülosit-makrofaj koloni stimülatör faktör (GM-CSF) gibi sitokinleri kodlayan mRNA'yı inhibe ederek bu sitokinlerin salınımını azaltır (16). Fagositik hücrelerde inflammatuar eikosanoidlerin üretimini baskılar ve doku hasarı olan bölgelerde inflamasyondan sorumlu olan prostaglandinlerin üretimini sağlayan siklooksijenaz (COX) -2 enziminin sentezini inhibe eder (89, 90).

Kortikosteroid uygulaması periferik kanda başlıca nötrofilik lökositoya yol açar. Lökositlerin vasküler endotele adezyonu ve dolaşımdan çıkışı azalır, böylece doku hasarı olan bölgelere migrasyon azalarak inflammatuar yanıt azalmış olur (17, 18). Nötrofiller üzerindeki başlıca etki vasküler yol ile migrasyonun inhibe olmasıdır. Ayrıca kemik iliğinden salınımın artışı ve apoptozun inhibe olması da dolaşımdaki artışa katkı sağlar (17, 19). Nakagawa ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada polimorfonükleer lökositlerin steroid uygulanmasından sonraki 4-6 saatte maksimum

değere ulaştığını bulmuşlardır (91). Bishop ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada lökositozun uygulamadan sonra 5. saatte pik yaptığını göstermişlerdir (92).

Monosit ve makrofaj kaynaklı eikosanoidlerin ve inflamatuvar sitokinlerin üretimi kortikosteroidlere bağlı olarak azalır. Makrofajların dokuya geçişini sağlayan adezyon moleküllerinin ekspresyonundaki azalmanın sonucunda dokuda biriken monosit ve makrofaj sayısı azalır. Bu da dolaşımdaki seviyelerinde hafif artışa yol açar. İmmatür natural killer hücre sayısı azalırken matür hücrelerin arttığı gösterilmiştir. Bunun sonucu olarak dolaşımdaki natural killer hücre sayısı belirgin ölçüde değişiklik göstermez (93, 94).

Kortikosteroidler; kemik iliği, dalak, torasik duktus ve lenf nodlarında yeniden dağılımın bir sonucu olarak 4 ila 6 saatte maksimuma ulaşan ve 24 ila 48 saatte normale dönen bir lenfopeniye yol açar (17, 21). Dolaşımdaki B lenfositlerde önemli bir akut değişiklik olmaz (94). Uzun süreli kullanımda ise azalabilir ancak bu T hücrelerinde oluşan değişiklik kadar belirgin değildir (22). Kısa süreli tedavilerde IgG ve IgA seviyelerinde düşme görülebilmekle birlikte IgM’de değişiklik gözlenmemiştir (95). IgE seviyelerinde artış görülebilir (96). T lenfositlerde ise kortikosteroidlere bağlı olarak lenfoid dokulardan salınımın baskılanması, apoptozun artması ve T hücre büyüme faktörlerinin inhibisyonu nedeniyle azalma meydana gelir (97). Kortikosteroidler IL-5 sentezini azaltarak ve apoptozu artırarak eozinofil sayısında düşmeye yol açar (23, 98). Mast hücrelerinden sitokin salınımını ve degranülasyonu inhibe eder (99).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma Kasım 2020-Eylül 2021 tarihleri arasında 26379996/115 sayılı Etik Kurul onayı ile Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda prospektif olarak yürütüldü.

3.1 Hasta seçimi

Ankara Şehir Hastanesi Kulak Burun Boğaz Polikliniği'ne yeni gelişen işitme kaybı şikayeti ile başvuran, muayene sonrası odyometri sonucunda National Institute of Deafness and Communication Disorders (Ulusal Sağırılık ve Diğer İletişim Bozuklukları Enstitüsü) kriterlerine göre; 72 saat içerisinde gelişen, ardışık üç frekansta 30 dB ve üzeri etiyolojisi bilinmeyen işitme kaybı olan hastalar idiyomatik AİK tanısı alarak çalışmaya dahil edildi. Hastalara saf ses odyometrisi yapıldı ve 250-8000 Hertz (Hz) frekanslarındaki eşiklere, konuşmayı ayırt etme skoru ve konuşmayı anlama eşiklerine bakıldı. Tüm hastalara kontrastlı temporal manyetik rezonans görüntüleme yapılarak retrokoklear patolojiler ekarte edildi.

3.1.1 Çalışmaya dahil edilme kriterleri

18-65 yaş aralığında olan, AİK tanısı için odyolojik kriterleri sağlayan ve işitme kaybının başlangıcından itibaren 3 gün içerisinde başvuran hastalar çalışmaya dahil edildi. Tedavi öncesinde alınan tam kan parametreleri referans değerler arasında olan ve bilinen ek hastalığı olmayan hastalar çalışmaya alındı.

3.1.2 Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

Vertigonun eşlik ettiği, bilinen işitme kaybı veya tekrarlayan AİK öyküsü olan, bilinen diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, gastrointestinal kanama öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Antiagregan veya antikoagülan ilaç kullanımı olan hastalar, sigara veya alkol kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca etiyolojinin belirlenebildiği AİK hastaları da çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Çalışma Planlanması

Çalışma prospektif olarak planlandı. Dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı ve her hasta için olgu rapor formu düzenlenerek ek semptomlar, muayene bulguları, vücut kitle indeksi, işitme kaybının düzeyi, odyometrik konfigürasyon, MRG bulguları not edildi. Hastalar hospitalize edildi ve tedavi başlanmadan önce tam kan, rutin biyokimya, viral seroloji markerları alındı. Tedavi için 1 mg/kg/gün metilprednizolon sirkadyen ritme uygun olarak günde tek doz intravenöz yoldan uygulandı. Tedavilerine günde tek sefer 40 mg oral pantoprazol tablet eklendi. Hastalardan tedavi verildikten 4-6 saat sonra venöz kan alınarak tam kan tetkikleri çalışıldı. Tedaviye iki günde bir 10 mg doz azaltılarak devam edildi. Bu şekilde toplam tedavi süresi 10-14 güne tamamlandı. Hastalardan alınan kan parametreleri günlük olarak not edildi ve artan parametrelerdeki artış miktarı her bir parametre için maksimum değeri ile tedavi öncesi değeri arasındaki fark alınarak hesaplandı. Azalan parametrelerdeki azalma miktarları ise tedavi öncesi değer ile minimum değer arasındaki fark alınarak hesaplandı. Değerlerin maksimum ve minimum değerlerinin tedavinin kaçınıcı gününde gözleendiği not edildi. Hastalara 2. haftada kontrol odyometri yapılarak saf ses ortalamaları, 250-8000 Hz frekanslarındaki saf ses eşikleri, konuşmayı ayırt etme skorları ve konuşmayı alma eşikleri değerlendirildi.

3.3. İyileşme Kriterleri

Hastaların yapılan odyometri sonuçlarına göre 500, 1000 ve 2000 Hz'deki saf ses eşiklerinin ortalaması alınarak SSO hesaplandı. AAO-HNS'nin 2019 yılında yayımladığı kılavuza göre odyolojik iyileşme kriterleri belirlendi (2). Buna göre SSO'nun etkilenmemiş kulağın değerinin 10 dB'lik sınırları içerisinde olduğu ve konuşmayı ayırt etme skorunun etkilenmemiş kulağın değerlerinin %5-10 sınırları içerisinde olduğu hastaların tam iyileşme gösterdiği kabul edildi. Tedavi sonrası SSO'da en az 10 dB ve üzeri düzelme gözlenen veya konuşmayı ayırt etme skorunda %10 ve üzeri düzelme olan hastalar parsiyel iyileşme grubuna dahil edildi. SSO'da 10 dB'den daha az iyileşme olan hastalar ise iyileşme göstermeyen grup olarak kabul edildi. Kan parametrelerindeki değişikliklerin iyileşme üzerindeki sensitivite ve

spesifitesi hesaplanırken; tam ve parsiyel iyileşen hastalar ortak bir grup, iyileşme olmayan hastalar ayrı bir grup olmak üzere gruplandırıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatiksel analizler MacOS işletim sistemi için SPSS (versiyon 26.0, Chicago, IL, USA) programı ile değerlendirildi. Çalışmanın istatistiksel analizlerinde sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma ve yüzde olarak verildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk ile incelendi. İyileşme düzeylerine göre 3 gruba ayrılan hastaların kan parametrelerinin değerlendirilmesi için tek yönlü ANOVA testi kullanıldı. Kan parametrelerinin zamansal ilişkileri için tek yönlü varyans analizi, grupsal-zamansal ilişkileri için ise iki yönlü varyans analizi kullanıldı. Çalışma grubunda korelasyon analizleri için Pearson korelasyon analizi testi kullanıldı. Korelasyon ilişkisinin şiddeti; korelasyon değeri (r) 0.25-0.50 arasında düşük, 0.50-0.70 arasında orta, 0.70 üzerinde yüksek kabul edildi. Lökosit sayısındaki artış miktarının saf ses ortalamasındaki düzelme miktarı üzerindeki yordayıcı rolünü saptamak için lineer regresyon analizi yapıldı. Lökosit ve nötrofil değerlerinin iyileşme üzerindeki sensitivite ve spesifitesinin belirlenmesi için Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi yapıldı. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde, p değeri 0.05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Tablo 4.1’de hastaların demografik ve karakteristik özellikleri yer almaktadır. Çalışmaya 14’ü kadın 34’ü erkek olmak üzere toplam 48 hasta dahil edildi. Çalışmaya katılan hastaların 14’ü kadın, 34’ü erkekti. Yaş ortalaması 38.82 ± 12.28 (minimum 21, maksimum 65) olarak saptandı. Semptom başlangıcından tedaviye kadar geçen süre 1-3 gün arasında değişmekle birlikte ortalama 1.83 ± 0.71 idi. Hastaların 38’inin (%79.2) tinnitus şikayeti mevcutken 10 hastada (%20.8) tinnitus yoktu. Tüm hastaların yapılan kulak MRG tetkiklerinde iç kulak ve retrokoklear yapılar normal olarak değerlendirildi. Hastalar odyometrik konfigürasyonlarına göre; yükselen, plato ve alçalan olmak üzere 3 gruba ayrıldı. VKİ açısından iyileşme grupları arasında anlamlı fark görülmedi.

Tablo 4.1. Hastaların iyileşme düzeylerine göre demografik ve karakteristik özellikleri

	İyileşme Düzeyi					
	Yok		Parsiyel		Tam	
	ort. ± std.	n, %	ort. ± std.	n, %	ort. ± std.	n, %
Yaş	42.08±18.02	12, %25	39.29±10.62	22, %45.8	35.29±10.71	14, %29.2
Cinsiyet						
Kadın	-	5, %10.4	-	5, %10.4	-	4, %8.3
Erkek	-	7, %14.6	-	17, %35.4	-	10, %20.8
VKİ, kg/m ²	23.17±4.50	-	24.55±3.57	-	23.04±4.21	-
Tinnitus						
Var	-	9, %18.8	-	19, %39.6	-	10, %20.8
Yok	-	3, %6.3	-	3, %6.3	-	4, %8.3
Odyogram konfigürasyonu						
Yükselen	-	2, %4.2	-	5, %10.4	-	4, %8.3
Plato	-	6, %12.5	-	11, %22.9	-	7, %14.6
Alçalan	-	4, %8.3	-	6, %12.5	-	3, %6.3
Tedavi öncesi saf ses ortalaması (dB)	57.58±23.72	-	56.18±19.14	-	51.93±17.85	-
Konuşmayı alma eşiği (dB)	44.16±31.39	-	61.13±23.6	-	46.78±25.31	-
Kelime ayırt etme skoru	47.83±38.93	-	48.18±38.03	-	59.71±36.06	-
Tedaviye kadar geçen süre (gün)	1.82±0.74	-	1.81±0.54	-	1.82±0.66	-

VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo 4.2’de iyileşme düzeylerinden bağımsız olarak hastaların 5 ayrı zamanda ölçülen lökosit, nötrofil ve lenfosit değerlerinin karşılaştırılmasına ilişkin tekrarlı ölçümlerin analizi tek faktörlü ANOVA sonuçlarında yer almaktadır. Hastaların 5 ayrı zamanda ölçülen lökosit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu saptandı. Tedavinin 1. gününde ölçülen lökosit değerinin ($\bar{X}=15.359$) tedavi öncesi ölçülen değere göre ($\bar{X}=8.591$) ve 3. gününde ölçülen lökosit değerinin ($\bar{X}=15.110$) 4. gününde ölçülen değere göre ($\bar{X}=13.605$) istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (sırasıyla; $p<0.05$, $p<0.05$). Hastaların 5 ayrı zamanda ölçülen nötrofil değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu saptandı. Tedavinin 1. gününde ölçülen nötrofil değerinin ($\bar{X}=12.462$) tedavi öncesi ölçülen değere göre ($\bar{X}=5.477$), 2. gününde ölçülen nötrofil değerinin ($\bar{X}=14.234$) 1. gününde ölçülen değere göre ($\bar{X}=12.462$) ve 3. gününde ölçülen değerin ($\bar{X}=13.202$) 4. gününe göre ($\bar{X}=11.451$) istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (sırasıyla; $p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$). Hastaların 5 ayrı zamanda ölçülen lenfosit değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu saptandı. Tedavi öncesi ölçülen lenfosit değerinin ($\bar{X}=2.145$) tedavinin 1. gününde ölçülen değere göre ($\bar{X}=1.204$) ve 2. gününde ölçülen lenfosit değerinin ($\bar{X}=1.449$) 1. gününde ölçülen değere göre ($\bar{X}=1.204$) istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (sırasıyla; $p<0.05$, $p<0.05$).

Tablo 4.2. Lökosit, nötrofil ve lenfosit değerlerinin tek yönlü (zaman) varyans analizi

Varyansın kaynağı	Kareler toplamı	Sd	Kareler ortalaması	F	<i>p</i>	Kısmi Eta-Kare	Anlamlı Fark
Lökosit							
Denekler arası	57.789	45	1.284				
Ölçüm	1551.696	3.117	497.757	50.809	0.000*	0.530	1>TÖ, 3>4
Hata	1374.281	140.284	9.796				
Toplam	2983.766	188.401					
Nötrofil							
Denekler arası	83.364	45	1.853				
Ölçüm	2134.633	3.053	699.174	77.951	0.000*	0.634	1>TÖ, 2>1, 3>4
Hata	1232.286	137.389	8.969				
Toplam	3450.283	185.442					
Lenfosit							
Denekler arası	4.800	47	0.102				
Ölçüm	23.647	4	5.912	17.421	0.000*	0.270	TÖ>1, 2>1
Hata	63.798	188	0.339				
Toplam	92.245	239					

*: $p < 0.05$ Tekrarlı ölçümler tek faktörlü varyans analizi

Sd: Serbestlik derecesi

TÖ: Tedavi öncesi

Tablo 4.3'te iyileşme düzeylerine göre hastaların gruplar arası ve grup-zaman bakımından lökosit, nötrofil ve lenfosit değerlerinin karşılaştırılmasına ilişkin tekrarlı ölçümler iki faktörlü varyans analizi kullanılarak incelendi. Analiz sonuçlarına göre grubun ana etkisinin lökosit, nötrofil ve lenfosit değerleri bakımından istatistiksel olarak önemli olduğu saptandı (sırasıyla; $p < 0.001$, $p = 0.011$, $p = 0.023$). Lökosit değerleri analizi sonucunda tam iyileşen hastalar ile parsiyel iyileşme olan ($p = 0.028$) ve iyileşme olmayan hastalar arasında ($p < 0.001$), parsiyel iyileşen ve iyileşme olmayan hastalar arasında ($p = 0.012$) istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Nötrofil değerleri karşılaştırıldığında tam iyileşen hastalar ve iyileşme olmayan hastalar arasında ($p = 0.016$), tam iyileşen ve parsiyel iyileşen hastalar arasında ($p = 0.04$) istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü. Lenfosit değerleri analizi sonucunda ise tam iyileşen ve iyileşme olmayan hastalar arasında ($p = 0.025$) istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. İyileşme olmayan grupta lökosit ölçümlerinin analizinde; tedavinin 2, 3 ve 4. günlerindeki değerlerin tedavi öncesi değere göre (sırasıyla; $p = 0.047$, $p < 0.001$, $p < 0.001$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü. Aynı grubun nötrofil ölçümlerinde tedavinin 1, 2, 3 ve 4. günlerinde yapılan ölçümlerin tedavi öncesi ölçüme göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü (sırasıyla; $p = 0.013$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$). Lenfosit değerleri için yapılan analizde ise iyileşme olmayan hastaların tedavi öncesi değerleri tedavinin 1. günündeki değerlerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü ($p = 0.023$). Parsiyel iyileşmenin görüldüğü hasta grubunda lökosit değerleri; tedavinin 1, 2, 3, ve 4. günlerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (hepsi için; $p < 0.001$). Aynı grupta yapılan nötrofil ölçümlerinde tedavinin 1, 2, 3, ve 4. günlerindeki değerlerin tedavi öncesi değerlere göre ve tedavinin 2. günündeki değerlerin 4. gün değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü (hepsi için; $p < 0.001$). Lenfosit değerlerinin analizinde ise parsiyel iyileşme gösteren hastaların tedavi öncesi değerleri tedavinin 1, 2, 3, ve 4. gün değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla; $p < 0.001$, $p = 0.027$, $p = 0.007$, $p < 0.001$). Tam iyileşme gösteren hasta grubunda yapılan lökosit ölçüm analizinde tedavinin 1, 2, 3 ve 4. günlerindeki değerlerin tedavi öncesi değerlere göre (hepsi için; $p < 0.001$) ve 1 ve 2. gün değerlerinin 4. gün değerine göre (sırasıyla; $p = 0.005$, $p = 0.025$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü. Bu grubun nötrofil değerleri karşılaştırıldığında; tedavinin 1, 2, 3 ve 4. gün

değerlerinin tedavi öncesi değerine göre (hepsi için; $p < 0.001$) ve 2. gün değerinin 4. gün değerine göre ($p = 0.002$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü. Tam iyileşme görülen hasta grubunda yapılan lenfosit analizinde ise tedavi öncesi değerlerin tedavinin 1, 2, ve 3. gün değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü (sırasıyla; $p < 0.001$, $p = 0.003$, $p = 0.018$). Lenfosit değerlerinin zamandan bağımsız olarak iyileşme grupları arasındaki etkileşimine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandığı ancak zaman faktörü eklenerek grup-zaman etkileşimine bakıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı görüldü. Hastaların lökosit, nötrofil ve lenfosit ölçümlerinin gruplara göre zamansal değişim grafikleri ise sırasıyla Şekil 4.1, 4.2 ve 4.3'te yer almaktadır.



Tablo 4.3. Lökosit, nötrofil ve lenfosit değerlerinin iki yönlü (gruplar arası, grup-zaman) varyans analizi

Değişkenler	İyileşme yok		Parsiyel iyileşme		Tam iyileşme		Gruplar (İyileşme yok/Parsiyel/Tam)		Grup*Zaman (Etkileşim)	
	Ortalama fark"	Anlamli fark	Ortalama fark"	Anlamli fark	Ortalama fark"	Anlamli fark	F	p	F	p
Lökosit										
Tedavi öncesi	-		-		-					
1. ölçüm	-3.071		-7.532		-9.701					
2. ölçüm	-3.978	2,3,4>TÖ	-7.607	1,2,3,4>TÖ	-9.495	1,2,3,4>TÖ 1,2>4	13.201	0.000*	3.263	0.004*
3. ölçüm	-5.245		-6.725		-7.587					
4. ölçüm	-4.001		-5.144		-5.899					
Nötrofil										
Tedavi öncesi	-		-		-					
1. ölçüm	-4.454		-6.710		-9.792					
2. ölçüm	-6.425	1,2,3,4>TÖ	-9.274	1,2,3,4>TÖ 2>4	-10.574	1,2,3,4>TÖ 2>4	5.015	0.011*	2.473	0.026*
3. ölçüm	-7.332		-7.459		-8.383					
4. ölçüm	-4.881		-6.045		-6.996					

Lenfosit

Tedavi
öncesi

-

-

-

1. ölçüm

0.739

0.947

1.102

2. ölçüm

0.574

TÖ>1

0.603

TÖ>1,2,3,4

0.943

TÖ>1,2,3

4.112

0.023*

0.653

0.732

3. ölçüm

0.373

0.582

0.663

4. ölçüm

0.637

0.788

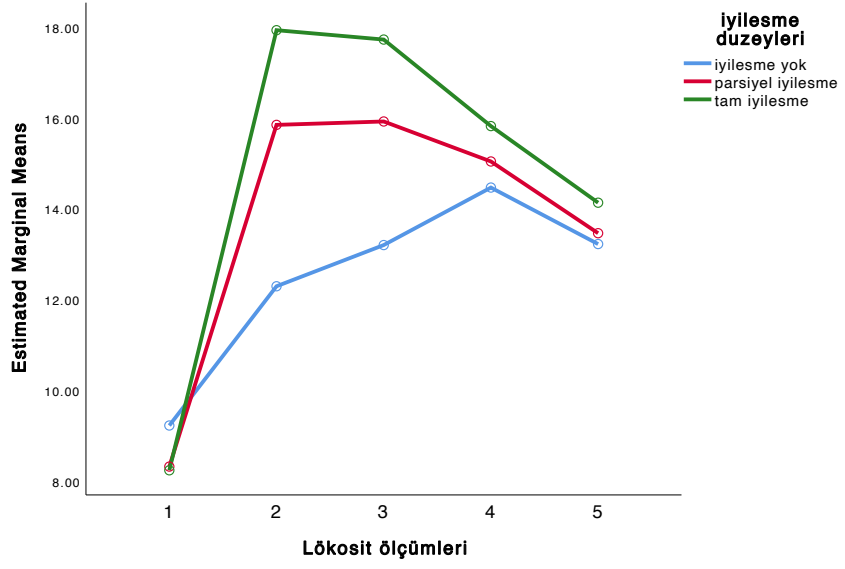
0.589

*: $p < 0.05$

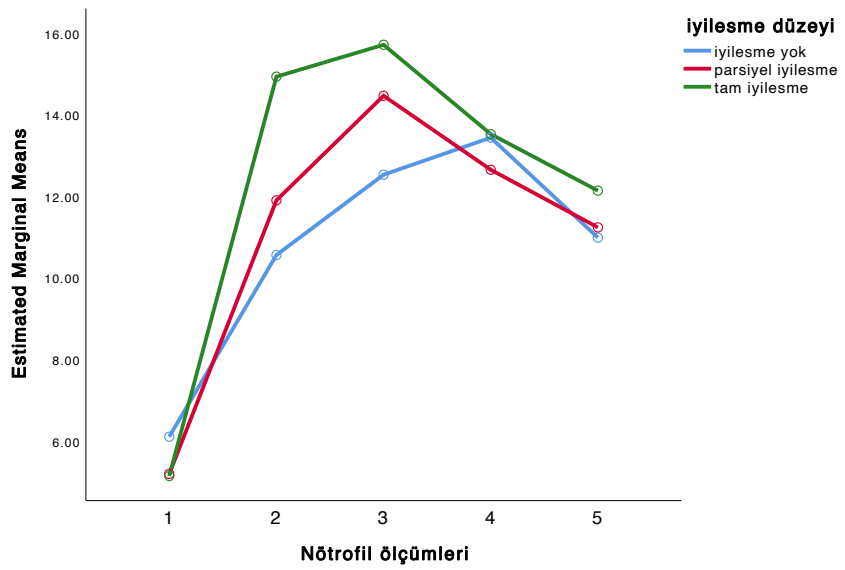
TÖ: Tedavi öncesi

"Tedavi öncesine göre ortalama farklar alınmıştır.

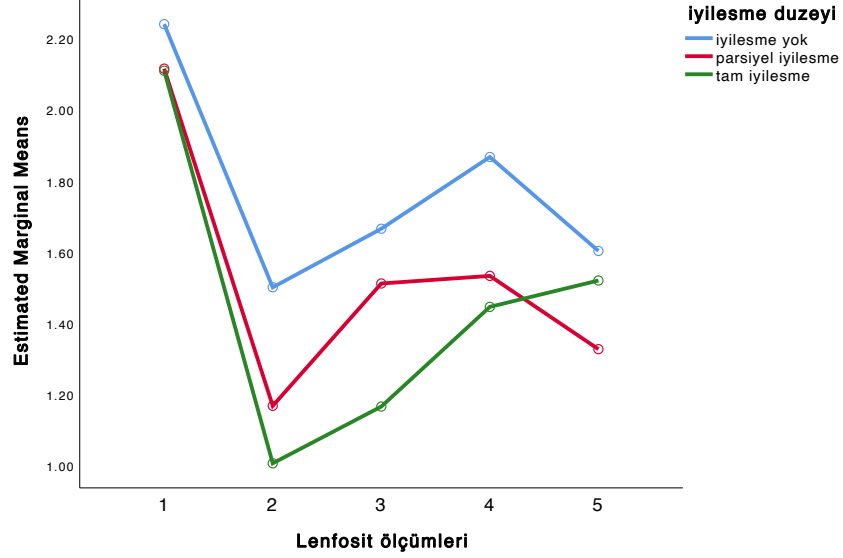
Şekil 4.1. Lökosit ölçümlerinin gruplara göre zamansal değişim grafiği



Şekil 4.2. Nötrofil ölçümlerinin gruplara göre zamansal değişim grafiği



Şekil 4.3. Lenfosit ölçümlerinin gruplara göre zamansal değişim grafiği



Tablo 4.4'te hastaların iyileşme düzeylerine göre kortikosteroid tedavisi öncesi ve tedavi sürecindeki kan parametreleri one-way ANOVA testi ile karşılaştırıldı. Gruplar arasındaki istatistiksel değerlendirme için ise post-hoc testi kullanıldı. Gruplar arasında lökosit ve nötrofil değerleri bakımından tedavi öncesi ile tedavinin 3. ve 4. günlerinde; lenfosit değerleri bakımından ise yapılan ölçümlerin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tedavinin 1. gününde yapılan lökosit ölçümlerinde; lökosit değerleri tam ve parsiyel iyileşme olan hastalarda iyileşme olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla; $p < 0.001$, $p = 0.011$). Tedavinin 1. günü yapılan nötrofil ölçümlerinde; tam iyileşen hastalarda iyileşme olmayan hastalara göre nötrofil sayıları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p = 0.014$). Tedavinin 2. günü yapılan lökosit ölçümlerine göre; tam iyileşen hastaların değerleri iyileşme olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p = 0.005$). Tedavinin 2. günü yapılan nötrofil ölçümlerine göre; tam iyileşen hastaların nötrofil sayıları iyileşme olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p = 0.021$).

Tablo 4.4. Hastaların iyileşme düzeylerine göre tedavi öncesi ve tedavi sürecindeki kan parametrelerinin one-way ANOVA testi ile karşılaştırılması

	İyileşme Düzeyi			<i>p</i>
	Yok ort. ± std	Parsiyel ort. ± std	Tam ort. ± std	
Tedavi öncesi				
Lökosit	8.22 ± 1.69	8.31 ± 1.41	8.23 ± 1.31	0.455
Nötrofil	6.10 ± 1.46	5.18 ± 2.22	5.13 ± 2.80	0.468
Lenfosit	2.24 ± 0.64	2.11 ± 0.41	2.10 ± 0.89	0.839
Tedavinin 1. günü				
Lökosit	12.29 ± 3.94	15.84 ± 2.95	17.93 ± 3.03	0.000*
Nötrofil	10.55 ± 3.55	11.89 ± 3.8	14.93 ± 3.79	0.012*
Lenfosit	1.50 ± 0.44	1.16 ± 0.59	1.01 ± 0.46	0.062
Tedavinin 2. günü				
Lökosit	13.19 ± 4.39	15.92 ± 3.10	17.72 ± 2.88	0.006*
Nötrofil	12.52 ± 3.84	14.46 ± 2.33	15.71 ± 2.67	0.025*
Lenfosit	1.66 ± 0.65	1.51 ± 0.70	1.16 ± 0.43	0.116
Tedavinin 3. günü				
Lökosit	14.46 ± 2.56	15.04 ± 2.84	15.82 ± 2.23	0.419
Nötrofil	13.43 ± 2.22	12.64 ± 2.49	13.52 ± 2.21	0.477
Lenfosit	1.86 ± 0.81	1.53 ± 0.67	1.44 ± 0.44	0.239
Tedavinin 4. günü				
Lökosit	13.22 ± 1.35	13.46 ± 2.20	14.13 ± 0.90	0.363
Nötrofil	10.98 ± 1.96	11.23 ± 2.31	12.13 ± 1.09	0.271
Lenfosit	1.60 ± 0.65	1.32 ± 0.47	1.52 ± 0.60	0.349

*: $p < 0.05$

Tablo 4.5'te iyileşme düzeylerine göre hastaların tedavi sürecindeki lökosit, nötrofil ve lenfosit değerlerindeki maksimum değerler, pik ve minimum değer günleri ile artış ve azalma miktarları karşılaştırıldı. Buna göre tam iyileşen hastalarda maksimum lökosit ölçümleri; parsiyel iyileşme olan ve iyileşme olmayan hastalara

göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu (sırasıyla; $p=0.047$, $p=0.007$). Tam iyileşme olan hastaların lökosit pik günleri parsiyel iyileşme olan ve iyileşme olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (sırasıyla; $p=0.006$, $p=0.001$). Tam iyileşme olan hastalarda lökosit artış miktarı iyileşme olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.006$). Tam iyileşen hastaların maksimum nötrofil değerleri; parsiyel iyileşen hastalardan ve iyileşme olmayan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak bulundu (sırasıyla; $p=0.019$, $p=0.004$). Tam iyileşme gösteren grupta nötrofil artış miktarı iyileşme olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.007$). Lenfosit ölçümleri analiz edildiğinde; lenfosit minimum değerleri, minimum değer günleri ve lenfosit azalma miktarları açısından iyileşme grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 4.5. İyileşme düzeylerine göre tedavi sürecindeki kan parametrelerine ait sayısal değerlerin one-way ANOVA testi ile karşılaştırılması

	İyileşme Düzeyi			<i>p</i>
	Tam ort. ± std	Parsiyel ort. ± std	Yok ort. ± std	
Lökosit				
Maksimum değer	19.74 ± 2.15	17.91 ± 1.98	17.03 ± 2.36	0.006*
Pik günü	1.86 ± 0.53	2.55 ± 0.67	2.83 ± 0.57	0.001*
Artış miktarı	11.55 ± 2.67	9.55 ± 3.63	7.34 ± 3.09	0.008*
Nötrofil				
Maksimum değer	17.55 ± 1.53	15.53 ± 1.97	14.80 ± 2.64	0.003*
Artış miktarı	12.41 ± 2.65	10.34 ± 2.94	8.69 ± 3.22	0.009*
Lenfosit				
Minimum değer	0.78 ± 0.35	0.74 ± 0.38	1.02 ± 0.38	0.116
Minimum değer günü	1.85 ± 1.09	2.50 ± 1.30	2.58 ± 1.37	0.254
Azalma miktarı	1.32 ± 0.99	1.37 ± 0.60	1.21 ± 0.71	0.855

*: $p < 0.05$

Tablo 4.6’da hastaların saf ses ortalamasındaki düzelme miktarı ve hematolojik parametreleri arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon testi kullanılarak incelendi. Buna göre SSO’daki düzelme miktarı ile lökosit artış miktarı ($r=0.353$; $p=0.014$) ve nötrofil artış miktarı ($r=0.298$; $p=0.039$) arasında pozitif yönde düşük düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler olduğu tespit edildi. Lökosit pik günü ile maksimum lökosit değeri ($r=-0.369$; $p=0.01$) ve lökosit artış miktarı ($r=-0.288$; $p=0.048$) arasında negatif yönde düşük düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görüldü.



Tablo 4.6. Hastaların saf ses ortalamasındaki düzelme miktarı ile hematolojik parametreleri arasındaki ilişkiler

		SSO'daki düzelme miktarı	Maksimum lökosit değeri	Lökosit pik günü	Lökosit artış miktarı	Maksimum nötrofil değeri	Minimum lenfosit değeri	Nötrofil artış miktarı	Lenfosit azalma miktarı
SSO'daki düzelme miktarı	r	1	0.252	-0.043	0.353*	0.210	-0.041	0.298*	-0.205
	p		0.084	0.773	0.014	0.151	0.783	0.039	0.162
Maksimum lökosit değeri	r	0.252	1	-0.369*	0.769*	0.093	-0.104	0.217	-0.096
	p	0.084		0.01	0.000	0.532	0.480	0.138	0.515
Lökosit pik günü	r	-0.043	-0.369*	1	-0.288*	-0.320*	0.184	-0.278	0.008
	p	0.773	0.010		0.048	0.027	0.211	0.056	0.956
Lökosit artış miktarı	r	0.353*	0.769*	-0.288*	1	-0.009	-0.075	0.474*	-0.231
	p	0.014	0.000	0.048		0.951	0.615	0.001	0.114
Maksimum nötrofil değeri	r	0.210	0.093	-0.320*	-0.009	1	-0.039	0.711*	0.085
	p	0.151	0.532	0.027	0.951		0.790	0.000	0.567

Minimum lenfosit değeri	r	-0.041	-0.104	0.184	-0.075	-0.039	1	-0.092	-0.539*
	p	0.783	0.480	0.211	0.615	0.790		0.536	0.000
Nötrofil artış miktarı	r	0.298*	0.217	-0.278	0.474*	0.711*	-0.092	1	0.110
	p	0.039	0.138	0.056	0.001	0.000	0.536		0.458
Lenfosit azalma miktarı	r	-0.205	-0.096	0.008	-0.231	0.085	-0.539*	0.110	1
	p	0.162	0.515	0.956	0.114	0.567	0.000	0.458	

*: Korelasyonun anlamlı olduğu ilişkiler ($p < 0.05$)

Tablo 4.7’de lökosit artış miktarının saf ses ortalamasındaki düzelme miktarı üzerinde yordayıcı rolü incelendi. Lökosit artış miktarı ile saf ses ortalamasındaki düzelme miktarı arasında pozitif yönde düşük düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($r=0,353$, $p=0.007$). SSO’daki düzelme miktarının toplam değişiminin %12.4’ü lökosit artış miktarı ile açıklanabildiği gözlemlendi. Lökosit artış miktarında 1 birimlik değişim SSO’daki düzelme miktarında 1.732’lik değişime neden olduğu tespit edildi. Kurulan regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlıydı ($F_{(1,46)}=6.538$, $p=0.014$). Bu sonuçlara göre lökosit artış miktarının; SSO’daki düzelme miktarı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir yordayıcı role sahip olduğu görüldü.

Tablo 4.7. Lökosit sayısındaki artış miktarının saf ses ortalamasındaki düzelme miktarı üzerindeki yordayıcı rolü

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	p
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1.685	6.916		0.244	0.809
	Lökosit artış miktarı	1.732	0.677	0.353	2.557	0.014*

$$r = 0.353 \quad r^2 = 0.124 \quad F_{(1,46)} = 6.538 \quad p = 0.014$$

$$\text{Saf ses ortalaması} = 1.685 + \text{lökosit artış miktarı} * 1.732$$

Bağımlı değişken: saf ses ortalamasındaki düzelme miktarı

*: $p < 0.05$

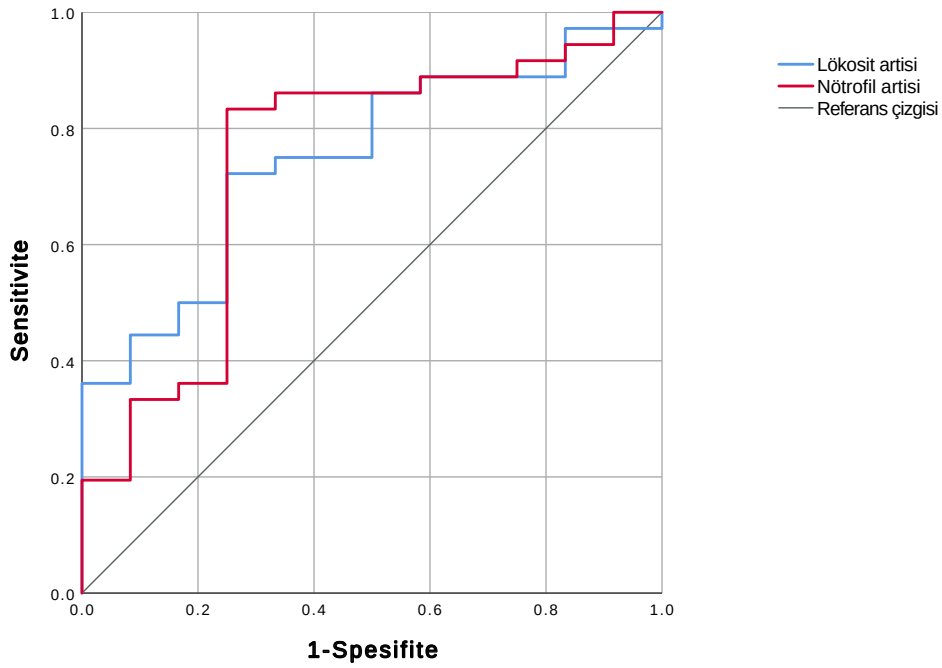
Tablo 4.8’de SSO’daki düzelme miktarını öngörebilmek için lökosit ve nötrofil değerlerinde meydana gelen artışların cut-off değerlerinin hesaplanması için ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizi yapıldı. Lökosit artışı için cut-off değer %75 sensitivite ve %66.6 spesifite ile 8.43 olarak belirlendi (eğri altı alan: 0.750) Nötrofil artışı için cut-off değeri ise %86.1 sensitivite ve %66.6 spesifite ile 9.19 olarak bulundu (eğri altı alan: 0.745). Lökosit ve nötrofil artış değerlerinin Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisi Şekil 4.4’te yer almaktadır.

Tablo 4.8. Lökosit ve nötrofil artış değerlerinin Receiver Operating Characteristic analizi

	Eğri altı alan	Cut-off değeri	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	<i>p</i>
Lökosit artış miktarı	0.750	8.43	75	66.6	0.010*
Nötrofil artış miktarı	0.745	9.19	86.1	66.6	0.012*

* $p < 0.05$: anlamlı

Şekil 4.4. Lökosit ve nötrofil artış değerlerinin Receiver Operating Characteristic (ROC) Eğrisi



5. TARTIŞMA

Ani işitme kaybı, kısa süre içerisinde gelişen ve erken tedavi gerektiren, tedaviye rağmen hastalarda kalıcı işitme kaybına yol açabilecek bir otolojik acil durumdur. Olguların yalnızca %10-15'inde etiyoloji belirlenebilmektedir (100). Etiyolojinin belirlenebildiği hastalarda etiyolojiye yönelik tedavi uygulanırken, olguların çoğunun idiyopatik olması ve spontan düzelme oranlarının %32-65 gibi yüksek sayılabilecek bir oranda olması bu hastalarda uygulanacak tedavi algoritmalarını da tartışmalı hale getirmiştir (7, 8). Erken dönemde başlanacak tedavinin daha etkin olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olduğundan tedavi kısa sürede ampirik olarak başlanmalıdır (2).

Santral sinir sisteminde olduğu gibi iç kulağın da immün yanıt oluşturabilme potansiyelinin olduğu bilinmektedir. Kan-labirent bariyeri; kan-beyin bariyeri gibi labirenti dolaşımdan ayırarak koklear ortamın iyonik özelliklerinin korunmasını sağlar. Harris ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada immünglobülinlerin kan-labirent bariyerini geçerek perilenfte serum düzeyinin 1/1000'i oranında bulunabildiğini göstermişlerdir. Ayrıca iç kulağın immünglobülin içerdiğini ve endolenfatik kesenin dinlenme durumunda da immünkompetan hücreler barındırdığını göstermişlerdir (55). İç kulağın dinlenimdeki immünitesine ek olarak antijenik uyarımın da iç kulakta immün aktivasyonu tetiklediği düşünülmektedir. Takashi ve arkadaşları yaptıkları hayvan çalışmasında iç kulağın çeşitli antijenlere karşı da immün yanıt oluşturabilme kapasitesinin olduğunu göstermişlerdir (59).

İdiyopatik AİK'da patogenezi açıklamak için yapılan temporal kemik çalışmaları sonucunda çeşitli teoriler ortaya atılmıştır. Schuknecht ve arkadaşları tarafından bu hastalarda histopatolojinin saçlı hücrelerde, Corti destek hücrelerinde, tektorial membranda, stria vaskülariste ve koklear nöronlarda atrofi olduğu gösterilmiştir (45). Hastaların steroid tedavisinden fayda görmesi ve iç kulakta antijen uyarımının sonucu olarak kokleada oluşan hücresel değişiklikler idiyopatik AİK'nın immünolojik bir olayın sonucu olabileceğini akla getirmiştir. Takashi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada iç kulak antijenik uyarımı sonucunda meydana gelen hücresel infiltrasyonların ve değişikliklerin her bir hücre grubunun beklenen reaksiyonu şeklinde geliştiği gösterilmiştir (59). Bu durum etiyojide antijenik

uyarıma bağılı iç kulak immünitesine bağılı gelişen hasar nedeniyle işitme kaybı olabileceğı teorisini akla getirmiştir.

Kortikosteroid uygulamasına bağılı olarak periferik kandaki immün sistem hücrelerinde oluşan değışiklikler ile ilgili çeşitli prelinik ve klinik çalışmalar yapılmıştır. Yeniden dağılım, migrasyonun azalması ve apoptozun inhibisyonu ile nötrofilik bir lökositöz meydana gelir (17, 19, 91, 101). Monosit ve makrofajların dokuya geçişi azalır ve açarak dolaşımda sayıları hafif olarak artar (20). Erken dönemde hafif bir lenfopeniye yol açar ve eozinofil sayısında azalmaya neden olur (17, 21, 23, 98). Kortikosteroidler; sistemik uygulamada kan-labirent bariyeri aracılığı ile perilenfe geçerken, intratimpanik uygulamada yuvarlak pencere membranı aracılığı ile perilenfe geçer. Kortikosteroidlerin iç kulaktaki etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olsa da hedef dokuda başlıca glukokortikoid reseptörlerinin yanı sıra mineralokortikoid reseptörler üzerinden de etki gösterdikleri bilinmektedir (11). Yapılan bir hayvan çalışmasında reseptörlerin iç kulakta spiral ligaman, Corti organı, baziler membran ve spiral gangliyonda yoğunlaştığı gösterilmiştir (102). Kortikosteroidlerin iç kulakta anti-inflamatuvar etkiyle birlikte mineralokortikoid etkiye bağılı sıvı ve iyon dengesini koruyarak ve endokoklear potansiyelin korunmasına yardımcı olarak da etkinlik gösterdiği düşünülmektedir. Yapılan başka hayvan çalışmalarında; kortikosteroid uygulamasının koklear kan akımını artırdığını, iskemiyi önlediğı ve stria vaskularis dejenerasyonunu azalttığı gösterilmiştir (103, 104).

Ani işitme kaybı tedavisinde kortikosteroid kullanımı konusunda literatürde az sayıda randomize kontrollü çalışma mevcuttur. Wilson ve arkadaşlarının yaptıkları çift kör randomize kontrollü çalışmada orta derecede işitme kaybı olan hastalarda sistemik kortikosteroid alan grupta %78 iyileşme gözlemlenirken plasebo grubunda %38 düzelme görülmüştür (12). Yapılan bir diğere randomize olmayan çalışmada ise sistemik kortikosteroid alan hastalarda %89 oranında iyileşme görülürken almayan hastalarda %44 oranında iyileşme olduğu gözlenmiştir (106). Yan etki görülebilme ihtimali olsa da bu hastalarda kalıcı işitme kaybı ihtimali göz önünde bulundurulduğunda; sistemik kortikosteroidlerin risklerine rağmen semptomların başlangıcından itibaren ilk 2 hafta içerisinde olan hastalara verilmesi son kılavuz tarafından önerilmektedir (2). Yapılan çalışmalarda iyileşmenin genellikle ilk iki hafta

içerisinde olduğu gösterilmiş ve semptom başlangıcı ile tedavinin başlanması arasında geçen sürenin uzun olması kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (7, 70, 73). Benzer şekilde başvuruda vertigo semptomu olan hastalarda da daha düşük iyileşme oranları olduğu tespit edilmiştir (7, 72). Çalışma sonuçlarını olabildiğince standardize edebilmek için işitme kaybı şikayetlerinin üstünden 3'ten fazla gün geçmiş olan ve vertigosu olan hastaları çalışma dışı bırakmayı tercih ettik. Literatürdekine benzer olarak hastalarımızın %79.2'sinde başlangıçta tinnitus semptomu mevcuttu. Tinnitus varlığı çoğunlukla iyi prognoz ile ilişkilendirilse de çalışmamızda tinnitusu olan ve olmayan hastalar arasında iyileşme açısından anlamlı bir fark gözlemedik.

Nakagawa ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada kortikosteroid uygulanmasından sonraki 4-6 saatte lökositlerin periferik kanda maksimum değere ulaştığını göstermişlerdir (91). Biz de buna dayanarak hastalarımızdan periferik kan örneklerini kortikosteroid uygulandıktan sonraki 4-6 saat içerisinde aldık. Çalışmamızdaki tek yönlü varyans analizi sonucunda; özellikle tedavinin 1. gününde lökosit ve nötrofil ölçümlerinin tedavi öncesi değerlere göre anlamlı düzeyde yüksek, lenfosit değerlerinin ise anlamlı düzeyde düşük olduğunu gözlemledik. Bununla birlikte, tam iyileşme gösterenlerin parsiyel iyileşme gösterenlere göre; tam iyileşme gösterenlerin iyileşme göstermeyenlere ve parsiyel iyileşme gösterenlerin iyileşme göstermeyen hastalara göre lökosit değerlerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğunu gözlemledik. Nötrofil ölçümlerinde ise tam ve parsiyel iyileşme gösteren hastaların nötrofil değerlerinin iyileşme olmayan hastaların değerlerinden anlamlı ölçüde daha yüksek olduğunu gördük. Ayrıca; lökosit ve nötrofil ölçümlerindeki bu artışın tam iyileşme gösteren hasta grubunda daha yüksek olduğunu ve tam iyileşen hastalarda daha erken olarak maksimum değerine ulaştığını saptadık. Çift yönlü varyans analizlerinde ise iyileşme görülen hastalarda tedavi öncesine göre anlamlı yüksek lökosit ölçümleri görülürken iyileşme olmayan grupta bu saptanmadı. Bunun sonucu olarak; özellikle tedavinin 1. günü meydana gelen lökosit artışının tedavinin olumlu gidişatı hakkında bilgi verebileceği yorumu yapılabilir. Ayrıca daha geniş gruplarla yapılacak çalışmaların ışığında; kortikosteroidlere bağlı periferik kanda beklenen etkilerin daha erken veya daha şiddetli görüldüğü hastalarda daha yüksek iyileşme oranları olabileceği ile ilgili öngörülebilir bulunabilme ihtimali olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızdaki analizlerin sonucu olarak daha yüksek lökosit artışının SSO'da daha yüksek düzelmeye ile ilişkili olması bu düşünceyi destekler niteliktedir. Benzer şekilde

daha erken maksimum değere ulaşan hastalarda SSO'da daha yüksek düzelme olduğunu saptadık.

Kortikosteroide bağlı gelişen lökositoz ile ilgili yapılan önceki araştırmalar göz önünde bulundurulduğunda, çalışmaların çoğunlukla kortikosteroid endikasyonu olan sistemik hastalığı olan hastalar üzerinde veya antenatal süreçte kortikosteroid uygulanan gebe hastalarda yapıldığı görülmüştür (101, 107-109). Shoenfeld ve arkadaşlarının yapmış olduğu prospektif çalışmada; pemfigus, nefrotik sendrom, astım, temporal arterit, subakut tiroidit gibi sistemik hastalıklara sahip hastalar çalışma grubunu oluşturmuştur. Çalışmamız, ek sistemik hastalığı olmayan ve AİK nedeniyle kortikosteroid tedavisi alan hastalarda kortikosteroidlerin hematolojik parametreler üzerine olan etkilerinin incelenmesi nedeniyle literatüre katkı sağlamıştır. Konu ile ilgili farklı hasta gruplarında yapılmış birkaç çalışma mevcuttur. Dubinski ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; glioblastoma hastalarında perioperatif süreçte serebral ödem için deksametazon uygulamasından sonra lökosit sayısı üzerinde oluşan yanıtın prognoza etkisi olup olmadığını araştırmışlardır. Bunun sonucunda deksametazona bağlı lökositoz gelişen hastalarda sağkalımın daha düşük olduğunu; ancak ileri yaşın da glioblastom hastalarında lökositoz gelişimi için anlamlı bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (110). Bir başka çalışmada fasiyal fraktür nedeniyle opere olan, ağrı ve şişliği azaltmak için perioperatif süreçte deksametazon uygulanan hastalarda postoperatif lökosit değişiklikleri incelenmiştir. Bu çalışmada kortikosteroid alan grupta %91.2 oranında lökositoz görülürken almayan hastalarda oran %67.9 olarak saptanmıştır (111). Yüksek doz kortikosteroid uygulamasının oluşturacağı lökositozun hastalarda oluşabilecek erken dönem enfeksiyöz süreçlerle karışıklık oluşturabileceği düşünülmüşse de; Shoenfeld ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kortikosteroide bağlı oluşan lökositozun düzeyinin doz bağımlı olmadığını ancak daha yüksek dozlarda lökositozun daha erken görüldüğünü göstermişlerdir. (101). Çalışmamızda hastalara tedavi olarak günde tek doz 1 mg/kg metilprednizolon uygulandı ve uygulanan doz açısından iyileşme grupları arasında anlamlı fark izlenmedi. Shoenfeld ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayı da göz önünde bulundurarak; biz de kendi çalışmamız için uygulanan dozların hastalarda oluşan lökositozu etkilemediğini gözlemledik.

Takashi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada antijenik uyarım sonucu iç kulakta meydana gelen değişikliklerin her hücrenin inflamasyon sürecinde kendinden beklenen şekilde ve zamanda olmasından yola çıkarak; biz de kortikosteroid tedavisinin periferik kandaki lökositler üzerinde oluşturduğu değişikliklerin hastalardaki düzelme ile ilişkili olabileceğini ve bu etkinin iç kulakta da benzer olabileceğini düşündük (59). Kortikosteroide bağlı olarak periferik kanda oluşan lökosit, nötrofil, lenfosit sayılarındaki değişikliğin anti-inflamatuar etkinin şiddeti ile ilişkili olabileceği konusunda literatürde herhangi bir veri bulunmamaktadır. Deirmengian ve arkadaşları artroplasti yapılan hastalarda postoperatif lökositozun; hastanın ve immün sisteminin sağlığı ile dolaylı yoldan ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (112). Çalışmamızda kortikosteroid tedavisi ile periferik kanda meydana gelen nötrofilik lökositozun SSO'da daha yüksek düzeyde düzelme ile ilişkili olduğunu gördük. Bunun sebebinin periferik kandaki değişikliğin iç kulakta da benzer şekilde meydana gelerek bu hücrelerde oluşturduğu etkiyle mi yoksa kortikosteroidlerin endokoklear iyon dengesinde düzelme sağladığı farklı bir mekanizmayla mı olduğunu bilmiyoruz.

Kortikosteroidlerin periferik kanda beklenen bir diğer etkisi olarak hastalarda tedavinin 1. günü lenfosit değerlerinde düşme gözlemledik. Tek yönlü varyans analizimizde 2. gün 1. güne göre daha yüksek değer ölçülmesi sonucu olarak bunun kısa süreli bir etki olduğunu söyleyebiliriz. Literatürde de lenfopeninin kortikosteroid uygulama sonrası 4-6 saat içerisinde maksimuma ulaşip 24-48 saatte normale döndüğünü önceki çalışmalarda gösterilmiştir (17, 21). Çift yönlü varyans analizimizde ise; lenfosit değerlerinin zamandan bağımsız olarak iyileşme grupları arasındaki etkileşimine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandığı ancak zaman faktörü eklenerek grup-zaman etkileşimine bakıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı görüldü. Çalışmamızda hastalarda meydana gelen nötrofilik lökositozun SSO'da daha fazla düzelme olması ile korelasyon gösterdiğini tespit etmemizin de bir sonucu olarak; lenfosit değerlerine bakarak prognoz hakkında yorum yapmak lökosit ve nötrofile göre daha güç olacaktır.

Son kılavuza göre hastaların tedavi sonunda kontrollerinin yapılması ve sonraki 6 ay boyunca takip edilmeleri önerilmektedir (2). Yeo ve arkadaşlarının 156 AİK olgusunun uzun süreli takiplerini yapmış oldukları çalışmalarında; iyileşme

gösteren 121 hastanın %54.5'inin ilk 10 gün içinde, %90'ında ilk 1 ay içinde, %98.3'ünde 3 ayda son işitme eşiklerine ulaştığı görülmüştür (70). Başka bir çalışmada ise tüm hastalar için en geç 6. ayda olmak üzere; hastaların %77'sinde tedavi sonrası 2. ayda son eşiklere ulaşıldığı görülmüştür (105). Ek tedavilerin uygulanabilmesi açısından başlangıç tedavisinden sonra veya daha erken süreçte kontrol odyometri yapılabilir. Hastaların iyileşme değerlendirmeleri çoğunlukla AİK öncesi odyogramları bulunmadığından tanı koyulurken olduğu gibi etkilenmemiş kulağın eşikleri üzerinden yapılmaktadır. Kortikosteroidlerin kısa yarılanma ömrü dikkate alındığında tedaviye bağlı etkilerinin de akut olarak değerlendirilmesi gerekir. Çalışmamızda steroide bağlı değişen laboratuvar parametreleri incelendiğinde kısa sürede eski haline döndüğü gözlemlenmiş olup; uzun dönemde gözlenen iyileşmelerin kortikosteroid tedavisinin periferik kanda yol açtığı bu değişikliklerden bağımsız olduğu sonucuna varılabilir.

Çalışma kontrol grubu içermediğinden aynı dozda steroid alan hastalarda benzer düzeyde lökosit artışı olup olmayacağı ile ilgili bilgimiz yoktur. Sağlıklı hasta grubuna steroid verilemeyeceği için bu durum ile ilgili literatürde de bilgi mevcut değildir. Çalışmamızda hastaların kontrol odyometrik incelemeleri başvurudan 10-14 gün sonra; sistemik kortikosteroid tedavisi tamamlandıktan sonra yapıldı. Tedavi bitiminde iyileşme görülmeyen hastalara intratimpanik steroid, hiperbarik oksijen tedavisi gibi ek tedaviler uygulandığından ve kortikosteroid tedavisinin kan düzeyleri üzerindeki etkisi uzun dönemde görülemeyeceğinden dolayı uzun dönemli odyogram takibi çalışmaya dahil edilemedi.

Çalışmamızın sonucunda kortikosteroide bağlı oluşan nötrofilik lökositozun iyi prognoz belirteci olarak değerlendirmeye alınabileceği yorumuna varılabilir ancak bu daha yüksek doz kortikosteroid uygulaması ile daha yüksek lökosit seviyelerine ulaşıp daha iyi tedavi yanıtının alınabileceği anlamına gelmemektedir. Nitekim Shonefeld ve arkadaşları lökositozun daha yüksek kortikosteroid dozu ile ilişkili olmadığını tespit etmişlerdir (101). Kortikosteroide bağlı periferik kanda beklenen etkilerin daha erken veya daha şiddetli görüldüğü hastalarda daha yüksek iyileşme oranları olabileceği ile ilgili daha net öngörülerde bulunabilmek için daha geniş gruplarla ve hastaların daha uzun süre takip edileceği çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

AİK hastalarında uygulanan kortikosteroid tedavisinin periferik kanda meydana getirdiği değişikliklerin tedavi yanıtı ile ilişkisi ile ilgili literatürde daha önce yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Biz bu hastalarda kortikosteroidde bağlı oluşan nötrofilik lökositozun daha iyi iyileşme düzeyleri ile ilişkili olduğunu gösterdik. Benzer şekilde yaptığımız ölçümler içerisinde maksimum değere daha erken günde ulaşan hastalarda da daha yüksek iyileşme oranları saptadık. Buradan yola çıkarak AİK hastalarında tedavinin erken sürecinde lökosit ölçümü değerlendirmesi sayesinde iyileşme düzeyi hakkında öngörü sahibi olunabileceği yorumu yapılabilir.



7. KAYNAKLAR

1. Anderson JP, Harris JP. Impact of Ménière's disease on quality of life. *Otol Neurotol.* 2001;22(6):888-94.
2. Chandrasekhar SS, Tsai Do BS, Schwartz SR, Bontempo LJ, Faucett EA, Finestone SA, et al. Clinical Practice Guideline: Sudden Hearing Loss (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;161(1_suppl):S1-s45.
3. Byl FM. Seventy-six cases of presumed sudden hearing loss occurring in 1973: prognosis and incidence. *Laryngoscope.* 1977;87(5 Pt 1):817-25.
4. Alexander TH, Harris JP. Incidence of sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol.* 2013;34(9):1586-9.
5. Penido NO, Cruz OL, Zanoni A, Inoue DP. Classification and hearing evolution of patients with sudden sensorineural hearing loss. *Braz J Med Biol Res.* 2009;42(8):712-6.
6. Chau JK, Lin JR, Atashband S, Irvine RA, Westerberg BD. Systematic review of the evidence for the etiology of adult sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope.* 2010;120(5):1011-21.
7. Mattox DE, Simmons FB. Natural history of sudden sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1977;86(4 Pt 1):463-80.
8. Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Archer SM, Rosenfeld RM, Schwartz SR, Barrs DM, et al. Clinical practice guideline: sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;146(3 Suppl):S1-35.
9. El Sabbagh NG, Sewitch MJ, Bezdjian A, Daniel SJ. Intratympanic dexamethasone in sudden sensorineural hearing loss: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope.* 2017;127(8):1897-908.
10. Alexiou C, Arnold W, Fauser C, Schratzenstaller B, Gloddek B, Fuhrmann S, et al. Sudden sensorineural hearing loss: does application of glucocorticoids make sense? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;127(3):253-8.
11. Pondugula SR, Raveendran NN, Ergonul Z, Deng Y, Chen J, Sanneman JD, et al. Glucocorticoid regulation of genes in the amiloride-sensitive sodium transport pathway by semicircular canal duct epithelium of neonatal rat. *Physiol Genomics.* 2006;24(2):114-23.

12. Wilson WR, Byl FM, Laird N. The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. A double-blind clinical study. *Arch Otolaryngol.* 1980;106(12):772-6.
13. Crane RA, Camilon M, Nguyen S, Meyer TA. Steroids for treatment of sudden sensorineural hearing loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Laryngoscope.* 2015;125(1):209-17.
14. Zhang G, Zhang L, Duff GW. A negative regulatory region containing a glucocorticosteroid response element (nGRE) in the human interleukin-1beta gene. *DNA Cell Biol.* 1997;16(2):145-52.
15. Scheinman RI, Cogswell PC, Lofquist AK, Baldwin AS, Jr. Role of transcriptional activation of I kappa B alpha in mediation of immunosuppression by glucocorticoids. *Science.* 1995;270(5234):283-6.
16. Tobler A, Meier R, Seitz M, Dewald B, Baggiolini M, Fey MF. Glucocorticoids downregulate gene expression of GM-CSF, NAP-1/IL-8, and IL-6, but not of M-CSF in human fibroblasts. *Blood.* 1992;79(1):45-51.
17. Fauci AS, Dale DC, Balow JE. Glucocorticosteroid therapy: mechanisms of action and clinical considerations. *Ann Intern Med.* 1976;84(3):304-15.
18. Fauci AS, Murakami T, Brandon DD, Loriaux DL, Lipsett MB. Mechanisms of corticosteroid action on lymphocyte subpopulations. VI. Lack of correlation between glucocorticosteroid receptors and the differential effects of glucocorticosteroids on T-cell subpopulations. *Cell Immunol.* 1980;49(1):43-50.
19. Cox G. Glucocorticoid treatment inhibits apoptosis in human neutrophils. Separation of survival and activation outcomes. *J Immunol.* 1995;154(9):4719-25.
20. Balow JE, Rosenthal AS. Glucocorticoid suppression of macrophage migration inhibitory factor. *J Exp Med.* 1973;137(4):1031-41.
21. Fan PT, Yu DT, Clements PJ, Fowlston S, Eisman J, Bluestone R. Effect of corticosteroids on the human immune response: comparison of one and three daily 1 gm intravenous pulses of methylprednisolone. *J Lab Clin Med.* 1978;91(4):625-34.
22. Slade JD, Hepburn B. Prednisone-induced alterations of circulating human lymphocyte subsets. *J Lab Clin Med.* 1983;101(3):479-87.
23. Wallen N, Kita H, Weiler D, Gleich GJ. Glucocorticoids inhibit cytokine-mediated eosinophil survival. *J Immunol.* 1991;147(10):3490-5.

24. Andrade MV, Hiragun T, Beaven MA. Dexamethasone suppresses antigen-induced activation of phosphatidylinositol 3-kinase and downstream responses in mast cells. *J Immunol.* 2004;172(12):7254-62.
25. Shodell M, Shah K, Siegal FP. Circulating human plasmacytoid dendritic cells are highly sensitive to corticosteroid administration. *Lupus.* 2003;12(3):222-30.
26. Shaw EA, Teranishi R. Sound pressure generated in an external-ear replica and real human ears by a nearby point source. *J Acoust Soc Am.* 1968;44(1):240-9.
27. Peake WT, Rosowski JJ, Lynch TJ, 3rd. Middle-ear transmission: acoustic versus ossicular coupling in cat and human. *Hear Res.* 1992;57(2):245-68.
28. Merchant SN, Ravicz ME, Voss SE, Peake WT, Rosowski JJ. Toynbee Memorial Lecture 1997. Middle ear mechanics in normal, diseased and reconstructed ears. *J Laryngol Otol.* 1998;112(8):715-31.
29. Kuijpers W. The origin of the endocochlear potential. *Oto Rhinol Laryngol Dig.* 1972;(9):37-42.
30. Von Békésy G. Experiments in hearing. Oxford, England: Mcgraw Hill; 1960. x, 745-x, p.
31. Hudspeth AJ, Corey DP. Sensitivity, polarity, and conductance change in the response of vertebrate hair cells to controlled mechanical stimuli. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1977;74(6):2407-11.
32. Sewell WF. Neurotransmitters and Synaptic Transmission. In: Dallos P, Popper AN, Fay RR, editors. *The Cochlea.* New York, NY: Springer New York; 1996. p. 503-33.
33. Zheng J, Shen W, He DZ, Long KB, Madison LD, Dallos P. Prestin is the motor protein of cochlear outer hair cells. *Nature.* 2000;405(6783):149-55.
34. Boettger T, Rust MB, Maier H, Seidenbecher T, Schweizer M, Keating DJ, et al. Loss of K-Cl co-transporter KCC3 causes deafness, neurodegeneration and reduced seizure threshold. *Embo j.* 2003;22(20):5422-34.
35. Crouch JJ, Sakaguchi N, Lytle C, Schulte BA. Immunohistochemical localization of the Na-K-Cl co-transporter (NKCC1) in the gerbil inner ear. *J Histochem Cytochem.* 1997;45(6):773-8.
36. Hamid M, Trune D. Issues, indications, and controversies regarding intratympanic steroid perfusion. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;16(5):434-40.

37. Klemm E, Deutscher A, Mösges R. [A present investigation of the epidemiology in idiopathic sudden sensorineural hearing loss]. *Laryngorhinootologie*. 2009;88(8):524-7.
38. Schreiber BE, Agrup C, Haskard DO, Luxon LM. Sudden sensorineural hearing loss. *Lancet*. 2010;375(9721):1203-11.
39. Oh JH, Park K, Lee SJ, Shin YR, Choung YH. Bilateral versus unilateral sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;136(1):87-91.
40. Shaia FT, Sheehy JL. Sudden sensori-neural hearing impairment: a report of 1,220 cases. *Laryngoscope*. 1976;86(3):389-98.
41. Haynes DS, O'Malley M, Cohen S, Watford K, Labadie RF. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss after failure of systemic therapy. *Laryngoscope*. 2007;117(1):3-15.
42. Fetterman BL, Saunders JE, Luxford WM. Prognosis and treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otol*. 1996;17(4):529-36.
43. Mattox DE, Lyles CA. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otol*. 1989;10(3):242-7.
44. Van Dishoeck HA, Bierman TA. Sudden perceptive deafness and viral infection; report of the first one hundred patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1957;66(4):963-80.
45. Schuknecht HF, Donovan ED. The pathology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Arch Otorhinolaryngol*. 1986;243(1):1-15.
46. Wilson WR, Veltri RW, Laird N, Sprinkle PM. Viral and epidemiologic studies of idiopathic sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1983;91(6):653-8.
47. Perlman HB, Kimura R, Fernandez C. Experiments on temporary obstruction of the internal auditory artery. *Laryngoscope*. 1959;69(6):591-613.
48. Ruben RJ, Distenfeld A, Berg P, Carr R. Sudden sequential deafness as the presenting symptom of macroglobulinemia. *Jama*. 1969;209(9):1364-5.
49. Wilson WR. The relationship of the herpesvirus family to sudden hearing loss: a prospective clinical study and literature review. *Laryngoscope*. 1986;96(8):870-7.
50. Shapiro MJ, Purn JM, Raskin C. A study of the effects of cardiopulmonary bypass surgery on auditory function. *Laryngoscope*. 1981;91(12):2046-52.
51. Rauch SD. Clinical practice. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *N Engl J Med*. 2008;359(8):833-40.

52. Moscicki RA, San Martin JE, Quintero CH, Rauch SD, Nadol JB, Jr., Bloch KJ. Serum antibody to inner ear proteins in patients with progressive hearing loss. Correlation with disease activity and response to corticosteroid treatment. *Jama*. 1994;272(8):611-6.
53. Cote DN, Molony TB, Waxman J, Parsa D. Cogan's syndrome manifesting as sudden bilateral deafness: diagnosis and management. *South Med J*. 1993;86(9):1056-60.
54. Bowman CA, Linthicum FH, Jr., Nelson RA, Mikami K, Quismorio F. Sensorineural hearing loss associated with systemic lupus erythematosus. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1986;94(2):197-204.
55. Harris JP. Immunology of the inner ear: response of the inner ear to antigen challenge. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1983;91(1):18-32.
56. Takahashi M, Harris JP. Anatomic distribution and localization of immunocompetent cells in normal mouse endolymphatic sac. *Acta Otolaryngol*. 1988;106(5-6):409-16.
57. Harris JP, Fukuda S, Keithley EM. Spiral modiolar vein: its importance in inner ear inflammation. *Acta Otolaryngol*. 1990;110(5-6):357-65.
58. Suzuki M, Harris JP. Expression of intercellular adhesion molecule-1 during inner ear inflammation. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1995;104(1):69-75.
59. Takahashi M, Tomiyama S. Cell proliferation in the endolymphatic sac in situ after inner ear immunostimulation. *Acta Otolaryngol*. 1995;115(3):396-9.
60. Harris JP, Heydt J, Keithley EM, Chen MC. Immunopathology of the inner ear: an update. *Ann N Y Acad Sci*. 1997;830:166-78.
61. Bovo R, Aimoni C, Martini A. Immune-mediated inner ear disease. *Acta Otolaryngol*. 2006;126(10):1012-21.
62. Simmons FB. Theory of membrane breaks in sudden hearing loss. *Arch Otolaryngol*. 1968;88(1):41-8.
63. Gussen R. Sudden deafness associated with bilateral Reissner's membrane ruptures. *Am J Otolaryngol*. 1983;4(1):27-32.
64. Schuknecht HF. *Pathology of the ear*. 2nd ed: Philadelphia (Pa.) : Lea and Febiger; 1993.

65. Davies R. Bedside neuro-otological examination and interpretation of commonly used investigations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75 Suppl 4(Suppl 4):iv32-44.
66. British Association of Otorhinolaryngologists – Head & Neck Surgeons Clinical Practice Advisory Group. Clinical Effectiveness Guidelines Acoustic Neuroma (Vestibular Schwannoma) BAO-HNS Document 5; Spring 2002.
67. Aarnisalo AA, Suoranta H, Ylikoski J. Magnetic resonance imaging findings in the auditory pathway of patients with sudden deafness. *Otol Neurotol*. 2004;25(3):245-9.
68. Cadoni G, Cianfoni A, Agostino S, Scipione S, Tartaglione T, Galli J, et al. Magnetic resonance imaging findings in sudden sensorineural hearing loss. *J Otolaryngol*. 2006;35(5):310-6.
69. Penido Nde O, Ramos HV, Barros FA, Cruz OL, Toledo RN. Clinical, etiological and progression factors of hearing in sudden deafness. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2005;71(5):633-8.
70. Yeo SW, Lee DH, Jun BC, Park SY, Park YS. Hearing outcome of sudden sensorineural hearing loss: long-term follow-up. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;136(2):221-4.
71. Moon IS, Kim J, Lee SY, Choi HS, Lee WS. How long should the sudden hearing loss patients be followed after early steroid combination therapy? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009;266(9):1391-5.
72. Byl FM, Jr. Sudden hearing loss: eight years' experience and suggested prognostic table. *Laryngoscope*. 1984;94(5 Pt 1):647-61.
73. Chandrasekhar SS. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss: clinical and laboratory evaluation. *Otol Neurotol*. 2001;22(1):18-23.
74. Niu X, Zhang Y, Zhang Q, Xu X, Han P, Cheng Y, et al. The relationship between hearing loss and vestibular dysfunction in patients with sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol*. 2016;136(3):225-31.
75. Quaranta N, Squeo V, Sangineto M, Graziano G, Sabbà C. High Total Cholesterol in Peripheral Blood Correlates with Poorer Hearing Recovery in Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133300.

76. Narozny W, Sicko Z, Przewozny T, Stankiewicz C, Kot J, Kuczkowski J. Usefulness of high doses of glucocorticoids and hyperbaric oxygen therapy in sudden sensorineural hearing loss treatment. *Otol Neurotol.* 2004;25(6):916-23.
77. Cadoni G, Agostino S, Scipione S, Galli J. Low serum folate levels: a risk factor for sudden sensorineural hearing loss? *Acta Otolaryngol.* 2004;124(5):608-11.
78. Cadoni G, Scorpecci A, Cianfrone F, Giannantonio S, Paludetti G, Lippa S. Serum fatty acids and cardiovascular risk factors in sudden sensorineural hearing loss: a case-control study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2010;119(2):82-8.
79. Nordang L, Laurent C, Mollnes TE. Complement activation in sudden deafness. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124(6):633-6.
80. Stokroos RJ, Albers FW, Tenvergert EM. Antiviral treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Acta Otolaryngol.* 1998;118(4):488-95.
81. Gill AL, Bell CN. Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes. *Qjm.* 2004;97(7):385-95.
82. McCall AA, Swan EE, Borenstein JT, Sewell WF, Kujawa SG, McKenna MJ. Drug delivery for treatment of inner ear disease: current state of knowledge. *Ear Hear.* 2010;31(2):156-65.
83. Egli Gallo D, Khojasteh E, Gloor M, Hegemann SC. Effectiveness of systemic high-dose dexamethasone therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Audiol Neurootol.* 2013;18(3):161-70.
84. Chen CY, Halpin C, Rauch SD. Oral steroid treatment of sudden sensorineural hearing loss: a ten year retrospective analysis. *Otol Neurotol.* 2003;24(5):728-33.
85. Mirian C, Ovesen T. Intratympanic vs Systemic Corticosteroids in First-line Treatment of Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;146(5):421-8.
86. Lee JB, Choi SJ. Potential Benefits of Combination Therapy as Primary Treatment for Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;154(2):328-34.
87. Ho HG, Lin HC, Shu MT, Yang CC, Tsai HT. Effectiveness of intratympanic dexamethasone injection in sudden-deafness patients as salvage treatment. *Laryngoscope.* 2004;114(7):1184-9.
88. Kayaalp SO. Glukokortikoidler. *Tibbi farmakoloji.* 2000; 2:1301-16.

89. Hirata F, Schiffmann E, Venkatasubramanian K, Salomon D, Axelrod J. A phospholipase A2 inhibitory protein in rabbit neutrophils induced by glucocorticoids. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1980;77(5):2533-6.
90. Chen CC, Sun YT, Chen JJ, Chiu KT. TNF-alpha-induced cyclooxygenase-2 expression in human lung epithelial cells: involvement of the phospholipase C-gamma 2, protein kinase C-alpha, tyrosine kinase, NF-kappa B-inducing kinase, and I-kappa B kinase 1/2 pathway. *J Immunol*. 2000;165(5):2719-28.
91. Nakagawa M, Terashima T, D'Yachkova Y, Bondy GP, Hogg JC, van Eeden SF. Glucocorticoid-induced granulocytosis: contribution of marrow release and demargination of intravascular granulocytes. *Circulation*. 1998;98(21):2307-13.
92. Bishop CR, Athens JW, Boggs DR, Warner HR, Cartwright GE, Wintrobe MM. Leukokinetic studies. 13. A non-steady-state kinetic evaluation of the mechanism of cortisone-induced granulocytosis. *J Clin Invest*. 1968;47(2):249-60.
93. Eddy JL, Krukowski K, Janusek L, Mathews HL. Glucocorticoids regulate natural killer cell function epigenetically. *Cell Immunol*. 2014;290(1):120-30.
94. Olnes MJ, Kotliarov Y, Biancotto A, Cheung F, Chen J, Shi R, et al. Effects of Systemically Administered Hydrocortisone on the Human Immunome. *Sci Rep*. 2016;6:23002.
95. Settipane GA, Pudupakkam RK, McGowan JH. Corticosteroid effect on immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol*. 1978;62(3):162-6.
96. Jabara HH, Ahern DJ, Vercelli D, Geha RS. Hydrocortisone and IL-4 induce IgE isotype switching in human B cells. *J Immunol*. 1991;147(5):1557-60.
97. Lanza L, Scudeletti M, Puppo F, Bosco O, Peirano L, Filaci G, et al. Prednisone increases apoptosis in in vitro activated human peripheral blood T lymphocytes. *Clin Exp Immunol*. 1996;103(3):482-90.
98. Meagher LC, Cousin JM, Seckl JR, Haslett C. Opposing effects of glucocorticoids on the rate of apoptosis in neutrophilic and eosinophilic granulocytes. *J Immunol*. 1996;156(11):4422-8.
99. Park SK, Beaven MA. Mechanism of upregulation of the inhibitory regulator, src-like adaptor protein (SLAP), by glucocorticoids in mast cells. *Mol Immunol*. 2009;46(3):492-7.
100. Hughes GB, Freedman MA, Haberkamp TJ, Guay ME. Sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am*. 1996;29(3):393-405.

101. Shoenfeld Y, Gurewich Y, Gallant LA, Pinkhas J. Prednisone-induced leukocytosis. Influence of dosage, method and duration of administration on the degree of leukocytosis. *Am J Med.* 1981;71(5):773-8.
102. Terunuma T, Kawauchi S, Kajihara M, Takahashi S, Hara A. Effect of acoustic stress on glucocorticoid receptor mRNA in the cochlea of the guinea pig. *Brain Res Mol Brain Res.* 2003;120(1):65-72.
103. Nagura M, Iwasaki S, Wu R, Mizuta K, Umemura K, Hoshino T. Effects of corticosteroid, contrast medium and ATP on focal microcirculatory disorders of the cochlea. *Eur J Pharmacol.* 1999;366(1):47-53.
104. Tabuchi K, Oikawa K, Uemaetomari I, Tsuji S, Wada T, Hara A. Glucocorticoids and dehydroepiandrosterone sulfate ameliorate ischemia-induced injury of the cochlea. *Hear Res.* 2003;180(1-2):51-6.
105. Halpin C, Shi H, Reda D, Antonelli PJ, Babu S, Carey JP, et al. Audiology in the sudden hearing loss clinical trial. *Otol Neurotol.* 2012;33(6):907-11.
106. Moskowitz D, Lee KJ, Smith HW. Steroid use in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope.* 1984;94(5 Pt 1):664-6.
107. Bauer ME, Price LK, MacEachern MP, Housey M, Langen ES, Bauer ST. Maternal leukocytosis after antenatal corticosteroid administration: a systematic review and meta-analysis(). *J Obstet Gynaecol.* 2018;38(2):210-6.
108. Voon HY, Leong MS, Li CW, Bujang A, Suharjono H. Corticosteroid-induced leukocytosis in pregnancy: A prospective observational study. *Med J Malaysia.* 2017;72(5):259-63.
109. Denison FC, Elliott CL, Wallace EM. Dexamethasone-induced leucocytosis in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104(7):851-3.
110. Dubinski D, Won SY, Gessler F, Quick-Weller J, Behmanesh B, Bernatz S, et al. Dexamethasone-induced leukocytosis is associated with poor survival in newly diagnosed glioblastoma. *J Neurooncol.* 2018;137(3):503-10.
111. Snäll J, Törnwall J, Suominen AL, Thorén H. Postoperative leukocyte changes in facial fracture patients: a randomized prospective study with short-term dexamethasone. *Oral Maxillofac Surg.* 2017;21(2):241-6.
112. Deirmengian GK, Zmistowski B, Jacovides C, O'Neil J, Parvizi J. Leukocytosis is common after total hip and knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469(11):3031-6.

ETİK KURUL

