

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

**İDİYOPATİK ANİ İŞİTME KAYIPLARINDA
SERUM ANTİ-ISI ŞOK PROTEİN-70 ve PARAOKSONAZ
DÜZEYLERİNİN PROGNOZLA OLAN İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Sertaç DÜZER

TEZ DANIŞMANI
Yard. Doç. Dr. H. Cengiz ALPAY

ELAZIĞ
2009

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr.....

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

.....

.....**Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafınızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

.....

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Öncelikle eğitim hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen annem, babam ve kardeşlerime,

Kliniğimde geçirdiğim süre boyunca iyi bir uzmanlık eğitimi almam için büyük çaba gösteren ve bilgilerini bize aktaran başta tez hocam Yrd. Doç. Dr. H.C.Alpay olmak üzere,

Kulak Burun Boğaz ve genel tıp etiği adına öğrendiklerim de her birinin ayrı ayrı emeği olan hocalarım Prof. Dr. Şinasi Yalçın'a, Prof. Dr. Üzeyir Gök'e, Prof. Dr. İrfan Kaygusuz'a, Doç. Dr. Turgut Karlıdağ'a ve Doç. Dr. Erol Keleş'e ,

Çalışmaktan zevk aldığım ve her zaman eksikliklerini hissettiğim ve hissedeceğim asistan arkadaşlarım Dr. Hasan Çetiner'e, Dr. Ayça Tazegül'e, Dr. Öner Sakallıoğlu'na, Dr. Zeliha Kapusuz'a, Dr. Hakan Dabak'a, Dr. Emrah Sapmaz'a, Dr. Muhammed Yanılmaz'a, Dr. İsrail Orhan'a, Dr. Özgür Işık'a, Dr. Mehmet Erkan Kaplama'ya, Dr. Emin Kaskalan'a, Dr. Muzaffer Öger'e, Dr. Abdulvahap Akyiğit'e, Dr. Şule Özkara'ya, Dr. Mehmet Akif Yıldırım'a, Dr. Tolga Dölen'e, Dr. Yavuz Sultan Selim Yıldırım'a, Dr. Evin Daş Şahin'e ve Dr. İbrahim Arslan'a

Kliniğimizdeki tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Tabii ki eşime ve kızıma...

ÖZET

Ani işitme kaybının etyopatogenezi yapılan birçok araştırmaya rağmen net olarak ortaya konmamıştır. Çalışmamızda amaç idiyopatik ani işitme kayıplı hastalarda anti-ısı şok protein 70 (anti-HSP 70) ve paraoksonaz (PON) düzeyleri ile işitme seviyesindeki düzelme arasındaki ilişki ve böylelikle prognozu tahmin etmede bu düzeylerin markır olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmaktır.

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda, idiyopatik ani işitme kaybı (İAİK) tanısı alan 25 hasta ve benzer demografik verilere sahip 25 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yapıldı. Çalışma grubunu oluşturan hastalardan tedaviye başlanmadan önce ve tedavinin onuncu gününde kan alındı. Kontrol grubundan bir kez alınan periferik kanlar santrifuj edilerek ayrıştırılan serum örnekleri -80°C'de muhafaza edildi. Hastalığı tanımlamak için saf ses odyometrilerinde 250 Hz, 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 4000 Hz, 6000 Hz frekanslardaki işitme kayıpları göz önüne alındı. Tedavinin başlangıcından 10 gün sonra işitmedeki düzelme değerlendirilerek, Siegel sınıflandırmasına göre gruplandırıldı

İAİK'lı bireylerin tedavi öncesi PON ve anti-HSP 70 düzeyleri, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında PON düzeyleri çalışma grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Anti-HSP 70 düzeylerinde de kontrol grubuna göre yükseklik saptandı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Çalışma grubunu oluşturan İAİK'lı bireylerin tedavi öncesi PON düzeyleri ile tedavi bitimindeki PON değerleri karşılaştırıldığında iyileşenlerde yüksek olan PON değerinin daha da yükseldiği, iyileşmeyen olgularda ise daha az yüksek olan PON değerinin düştüğü görüldü. Ancak bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi. İAİK'lı olguların tedavi öncesi anti-HSP 70 düzeyleri ile tedavi bitimindeki anti-HSP 70 düzeyleri karşılaştırıldığında, iyileşme görülen hastalarda yüksek olan anti-HSP 70 düzeylerinde istatistiksel anlamlılıkta düşme olduğu, iyileşme görülmeyen hastalarımızda ise belirgin yüksek olmayan anti-HSP 70 düzeylerinde belirgin düşme olmadığı saptandı.

Sonuç olarak, İAİK'lı hastaların prognozlarının belirlenmesi ve takiplerinde serum anti-HSP 70 ve PON düzeylerinin markır olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Ani işitme kaybı, Anti-ısı şok protein 70, Paraoksonaz, Prognoz

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE SERUM LEVELS OF HSP-70 AND PON WITH THE PROGNOSIS IN THE SUDDEN SENSORINEURAL HEARING LOSS.

Although a lot of researches were fulfilled, the etiopathogenesis of sudden hearing loss wasn't revealed correctly. The general purpose of our study is, to research the relation between the levels of anti- heat shock protein 70 (anti-HSP 70) and paraoxonase (PON), and the improvement of the hearing levels by patients with idiopathic sudden hearing losses, and thus researching whether these para meters will be applied as a marker or not in estimating the prognosis.

This research was done on 25 patients with idiopathic sudden hearing loss diagnosis, and a healthy control group with relative demographic data of 25 persons of the Firat University, Medical Faculty, Ear, Nose and Throat (ENT) Department. Blood was drawn from the patients who formed the study group before the treatment started, and on the tenth day of the treatment. Serum samples were centrifuged from the peripheral blood which was drawn once from the control group, and they were stored under -80 °C. Hear losses of 250 Hz, 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 4000 Hz, 6000 Hz frequencies in the raw voice audiometers were considered to define the disease. An improvement in hearing was measured 10 days after the start of the treatment, and it was arranged in accordance with the Siegel classification.

The PON and anti- HSP 70 levels of patients with idiopathic sudden hearing loss were compared with those of the control group, it was determined that the PON levels of the patient group had signifiantly high statistics. The Anti-HSP 70 levels were also significantly high in accordance with the control group. However, statistically there was no significant difference.

It was observed in a comparison of PON levels before the treatment and at the end of the treatment of patients with idiopathic sudden hearing loss who constitute the study group that, the PON level had increased of recovering patients with idiopathic sudden hearing loss who already had a high PON level, and that the PON level had decreased of patients with idiopathic sudden hearing loss who didn't show any improvement, and who had a lower PON level. However, these changes weren't statistically significant. It was observed in a comparison of anti-HSP 70 levels before

the treatment and at the end of the treatment of patients with idiopathic sudden hearing loss who constitute the study group that, there was no decrease in the anti-HSP 70 level of recovering patients with idiopathic sudden hearing loss who already had a high anti-HSP 70 level, and that there was no significant decrease in anti-HSP 70 level of patients with idiopathic sudden hearing loss who didn't show any improvement, and who didn't have a significant anti-HSP 70 level.

Finally, we assume that, serum anti-HSP 70 and PON levels can be markers in determining and monitoring prognosis of patients with idiopathic sudden hearing loss.

Key words: Sudden hearing loss, anti-HSP 70, Paraoxonase, Prognosis.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. GENEL BİLGİLER	3
1.1.1. Anatomi	3
1.1.1.1. Kemik Labirent	4
1.1.1.1.1. Vestibül	4
1.1.1.1.2. Semisirküler kanallar	4
1.1.1.1.3. Koklea	5
1.1.1.1.4. Akuaduktus vestibüli	5
1.1.1.1.5. Akuaduktus koklea	5
1.1.1.2. Membranöz Labirent	6
1.1.1.2.1. Utrikulus	6
1.1.1.2.2. Sakkulus	7
1.1.1.2.3. Duktus semisirkülaris	7
1.1.1.2.4. Duktus endolenfatikus	7
1.1.1.2.5. Duktus perilenfatikus	7
1.1.1.2.6. Duktus koklearis	7
1.1.1.2.7. Korti organı	8
1.1.1.2.7.1. İşitme reseptör hücreleri	8
1.1.1.2.7.2. Destek hücreleri	9
1.1.1.2.7.3. Baziler membran	10
1.1.1.2.7.4. Membrana tektoria	10
1.1.2. İç kulak sıvıları	11
1.1.3. Enerji transdüksiyonu ve nakli	12

1.1.4. Ani işitme kaybı	13
1.1.4.1. Ani İşitme Kaybına Neden Olabilen Durumlar	14
1.1.4.1.1. Enfeksiyöz Nedenler	14
1.1.4.1.1.1. Viral nedenler	14
1.1.4.1.1.2. Bakteriyel nedenler	15
1.1.4.1.2. Vasküler Nedenler	15
1.1.4.1.3. Travmatik Nedenler	16
1.1.4.1.4. Neoplastik Nedenler	17
1.1.4.1.5. Otoimmün Nedenler	17
1.1.4.1.5. Nörolojik Nedenler	18
1.1.4.1.6. Toksik Nedenler	18
1.1.4.1.7. Psikojenik Nedenler	18
1.1.4.2. Ani İşitme Kaybının Semptom ve Bulguları	18
1.1.4.3. Ani İşitme Kaybının Tanısı	19
1.1.4.3.1. Tanıya yönelik tetkikler	19
1.1.4.3.1.1. Odyolojik incelemeler	19
1.1.4.4. Tedavi	21
1.1.4.5. Ani İşitme Kaybı Tedavisinde Kullanılan Yöntemler ve Ajanlar	22
1.1.4.5.1. Hemodilüsyon	22
1.1.4.5.2. Kortikosteroidler	23
1.1.4.5.3. Ürografi (Diatrizoata Meglumine)	23
1.1.4.5.4. Vitaminler	24
1.1.4.5.5. Karbojen ile tedavi	24
1.1.4.5.6. Hiperbarik oksijen tedavisi	24
1.1.4.5.7. Pentoksifilin	25
1.1.4.5.8. Stellat ganglion blokajı	25
1.1.4.5.9. Vazodilatatör ilaçlar	25
1.1.4.5.10. Mikrodolaşıma etkili ilaçlar	25
1.1.4.5.11. Antiviral tedavi	26
1.1.4.5.12. Cerrahi tedavi	26
1.1.4.6. Prognoz	27
1.1.5. Paraoksonaz	28

1.1.6. Isı şok protein 70 “HSP 70”	30
2. GEREÇ ve YÖNTEM	32
2.1. Serum Paraoksonaz Seviyesi Ölçümü	33
2.2. Serum Anti-Isı Şok Protein 70 (Anti-Hsp 70) Seviyesinin Ölçümü	33
2.3. İstatistiksel analiz	34
3. BULGULAR	35
4. TARTIŞMA	40
5.KAYNAKLAR	48
6. ÖZGEÇMİŞ	59

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Koklear sıvıların kimyasal kompozisyonu	12
Tablo 2. Çalışma ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımı	35
Tablo 3. Çalışma grubunun işitme kaybı düzeylerine göre iyileşme oranları	35
Tablo 4. Çalışma grubunun odyogram konfigürasyonlarına göre iyileşme düzeyleri	36
Tablo 5. Çalışma grubunun tedavi öncesi ve sonrası ortalama odyogram değerleri	37
Tablo 6. Çalışma grubunun tedavi öncesi PON ve Anti-HSP 70 düzeylerinin kontrol grubuyla karşılaştırması	37
Tablo 7. Çalışma grubunun tedavi sonrası PON ve Anti-HSP 70 düzeylerinin kontrol grubuyla karşılaştırması	37
Tablo 8. Çalışma grubunun tedavi öncesi ve sonrası ortalama PON ve anti-HSP 70 düzeyleri	38
Tablo 9. Çalışma grubunda tedavi öncesi ve sonrası iyileşme görülen ve görülmeyen hastaların ortalama anti-HSP 70 düzeyleri	38
Tablo10. Çalışma grubunda tedavi öncesi ve sonrası iyileşme görülen ve görülmeyen hastaların ortalama PON düzeyleri	38

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Kulak anatomisi	3
Şekil 2. Koklea	6
Şekil 3. Koklea kesiti	6
Şekil 4. Koklear yapılar	6
Şekil 5. Korti organı	9
Şekil 6. Baziler membranın titreşmesi, korti organının tüylü hücrelerin görünümü ve membranın titreşmesine bağlı olarak siliyaların eğilmesi yoluyla nöral potansiyelin oluşması	12
Şekil 7. Serum paraoksonaz enzimi	29

KISALTMALAR LİSTESİ

AİK	: Ani işitme kaybı
İAİK	: İdiopatik ani işitme kaybı
HSP 70	: Heat shock protein 70
PON	: Paraoksonaz
FTA-ABS	: Fluorescent treponemal antibody absorbtion
VDRL	: Veneral disease research laboratory
HIV	: Human immunodeficiency virus
ABR	: Auditory brain-stem response
ENG	: Elektronörografi
Hz	: Hertz
dB	: Desibel
ATP	: Adenozintrifosfat
PTZ	: Protrombin zamanı
APTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
cAMP	: Siklikadenozinmonofosfat
HDL-K	: High density lipoprotein-kolesterol
LDL-K	: Low density lipoprotein-kolesterol
Apo-A1	: Apolipoprotein-A1
Apo-J	: Apolipoprotein-J (klusterin)
HM-LDL	: High modifiye-Low density lipoprotein
kD	: Kilodalton
ELİSA	: Enzym linked immünosorbent assay
WB	: Western blot
NaCl	: Sodyumklorür
Ca⁺²	: Kalsiyum
Na⁺	: Sodyum
IgG	: Immunglobulin G
IgA	: Immunglobulin A
IgM	: Immunglobulin M
GAM HRP	: Horseradish peroxidase conjugated polyclonal antibody specific for human IgA, IgG, IgM antibodies
TMB	: Stabilize tetramethylbenzidine
SLE	: Sistemik lupus eritematosus

1. GİRİŞ

Üç gün veya daha az bir zaman içerisinde birbirine komşu üç frekansta 30 dB veya üzerinde sensörinöral işitme kaybı gelişmesi durumuna ani işitme kaybı (AİK) denir. Çoğunlukla işitme kaybı birkaç saniye, dakika veya saat içinde gelişir (1). AİK'nın görülme sıklığı 100000'de beş ile 20 arasında değişir. Ancak hastaların büyük bir kısmı, hastalığın kendiliğinden iyileşmesi nedeniyle hekime başvurmadığından gerçek sıklığın bilinmediği düşünülmektedir. Genellikle 30-60 yaşları arasında görülen ve % 90 ünilateral olan AİK'nin çeşitli nedenleri vardır. Ancak olguların %80-90'ında belirgin bir neden bulunamaz. Bu hastalarda idiyopatik ani işitme kaybı (İAİK) söz konusudur. İdiyopatik ani işitme kaybında etiyojijiyi açıklamak üzere çeşitli teoriler ortaya atılmıştır (2, 3).

Klasik bilgiler AİK'da ileri yaş, işitme kaybının bilateral ve total olması, objektif vestibüler semptomların görülmesi, birden fazla vasküler risk faktörü olması, hastanın geç kalmış başvurusu ve tedaviye geç başlanması durumlarında prognozun kötü olduğunu bildirmektedir. AİK'da odyogramda işitme kaybı eğrisi pes seslerde fazla tiz seslere doğru azalan tipte ise bunlara yükselen eğri (rising curve) adı verilir ve iyi prognoza işaret eder (2). Buna karşılık tiz seslerde giderek artan bir işitme kaybı varsa bu tip odyogramlara inen eğri (sloping curve) adı verilir ve kötü prognoza işaret eder. Buna karşın vestibüler semptomların olmaması, işitme kaybının hafif olması, erken tedavi, odyogramda iki haftada iyileşme belirtilerinin olması, işitme kaybının tek taraflı olması durumlarında prognozun iyi olduğunu rapor eden bilgiler verilmesine rağmen (2), İAİK'nın prognozunun tahmininde kullanılabilecek bir serum markırı tanımlanmamıştır.

İlk defa 1990'da Harris ve Sharp (4) Western Blot (WB) analizi ile AİK'lı hastaların serumlarında sığır iç kulak ekstrelerinden elde edilen 68-kilodalton (kD)'luk proteine karşı antikorlar olduğunu göstermiştir. Takiben anti-68 kD antikorlarının, AİK ve Meniere gibi iç kulak hastalıklarıyla ilişkisi, benzeri araştırmalara da konu olmuştur. Meniere ve işitme kaybı olan hastalarda, enfeksiyöz bir ajana karşı oluşan antikor, insan HSP 70'i ile çapraz reaksiyona girebilir ve oluşan inflamasyon (özellikle kronik) fazla salınımına yol açarak aynı veya çok benzer peptid sekansları taşıyan insan hedef organında otoimmün yanıt başlatabilir (5).

İnsan serum paraoksonaz enzimi; karaciğerde sentezlenen, arildialkilfosfataz olarak da adlandırılan kalsiyum bağımlı, high density lipoprotein (HDL) ile ilişkili ve 43- 45 kD molekül ağırlıklı bir ester hidrolazdır (6-8).

İnsan serum paraoksonaz (PON) enzimi HDL ile ilişkili, antioksidan fonksiyona sahip olduğu düşünülen bir enzimdir. Deneysel çalışmalar, PON enziminin HDL'nin Apolipoprotein A1 (Apo-A1) ve APO-J (klusterin) proteinleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir (7, 9-14). Serum paraoksonaz enziminin, aromatik karboksilik asid esterleri ve paraokson, diazookson, sarin, soman gibi organofosfat türevlerini detoksifiye ettiği çalışmalarca gösterilmiştir (7, 15-19). Low density lipoprotein kolesterolü (LDL-K) oksidatif modifikasyonlardan korumada PON'un rolü üzerinde durulmaktadır (20). Ayrıca PON'un, LDL-K'yi bakır (Cu) iyonu ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan koruyarak antioksidan fonksiyonunu yerine getirdiği düşünülmektedir (10, 11, 15).

İç kulak hastalıklarının çoğunda serum anti-HSP 70 antikorlarının varlığı araştırılmışsa da AİK'lı hastalardaki HSP 70 düzeyi ile prognoz ilişkisini değerlendiren çalışma sayısı sınırlıdır. Benzer şekilde gürültüye bağlı işitme kayıplarında PON düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı düşük saptayan yayınlar (21, 22) mevcutken ani işitme kayıplı hastalarda PON düzeyini araştırılan yayınlanmış makale hala mevcut değildir.

Bu nedenlerle AİK'lı hastalarda PON ve HSP 70 düzeylerinin sağlıklı gönüllülere göre değişiklik gösterebileceğini düşündük, ve prognozu değerlendirmek için bu çalışmayı yaptık. Kokledaki hasarın derecesine göre periferik dolaşıma salınan HSP 70 ve antioksidan bir markır olan PON düzeyleri ile prognoz arasında ilişkiyi araştırdık.

1.1. GENEL BİLGİLER

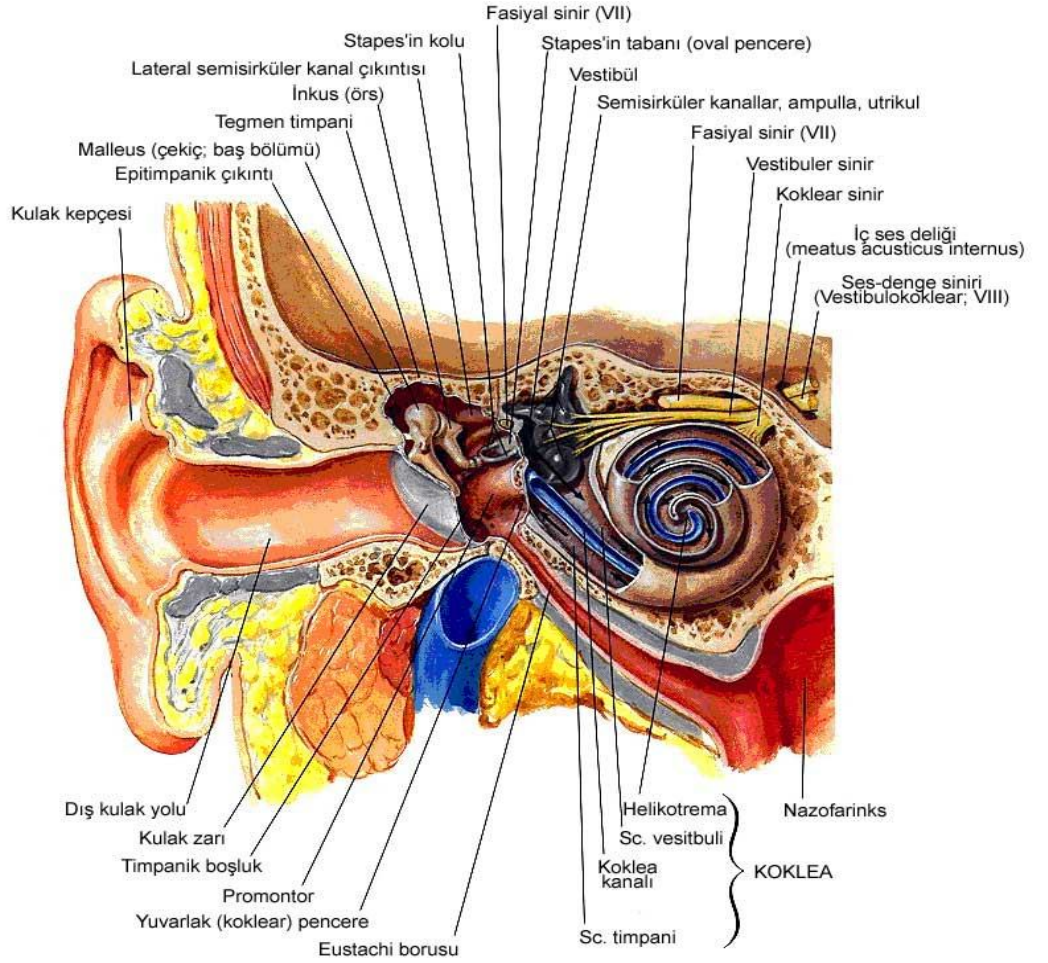
1.1.1. Anatomi

İşitme ve dengenin periferik organı olan kulak, temporal kemik içine yerleşmiş, görevleri ve yapıları birbirinden farklı üç yapıdan oluşur (Şekil 1).

i. Dış kulak

ii. Orta kulak

iii. İç kulak



Şekil 1. Kulak anatomisi

AİK'da primer olarak etkilenen bölge iç kulaktır. Petröz kemik içinde yerleşen iç kulak, yuvarlak ve oval pencereler yolu ile orta kulakla, koklear akuaduktus ve vestibüler akuaduktus yolu ile de kafa içi ile bağlantılıdır. Çok karmaşık yapıları olduğundan iç kulağa labirent de denir (23).

Labirent iki kısma ayrılır;

Kemik Labirent: Labirentin kapsülünden gelişir. Bu kapsül periostal ve endokondral kemikleşme sonucu oluşur. Kemik labirent şu kısımlardan oluşur (23):

- i. Vestibül
- ii. Semisirküler kanallar
- iii. Koklea
- iv. Akuaduktus vestibüli
- v. Akuaduktus koklea

Membranöz Labirent: Membranöz labirent ektodermal otik plaktan gelişir. Membranöz labirent kemik labirenti aynen taklit eder ancak onu tamamen doldurmaz, kemik labirent içinde damardan zengin bağ dokusu ile asılı bir şekilde durur. Kemik labirent ile membranöz labirent arası boşluğa ise perilenfatik aralık denir ve bu aralıkta sodyumdan zengin perilenfatik sıvısı bulunur. Zar labirentin içinde ise potasyum iyonlarından zengin endolenf bulunur. Membranöz labirent şu kısımlardan oluşur:

- i. Utrikulus
- ii. Sakkulus
- iii. Duktus semisirkularis
- iv. Duktus endolenfatikus
- v. Duktus perilenfatikus
- vi. Duktus koklearis
- vii. Korti organı

1.1.1.1. Kemik Labirent

1.1.1.1.1. Vestibül

Labirentin en geniş parçasıdır. Koklea ve yarım daire kanallarının ortasında yer alır ve genişliği erişkinde yaklaşık 4 mm çapa sahiptir. Dış yan duvarı fenestra vestibüli (oval pencere) ve fenestra koklea (yuvarlak pencere) ile orta kulak boşluğu ile komşudur (23).

1.1.1.1.2. Semisirküler kanallar

Superior, lateral ve posterior olmak üzere üç adettir. Her biri bir dairenin yaklaşık 2/3'ü kadardır (23).

1.1.1.1.3. Koklea

Vestibülün ön medial kısmında bulunur. Yaklaşık 30-35 mm uzunluğundadır. Modiolus adı verilen koni şeklindeki bir yapı etrafında arkadan öne iç yandan dış yana doğru spiral kıvrım yapan salyangoz kabuğuna benzer kıvrımlı bir tüptür (Şekil 2-3-4) (23).

Kokleanın;

- Modiolus

- Kanalis spiralis koklea

- Lamina spiralis ossea olmak üzere üç parçası vardır.

Modiolus, kokleanın eksenini oluşturan koni şeklinde spongiöz bir kemiktir. Bu kemik içi ince kanallardan koklear damarlar ve sekizinci kranial sinirin lifleri geçer. Kanalis spiralis koklea, modiolus etrafını 2,5 kez dolanır ve onu ikiye ayırır. Bu kanal kapalı bir uç ile sonlanır. Lamina spiralis ossea, kanalis spiralis koklea içinde spiral şeklinde dolanır ve onu ikiye ayırır.

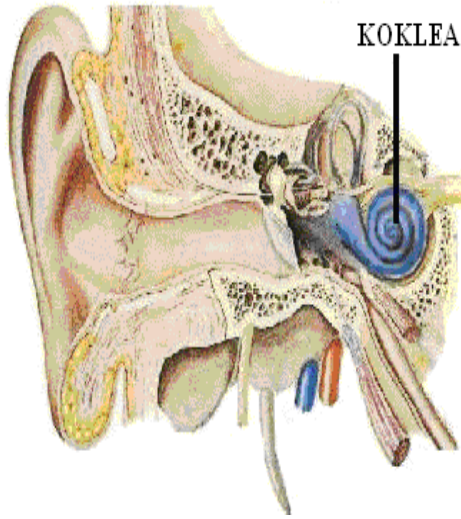
Kemik lamina lümenin yarısında sonlanırken, kemiğin periostu dış duvara doğru baziller membran (membranöz spiral lamina) adı verilen fibröz bir katmanla uzanır. Baziller membranın üzerinde kalan kısma skala vestibuli adı verilir ve vestibulumu açılır. Altta kalan kısım ise skala timpani adını alır ve fenestra koklea aracılığı ile orta kulak boşluğu ile komşuluk yapar. Skala vestibuli ve skala timpanide perilenfatik sıvı vardır. Skala vestibuli ve skala timpani kokleanın tepesinde helikotrema adı verilen yerde birleşirler.

1.1.1.1.4. Akuaduktus vestibüli

Vestibulumun iç duvarından başlayarak arka iç yana doğru ilerler ve petröz kemiğin arka-üst yüzünde fossa subarkuata denen çukurda sonlanır. Uzunluğu 10-12 mm olan bu kanalın içinde duktus endolenfatikus bulunur. Fossa subarkuata içinde ise sakkus endolenfatikus bulunur (23).

1.1.1.1.5. Akuaduktus koklea

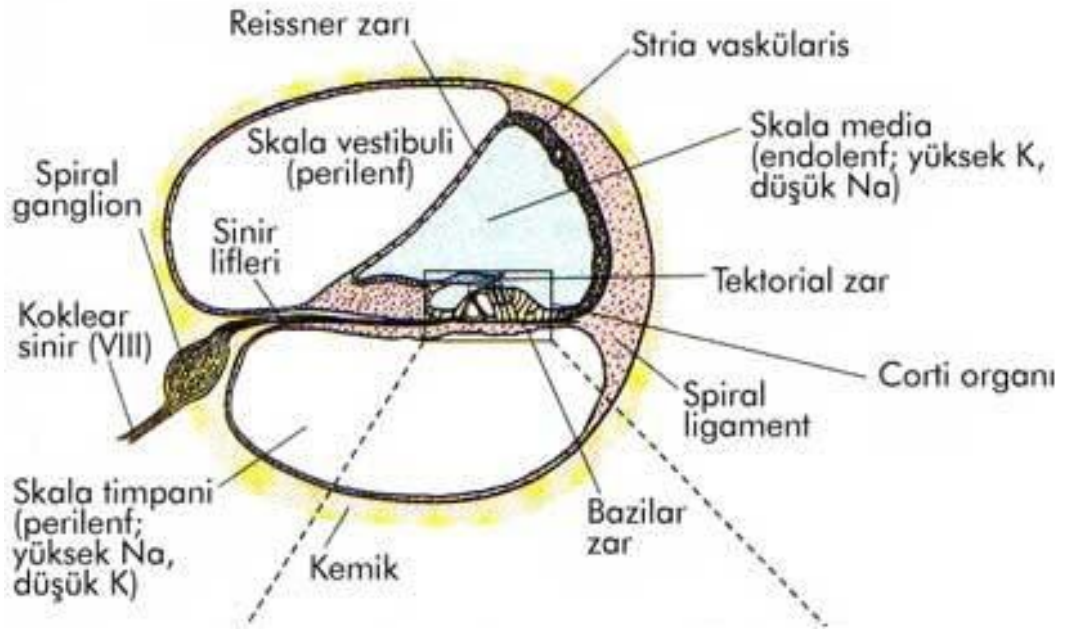
Membrana timpani sekondaria'nın yakınında olarak skala timpaniden başlayan bu kanal petröz kemiğin alt yüzünde subaraknoid boşluğa açılır. Bu kanal içinde duktus perilenfatikus vardır (23).



Şekil 2. Koklea



Şekil 3. Koklea kesiti



Şekil 4. Koklear yapılar

1.1.1.2. Membranöz Labirent

1.1.1.2.1. Utrikulus

Otolit organdır. Horizontal hareketlerde dengenin sağlanmasından sorumludur. Utrikulusun iç yan duvarı, vestibulum içinde iç yan duvarda bulunan elliptical resess bölgesine tutunur. Utrikulusun dış yan duvarı ise stapes tabanının karşısındadır. İç yan duvarda makula utrikuli denilen sensoryal hücreler bulunur ve buradan nervus utrikularis başlar (23).

1.1.1.2.2. Sakkulus

Otolit organdır. Düz bir zeminde yükselme ve alçalmaya bağlı vertikal hareketlerde dengeyi sağlar. Vestibulumun iç yan duvarında sferikal resess'e tutunur ve yine utrikulus gibi makula sakküli adı verilen kısımda denge ile ilişkili nörosensoryal hücreler bulunur ve buradan da nervus sakkularis başlar. Sakkulusta bir adet duktus utrikulosakkularise ait, bir adet ise sakkulus ile duktus koklearisi bağlayan ductus reuniense ait iki delik bulunur (23).

1.1.1.2.3. Duktus semisirkularis

Kemik semisirküler kanalların içinde bulunan membranöz tip kanallardır ancak kalınlıkları farklıdır. Kemik kanalların yalnızca 1/5 kalınlığındadırlar ve kalan kısım perilenf ile doludur. Membranöz ampuller bölgelerde krista galli denen nörosensöriyal hücreler vardır. Buradan çıkan sinirler (nervus ampullaris anterior/posterior/lateralis) utrikuler ve sakküler sinirler ile birleşerek vestibüler siniri meydana getirirler (23).

1.1.1.2.4. Duktus endolenfatikus

Utrikulosakküler duktus ile bağlantılı şekilde başlayan bu kanal akuaduktus vestibuli içinde devam eder ve fossa subarkuata bölgesinde sakkus endolenfatikus içine drene olur (23).

1.1.1.2.5. Duktus perilenfatikus

Akuaduktus koklea içerisinde ve skala timpani ile subaraknoid boşluğu birleştirir. Perilenf içeriklidir (23).

1.1.1.2.6. Duktus koklearis

Kemik kokleanın dış duvarı boyunca uzanan 35 mm uzunlukta, spiral seyirli, dar lümenli, membranöz bir tüptür. Kanalis spiralis koklea gibi 2,5 tur yapar. Duktus koklearis, vestibulumdaki koklear girintiden başlar ve kokleanın apeksinde cecum kupula adı verilen kör bir noktada sonlanır. Duktus koklearis koklear kesitlerde üç duvarlı üçgen bir yapı olarak görülür (24).

Üst duvar reissner membranı tarafından oluşturulur. Bu vestibüler membran skala vestibülideki perilenfi kokleadaki endolenfden ayırır. Ortasında ince bağ dokusu vardır. İki yüzü pigmentli olan yassı epitelle örtülüdür. İnsanda bu membranda damar bulunmaz. Epitelyum hücrelerinin skala mediaya bakan yüzünde mikrovillüsler bulunur (24).

Dış duvar spiral ligamentten yapılıdır. Spiral ligament kemik periostunun kalınlaşması ile oluşmuştur. Kesitte üçgen biçiminde görülür. Spiral ligamentin kemiğe yakın kısmı kompakt bağ dokusu, iç kısmı gevşek bağ dokusu yapısındadır. Bu duvarda küçük bir kabartı (spiral prominens) bulunur. Spiral prominens koyu boyanan tek katlı kübik epitelle döşelidir.

Spiral prominens ve vestibüler membran arasındaki spiral ligament kısmına stria vaskularis denir. Kapillerler stria vaskularis içine girerek epitelyum içinde longitudinal seyreder. İnsanda epitelyum içinde kapillerin bulunduğu tek yer stria vaskularistir. Yapısı endolenfin iyon dengesini sağladığını düşündürmektedir. Koklear kanaldaki endolenfin yapım yeri stria vaskularistir.

Alt duvar (timpanik duvar), işitme için farklılaşmış kompleks yapıdaki hücre grubu olan korti organını (spiral organ) içerir. Korti organı, spiral kemik laminanın periostuna ve bunun devamı olan baziller membran üzerine oturmuştur. Spiral laminanın korti organına yakın kısmındaki periostun kalınlaşması ile oluşan limbus silindirik epitelle örtülüdür. Epitelin yüzeyinde tektoriyal membran ile devam eden kütiküler yapı bulunur.

1.1.1.2.7. Korti organı

İşitme fonksiyonunda görev alan en önemli yapıdır. Vücudun en iyi korunan bölgelerinden biridir. Perilenfteki mekanik titreşimleri, sinir liflerini uyaran elektriki akımlara dönüştürür. Transdüksiyonda rol alır. Buradaki nöroepitelyumda ortalama 24000 silyalı hücre vardır. Bu bölgede değişik şekillerde hücreler bulunmakla birlikte esas olarak iki tip hücre grubu vardır (Şekil 5) (24).

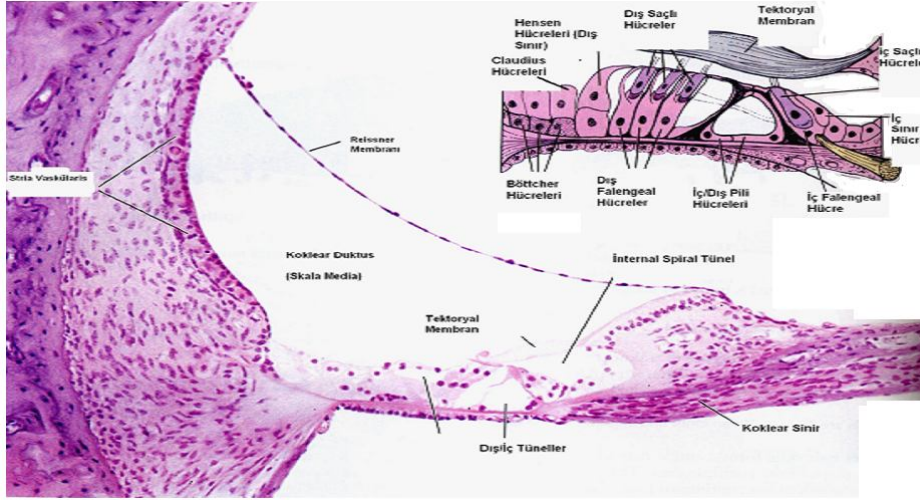
1.1.1.2.7.1. İşitme reseptör hücreleri

Titrek tüylere sahiptir. Bunlara stereosilya denir. Stereosilyalar hem iç hem de dış titrek tüylü hücrelerin apikal kısımlarında bulunurlar. Stereosilyalar gerçek bir silya değildir. Bunlar sert mikrovilluslardır. En uzunları en dışta bulunur. Stereosilyaların sertliğini aktin filamanı sağlar. Stereosilyaların bir özelliği de vestibüler sistemde olduğu gibi kinosilyum içermemeleridir. Her titrek tüylü hücrenin apeksinde 6 ya da 7 adet stereosilya bulunur (Şekil 5) (23).

Dış titrek tüylü hücreler; korti organı içinde, apikal ya da bazal uçlarından Deiters hücrelerine ve bunların parmaklı çıkıntılarına bağlıdırlar. İnsanda sayılarının 13400 civarında olduğu kabul edilmektedir. Dış titrek tüylü hücreler retiküler lamina

içinde bulunurlar. Boyları apekse doğru artar. İç plazma membranı boyunca kutikular tabakadan çekirdeğe doğru uzanan birkaç tabaka halinde yüzeyaltı sisternalar vardır. Bu sisternalarda Hensen cisimcikleri vardır. Dış titrektüylü hücrelerin tabanları geniş veziküller içeren sinir lifleri ile kuşatılmıştır.

İç titrektüylü hücreler; vestibüler hücrelere benzerler. Bazı özellikleri ile dış titrektüylü hücrelerden ayrılırlar. Tek katlı hücre dizileri şeklindedirler. Destek hücreleri ile çevrilmişlerdir. Hücrelerinin taban kısmında birçok sinaptik sinir sonlanması görülür. Her afferent uca komşu sitoplazma içinde bir presinaptik kalıp vardır. Efferent uçlar daha geniştir, veziküller içerir ve daha çok afferent uçlarla sinaps yapar.



Şekil 5. Korti organı

1.1.1.2.7.2. Destek hücreleri

Kenar hücreleri, iç falangeal hücreler- dış falangeal hücreler, hensen hücreleri ve iç-dış kavis hücreleri olmak üzere belli başlı dört tiptedirler (Şekil 5). İç-dış falangeal hücreler (Deiters hücresi), dış titrektüylü hücrelerin destekleyicisi hücrelerdir. Baziler membrana bağlıdırlar. Dış titrektüylü hücrelerin etrafını sararlar. Dış titrektüylü hücreler ile Deiters hücreleri arasındaki sıvı dolu boşluğa Nuel boşluğu adı verilir. Hensen hücreleri, korti organının yan sınırını oluşturur. Koklea apeksine doğru uzunlukları artar. Dizi halindedirler ve endolenfle temas etmezler. Hensen hücreleri ile dış titrektüylü hücreler arasında Korti tüneli bulunur. Kavis hücreleri (Pillar hücreleri), dış ve iç olmak üzere iki tiptir. Retiküler laminanın bazı kısımları ile Korti tünelinin oluşmasına katkıda bulunurlar. Aktin filamanlar ve

mikrotübüllerden oluşur. Pillar hücrelerinin parmaksı çıkıntıları hem dış titrekt tüylerin, hem de iç titrekt tüylerin sınırını yapar (24).

1.1.1.2.7.3. Baziler membran

Baziler membran, bağ dokusundan oluşur ve işitme fonksiyonunda önemli rolü vardır. İnsanlarda uzunluğu yaklaşık olarak 31,5 mm'dir. Genişliği bazalden apikale doğru artar. Pars arkuata ve pars pektinata olmak üzere iki bölümden oluşur. Pars arkuata spiral ligamana doğru uzanır ve iki dala ayrılır. Bu dalların arasında pars pektinata bulunur. Pars pektinata glikoprotein ve fibronektinden zengindir. Bunlar amorf kristaller halindedir. Baziler membran boyunca genişlik büyük ölçüde değişiklikler gösterir. Baziler membran hareketlerinin ve frekansa özel hareketlerin farklı olması yani frekans analizi ve ses şiddetinin alınabilmesi ancak bu sayede olanak verir (23).

Baziler membranın dış kısmında Cladius ve Boettcher hücreleri bulunur. Bundan sonra ise Korti organı başlar (Şekil 5).

Cladius hücreleri, endolenfle temasta olan kübik hücrelerdir. Hensen hücrelerinden spiral prominense kadar olan bölgeyi kaplarlar. İç tarafta Boettcher hücreleri ile dış tarafta ise baziler membran ile temastadır. Büyük moleküllerin geçişine izin vermez, bu şekilde endolenfle skala timpanideki perilenf arasında sağlam bir sınır oluştururlar.

Boettcher hücreleri, baziler membran ile cladius hücreleri taban kısmı arasında yerleşmişlerdir. Tek katlı küboid epitelden oluşurlar. Görevlerinin fibronektin ve diğer bazal membran komponentlerinden bazılarını üretmek olduğu sanılmaktadır. Ayrıca karbonik anhidraz içerdikleri için iyon taşımada rol aldıkları düşünülmektedir.

1.1.1.2.7.4. Membrana tektoria

Lamina spiralis osseanın vestibüler dudağına tutunarak başlar ve dış yana uzanarak korti organını örter. Basiller membranın hareketi ile tektorial membran da hareketlenir (Şekil 5).

Dış tüylü hücreler tektorial membranın hareketi ile iç tüylü hücreler ise sıvı hareketi ile uyarılırlar. Dış tüylü hücreler iç tüylü hücrelere göre 30 dB daha duyarlıdır. Bu yüzden akustik travmadan daha fazla etkilenirler (23).

1.1.2. İç kulak sıvıları

Perilenf, endolenf, kortilenf olmak üzere üç çeşittir. Endolenfin potasyum miktarı 145 mmol/l, buna karşılık sodyum düzeyi 5 mmol/l civarındadır. Endolenfatik aralıkta potasyum iyonlarının yüksek olması nedeniyle pozitif bir elektrik yükü saptanmıştır. Endolenf oluşumunda stria vaskularis görev yapar. Endolenfatik sak ve endolenfatik duktus tarafından emilir (24).

Skala vestibuliye yakın olarak stria vaskularisin daha üst kısmından perilenf yapılıdır. BOS'tan duktus perilenfatikus aracılığıyla gelir. Emilimi ile spiral venlerin çevresindeki perivasküler alanlardan ve endolenfatik sakı çevreleyen gevşek vasküler bağ doku tarafından gerçekleşir. Bu kanal dardır. Sıvı girişi çok yavaştır.

Perilenf iyonik içeriği ekstrasellüler sıvı ve beyin-omurilik sıvısı ile benzerlik gösterir. Potasyum 10 mmol/l, sodyum 140 mmol/l civarındadır. Perilenfatik alan internal akustik kanal distali ve koklear akuaduktus yolu ile subdural boşluk ile ilişki içindedir. Bu nedenle beyin-omurilik sıvısından üretildiği düşünülmektedir (23).

Kortilenf ise Korti Tüneli ve Nuel aralığını doldurur. Kimyasal olarak perilenfe benzer. BOS'tan koklear sinir liflerini izleyerek gelir. Endolenfin yüksek potasyum içeriği nöral iletimi engelleyeceği için korti tünelinin içinden geçen dış tüylü hücrelerin lifleri kortilenf ile sarılmıştır.

Perilenf, endolenf ve korti organı arasında belirgin kimyasal yapı ve elektriksel potansiyel farklılıkları vardır ve bu iç kulağın görevi açısından çok önemlidir. Perilenf tipik bir ekstrasellüler sıvıdır ve iyonik kompozisyonu plasma ya da BOS ile benzerdir. Ana katyonu sodyum'dur. Skala Vestibuli ve skala timpanideki perilenflerin içeriği de eşdeğer değildir (Tablo 1). Skala Vestibuli'de daha fazla K^+ ve daha az Na^+ vardır (25).

Endolenf, iyon kompozisyonu vücudun başka hiçbir yerindekine benzemeyen özel bir ekstrasellüler sıvıdır. Ana katyon potasyum'dur ve çok az miktarda sodyum içerir. Total iyon içeriği de perilenfden fazladır. Endolenfin ayrıca çok düşük Ca^{++} içeriği (yaklaşık 20 mikromolar) ve yaklaşık 85 mV kadar pozitif voltajı vardır (25).

Tablo 1. Koklear sıvıların kimyasal kompozisyonu

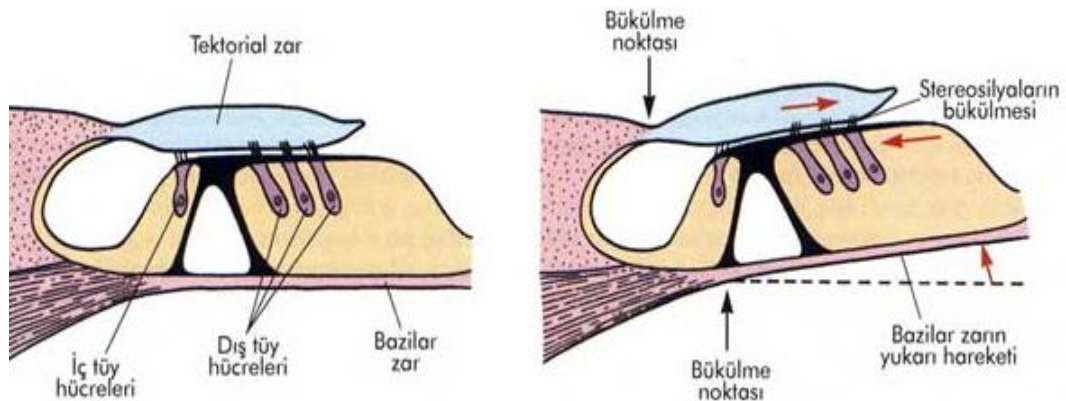
	ST*	SV**		
	Perilenf	Perilenf	Endolenf	BOS***
Sodyum (mM)	148	141	1.3	149
Potasyum (mM)	4.2	6.0	157	3.1
Klor (mM)	119	121	132	129
Bikarbonat (mM)	21	18	31	19
Kalsiyum (mM)	1.3	0.6	0.023	-
Protein (mg/dl)	178	242	38	24
pH	7.3	7.3	7.4	7.3
Potansiyel (mV)	0	<3	85	0

*ST Skala timpani **SV Skala vestibuli ***BOS Beyin omurilik sıvısı

1.1.3. Enerji transdüksiyonu ve nakli

Aurikulada toplanarak dış kulak yoluyla timpanik membrana ve oradan da malleus, inkus ve stapeşe iletilen titreşimlerin oval pencereyi itmesi perilenfi, skala vestibuli boyunca hareket ettirir. Bu hareket helikotrema'dan skala timpani'ye geçerek yuvarlak pencere membranını dışa doğru iter.

Perilenfin bu hareketi gerek endolenfin, gerekse baziller membranının titreşmesine yol açar. Bazılar membranının titreşmesi de, üzerindeki korti organının tüylü hücrelerinin siliyalarının eğilmesine neden olur. Bu eğilme hareketi, tüylü hücrenin bazalindeki sinir ucunun nöral potansiyel başlatmasına yol açar. Böylece mekanik veriler nöral verilere dönüşmüş olur (Şekil 6).



Şekil 6. Baziler membranının titreşmesi, korti organının tüylü hücrelerinin görünümü ve membranın titreşmesine bağlı olarak siliyaların eğilmesi yoluyla nöral potansiyelin oluşması

Baziller membranın titreşme patterni çok defa aynı kalır. Baziller membran boyunca her nokta stimulus ile aynı frekansa titreşir, fakat bu titreşimin amplitüdü, stimulusun frekansı ve şiddetiyle bölgelere göre farklılık gösterir. Baziller membranın eni ve gevşekliği stapesden helikotremaya doğru giderek artar. Böylece, doğal titreşme frekansı helikotremaya doğru giderek azalır. Koklea'nın bazalinde (stapes'e yakın) dalga boyu kısa olan yüksek frekans sesler, apikalinde dalga boyu uzun olan alçak frekans sesler doğal titreşme frekansına da uygun olarak ağırlıklı olarak algılanır (26).

1.1.4. Ani işitme kaybı

Üç günden daha az bir sürede birbirini takip eden üç değişik frekansta 30 dB ve daha fazla sensörinöral tip işitme kaybı ani işitme kaybı olarak tanımlanır (2, 27, 28).

Ani işitme kaybı ilk kez Everberg tarafından 1860 yılında bir kabakulak olgusu sonrasında bildirilmiştir. Politzer, 1894'de yayınladığı kitabında "akustik organın nedeni bilinmeyen hastalığına" ilişkin bir bölüme yer vermiştir. 1904'de bir ani işitme kaybı bildirmiştir (2). Otolojinin ortaya çıkışından bu yana ani işitme kaybı, üzerinde çalışılan ve tartışılan bir konu olmuştur. Klinik odyometrinin ilerlemesi ile De Kleyn 1944 yılında ilk hasta serisini sunmuştur. 1957 yılında Savene-Knudson 100 vakalılık bir başka seri sunmuştur (2).

Sıklığı yılda yaklaşık 100000'de beş ile 20 arasında bildirilmekle beraber, gerçek insidans kendiliğinden iyileşen hastaların hekime başvuramamalarından dolayı daha yüksektir. Her iki cinste eşit sıklıkta görülmekte olup %90 olguda tek kulak tutulumu vardır (2, 29).

Ani işitme kaybı fizyopatolojisi ve histopatolojisi üzerinde çalışmalar devam etmesine rağmen etiolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır (2, 28). Yapılan histopatolojik incelemelerde en çok üzerinde durulan nedenler, virütik enfeksiyonlar, vasküler olaylar, immünolojik reaksiyonlar ve labirentin membran rüptürü olarak bildirilmektedir (28, 30, 31). Son yıllardaki çalışmalar viral enfeksiyonların etiolojide giderek artan bir öneme sahip olduğunu vurgulamaktadır. Schuknecht ve arkadaşları (31, 32), ani işitme kayıplı hastaların temporal kemiklerinin histopatolojik incelemesinde, tektoryal membran ve stria vaskülariste atrofi, korti organında çökme, sakküler makulada duyu epitelyum tabakasının kısmi yokluğu ve

koklear sinir sayısında azalma bulmuşlar ve bu bulguların viral etiyojili labirentitte görülen lezyonlara oldukça benzer olduğunu bildirmişlerdir. Günümüzde kabul gören bir diğer görüş de koklea perfüzyonunun bozulması ile ilgilidir (28, 33).

İşitme kaybının ani gelişmesi, sistemik damar hastalıkları ile beraber olması ve histopatolojik bulgular, damarsal hipotezi desteklemektedir (27, 34). Hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliği gibi sistemik hastalığı bulunan ani işitme kayıplı hastaların yapılan histopatolojik çalışmalarında stria vasküleriste ciddi dejenerasyon, korti organ harabiyeti ve ilerleyen dönemde fibrozis ve ossifikasyon gibi kokleada vasküler dejeneratif değişikliklerin olduğu gösterilmiştir (2, 28, 33, 34).

Ani işitme kaybının etiyojisi halen tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. 100 den fazla etiyojik neden sayılmaktadır. Hastaların ancak %10-15'inde neden saptanabilir (2, 28).

Etiyojiden sorumlu başlıca nedenler; enfeksiyöz nedenler (viral veya bakteriyel), vasküler nedenler, travmatik nedenler, koklear membran rüptürü, metabolik bozukluklar, ilaç toksisiteleri, otoimmün hastalıklar, nörolojik hastalıklar ve neoplazmlardır. Herhangi bir etiyojik neden bulunamazsa hastalık "idiopatik ani işitme kaybı" olarak isimlendirilir (2, 27, 28, 35-38).

1.1.4.1. Ani İşitme Kaybına Neden Olabilen Durumlar

1.1.4.1.1. Enfeksiyöz Nedenler

1.1.4.1.1.1. Viral nedenler

Ani işitme kaybının etiyojisini aydınlatmak üzere yapılan çalışmalarda en çok virüsler üzerinde durulmuştur. Ani işitme kaybı olan vakaların yaklaşık %40'ında işitme kaybının başlangıcından önceki bir ay içinde geçirilmiş bir üst solunum yolu enfeksiyonu mevcuttur.

Virüslerle ilgili 1990 yılında yaptığı bir çalışmada Cummings (39), arena virüsün sebep olduğu "lassa fever" olarak bilinen enfeksiyonu geçiren hastalarda oldukça fazla sayıda ani işitme kaybı geliştiğini bildirmiştir. Vasama ve Linthicum (40), presbiakuzili, ani işitme kayıplı ve normal kişilerin temporal kemiklerini histopatolojik olarak incelemişler ve stria vaskülaris, saçlı hücreler ve spiral ganglionun apikal hücrelerindeki dejenerasyonun en fazla ani işitme kayıplı hastalarda olduğunu göstermişlerdir. Schuknecht ve Donovan (32) ani işitme kaybı

geçirmiş 12 hastanın temporal kemiklerinde yaptıkları histopatolojik çalışmada, ani işitme kaybı geçirmiş hastalar ile viral labirentit geçirmiş hastaların benzer bulgulara sahip olduklarını saptamışlar, incelemelerinde damar tıkanıklığına ait ya da perilenfatik fistülü işaret edecek herhangi bir bulguya rastlamamışlardır.

Edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) vakalarında da ani işitme kaybına rastlanıldığına ilişkin yayınlar vardır. Hangi mekanizma ile işitme kaybı olduğu kesin olarak bilinmemekle beraber bazı olasılıklar öne sürülmektedir. İşitme kaybına, HIV virüsünün direk nöropatik etkisiyle, fırsatçı enfeksiyon (bakteriyel, fungal menenjit ya da sitomegalovirüse bağlı santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonu) oluşturarak veya bu hastalarda sık görülen sifilizin sebep olabilecekleri kabul görmektedir (41, 42). Bu bulgular etioloji de viral enfeksiyonları güçlü olarak desteklemektedir.

1.1.4.1.1.2. Bakteriyel nedenler

Antibiyotik öncesi dönemde çocuklardaki bakteriyel menenjit nedeniyle %90-100 mortalite oranı, antibiyotiklerin tedavide yer alması ile hızla azalmıştır. Ancak hastalığın sekelleri ciddiyetini devam ettirmektedir. Bu sekellerden biri olan işitme kaybının insidansı %3 ile %40 arasında değişmekle birlikte yayınların çoğunda %5-20 olarak bildirilmektedir (43). İşitme kaybı enfeksiyonun fulminan evresinde ya da iyileşme sürecinde meydana gelmektedir ve daha çok iki taraflı, ileri derecede kayıp şeklinde olmaktadır.

Kenelerle taşınan bir spiroket olan *Borrelia burgdorferi*'nin sebep olduğu Lyme hastalığında, bilateral fasiyal paralizinin de mevcut olduğu multipl kranial nöropatilerle beraber işitme kaybı görülür (44). Yine sifilizin daha çok erken döneminde görülmekle birlikte geç dönemde ani işitme kaybı gelişebilir. Sifilize bağlı işitme kaybının insidansının %2'den az olduğu bildirilmiştir. Erken dönemde sifilitik menenjite ya da kulak tutulumuna sekonder işitme kaybına sebep olurlar. Geç dönemdeki sifilizin bulguları, Meniere benzer şekilde işitsel ve vestibüler disfonksiyonun birlikteliği şeklindedir. Sifilize bağlı ani işitme kayıpları penisilin ve steroid tedavisine iyi yanıt verirler (45).

1.1.4.1.2. Vasküler Nedenler

Vasküler nedenler, viral enfeksiyonlardan sonra en çok üzerinde durulan nedenlerdir. Arteriyel sistemde meydana gelen trombüs, emboli, kanama gibi

nedenler yanında, vasküler sistemi etkileyen spazm ve hiperkoagülasyon da iç kulağın beslenmesini bozar. Diabetes mellitus, Burger hastalığı ve kollagen doku hastalığı gibi sistemik vasküler hastalıklar, tromboembolik olayların görüldüğü kardiyak ameliyatlar, küçük damarlarda blokaj yapan polistemia vera, orak hücreli anemi ve lösemi de, ani işitme kaybı yapan hastalıklar arasında sayılabilir. Vertebroziller yetersizlik durumunda da nörolojik bulgularla birlikte ani işitme kaybı ortaya çıkabilir (28, 37, 46, 47).

Yukarıdaki çalışmalarda etiyojide vasküler nedenler desteklense de, eldeki verilerin çoğu iskeminin sorumlu olmadığı yönündedir. Bazı deneysel çalışmalarda iskemiye en hassas yapının ganglion hücreleri olduğu gösterilmiş olup, ani işitme kayıplı olgularda ise korti organı, stria vaskularis ve tektorial membranın baskın olarak etkilenen yapılar oldukları görülmüştür (33, 48, 49). Koklear kan akımının en distal ucu beslenmesi en zayıf olan bölgedir. Dolayısıyla oklüzyona en hassas kısmı koklea apeksidir. Buna bağlı olarak eğer vasküler patoloji ani işitme kaybında majör etiyojik faktör olsaydı en sık ve ciddi olarak düşük frekansların etkilenmesi beklenirdi. Ancak durum böyle değildir (49).

1.1.4.1.3. Travmatik Nedenler

Koklear membran rüptürü: İç kulak fonksiyonlarının sağlanabilmesi için iç kulakta mevcut olan sıvıların dengede olması gerekmektedir. Farklı biyokimyasal içeriğe sahip olan endolenf ve perilenf, endolenfatik hidrops gibi çeşitli hastalıklara bağlı koklear membran yırtıkları sonucunda birbirlerine karışarak işitme kaybına neden olur. Buradaki işitme kaybı dalgalı işitme kaybı şeklinde olabildiği gibi ani işitme kaybı şeklinde de olabilir. Perilenf fistüllerinde, perilenf genellikle orta kulak ve bazen de endolenfatik boşluğa geçerek işitme kayıplarına neden olabilir (35, 50).

Perilenfatik fistül üç basit mekanizma ile meydana gelir:

Otik kapsülde ya da bununla ilişkili membranlarda konjenital dehisans mevcuttur. Bunlar daha sık olarak Mondini displazisi gibi temporal kemiğin ya da kranial iskeletin diğer anomalileri ile birlikte görülürler. Sıklıkla stapesi ya da yuvarlak pencereyi etkileyen orta kulak anomalileri ile beraberdirler (51).

İkinci grupta kulak veya temporal kemik travmalarından sonra gelişen perilenfatik fistül sayılabilir. Travma, stapes cerrahisinde olduğu gibi iyatrojenik olabilir ya da temporal kemik kırıklarından sonra meydana gelebilir. Akustik

travmanın ve barotravma etkisiyle de, hızlı basınç değişiklikleri orta kulak aracılığıyla yuvarlak ya da oval pencerelere iletilerek işitsel işlev bozukluğuna yol açabilir. Bununla birlikte travmatik olgularda işitme kaybının perilenfatik fistülden ziyade iç kulak yapılarının hasarından kaynaklanması daha olasıdır (49).

Daha tartışmalı bir konu da, spontan olarak meydana gelen perilenfatik fistüllerdir. Artmış intrakranial basıncın koklear kanal veya internal akustik kanal aracılığıyla labirente iletilmesinin spontan fistüllere sebep olabileceği ileri sürülür. Bu yüzden ıkınma, ağır kaldırma, öksürme ve hapşırma gibi faaliyetlerin iç kulak disfonksiyonuna sebep olabileceği iddia edilmiştir (52). Koklear membran rüptürü istatistiklere göre ani sağırılık nedenlerinin %3-5'inden sorumludur (1).

1.1.4.1.4. Neoplastik Nedenler

Ani işitme kayıplarının %1-2,5'inin nedeninin akustik nörinom olduğu bildirilmektedir (2, 28). Akustik nörinom olgularının özellikleri, tedaviye kısmen cevap vermeleri ve tek taraflı olmalarıdır. Dolayısıyla tedaviye yanıt alınamayan durumlarda etiyolojide akla gelmelidir. Bir başka çalışma da, kortikosteroide belirgin cevap vererek düzelen işitme kaybı olgularında dahi akustik nörinomun ekarte edilemeyeceğini göstermiştir (32). Temporal kemiğe metastaz yapan akciğer, meme ve gastrointestinal sistem tümörlerine sekonder işitme kaybı görülebilir (35, 50).

Paraneoplastik sendroma bağlı olarak da ani işitme kaybı meydana gelebilmektedir. Burada kastedilen tümörün lokal olarak değil, dolaylı olarak (hormon veya hormona benzer maddeler salgılaması yolu ile) ani işitme kaybına neden olabilmesidir. Çoğu zaman salgılanan maddeler otoimmün mekanizma yolu ile etkili olurlar (1).

1.1.4.1.5. Otoimmün Nedenler

Son yıllarda iç kulak bağışıklığı ile ilgili çalışmalar giderek artmıştır. Endolenfatik kesenin, bağışıklığın düzenlenmesinde rolü olduğu kabul edilmektedir. İç kulak, bağışıklık sisteminde primer hedef olarak veya sistemik bağışıklık sistemden sekonder olarak etkilenir.

Primer iç kulak hastalığında hastalık genellikle iki taraflı, ilerleyici sensörinöral işitme kaybıyla karşımıza çıkar. Ancak hastalık bir dönemde tek taraflı olarak karşımıza çıkarak ani işitme kaybıyla karışabilir. İkincil olarak iç kulağın en sık tutulduğu hastalıklar poliarteritis nodoza ve Cogan sendromudur. Tekrarlayan

perikondrit, sarkoidozis, sistemik lupus eritamosus (SLE) ve Takayasu hastalığına bağlı tutulum daha az sıklıkta görülür (28, 35).

1.1.4.1.5. Nörolojik Nedenler

Nörolojik nedenler içinde multipl skleroz (MS), migren ve lateral pontomeduller sendromda (anterior inferior serebellar arter patolojisi) vertigo ile eş zamanlı olarak bazen ani işitme kaybı görülebilir. Ani işitme kaybı nedeni olarak MS ancak vakaların %0,5'inden sorumludur. Bu vakalarda ani işitme kaybı birkaç gün içerisinde yerleşir ve hastalığın remisyonlarına bağlı olarak gerilemeler gösterebilir (35-37).

1.1.4.1.6. Toksik Nedenler

Ani işitme kaybına yol açan ilaçlar içinde, streptomisin, gentamisin, tobramisin, vankomisin, kinin, salisilatlar, sisplatin, furosemid, etakrinik asit, desferrioksamin sayılabilir.

Ayrıca intravenöz kullanıldığında eritromisin, yüksek dozlarda piroksikam ve naproksen de ani işitme kaybına yol açabilir. Lokal olarak kullanılan bazı ilaçların da ani işitme kaybı meydana getirdiği bilinmektedir. Bunlar arasında kromik asitle perforasyon kenarlarının yakılması ve streptomisinin orta kulağa damlatılması sayılabilir. Ayrıca gentamisin ve neomisin orta kulağa damlatılmaları ya da gelfoama emdirilmiş olarak kullanılmaları sonucunda da ani işitme kayıpları gelişebileceği görülmüştür (1, 35, 37).

1.1.4.1.7. Psikojenik Nedenler

Psikojenik olarak ani işitme kaybı vakaları yayınlanmıştır. Ancak bunlarda tanı kolayca konabilir. Hasta özellikle bilateral vakalarda hiçbir şey duymadığını ifade edebilir. Bu hastalarda stapes kası refleksinin aranması ve işitsel beyin sapı cevapları (ABR) gerçek tanıya götürür (1).

1.1.4.2. Ani İşitme Kaybının Semptom ve Bulguları

Hastalık tipik olarak aniden ortaya çıkan, genellikle tek taraflı ve bazen de iki taraflı sensörinöral tipte işitme kaybıyla karakterizedir. İşitme kaybı, hafiften total işitme kaybına kadar varan değişiklikler gösterebilir. Hastaların bir kısmında işitme kaybı sabah uyanınca fark edilir, bir diğer hasta grubunda ise işitme kaybı etkilenen kulak sese maruz kalınca (telefonla konuşma sırasında olduğu gibi) fark edilir (35). Olguların %70-80'inde kulakta uğultu ve çınlama vardır. Uğultu ve çınlamanın

varlığı prognozun iyi olduğunu işaret eder ve kokleadaki saçlı hücrelerin fonksiyonel rezervini gösterir. Uğultu ve çınlama işitme kaybından birkaç saat önce veya işitme kaybıyla birlikte ortaya çıkar ve genellikle bir iki ay içinde kaybolur (36).

Hastaların bir kısmında vestibüler sistemle ilgili yakınmalar vardır. Baş dönmesi prognozun kötü olduğunu gösterir ve şiddeti işitme kaybının derecesine göre artar. Baş dönmesiyle eş zamanlı olarak nistagmus da gözlenir. Vestibüler semptomlar genellikle bir hafta içinde kaybolur. Ayrıca hastalar bazen baş ağrısı, ateş ve kulakta dolgunluktan da yakınır (53). İşitme kaybı genellikle tek kulakta görülür ve her iki kulağı eşit oranda tutar. Bilateral görülme oranı %4-17 olarak bildirilmiştir (54).

Fizik muayenede timpanik membran genellikle normaldir. Ancak bazı olgularda orta kulakta sıvı olabilir. Effüzyonlu otitlerde, orta kulaktaki efüzyon sıvısının labirenti etkilemesi sonucunda ani işitme kaybı gelişebilir (35).

1.1.4.3. Ani İşitme Kaybının Tanısı

Ani işitme kaybında tanı için hastanın öyküsü son derece önemlidir. Ani işitme kayıplarında mümkünse neden saptanmalıdır. Ancak vakaların %10-15’inde bu mümkündür.

Öyküde, son haftalarda geçirilen üst solunum yolu enfeksiyonu olup olmadığı, ototoksik ilaç kullanımı, herhangi bir travma geçirip geçirmediği, ağır kaldırma veya ıkınma gibi zorlanma olup olmadığı, sistemik mevcut herhangi bir hastalığı olup olmadığı, herhangi bir cerrahi operasyon geçirip geçirmediği sorulmalıdır.

İşitme kaybının aniden oluşması, sensörinöral karakterde olması ve etiolojinin kesin olarak bilinmemesi asıl tanı koydurucu semptomlardır. Beraberinde, kulakta uğultu ve çınlama, baş dönmesi bulunabilir ve işitme siniri dışında kranial sinirlere ait herhangi bir patolojik bulgu mevcut değildir. Bu bulgular ışığında tanı konur (1, 35).

1.1.4.3.1 Tanıya yönelik tetkikler

1.1.4.3.1.1. Odyolojik incelemeler

Saf ses odyometride tek taraflı ardışık üç frekansı birden tutan orta dereceden totale kadar değişen şiddette sensörinöral işitme kaybı saptanması tanı koydurucudur.

İşitme kaybı sadece alçak veya yüksek frekansları tutabildiği gibi tüm frekansları tutabilir. Sheehy (49) kendi hastalarını odyometrik bulgulara dayanarak 4 gruba ayırmıştır:

i. Düz tip işitme kaybı, %41 oranında görülür.

ii. Yüksek tonlarda kayıp, %29 oranında görülür. Speech diskriminasyon skoru bozuktur.

iii. Alçak tonlarda kayıp, %17 oranında görülür. Speech diskriminasyon fazla bozuk değildir.

iv. Total kayıp, %13 oranında görülür.

İşitme kaybının şiddeti ve tuttuğu frekanslar prognoz açısından önemlidir. Timpanogramda orta kulak basınçları genelde normaldir. Stapes refleks eşikleri işitme kaybı 60 dB'i aşmamışsa çoğunlukla etkilenmez. Ancak daha şiddetli kayıplarda ipsilateral ve kontralateral stapes refleks eşikleri yükselir ya da refleks alınamaz. Supraliminer testler ve ABR, patolojinin vestibül-retrokoklear ayrımında yardımcı olur. ABR incelemesinde 5. dalganın ortaya konması ile retrokoklear patolojilerden ayrımı yapılır (49).

Her ne kadar ENG'de anormalliklerin olmasının prognostik önemi bulunsa da (kötü prognoz), hastalığın akut fazında ENG yapılmasının çok az değeri var gibi görünmektedir. Rezidüel vestibüler disfonksiyon hastanın durumu stabilize olduktan sonra devam ettiği durumlarda ENG değerlendirilmesi yapılmalıdır. Aminoglikozid gibi vestibülotoksik ilaçların kullanımının söz konusu olduğu durumlarda, ENG tanıda önemlidir (37, 49, 50).

Konjenital temporal kemik malformasyonundan ya da maligniteden şüpheleniliyorsa ileri tetkik yapılmalıdır. Tam kan sayımı, devam eden bir inflamasyonu ya da gizli bir hematolojik maligniteyi gösterebilir. Benzer biçimde, anormal bir eritrosit sedimentasyon hızı devam eden bir inflamatuvar ya da otoimmün sürecin varlığını göstererek, daha ileri tetkiklerin yapılması açısından uyarıcı olabilir. Popülasyondaki sifiliz insidansı artmakta olduğu için bununla ilgili serolojik testler rutin olarak yapılmalıdır. Fluorescent treponemal antibody absorbtion (FTA-ABS), venereal disease research laboratory (VDRL)'den daha duyarlıdır. Endemik bölgelerde Lyme titrelerine bakılmalıdır. Epidemiyolojik ya da klinik olarak risk altındaki hastalarda HIV'e yönelik serolojik inceleme yapılmalıdır. Daha önceleri ani

işitme kaybının tanısai çalışmalarında serum kolesterol, lipit ve kan şekeri profiline bakılırken şimdilerde hiperkolesteroleminin işitme kaybına sebep olduğu net olarak gösterilemediği için bu incelemelerin rutin olarak yapılması önerilmemektedir.

Tiroid fonksiyon testlerinin yapılması sadece miksödem bulguları olup da işitme kaybı olduğu gösterilen hastalarda veya Pendred sendromundan şüphelenilen çocuklarda endikedir (35, 49).

Ayrııcı tanıda eğer işitme kaybı çocukta meydana gelmişse konjenital anomali olasılığı artar. Tanı için gerekli görüntüleme teknikleri yapılmalıdır. Ani sağırlıktan önce bir zorlanma veya travma hikayesi varsa perilenfatik fistülden şüphelenilmelidir. Hastanın kan biyokimyası, tansiyon durumu ve herhangi bir hormonal bozukluğu olup olmadığı, aterosklerotik bir hastalığı, kan bozuklukları sorgulanmalıdır. Otoimmün işitme kayıplarında iki taraflı işitme kaybı, beraberindeki otoimmün hastalıklar ve otoantikolar araştırılmalı işitme kaybının progresyonuna dikkat edilmelidir. Presbiakuzide işitme kaybının iki taraflı ve yavaş bir şekilde gelişmesi ayrııcı özelliğidir.

1.1.4.4. Tedavi

Ani işitme kayıplarının tedavisinde halen tam bir uzlaşma sağlanamamıştır. Bir kısım araştırmacıya göre ani işitme kayıplarında tedavi gereksizdir. Çünkü vakaların çoğunluğunda etiyolojide virüsler suçlanmaktadır. Virüsler için de palyatif bir yaklaşım yeterlidir. Buna karşılık diğer bir grupta da olayın büyük ölçüde vasküler kaynaklı olduğu ve kokleada bozulmuş kan akımının düzeltilmesi ile iyi sonuçlar alınacağı ileri sürülmektedir. Bu iki grubun üzerinde birleştikleri ortak nokta, hastaların mutlak şekilde yatak istirahatına alınması gerektiğidir (1, 36-38, 50, 54-56).

Ani işitme kayıplı olgularda tedavinin spontan iyileşmeye üstünlüğü gösterilememiştir (37). Bunun nedeni spontan iyileşmenin ilk iki hafta içinde olguların %60-65'inde gerçekleşmesidir. Ancak yine de büyük bir hekim grubu ani işitme kayıplı olguların kendi haline bırakılmaması gerektiği kanısındadırlar. Bu nedenle eldeki tedavi olanakları sonuna kadar ve büyük bir ciddiyetle uygulanmalıdır (1, 37).

Tedavide kullanılan ajanlar daha çok enflamasyonu ve otoimmün hasarı baskılamaya, ödemi azaltmaya ve mikrosirkülasyonu düzeltmeye yöneliktir.

Kortikosteroidler, vazodilatörler, diüretikler, histamin, plazma genişleticiler, karbojen inhalasyonu (%5 karbondioksit, %95 oksijen), hiperbarik oksijen, intravenöz kontrast madde ve kalsiyum kanal blokörleri en çok üzerinde çalışılmış ve kullanılmış ajanlardır (36, 38, 56, 57). Bu ajanların büyük bir bölümünü içeren protokoller kullanılarak hastalık kontrol altına alınmaya çalışılmıştır. Wilkins ve arkadaşlarının (58), retrospektif olarak 132 olguyu inceledikleri çalışmalarında, ilaçların büyük çoğunluğunu içeren “shotgun protokol” ile tedavi edilenlerle, protokoldeki ajanlardan sadece bir kısmı ile tedavi edilenler karşılaştırılmış ve iyileşmede herhangi bir farklılık bulunamamıştır. Yine aynı çalışmada tedaviyle elde edilen düzelme ile spontan düzelme arasında belirgin farklılık izlenmemiştir.

Eisenman ve Arts (36), literatürdeki ani işitme kaybına yönelik tedavi protokollerini geniş şekilde inceleyerek iki noktayı vurgulamışlardır;

i-Olguların küçümsenmeyecek bir kısmında özellikle iyi prognostik faktörlere sahip olanlarda tam veya kısmi spontan iyileşme olması.

ii- Steroidlerin özellikle 500-2000 frekanstaki kayıplarda daha belirgin olmak üzere ani işitme kayıplı olgularda etkili olması.

Tedavi şekillerinin gerek birbirleri ile gerekse spontan düzelme ile karşılaştırılması için işitme kaybındaki düzelmenin standardizasyonu gereklidir. Siegel kriterlerine göre (59):

Sınıf I: Tam iyileşme görülen hastalar

Sınıf II: 15 dB’den fazla kazanç görülmesine rağmen normal işitme seviyesine ulaşmayan ancak saf ses odyometri ortalaması 45 dB’den daha iyi olan hastalar,

Sınıf III: 15 dB’den fazla kazanç, görülmesine rağmen saf ses odyometri ortalaması 45 dB’den daha kötü olan hastalar,

Sınıf IV: 15 dB’den daha az kazanç sağlanan yada hiç kazanç sağlanamayan hastalar olarak dört grup altında toplanmıştır.

1.1.4.5. Ani İşitme Kaybı Tedavisinde Kullanılan Yöntemler ve Ajanlar

1.1.4.5.1. Hemodilüsyon

Bu tedavinin amacı, kan viskozitesini azaltmak, mikrosirkülasyonu düzeltmektir. Bu amaçla yaygın olarak dekstran kullanılır. Kompleks bir polisakkarit olan dekstranın etki mekanizması; ekstravasküler sıvının vasküler yatağa çekilmesi

ile plazma hacminin genişlemesini sağlamaktır. Kalp debisinin artması, hemodilüsyon, kan ve plazma viskozitesinin azalması, hipovolemide kapalı duruma geçen kapillerlerin açılması, kapalı kapillerlerin içinde hapsolan kan hücresi kümelerinin serbestleşmesi, eritrositlerin kümeleşme eğiliminin önlenmesi, kapiller içinde eritrositlerin akış hızının artması ve periferik damar rezistansının düşmesinde rol oynar. Dekstranlar diğer plazma genişleticilerin bu ortak etki mekanizmalarına ek olarak antitrombotik etkiye de sahiptirler (1).

1.1.4.5.2. Kortikosteroidler

Ani işitme kaybında etkili olduğu gösterilen tek tedavi, semptomların ortaya çıkmasını takiben en kısa sürede başlanacak steroid tedavisidir. Steroid kullanılmasında ana düşünce stria vasküleriste inflamasyonu azaltıcı etkisidir (38, 56). Bir başka açıdan bakıldığında ani işitme kaybında viral ajanın etiolojide rol oynadığı varsayılırsa, steroidler immün mekanizmaları baskılayarak enfeksiyonun yayılmasına neden olabilirler. Steroidlerin kullanımındaki bir diğer sıkıntı da yan etkilerinin sıklığı ve ciddiyetidir. Diabetes mellitus, peptik ülser, hipertansiyon, yeni başlamış tüberküloz, perilenfatik fistül vakalarında kullanılmaları kontrendikedir.

Bugünkü genel kaniye göre steroid tedavisi, gerekli kardiovasküler sistem ve kan incelemeleri yapıldıktan sonra herhangi bir kontrendikasyon yoksa uygulanmalıdır. Yan etkilerine karşı dikkatli olunmalıdır. Zaytoun ve arkadaşları (60), 1983 yılında tedavi komplikasyonları sonucunda bir ani işitme kayıplı olgularını kaybetmişlerdir.

Wilson ve arkadaşları (38), orta-şiddetli işitme kayıplarında, steroid tedavisinin plaseboya göre daha iyi yanıt vermediğini, ancak hafif-orta işitme kayıplarında steroidin plaseboya göre iki kat daha fazla tedaviye yanıt sağladığını bildirmişlerdir.

1.1.4.5.3. Ürografin (Diatrizoata Meglumine)

Bu tedaviyi savunanlara göre; ani işitme kayıplı hastalarda stria vasküleriste kan koklea bariyeri yıkılmakta ve endolenfatik potansiyel azalmaktadır. Ürografin molekül ağırlığı ve yapısı nedeni ile yırtık membran porlarını tıkamakta ve sodyum pompasını reaktifte ederek endolenfatik potansiyelin yeniden oluşmasını sağlamaktadır (35).

1.1.4.5.4. Vitaminler

Ani işitme kaybında B grubu vitaminlerin kullanılmasının temelinde, B grubu vitamin eksikliklerinde periferik nöropatilerin görülmesi yatar. Ani işitme kaybında uygulanan tedavi protokolleri içinde B grubu vitaminler genellikle yer almıştır. B1, B2, B6 kombinasyonları tedavide sıklıkla kullanılır (1).

1.1.4.5.5. Karbojen ile tedavi

Karbojen gazı 30 yıldan beri bazı ülkelerde ani işitme kaybının tedavisinde kullanılmaktadır. Karbojen gazı %5 karbondioksit ve %95 oksijen karışımından ibarettir. Bu tedavinin kullanılmasındaki amaç; koklear kan akımını artırmak ve iç kulağın oksijenlenmesini sağlamaktır. Karbojen gazının bileşimindeki oksijen normalin çok üstünde olduğu için, bu durum kokleadaki parsiyel oksijen basıncı ve beraberinde dokulardaki parsiyel oksijen basıncının da yükselmesine, dolayısıyla da dokulardaki serbest oksijen radikallerinin de artmasına neden olur. Bu yüzden karbojen gazı kısa süreli olarak kullanılmalıdır (1, 61).

1.1.4.5.6. Hiperbarik oksijen tedavisi

Pür oksijen damarlarda vazokonstrüksiyona neden olur, bu yüzden sempatik blokajla birlikte kullanılır. Eğer kapiller damarlar kalınlaşmış ve daralmışsa, dokular yeterli oksijen alamıyorsa bu tedavi kısa süreli olarak yarar sağlar. Kokleadaki parsiyel oksijen basıncı yükselir ancak bu da saf oksijenin zararlı etkisi nedeniyle kısa süreli kullanılmalıdır. Hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi iç kulak mikrosirkülasyonunu düzenleyerek etki eder. Uluslararası Sualtı ve Hiperbarik Tıp Dernekleri HBO'yu ani işitme kaybı tedavisinde yardımcı tedavi seçeneği olarak önermektedirler (62).

HBO tedavisinin temel kullanım ilkesi, iç kulağa metabolizma için gerekli olan yeterli oksijeni sağlamaktır. HBO tedavisi sırasında, solunan oksijen parsiyel basıncında meydana gelen artış, plazmada çözünen oksijen miktarını artırır. Bu hemoglobine bağlı oksijene eklenen fazla oksijen, ani işitme kaybında kokleanın artmış oksijen gereksinimini karşılayacaktır. Mikrosirkülasyonun engellenmesi, anaerobik metabolizmanın ardından asidozis, damar permeabilitesinin bozulması, ödem ve hiperviskozite ile var olan oksijen yetersizliği daha da artmaktadır. Mikrosirkülasyon düzeyinde etkinliğiyle HBO bu kısır döngüyü ortadan

kaldırmaktadır. HBO sırasında gelişen vazokonstriksiyon hipoksinin oluşturduğu ödemin hiperoksik koşullarda ortadan kaldırılmasına yardımcı olmaktadır (62).

1.1.4.5.7. Pentoksifilin

Ksantin türevi (teofilin) benzeri fosfodiesteraz inhibitörü bir ilaçtır. Eritrositlerdeki adenozin trifosfat'ı (ATP) artırır, bunun sonucu olarak trombositlerin prostasikline duyarlılığı artar ve agregasyon yapma yeteneği azalır.

Kronik tıkaçıcı tipte arter hastalığında eritrositlerin azalmış olan esnekliğini artırır, kanın yükselmiş olan viskozitesini azaltarak kan akımını artırır. Pentoksifilin vazokonstriksiyon yapan ve bu yolla eritrositlerde hasar meydana getiren diyabet, arteriosklerozis ve bazı otoimmün hastalıklarla beraber gelişen ani işitme kaybında iyi bir seçenektir. Özellikle dekstranla beraber kullanılması önerilmektedir (1, 35).

1.1.4.5.8. Stellat ganglion blokajı

Etkisi tartışmalı olmakla birlikte, bu yöntemin esası stellat ganglionun lokal anestetik ile blokajı ve buna bağlı sempatik aktivitenin ortadan kaldırılması ile vazodilatasyon oluşturulmasına dayanır. Bu yöntemin erken dönemde ve hiperbarik oksijen tedavisiyle birlikte uygulandığında etkili olduğu öne sürülmüştür (35).

1.1.4.5.9. Vazodilatatör ilaçlar

Bu tedavi ile koklear kan akımı ve perilemf oksijenasyonu artırılır. Koklear kan akımını artırmak amacıyla vazodilatasyon yapan ilaçlardan, histamin fosfat, betahistidin, nikotinic asit, atropin, prokain hidroklorür ve papaverin hidroklorür kullanılmaktadır. Ancak bunların sistemik kan basıncını düşürme gibi yan etkileri vardır. Bunlar içinde papaverin en etkili olanıdır (35).

Koklear kan akımının düzenlenmesi için sistemik dolaşım ile ilgili bir tedavinin ne derecede etkili olduğu tartışılır bir durumdur. Geçmişte intravenöz histamin uygulamasının koklear kan dolaşımını artırdığı kabul görmekteydi. Günümüzde bu düşünceden uzaklaşmıştır (61).

1.1.4.5.10. Mikrodolaşıma etkili ilaçlar

Bu tedavinin amacı kanın pıhtılaşma sistemine etki ederek akıcılığını artırmak ve kokleadaki mikrodolaşımı düzenlemektir. Bu amaçla kullanılan heparinin düşük frekanslı işitme kayıplarında karbojen tedavisine oranla daha etkili olduğu gösterilmiştir. Heparin trombin oluşumunu, trombosit aglütinasyonunu inhibe eder. Ayrıca kolleteral sirkülasyonunun oluşumunu da etkiler. Kokleada kolleteral

sirkülasyonunun olmaması nedeniyle bu ilaçların iç kulakta kanama riskini artırmaları söz konusudur. Bu nedenle kullanımları zaman içinde azalmıştır.

Prostaglandin E1, vazodilatasyon ve trombosit agregasyonu inhibisyonu yapmakla birlikte, tedavide etkisi gösterilememiştir.

Fibrinolitik enzim olan batroksobinin etkili olduğu, ayrıca pirasetamin vasküler ve hücre düzeyinde oksidatif metabolizma üzerindeki pozitif etkisi nedeniyle tedavide yararlı etkileri olduğu anlaşılmıştır. Pirasetam, aktive trombositleri inhibe etmekte, eritrosit deformabilitesini artırmakta, trombosit ve eritrositlerin adezyon ve agregasyonlarını önlemektedir. Etkisini kokleadaki terminal vasküler yatak üzerinde yapmaktadır (35).

1.1.4.5.11. Antiviral tedavi

Ani işitme kaybında herpes virüs enfeksiyonunun görülmesi bazı vakalarda asiklovir kullanımının etkin olacağını düşündürmektedir. Prednison ve asiklovir kombinasyonunun erken teşhis edilen Ramsey Hunt Sendromunun tedavisinde işitmenin ve fasiyal paralizin düzelmesinde faydalı olduğu gösterilmiştir (61-63). Bir çalışmada hastaların %64'ünde alfa interferon kullanılmış ve tamamen iyileşmenin olduğu bildirilmiştir (64).

1.1.4.5.12. Cerrahi tedavi

Etiyolojide perilenfatik fistül düşünülen hastalarda tanı amaçlı timpanotomi yapılarak, hastanın işitme ve denge ile ilgili yakınmalarını düzeltmek, olası bir menenjit gelişmesini ve kokleaya hava girmesini önlemek amacı ile fistül onarımı gerekir. Yuvarlak veya oval pencerede fistül görülen olgularda fistül yeri fasya gibi çeşitli yapılarla onarılır. Ani işitme kaybına neden olan tümöral patolojilerde (akustik nörinom gibi) yine cerrahi tedavi uygulanır (35).

Bu tedavilerin dışında pek çok ilaç ani işitme kaybında kullanılmaktadır. Ancak bunların karşılaştırmalarını yapmak çok zordur. Spontan iyileşmenin çok yüksek ve değişen serilerde farklı oranlarda olması, prognozu etkileyen faktörlerin çokluğu, pek çok ilacın tek başına değil birçok ilaç grubu ile birlikte kullanılışı bu zorluğun nedenleri arasındadır. Ancak hemen birçok kez sedasyon, tuzsuz diyet, sigara ve alkol alınmaması, istirahat tedavi protokolü içinde tutulmaktadır.

1.1.4.6. Prognoz

Ani işitme kaybında prognozu etkileyen faktörler (1, 30, 36, 37, 55, 56, 65):

i. İyi prognostik faktörler:

- Hasta ne kadar erken başvurmuş ve tedaviye hemen başlanmışsa,
- Odyogramda iki hafta içinde iyileşme belirtileri varsa,
- Vestibüler semptomlar eşlik etmiyorsa,
- Tinnitus mevcut ise,
- İşitme kaybı tek taraflı ise,
- Odyogramda “yükselen eğri” tipi işitme kaybı saptanmışsa,
- İşitme kaybı parsiyel ise,
- Birden fazla vasküler risk faktörü mevcut değilse,
- Hasta ne kadar genç ise prognoz iyidir.

ii. Kötü prognostik faktörler:

- Hasta ne kadar geç başvurmuş ve tedaviye geç başlanmışsa,
- Odyogram eğrisi “inen eğri” tipinde ise,
- Vestibüler belirtiler ve fasiyal paralizi varsa,
- İşitme kaybı çift taraflı ve total ise,
- Birden fazla vasküler risk faktörü mevcut ise,
- Hasta yaşlı ise, prognoz kötüdür.

Ani işitme kaybı olan olgulara verilen tedaviye yanıtın bazı faktörler tarafından etkilendiği öne sürülmektedir. Bunlar arasında en çok üzerinde durulan başlangıçtaki işitme kaybının şiddeti, vertigo ve işitme kaybının başlangıcı ile tedavinin başlaması arasında geçen süredir (2, 30, 56, 57, 65).

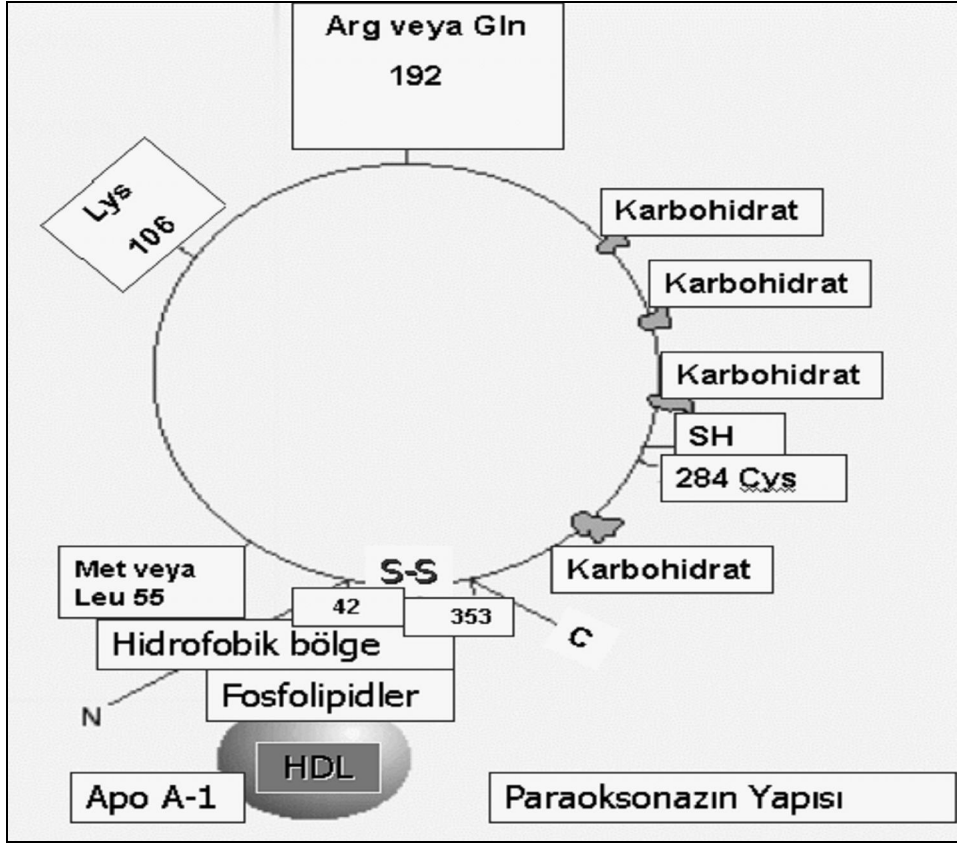
Hastalığa eşlik eden şiddetli vertigonun ve odyogram konfigürasyonunun prognozu olumsuz yönde etkilediği ve yükselen tip odyogramların, alçalan tip odyogramlara göre daha iyi prognoza sahip olduğu vurgulanmaktadır (30, 55). Tedaviye erken zamanda başlanması önerilmektedir (30). Özellikle ilk on günden sonra uygulanan tedavilerde başarı oranı, ilk on gün içinde uygulanan tedavilere göre daha düşüktür. İkinci haftadan sonra uygulanacak olan tedavinin anlamlı olmadığı, bu süre zarfında aktif hastalığın gerilediği ve hasarın kalıcı hale geldiği belirtilmektedir (30, 37).

Başlangıçtaki işitme kaybının şiddetinin hastalığın şiddetiyle doğru orantılı olduğu ve dolayısıyla tedaviyi olumsuz yönde etkilediği vurgulanmaktadır (30, 55). Ortalama %40 hastada görülen vertigonun genellikle kötü prognoza ve iç kulak hasarının şiddetine işaret ettiği belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda nistagmusu olan ve olmayan hastalar kıyaslandığında iyileşme açısından bir fark tespit edilmemiştir. Bununla birlikte bitermal kalorik test ve ENG'de anormal bulguları olan hastalarda diskriminasyon skorlarındaki iyileşmenin kötü olduğu, ancak işitme düzeyleri hakkında yol gösterici olmadığını belirtilmiştir (54, 57). Ani işitme kaybına eşlik eden tinnitusu olan olgularda, prognozun daha iyi olduğu bildirilmiştir (56).

1.1.5. Paraoksonaz

İnsan serum paraoksonaz enzimi, karaciğerde sentezlenen, arildialkilfosfataz olarak da adlandırılan kalsiyum bağımlı, HDL ile ilişkili ve 43- 45 kD molekül ağırlıklı bir ester hidrolazdır (6-8). Kalsiyum, enzimin hem aktivitesi hem de stabilitesi için gerekmektedir ve katalitik mekanizmada da rol oynamaktadır. Aktif bölgeden dietilfosfatın uzaklaştırılması bu bölgenin uygun konformasyonel yapı kazanmasını sağlar (7, 66). Paraoksonaz enziminin yapısı şekil 7'de özetlenmiştir. Paraoksonazın yapısında bulunan N-terminal hidrofobik sinyal peptidi, HDL ile etkileşim için gerekmektedir. Paraoksonaz enzimi N-terminal hidrofobik sinyal peptidi aracılığı ile fosfolipidlere ve lipoproteinlere bağlanır. Paraoksonaz enzimi 354 aminoasit içeren glikoprotein yapılı bir enzimdir. Paraoksonazı kodlayan gen, 7. kromozomun q 21-22 bölgesine yerleşmiştir (7).

Paraoksonaz enzimi, karaciğer, böbrek, ince bağırsak başta olmak üzere birçok dokuda ve serumda bulunur (7, 67). Genetik olmayan faktörler, diyet, akut faz reaktanları, gebelik, hormonlar, sigara kullanımı ve simvastatin tedavisi serum PON düzeyini modüle eder (68). Yapılan bir başka çalışmada, yaş ile PON enzim aktivitesi arasındaki ilişki incelenmiş ve PON enzim aktivitesinin yaşın artışıyla ilişkili olarak azaldığına dikkat çekilmiştir (69).



Şekil 7. Serum paraoksonaz enzimi

İnsan serum paraoksonaz enzimi HDL ile ilişkili, antioksidan fonksiyona sahip olduğu düşünülen bir enzimdir. Deneysel çalışmalar, PON enziminin HDL'nin Apo-A1 ve APO-J (klusterin) proteinleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir (7, 9-14).

Serum PON enziminin, aromatik karboksilik asit esterleri ve paraokson, diazookson, sarin, soman gibi organofosfat türevlerini detoksifiye ettiği çalışmalarca gösterilmiştir (7, 15-19). LDL-K oksidatif modifikasyonlardan korumada PON'un rolü üzerinde durulmaktadır (20). Ayrıca PON'un, LDL-K'yi bakır (Cu) iyonu ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan koruyarak antioksidan fonksiyonunu yerine getirdiği düşünülmektedir (10, 11, 15). En belirgin etkisini, ileri düzeyde değişikliğe uğramış LDL (HM-LDL)'deki kolesterol linoleat hidroperoksitleri hidroliz ederek gösterir. Ateroskleroz gelişiminde, oksidatif stres altında oluşan hidrojen peroksiti (H_2O_2) %25 oranında hidroliz eder. Bu özellik PON'un peroksidaz aktivitesine sahip olduğunu göstermektedir (6, 70). Jarvik ve arkadaşları (71) vitamin C ve E alımıyla PON enzim aktivitesinin arttığını raporlamışlardır.

Paraoksonaz enzim aktivitesinin, miyokard enfarktüsü, ailesel hiperkolesterolemi, diyabet ve kronik renal bozukluklarda azaldığı pek çok çalışma ile gösterilmiştir (10, 66, 72-74). Plazma lipoprotein düzeylerinin normalden farklı olduğu Fish-eye sendromunda HDL-K'nin plazma konsantrasyonunun %90 oranında, PON aktivitesinin ise %89 düzeyinde azaldığı gösterilmiştir. Diğer yandan bir başka lipoprotein metabolizma hastalığı olan Tangier hastalığında ise PON enzim aktivitesi tayin edilememiştir (8, 75). Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığı zaman gürültüye bağlı işitme kaybı bulunan hastalarda LDL-K seviyesi anlamlı olarak yüksek iken HDL-K seviyeleri ve PON aktivitesi anlamlı olarak düşük bulunmuştur (22).

1.1.6. Isı şok protein 70 “HSP 70”

HSP'leri prokaryotik ve ökaryotik bütün hücrelerde bulunur. İn vivo ve in vitro çalışmalar hasara karşı HSP'lerin üretiminin geçici artışının çeşitli stress faktörlerine yanıt olarak üretildiğini göstermiştir. HSP düzeylerinin artışı infeksiyon, normal fizyolojik olaylar, gen transferi ve çevresel streslerden sonra meydana gelir. Üretimleri hücre içi pH, cAMP, Ca²⁺, Na⁺, inositol trifosfat, protein kinaz C ve protein fosfatazlardaki değişikliklerin hücresel sinyal dönüştürücüleri tarafından düzenlenir (76).

İlk defa 1990'da Harris ve Sharp (4) Western Blot (WB) analizi ile AİK'lı hastaların serumlarında sığır iç kulak ekstrelerinden elde edilen 68-kD'lik proteine karşı antikorlar olduğunu göstermiştir. Takiben anti-68 kD antikorlarının, AİK ve Meniere gibi iç kulak hastalıklarıyla ilişkisi, benzeri araştırmalara da konu olmuştur. Billings ve ark. (77) 68 kD proteininin HSP 70 ailesiyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Bloch ve ark. (78) ise anti-68 kD antikorlarının spesifik olarak insan HSP 70'inin hangi peptidine bağlandıklarını tanımlamıştır.

HSP 70 iç kulağa spesifik bir antijen olarak kabul edilmektedir (77). Isı şok proteinler, hücre düzeyinde protein sentezinde ve matürasyonunda rol oynayan ve ısı, iskemi, toksik ajanlar gibi stres faktörlerinin varlığında hücrede beliren proteinlerdir. HSP' nin aynı zamanda serbest radikaller tarafından da uyarıldığı gösterilmiştir. Yeni sentezlenen peptidlerinin serbest segmentlerine tutunup, protein sarmalını kontrol eder ve bunların intrasellüler membranlardan transportunu düzenler.

Türler arasında antijen spesifiktir. Yani diğer türlerde de immün yanıt oluşturan çok antijenik bir maddedir. Meniere ve işitme kaybı olan hastalarda, enfeksiyöz bir ajana karşı oluşan antikor, insan HSP 70'i ile çapraz reaksiyona girebilir ve oluşan inflamasyon (özellikle kronik) fazla salınımına yol açarak aynı veya çok benzer peptid sekansları taşıyan insan hedef organında otoimmün yanıt başlatabilir (5). Aşırı akustik sitümlasyon ve sisplatin enjeksiyonu kokleada dış tüylü hücrelerde HSP 72 sentezini artırarak doku komponentlerini koruyucu rol üstlendiği görülmüştür (79).

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alınarak Ocak 2007- Aralık 2008 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda, polikliniğe başvuran ve ani işitme kaybı tanısı konularak tedavi altına alınan hastalar ile yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısı kadar sağlıklı ve aynı yaş grubundan (daha önceden işitme kaybı öyküsü veya diğer sistemik ve kulak hastalığı öyküsü olmayan) kişilerle kontrol grubu oluşturuldu.

Ani işitme kaybı tanısı alan her hastanın ayrıntılı anamnezi alındı. Kulak burun boğaz baş boyun ve sistemik fizik muayeneleri yapıldı. Rutin biyokimya, hemogram, protrombin zamanı (PTZ) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) değerleri ölçüldü.

Ani işitme kaybı tanısı ile tedavi altına alınan hastalardan, işitme kaybının başlangıcından itibaren ilk yedi gün içerisinde başvuranlar ve açlık kan biyokimyası normal sınırlarda olanlar çalışmamıza dahil edildi.

Ani işitme kaybı tanısı koyduğumuz hastalardan daha önceden işitme kaybı öyküsü olan, ek sistemik hastalığı olan, başka kulak hastalığı olan, temporal kemik manyetik rezonans görüntülemesi ile belirlenmiş retrokoklear patolojisi olan, serum INR değerine bakılarak pıhtılaşma sorunu tespit edilen ve viral seroloji (CMV, kızamıkçık, kızamık, suçiçeği, HSV1, HSV2, parainfluenza, influenza A, B, EBV, Mumps) IgM pozitif çıkan hastalar çalışmaya alınmadı. Böylece 80 hastalık bir popülasyondan çalışma kriterlerine uyan ve onam formunu imzalayarak çalışmaya rıza gösteren 25 hasta çalışmaya dahil edildi.

Ayrıca AİK'nın başladığı zaman ile tedavinin başlangıç zamanı, vertigo ve tinnitus gibi semptomların varlığı veya yokluğu da kaydedildi.

İdiyopatik ani işitme kaybı tanısı konulup serum örnekleri alındıktan sonra hastalara kortikosteroid tedavisi başlandı. Kortikosteroid tedavisi 1 mg/kg prednisone şeklinde oral yoldan başlanarak takip eden sürede her 3 günde 8 mg azaltılacak şekilde günde tek doz uygulandı. Kortikosteroid tedavisi boyunca mide koruyucu olarak oral yoldan proton pompa inhibitörü (2x30mg) verildi. Parenteral %76'lık ürografin (2x1/2 meglumin diatriozate flakon) solusyonu intravenöz infüzyon şeklinde beş gün verildi. Oral B vitamini preparatı [2x(250 mg B1 Vitamini (Tiamin hidroklorür) ve 250 mg B6 Vitamini(Piridoksin hidroklorür))] başlandı ve üç ay

süresince devam edildi. Karbojen tedavisi (% 5 CO₂ + % 95 O₂) günde dört kez yarım saat inhalasyon yoluyla toplam 10 gün süre ile uygulandı. Oral antiviral tedavi (1x125 mg brivudin) yedi gün ve mikrosirkülasyonu düzenleyen ajanları oral yoldan (3x20 mg trimetazidin HCl) üç ay tedaviye eklendi.

Çalışma grubu hastalardan tedaviye başlanmadan önce ve tedavinin onuncu gününde, kontrol grubundan ise bir kez, antikoagülan içermeyen biyokimya tüplerine 4 ml kan örneği alındı. Biyokimya tüpleri 4000 rpm'de, +4°C'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıştırıldı. Ayrıştırılan serumlar -80°C 'de saklandı. Çalışma günü örnekler çözdürülerek serum PON ve anti-HSP 70 düzeyleri çalışıldı.

Hastalığı tanımlamak için saf ses odyometrilerinde 250 Hz, 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 4000 Hz, 6000 Hz frekanslardaki işitme kayıpları saf ses odyogramlar gün aşırı tekrarlanarak değerlendirildi.

Tedavinin başlangıcından 10 gün sonra işitmedeki düzelme değerlendirilerek ve Siegel sınıflandırmasına göre gruplandırıldı (59).

2.1. Serum Paraoksonaz Seviyesi Ölçümü

Serum PON aktivite ölçümü Eckerson ve arkadaşlarının (80) tanımladığı yöntem ile yapıldı. Paraoksonaz aktivite ölçümü, substrat olarak kullanılan paraoksonun enzimatik hidrolizi sonucu oluşan 4-nitrofenolün aktivitesi spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Reaksiyon, 1 mol/L NaCl ilaveleri yapılarak NaCl-stimüle paraoksonaz aktiviteleri tespit edildi. PON 1'in enzimatik hidrolizi sonucu oluşan 4-nitrofenolün 412 nm dalga boyunda Techcomp 8500 II uv/vis (Techcomp, Çin) spektrofotometre kullanılarak ölçüldü.

2.2. Serum Anti-Isı Şok Protein 70 (Anti-Hsp 70)

Seviyesinin Ölçümü

Ölçümler ELİSA yöntemiyle yapıldı. Örnekler Anti-HSP 70 için özel olarak ELİSA kiti ile (Stressgen, katalog no: EKS-750, Ann Arbor, USA) kit prosedürüne uygun olarak insan serum örneklerinde çalışıldı. Sonuçlar spektrofotometre kullanılarak optik dansite ölçümleri ile Hsp 70'e karşı oluşan IgG, IgA ve IgM (total) antikor düzeyleri hesaplandı. Test prosedürü aşağıdaki şekilde uygulandı.

a-Serum hazırlanması: Çalışma ve kontrol gruplarından alınan kanlar 4000 rpm' de 10 dakika çevrilip serumlarına ayrıldı ve -80 °C'de saklanan serumlar 1/1000 oranında dilüe edildi.

b-Anti-HSP 70 standardının hazırlanması: Standart 31.25-1000 ng/ml aralığında kalibrasyon eğrisi oluşturmak için kullanıldı ve seri dilüsyonlar ile istenilen konsantrasyonlarda standartlar hazırlandı.

c- Son olarak gerekli olan kuyucuk sayısı hesaplanarak hazırlandı. 100 mikrolitre standart solüsyon ve dilüe serumlar kuyucuklara pipetlendi ve iki saat oda sıcaklığında karıştırıcı üzerinde inkübe edildi. Otomatik yıkayıcı ile yıkama prosedürü uygulandı (Techcomp, Çin). 100 mikrolitre Anti Human GAM-HRP konjugat bütün kuyucuklara pipetlendi. Bir saat oda sıcaklığında karıştırıcıda inkübe edildi. Yıkama prosedürü uygulandı ve 100 mikrolitre TMB-substrat eklendi. 15 dakika oda sıcaklığında karıştırıcıda inkübe edildikten sonra 100 mikrolitre durdurma solüsyonu eklendi ve ELİSA Reader ile 450 nm'de optik dansitesi okundu.

2.3. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 12.0 programı kullanıldı. İstatistiksel metod olarak Oneway ANOVA ve student t testleri kullanıldı. 0.05'den küçük p değeri anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya katılan ani işitme kayıplı hastaların 17'si erkek, sekizi kadındı. Yaş ortalaması $39,48 \pm 12,48$ (16-65 yaş) idi. Kontrol grubunda ise 14'ü erkek 11'i kadın, 25 olgu vardı. Bu grupta ortalama yaşları $34,16 \pm 11,45$ (21-59 yaş) idi (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışma ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımı

	Erkek	Kadın	Yaş Ortalaması	Toplam
Çalışma grubu	17	8	$39,48 \pm 12,48$ (16-65 yaş)	25
Kontrol grubu	14	11	$34,16 \pm 11,45$ (21-59 yaş)	25

Çalışma grubundaki hastalarımızın 14'ünde (%56) sağ kulakta, 11'inde (%44) sol kulakta ani işitme kaybı saptandı. Bilateral işitme kayıplı olgumuz yoktu.

Hastaların işitme kayıpları, saf ses odyogramına göre sınıflandırıldı. Sekiz hastada orta derecede işitme kaybı, dokuz hastada ileri derecede işitme kaybı ve sekiz hastada da çok ileri derecede işitme kaybı tespit edildi (Tablo 3). Çalışma grubundaki hastalardan çok ileri derece işitme kayıplı sekiz hastanın dördünde (%50) kısmi iyileşme görülürken, dördünde (%50) iyileşme görülmedi. İleri derece işitme kaybı olan dokuz hastanın üçünde (%33,3) tam iyileşme, üçünde (%33,3) kısmi iyileşme görülürken, üçünde (%33,3) iyileşme saptanmadı. Orta derece işitme kaybı olan sekiz hastanın ise üçünde (%37,5) tam iyileşme, ikisinde (%25) kısmi iyileşme görülürken üçünde (%37,5) iyileşme görülmedi.

Tablo 3. Çalışma grubunun işitme kaybı düzeylerine göre iyileşme oranları

İşitme kaybının derecesi	Tam iyileşme*	Kısmi iyileşme**	İyileşme Yok***	Toplam
Orta	3(%37,5)	2(%25)	3(%37,5)	8
İleri	3(%33,3)	3(%33,3)	3(%33,3)	9
Çok ileri	-	4(%50)	4(%50)	8
Toplam	6	9	10	25

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

Kısmi iyileşme** Siegel sınıflamasına göre sınıf II-III (15 dB'den fazla iyileşme ve son işitme >20 dB)

İyileşme yok*** Siegel sınıflamasına göre sınıf IV (15 dB'den az iyileşme)

Çalışma grubundaki hastaların odyogram konfigürasyonlarına göre ise sekizinde yükselen tipte, altısında alçalan tipte, beşinde düz tipte, ikisinde çanak

tipinde ve dördünde ise total veya totale yakın işitme kaybı saptandı. Yükselen tip odyograma sahip hastaların dördünde tam, birinde ise kısmi iyileşme saptandı, üçünde ise iyileşme görülmedi. Alçalan tip odyograma sahip hastaların birinde tam, üçünde ise kısmi iyileşme saptanırken, ikisinde iyileşme saptanmadı. Düz odyogram konfigürasyonu gösteren hastaların birinde tam, ikisinde kısmi iyileşme görülürken, ikisinde iyileşme olmadı. Çanak tipi odyograma sahip iki hastada hiç iyileşme saptanmadı. Total veya totale yakın işitme kaybı saptanan hastaların üçünde kısmi iyileşme görülürken birinde iyileşme görülmedi (Tablo 4).

Tablo 4. Çalışma grubunun odyogram konfigürasyonlarına göre iyileşme düzeyleri

Odyogram Konfigürasyonu	Tam iyileşme*	Kısmi iyileşme**	İyileşme Yok***	Toplam
Yükselen Tip	4 (%50)	1 (%12,5)	3 (%37,5)	8
Alçalan Tip	1 (%16,6)	3 (%50)	2 (%33,4)	6
Düz Tip	1 (%20)	2 (%40)	2 (%40)	5
Çanak Tip	-	-	2 (%100)	2
Total veya Totale yakın	-	3 (%75)	1 (%25)	4
Toplam	6	9	10	25

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

Kısmi iyileşme** Siegel sınıflamasına göre sınıf II-III (15 dB'den fazla iyileşme ve son işitme >20dB)

İyileşme yok*** Siegel sınıflamasına göre sınıf IV (15 dB'den az iyileşme)

Çalışma grubundaki hastaların 17'sinde tinnitus mevcuttu. Beş hastada vertigo saptandı. Üç hastada ise her iki semptom birarada bulunuyordu. Vertigosu olan beş hastanın üçünde çok ileri derece işitme kaybı, ikisinde ileri derece işitme kaybı mevcuttu. Çok ileri derece işitme kaybı olan üç hastanın ikisinde iyileşme görülmezken birinde kısmi iyileşme görüldü. İleri derece işitme kaybı olan iki hastanın ikisinde de iyileşme saptanmadı. Tinnitusu olmayan sekiz hastanın birinde tam iyileşme, ikisinde ise kısmi iyileşme görüldü. Diğer beş hastada hiç iyileşme olmadı.

Çalışma grubu hastaların 13'ü ilk üç gün içinde, diğer 12'si ise dört-yedi gün içinde hastaneye başvurmuşlardı ve başvurdukları gün tedaviye başlanmıştı.

Çalışma grubundaki tüm hastaların tedavi öncesi ve sonrası ortalama frekans spesifik işitme değerleri karşılaştırıldığında tedavi öncesi ve sonrası işitme değerleri arasında anlamlı fark vardı ($p < 0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Çalışma grubunun tedavi öncesi ve sonrası ortalama odyogram değerleri

	250 hz	500 hz	1000 hz	2000 hz	4000 hz	6000 hz
T.Ö.*	66,4	68	64,8	62	65	71,8
T.S.**	50	49,2	40,8	40	47,2	53,6
P	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

* T.Ö. Tedavi öncesi

** T.S. Tedavi sonrası

Çalışma grubunun tedavi öncesi serum PON ve anti-HSP 70 düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, PON düzeyleri çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0.05$). Anti-HSP 70 düzeyleri de çalışma grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Çalışma grubunun tedavi öncesi PON ve Anti-HSP 70 düzeylerinin kontrol grubuyla karşılaştırması

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p
PON U/mL	265,51±11,69	205,17±18,04	<0.05
Anti-HSP 70 µg/ml	97,90±7,21	84,25±5,15	>0.05

Çalışma grubundaki tüm hastaların tedavi sonrası serum PON ve anti-HSP 70 düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, PON düzeyleri çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0.05$). Anti-HSP 70 düzeyleri de çalışma grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptandı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Çalışma grubunun tedavi sonrası PON ve Anti-HSP 70 düzeylerinin kontrol grubuyla karşılaştırması

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	p
PON U/mL	284,44±17,76	205,17±18,04	<0.05
Anti-HSP 70 µg/ml	77,48±5,73	84,25±5,15	>0.05

Çalışma grubunun tedavi öncesi ve sonrası PON ve anti-HSP 70 düzeyleri kendi içine birbirleriyle karşılaştırıldığında PON düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Ancak anti-HSP 70 düzeylerinde anlamlı değişim saptandı ($p<0.05$)(Tablo 8).

Tablo 8. Çalışma grubunun tedavi öncesi ve sonrası ortalama PON ve anti-HSP 70 düzeyleri

	Tedavi Öncesi Ortalama	Tedavi Sonrası Ortalama	p
Anti-HSP 70 µg/ml	97,90±7,21	77,48±5,73	<0.05
PON U/mL	284,44±17,76	265,51±11,69	>0.05

AİK'lı hastalarımızı iyileşme görülenler ve görülmeyenler olarak değerlendirdiğimizde iyileşme görülen hastaların anti-HSP 70 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme saptanırken, iyileşme görülmeyen hastalarımızda anlamlı bir düşüş saptamadık (Tablo 9). PON düzeylerinde ise iyileşme görülen hastalarda yükselme, iyileşme görülmeyen hastalarda ise düşme görüldü. Ancak bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 10).

Tablo 9. Çalışma grubunda tedavi öncesi ve sonrası iyileşme görülen ve görülmeyen hastaların ortalama anti-HSP 70 düzeyleri

	İyileşme Görülen Olgular	İyileşme Görülmeyen Olgular
T.Ö.* anti-HSP 70	113,39±8,48 µg/ml	74,67±8,89 µg/ml
T.S.** anti-HSP 70	82,57±6,65 µg/ml	69,84±10,26 µg/ml
p	<0.05	>0.05

*T.Ö. Tedavi öncesi

** T.S. Tedavi sonrası

Tablo 10. Çalışma grubunda tedavi öncesi ve sonrası iyileşme görülen ve görülmeyen hastaların ortalama PON düzeyleri

	İyileşme Görülen Olgular	İyileşme Görülmeyen Olgular
T.Ö.* PON	288,19±15,71 U/mL	231,47±11,02 U/mL
T.S.** PON	325,22±20,80 U/mL	223,26±19,99 U/mL
p	>0.05	>0.05

*T.Ö. Tedavi öncesi

**T.S. Tedavi sonrası

Çalışmamızda görüldüğü gibi iyileşme görülen hastalarda başlangıçta yüksek olan anti-HSP 70 düzeylerinde tedavi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı. İyileşme olmayan hastalarda ise normale göre düşük olan anti-HSP 70 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olmayan oranda düşme gösterdi. Bu duruma PON açısından baktığımızda başlangıçta iyileşen ve iyileşmeyen hasta gruplarının

her ikisinde de istatistiksel olarak yüksek saptanan PON düzeyleri iyileşen hastalarda daha da arttı. İyileşmeyen hastalarda ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan şekilde düşme gösterdi.

4. TARTIŞMA

Ani işitme kaybı (AİK), ilk kez Everberg tarafından 1860 yılında tanımlanan, işitme fonksiyonunun total veya parsiyel kaybı ile ortaya çıkan patogenezi şüpheli olan ve etyolojinin nadiren tesbit edilebildiği otolojik acillerden birisidir. AİK günümüzde fizyopatolojisi ve histopatolojisi üzerine çalışmaların yoğun şekilde devam etmesine karşın halen etiyolojisi tam olarak anlaşılamamış hastalıklardan birisidir. Avrupa, Japonya ve Amerika’da yapılan yayınlar üzerinde gerçekleştirilen kümülatif çalışmalar sonucunda 7500 hasta üzerinden ortalama etkilenme yaşının 43-53 yaş olduğu, erkek ve kadın oranının ise eşit olduğu bildirilmiştir(2). AİK sıklığı yılda 5-20/100000’dir. En önemli özelliği başlangıcının ani olması, dalgalı bir işitme kaybı olmaması, çoğunlukla tek taraflı tutulum göstermesi ve olguların önemli kısmında spontan iyileşmenin görülmesidir (2,29, 30). Etiyolojinin saptanabildiği AİK’da tedavi etiyolojiye yöneliktir. İAİK’da tedavinin spontan iyileşmeye üstünlüğü gösterilememiştir. Bunun nedeni ilk iki hafta içinde tedavi verilmesi bile olguların % 60-65’inde spontan iyileşme görülmesidir (1, 37, 53).

Ani işitme kaybı olan olgularda verilen tedavinin etkinliğinin bazı faktörlerin varlığına göre değişkenlik gösterdiği kabul edilmektedir. Bu faktörler arasında, başlangıçtaki işitme kaybının şiddeti, odyogram konfigürasyonu, vertigonun eşlik edip etmediği ve AİK’nın başlangıcı ile tedaviye başlanması arasında geçen süre sayılabilir (2, 30, 56, 57, 65). Çocuk ve ileri yaşta prognozun kötü olduğu kabul görmektedir (65, 81).

Hastalığa eşlik eden vertigonun prognozu olumsuz yönde etkilediği vurgulanmaktadır (30, 65). Bizim hastalarımızdan vertigosu mevcut olan beş vakadan üçünde çok ileri derece işitme kaybı, ikisinde ileri derece işitme kaybı mevcuttu. Çok ileri işitme kaybı olan üç vakadan ikisinde iyileşme görülmedi. Birinde kısmi iyileşme görüldü. İleri derece işitme kaybı olan iki hastanın ikisinde de iyileşme saptanmadı. Prognozu etkileyen en önemli faktörlerden biri de başlangıçtaki işitme kaybının derecesidir. Başlangıçtaki işitme kaybı ne kadar ileri derecede ise işitmede düzelmeye o oranda az beklenir (65, 82). Bizim vakalarımızda çok ileri derece işitme kayıplı sekiz vakadan dördünde (%50) kısmi iyileşme görülürken dördünde (%50) iyileşme görülmedi. İleri derece işitme kaybı olan dokuz vakadan üçünde (%33,3) tam iyileşme, üçünde (%33,3) kısmi iyileşme görülürken, üçünde (%33,3)

iyileşme saptanmadı. Orta derece işitme kaybı olan sekiz hastamızın ise üçünde (%37,5) tam iyileşme, ikisinde (%25) kısmi iyileşme görülürken üçünde (%37,5) iyileşme görülmedi. Byl ve arkadaşları (29), hafif işitme kaybı olan hastalarda %83, şiddetli işitme kaybı olan hastalarda %22'lik oranda iyileşme bildirmişlerdir. Wilson ve arkadaşları (38), ise 90 dB ve üzerinde işitme kaybı olan olguların %76' sında iyileşme görüldüğünü belirtmektedirler. Bizim çalışmamızda çok ileri derece işitme kaybı olan olguların %50'sinde hiç iyileşme saptanamadı, %50'sinde de kısmi iyileşme saptadık ve tam iyileşme hiçbir olguda saptayamadık. Byl ve arkadaşlarının (29) çalışmasında olduğu gibi İAİK'daki hafif derecedeki işitme kayıplarında yüksek, şiddetli işitme kayıplarındaki düşük iyileşme oranları, bizim hastalarımızdaki iyileşme oranları ile uyumludur.

Tedaviye yanıtı belirleyen bir diğer faktör de, işitme kaybının ortaya çıkışı ile tedavi başlangıcı arasındaki süredir. Tedaviye ne kadar kısa sürede başlanırsa o kadar iyi yanıt alınacağı ileri sürülmektedir (65, 83) Genellikle ani işitme kaybı semptomlarının başlangıcından itibaren ilk 7-10. gün içinde tedaviye başlanan hastalarda iyileşmenin daha iyi olduğu kabul edilen görüştür (55, 65). Biz bu farklılığı ortadan kaldırmak için tüm hastalarımızı ani işitme kaybının oluştuğu ilk yedi gün içinde başvuranlardan seçtik. Hastalarımızın 13'ü ilk üç gün içinde, diğer 12'si ise dört-yedi gün içinde hastaneye başvurmuşlardı.

Odyogram konfigürasyonu incelendiğinde, yükselen tip odyogramların alçalan tip odyogramlara göre daha iyi prognoza sahip olduğu vurgulanmaktadır. Total işitme kayıplı hastaların iyileşme oranı çok düşüktür (5, 33). Yükselen tip odyograma sahip sekiz hastamızın dördünde (%50) tam iyileşme, birinde (%12,5) kısmi iyileşme görüldü. Üçünde (%37,5) iyileşme görülmedi. Alçalan tip odyograma sahip altı hastamızın birinde (%16,6) tam iyileşme üçünde (%50) kısmi iyileşme görüldü. İkisinde (%33,4) iyileşme görülmedi. Çelik ve arkadaşları (57) hafif ve orta derecede işitme kayıplarında iyileşmenin ileri ve çok ileri işitme kayıplarından daha iyi olduğunu, en fazla kazancın yükselen tipte, en az kazancın ise 100 dB ve üzeri işitme kaybı olan hastalarda olduğunu bildirmişlerdir.

Moleküler shaperon (refakatçi protein) olarak da bilinen HSP 70 ailesinin (HSP68, HSP72, HSP73 ve HSP 8) yeni sentez edilmiş proteinlerin toplanması ve transportu, denatüre proteinlerin ortadan kaldırılması, polipeptid zincirlerin

katlanması veya açılması, spesifik polipeptidlere bağlanma, ATPaz aktivitesi vs. gibi bilinen birçok fizyolojik fonksiyonu vardır.

Mekanik stres, infeksiyon, cerrahi stres, oksidanlar, sitokin stimülasyonu ve yüksek ısıya maruz kalma durumlarında hücreler korunma amacıyla HSP'lerini salgırlar (76).

Yapılan çalışmalarda vasküler hastalıklarda salgılanan HSP 70 düzeyleri in vitro olarak gösterilmiştir (84, 85). İlk defa 1990'da Harris ve Sharp (4), Western Blot analizi (WB) ile AİK'lı hastaların serumlarında sığır iç kulak ekstrelerinden elde edilen 68-kD'lik proteine karşı antikorlar olduğunu göstermiştir. Takiben anti-68 kD antikorlarının, AİK ve Meniere gibi iç kulak hastalıklarıyla ilişkisi, benzer araştırmalara da konu olmuştur. Çalışmalar sonucu çeşitli patolojik bozuklukların kandaki HSP 70 düzeylerini artırdığı gibi koklear patolojilerin de serum HSP 70 düzeylerini artıracığı ortaya konulmuştur. Meniere Hastalığı veya idiyopatik progresif sensörinöral işitme kaybı durumlarında HSP 70 antikorlarının tespit edilmesi bu bozuklukların patogeneğinde ayrı bir çalışma alanı açmıştır (86, 87).

Moscicki ve arkadaşları (88), 72 AİK hastasının 42'sinin serumlarında WB ile bahsedilen proteine karşı reaksiyonunu tespit etmiştir. Rauch ve ark. (89), 30 Meniere hastasının 14'ünde (%46), 68-kD proteinine karşı antikorların varlığını WB analizi ile göstermiştir. Billings ve arkadaşları (77), 68 kD proteininin HSP 70 ailesiyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Bloch ve arkadaşları (78), ise anti-68 kD antikorlarının spesifik olarak insan HSP 70'inin hangi peptidine bağlandıklarını tanımlamıştır.

AİK'nın otoimmün kaynaklı olduğuna dair görüşler yaklaşık 50 yıllık bir geçmişe sahiptir. Yapılan çalışmalarda; önce iç kulak-spesifik otoreaktif T-hücrelerinin, sonra ise iç kulak antijenlerine karşı otoantikorların AİK'nın patofizyolojisinde etkili rol oynadıkları iddia edilmiştir (90). Meniere hastalarında olduğu gibi AİK hastalarında da iç kulağa spesifik olduğu düşünülen proteinlere karşı antikorlar bulunmuştur. Otoimmün iç kulak hastalıklarında hayvan çalışmaları sonucu ototoksik stimülasyon ile kohleanın HSP 70 salgıladığı gösterilmiştir (91).

Mathews ve arkadaşları (92), yaptıkları araştırma sonucunda, otoimmün kaynaklı olduğundan şüphe ettikleri AİK hastalarının HSP 70'e karşı antikorlar taşıdığını belirtmişlerdir. Loveman ve arkadaşları (93), 30 AİK'lı hasta üzerinde

yaptıkları bir araştırmada serumda anti-HSP 70 pozitifliğini 27 hastada (%90) saptamışlardır.

Anti-HSP 70'in AİK veya Meniere hastalığıyla olan ilişkisi ortaya koyulmuşsa da bu antikorun hangi mekanizmalarla işitme kaybına neden olduğu ya da Meniere hastalığındaki belirtilerle ilişkisi açıklanamamıştır. Samuelson ve arkadaşları (94), HSP 70'in iç kulağa spesifik olmadığını, diğer dokularda da bulunabileceğini iddia ederek, AİK'lı 27 hasta ve 100 kişilik kontrol grubuyla bir araştırma gerçekleştirmiştir. AİK hastaların serumlarında WB ile %19 oranında anti-HSP 70 pozitifliği saptanırken, kontrol grubunda bu oran %14 olarak bulunmuş ve iki grup arasında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Benzer şekilde Pockley ve Shepherd (95), ELİSA yöntemiyle normal bireylerde de HSP 70 ve anti-HSP 70 bulunduğunu bildirmişlerdir. Bu sonuçlar anti-HSP 70 için güvenilir bir referans aralığı oluşturulması ve patolojik düzeyin buna göre belirlenmesi ihtiyacını doğurmuştur.

Trune ve arkadaşları (96), HSP 70'in beyin, barsak, karaciğer gibi dokularda da bulunabileceğinden yola çıkarak, anti-HSP 70'in iç kulaktaki etkilerini net şekilde ortaya koyabilmek için bir hayvan modeli oluşturmuşlardır. Bu araştırmada kobay farelere, 10 ay boyunca intraperitoneal sıgır HSP 70'i ile immünizasyon uygulanmıştır. ELİSA ile tüm farelerde anti-HSP 70 olduğu doğrulanmış, ancak işitsel beyin sapı cevapları (ABR) ile yapılan ölçümlerde, hiç bir denekte işitme sistemi bozukluğu saptanmamıştır. İşitme fonksiyonlarının etkilenmemesi, anti-HSP 70 antikorlarının iç kulağa erişememesine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bununla birlikte HSP 70'in antijenik olmasına rağmen otoantijenik etki göstermediği de düşünülebilir. Günümüzde halen bu antikorların iç kulakta etkisini gösteren herhangi bir histopatolojik çalışmanın olmayışı da bu düşüncüyü desteklemektedir. Önemli bir konu da, güvenilirliği tartışmalı olan bu antikorun ölçüm yönteminin de güvenilirliğinin de tartışmalı olmasıdır.

Hirose ve arkadaşları (97), tarafından yapılan bir çalışmada 68 kD proteinine karşı oluşan antikorları ölçmek için western blot tekniğinin sensitivitesi %42, spesifitesi ise %90 olarak bulunmuş ve daha güvenilir bir teste ihtiyaç duyulması gündeme gelmiştir. Munari ve arkadaşları (98), 70 AİK'lı ve 30 kişilik kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada anti-HSP 70 ölçümü için WB ve ELİSA yöntemini

karşılaştırmışlardır. Araştırma sonucunda WB yönteminin yüksek oranda yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar verdiği vurgulanmıştır. WB yönteminde hücre lizati kullanıldığından, HSP ailesine dahil diğer antijenlere karşı gelişen reaksiyonlar, yanlış pozitifliğe neden olabilirken, WB sırasında proteinin denatürasyonu yanlış negatif sonuçlara yol açabildiği belirtilmiştir. Ayrıca yüksek miktarda pürifiye antijen kullanıldığında hem sağlıklı hem de hasta gruplarında yanlış pozitiflikler elde edilmiştir. Ancak seri dilüsyonlar sonrasında değerlerin negatifleştiği gözlenmiştir. ELİSA yöntemi semi-kantitatif bir testtir ve çok düşük miktarlarda antijen kullanıldığından, yanlış pozitiflik oranı çok düşüktür. Aynı çalışmada, ELİSA tekniği ile %84'lük sensitivite ve %93'lük spesifisite değerlerine ulaşılmasıyla ELİSA'nın anti-HSP 70 ölçümü için daha ideal bir test olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmamızda anti-HSP 70 ölçümleri, önceki birçok çalışmada kullanılan ve yanlış pozitiflik - yanlış negatiflik oranı yüksek olan kalitatif WB yöntemi ile değil, semi-kantitatif bir yöntem olan ELİSA ile yapılmıştır.

AİK veya Meniere hastalığı gibi iç kulak hastalıklarında ve sağlıklı popülasyonda, anti-HSP 70 pozitifliğinin daha güvenilir bir test olan ELİSA yöntemi ile karşılaştırılması; bu antikorun tedaviyi etkileyecek veya prognostik bir belirleyici olarak kullanılmasındaki rolünü daha net olarak belirginleştirecektir.

İç kulak hastalıklarının çoğunda serum anti-HSP 70 antikorlarının varlığı araştırılmışsa da AİK'lı hastalardaki HSP 70 düzeyiyle prognoz ilişkisini değerlendiren çalışma sayısı sınırlıdır. Benzer şekilde gürültüye bağlı işitme kayıplarında PON düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı düşük saptayan yayınlar (21, 22) mevcutken ani işitme kayıplı hastalarda PON düzeyini araştıran yayınlanmış makale hala mevcut değildir.

Yapılan bu çalışmalar ışığında HSP 70'in ve antioksidan bir markır olan PON'un koklear hasar için belirleyici ve aynı zamanda hastaların işitmesindeki iyileşmeyi gösteren bir indikatör olabileceğini gösterebilmek amacıyla, AİK'lı hastaların birinci ve onuncu gün işitme düzeylerini baz alarak serum HSP 70 ve PON düzeylerini gözden geçirdik.

Ani işitme kayıplı hastalarımızda tedavi öncesinde anti-HSP 70 düzeylerini kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Ancak bu çalışmada AİK tanısı aldığı sıradaki serum anti-HSP 70 düzeyleri ile

tedavi sonrası serum anti-HSP 70 düzeyi ile istatistiksel anlamlılıktaki düzey değişimleri tespit edildi ve iştmedeki iyileşme oranları arasındaki korelasyon ortaya konuldu. AİK'lı hastaları iyileşen ve iyileşmeyen olarak gruplara ayırdığımızda her iki grupta olgularda tedavi öncesi serum anti-HSP 70 düzeyleriyle kontrol grubunun serum anti-HSP 70 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

AİK olgularında iyileşme görülen olguların tedavi başlangıcında anti-HSP 70 düzeyi belirgin yüksekti ve tedavi sonrası bu düzeylerde istatistiksel olarak anlamlı düşme saptandı. İyileşme gösterenlerle göstermeyenlerin serum anti-HSP 70 düzeyleri karşılaştırıldığında iyileşme olanlarda, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı daha belirgin bir düşüş saptandı. Ancak iyileşme görülmeyen hastaların anti-HSP 70 düzeylerinde belirgin bir yükselme olmadığı görüldü. Tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anti-HSP 70 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmadı. Süslü ve arkadaşlarının (99) yaptığı araştırmada 30 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve anti-HSP 70, TNF-alfa(tümör nekroz faktör-alfa), ANA (antinükleer antikor), ESR (eritrosit sedimentasyon hızı) düzeyleri çalışılmıştı. Çalışma grubunda, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anti-HSP 70 düzeylerinde yükseklik saptanmamıştır. Ancak ANA ve ESR düzeylerinde belirgin artış olduğu görülmüştür. TNF-alfa düzeyi kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha düşük titrelerde saptanmıştır.

Park ve arkadaşları (100) tarafından yapılan çalışmada ise tedavi öncesi anti-HSP 70 düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmıştı. Yine benzer şekilde Gross ve arkadaşları (101), tarafından yapılan bir çalışmada 63 hastanın 60'nın serumunda anti-HSP 70 antikorları tespit edilmişti. Çalışmada Siegel derecelemesiyle anti-HSP 70 antikorları arasında istatistiksel olarak önemli birliktelik tespit edilmişti.

Bizim çalışmamızdaki tedavi öncesi hasta grubunun anti-HSP 70 düzeyleriyle, kontrol grubunun karşılaştırılmasında Süslü ve arkadaşları'nın çalışmasına benzer şekilde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştı. Bu durum kokleanın iyileşebilecek hasarlanmalarında anti-HSP 70'in başta yüksek olan değerlerinin tedavi sonrası düşük olmasından olabilir.

Serum paraoksonaz enziminin, aromatik karboksilik asid esterleri ve paraokson, diazookson, sarin, soman gibi organofosfat türevlerini detoksifiye ettiği

gösterilmiştir (7, 15-19). Ayrıca PON'un, LDL-K'yi Cu iyonu ve serbest radikallerin indüklediği oksidasyondan koruyarak antioksidan fonksiyonunu yerine getirdiği düşünülmektedir (10, 11, 15). En belirgin etkisini, ileri düzeyde değişikliğe uğramış LDL (HM-LDL)'deki kolesteril linoleat hidroperoksitleri hidroliz ederek gösterir. Ateroskleroz gelişiminde, oksidatif stres altında oluşan hidrojen peroksit (H_2O_2)'i %25 oranında hidroliz eder. Bu özellik PON'un peroksidaz aktivitesine sahip olduğunu göstermektedir (6, 70).

Paraoksonaz enzimi, karaciğer, böbrek, ince bağırsak başta olmak üzere birçok dokuda ve serumda bulunur (7, 67). Genetik olmayan faktörler; diyet, akut faz reaktanları, gebelik, hormonlar, sigara kullanımı ve simvastatin tedavisi serum PON düzeyini modüle eder (68). Ayrıca yapılan bir başka çalışmada ise yaş ile PON enzim aktivitesi arasındaki ilişki incelenmiş ve PON enzim aktivitesinin yaşın artışıyla ilişkili olarak azaldığına dikkat çekilmiştir (69).

Ani işitme kayıplı hastalarımızın tedavi öncesi serum PON düzeyleri ile kontrol grubunun serum PON düzeyleri karşılaştırıldığında hasta grubumuzda istatistiksel anlamlı yükseklik saptandı ($p<0.05$). İAİK'lı hastaları yapılan tedavi sonucu iyileşenler ve iyileşmeyenler olarak gruplandırdığımızda iyileşme görülen olgularda serum PON düzeyi başlangıçta yüksekti ve tedavi sonunda PON düzeyinde daha da yükselme saptandı. İyileşme görülmeyen hastalarda ise tedavi sonrası tedavi öncesine göre PON düzeyinde düşme saptandı. Ancak bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Daha önceden gürültüye bağlı işitme kayıplarında PON düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düşük saptayan yayınlar (21, 22) mevcutken ani işitme kayıplı hastalarda PON düzeyini araştıran yayınlanmış makale hala mevcut değildir.

Çalışma grubu tedavi öncesi serum anti-HSP 70 düzeyleri ile kontrol grubunu karşılaştırdığımızda istatistiksel anlamlılıkta bir fark olmadığı göz önüne alınırsa prognoz tahmininde bulunmak çok güvenli olmadığını saptadık.

Ancak İAİK'lı olguları iyileşenler ve iyileşmeyenler olarak gruplandırdığımızda anti-HSP 70 düzeyinin iyileşenlerde başlangıçta yüksek olan düzeyinin tedavi sonrası düşük olması ve bu değişikliğin istatistiksel anlamlılıkta olması dikkate değerdir. Bu alt gruplardaki (iyileşen-iyileşmeyen) sonuca

bakıldığında ise anti-HSP 70 düzeyi başlangıçta kontrol grubuna göre yüksek olanlarda prognozun daha iyi olabileceği söylenebilir.

Tüm hasta grubu tedavi öncesi serum PON düzeyleri, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yükseklikte tespit edildi. Ancak AİK'lı hastalarımızı iyileşen ve iyileşmeyen alt gruplara ayırdığımızda serum PON düzeyinin, iyileşmeyen AİK'lı hastalarda yüksek olan düzeyde düşme görüldü. İyileşen AİK'lı hastalarda ise daha yüksek olan PON düzeylerinde daha da artma olduğu görüldü. Bununla birlikte her iki gruptaki değişimlerde istatistiksel olarak anlamlı değildi. PON düzeylerinde yükselme olduğunda iyileşme beklentisi artabilir.

Bu çalışmanın eksiği başlangıç ve sonuç PON ve anti-HSP 70 değerlerine bakılmasına rağmen tedavi süreci içinde bir değer tespiti yapılmamış olmasıdır. Markır olarak değerlendirilecek parametrenin monitörize edildiği geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.KAYNAKLAR

1. Akyıldız N. Ani sağırılıklar. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. 1. Baskı, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, Cilt 2, 2002: 35-43.
2. Byl FM. Sudden hearing loss: eight years' experience and suggested prognostic table. Laryngoscope 1984; 94: 647-661.
3. Mattox DE, Simmons FB. Natural history of sudden sensorineural hearing loss. Ann Otol Rhinol Laryngol 1977; 86: 463-480.
4. Harris JP, Sharp PA. Inner ear autoantibodies in patients with rapidly progressive sensorineural hearing loss. Laryngoscope 1990; 100: 516-524.
5. Bloch DB, Gutierrez JA, Guerriero V, Rauch SD, Bloch KJ. Recognition of a dominant epitope in bovine heat-shock protein 70 in inner ear disease. Laryngoscope 1999; 109: 621-625.
6. Aviram M, Rosenblat M, Billecke S, Erogul J, Sorenson R, Bisgaier CL et al. Human serum paraoxonase (PON 1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. Free Radic Biol Med 1999; 26: 892-904.
7. Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. Gen Pharmacol 1998; 31: 329-336.
8. Mackness MI, Mackness B, Arrol S, Wood G, Bhatnagar D, Durrington PN. Presence of paraoxonase in human interstitial fluid. FEBS Lett 1997; 416: 377-380.
9. Abbott CA, Mackness MI, Kumar S, Boulton AJ, Durrington PN. Serum paraoxonase activity, concentration, and phenotype distribution in diabetes mellitus and its relationship to serum lipids and lipoproteins. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995; 15: 1812-1818.

10. Heijmans BT, Westendorp RG, Lagaay AM, Knook DL, Klufft C, Slagboom PE. Common paraoxonase gene variants, mortality risk and fatal cardiovascular events in elderly subjects. *Atherosclerosis* 2000; 149: 91-97.
11. Kelso GJ, Stuart WD, Richter RJ, Furlong CE, Jordan-Starck TC, Harmony JA. Apolipoprotein J is associated with paraoxonase in human plasma. *Biochemistry* 1994; 33: 832-839.
12. Hasselwander O, McMaster D, Fogarty DG, Maxwell AP, Nicholls DP, Young IS. Serum paraoxonase and platelet-activating factor acetylhydrolase in chronic renal failure. *Clin Chem* 1998; 44: 179-181.
13. Mackness B, Hunt R, Durrington PN, Mackness MI. Increased immunolocalization of paraoxonase, clusterin, and apolipoprotein A-I in the human artery wall with the progression of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1233-1238.
14. McElveen J, Mackness MI, Colley CM, Peard T, Warner S, Walker CH. Distribution of paraoxon hydrolytic activity in the serum of patients after myocardial infarction. *Clin Chem* 1986; 32: 671-673.
15. Aviram M, Hardak E, Vaya J, Mahmood S, Milo S, Hoffman A et al. Human serum paraoxonases (PON1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions: PON1 esterase and peroxidase-like activities. *Circulation* 2000; 101: 2510-2517.
16. Blatter Garin MC, Abbott C, Messmer S, Mackness M, Durrington P, Pometta D, James RW. Quantification of human serum paraoxonase by enzyme-linked immunoassay: population differences in protein concentrations. *Biochem J* 1994; 304 (Pt 2): 549-554.
17. La Du BN, Aviram M, Billecke S, Navab M, Primo-Parmo S, Sorenson RC, Standiford TJ. On the physiological role(s) of the paraoxonases. *Chem Biol Interact* 1999; 119: 379-388.

18. Rye KA, Clay MA, Barter PJ. Remodelling of high density lipoproteins by plasma factors. *Atherosclerosis* 1999; 145: 227-238.
19. Maron DJ, Ridker PM, Pearson TA, Grundy SM. Dyslipidemia, other risk factors, and the prevention of coronary heart disease. Ch 38. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke R. *Hurst's The Heart* 10th edn. USA: McGraw-Hill Companies. 2001; 1131-60.
20. Blatter MC, James RW, Messmer S, Barja F, Pometta D. Identification of a distinct human high-density lipoprotein subspecies defined by a lipoprotein-associated protein, K-45. Identity of K-45 with paraoxonase. *Eur J Biochem* 1993; 211: 871-879.
21. Fortunato G, Marciano E, Zarrilli F, Mazzaccara C, Intrieri M, Calcagno G et al. Paraoxonase and superoxide dismutase gene polymorphisms and noise-induced hearing loss. *Clin Chem* 2004; 50: 2012-2018.
22. Gök Ü, Halifeoğlu İ, Yıldız M, Canatan C, Gürsu MF, Gülcü F, Kapusuz Z. Levels of paraoxonase and serum lipid parameters in patients with noise-induced hearing loss. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2005; 19: 257-261.
23. Acioğlu E. Ani işitme kayıpları ve hiperbarik oksijen tedavisi. Uzmanlık Tezi İstanbul: İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Bölümü 2007.
24. Akyıldız N. İç Kulak Anatomisi. *Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi*. 1. Baskı, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, Cilt 1, 2002: 49-71
25. Salt AN. Cochlear fluids composition. Washington University, St. Louis <http://oto.wustl.edu/cochlea/intro3.htm>.
26. Akyıldız N. İşitme Fizyolojisi. *Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi*. 1. Baskı Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, Cilt 1, 2002: 77-102.

27. Arts HA. Differential diagnosis of sensorineural hearing loss. Cummings CW Otolaryngology Head & Neck Surgery. Philadelphia: Mosby-Year Book, Inc. Third Edition. Volume 4 1998; 2923-2928.
28. Hughes GB, Freedman MA, Haberkamp TJ, Guay ME. Sudden sensorineural hearing loss. Otolaryngol Clin North Am 1996; 29: 393-405.
29. Byl FM. Seventy-six cases of presumed sudden hearing loss occurring in 1973: prognosis and incidence. Laryngoscope 1977; 87: 817-825.
30. İnanlı S, Polat S, Tutkun A, Batman Ç, Üneri C, Sehitoglu MA. Ani işitme kayıplı olgularımızda tedavi ve prognozun retrospektif analizi. Türk Otolarengoloji Arşivi 2002; 40: 196-200.
31. Schuknecht HF, Kimura RS, Naufal PM. The pathology of sudden deafness. Acta Otolaryngol 1973; 76: 75-97.
32. Schuknecht HF, Donovan ED. The pathology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Arch Otorhinolaryngol 1986; 243: 1-15.
33. İnci E, Mamak A, Cansız H, Güçlü E, Güvenç M, Banitahmaseb S, Yılmaz S. Ani işitme kaybında risk faktörleri. Türk Otolarengoloji Arşivi 2003; 41: 151-155.
34. Snow JB. Sudden Deafness. Paparella MM and Shumrick DA Otolaryngology ear Philadelphia: WB Saunders Company, Volume 2, 1973; 357-364.
35. Koyuncu M. Erişkinlerde sensörinöral işitme kayıpları. Çelik O. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. 2. Baskı İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2002: 81-85.
36. Eisenman D, Arts HA. Effectiveness of treatment for sudden sensorineural hearing loss. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000; 126: 1161-1164.

37. Booth JB. Sudden and fluctuant sensorineural hearing loss. Kerr AG, editor. Scott Brown's otolaryngology. 6th. ed. London: Butterworths-Heinemann; 1997; 3: 1-82.
38. 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: 772-776.
39. Cummins D, McCormick JB, Bennett D, Samba JA, Farrar B, Machin SJ, Fisher-Hoch SP. Acute sensorineural deafness in Lassa fever. Jama 1990; 264: 2093-2096.
40. Vasama JP, Linthicum FH. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: temporal bone histopathologic study. Ann Otol Rhinol Laryngol 2000; 109: 527-532.
41. Rarey, KE. Otologic pathophysiology in patients with human immunodeficiency virus. Am J Otolaryngol 1990; 11: 366-369.
42. Chandrasekhar SS, Siverls V, Sekhar HK. Histopathologic and ultrastructural changes in the temporal bones of HIV-infected human adults. Am J Otol 1992; 13: 207-214.
43. Brookhouser PE, Auslander MC, Meskan ME. The pattern and stability of postmeningitic hearing loss in children. Laryngoscope 1988; 98: 940-948.
44. Moscatello AL, Worden DL, Nadelman RB, Wormser G, Lucente F. Otolaryngologic aspects of Lyme disease. Laryngoscope 1991; 101: 592-595.
45. Darmstadt GL, Harris JP. Luetic hearing loss: clinical presentation, diagnosis, and treatment. Am J Otolaryngol 1989; 10: 410-421.
46. Millen SJ, Toohill RJ, Lehman RH. Sudden sensorineural hearing loss: operative complication in non-otologic surgery. Laryngoscope 1982; 92: 613-617.

47. Yamasoba T, Kikuchi S, Higo R, O'Uchi T, Tokumaru A. Sudden sensorineural hearing loss associated with slow blood flow of the vertebrobasilar system. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993; 102: 873-877.
48. Snow JB, Telion SA. Sudden deafness. Paparella MM, Shumrich DA. Editors *Otolaryngology* 3rd ed Philadelphia: Saunders comp; Volume 2, 1992; 1619-28.
49. Harris JP, Ruckenstein MJ. Ani işitme kaybı, perilenf fistülü ve otoimmün iç kulak hastalığı. Ballenger JJ, Snow JB. *Otorinolaringoloji Bas ve Boyun Cerrahisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 15. baskı .2000; 1109-1112.
50. Wilson WR, Gulya AJ Sudden sensorineural hearing loss. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Schuller DE, eds. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 3rd ed. St Louis: Mosby Year Book, 1993: 3103-3112.
51. Weber PC, Perez BA, Bluestone CD Congenital perilymphatic fistula and associated middle ear abnormalities. *Laryngoscope* 1993; 103: 160-164.
52. Goodhill V. Sudden deafness and round window rupture. *Laryngoscope* 1971; 81: 1462-1474.
53. Çınar U, Vural Ç, Yıldırım C, Özdemir T, Alkan S, Ünlü M et al. Ani işitme kayıplarında altı yıllık tedavi sonuçlarımız ve odyolojik bulguların prognoza etkisi. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 2003; 41: 203-208.
54. Yigit Ö, Aksoy F, Apuhan T, Koç C, Han T. Ani isitme kayıplı hastaların genel değerlendirilmesi ve tedavi sonuçları. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 2004; 42: 89-92.
55. Kunt T, Öztürkcan S, Dizdar G, Müderris S. Ani işitme kayıpları tedavisi ve odyolojik sonuçları. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 1997; 35: 14-16.
56. Moskowitz D, Lee KJ, Smith HW. Steroid use in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 1984; 94: 664-666.

57. Çelik O, Gök Ü, Yalçın S, Yanık H, Hançer A, Kaygusuz İ, Susaman N. Ani işitme kayıplı hastalarımızın retrospektif analizi. KBB ihtisas Dergisi 1997; 4: 39-42.
58. Wilkins SA, Jr., Mattox DE, Lyles A. Evaluation of a "shotgun" regimen for sudden hearing loss. Otolaryngol Head Neck Surg 1987; 97: 474-480.
59. Siegel LG. The treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Otolaryngol Clin North Am 1975; 8: 467-473.
60. Zaytoun GM, Schuknecht HF, Farmer HS. Fatality following the use of low molecular weight dextran in the treatment of sudden deafness. Adv Otorhinolaryngol 1983; 31: 240-246.
61. Gates GA. Sudden Sensorineural Hearing Loss. Canalis RF and Lambert PR. Editors The Ear Comprehensive Otology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2000; 523-533.
62. Coşkuner T, Akbulut S, Berk D, Ünver S. Ani işitme kaybı olgularında steroid, asiklovir ve steroidle birlikte hiperbarik oksijen tedavisi sonuçlarının karşılaştırılması. Türk Otolarengoloji Arşivi 2003; 41: 11-19.
63. 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: 488-495.
64. Piekarska A, Jozefowicz-Korczynska M, Wojcik K, Berkan E. Sudden hearing loss in chronic hepatitis C patient suffering from Turner syndrome, treated with pegylated interferon and ribavirin. Int J Audiol 2007; 46: 345-350.
65. Linssen O, Schultz-Coulon HJ. Prognostic criteria in sudden deafness. Hno 1997; 45: 22-29.
66. Lee J, Prohaska JR, Thiele DJ. Essential role for mammalian copper transporter Ctr1 in copper homeostasis and embryonic development. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 6842-6847.

67. bin Ali A, Zhang Q, Lim YK, Fang D, Retnam L, Lim SK. Expression of major HDL-associated antioxidant PON-1 is gender dependent and regulated during inflammation. *Free Radic Biol Med* 2003; 34: 824-829.
68. Biasioli S, Schiavon R, Petrosino L, De Fanti E, Cavalcanti G, Battaglia P, Fasolin A. Paraoxonase activity and paraoxonase 1 gene polymorphism in patients with uremia. *Asaio J* 2003; 49: 295-299.
69. Seres I, Paragh G, Deschene E, Fulop T, Jr., Khalil A. Study of factors influencing the decreased HDL associated PON1 activity with aging. *Exp Gerontol* 2004; 39: 59-66.
70. Shoji T, Nishizawa Y, Fukumoto M, Shimamura K, Kimura J, Kanda H et al. Inverse relationship between circulating oxidized low density lipoprotein (oxLDL) and anti-oxLDL antibody levels in healthy subjects. *Atherosclerosis* 2000; 148: 171-177.
71. Jarvik GP, Tsai NT, McKinstry LA, Wani R, Brophy VH, Richter RJ et al. Vitamin C and E intake is associated with increased paraoxonase activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1329-1333.
72. Kwiterovich PO, Jr. The antiatherogenic role of high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 1998; 82: 136-216.
73. Mackness MI, Arrol S, Mackness B, Durrington PN. Alloenzymes of paraoxonase and effectiveness of high-density lipoproteins in protecting low-density lipoprotein against lipid peroxidation. *Lancet* 1997; 349: 851-852.
74. Mackness MI, Abbott C, Arrol S, Durrington PN. The role of high-density lipoprotein and lipid-soluble antioxidant vitamins in inhibiting low-density lipoprotein oxidation. *Biochem J* 1993; 294(Pt 3): 829-834.
75. Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. Airway mucosal inflammation even in patients with newly diagnosed asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 697-704.

76. Kiang JG, Tsokos GC. Heat shock protein 70 kDa: molecular biology, biochemistry, and physiology. *Pharmacol Ther* 1998; 80: 183-201.
77. Billings PB, Keithley EM, Harris JP. Evidence linking the 68 kilodalton antigen identified in progressive sensorineural hearing loss patient sera with heat shock protein 70. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104: 181-188.
78. Bloch DB, San Martin JE, Rauch SD, Moscicki RA, Bloch KJ. Serum antibodies to heat shock protein 70 in sensorineural hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121: 1167-1171.
79. Oh SH, Yu WS, Song BH, Lim D, Koo JW, Chang SO, Kim CS. Expression of heat shock protein 72 in rat cochlea with cisplatin-induced acute ototoxicity. *Acta Otolaryngol* 2000; 120: 146-150.
80. Eckerson HW, Romson J, Wyte C, La Du BN. The human serum paraoxonase polymorphism: identification of phenotypes by their response to salts. *Am J Hum Genet* 1983; 35: 214-227.
81. Grandis JR, Hirsch BE, Wagener MM. Treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otol* 1993; 14: 183-185.
82. Kanzaki J, Taiji H, Ogawa K. Evaluation of hearing recovery and efficacy of steroid treatment in sudden deafness. *Acta Otolaryngol Suppl* 1988; 456: 31-36.
83. Cinamon U, Bendet E, Kronenberg J. Steroids, carbogen or placebo for sudden hearing loss: a prospective double-blind study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001; 258: 477-480.
84. Mehta TA, Greenman J, Ettelaie C, Venkatasubramaniam A, Chetter IC, McCollum PT. Heat shock proteins in vascular disease--a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 29: 395-402.
85. Chan YC, Shukla N, Abdus-Samee M, Berwanger CS, Stanford J, Singh M et al. Anti-heat-shock protein 70 kDa antibodies in vascular patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 18: 381-385.

86. Rauch SD, Zurakowski D, Bloch DB, Bloch KJ. Anti-heat shock protein 70 antibodies in Meniere's disease. *Laryngoscope* 2000; 110: 1516-1521.
87. Rauch SD Clinical management of immune-mediated inner-ear disease. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 830: 203-210.
88. 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: 611-616.
89. Rauch SD, San Martin JE, Moscicki RA, Bloch KJ. Serum antibodies against heat shock protein 70 in Meniere's disease. *Am J Otol* 1995; 16: 648-652.
90. Yehudai D, Shoenfeld Y, Toubi E. The autoimmune characteristics of progressive or sudden sensorineural hearing loss. *Autoimmunity* 2006; 39: 153-158.
91. Gong SS, Yan Z. Expression of heat shock protein 70 in the cochlea in experimental autoimmune inner ear disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111: 275-280.
92. Mathews J, Rao S, Kumar BN. Autoimmune sensorineural hearing loss: is it still a clinical diagnosis? *J Laryngol Otol* 2003; 117: 212-214.
93. Loveman DM, de Comarmond C, Cepero R, Baldwin DM. Autoimmune sensorineural hearing loss: clinical course and treatment outcome. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 34: 538-543.
94. Samuelsson AK, Hyden D, Roberg M, Skogh T. Evaluation of anti-hsp70 antibody screening in sudden deafness. *Ear Hear* 2003; 24: 233-235.
95. Pockley AG, Shepherd J, Corton JM. Detection of heat shock protein 70 (Hsp70) and anti-Hsp70 antibodies in the serum of normal individuals. *Immunol Invest* 1998; 27: 367-377.

96. Trune DR, Kempton JB, Mitchell CR, Hefeneider SH. Failure of elevated heat shock protein 70 antibodies to alter cochlear function in mice. *Hear Res* 1998; 116: 65-70.
97. Hirose K, Wener MH, Duckert LG. Utility of laboratory testing in autoimmune inner ear disease. *Laryngoscope* 1999; 109: 1749-1754.
98. Munari L, Charchat S, Rodrigues L, von Muhlen CA, Bau AR, Lavinsky L, Bonorino C. An ELISA serum assay for autoantibodies to HSP70 in immune-mediated hearing loss. *J Immunol Methods* 2003; 283: 155-161.
99. Suslu N, Yilmaz T, Gursel B. Utility of anti-HSP 70, TNF-alpha, ESR, antinuclear antibody, and antiphospholipid antibodies in the diagnosis and treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 2009; 119: 341-346.
100. Park SN, Yeo SW, Park KH. Serum heat shock protein 70 and its correlation with clinical characteristics in patients with sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 2006; 116: 121-125.
101. Gross M, Eliashar R, Ben-Yaakov A, Ulmansky R, Elidan J. Prevalence and clinical significance of anticardiolipin, anti-beta2-glycoprotein-1, and anti-heat shock protein-70 autoantibodies in sudden sensorineural hearing loss. *Audiol Neurootol* 2008; 13: 231-238.

6. ÖZGEÇMİŞ

Suudi Arabistan'ın Tebük şehrinde 24.04.1981 tarihinde doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Hatay merkez ilçesinde tamamladım. Daha sonra ÖSS sonucunda 1998 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesine girdim. 2004 yılında buradan mezun oldum. Aynı yıl Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Kliniği'nde ihtisasıma başladım. Halen bu klinikte araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evli ve bir kız çocuk babasıyım.