T.C

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı

HİPERBARİK OKSİJEN İLE TEDAVİ EDİLEN ANİ İŞİTME KAYIPLI HASTALARDA SERUMDA ISI ŞOK PROTEİNİ 70 DÜZEYLERİNİN PROGNOSTİK DEĞERİ VE BU PROTEİNİN HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİYLE İLİŞKİSİ

Dr. Yavuz ASLAN

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Şamil Aktaş

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

2016

ÖNSÖZ

Sualtı ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı'nın kurucusu olan, uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerini bana aktaran, manevi ve etik yönden, ve insani değerlere verdiği önem konusunda kendisini hep örnek aldığım Prof. Dr. Maide Çimşit'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimde engin bilgi ve tecrübelerini her zaman benimle paylaşarak bana yol gösteren, tecrübesi ve öngörüsüyle ufkumu açarak bu disiplinde gelişimime büyük katkı sağlayan, bu çalışmanın üretilmesine ve hayata geçirilmesine bizzat katkıda bulunan tez danışmanı değerli hocam Prof. Dr. Şamil Aktaş'a çok teşekkür ederim.

Eğitimim sırasında daima eşsiz bilgisinden yararlandığım, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, yurt içi ve yurtdışı araştırma ve çalışmalara teşvik ve yönlendirmede her zaman öncü ve yardımcı olan çok değerli hocam Prof. Dr. Akın Savaş Toklu'ya teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve desteklerini esirgemeyen, anlayışlı yaklaşımını sürekli koruyan Prof. Dr. Salih Aydın'a teşekkür ederim.

Çalışmamda görüşleriyle bana yön veren Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Ender İnci'ye teşekkür ederim.

Yoğun iş yüküne rağmen bana ayıracak zaman bulan ve tezimin planlanmasında ve sürdürülmesinde yol gösterici olan İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD Öğretim üyesi Prof. Dr. Pervin Vural'a ve asistanı Ar. Gör. Merve Baki'ye teşekkür ederim.

Tüm bilgi, tecrübe, deneyim ve becerilerini büyük bir özveri ve sabırla paylaşan Uzm. Dr. Bengüsu Mirasoğlu'na teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışma zevkini yaşadığım asistan arkadaşlarım Levent, Selçuk, Eylem, Mehmet Emin, Bekir Selim, Hasan, Engin, Mehmet Ali, Ayşegül, Eren, Taylan, Hüseyin, Kutay, Handan, Sena, Hilal, Ertuğrul ve Emine'ye teşekkür ederim.

Kendilerini tanımaktan ve aynı ortamda çalışmaktan memnuniyet duyduğum klinik hemşirelerimiz Vildan, Ayşe, Feryal, Füsun, Sinem, Sema, Tuba Hanımlara, fizyoterapistimiz Ali Bey, operatörümüz Cengiz Bey ve tüm kürsü çalışanlarına teşekkür ederim.

Benden her türlü desteklerini esirgemeyen kıymetli aileme sonsuz teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunuyorum.

Dr. Yavuz ASLAN

İÇİNDEKİLER

ÖZET 1

ABSTRACT 2

I. GİRİŞ 3

II. GENEL BİLGİLER 4

A. ANİ İŞİTME KAYBI 4

1. Ani İşitme Kaybı Tanımı 4

2. İşitme Anatomisi ve Fizyolojisi 4

3. İnsidans, yaş ve cinsiyet 6

4. Etyoloji 7

5. Semptom ve bulgular 13

6.Tanı 13

7. Prognoz 15

8. Tedavi 17

B. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ 20

1. Tanım 20

2. Tarihçe 21

3. Fiziksel Temel 23

4. Fizyolojik Etkileri 25

5. Endikasyonlar 28

6. Kontrendikasyonlar 32

7. Yan Etkiler 32

C. ANİ İŞİTME KAYBINDA HBO TEDAVİSİ **35**

D. IŞP 70 **36**

III. AMAÇLAR **38**

IV. GEREÇ VE YÖNTEMLER **38**

V. BULGULAR **45**

VI. TARTIŞMA **52**

VII. SONUÇ **61**

VIII. KAYNAKLAR **62**

IX. ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ **75**

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kulak anatomisi

Şekil 2. Koklea anatomisi

Şekil 3. Tek kişilik basınç odası

Şekil 4. Çok kişilik basınç odası

Şekil 5. Türkiye'de basınç odası bulunan şehirler

Şekil 6. Basınç artışıyla oksijen çözünürlüğü ilişkisi

Şekil 7. Hastalara uygulanan HBO tedavisi protokolü

Şekil 8. HBO tedavisi öncesi ve sonrası frekanslara göre ortalama işitme eşikleri (dB)

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. AİK'nın etiyolojik nedenleri

Tablo 2. AİK'da prognoz kriterleri

Tablo 3. AİK tedavisinde kullanılan ajanlar

Tablo 4. Sağlık Bakanlığı HBOT endikasyon listesi

Tablo 5. UHMS tarafından belirlenen HBOT endikasyon listesi

Tablo 6. ECHM'nin belirlediği HBOT endikasyon listesi

Tablo 7. HBOT Göreceli kontrendikasyon listesi

Tablo 8. Çalışmaya dahil edilen hastaların özellikleri ve tanıları (Grup 1)

Tablo 9. Çalışmaya dahil edilen hastaların özellikleri ve tanıları (Grup 2)

Tablo 10. Siegel Kriterlerine göre iyileşme düzeyleri

Tablo 11. Çalışma gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımı

Tablo 12. AİK olmayan gruptaki hastaların tanıları

Tablo 13. Hastaların işitme kaybı derecesine göre dağılımı

Tablo 14. AİK grubunun işitme kaybı düzeylerine göre iyileşme oranları

Tablo 15. AİK grubunun odyogram konfigürasyonlarına göre iyileşme düzeyleri

Tablo 16. Hastaların işitme kaybına eşlik eden semptom varlığı ve çeşidine göre dağılımı

Tablo 17. AİK grubu hastaların HBO tedavisine başlama zamanına göre tedaviye cevapları

Tablo 18. AİK grubunun tedavi öncesi ve sonrası ortalama odyogram değerleri

Tablo 19. AİK grubu hastalarının HBO tedavisi öncesi ve sonrası SSO değerleri(dB)

Tablo 20. Grup içi ve gruplar arası tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama anti-IŞP 70 düzeylerinin karşılaştırılması.

Tablo 21. Gruplar arası anti-IŞP 70 fark yüzdeleri ortalamalarının karşılaştırılması

Tablo 22. AİK grubunda tedavi öncesi ve sonrası iyileşme görülen ve görülmeyen hastaların ortalama anti-IŞP 70 düzeyleri

KISALTMALAR

ABR	Audiotory Brainstem Response
AEHA	Antiendotelyal Hücre Antikoru
AİK	Ani İşitme Kaybı
ATA	Atmosfer Absolute
Atm	Atmosfer
dB	Desibel
dk	Dakika
ECHM	European Committee of Hyperbaric Medicine
ELISA	Enzyme linked immuno sorbent assay
HBO	Hiperbarik oksijen
HSP 70	Heat shock protein 70
Hz	Hertz
IŞP 70	Isı şok proteini 70
İÜ	İstanbul Üniversitesi
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
PNL	Polimorfonükleer Lökosit
SGK	Sosyal Güvenlik Kurumu
SNİK	Sensörinöral İşitme Kaybı
SSHL	Sudden sensorinoral hearing loss
SUT	Sağlık Uygulama Tebliği
UHMS	Undersea and Hyperbaric Medicine Society
ÜSYE	Üst solunum yolu enfeksiyonu
WB	Western blot

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada ani işitme kaybı (AİK), hiperbarik oksijen tedavisi ve ısı şok proteini 70 arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca AİK olmayan ama HBO tedavisi alan diğer bir grup hastada da benzer ölçümler yapılıp HBO ile IŞP 70 proteini arasındaki ilişki de değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: HBO endikasyonu ile İstanbul Tıp Fakültesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı'na yönlendirilen ve araştırmaya katılmayı kabul eden AİK'lı hastalardan ve AİK olmayan hastalardan Hiperbarik Oksijen Tedavisine başlamadan önce ve 20. seans HBO sonunda 1 tüp venöz kan alındı. Tüm serum örnekleri toplandıktan sonra ELISA ile anti-ısı-şok protein 70 (anti-IŞP 70) düzeyleri çalışıldı ve elde edilen veriler hastaların odyogram sonuçları ile karşılaştırıldı. İstatiksel analiz için SPSS 17.0 programı ile 'Student's t-test' kullanıldı. $P<0.05$ değeri istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Her iki grupta da 25 olmak üzere çalışmaya 50 hasta katıldı. AİK olan gruptaki olgularda anti-IŞP 70 düzeyleri AİK olmayan grupla karşılaştırıldığında hem tedavi öncesi hem tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. AİK grubundaki hastaların tedavi öncesi yüksek olan anti-IŞP 70 düzeylerinde HBO tedavisi sonrası anlamlı olarak düşüş saptandı. AİK olan hastalarda hem iyileşen hem de iyileşmeyen hastalarda anti-IŞP 70 düzeylerinde anlamlı düşüş olmakla beraber iyileşen hastalardaki düşüş daha fazlaydı. AİK olmayan gruptaki hastalarda da tedavi sonrası anti-IŞP 70 düzeylerinde düşme saptandı. Her iki grup anti-IŞP 70 düzeylerinde ki düşüş açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: Yükselen tipte odyogram konfigürasyonuna sahip olma, erken tedaviye başlanması ve tinnitusun eşlik etmesi AİK'da pozitif prognostik bulgulardır. HBO tedavisinin AİK olgularında anti-IŞP 70 düzeylerinde belirgin düşüşe neden olduğu ama bu düşüşün hastalıktan bağımsız olduğu görülmüstür. HBO ile tedavi edilen AİK'nda IŞP 70'in prognostik değerini daha iyi anlamak için daha sık tekrarlanan ölçümlerle geniş hasta serilerinde ileri çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: hiperbarik oksijen tedavisi, ısı şok proteini 70, ani işitme kaybı

ABSTRACT

Objective: In this study we aimed to determine the relationship between hyperbaric oxygen therapy and heat shock protein 70 in sudden sensorinoral hearing loss (SSHL) patients. In addition, other group of patients non SSHL having hyperbaric oxygen therapy (HBO) will gone similar measurements which will assess the relationship between HBO and HSP 70 protein.

Material and Methods: We collected twice venous blood samples, on initial day of HBO and on the 20th session of HBO, from SSHL patients and non-SSHL group who admit to enroll to our study. After all serum samples collected anti-heat-shock protein 70 levels are measured with ELISA and the datas are compared with audiogram results of the patients. 'Student's t-test' was used for Statistical analysis using SPSS 17.0 programme. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: Totally 50 patients enrolled in study. When we compared anti-HSP 70 levels of the SSHL patients with the other group both pre–post treatment HSP 70 levels was statistically significant higher. Pre treatment anti-HSP 70 levels of patients in the treatment group were in high levels and after HBO anti-HSP 70 was found to decrease significantly. In patients with both healing and non-healing SSHL had a significant decrease in anti-HSP 70 levels but decrease was significantly higher in recovered patients. Also the patients in non-SSHL group revealed a significant decrease in anti-HSP 70 levels after treatment. There was no significant difference between two groups in terms of decreasing anti-HSP 70 levels.

Conclusion: Having up-sloping audiogram configuration, to start treatment early and to be accompanied by tinnitus are positive prognostic factors in SSHL. HBO treatment resulted in significant reduction of anti-HSP 70 levels in SSHL however decreased levels are not related to any disease. Further studies with more repeated measurements in large series are needed to better understand prognostic value of HSP 70 in SSHL patients treated with HBO.

Keywords: hyperbaric oxygen treatment, heat shock protein 70, sudden sensorineural hearing loss

I. GİRİŞ

Ani işitme kaybı (AİK); daha önceden işitmesi normal olan bir kişide, üç gün içinde gelişen ve odyogramda birbirini takip eden en az üç frekansta 30 desibelden daha fazla bir kayıpla ortaya çıkan, sensörinal tipte işitme kaybı olarak tanımlanmaktadır. Genellikle 30-60 yaşları arasında ve çoğunlukla tek taraflı olarak izlenir. Etyolojisi tam aydınlatılamamış olup bir çok neden suçlanmaktadır. Ancak olguların büyük kısmı idiyopatiktir. İlk kez Everberg tarafından 1860 yılında bir kabakulak olgusu sonrasında bildirilmiştir. Klinik odyometrinin ilerlemesi ile 1944 yılında De Kleyn tarafından ilk hasta serileri sunulmuştur. Görülme sıklığı her yıl 5-20/100.000 hasta civarındadır (86,132). Bilateral tutulum, ileri yaş, vestibüler semptomlar, vasküler bozukluklar ve gecikmiş tedavi kötü prognoz kriterleridir. Bununla beraber, şu ana dek herhangi bir prognostik serum göstergesi tanımlanamamıştır.

AİK tedavisinde 50'nin üzerinde tedavi protokolü uygulanmıştır. Günümüzde steroid ile hiperbarik oksijen tedavisi (HBO) en etkin tedavi modaliteleri olarak kabul görmektedir. Bir çalışmada AİK'lı 63 hastaya sadece steroid, 67 hastaya ise steroid ve HBO uygulanmış, ciddi işitme kayıplarında HBO eklenen grubun anlamlı derecede daha yüksek iyileşme gösterdiği sonucuna varılmıştır (44).

Yapılan birçok çalışmada AİK ile anti-ısı şok proteini 70 (anti-IŞP 70) düzeyleri arasında ilişki bulunmuştur. Yine güncel bir yayın olarak, Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB bölümünce idiopatik sensörinöral ani işitme kayıplı hastalarda serum anti-IŞP 70 ve paraoksonaz düzeylerinin hastalığın prognozunu tahmin etmede ve değerlendirmesinde kullanılabileceği yönünde sonuçlanan bir çalışma yapılmıştır (36). Kliniğimizde sık olarak HBO ile tedavi ettiğimiz AİK'lı hastaların prognozunu değerlendirmede kullandığımız mevcut bir serum göstergesi yoktur. HBO'nun IŞP 70 aracılığı ile hücre apoptozisini engellediği daha önceden gösterilmiştir. Literatürde de HBO tedavisi gören AİK'lı hastalarda anti-IŞP 70 düzeylerinin ilişkisini araştıran mevcut bir çalışma olmaması bu konuya yönelmemizdeki en büyük etkendir.

II. GENEL BİLGİLER

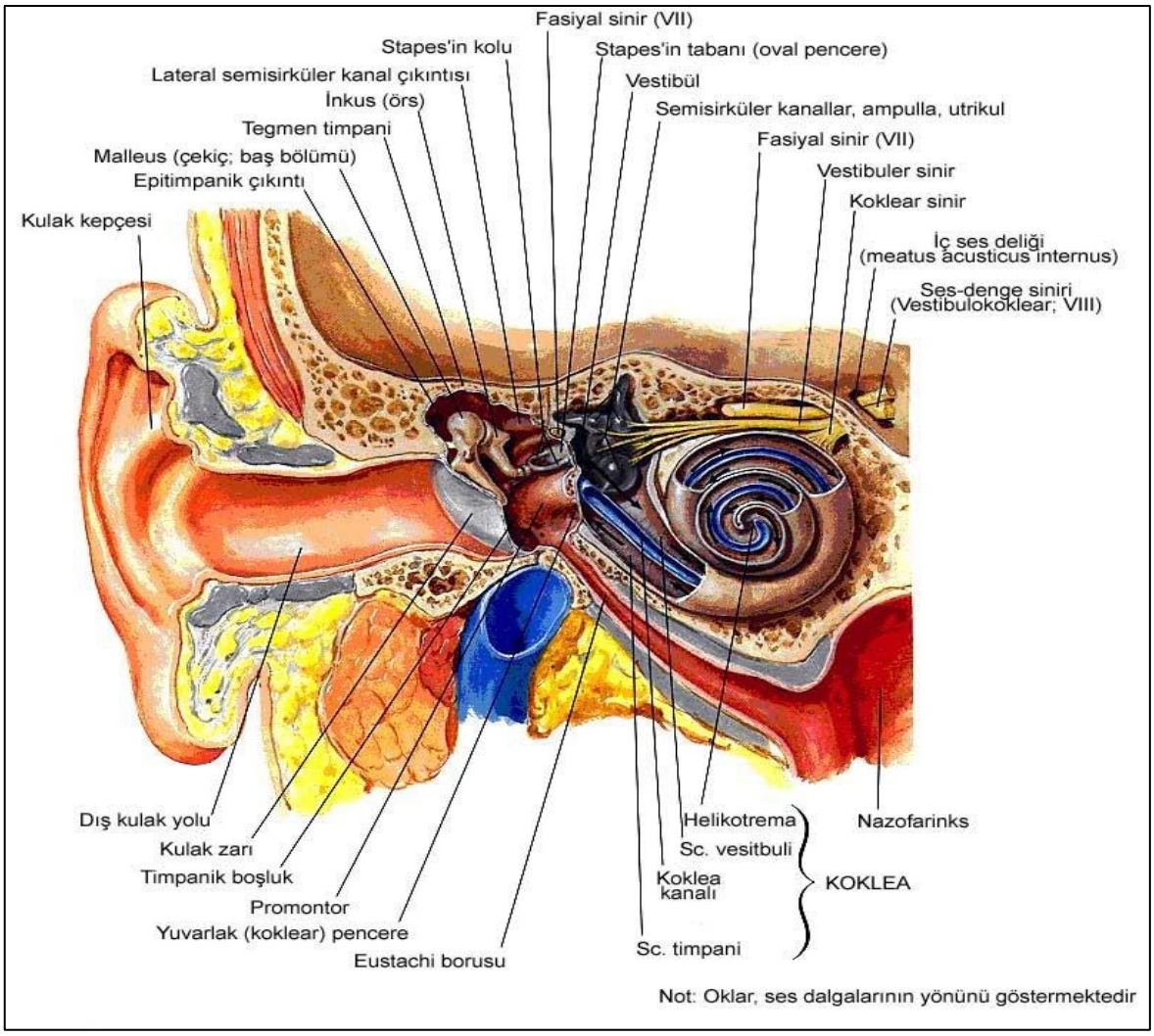
A. ANİ İŞİTME KAYBI

1. Tanım

Ani işitme kaybı için en çok kabul gören tanım; üç gün veya daha kısa süre içinde, odyogramda birbirini izleyen en az üç frekansta ortalama 30 dB veya daha fazla sensorinöral işitme kaybı (SNİK) gelişmesi olarak tanımlanmaktadır (16). Aniden ve hızlı ortaya çıkan işitme kayıpları tek bir tanım başlığı altına alınmıştır. Olaya daha geniş perspektifte bakarsak, işitme fonksiyonunda saniyelerden dakikalara veya günlere kadarki bir süreçte fark edilebilen ve ölçüm ile kesinleşen her kaybı ani işitme kaybı olarak kabul edebiliriz.

2. İşitme Anatomisi ve Fizyolojisi

Ani işitme kaybının, sensörinöral tipte olmasından dolayı bu bölümde işitmenin iletim kısmından daha çok sensörinöral kısmından bahsedilecektir.

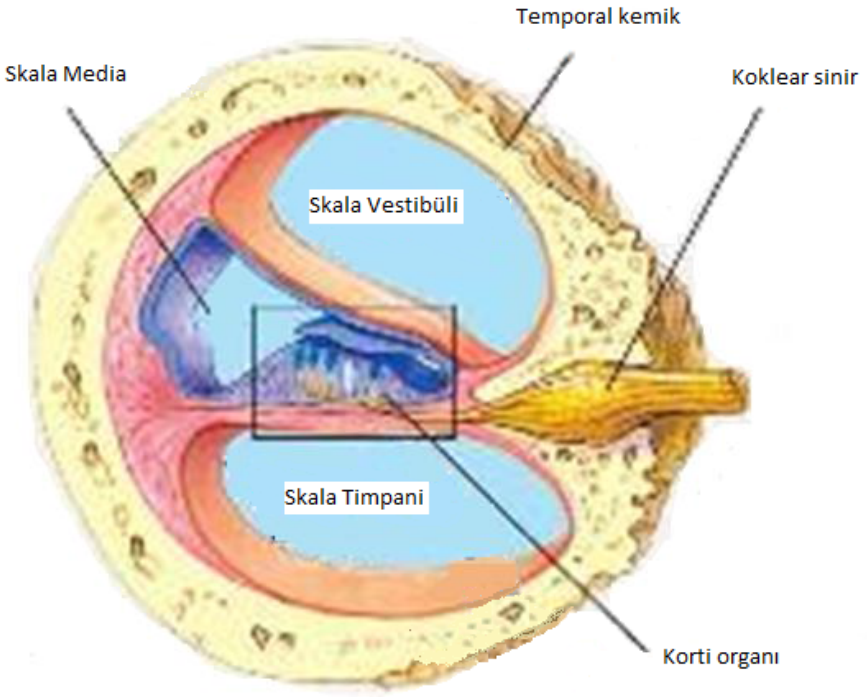


Şekil 1. Kulak anatomisi

İç kulaktaki tüm yapılar temporal kemiğin pars petrozası içinde bulunmaktadır. Kohlea olarak tanımlanan ve yaklaşık 30-35 mm uzunluğunda salyangoz şeklindeki oluşum, modiolus denilen bir kemik direk ve bu parçanın üzerinde 2.75 kez sarılarak dolaşan bir kemik lamelden meydana gelir. Bu kemik yapıya iki adet membran bağlanmaktadır. Bu membranlar membrana vestibularis (Reissner membranı) ve membrana basilaris'tir. Kemik spiral yapı ve bu iki membran kohleayı üç boşluğa ayırır, bunlar skala vestibuli, duktus kohlearis ve skala timpani'dir. Skala vestibuli ve skala timpani içerisinde perilenf bulunurken, duktus kohlearis içerisinde endolenf sıvısı dolaşmaktadır. Helikotrema adı verilen bir delik aracılığıyla skala vestibuli ve skala timpani birbirleriyle bağlantı halindedirler **(Şekil 1, 2)**.

Ses dalgaları stapes tabanına ulaştıktan sonra oval pencere (fenestra vestibuli) aracılığıyla skala vestibüliye ulaşır ve ses enerjisi olarak perilenfi harekete geçirir. Ses dalgası helikotrema aracılığıyla skala vestibulide ilerlerken skala timpaniye de ulaşır, buradaki membrana basilarisin titreşimi duktus kohlearisin ve endolenfin de titreşmesine sebep olur. Endolenfin titreşmesi membrana basilarisin duktus kohlearis tarafında bulunan korti organındaki titrek tüylü hücrelerini titreştirerek membrana basilarisin hemen üzerinde bulunan membrana tektoria'ya dokunmalarını sağlar. Böylece ilk ses impulsu oluşur. Bu ses dalgaları skala timpaninin sonundaki yuvarlak pencereyi (fenestra cohlea) kapatan membrana çarpıp rezorbe olur ve ses dalgası sona erdirilir.

İlk impuls oluştuktan sonra ganglion spirale kortideki birinci bipolar nöronların uzantısından başlayan N. Cohlearis, porus akustikus internustan geçerek pontoserebellar köşede bulunan area vestibularisteki kohlear çekirdeklerde sonlanır. Buradan başlayan 2. nöron uzantıları lemniskus lateraliste çapraz yaparak talamusun korpus genikulatum medialesine ulaşır. 3. nöron hücrelerinin uzantılarıysa radiatio akustikayı oluşturarark Heschl gyrusunda sona erer (70).



Şekil 2. Koklea anatomisi

3. İnsidans, Yaş ve Cinsiyet

İnsidans üzerinde yapılan pek çok epidemiyolojik çalışmada, hastalığın 100.000'de 5-20 arasında değişen sıklıkta görüldüğü saptanmıştır (16). Fakat hastalığın spontan düzelme oranının da bir hayli yüksek olması ve bu hastaların bir çoğunun hekime başvurmamasından dolayı kayıtlara geçmemesi, gerçek insidansın bunun çok üzerinde olduğunu düşündürmektedir.

Cinsiyet dağılımına bakıldığında olguların kadın erkek oranın eşit olduğu izlenmektedir. Birden çok çalışmadan elde edilen kümülatif veriler değerlendirildiğinde; %53 (1,530/2,864)'lük erkek lehine oran olduğu gösterilmiştir (16,105); yine 1,220 hastalık başka bir çalışmada sayılar net olarak belirtilmeden, kadın olgu sayısının oranında hafif bir yükseklik olduğundan bahsedilmiştir (128). Mevcut bilgilerle cinsiyetin hastalık için net bir risk faktörü olmadığını söyleyebiliriz.

Daha önce yapılan pek çok çalışmada hastalığın her iki kulakta eşit görülme dışında sağ veya sol kulağın daha fazla etkilendiğini ileri sürmemiştir. İlginç olarak, yapılan çalışmaların verileri birleştirildiğinde işitme kaybının hafif oranda da olsa sol kulağı daha fazla etkilediği

(824/1,503=%55) bulunmuştur (3,15,16,55,98,128). Kulaklar arasındaki dağılımın eşit olması beklenmektedir ve hangi kulağın etkilendiğinin hastalığın seyri açısından bir önemi yoktur.

Ani işitme kaybı bilateral olarak olguların %2 ila %4' ünde görülmektedir (16) ve çoğunlukla sistemik hastalıklarla ilişkilendirilmektedir (16,70). Ani işitme kaybının sıklığı 30-60 yaşları arasında artsa da tüm yaş gruplarında görülür, ancak çocuklarda ve yaşlılarda olgu sayısı daha az bildirilmiştir (16,40,55). Orta yaşlılarda ve genç erişkinlerde insidans oranları yakındır (16,40,55,113). Ortalama görülme yaşı 40 ila 54 yıl arasında değişmektedir (3,8).

4. Etiyoloji

Ani işitme kaybı etiyolojisinde birden çok faktör suçlanmaktadır ama olguların çoğu idiyopatiktir. Hastalığın etiyolojisinde etkili olduğu düşünülen nedenlerin sınıflaması şu şekildedir (64,70); (**Tablo 1**)

İnfeksiyöz nedenler:
1. Viral; kabakulak, kızamık, kızamıkçık virüsleri, Herpes Simpleks Virüsü (HSV), Varisella Zoster Virüsü (VZV), Ebstein Barr Virüsü (EBV)
2. Lyme hastalığı
3. Sifiliz
4. Toksoplazma
5. Diğer: labirentit, menenjit, ensefalit vb.
Vasküler nedenler:
1. Hipertansiyon
2. Ateroskleroz
3. Makroglobulinemi
4. Emboli
5. Orak hücreli anemi
6. Polisitemia vera
7. Serebrovasküler olaylar
8. Vertebrobaziler iskemi
9. Kardiyopulmoner bypass
Neoplastik nedenler:
1. Akustik nörinom
2. Diğer pontoserebellar köşe tümörleri
3. Menenjiyom
4. Miyelom
5. Lösemi-lenfoma
6. Karsinematöz menenjit
7. Metastatik karsinomlar
Travmatik nedenler:
1. Barotravma
2. Akustik travma
3. Otolojik cerrahi
4. Temporal kemik fraktürü
5. İç kulak dekompresyon kırığı
6. Labirent kontüzyonu
7. Lomber ponksiyon
Ototoksik ilaçlar:
1. Aminoglikozidler
2. Salisilatlar
3. Loop diüretikleri
4. Non steroid anti inflamatuarlar
5. Oral konstraseptifler
6. Vankomisin
7. Kinin
8. Eritromisin
9. Azitromisin
10. İnterferon
11. Sisplatin
Otoimmün hastalıklar:
1. Sistemik lupus eritamatozis, Romatoid artrit, Poliarteritis nodoza
2. Takayasu hastalığı, Wegener granülomatozu,

3. Polimiyozit ve dermatomyozit,
4. Behçet hastalığı, Hashimoto, Graves,
5. Progresif sistemik skleroz, Sjögren sendromu, Cogan sendromu,
6. Otoimmun trombositopenik purpura,
7. Edinilmiş immün hemolitik anemiler,
8. Primer immün iç kulak hastalığı
Nörolojik hastalıklar:
Multiple skleroz (MS), Myasthenia gravis, demiyelinizan hastalıklar,
Endokrin ve metabolik bozukluklar:
Diyabetes mellitus, böbrek yetmezliği, hipotiroidi
Konjenital anomaliler:
Mondini displazisi, geniş vestibuler akuadukt
Diğer:
Meniere, hiperestozis kanalis interna, psödohipoakuzi

Tablo 1 : AİK'nın etiyolojik nedenleri

Etiyolojideki olası nedenler bu kadar çok çeşitli görünse de, günümüzde en çok kabul gören teoriler viral, vasküler, otoimmün ve iç kulak membran yırtılması teorileridir.

a. Viral nedenler

Ani işitme kaybında viral etiyolojiyi destekleyen temel nedenler; ani işitme kaybı ile aktif ya da yakın zamanda geçirilmiş viral üst solunum yolu infeksiyonu (ÜSYE) birlikteliği (131), aktif viral infeksiyonun serolojik incelemeyle kesin olarak gösterilmesi (104), postmortem incelemelerde temporal kemiklerde histopatolojik olarak virüs saptanması (111) ve bazı hayvan çalışmalarında iç kulağa virüs penetrasyonunun gösterilmiş olmasıdır (119).

AİK etiyolojisindeki viral infeksiyonların rolünü açıklamada iki mekanizma öne sürülmektedir. İlki kohleadaki sıvı kompartmanların ve yumuşak dokuların viral infeksiyonu (kohleit) veya kohlear sinirin viral infeksiyonudur (nörit). İkincisi ise iç kulak dokularında latent halde kalan virüsün reaktive olup hasara yol açması hipotezidir (70).

HSV, VZV, EBV, kabakulak, kızamık, kızamıkçık ve influenza virüslerinin ani işitme kaybının etiyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Önceki çalışmalarda bu virüslere karşı gelişmiş akut ve subakut dönem antikorlar AİK hastalarında saptanmıştır (131). Yapılan çalışmalar baz alındığında hastalarda AİK ile eşzamanlı ÜSYE birlikteliği % 25 ile %40 arasında saptanmıştır (130).

Bununla beraber viral etiyolojiye karşı çıkan yayınlar da vardır. Randomize kontrollü çalışmalarda antiviral ilaçların tedaviye anlamlı düzeyde katkısının olmadığı yönünde

bulgular mevcuttur (127). Ek olarak virüs titreleri ile işitme kaybının şiddeti ve frekansı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda anlamlı ilişki saptanmamıştır (106).

b. Vasküler nedenler

Kohlear arter, labirentin arterin dalı olup bir uç arterdir ve kollateral damarlardan beslenme konusunda yardım almaz. Arterler dallandıkça boyutları küçülür ve kas tabakalarını kaybederler, bu da periferal vazomotor değişikliklere uyumlarını zorlaştırır (6). Bu yüzden trombosit fonksiyonu, plazma akışkanlığı gibi lokal etkenler bu bölgenin kan akımını daha fazla etkilemektedir (70).

Serebro vasküler olay , myokard infarktüsü veya geçici körlük *(amourosis fugax)* gibi ani başlangıçlı olması, sistemik vasküler hastalık tanılı kişilerde daha sık izlenmesi ve hayvan modelli çalışmalarda vasküler oklüzyon oluşturulduğunda meydana gelen kohlear değişikliklerin histopatolojik olarak gösterilmesi, ani işitme kaybında vasküler teoriyi destekleyen bulgular arasında yer almaktadır (64).

Buerger hastalığı, orak hücreli anemi, makroglobulinemi gibi hiperkoagulabilite ile seyreden durumlarda, yağ embolisi, ateroskleroz, mitral kapak hastalıklarında ve polistemia vera gibi kan viskozitesinin arttığı hastalıklarda AİK sıklığının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (16). Poliarteritis nodosa gibi vaskülitler sonrasında, antikoagülan kullanımına bağlı olarak oluşan labirent içi hemorajilerde, ve koroner by-pass operasyonu sonrası oluşan mikroemboliler ile AİK geliştiği gösterilmiştir (70).

Pearlman'ın yaptığı bir hayvan deneyi çalışmasında, hayvanlarda labirent arter oklüzyonu oluşturulduktan sonra, anoksinin 60. saniyesinden itibaren kohlear mikrofoniklerde, 30. dakikasından sonra ise tüm kohlear potansiyellerde kalıcı kayıp geliştiği gösterilmiştir (93).

Vasküler teoriyi desteklemeyen bazı bulgular da mevcuttur. Kohleanın kanlanması bazalden başlayıp apekse doğru ilerler. Kohleanın beslenmesi bu şekilde olunca labirentin arterdeki kan akımının azalması veya tamamen kesilmesi sonrası doğal olarak düşük frekansların daha çok etkilenmesi beklenmektedir. Fakat kliniğe bakıldığında, AİK'nda düşük frekanslarda olan kayıplarda prognoz daha iyi seyretmekte, spontan düzelme veya tedaviye cevap verme oranları da daha iyi izlenmektedir. Ayrıca labirentin arterdeki tıkanıklıklarda hem kohlear hem de vestibuler fonksiyonlarda bozulma beklenirken, vestibuler bulgular AİK

hastalarının yarısından daha azında saptanmaktadır. Hiçbir vasküler riski bulunmayan gençler ve çocuklarda da AİK görülebilmesi yine vasküler teori ile çelişmektedir. Tüm bu bulgular vasküler teorinin AİK'nı tek başına açıklamada yetersiz kaldığını göstermektedir (64).

c. Neoplastik nedenler

Akustik nörinom ani işitme kaybına en çok neden olan neoplazidir. Ani işitme kaybına neoplazilerin neden olma sıklığı %1 olarak belirtilmektedir. Akustik schwannomlu hastaların yaklaşık %10-15'inde AİK ilk bulgudur. Tümörün ekspansasyonu ile labirentin arterin oklüde olduğu ve böylece işitme kaybına neden olduğu düşünülmektedir (70). Serebellopontin köşe ve meatus akustikus internusa yerleşen diğer primer (menenjiyom, araknoid kist, hemanjiyom) ya da metastatik tümörler de AİK'na neden olabilir. Tanıda godolinyumlu manyetik rezonans (MR) yeterlidir. Çok küçük boyuttaki tümörler bile T1 ağırlıklı kesitlerde tanınabilmektedir (1). İşitsel beyin sapı cevapları (Audiotory Brainstem Response (ABR)) tanıya yardımcı olarak kullanılabilir.

d. Travmatik nedenler

Kafa travması, stapedektomi vb. kulak cerrahisi, barotravma, ani ve şiddetli egzersiz durumları labirent pencerelerinden birinin rüptürüne neden olabilir, bunun sonucunda da perilenf ve endolenfin birbiriyle karışması sonucu AİK gelişebilir (70). Bu olgularda baş dönmesi ve tinnitus da sıklıkla işitme kaybına eşlik eder. Bu yüzden AİK ile başvuran hastaların travma ve basınç değişikliğine maruz kalma öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır. Fistül şüphesi düşünüldüğünde operasyon gerekebilir.

AİK akustik travma sonucunda da gelişebilir. Özellikle frekansı yüksek ve sürekli sesler daha çok oranda AİK'na neden olur. Bunlar korti cisminde direkt mekanik hasara neden olur ve daha çok yüksek frekanslar etkilenir (64). Barotravma ise çoğunlukla iletim tipi işitme kaybı yaparken, dekompresyon hastalığı varlığında, kohleanın kanlanmasının bozulmasına bağlı SNİK oluştuğu görülmüştür (64).

e. Toksik nedenler

Ototoksik olduğu gösterilen yaklaşık 100'e yakın farmakolojik ajan mevcuttur. Ani işitme kaybına neden olanlardan en bilineni aminoglikozitler ve özellikle de neomisindir. En sık neden olan 2. ilaç ise furosemid vb. diüretiklerdir. Prostoglandin sentezini baskılayarak kohlear kan akımını azaltan non steroid antiinflamatuar ilaçların da hafif - orta derecede

işitme kaybına neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca vankomisin, sisplatin, nitrojen mustard, vinblastin, vinkristin, eritromisin, oral kontraseptifler gibi ilaçların da işitme kaybına yol açabildiği bilinmektedir (70). Etkisi daha çok doz bağımlı olarak ortaya çıkan bu ilaçların kreatin klirensinin azaltması AİK gelişme riskini arttırmaktadır.

f. Otoimmün nedenler

Ani işitme kaybında otoimmünitenin etkisi özellikle son dönemde üzerinde durulan bir konu olmuştur. Otoimmün iç kulak hastalığı ilk olarak 1979 yılında McCabe tarafından tanımlanmıştır (77). İç kulakta antijenlere karşı gelişen antikorların varlığı ve stria vaskülaris, endolenfatik kese ve duktusta immun komplekslerin gösterilmesi hastalığın etiyolojisinde otoimmün nedenlerin de etkili olduğunu düşündürmektedir (87).

Daha önce yapılan bir çalışmada iç kulak vaskülitinde serolojik gösterge olarak kullanılan Anti Endotelyal Hücre Antikoru (AEHA), 32 idiyopatik AİK hastasının 15'inde pozitif bulunmuş bu sayı kontrol grubunda ise 2/14 olarak tespit edilmiştir (18). İmmüniteyi baskılayan steroidlerin ani işitme kaybı tedavisinde faydalı olması da otoimmün teoriyi destekleyen etkenlerdendir.

g. Nörolojik nedenler

Santral sinir sistemi demiyelinizasyonuyla seyreden MS hastalığında %1,7-3,5 oranında SNİK gelişebileceği gösterilmiştir. Bu durum, kohlear nukleus ve inferior kollikulusta demiyelinizan plaklar varlığında görülmektedir. Tanısında MR'da demiyelinize alanlar görülür (70). Baziler migren olarak adlandırılan migren tipinde de fluktuan SNİK ile beraber vertigo da görülebilir. Tutulum sıklıkla alçak frekanslarda izlenir (64).

h. Metabolik nedenler

Mikrovasküler etkileri olan diyabet ve hiperlipidemi gibi metabolik hastalıklar AİK gelişimine neden olabilir. Diyabetli hastalarda AİK'nın daha sık görüldüğünü ve hastalık seyrinin daha kötü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (62). Ani işitme kaybı ile gelen hastaların %37'sinde artmış kan glikoz seviyesi tespit edilmiştir (29). Bazı çalışmalarda hastaların %25 ile 40'ı arasında hiperkolesterolemi olduğu bulunmuştur (29). Ani işitme kaybı ile baş vuran hastaların %1 ile %15'i arasında hipotiroidi saptandığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (29).

i. İç kulak anomalileri

Ani işitme kaybında iç kulak anomalisi sıklığının araştırıldığı bir çalışmada, 366 hasta MR görüntülemesi ile incelenmiş ve sonucunda %2,5 oranında iç kulak anomalisi saptanmıştır. Bu anomaliler daha çok oranda semisirküler kanal hipoplazisi, genişlemiş internal akustik kanal, daha az olarak ise daralmış internal akustik kanal ve kohlear sinir hipoplazisidir (70). Özellikle çocuk yaşta görülen AİK olgularında konjenital anomali görülme sıklığı erişkinlerden daha fazladır.

5. Semptom ve Bulgular

Hastalık tipik olarak aniden ortaya çıkan, çoğunlukla tek taraflı ve nadiren bilateral tutulumlu olan sensörinöral tipte işitme kaybıyla karakterizedir. İşitme kaybının derecesi, hafiften total işitme kaybına kadar uzanan aralıkta değişiklik gösterebilir. Hastaların bir bölümünde işitme kaybı sabah uyanınca fark edilir, bir diğer hasta grubunda ise işitme kaybı özellikle etkilenen kulak sese maruz kalınca (telefonla konuşma sırasında olduğu üzere) fark edilir (46). Kulakta uğultu ve çınlama şikayetine olguların %70-80'inde rastlanır. Uğultu ve çınlamanın varlığı iyi prognoz göstergesidir ve kokleadaki tüylü hücrelerin fonksiyonel rezervini gösterir. Uğultu ve çınlama genellikle işitme kaybından birkaç saat önce veya işitme kaybıyla birlikte tabloya eşlik eder ve çoğunlukla bir iki ay içinde kaybolur (49).

Vestibüler sistemle ilgili yakınmalar hastaların daha az bir kısmında mevcuttur. Vertigo, prognozun kötü olduğuna işaret eder ve işitme kaybının derecesine göre de şiddeti artar. Baş dönmesiyle eş zamanlı olarak nistagmus da izlenebilir. Vestibüler semptomlar sıklıkla bir hafta içinde düzelir. Ayrıca hastalar nadiren ateş, baş ağrısı ve kulakta dolgunluk hissinden de şikayet ederler (28). Genellikle tek kulağı tutan ani işitme kaybı sağ ve sol ayrımı olmadan her iki kulağı eşit oranda tutar. Bilateral görülme oranı birçok yayında değişmekle beraber %2-4 aralığında seyrettiği bildirilmiştir (37).

Timpanik membran fizik muayenede genellikle normal olarak değerlendirilir. Bununla beraber bazı olgularda orta kulak içinde sıvı olabilir. Effüzyonlu otitlerde, orta kulaktaki efüzyon sıvısının labirenti etkilemesi sonucunda ani işitme kaybı gelişebilir (46).

6. Tanı

Ani işitme kaybı gerçek bir otolojik acildir. Hızlı gelişen genellikle tek taraflı progresif seyreden dalgalanma göstermeyen bir işitme kaybı vardır. Odyogramda birbirini

izleyen en az üç frekansta 30 dB ve üzeri kayıp mevcuttur. Kulakta çınlama, uğultu daha sık ve vertigo daha nadiren ek semptomlar olarak bulunabilir.

Neden yüksek oranda idiyopatik olsa da öncelikle potansiyel olarak tedavisi mümkün olan ani işitme kaybı nedenlerini ortaya çıkarmak önemlidir. İşitme kaybına yol açtığı bilinen ototoksik ilaç kullanımına devam edilirse işitme kaybı kalıcı hale gelebilmektedir.

İşitme kaybının ne kadar sürede geliştiği, çınlama, uğultu, baş dönmesi gibi semptomların bulunup bulunmadığı sorgulanmalıdır. Akustik, mekanik veya barotravma öyküsü araştırılmalıdır. Yakın zamanda geçirilmiş kulağa yönelik bir operasyon veya var olan kulak hastalığı öyküsü sorgulanmalıdır. Eşlik eden sistemik hastalıklar özellikle hipertansiyon, ateroskleroz, hiperkoagülasyonla giden hastalıklar ve tromboza yatkınlık yaratan durumlar gözden kaçırılmamalıdır. İşitme kaybının fluktuasyonlar göstermesi ve valsalva manevrası ile baş dönmesi oluşması perilenf fistülünü düşündürmelidir. Yakın zamanda kullanılan ilaçlar, özellikle ototoksik ilaç kullanımı sorgulanmalıdır. Geçirilmekte olan veya yeni geçirilmiş bir ÜSYE hikayesi etyolojiyi açıklamada önemli olabilir. Menenjit veya ensefalit geçirmiş hastaların, labirentit geçirme olasılıkları akılda tutulmalıdır. Sifiliz gibi özellikli infeksiyonlar, dalış veya uçakla yolculuk hikayesi mutlaka sorgulanmalıdır.

Ani işitme kaybı çoğunlukla sağlıklı bireylerde izlendiği için genel fizik muayene normal bulunabilir. Rutin otoskopi sonrası denge şikayeti olan hastalara fistül testi ve nörolojik muayene yapılmalıdır. Ani işitme kaybı oluşturabilecek diyabet, sifiliz, AIDS, renal, kardiyovasküler, immunolojik, metabolik ve diğer sistemik hastalıklar sorgulanmalıdır.

Tüm hastalara saf ses eşiği odyometresi, akustik refleks, konuşmayı ayırt etme ve timpanometriyi içeren tam bir odyometri zaman kaybetmeden yapılmalıdır. İşitme kaybı sadece alçak veya yüksek frekansları etkileyebildiği gibi tüm frekansları da tutabilir.

Sheehy hastalarını odyometrik incelemelerinden elde ettiği bulgulara dayanarak 4 gruba ayırmıştır (51):

- Düz tip işitme kaybı, %41 oranında görülür.
- Yüksek tonlarda kayıp, %29 oranında görülür. Speech diskriminasyon skoru bozuktur.
- Alçak tonlarda kayıp, %17 oranında görülür. Speech diskriminasyon fazla bozuk değildir.
- Total kayıp, %13 oranında görülür.

Ani işitme kaybına neden olabilen sık karşılaşılan hastalıkları ekarte etmek için rutin laboratuvar testleri yapılmalıdır. Diabetes mellitus (DM), hiperlipidemi, koagulasyon bozuklukları, tiroid hastalıkları ve adrenokortikal yetersizlik gibi metabolik bozukluklar ve orak hücreli anemi, lösemi, kan diskrazileri gibi hematolojik hastalıklar laboratuvar testleriyle tanınır.

Eğer akustik nörinom gibi retrokoklear bir kitlesel patolojiden şüpheleniyorsa internal akustik kanal ve posterior fossanın görüntülenmesi gerekir. Manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) (gadolinyum kontrastlı) en çok tercih edilen yöntemdir.

Yüzde 90'dan daha yüksek bir oranda idiyopatik olduğu bilinen ani işitme kaybının olası tüm tanıları için kapsamlı laboratuvar testleri istemek maliyet ve zaman kaybı açısından önem taşır. Gerçekçi ve pratik yaklaşım, sadece tedavi planını etkileyecek testlerin öncelikli olarak istenmesidir.

7. Prognoz

Hastalığı başlangıcı ile tedavi başlangıcı arasında geçen sürenin en önemli prognostik faktör olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir. Tedaviye olumlu cevap veren hastaların çoğunluğun ilk iki hafta içerisinde başvurdukları izlenmiştir (113).

İşitme kaybı derinleştikçe tedavi başarı oranı azalmaktadır. Maksimum yarar 40-90 dB arası kayıp olan hastalarda izlenmekteyken 90 dB üzerindeki kayıplarda prognoz kötü seyretmektedir (41). Doksan dB ve üzerinde kaybı olan hastaların %25'inde kısmi düzelme görülebilmektedir.

Önceki çalışmalarda, düşük frekansları daha fazla etkileyen yani yükselen tipte odyogramı olan işitme kayıplarının tedaviye daha iyi cevap verdiği; yüksek frekansları daha fazla etkileyen alçalan tip işitme kayıplarında ise prognozun kötü seyrettiği gösterilmiştir (98).

Birçok yazar tarafından ani işitme kaybı ile vertigo birlikteliği kötü prognostik faktör olarak gösterilmiştir (56,74). Ancak anlamlı ilişkinin bulunmadığı yönünde görüş bildiren yayınlar da mevcuttur (65).

Çocuk yaş ve ileri yaş hastalarda görülmesi kötü prognostik faktör olarak değerlendirilir. Diyabetes mellitus varlığı bazı çalışmalarda kötü prognoz faktörü olarak

belirtilmiştir. Nefropati ve retinopatidekine benzer mikroanjiyopati ile kohlear kan akımı bozulmasından dolayı AİK geliştiği ileri sürülmektedir (98).

Prognozu etkileyen faktörler: Prognozu etkileyen faktörler **Tablo 2**' de özetlenmiştir (15,16,40,71,75,113).

İyi prognostik faktörler
Tedaviye erken başlanması
Odyogramda iki hafta içinde iyileşme belirtileri olması
Vestibüler semptomların olmaması
Tinnitusun eşlik etmesi
İşitme kaybının parsiyel olması
Odyogramda yükselen tipte işitme kaybı
Unilateral işitme kaybı
Vasküler risk faktörünün olmaması
Genç yaş grubu
Kötü prognostik faktörler
Tedaviye geç başlanması
Odyogram eğrisi alçalan tipte işitme kaybı
Vestibüler belirtiler ve fasiyal paralizinin eşlik etmesi
Bilateral işitme kaybı
İşitme kaybının total ya da totale yakın olması
Birden fazla vasküler risk faktörünün olması
Yaşlı hasta grubu

Tablo 2: AİK'da prognoz kriterleri

Siegel ve ark. 1975 yılında tanımladığı, AİK tedavi sonucunun değerlendirilmesinde, tedavi etkinliğinin izlenmesinde hastaların başvuru anında odyogramlarındaki saf ses ortalamalarının tedavi sonrası saf ses ortalamaları ile kıyaslayıp, dB biriminden elde edilen

işitme kazancına göre bir sınıflama geliştirmişlerdir ve iyileşme durumunu dört kategoriye ayırmışlardır (116);

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.

8. Tedavi

Ani işitme kaybı, hastalığın tek bir nedenden dolayı kaynaklanmamasından ötürü tedavisi üzerinde görüş birliği oluşturulamamış hastalıklardandır. SNİK nedeni olan hastalıklar içinde AİK önemli bir yer tutmaz. Tüm SNİK gelişen hastalar içinde AİK tanılı hastaların sıklığı yaklaşık olarak %1 gibi oldukça düşük bir düzeydedir. Klinisyenlerin AİK üzerinde bu kadar yoğun olarak zaman harcamasının nedeni ise hastalığın SNİK'nin nadir olarak geri döndürülebilir sebepleri arasında yer almasından kaynaklanmaktadır.

Klinik pratikte birçok merkez AİK'nın olası etiyolojilerine yönelik birden çok ajan içeren tedavi protokolleri geliştirmiş ve bunları uygulamaktadır. Bu tedavi yöntemlerinin başlıcaları kortikosteroidler, hiperbarik oksijen tedavisi, vazodilatörler, antiviraller, vitaminler, hemodilüsyon sağlayan ilaçlar ve kombine tedavilerdir. Tedavide kullanılan yöntemlerin amacı daha çok oksijenlenmeyi arttırmaya, mikrosirkülasyonu düzeltmeye, inflamasyonu ve ödemi azaltmaya ve otoimmun hasarı baskılamaya yöneliktir (70). Fakat AİK'da spontan geriş dönüş oranının da yüksek olması, tedavide kullanılan ajanların ne kadar etkin olduğunu değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Bu konuyla ilgili yapılan çalışmaların çoğunluğunda, tedavi verilmemiş bir kontrol grubu oluşturmak etik açıdan uygun olmadığı için alınan neticelerin değerlendirilmesi sınırlanmaktadır.

Ani işitme kaybı tanısı alan hastaların öncelikli olarak sessiz bir odada yatak istirahatine alınması gereklidir. Hastalar tuzdan fakir diyete geçirilmeli ve sigara, alkol ve kafein vb. maddelerden uzak durmaları karın içi basıncı arttıracak hareketlerden kaçınmaları sağlanmalıdır. İhtiyaç duyulursa psikiyatri konsültasyonuna yönlendirilmelidir (64).

Ani işitme kaybı tedavisinde kullanılan başlıca ajanlar şunlardır (70) (**Tablo 3**);

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

Tablo 3: AİK tedavisinde kullanılan ajanlar

Burada güncel klinik pratikte AİK tedavisinde en çok önerilen ve kullanılan steroid tedavisi üzerinde durulacaktır. AİK'da hiperbarik oksijen tedavisi ise HBO bölümünde anlatılacaktır.

Kortikosteroidler, AİK tedavisinde oral, intravenöz veya intratimpanik yolla uygulanabilirler. Otoimmün, viral ve vasküler etiyolojiye bağlı olarak iç kulakta oluşan inflamasyonu geri döndürmede etkili oldukları düşünülmektedir (129).

Ani işitme kaybı tedavisinde steroidin etkinliğini detaylı olarak inceleyen ilk çalışma 1980 yılında Wilson tarafından yapılmıştır. Randomize, çift kör, plasebo kontrollü olan bu çalışmada steroid ile tedavi edilen grupta %61, plasebo alan grupta ise %32 düzeyinde düzelme saptanmıştır. 40-90 dB arası kaybı olan hastaların tedaviden daha çok fayda gördüğü belirtilerek, bu aralık "steroidin etkili olduğu bölge" olarak isimlendirilmiştir. Doksan dB ve üzeri işitme kaybı olan hastalarda steroid tedavisine cevabın kısıtlı olduğu bildirilmiştir (129).

Yapılan çalışmalar sonucunda iç kulakta mineralokortikoid ve glukokortikoid reseptörlerinin bulunduğu saptanmıştır (100). Steroidlerin bu reseptörler vasıtasıyla kohlear fonksiyonlar üzerine etkisi olduğu düşünülmektedir. Bazı yayınlarda da steroidlerin kohlear kan akımını arttırdığı (83), kohleayı iskemiden koruduğu (121) ileri sürülmüştür.

Elde edilen bu verilerden sonra steroidler AİK tedavisinde birincil tedavi tercihi haline gelmişlerdir. Steroid tedavisi ile başarı oranları %49-89 arasında değişmekteyken, diğer yandan da %20-50 arası hasta tedaviden fayda görmemektedir (80). Bazı hastalarda steroid yan etkileri gelişebilmekte ve tedavi yarım kalabilmektedir. Ayrıca steroidlerin AİK'nda tedavi edici olmadığını söyleyen çalışmalar da mevcuttur. Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, steroid kullanan grupta iyileşme oranı %60 izlenmişken, plasebo grubunda %63 olarak saptanmıştır (23). Ayrıca 1966-2006 yılları arasında 40 yıllık dönemi içeren AİK tedavisiyle ilgili yayınların tarandığı bir metaanalizde, steroidlerin tedavide altın standart olduğunu belirtmek için henüz yeterli sayıda randomize çalışma bulunmadığı belirtilmiştir (25).

B. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ

1. Tanım

Hiperbarik Oksijen (HBO) tedavisi, hastanın kapalı bir basınç odası içerisinde, deniz seviyesinden (1 ATA = 1 Bar = 760 mmHg) daha yüksek basınçlarda, aralıklı olarak %100 oksijen soluması esasıyla uygulanan medikal bir tedavi yöntemidir (33). Mevcut bilgiler bu basıncın en az 1,4 ATA veya daha üzerinde olması gerektiği yönündedir. Deniz seviyesi basıncında (1 ATA) %100 oksijen solunması (normobarik oksijen) veya vücudun bir bölümünü %100 oksijene maruz bırakmak (topikal oksijen) HBO tedavisi olarak kabul edilmez.

Sadece bir hastanın tedavi edilebildiği tek kişilik basınç odası (**Şekil 3**) veya birden fazla hastanın tedavi edilebildiği çok kişilik basınç odaları mevcuttur (**Şekil 4**). Tek kişilik basınç odası genellikle %100 oksijen ile basınç altına alınır ve hasta direkt ortam havasından soluma yapar. Günümüzde daha yaygın olarak kullanılan çok kişilik basınç odası ise hava ile basınçlanır, belirli bir basınca ulaşıldıktan sonra hastalar aralıklı olarak maske, başlık veya endotrakeal tüp yardımı ile %100 oksijen solurlar. Tedavi süreleri ve basınçları hastalıklara göre değişiklikler göstermektedir (31).

Şekil 3. Tek kişilik basınç odası

Şekil 4. Çok kişilik basınç odası

2. Tarihçe

HBO tedavisinin temellerinin, 1662 yılında aslen bir İngiliz rahip olan Henshaw'ın yaptığı "Domicilium" adını verdiği basınç odası ile atıldığı söylenebilir. Bu sistemin mekanizması körük yardımıyla kapalı bir odaya yüksek basınçlı hava verilmesine dayanıyordu ve sadece hava tedavisi uygulanıyordu. Bu bilinen ilk basınç odasında akut hastalıklara yüksek basınçta, kronik hastalıklara ise daha düşük basınçta hava tedavisi uygulanıyordu (34,67).

1830'larda bu tedaviye ilgi yeniden artmıştır. Junod ve Pravas basınç odaları yapıp çeşitli hastalara tedaviler uygulamışlardır (61,97). 1840'larda ise Triger benzer teknolojiyi kezon adıyla bilinen basınçlı hava tünellerinde kullanmıştır. Triger bu tünellerde uzun süre çalışan işçilerde eklem ağrıları ve merkezi sinir sistemi (MSS) bulguları bildirmiş, daha sonra bu semptomların dekompresyon hastalığı (vurgun) ile uyumlu olduğu saptanmıştır (38).

1800'lerin ikinci yarısında hiperbarik tıp konusundaki en önemli araştırmaları yüksek basınç fiziğinin babası sayılan Paul Bert yapmıştır. 1870'de başladığı çalışmalarda sekiz yıl sonunda 1878'de yayımladığı *"La Pression Barometrique: Recherches de Physiologie Experimentale"* adlı kitabında basınç gaz çözünmesi ilişkisini, kabarcık oluşumunu, hastalık oluşumunda çözünmüş gaz miktarının değil serbest kalan gaz miktarının önemli olduğunu da açıklamıştır. Bert, kezon havasındaki nitrojenin dekompresyon patolojilerinin sebebi olduğunu belirlemiştir. Yeniden basınç altına almanın ne şekilde tedavi edici etkiye sahip olduğunu da açıklamış, nitrojenin atılımının artacağını ve bulguların da azalacağını ortaya koymuştur. Tedavide oksijen kullanımından ilk bahseden de Bert'tir. Kezon kazalarından edinilen tecrübeyle dekompresyon patolojilerini rekompresyonla geçirmeyi hedefleyen "dekompresyon beklemesi" kullanılmıştır (78).

Amerika kıtasındaki uygulamalar 1880'lerde bir nörolog olan J.L.Corning'in Hudson nehri tüneli inşaatı sırasında paralitik dekompresyon hastalarının basınçlı hava ile iyileştiklerini gözlemlemesinin ardından dekompresyon ilişkisiz beyin ve spinal kord hastalıklarında da basınçlı hava kullanması ile başlamıştır (34,67,84).

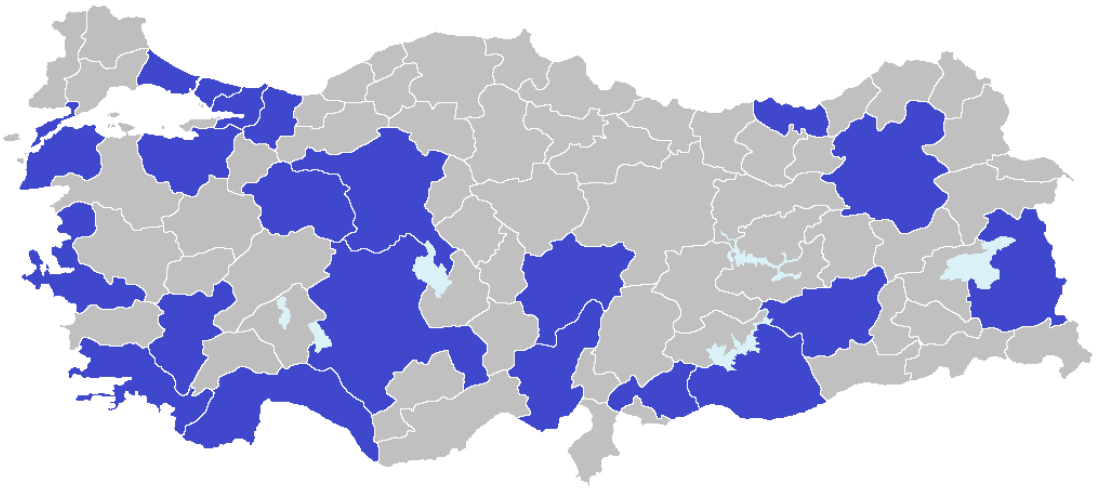
Hiperbarik oksijenin tıpta ilk kullanımı 1937'de Behnke ve Shaw'ın dekompresyon hastalarını tedavi etmeleri ile başlamış, bunu 1938'de Brezilya'da Almeida ve Costa'nın HBO'yu lepra tedavisi için kullanmaları ve ABD'de End ve Long'un 1942'de hayvanlarda oluşturulan CO zehirlenmesini HBO ile tedavi etmeleri izlemiştir (34)

Modern HBO tedavisi çalışmaları, basınç odasında oksijenin de solutulmasıyla 1950'den sonra başlamıştır. Churcill-Davidson HBO ile tümörlerde radyoterapi duyarlılığı üzerine çalışmıştır (22). Boerema da oksijenin basınçlı ortamda artmış çözünürlüğünden faydalanıp başarılı kalp ve dolaşım sistemi çalışmaları yapmıştır. 1960'da domuzlar üzerinde yaptığı *"Life Without Blood"* (kansız hayat) çalışması basınç odası içinde çok düşük hemoglobin düzeyleriyle de hayatın sürdürülebileceğini kanıtlamıştır (14).

1960'lardan sonra çalışmalar hız kazanmış, ilki 1963'te Amsterdam'da düzenlenen toplantılarla gelişmeler yaygınlaşmıştır. Sonrasında HBO tedavi merkezlerinin sayısı artmıştır. Merkezlerin kimilerinde bilimsel temellere dayanmadan amfizem, yaşlılık, inme, artrit gibi pek çok endikasyonla HBO tedavisi uygulanmıştır. Bu da HBO tedavisinin bilimsel gelişiminde gerilemeye yol açmıştır (34). Bu sebeple 1970'lerin sonunda Sualtı ve Hiperbarik Tıp Cemiyeti *(Undersea & Hyperbaric Medical Society-UHMS)* HBO tedavisinin temel kural ve prensiplerini yayınlanmıştır.

Geçtiğimiz son 50 yılda bilimsel temele dayanan çok sayıda çalışma yapılmış, uluslararası toplantılar düzenlenerek bu bilgiler paylaşılmış ve dergiler yayınlanmıştır. Tüm bunların sonucunda, HBO tedavisinin endikasyonları ve tıp alanındaki yeri daha keskin sınırlarla belirlenmiştir (68). Avrupa'da da bu alanda 1990 yılında kurulan Avrupa Hiperbarik Tıp Komitesi *(European Committee for Hyperbaric Medicine-ECHM)* 1994'te ilk konsensus bildirisini yayınlamıştır (34).

HBO tedavisi, ülkemize de, diğer birçok yerde olduğu gibi, ilk olarak donanmada dekompresyon hastalığı tedavisinde kullanılmasıyla girmiştir. 1976'da yapılan protokolle İstanbul Tıp Fakültesi'nde Deniz ve Sualtı Hekimliği kurulmuştur. Sonraki yıllarda Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA)'nde ve kliniğimizde dalış hastalıkları haricindeki diğer endikasyonların tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır. 1990'lı yıllarda özel HBO merkezlerinin yaygınlaşmasıyla daha da tanınır olmuştur. Günümüzde birçok büyük şehirde basınç odası bulunmakta ve HBO tedavisi uygulanmaktadır (34). Türkiye genelinde toplam 20 ilde çok kişilik basınç odası bulunmaktadır (**Şekil 5**). Sadece İstanbulda üç devlete bağlı 10 özel merkezde hizmet veren toplam 13 basınç odası aktif olarak tedavi hizmeti vermektedir.



Şekil 5: Türkiye'de basınç odası bulunan şehirler

3. Fiziksel Temel

HBO tedavisi kapalı bir sistem içerisinde basıncın arttırılması ile oksijen solunarak yapılan bir tedavi yöntemi olduğu için etkilerinin anlaşılmasında bazı gaz kanunlarının

hatırlanması faydalı olacaktır. Gaz kanunları çoğu 17. ve 18. yüzyılda tanımlanmış gazların basınç, hacim, sıcaklık, çözünürlük ilişkilerini açıklayan bazı kanunlardır.

a. Boyle Gaz Kanunu

Sabit sıcaklıkta, belli bir kütledeki gazın hacmi basıncı ile ters orantılıdır. Boyle Gaz Kanunu aşağıdaki şu şekilde ifade edilir.

P.V = k (T sabit) P: Basınç V: Hacim k: Sabit

Boyle Kanununca basınç arttıkça ile gaz kabarcıklarının hacminde küçülme meydana gelir. Arteriyel gaz embolisi ve dekompresyon hastalığı gibi bazı patolojilerin tedavisinde HBO kullanılmasının tedavi prensibi bu kanuna dayanır. Ayrıca HBO tedavisinin en sık görülen yan etkisi olan barotravmalar da, Boyle Gaz Kanunu ile açıklanır (69). Bu kanunun hiperbarik tedavi pratiğindeki önemi özellikle tedavi sırasında iniş ve çıkışın çok dikkatli ve yavaş yapılarak barotravma riskinin en aza indirgenmesidir.

b. Charles ve Gay-Lussac Gaz Kanunları

Basınç sabit tutulduğunda, gazların sıcaklıkları arttıkça hacimleri de artar. Yani hacim ve sıcaklık arasında doğru bir orantı vardır (J. Charles). Sabit hacimli bir gazın, basıncı ile sıcaklığı doğru orantılıdır (L. Gay-Lussac). Her iki kanun da aşağıdaki gibi ifade edilir.

P1 / T1 = P2 / T2 (V:sabit) P: Basınç V: Hacim T: Sıcaklık

Bu Kanun uyarınca basınç odalarında, basınç hızlı bir şekilde arttırılırsa ortam sıcaklığı artar (58). Bu nedenle hiperbarik sistemlerde sıcaklığın kontrol altında tutulması amacıyla iklimlendirme sistemleri gerekmektedir.

c. Henry Gaz Kanunu

Sabit sıcaklıkta bir sıvı içerisinde çözünen gaz miktarı ile o gazın parsiyel basıncı doğru orantılıdır. Her bir gazın, farklı sıvılar için çözünürlük kat sayısı farklıdır ve sıcaklıkla değişir. Oksijen, normal koşullar altında %97-98 hemoglobine bağlı, %2-3 ise plazmada çözünerek dokulara taşınır. Deniz seviyesinde arteriyel oksijen saturasyonu %97,5'dur. 1 gram hemoglobin 1,34 ml oksijen ile bağlanır. Hemoglobin değeri 15 gr/dl olan normal bir insanda, 100 ml kanda 19,5 ml oksijen taşınabilir. Kapiller seviyede oksijen saturasyonu %75'e düşer. Dolayısıyla taşınan oksijen miktarı 14,5 ml'ye düşer; 100 ml kan ile yaklaşık 5 ml oksijen dokulara transfer edilir (58). HBO tedavisi ile plazmada çözünen oksijen miktarı artar. 2,8

ATA'da %100 oksijen solunmasıyla, 100 ml kanda çözünen oksijen miktarı 6 ml olmaktadır. Böylece bu değer, hemoglobinden bağımsız olarak, plazmada çözünen miktarıyla, dokuların oksijen ihtiyacını karşılamaya yetecek düzeydedir. Ayrıca Henry Gaz Kanunu dekompresyon hastalığının fizik temelini de açıklamaktadır.

e. Dalton Gaz Kanunu

Bir gaz karışımının basıncı, karışımdaki her bir gazın kısmi basınçlarının toplamına eşittir. Aşağıdaki formülle ifade edilir.

PT = P1 + P2 + P3+ …..+ Pn

PT: Gaz karışımının toplam basıncı

P1 + P2 + P3+ …..+ Pn: Karışımdaki gazların kısmi basınçları toplamı

Soluduğumuz havanın yaklaşık %21'ini oksijen, %78'ini nitrojen, kalan %1'ini diğer gazlar oluşturur. Yerküre ve tüm canlılar, atmosfer tarafından uygulanan bir basınç altındadır. Bu basınç değeri deniz seviyesinde 1 kg/cm^2, 760 mmHg veya 1 ATA'ya eşittir. Dalton Gaz Kanununa göre havadaki oksijenin parsiyel basıncı 21/100 x 760 mmHg = 159,6 mmHg (yaklaşık 160 mmHg) veya 0,2 ATA olmaktadır. Örneğin ortam basıncı 2 katına çıkarılırsa oksijenin parsiyel basıncı da doğru orantılı olarak artar ve 320 mmHg veya 0,4 ATA olur (58).

4. Fizyolojik Etkileri

Esas olarak HBO'nun iki temel etkisi vardır: Bunlar; basıncın doğrudan etkisi ve parsiyel oksijen basıncının yükselmesine bağlı oluşan metabolik etkilerdir.

a. Basıncın Doğrudan Etkileri

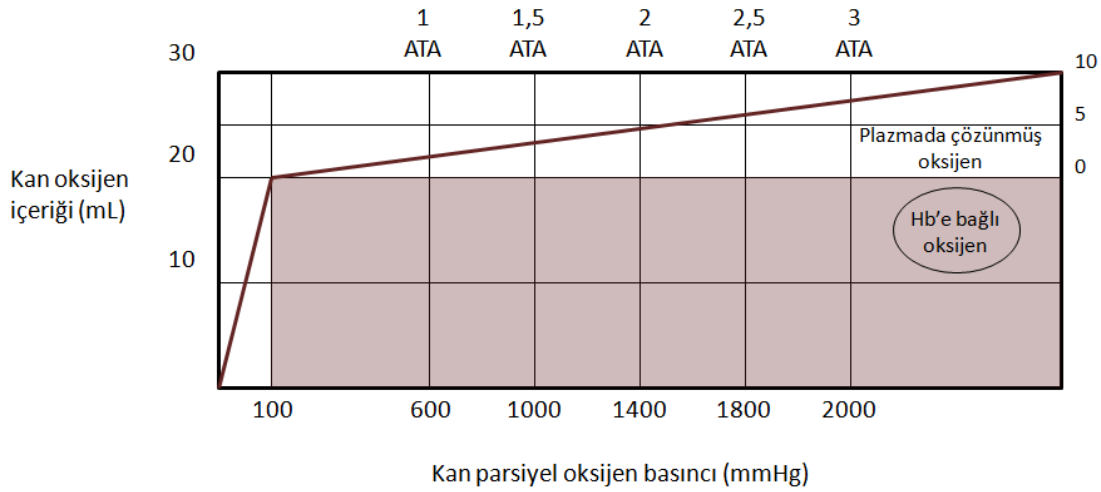
Bu etkilerin en başında kabarcık boyutunun küçülmesi gelir. Bu etki Boyle yasasıyla açıklanır. Bu kanunla anlatılmak istenen, gaz dolu boşluğun hacminin basıncın artışı ile ters orantılı olarak azalmasıdır. Bu etki daha çok dekompresyon hastalığı, gaz embolisi gibi hastalıkların tedavisinde önemlidir. Boyutu küçüldükçe yüzey gerilimi artan kabarcık kritik bir çapa ufaldığında artmış yüzey geriliminin de etkisiyle kollabe olur. Benzer şekilde gazlı gangrende de doku içinde bulunan gazın hacmininin küçülmesine neden olur. Hastalığın olduğu bölgede basının azalmasına ve dolaşımın da rahatlamasını sağlar. Ayrıca hem basının azalıp hem de perfüzyonun düzelmesi ağrının da gerilemesine yardımcı olur (50).

Tedavinin fizyopatolojisinde olduğu gibi komplikasyonu olan barotravmaların ortaya çıkmasından da bu etki sorumludur.

b. Parsiyel Oksijen Basıncının Artışının Yarattığı Etkiler

Oksijeni bağlayarak dokulara taşıyan hemoglobin normal şartlarda neredeyse tamamen oksijenle doymuş durumdadır. Bundan dolayı normobarik ortamda %100 oksijen solutmak, hemoglobine bağlı oksijeni belirgin düzeyde arttırmaz ve dokuların oksijenlenmesinde anlamlı bir fark oluşturmaz. Burada dokuların daha fazla oksijenlenmesi için kritik olay plazmada çözünmüş olan oksijenin miktarının arttırılmasıdır (50).

Daha önce Henry Yasası anlatılırken söz edildiği gibi ortam basıncının artışıyla oksijenin plazmada çözünürlüğü ve kanın oksijen taşıma kapasitesi artar **(Şekil 6)**. Hava solunması sırasında 100 ml'de çözünmüş oksijen 1 ATA'da 0,3 ml, 2 ATA'da 0,8 ml iken %100 oksijen solunarak parsiyel basınç arttığında 1 ATA'da 2 ml, 2 ATA'da 4 ml'dir.



Şekil 6. Basınç artışıyla oksijen çözünürlüğü ilişkisi

Hiperbarik oksijen tedavisinin bu etkisinden en çok CO intoksikasyonu tedavisinde faydalanılır. Plazmada çözünmüş oksijenin artışı ile doku hipoksisi azalır ve intoksikasyon bulguları geriler. Bu etkiyle HBO tedavisi, derin anemilerde ve kan transfüzyonunun geciktiği durumlarda da kullanılabilir (50).

(1) Kardiyovasküler etkiler

Bu sistemdeki en göze çarpan etki bradikardi ve buna bağlı olarak gelişen kardiak outputun azalmasıdır (10). Ancak dokulara ulaştırılan oksijen miktarı artmış olduğundan bu

durum bir olumsuzluk meydana getirmez. Aynı nedenle, dokular gerekli oksijeni daha az miktarda kandan alabildiğinden periferik vazokonstriksiyon görülür ve periferik direnç artar. Kan basıncında da minimal bir artış olur. Oluşan vazokonstriksiyon HBO tedavisinin antiödem etkisini ortaya çıkartır. Ayrıca, kapiller geçirgenliğin bozulduğu hipoksik ortam, hiperoksijenizasyon ile düzelir ve damar dışına kaçak azalır. Bu da ödemin azalmasında etkilidir (32).

(2) Antitoksik etki

Gazlı gangren, *Clostridium perfringes* bakterisi ile oluşan myonekrotik bir infeksiyondur. Bu bakterinin ürettiği alfa toksin, hücre membranlarına zarar verip, kapiller geçirgenliği arttırarak etki eder. HBO, bu toksinin üretimini inhibe ederek anti toksik etki gösterir (90).

(3) Antibakteriyel etki

HBO bu etkisini bakterilere doğrudan etki ederek, savunma sisteminin bakterilere yanıtını değiştirerek veya antibiyotiklerin etkilerini arttırarak gösterir. HBO, süperoksit dismutaz gibi antioksidan savunma sisteminden yoksun anaerob bakteriler için bakterisitik etki gösterir. Tedavi sırasında artan serbest oksijen radikallerine karşı kendilerini koruyamayan bakterilerin, DNA ve RNA dizileri hasar görür. Böylece bakteride metabolik aktivite tümüyle bozulur ve canlılığını sürdüremez. Polimorfonükleer lökositlerin (PNL) ve makrofajların antibakteriyel fonksiyonları hipoksiden etkilenir. Lökositlerin oksijene bağlı öldürme mekanizmaları, oksijen parsiyel basıncı 30 mmHg'nın altına indiğinde çalışamaz (90). HBO tedavilerinde bu değer 30-1200 mmHg aralığında seyreder. Böylece konağın savunma sisteminin aktivitesi artmış olur.

Ayrıca HBO bazı antibiyotiklerle sinerjistik ya da additif etki gösterir. Örneğin aminoglikozidlerin hücre duvarından geçişi oksijene bağlıdır. Benzer mekanizmalarla Florokinolon, Vankomisin, Teikoplanin gibi antibiyotiklerin etkinliği arttırılır (35,90).

(4) Yara iyileşmesine etkisi

Yara doku bütünlüğünün bozulması olarak tanımlanır ve yara iyileşmesi inflamasyon, proliferasyon ve rejenerasyon/maturasyon olmak üzere üç evreden oluşur.

Yaralanmanın olması ile başlayan inflamasyonda önce damar bütünlüğünün bozulduğu yerde fibrin tıkaç oluşur. Sonrasında kemotaktik faktörlerin etkisiyle bölgeye göç eden

nötrofiller damar dışına çıkarak bölgede debridman yaparlar. Daha önce de anlatıldığı gibi HBO nötrofillerin hem oksidatif hem de non-oksidatif fonksiyonlarını arttırır. Ardından bölgede makrofaj hakimiyeti başlar ama nötrofillerin görevi de devam eder (27).

Proliferasyonda ise ön planda olan fibroblastlar ve endotel hücreleridir. Özellikli görevleri de doku matriksi üretimi ve neovaskülarizasyondur. Bu ikisi birlikte gerçekleşir. Vaskülarizasyon olmadan matriksin ana elemanı olan kollajen yapılamaz. Kollajen olmadan da damar duvarını oluşturan endotel hücrelerine destek doku oluşamaz. Kollajenin üçlü heliks yapısının oluşması ve hücreden salınması için pirolin hidroksilasyonu; stabilizasyonu için lizin hidroksilasyonu gereklidir. Bu reaksiyonların hepsi oksijen bağımlıdır ve gerçekleşebilmeleri için en az 30-40 mmHg parsiyel basınç olması gereklidir. Ancak yara dokusu hipoksiktir ve parsiyel oksijen basıncı 20 mmHg'nin altındadır (114). HBO etkisi ile dokuda hiperoksi oluşur, kollajen yapımı hızlanır. Bir yandan da yaradaki hipoksik durum neovaskülarizasyonu tetikler.

Son aşama olan yeniden yapılanma, üretilen kollajenin yara yerinde düzenlenmesidir. Bunun için kollajen lifler arasında çapraz bağlar oluşur ve bağ dokusu güçlenir. Bu çapraz bağların oluşması için de gerekli oksijen parsiyel basıncının 20-60 mmHg olduğu gösterilmiştir (117). Tedavi sırasında oksijenizasyonun artışı bu evreye de etki etmektedir. Bu esas aşamalardan sonra yaranın üstünün epitelyum ile kapatılması (re-epitelizasyon) evresi gelir. Fizyopatolojiye doğrudan etkileri dışında HBO, ödemi azaltıp, infeksiyonla mücadeleyi arttırarak da yara iyileşmesine katkı sağlar.

5. Endikasyonlar

Hiperbarik oksijen tedavisi kimi ülkelerde etkinliği bilimsel olarak kanıtlanmış hastalıkların bile ancak bir kısmında kullanılırken, kimi ülkelerde kontredikasyonlar dışında kalan neredeyse tüm hastalıklarda denenmektedir. Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı'nın özel hiperbarik oksijen merkezleri için kabul ettiği endikasyon listesi **Tablo 4**'de verilmiştir.

Ülkemizde sağlık giderleri Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) tarafından ödenir. Bu ödemeler yapılırken Sağlık Uygulama Tebliği'nin (SUT) kapsam maddesinde tanımlanan endikasyonlar esas alınır. SUT'un HBO tedavisi ile ilgili kapsam bölümünde acil durumlar hariç HBO tedavisi için, ikinci veya üçüncü basamak sağlık kurumları tarafından sağlık kurulu raporu düzenleneceği bildirilmektedir. Bu raporda; tanı ile uygulanması istenilen seans sayısı yer alacaktır. Raporda belirtilen seans sayısı, SUT Eki "Hiperbarik Oksijen Tedavisi

Uygulama Listesi"nde belirtilen "İlk sevkte seans sayısı" sütununda yer alan seans sayısını geçemez. Ancak, bu seans sayılarını aşan seanslarda tedavinin devamının gerekmesi halinde, SUT listesinde belirtilen "Maksimum toplam seans sayısı" sütunundaki seans sayıları aşılmamak kaydıyla, ikinci bir sağlık kurulu raporu düzenlenmelidir. 21.01.2012 tarih ve 28180 no'lu Resmi Gazete'de yayınlanan SUT değişikliğiyle "Kemiğin İdiopatik Aseptik Nekrozu" da SGK ödeme kapsamına alınmıştır. 18.01.2016 tarihli en güncel değişiklik tebliği işlenmiş 2013 SUT EK 2/D-3 ekinde hiperbarik oksijen tedavi endikasyonları ve ICD tanı kodları düzenlenmiştir.

EK-5 Hiperbarik Oksijen Tedavisi Endikasyonları;
1. Dekompresyon hastalığı, 2. Hava veya gaz embolisi, 3. Karbonmonoksit, siyanid zehirlenmesi, akut duman inhalasyonu, 4. Gazlı gangren, 5. Yumuşak dokunun nekrotizan enfeksiyonları (derialtı, kas, fasya), 6. Crush yaralanmaları, kompartıman sendromu ve diğer akut travmatik iskemiler, 7. Yara iyileşmesinin geciktiği durumlar (diyabetik ve non-diyabetik), 8. Kronik refrakter osteomiyelit, 9. Aşırı kan kaybı, 10. Radyasyon nekrozları, 11. Tutması şüpheli deri flepleri ve greftleri, 12. Termal yanıklar, 13. Beyin absesi, 14. Anoksik ansefolapati, 15. Ani işitme kaybı, 16. Retinal arter oklüzyonu, 17. Kafa kemikleri, sternum ve vertebraların akut osteomyelitleri, 18. Kemiğin aseptik nekrozu

Tablo 4. Sağlık Bakanlığı HBO tedavisi endikasyon listesi

Sualtı ve Hiperbarik Tıp Birliği (Undersea and Hyperbaric Medicine- UHMS) de 2003 yılında kesinleşmiş Hiperbarik Oksijen Tedavisi endikasyonlar listesi yayınlamıştır. 2011 yılında idiopatik ani işitme kaybı da listeye eklenmiştir. Bu liste de **Tablo 5**'da verilmiştir (39).

Indications
1. Air or Gas Embolism
2. Carbon Monoxide Poisoning
3. Clostridial Myositis and Myonecrosis (Gas Gangrene)
4. Crush Injury, Compartment Syndrome and Other Acute Traumatic Ischemias
5. Decompression Sickness
6. Arterial Insufficiencies
7. Severe Anemia
8. Intracranial Abscess
9. Necrotizing Soft Tissue Infections
10. Osteomyelitis (Refractory)
11. Delayed Radiation Injury (Soft Tissue and Bony Necrosis)
12. Compromised Grafts and Flaps
13. Acute Thermal Burn Injury
14. Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss (New! approved on October 8, 2011 by the UHMS Board of Directors)

Tablo 5. UHMS tarafından belirlenen HBO tedavisi endikasyon listesi

Bunun dışında Avrupa Hiperbarik Tıp Komitesi'nin (European Committee of Hyperbaric Medicine - ECHM) 2004'te belirlediği endikasyon listesi bulunmaktadır. ECHM endikasyonları 3 tipe ayırmıştır. Tip 1'deki endikasyonlar HBO'nun mutlaka uygulanması önerilen hastalıklardır. Tip 2 endikasyonlar HBO uygulanmasının iyi olacağı, tip 3 endikasyonlar ise tedavinin opsiyonel olduğu hastalıkları içerir. Ayrıca tüm endikasyonlar, tedavinin yararlılığını inceleyen yayınlara göre A, B, C, D, E, F gruplarından birine dahil edilirler. 1. derece kanıta dayalı öneriler *Derece A*, 2. derece kanıta dayalı öneriler *Derece B*, 3. derece kanıta dayalı öneriler *Derece C* olarak kabul edilmiştir. Sadece kontrollü olmayan çalışmalarla desteklenmiş ve konsensusun uzman görüşü olmayan durumlar *Derece D*, fayda

sağlanacağına dair kanıt bulunmayan ya da yanlı yorum veya metodolojilerin sonuca varmayı engellediği durumlar *Derece E*, HBO kullanılmaması yönünde kanıtların bulunduğu durumlar *Derece F* olarak verilmiştir. Liste **Tablo 6**'de verilmiştir.

ECHM 7th Consensus Conference (Lille, Dec 3-4, 2004)
Summary of Clinical Indications for HBO Therapy

CONDITION	ACCEPTED			NOT ACCEPTED		
	Level of Evidence			Level of Evidence		
	A	B	C	D	E	F
Type I						
CO intoxication		X				
Crush Syndrome		X				
Prevention of Osteoradionecrosis (dental extraction)		X				
Osteoradionecrosis (mandible)		X				
Soft Tissue Radionecrosis (cystitis)		X				
Decompression Accident			X			
Gas Embolism			X			
Anaerobic or Mixed Bacterial Anaerobic Infections			X			
Type II						
Diabetic Foot Lesion		X				
Compromised Skin Graft and Musculocutaneous Flap			X			
Osteoradionecrosis (other bones)			X			
Radio-induced Proctitis / Enteritis			X			
Radio-induced Lesions of Soft Tissues			X			
Surgery and Implant in Irradiated Tissue (preventive action)			X			
Sudden Deafness			X			
Ischemic Ulcer			X			
Refractory Chronic Osteomyelitis			X			
Neuroblastoma Stage IV			X			
Type III						
Post-anoxic Encephalopathy			X			
Larynx Radionecrosis			X			
Radio-induced CNS Lesions			X			
Post-vascular Procedure Reperfusion Syndrome			X			
Limb Re-implantation			X			
Burns >20 % of Surface Area and 2nd degree			X			
Acute Ischemic Ophthalmologic Disorders			X			
Selected Non-healing Wounds secondary to Inflammatory Processes			X			
Pneumatosis Cystoides Intestinalis			X			
Other indications						
Post-sternotomy Mediastinitis				X		
Stroke				X		
Sickle Cell Disease				X		
Malignant Otitis Externa				X		
Acute Myocardial Infarction				X		
Femoral Head Necrosis				X		
Retinitis Pigmentosa					X	
Tinnitus					X	
Interstitial Cystitis					X	
Facial (Bell's) Palsy					X	
Cerebral Palsy						X
Multiple Sclerosis						X
Fetoplacental Insufficiency						X

Conditions where the use of HBO2 was supported by level A, B or C evidence were considered as accepted indications.

- Level A : At least 2 concordant, large, double-blind, controlled randomized studies with no or little methodological bias.
- Level B : Double-blind controlled, randomized studies but with methodological flaws; studies with only small samples, or only a single study.
- Level C : Consensus opinion of experts.

In order to make more transparent the jury discussion and decision, conditions which were not considered as accepted indications for HBO2 are also reported with the Jury's evaluation of the existing evidence. The scale used in this table is an extension of that used for accepted indications.

- Level D : Only uncontrolled studies with no consensus opinion of expert = too weak evidence.
- Level E : No evidence of beneficial action, or methodological or interpretation bias preclude any conclusion.
- Level F : Existing evidence indicates against the use of HBO2.

Tablo 6. ECHM'nin belirlediği HBO tedavisi endikasyon listesi

6. Kontrendikasyonlar

Kontrendikasyonlar kesin ve göreceli olarak iki grupta incelenir. Tek mutlak kontrendikasyon tedavi edilmemiş pnömotorakstır. Tedavi sırasındaki basınç değişiklikleri ve olayın tansiyon pnömotoraksa dönüşerek yaratabileceği hayati tehlike nedeniyle bu durum kesin kontrendikasyon olarak kabul edilir. Pnömotoraksı olan bir hastanın mutlaka HBO tedavisi görmesi gerekiyorsa hastaya basınç odasına almadan önce göğüs tüpü takılmalıdır. Hastanın kliniği ve tedavinin sağlayacağı fayda değerlendirilerek karar verilen göreceli kontrendikasyonlar listesi ise **Tablo 7**'de verilmiştir.

Göreceli Kontrendikasyonlar
1. Üst solunum yolu infeksiyonu
2. Obstrüktif akciğer hastalıkları
3. Grafide asemptomatik akciğer lezyonu
4. Göğüs ya da kulak cerrahisi öyküsü
5. Kontrolsüz yüksek ateş
6. Hamilelik
7. Klostrofobi
8. Nöbet geçirme

Tablo 7. HBO tedavisi göreceli kontrendikasyon listesi

Bu listede yer almayan konjestif kalp yetmezliği, spontan pnömotoraks, herediter sferositoz gibi hastalıkların da rölatif kontrendikasyonlar içinde yer aldıkları düşünülmektedir. Bu durumlarda hasta HBO tedavisine alınacaksa gelişebilecek komplikasyonlara yönelik önlemler alınarak, mutlaka çok kişilik basınç odası içinde ve müdahale yapabilecek bir sağlık elemanının gözetiminde tedaviye alınmalıdır (57).

7. Yan Etkiler

a. Barotravmalar

Boyle Gaz Kanunu ile açıklandığı gibi gaz dolu boşluklarda, basınçla hacim değişimi oluşması barotravmaların temelidir. Bu konu; HBO tedavisinin henüz gelişmediği zamanlarda

yüksek irtifa uçucuları ve dalgıçlarda fazlaca incelenmiştir. HBO tedavisi de basınç maruziyeti açısından bir tür kuru ortamda dalış olduğundan, barotravma ile ilgili verilerin bir kısmı dalış tıbbına aittir.

Barotravmalar, HBO tedavisinin en sık karşılaşılan komplikasyonudur ve bunların arasında da ilk sırada orta kulak barotravması görülür. Orta kulak barotravmasına sıklıkla ilk HBO tedavi seansında rastlanılır.

Çeşitli kulak eşitleme tekniklerini hastaya titiz şekilde öğretmek ve kulak eşitlemenin özellikle kompresyonun erken dönemlerinde yapılmasının önemini vurgulamak, orta kulak barotravmasını önleyebilir. Basınç odası iç yardımcısı ile hasta arasında iyi bir iletişimin temin edilmesi de en az bunun kadar önemlidir. Çünkü bu yolla kulak barotravmasının ilk bulguları ortaya çıktığında vakit kaybetmeden dalış durdurulabilir.

Basınç odasında kompresyonun yavaş yapılması, orta kulak barotravması sıklığının azalması ile ilişkilendirilmiştir. Basınç odasında kompresyon hızı; hastaların kulak eşitleme yapabileceği kadar yavaş ancak tedavi basıncına belirlenen sürede varacak kadar hızlı olmalıdır.

Orta kulak barotravması, olguların çoğunda sadece bir kez ortaya çıkar ve hastanın birkaç gün hiperbarik şartlara maruz kalmamasıyla kendiliğinden düzelir. HBO tedavisi ertelenemiyorsa, miringotomi yapılarak veya kulak zarına ventilasyon tüpü yerleştirilerek tekrar barotravma gelişmeyeceğinden emin olunur. Nadiren gelişen şiddetli barotravmalarda eğer kulak zarı rüptüre olmuşsa, infekte olmaması halinde %90 oranında spontan olarak iyileşir.

Yine bununla beraber vücuttaki diğer kapalı hava içeren bölgeleri olan paranazal sinüsler, gastrointestinal sistem, dental, akciğer barotravmaları da nadir olsa da gözlenebilir. Sık görülmemesine rağmen en tehlikeli olanı pulmoner barotravmadır.

b. Oksijen Toksisitesi

HBO tedavisinin en tehlikeli olabilecek yan etkisi oksijen toksisitesidir. Daha çok akut etkiyle santral sinir sistemini ve kronik etkiyle de pulmoner sistemi etkileyerek bulgular ortaya çıkar. Oksijenin normal atmosferik şartlarda oluşabilecek toksik etkileri, antioksidan defans mekanizmaları ile önlenir. Ancak oksijenin parsiyel basıncı 0,5 ATA'yı geçtiğinde antioksidan mekanizmaların kapasitesi aşılır, insanlar için oksijenin toksik özellikleri ortaya

çıkar. Oksijen toksisitesi klinik olarak ortaya çıkması parsiyel basınca, maruz kalınan süreye ve kişisel duyarlılığa bağlı olarak değişmektedir. Diğer yandan oksijene duyarlılık dokudan dokuya da değişim göstermektedir.

Akut olarak ortaya çıkan merkezi sinir sistemi toksisitesi 2 ATA ve üzeri basınçlarda oksijen solunurken görülür. Uyuşma, karıncalanma, kas seğirmesi gibi bulgular görülebilir. Ancak grand mal konvülziyon gibi ağır bir klinik tabloya da neden olabilir. Toksisite bulguları oksijen solunmasına ara verildikten bir süre sonra geriler.

Günümüzde, yapılan HBO tedavilerinde 3 ATA üzerinde oksijen verilmemektedir. Ayrıca tedaviler genellikle 20-30 dakika oksijen, 5-10 dakika hava soluma olacak şekilde planlanmaktadır.

Kronik bir süreç olan solunum sistemi oksijen toksisitesi, uzun süre daha düşük basınçta oksijen açısından zengin solunum yapan hastalarda görülür. İlk zamanlarda sadece trakeal irritasyon hissi oluşturur. Zaman geçtikçe akut solunum yetmezliğine kadar ilerler. Solunum sıkıntısı geliştiği için oksijen verilmeye devam edilirse durum daha da ağırlaşır. (33,82)

Ayrıca geçici myopi, kıllanmada artış gibi yan etkiler de uzun dönemde görülebilir.

C. ANİ İŞİTME KAYBINDA HIPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ

Hiperbarik oksijen tedavisi ilk kez 1960 yılında Borema ve ark. tarafından doku oksijen ve kanlanmasını arttırmak amacıyla kullanılmıştır. 1970'li yılların başında iç kulak hastalıkları için, sonlarındaysa AİK için kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan deneysel çalışmalarda 2.5 atmosfer basıncında %100 oksijen solumanın perilenfteki parsiyel oksijen basıncını %450 kadar arttırdığı saptanmıştır (73).

Ani işitme kaybında HBO etkinliği ile ilgili farklı sonuçları olan çalışmalar mevcuttur. Japonya'da yapılan bir çalışmada ciddi işitme kaybı olan hastalarda steroid tedavisine eklenen HBO tedavisinin sonuçlarının daha iyi olduğu belirtilmiştir (44). Başka bir çalışmada AİK olan 30 hastaya medikal + HBO tedavisi, 21 hastaya ise sadece medikal tedavi verilmiş, iki grup arasında tedavi sonuçları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (123). Yayınlardaki bu karşıtlıklar sebebiyle AİK tedavisinde HBO'nun tek başına mı yoksa tedaviye ek ya da kurtarma tedavisi olarak mı kullanılacağı konusunda net bir görüş birliği oluşturulamamıştır.

Ani işitme kaybı etiyolojisinin tartışmalı olması, tedavisin de aynı şekilde tartışmalı olmasına yol açmaktadır. Çoğu merkezde kombine tedaviler kullanılmaktadır. Spontan düzelme oranının %45-65 gibi yüksek bir oranda olması (16), hatta bazı çalışmalarda tedavi verilen ve verilmeyen gruplar arasında anlamlı farklılığın olmadığı belirtilmiştir. Çalışmada dekstran, histamin, hypaque, diüretikler, steroidler, vazodilatatörler ve karbojen inhalasyonundan oluşan "shot gun" olarak belirtilen hastalar, spontan düzelme ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olmadığı izlenmiş (128). Bu nedenle bazı araştırmacılar belirgin etiyolojik nedenin tespit edilemediği hastalarda tedavisiz izlemi önermektedirler.

Fakat önerilen bu tedavisiz izlemin hastanın psikolojine olacak olumsuz etkileri ve ileride yaşanabilecek mediko-legal sorunlar hesaba katılarak tedaviye zaman kaybetmeden başlanması yararlıdır (70). İşitme kaybı başlangıcı ile tedaviye başlama süresi arasında ortak bir konsensus bulunmamakla birlikte en erken zamanda başlanması bir zorunluluktur.

D. ISI ŞOK PROTEİNİ 70

IŞP'leri prokaryotik ve ökaryotik bütün hücrelerde bulunan, molekül ağrlıklarına göre sınıflandırılan, hücre siklusunun regülasyonunda ve apoptoziste önemli rol oynayan şaperon stres proteinleridir (92,112). İn vivo ve in vitro yapılan çalışmalar hasara karşı IŞP'lerin üretiminin geçici artışının çeşitli stress faktörlerine yanıt olarak üretildiğini ortaya koymuştur. IŞP düzeylerinin artışı infeksiyon, normal fizyolojik olaylar, gen transferi ve çevresel streslerden sonra meydana gelir. Üretimleri hücre içi pH, cAMP, Ca^{+2}, Na^{+}, inositol trifosfat, protein kinaz C ve protein fosfatazlardaki değişikliklerin hücresel sinyal dönüştürücüleri tarafından düzenlenir (66).

Harris ve Sharp 1990'da Western Blot (WB) yöntemi ile AİK'lı hastaların serum örneklerinde sığır iç kulak ekstrelerinden elde edilen 68-kD'lik proteine karşı antikorlar olduğunu göstermiştir (52). Bu 68-kD'lik antikorlar daha sonra anti-IŞP 70 olarak tanımlanmıştır. Takiben anti-68 kD antikorlarının, AİK ve Meniere gibi iç kulak hastalıklarıyla ilişkisi, benzer araştırmalarda da çalışılmıştır. Billings ve ark. 68 kD proteininin IŞP 70 ailesiyle ilişkili olduğunu göstermiştir (11). Bloch ve ark. ise anti-68 kD antikorlarının spesifik olarak insan IŞP 70'inin hangi peptidine bağlandıklarını tanımlamıştır (13). Park ve ark. sensörinoral iştime kayıplı hastalarda serum anti-IŞP 70 seviyelerinin işitme kaybının prognozunu öngörmede klinik önemi olabileceğini belirtmiştir (91).

IŞP 70 iç kulağa spesifik bir antijen olarak kabul görmektedir (11)**.** Isı şok proteinleri, hücre düzeyinde protein sentezinde ve matürasyonunda rol oynayan ve ısı, iskemi, toksik ajanlar gibi stres faktörlerinin varlığında hücrede beliren proteinlerdir. IŞP'nin aynı zamanda serbest radikaller tarafından da uyarıldığı gösterilmiştir.

IŞP 70 ailesinin hücredeki başlıca görevleri aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Proteinlerin hücre içinde taşınmasına
- Sitozol, endoplazmik retikulum, mitokondrideki proteinlerin katlanmasına
- Kararsız proteinlerin yıkımına
- Protein komplekslerinin çözünmesine
- Protein agregasyonunun engellenmesine
- Bozuk katlı proteinlerin yeniden katlanmasına
- Apopitozisin (programlı hücre ölümü) inhibe edilmesine

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, infeksiyöz bir ajana karşı oluşan antikor, insan IŞP 70'i ile çapraz reaksiyona girebilir ve oluşan inflamasyon (özellikle kronik) fazla salınıma yol açarak aynı veya çok benzer peptid sekansları taşıyan insan hedef organında otoimmün yanıt başlatabilir (12)**.** Aşırı akustik sitümülasyon ve sisplatin enjeksiyonu kokleada dış tüylü hücrelerde IŞP 70 sentezini artırarak doku komponentlerini koruyucu rol üstlendiği gösterilmiştir (88).

Son yıllarda IŞP ailesi üzerinde deli dana, alzmeir, Creutzfeldt-Jacob hastalığı, Gerstmann-Straussler-Schienker sendromu, familial insomnia, scrapie ve kuru hastalıklarında görülen protein agregasyonundan kaynaklanan bulaşıcı, sinir hücrelerinin yapısını bozan ölümcül hastalıklar için yoğun çalışmalar yapılmaktadır.

III. AMAÇLAR

Bu çalışmada ani işitme kaybı, hiperbarik oksijen tedavisi ve ısı şok proteini 70 arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda, AİK'lı hastalarda tedavi öncesi saptanan anti-IŞP 70 seviyeleri, prognozun öngörülebilmesinde, hasta seçim kriterlerinde ve tedavinin etkinliğinin izlenmesinde kullanılabileceği düşünülmüştür. Ayrıca HBO tedavisi alan ancak AİK tanısı bulunmayan diğer hastalarda da benzer çalışma yürütülerek HBO ile IŞP 70 proteini arasındaki ilişki ortaya konması amaçlanmaktadır.

IV. GEREÇ VE YÖNTEM

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'nın 26.06.2015 tarih ve 12 sayılı toplantısında onay alınan çalışma **(Ek 1)**, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı'nda Haziran 2015 – Aralık 2015 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

a. Hastalar

Çalışmaya ani işitme kaybı tanısı ve diğer endikasyonlar ile kliniğimize başvuran ve hiperbarik oksijen tedavisine alınan hastalar dahil edildi. Çalışmaya katılmadan önce tüm hastalara çalışmayı tarifleyen, çalışmanın amaçlarını açıklayan ve çalışmada karşılaşılabilecek olumsuzlukların ayrıntılı bir biçimde anlatıldığı form dağıtıldı. Bu formla ilgili soruları yanıtlandı ve çalışmaya katılmak için istekli olduklarına yönelik imzaları alındı. Çalışma onam formu **Ek 2**'de yer almaktadır.

Prospektif ve non randomize olarak planlanan çalışmaya toplam 50 hastanın katılması planlandı. Hastalar çalışmanın başında AİK olan (grup 1) ve AİK olmayan (grup 2) olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grupta 25'er hastaya ulaşılması amaçlandı.

- 18 yaşın altında ve 60 yaşın üstünde olanlar,
- bilinç kaybı öyküsü bulunanlar,
- işitme kaybı hikayesi olanlar,
- malignite öyküsü bulunanlar,
- önceden herhangi bir iç kulak rahatsızlığı yaşamış olanlar,
- koagulasyon bozukluğu olanlar,
- araştırmaya katılmak için gönüllü olmayan hastalar, çalışmaya dahil edilmediler.

Böylece değerlendirilen 66 hastalık bir popülasyondan çalışma kriterlerini sağlayan ve her iki grupta da 25 kişi olmak üzere toplam 50 hasta çalışmaya dahil edildi.

Tüm hastaların yaş, cinsiyet, tanı ve iletişim bilgileri kaydedildi. Ayrıca AİK'nın başladığı zaman ile tedavinin başlangıç zamanı, vertigo, uğultu ve tinnitus gibi semptomların varlığı veya yokluğu da kaydedildi. Hastalar HBO tedavisinin bazı olası yan etkilerinin ortaya çıkabileceği risk oluşturan durumlar için de sorgulandı. Tüm bilgiler kayıt altına alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri ve tanıları **Tablo 8 ve Tablo 9**'da gösterilmiştir.

SIRA	GRUP	YAŞ	CİNSİYET	TANI
1	**1**	57	E	AİK
2	**1**	25	E	AİK
3	**1**	38	E	AİK
4	**1**	45	E	AİK
5	**1**	34	K	AİK
6	**1**	38	E	AİK
7	**1**	18	K	AİK
8	**1**	39	K	AİK
9	**1**	38	E	AİK
10	**1**	28	K	AİK
11	**1**	60	E	AİK
12	**1**	40	E	AİK
13	**1**	60	K	AİK
14	**1**	23	E	AİK
15	**1**	51	K	AİK
16	**1**	51	E	AİK
17	**1**	50	K	AİK
18	**1**	59	E	AİK
19	**1**	56	K	AİK
20	**1**	46	K	AİK
21	**1**	58	K	AİK
22	**1**	33	E	AİK
23	**1**	34	E	AİK
24	**1**	39	K	AİK
25	**1**	18	K	AİK
ORT	**N= 25**	**41,52**	**13 E / 12 K**	

Tablo 8. Çalışmaya dahil edilen hastaların özellikleri ve tanıları (Grup 1)
(AİK: ani işitme kaybı)

SIRA	GRUP	YAŞ	CİNSİYET	TANI
26	**2**	46	E	AVN
27	**2**	22	E	KOM
28	**2**	60	E	DA
29	**2**	38	E	AVN
30	**2**	37	K	AVN
31	**2**	53	E	PVH
32	**2**	56	E	RADYONEKROZ
33	**2**	37	E	KOM
34	**2**	52	K	DA
35	**2**	51	K	AVN
36	**2**	59	K	IY
37	**2**	60	E	DA
38	**2**	57	K	IY
39	**2**	54	E	PVH
40	**2**	27	E	CRUSH
41	**2**	28	E	KOM
42	**2**	39	E	AVN
43	**2**	58	E	PVH
44	**2**	55	E	PVH
45	**2**	59	K	DA
46	**2**	46	E	DA
47	**2**	60	E	DA
48	**2**	30	K	IY
49	**2**	51	E	AVN
50	**2**	52	E	DA
ORT	**N= 25**	**47,48**	**18 E / 7 K**	

Tablo 9. Çalışmaya dahil edilen hastaların özellikleri ve tanıları (Grup 2)

(DA: diyabetik ayak, AVN: avasküler nekroz, KOM: kronik osteomyelit, IY: iyileşmeyen yara, PVH: periferik vasküler hastalık, CRUSH: crush yaralanması)

AİK hastaları işitme kayıplarının derecesine göre;

- hafif (26-39 dB),
- orta (40-69 dB),
- ileri (70-89 dB) ve
- ağır (90 dB ve üzeri) olmak üzere dört grupta sınıflandırıldı.

AİK hastalarının işitsel verileri odyogram konfigürasyonlarına göre,

- yükselen (250-500 Hz'i tutan işitme kayıpları),
- alçalan (4000-8000 Hz'i tutan işitme kayıpları),
- düz tip (en iyi ve en kötü işitme eşikleri arasında 20 dB'den daha az fark olan işitme kayıpları),
- çanak tip (orta frekansları tutan işitme kaybı) ve,
- tam ve tama yakın olmak üzere beş grupta değerlendirildi.

AİK hastalarında tedavi sonrası iyileşmenin değerlendirilmesinde **Tablo 10'**de yer alan Siegel Kriterleri kullanıldı.

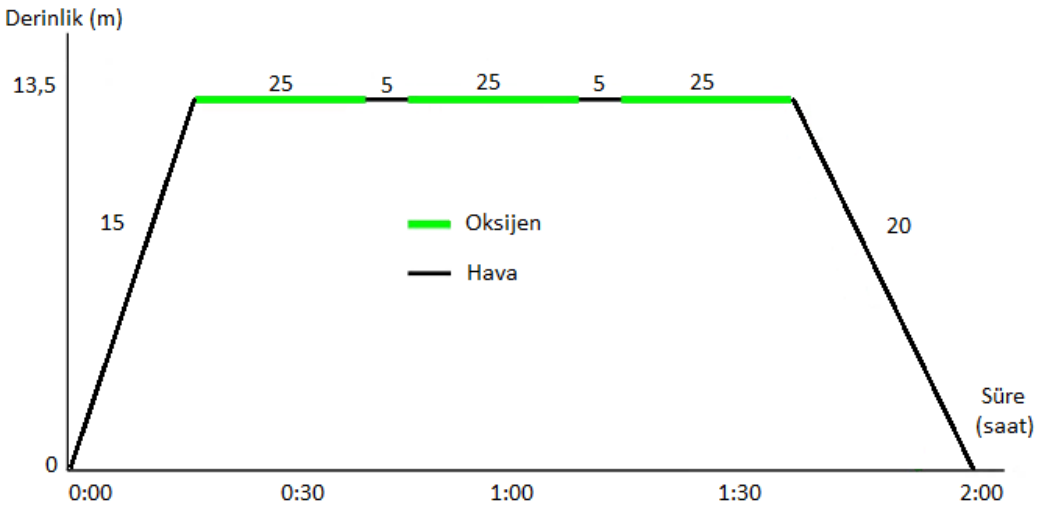
SINIF	TANIM
I	Tam iyileşme izlenen hastalar
II	15 dB'den fazla iyileşme görülmesine rağmen normal işitme seviyesine gelmeyen ancak saf ses odyometri ortalaması 45 dB'den daha iyi olan hastalar
III	15 dB'den fazla iyileşme görülmesine rağmen saf ses odyometri ortalaması 45 dB'den daha kötü olan hastalar
IV	15 dB'den daha az iyileşme sağlanan veya hiç kazanç sağlanamayan hastalar

Tablo 10. Siegel Kriterlerine göre iyileşme düzeyleri

b. Hiperbarik Oksijen Tedavisi

Çalışmamızda hiperbarik oksijen tedavisi için İstanbul Tıp Fakültesi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı'nda bulunan Hipertech Zyron marka 14 kişilik basınç odası kullanılmıştır. Basınç odası yedi metre uzunluğundadır ve iç çapı 2,2 metredir. Basınç odasının maksimum çalışma basıncı 6,5 ATA'dır.

Hastalara 2,4 ATA'lık basınçta, her seansı 120 dakika, günde bir seans ve haftada beş gün olmak üzere Hiperbarik Oksijen tedavisine uygulandı. Tedavi dalış zamanı 15 dakika (3 ft/dk, 16,2 kPa/dk), tedavi derinliği 45 ft ve çıkış zamanı 20 dakikadır (2,25 ft/dk, 12,1 kPa/dk) **(Şekil 7)**. Hastalar, tedaviye beş günden fazla ara vermeleri durumunda çalışma dışı bırakıldılar.



Şekil 7. Hastalara uygulanan HBO tedavisi protokolü

HBO tedavisinin yapılabilmesi için tedavi merkezimizde en az bir Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp uzmanının hazır bulunması şartı vardır. Ayrıca basınç odası dışında tedaviyi yöneten operatörle birlikte bir tıpta uzmanlık öğrencisi doktor, basınç odası içinde de bir uzmanlık öğrencisi doktor veya hiperbarik tıp hemşiresi her tedavi sırasında bulunmaktadır. Basınç odası ile görevli personelin tedaviyi canlı olarak izleyip dinleyebildiği kamera ve ses sistemi de mevcuttur. Her tedavi seansı beş yıl arşivde saklanmak üzere video sistemi ile kayıt altına da alınmaktadır.

Hastalar tedaviye alınmadan önce görevli uzmanlık öğrencisi doktor tarafından gelişebilecek beklenmedik durumlar hakkında bilgilendirilir ve onamları alınır. Tedaviye alınmadan önce her hastaya "kulak eşitleme" tarif edilir ve bu işlemi yapıp yapamadıkları kontrol edilir. Tedaviye ilk kez alınan hastalar basınç odası iç yardımcısının yanında oturtulur ve bu hasta tedavi süresince hem iç yardımcı hem de tedaviyi izleyen uzmanlık öğrencisi doktor tarafından yakından gözlenir.

c. Kan örneklerinin toplanması ve saklanması

Çalışmada hastalardan alınan kan örnekleriyle yapılan tüm biyokimyasal analizler İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

İstanbul Tıp Fakültesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı'na yönlendirilen ve araştırmaya katılmayı kabul eden tüm hastaların İstanbul Tıp Fakültesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı polikliniğinde, (1) Hiperbarik Oksijen tedavisine

başlamadan önce ve (2) 20. seans sonrasında antikoagülan içermeyen biyokimya tüplerine 5ml venöz kan örneği alındı. Bu örnekler, İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda 4000 rpm de 10 dakika santrifüj edildikten sonra ölçümler yapılıncaya dek -80ºC'de depolandı.

d. Serum IŞP 70 değerlerinin ölçümü

Depolanan kan örneklerinde İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda Human Heat Shock Protein 70 (HSP-70)(SHANGHAI YEHUA Biological Technology Co., Ltd., Shanghai, China) ELISA kiti ile anti-ısı-şok protein 70 düzeyleri ölçüldü. HSP-70 ELISA kitin çalışma aralığı 2 - 600 ng/mL olup sensitivitesi (duyarlılığı) 1.02 ng/mL'dir. HSP-70 ELISA temelinde de Sandviç ELISA yöntemi yer almaktadır.

Sandviç ELISA yönteminin prensibi: ELISA yönteminin temelinde antijen/antikor reaksiyonu yer alır. Antijen, ölçümü yapılan HSP-70 proteinidir. Anti-HSP70 monoklonal antikorları (1.antikor) ELISA kuyucuklarının duvarlarına yapıştırılmıştır. Örnek ve standartlarda bulunan antijen kuyucuk duvarlarındaki antikorlara bağlanır. 2. antikor deney ortamına pipetlenir ve antijene bağlanır. İnkübasyon sonrası yapılan yıkama işleminde bağlanmamış 2. antikor uzaklaştırılır; bunu takiben deney ortamına pipetlenen enzim 1. antikor-antijen-2.antikor kompleksine bağlanır. İnkübasyon sonrası yapılan yıkama işleminde bağlanmamış enzim uzaklaştırılır, deney ortamına substrat pipetlenir. Enzimin etkisiyle renksiz substrat renkli ürüne dönüşür. Reaksiyonun durdurulması için asit veya baz pipetlenir. Oluşan renkli ürün spektrofotometrik olarak saptanır ve standart eğri çizilerek antijen konsantrasyonu hesaplanır. Bu yöntemde oluşan ürün miktarı örnekteki antijen (yani HSP-70 proteini) konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

e. Odyometri

AİK olan hastaların başvuru anında odyogramları mevcuttu. 20. HBO seansı sonrası ölçümler tekrarlandı. Odyometre ile 125 Hz ile 4 kHz arasındaki frekanslarda hava ve 500 Hz ile 4 kHz arasındaki frekanslarda kemik yolu işitme eşik değerleri ölçüldü. Hava yolu saf ses ortalamaları hesaplandı ve istatistik incelemeye alındı.

f. İstatistik değerlendirme

Demografik veriler ve ölçümlerden elde edilen veriler Microsoft Office Excel 2007 veri tabanı programına kaydedildi. Tüm veriler daha sonra SPSS 17.0 istatistik programına aktarıldı. Değerler ortalama ve standart sapma olarak elde edildi. İstatiksel metot olarak

bağımsız gruplarda parametrik karşılaştırmaya imkan veren Student's *t*-Testi ve nonparametrik karşılaştırmaya imkan veren Man Whitney *U* testi ile aynı grup içinde tekrarlayan ölçümlerde nonparametrik karşılaştırmaya imkan veren Wilcoxon testleri kullanıldı. P değerinin 0,05'den küçük olması halinde farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edildi.

V. BULGULAR

Çalışmamıza katılan ve değerlendirmeye alınan ani işitme kayıplı hastaların 13'ü erkek 12'si kadındı. Yaş ortalaması 41.52±13.12 (18-60 yaş) olarak bulundu. Ani işitme kaybı olmayan grupta ise 18 erkek ve yedi kadın olgu vardı. Bu grubun yaş ortalaması ise 47.48±11.80 (22-60 yaş) idi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı ve yaş açısından istatistik açıdan fark bulunmuyordu (sırasıyla p=0.149 ve p=0.098) **Tablo 11**'de gösterilmektedir.

	Erkek	**Kadın**	**Yaş ortalaması**	**Toplam**
AİK grubu	13	12	41.52±13.12 (18-60 yaş)	25
AİK olmayan grup	17	8	47.48±11.80 (22-60 yaş)	25

Tablo 11. Çalışma gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımı

AİK olmayan gruptaki 25 hastanın yedisi diyabetik ayak, altısı avasküler nekroz, üçü kronik osteomyelit, dördü periferik vasküler hastalık, üçü iyileşmeyen yara, biri radyonekroz ve bir hasta da crush yaralanması tanıları ile HBO tedavisi almıştı. Hiçbir hastada işitme kaybı veya kulak operasyonu öyküsü yoktu (**Tablo 12**).

Tanı	**Olgu sayısı**	**%**
Diyabetik ayak	7	28
Avasküler nekroz	6	24
Periferik vasküler hastalık	4	16
Kronik osteomyelit	3	12
İyileşmeyen yara	3	12
Radyonekroz	1	4
Crush yaralanması	1	4
Toplam	**25**	**100**

Tablo 12. AİK olmayan gruptaki hastaların tanıları (Grup 2)

AİK grubundaki hastaların işitme kayıpları, etkilenen kulaktaki saf ses odyogramına göre sınıflandırıldı. İki hastada hafif derecede işitme kaybı, 16 hastada orta derecede işitme kaybı, 3 hastada ağır derecede işitme kaybı ve dört hastada total işitme kaybı tespit edildi (**Tablo 13**).

Kayıp	Olgu Sayısı	%
Hafif (20-39 dB)	2	8
Orta (40-69 dB)	16	64
Ağır (70-89 dB)	3	12
Total (≥90 dB)	4	16
Toplam	**25**	**100**

Tablo 13: Hastaların işitme kaybı derecesine göre dağılımı

AİK grubundaki hastalardan hafif derecede işitme kayıplı iki hastanın birinde (%50) tam iyileşme görülürken, diğerinde de (%50) parsiyel iyileşme görüldü. Orta derece işitme kaybı olan 16 hastanın 11'inde (%68,7) tam iyileşme, ikisinde (%12,5) parsiyel iyileşme ve birinde (%6,25) minimal iyileşme görülürken, ikisinde (%12,5) iyileşme saptanmadı. İleri derece işitme kaybı olan üç hastanın birinde (%33,3) tam iyileşme, birinde (%33,3) parsiyel iyileşme görülürken birinde (%33,3) iyileşme görülmedi. Ağır derecede işitme kaybı olan dört hastanın birinde (%25) tam iyileşme, ikisinde (%50) minimal iyileşme görülürken birinde (%25) iyileşme görülmedi (**Tablo 14**).

	Hafif	**Orta**	**İleri**	**Ağır**	**Toplam**
Tam iyileşme*	1	11	1	1	14
Parsiyel iyileşme**	1	2	1	-	4
Minimal iyileşme***	-	1	-	2	3
İyileşme yok****	-	2	1	1	4
Toplam	2	16	3	4	**25**

Tablo 14. AİK grubunun işitme kaybı düzeylerine göre iyileşme oranları

Tam iyileşme* Siegel sınıflamasına göre sınıf I (0-20 dB)
Parsiyel iyileşme** Siegel sınıflamasına göre sınıf II (15 dB'den fazla iyileşme ve son işitme<45 dB)
Minimal iyileşme*** Siegel sınıflamasına göre sınıf II (15 dB'den fazla iyileşme ve son işitme>45dB)
İyileşme yok**** Siegel sınıflamasına göre sınıf IV (15 dB'den az iyileşme)

AİK grubundaki hastaların odyogram konfigürasyonlarına göre ise dokuzunda yükselen tipte, beşinde alçalan tipte, beşinde düz tipte, üçünde çanak tipinde ve yine üçünde ise total veya totale yakın işitme kaybı saptanmıştı. Yükselen tip odyograma sahip hastaların yedisinde tam, ikisinde ise parsiyel iyileşme saptandı. Alçalan tip odyograma sahip hastaların üçünde tam, birinde parsiyel iyileşme saptanırken, birinde minimal iyileşme saptandı. Düz odyogram konfigürasyonu gösteren hastaların ikisinde tam, birinde parsiyel iyileşme görülürken, ikisinde iyileşme olmadı. Çanak tipi odyograma sahip iki hastada tam iyileşme

görülürken birinde ise iyileşme saptanmadı. Total veya totale yakın işitme kaybı saptanan hastaların ikisinde minimal iyileşme görülürken birinde iyileşme görülmedi (**Tablo 15**).

	Yükselen tip	**Alçalan tip**	**Düz tip**	**Çanak tip**	**Total tip**	**Toplam**
Tam iyileşme	7	3	2	2	-	14
Parsiyel iyileşme	2	1	1	-	-	4
Minimal iyileşme	-	1	-	-	2	3
İyileşme yok	-	-	2	1	1	4
Toplam	9	5	5	3	3	25

Tablo 15: AİK grubunun odyogram konfigürasyonlarına göre iyileşme düzeyleri

AİK grubundaki hastaların eşlik eden semptomlarına bakıldığında 11'inde tinnitus mevcuttu. 14 hastada uğultu şikayeti vardı. Üç hastada da vertigo saptandı. Beş hasta ek semptom belirtmedi. Vertigosu olan üç hastada tinnutus şikayeti de bir arada bulunuyordu (**Tablo 16**). Vertigosu olan üç hastanın ikisinde orta derece işitme kaybı, birinde ağır işitme kaybı mevcuttu. Orta derece işitme kaybı olan iki hastanın ikisinde de tam iyileşme görülürken, ağır derece işitme kaybı olan hastada iyileşme saptanmadı. Tinnitusu olmayan 14 hastanın dokuzunda tam iyileşme, ikisinde parsiyel iyileşme, ikisinde kısmi iyileşme görülürken bir hastada iyileşme olmadı. Uğultusu olmayan 11 hastanın sekizinde tam iyileşme, birinde parsiyel iyileşme, birinde kısmi iyileşme görüldü. Bir hastada ise iyileşme saptanmadı.

Eşlik eden semptom	**Olgu sayısı**	**%**
Semptom belirtilmemiş	5	20
Tinnitus	4	16
Uğultu	9	36
Tinnitus + Vertigo	2	8
Tinnitus + Uğultu	4	16
Tinnitus + Uğultu + Vertigo	1	4
Toplam	**25**	**100**

Tablo 16. Hastaların işitme kaybına eşlik eden semptom varlığı ve çeşidine göre dağılımı

AİK ile HBO tedavisi alan 25 hastadan 24'ü kliniğimize başvurmadan önce steroid tedavisi almıştı veya başvuru esnasında yeni kullanmaya başlamıştı. Sadece bir hastada steroid kullanımı kontrendike olduğu için tek başına HBO tedavisi uygulanmıştı. Başvuru esnasında saf ses ortalaması 90 dB ile ağır derecede işitme kaybı olan hasta, HBO tedavisi

sonrası tam iyileşme göstererek saf ses ortalaması 10 dB seviyesine düşerek tam şifa ile taburcu edilmişti. Yine hastalardan altısı oral antiviral ajan kullanmaktaydı ve sekizi oral B1 ve B6 vitamin desteği almaktaydı.

Ani işitme kaybı grubundaki hastaların 12'si ilk işitme kaybı şikayeti başladıktan sonraki ilk beş gün içinde, altısı altı-on gün ve diğer yedisi 10 günden sonra bize başvurmuşlardı ve tüm hastalar başvurdukları gün ilk HBO tedavisine alınmıştı. Ortalama başvuru süresi 8.16±6.72 gündü. Tedavi cevaplarına baktığımızda ilk beş gün içinde HBO tedavileri başlanan 12 hastadan 11'inin tam iyileşme gösterdiği buna karşın bir hastada ise hiç iyileşme olmadığı saptanmıştır. Altı – on gün arasında tedavisi başlayan altı hastadan ikisinde tam iyileşme, birinde parsiyel iyileşme, ikisinde minimal iyileşme izlendiği ve bir hastada hiç iyileşme olmadığı gözlendi. 10 günden sonra HBO tedavisine başlanan yedi hastanın ise birinde tam iyileşme, üç hastada parsiyel iyileşme, bir hastada minimal iyileşme görülürken, iki hastada hiç iyileşme izlenmedi (**Tablo 17**).

Hastaların iyileşme oranları ile başvuru günleri arasında negatif yönde bir anlamlı korelasyon saptandı (p=0.009). İlk beş gün içinde başvuranların iyileşme oranı ile 5-10 gün arasında başvuranların iyileşme oranı farkı istatistiksel açıdan anlamlı düzeye ulaşamamıştı (p=0.067). Beş-on gün içinde başvuranlar ile 10 günden sonra başvuranların iyileşme oranı da birbirine oldukça yakındı (p=0.731). Ancak ilk beş gün içinde başvuranlar ile 10 günden sonra başvuranlar arasında iyileşme oranları açısından anlamlı düzeyde farklılık bulunuyordu (p=0.007). İlk beş günden sonra başvuranlar tek grupta değerlendirildiğinde de farklılık anlamlı idi (p=0.005). Öte yandan ilk on gün içinde başvuranlar tek grup olarak kabul edildiğinde de 10 günden sonra başvuranlarla karşılaştırıldığında iyileşme oranları açısından istatistiksel açıdan bir farklılık bulunuyordu (p=0.047).

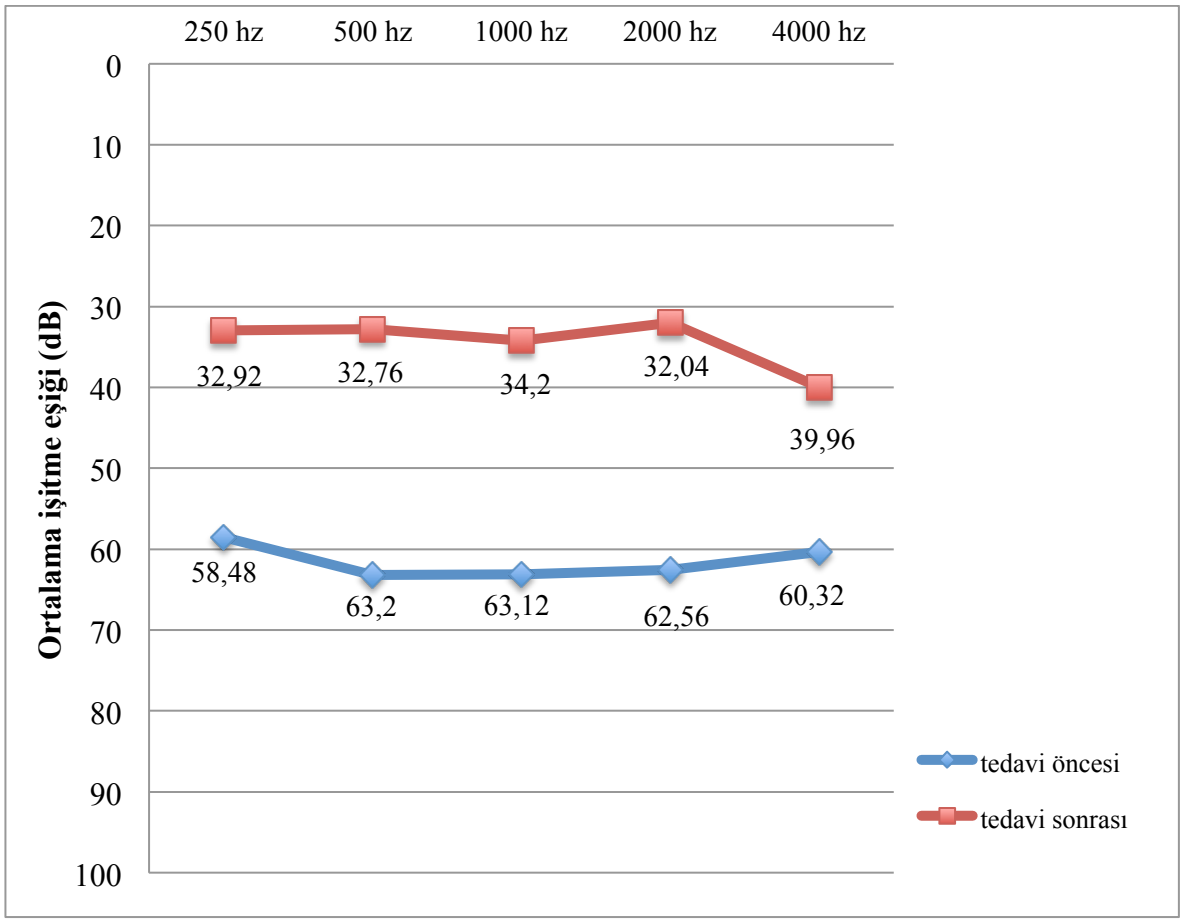
	0-5 gün	**6-10 gün**	**10 günden fazla**	**Toplam**
Tam iyileşme*	11	2	1	14
Parsiyel iyileşme**	-	1	3	4
Minimal iyileşme***	-	2	1	3
İyileşme yok****	1	1	2	4
Toplam	12	6	7	**25**

Tablo 17: AİK grubu hastaların HBO tedavisine başlama zamanına göre tedaviye cevapları

AİK grubundaki hastaların tedavi öncesi ve sonrası ortalama frekans spesifik işitme değerleri karşılaştırıldığında tedavi öncesi ve sonrası işitme değerleri arasında yüksek derecede anlamlı fark bulundu (p<0.001) (**Tablo 18**) (**Şekil 8**).

	250 hz	**500 hz**	**1000 hz**	**2000 hz**	**4000 hz**
tedavi öncesi (dB)	58.48	63.2	63.12	62.56	60.32
tedavi sonrası (dB)	32.92	32.76	34.2	32.04	39.96
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Tablo 18: AİK grubunun tedavi öncesi ve sonrası ortalama odyogram değerleri



Şekil 8. HBO tedavisi öncesi ve sonrası frekanslara göre ortalama işitme eşikleri (dB)

AİK grubundaki hastaların HBO tedavisi öncesi ve sonrası saf ses ortalama değerleri karşılaştırıldığında da istatiksel olarak yüksek derecede anlamlı bir farklılık saptandı (**Tablo 19**).

	Saf ses ortalamaları (dB)	n	p
HBO tedavisi öncesi	62.44±19.72	25	**<0.001**
HBO tedavisi sonrası	31.76±27.85	25	

Tablo 19. AİK grubu hastalarının HBO tedavisi öncesi ve sonrası SSO değerleri(dB)

AİK grubu ile AİK olmayan grubun tedavi öncesi anti-IŞP 70 düzeyleri karşılaştırıldığında AİK grubunda değerler istatiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p=0.03). Yine tedavi sonrası anti-IŞP 70 düzeyleri karşılaştırıldığında da AİK grubunda değerler istatiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p=0.02) (**Tablo 20**).

AİK grubunun HBO tedavisi öncesi ve tedavi sonrası serum anti-IŞP 70 düzeyleri karşılaştırıldığında, anti-IŞP 70 düzeylerinde istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı düşüş saptandı (p<0.001). Yine AİK olmayan grupta da tedavi öncesi ve sonrası IŞP 70 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı düşüş saptandı (p<0.001) (**Tablo 20**).

	Tedavi öncesi anti-ışp 70 ortalaması (ng/ml)	Tedavi sonrası anti-ışp 70 ortalaması (ng/ml)	p
AİK grubu	249.84±76.69	205.04±62.72	**<0.001**
AİK olmayan grup	192±89.14	156.2±84.92	**<0.001**
p	**0.03**	**0.02**	

Tablo 20. Grup içi ve gruplar arası tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama anti-IŞP 70 düzeylerinin karşılaştırılması.

Anti-IŞP 70 düzeylerinin her iki grupta da anlamlı biçimde düşmesi nedeniyle bu düşüşlerin şiddeti açısından gruplar arasında bir fark olup olmadığı araştırıldı. Bu amaçla HBO tedavisi öncesi ve sonrası her hasta için yüzde olarak farklar elde edildi. Bu oransal farklar karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (**Tablo 21**). HBO tedavisinin her iki grupta da anti-IŞP 70 seviyelerini benzer şekilde düşürdüğü gözlendi.

	Anti-ışp 70 fark yüzdesi ortalaması (%)	n	p
AİK grubu	17.15±8.72	25	**0.99**
AİK olmayan grup	20.84±15.15	25	

Tablo 21. Gruplar arası anti-IŞP 70 fark yüzdeleri ortalamalarının karşılaştırılması

AİK'lı hastaları iyileşme izlenenler (siegel evre I, II ve III) ve izlenmeyenler (siegel evre IV) olarak gruplandırıldığında; iyileşme görülen hastaların anti-IŞP 70 düzeylerinde istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı bir düşme saptanırken ($p<0.001$), iyileşme görülmeyen hastalarda da anlamlı bir düşme ($p<0.01$) izlendi (**Tablo 22**).

	Tedavi öncesi anti-ışp 70 ortalaması	**Tedavi sonrası anti-ışp 70 ortalaması**	**p**
İyileşen olgular (n=21)	248.38±76.62 ng/ml	207.38±63.33 ng/ml	**<0.001**
İyileşmeyen olgular (n=4)	257.50±88.42 ng/ml	192.75±67.06 ng/ml	**<0.01**

Tablo 22. AİK grubunda tedavi öncesi ve sonrası iyileşme görülen ve görülmeyen hastaların ortalama anti-IŞP 70 düzeyleri

Tedavi süresince hiçbir hastada HBO tedavisinin bir yan etkisine veya komplikasyonuna rastlanmadı. AİK olmayan gruptaki iki hasta tedavileri sırasında hafif derecede üst solunum yolu infeksiyonu geçirmeleri nedeniyle basınç odasında kulak eşitleme problemi yaşayabileceklerinden tedavilerine 3 gün ara verildi. Şikayetleri düzeldiğinde HBO tedavilerine devam edildi.

VI. TARTIŞMA

Ani işitme kaybı etyolojik nedeninin sıklıkla tesbit edilemediği kulak burun boğaz acillerinden birisidir. Yoğun histopatolojik ve fizyopatolojik çalışmalara rağmen günümüzde etiyolojisini oluşturan faktörlerin kesin olarak kanıtlanamamış olması hastalığa özgü tedavi yaklaşımlarını da karmaşıklaştırmaktadır. Bununla beraber tedavi ve takibin seyrini gösteren prognostik faktörler de netlik kazanmamıştır. AİK çoğunlukla dördüncü ve yedinci dekatlar arasında görülmekle beraber mevcut çalışmalara göre ortalama görülme yaşı 40 ila 54 arasında değişmektedir (16). Sıklığı 5-20/100000 olarak izlenmektedir. Olguların çoğunun tek taraflı olması, dalgalı bir işitme kaybı izlenmemesi ve spontan iyileşme oranının yüksek olması önemli özelliklerindendir (15,16,56).

AİK'da etiyolojik nedenin saptanabildiği olgularda tedavi etiyolojiye yönelik olmalıdır. Ama çoğunlukla neden tespit edilememekte ve idiopatik AİK olarak tanımlanmaktadır. Tedavisinde şu ana dek 60'ın üzerinde ajan kullanılmıştır ama hangi tedavi modalitesinin seçilmesi yönünde ortak bir konsensus yoktur (118). Etiyolojide birden çok mekanizma suçlandığı için sıklıkla çoklu tedaviler tercih edilmektedir. Steroidler, hiperbarik oksijen tedavisi, antiviral ilaçlar, vitaminler, antikoagulanlar, vazodilatatörler, volüm genişleticiler farklı kombinasyonlarla kullanılan en çok tercih edilen tedavi seçenekleridir (17,19,60,107,137). Randomize klinik çalışmalarda AİK'nda kullanılan tedavi seçeneklerinin hiçbirinin birbirine üstünlüğü kanıtlanamamıştır (24,94,107,120). Ayrıca tedavinin spontan iyileşmeye üstünlüğü de gösterilememiştir. Spontan iyileşme oranları % 32-70 arasında rapor edilmektedir (2,60,72). Wilkins ve ark.'nın retrospektif olarak 132 olguyu inceledikleri çalışmada, ilaçların büyük çoğunluğunu içeren 'shotgun protocol' ile tedavi edilenlerle, tedavi protokolündeki ajanlardan sadece bir kısmı ile tedavi edilenler karşılaştırılmış ve iyileşmede anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Yine aynı çalışmada tedaviyle elde edilen düzelme ile spontan düzelme arasında belirgin farklılık izlenmemiştir (128). Bununla beraber, tüm SNİK'ları içinde %1'lik dilimi ilgilendirse de tedaviyle işitme kaybı geri dönüşünün yüksek oranda olmasından dolayı AİK'da tedavisiz izlem önerilmemektedir (19,24,94). Literatürde çocuklarda ve ileri yaştaki hastalarda prognozun daha kötü olduğunu vurgulayan yayınlar mevcuttur (47,74).

AİK olgularının tedavisinde bazı faktörlerin prognozu etkilediği kabul görmektedir. Bu faktörler, hastanın yaşı, vestibuler semptomların eşlik edip etmediği, diyabet ve hipertansiyon gibi eşlik eden diğer hastalıklar, başlangıçtaki işitme kaybının şiddeti,

odyogram konfigürasyonu ve hastalığın ilk başlangıcı ile tedaviye başlanması arasındaki geçen süre olarak özetlenebilir (16,30,56,74,80).

Hastalığın prognozunu etkileyen en önemli faktörlerden biri başlangıçtaki işitme düzeyinin derecesidir. Başlangıçta işitme kaybının şiddeti negatif prognostik faktörlerdendir ve ne kadar derin ise işitmenin düzelmesi de o oranda az beklenir (25,95). Doksan dB ve üzeri kayıpların genellikle tedaviye rağmen bile iyileşmeyeceği kabul edilir (26). Bazı çalışmalarda da sensörinöral işitme kaybı tedavi sonucunu etkileyen sınır seviyesinin 70-80 dB olduğu rapor edilmiştir (25,26). Bizim çalışmamızdaki olgulardan ağır derecede işitme kaybı olan dört hastanın birinde (%25) tam iyileşme, ikisinde (%50) minimal iyileşme görülürken birinde (%25) iyileşme görülmedi. İleri derece işitme kaybı olan üç hastanın birinde (%33,3) tam iyileşme, birinde (%33,3) parsiyel iyileşme görülürken birinde (%33,3) iyileşme görülmedi. Orta derece işitme kaybı olan 16 hastanın 11'inde (%68,7) tam iyileşme, ikisinde (%12,5) parsiyel iyileşme ve birinde (%6,25) minimal iyileşme görülürken, ikisinde (%12,5) iyileşme saptanmadı. Hafif derecede işitme kayıplı iki hastanın birinde (%50) tam iyileşme görülürken, diğerinde de (%50) parsiyel iyileşme görüldü. Yakın zamanda Jo ve arkadaşlarının yapmış olduğu 302 olgulu geniş bir çalışmada 70 dB grubundaki 76 hastada %61 oranında iyileşme gözlemlemişlerdir (59). Wilson ve arkadaşları 90 dB ve üzeri ağır derecede işitme kaybı olan AİK'lı olgularda %76 oranında iyileşme izlendiğini saptamışlardır (129). Bizim çalışmamızda da ağır derecedeki olguların %75'inde iyileşme saptadık. 90 dB ve üzerinde kaybı bulunan hastalarımızdaki iyileşme oranı Wilson'un çalışma sonuçları ile uyumludur. Çalışmamızdaki 70 dB (ileri derecede işitme kaybı) grubunda saptadığımız %66,6 iyileşme oranı ile Jo ve arkadaşlarınınkine benzer sonuçlar elde ettik. Tüm bu çalışmalar ve sonuçlarımız ele alındığında başlangıçtaki işitme kaybının şiddetinin tedaviyi olumsuz yönde etkilediği görülmektedir.

AİK'na eşlik eden vestibüler semptomlardan olan vertigonun prognozu olumsuz etkilediği yönünde görüşler vardır (56,74). Bizim hastalarımızdan vertigosu olan 3 olgu mevcuttu. İkisinde orta derecede ve birinde ağır derecede işitme kaybı vardı. Orta derecede işitme kaybı olan iki hastada HBO tedavisi sonrası tam iyileşme gözlenirken, ağır derecede işitme kaybı olan hastada düzelme olmamıştı. Bu üç olguda da vertigoya tinnitus eşlik ediyordu. Yine tinnitusun varlığının prognozu iyi yönde etkilediği belirtilmektedir. Hikita ve arkadaşlarının (53) tinnitusun AİK'nda zayıf prognostik bir faktör olmadığını savunarak yapmış oldukları çalışmada sık tinnitus görülen grup nadir tinnitus görülen grupla kıyaslandığında işitmedeki iyileşme oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Tinnitusun

hasarlanmış işitme sistemindeki hücrelerin tamir sürecine bağlı olarak ortaya çıkan bir ses olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda tinnitus bulunan 11 olgunun 8'inde (%77,7) iyileşme saptayarak tinnitusun prognoza olumlu etkisini destekledi.

Tedavide cevabı belirleyen başka önemli bir prognostik faktör de, işitme kaybı tablosunun oluşması ile tedavi başlangıcı arasında geçen süredir, tedaviye ne kadar erken başlanırsa o kadar iyi cevap alınacağı belirtilmektedir (72). Otuz gün sonra aktif süreç çözülüp hasar kalıcı hal aldıktan sonra tedavinin yüksek olasılıkla hiçbir faydası olmayacağı düşünülmektedir (26). Tedaviye başlama süresinin ne zaman olması konusunda ortak bir konsensus olmamakla beraber görüşler en kısa sürede başlanması yönündedir. Atay ve arkadaşlarının (4) yakın zamanda yayınlanan AİK'ndaki prognostik faktörleri değerlendiren 181 olgu içeren retrospektif çalışmasında tedavi başlama sınır değeri beş gün olarak değerlendirilmiş ve tedaviye ilk beş gün içinde başlanan 105 hastanın iyileşme düzeylerinde beş günden sonra başlanan 76 hastaya göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) üstünlük saptanmıştır. Her ne kadar çalışma ana amaçlarımızdan biri olmasa da bizim çalışmamızda da beş günden önce tedaviye başlanan 12 hastanın 11'inde tam iyileşme olmuş ve bir hastada iyileşme izlenmemişti. Beş günden sonra tedaviye başlanan 13 hastanın ise sadece üçünde tam iyileşme saptanmıştı. İlk beş gün içinde başvuranlar ile 10 günden sonra başvuranlar arasında iyileşme oranları açısından anlamlı düzeyde farklılık bulunuyordu ($p=0.007$). İlk beş günden sonra başvuranlar tek grupta değerlendirildiğinde de farklılık anlamlı idi ($p=0.005$). Öte yandan ilk on gün içinde başvuranlar tek grup olarak kabul edildiğinde de 10 günden sonra başvuranlarla karşılaştırıldığında iyileşme oranları açısından istatistiksel açıdan bir farklılık bulunuyordu ($p=0.047$). Sonuçlarımız hem tedaviye erken başlamanın önemini bir kez daha vurgulamakta hem de Atay'ın çalışması ile uyum göstermektedir.

Odyogram konfigürasyonlarına bakıldığında alçak frekansları tutan yani yükselen tip odyogramların, yüksek frekansları tutan alçalan tip odyogramlara kıyasla daha iyi prognoza sahip oldukları birçok yayında gösterilmiştir (26,43,63). Düşük frekanslı işitme kayıplarının hasara karşı daha dirençli olduklarından daha iyi iyileştikleri belirtilmektedir (89). Düşük frekanslı kayıpların iyileşmeye daha eğilimli olduğunu açıklayan başka bir düşünce de tüysü hücrelerdeki hassasiyetin farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Kohlea bazalindeki tüysü hücreler apekstekilere göre ototoksik ilaçlara ve gürültüye karşı daha hassastır (43,89). Bundan dolayı, yüksek frekanslı kayıplardan sorumlu olan bazal bölge hasarının daha kötü bir prognoza sahip olduğu bilinir (89). Yine Çelik ve arkadaşları odyogram konfigürasyonuna göre en fazla kazancın yükselen tipte olduğunu ve en az işitme kazancının ise total kayıplarda

olduğunu bildirmişlerdir (30). Bizim çalışmamızda başlangıçta yükselen tipte odyograma sahip dokuz hasta vardı ve yedisinde (%77.7) tam iyileşme saptadık. Alçalan tipte odyograma sahip beş hastanın ise üçünde (%60) tam iyileşme izlendi. Odyogramlarında total tipte kayıp izlenen üç hastanın ise hiçbirinde tam iyileşme izlenmedi. Çalışmamızdaki sonuçlar da yukarıda anlattığımız mevcut literaratürleri desteklemektedir.

İlk kez 1962 yılında tanımlanan ısı şok proteinleri, hücrelerin yüksek ısıya (42-46°C) maruz kalmasıyla üretimi artan bir protein grubudur (5). IŞP'nin dramatik artışına yol açan olay çoğunlukla ısı şok faktörü tarafından düzenlenir ve ısı şok cevabı olarak adlandırılır (21,79,109). Mekanik stres, infeksiyon, iskemi, cerrahi stres, oksidanlar, sitokin stimülasyonu ve yüksek ısıya maruz kalma gibi durumlarda hücrelerden korunma amacıyla salgılanırlar (66).

Bu stres proteinleri ailesine ait isı şok proteini 70 organizmada stres yanıtı olarak salgılanan bir moleküler şaperondur. Stres yanıtı sırasında protein ürünlerinin ilgili yerlerine bağlanarak denatürasyon ve agregasyona karşı onları stabilize eder (76). Stres yanıtı sırasındaki bu fonksiyonlarına ek olarak, IŞP 70 normal zamanda yeni sentezlenmiş proteinlerin katlanmasına (42,110), proteinlerin ve veziküllerin subsellüler transportuna (96), komplekslerin oluşumu ve dağılımına (136) ve kararsız proteinlerin parçalanmasında görev alır (9,20).

Harris ve Sharp ilk defa 1990 yılında western blot yöntemiyle AİK'lı hastaların serumlarında sığır iç kulak ekstrelerinden elde edilen 68-kD'lik proteinlere karşı antikorlar olduğu ortaya koyulmuştur (52). Bunun ardından bu proteine karşı gelişen antikorların AİK ve Meniere gibi iç kulak patolojileri ile olan ilişkisine yönelik birçok çalışma yapılmasına öncülük etmiştir. Çalışmalardan elde edilen verilerle IŞP 70 düzeyinin bazı hastalıklarda artabilmesinin yanında kohlear patolojilerle de bu protein düzeyinin yükseleceği ortaya konmuştur. İdiyopatik progresif sensörinöral işitme kayıplarında antikorlarının tespit edilmesi hastalığın patogenezinde nasıl bir rol oynadığına dair araştırmalar yapılmasına neden olmuştur (101,103).

Ramirez ve ark. hayvanlar üzerinde ototoksik ajan enjeksiyonuyla oluşturdukları deneysel iç kulak hasarı modelinde, serumda dolaşan IŞP 70 proteinlerinin nonspesifik hücresel hasarı gösterdiğini ve iç kulak hasarının erken ve geçici bir göstergesi olarak tanımlanabileceğini belirtmiştir (99). Rauch ve ark. 30 Meniere olgusunun 14'ünde (%46),

WB analizi ile 68-kD proteinine karşı antikorların varlığını göstermiştir (103). Park ve ark. 67 AİK'lı hastayla benzer demografik özelliklerdeki kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmada, işitme kayıplı grupta serumda IŞP 70 antikorlarının elisa incelemesi ile anlamlı olarak yükseldiğini ($p<0.01$) ve IŞP 70 serum seviyelerinin işitme kaybının prognozunu öngörmede klinik rolü olabileceğini bildirmiştir (91). Bloch ve arkadaşları, ise idiyopatik, progresif, bilateral sensörinöral işitme kayıplı altı olgunun serum örneklerindeki anti-68 kD antikorlarının spesifik olarak insan IŞP 70'inin hangi peptidine bağlandıklarını tanımlamıştır (13). Yine Gross ve ark. 63 AİK'lı hastada prospektif olarak ELISA yöntemi ile inceledikleri serum örneklerinde anti-IŞP 70 antikorları ve olumlu işitme kaybı sonuçları arasında pozitif bir ilişki olduğunu tespit ettiler (48).

AİK'nın etyopatogenezinde otoimmünitenin rol oynadığını bildiren düşünceler 60 yıl öncesine aittir. Çalışmalarda; ilk olarak iç kulak spesifik otoreaktif T-hücrelerinin, ardından iç kulak antijenlerine karşı otoantikorların AİK'nın patofizyolojisinde etkin rol aldıkları öne sürülmüştür (133). AİK hastalarında da Meniere hastalarındakine benzer iç kulağa spesifik olduğu düşünülen proteinlere karşı antikorlar saptanmıştır. Otoimmün orijinli iç kulak hastalıklarında deneysel hayvan çalışmaları ototoksik stimülasyon ile kohleanın IŞP 70 salgıladığını göstermiştir (45).

Anti-IŞP 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. Karşıt görüş olarak daha az çalışma bulunmakla beraber, Samuelsson ve ark. yapmış olduğu kontrollü bir çalışmada AİK'lı hastaların serum taramasında WB ile yapılan anti-IŞP 70 seviyelerinin ölçümünün (%19 hasta vs %14 kontrol grubu pozitifliği) klinik yararının düşük olduğunu belirtmiştir (108). Yine Yeom ve ark. 20 AİK'lı hasta ve 20 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubunu karşılaştırdığı çalışmada WB yöntemi ile hasta grubunda 16 olguda ve kontrol grubunda 17 olguda IŞP 72 reaktivitesi tespit etmiş ve IŞP lerinin AİK serodiyagnozu için uygun substrat olmadığı yönünde görüş bildirmişlerdir (134).

IŞP 70 proteinin bağırsak, beyin, karaciğer gibi başka dokularda da bulunabileceğini ortaya atarak, anti-IŞP 70'in iç kulaktaki etkilerini daha kesin ortaya çıkarabilmek amacıyla Trune ve ark**.** bir hayvan modeli oluşturmuşlardır (124). Çalışmada denek farelere, 10 ay boyunca intraperitoneal yolla sığır IŞP 70'i ile immünizasyon uygulanmıştır. ELİSA yöntemi ile tüm farelerde anti-IŞP 70 oluştuğu doğrulanmış, fakat işitsel beyin sapı cevapları (ABR)

ölçümlerinde, deneklerin hiç birinde işitme sistemi bozukluğu bulunmamıştır. İşitme fonksiyonlarının bozulmaması, anti-IŞP 70 antikorlarının iç kulağa ulaşamamasına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bununla beraber IŞP 70'in antijenik olmasına rağmen otoantijenik etkisi olmayabileceği de düşünülebilir. Halen bu antikorların iç kulakta etkisini gösteren mevcut bir histopatolojik çalışmanın bulunmayışı da bu düşünceyi desteklemektedir.

Önemli bir konu da, güvenilirliği tartışmalı olan bu antikorun ölçüm yönteminin de güvenilirliğinin de tartışmalı olmasıdır. Hirose ve arkadaşları, tarafından yapılan bir çalışmada 68 kD proteinine karşı oluşan antikorları ölçmek için WB (Western Blot) tekniğinin sensitivitesi %42, spesifisitesi ise %90 olarak saptanmış ve daha güvenilir bir teste ihtiyaç olduğu gündeme gelmiştir (54). Tebo ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada idiyopatik sensörinöral işitme kayıplı 81 hastada ve 100 sağlıklı kontrol grubunda anti-IŞP 70 antikorlarının saptayan immun yöntemler olan ELISA ve WB'ı karşılaştırmışlar (122). Anti-IŞP 70 IgG saptamada WB testinin daha tekrarlanabilir olduğunu ve hastalığa spesifik markırların yokluğunda steorid tedavisinden fayda görecek AİK hastalarını saptamada WB'ın daha üstün olduğunu önermişler. Bau ve ark. Meniere hastalarında anti-IŞP 70 sıklığını ELISA ve WB ile ölçtükleri prospektif kontrollü bir çalışmada 31 Meniere hastası ve 78 Meniere olmayan iç kulak hastalığı karşılaştırılmış (7). Hangi yöntemin kullanıldığının tanıda klinik bir önem göstermediği sonucuna varmışlar.

Yine Munari ve ark. 70 AİK ve 30 kontrol grubu olan 100 hastayla yaptıkları çalışmada anti-IŞP 70 ölçümü için WB ve ELİSA yöntemini karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda WB yönteminin yüksek oranda yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar verdiği vurgulanmıştır (81). WB yönteminde hücre lizatı kullanıldığında bazı hastalarda yanlış pozitifliğe neden olabilirken, eğer antijen seyreltilirse bunun da yanlış negatif sonuçlara yol açabildiği belirtilmiştir. Yanlış pozitifliğin sebebi IŞP ailesin içindeki diğer antijenlere karşı gelişen cevapların, yanlış negatifliğin nedeni ise WB sırasında oluşan protein denatürasyonu olarak belirtilmiş. Ayrıca yüksek miktarda pürifiye antijen kullanıldığında hem hasta hem de sağlıklı gruplarda yanlış pozitiflikler elde edilmiştir. Ancak seri dilüsyonlar sonrasında değerlerin negatifleştiği gözlenmiştir. ELİSA yöntemi 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 ulaşıldığı ve ELİSA'nın anti-IŞP 70 ölçümü için WB'a üstünlüğü gösterilerek daha ideal bir test olduğu ortaya konmuştur.

Bizim çalışmamızda anti-IŞP 70 ölçümleri, önceki çoğu çalışmada kullanılan ve yanlış pozitiflik - yanlış negatiflik oranı fazla olan kalitatif WB yöntemi ile değil, kantitatif bir yöntem olan ELISA ile yapılmıştır.

İç kulak hastalıklarında ve sağlıklı toplumda, anti-IŞP 70 varlığının ve düzeylerinin ölçülmesinde güvenilirliği daha yüksek olan ELISA yöntemi kullanılması, bu proteine karşı oluşan antikorların hastalığın tedavisinin seyrini etkilemesi veya prognostik bir gösterge olarak kullanılmasındaki önemini daha net olarak ortaya çıkaracaktır.

İç kulak hastalıklarının birçoğunda serum anti-IŞP 70 antikorlarının varlığı araştırılmış olsa da AİK'lı hastalardaki anti-IŞP 70 düzeyinin prognozla ilişkisini değerlendiren çalışma sayısı sınırlıdır. Yine literatürde bazı hastalıklarda IŞP 70 ile HBO tedavisi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar mevcut olmakla beraber AİK olgularında bu ilişkiyi değerlendiren bir çalışmaya rastlanamamıştır.

Shyu ve ark. HBO'nun fare nöroblastoma hücre kütüründe prion proteini ve IŞP 70 ekspresyonu üzerine etkisini incelemişler ve hiperbarik oksijenin c-Jun N-terminal kinaz aktivasyonu aracılığı ile IŞP 70 ve hücresel prion proteinlerinin regülasyonunda rol oynayabileceği sonucuna varmışlar (115). Bu bulgunun da bulaşıcı spongiform ensefalopatilere terapötik yaklaşımlarda önemli olduğunu belirtmişlerdir. Vince ve ark. HBO'nun serbest radikallere karşı hücresel cevabı arttırarak hücrelerin koruduğu düşüncesinden yola çıkarak invitro stres yaratılan insan monositleri üzerinde IŞP 72 ekspresyonun hiperbarik oksijenle ilişkisini inceleyen bir çalışma yapmışlardır (126). 16 sağlıklı gönüllüye bir saat boyunca 2.8 ATA'da % 100 oksijen uygulanmış, HBO hemen öncesinde, sonrasında ve HBO uygulamasından dört saat sonra alınan örneklerde periferik kan mononükleer hücreleri izole edilip flow-sitometri ile ölçüm yapılmış. Daha sonra ise gruplara ayrılarak, in vitro 40°C ısı şoku uygulanmış veya 37°C'de (%5 O_2) hipoksiye maruz bırakılmış, kontrol grubu ise sadece 37°C'de bekletilmiş. Monositlerde HBO'yu takiben IŞP 72 ekspresyonunda anlamlı bir değişiklik gözlenmemiş. Lenfosit ve nötrofillerde ölçülebilir IŞP 72 saptanmamış. Sadece hipoksik maruziyet sonrası kontrol grubuyla karşılaştırıldığında HBO hemen sonrası ($p=0.006$) ve HBO dört saat sonrası ($p=0.01$) izole edilen monositlerde IŞP 72 ekspresyonunda anlamlı artış olduğu saptanmış. HBO'nun periferik mononükleer kan hücrelerinde IŞP 72 ekspresyonunu arttırmadığı ve daha önceden tanımlanmış koruyucu yararlarının stres yanıtını arttırmasına bağlı olabileceği bildirilmiş.

Yine yakın zamanda Ni ve ark. dekompresyon hastalığı yaratılan deneysel sıçan modeli üzerinde, önceden HBO maruziyetinin dekompresyon hastalığı üzerine yararlı etkilerinin yükselmiş IŞP 70 seviyelerine bağlı olabileceği hipotezinden yola çıkarak bir çalışma yapmışlardır (85). IŞP 70'in HBO maruziyeti sonrası sıçanlarda 18. saatte pik seviyesine ulaştığı bulunmuş. Bundan dolayı HBO uygulanmasından 18 saat sonra dekompresyon hastalığını indüklemek için hava kuru ortamda dalış ve ardından hızlı dekompresyon yapılmış. Öncesinde HBO uygulamanın dekompresyon hastalığında morbiditiye anlamlı olarak (%66,7 vs %36,7) azalttığı gibi oksidasyon ve apoptozis oranlarını da düşürdüğü saptanmış. Sonuçta HBO ile indüklenmiş IŞP 70'in sıçanlardaki deneysel dekompresyon hastalığı üzerine yararlı etkilerinin olduğu ve bunun da antioksidan ve antiapopitotik etkilerinden kaynaklanabileceği öne sürülmüştür. Yine yakın zamanda Ueng ve ark. yapmış olduğu HBO tedavisinin IŞP 70 ekspresyonunu arttırarak eklem kıkırdak hasarında nitrik oksitin indüklediği apopitozisi engellediğini gösteren bir çalışma mevcuttur (126).

Yapılmış olan tüm bu çalışmalar ışığında özellikle iskemik etyolojiye yararı ve iç kulak hücrelerindeki antiapopitotik etkileri öngörülen HBO ile tedavi edilen AİK hastalığında IŞP 70'in koklear hasar için belirleyici ve aynı zamanda prognozu gösteren bir indikatör olabileceğini göstermek amacıyla hastaların birinci HBO seansı öncesi ve yirminci HBO seansı sonrası işitme düzeylerini baz alarak serum anti-IŞP 70 seviyelerini inceledik.

AİK'lı hastalarımızda HBO tedavisi öncesi anti-IŞP 70 düzeylerini AİK olmayan grup ile karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.03$). İşitme kayıplı hastalarda anti-IŞP 70 seviyeleri tedavi öncesinde diğer endikasyonlarla tedaviye alınan gruptaki hastalara göre daha yüksek seviyelerde bulundu. Her iki grupta da tedavi sonrası anti-IŞP 70 seviyelerinde tedavi öncesi düzeylerine göre düşüş saptandı ve iki grupta da bu düşüş yüksek derecede anlamlı bulundu ($p<0.001$). Yine tedavi sonrası anti-IŞP 70 seviyeleri her iki grupta da düşmesine rağmen AİK grubu AİK olmayan grupla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptandı ($p=0.02$). AİK grubunda anti-IŞP 70 seviyeleri tedavi sonrasında da diğer gruba göre yüksekti ve hatta ortalama değer AİK olmayan grubun tedavi öncesi değerinden de yüksekti. Park ve ark. tarafından yapılan çalışmada tedavi öncesi anti-IŞP 70 düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmıştı (91). Yine aynı şekilde Gross ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 63 hastanın 60'ının serumunda anti-IŞP 70 antikorları tespit edilmişti (48). Bizim çalışmamızda da bu iki çalışmaya benzer olarak

tedavi öncesi anti-IŞP 70 düzeylerinde anlamlı yükseklik bulundu. Bu durum kokleanın iyileşebilecek hasarlanmalarında vermiş olduğu tepkiye bağlı olarak hastalığın başlangıcında IŞP 70 seviyelerinin daha da yüksek olmasına bağlı olmuş olabilir.

Her iki grupta HBO tedavisi sonrası anti-IŞP 70 düzeylerinde anlamlı düşüş saptadıktan sonra bu düşüşlerin şiddeti açısından gruplar arasında bir fark olup olmadığını araştırdık. Öncelikle tedavi öncesi ve sonrası değerler arasındaki farkı her hasta için yüzde değişimi olarak hesapladık ve iki grup arası istatistiksel karşılaştırma yaptığımızda anlamlı bir fark tespit etmedik ($p=0.99$). Bu sonuç da bize HBO'nun anti-IŞP 70 düzeyleri üzerine yaratmış olduğu etkinin hastalık bağımsız olduğunu gösterdi.

AİK'lı hastalarını iyileşme görülenler (siegel evre I, II ve III) ve iyileşme görülmeyenler (siegel evre IV) olarak alt gruplara ayırdığımızda; iyileşme görülen hastaların anti-IŞP 70 düzeylerinde istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı bir düşme saptanırken ($p<0.001$), iyileşme görülmeyen hastalarda da anlamlı bir düşme ($p<0.01$) ortaya çıktı. Sonuçta iyileşme olanlarda daha keskin bir düşüş vardı ama her iki alt grupta da (iyileşen - iyileşmeyen) anlamlı farklılık mevcuttu. İyileşme olmayan alt gruptaki olgu sayısının azlığı ($n=4$) anti-IŞP 70 düzeylerini değerlendirmemiz açısından bizi sınırladığını belirtebiliriz.

HBO tedavisi boyunca hiçbir hastada olası yan etki ve komplikasyonlardan hiçbiri görülmedi. Sadece iki hasta tedavilerinin belli dönemlerinde ÜSYE yaşamaları nedeni ile güvenlik açısından tedavilerine iyileşene kadar ara verildi. Olası bir kulak eşitleme veya sinüs dolgunluğu problemlerine bağlı yaşanabilecek barotravma riski de ortadan kaldırılmış oldu. HBO tedavisi güvenli bir şekilde çalışma boyunca tüm hastalara uygulanmış oldu.

VII. SONUÇ

Prognostik faktörler açısından bakıldığında başlangıçtaki odyogram konfigürasyonun yükselen tipte olması, hastalığın oluşması ile tedaviye başlama süresinin kısa olması (özellikle ilk beş gün) ve tinnutusun eşlik etmesinin pozitif prognoz göstergesi olduğu, bununla beraber başvuru anındaki saf ses ortalamasının şiddeti, vertigonun eşlik ediyor olması ve geç tedaviye başlanmasının da negatif prognoz göstergesi olduğu bizim çalışmamızla da bir kez daha gösterilmiş oldu.

AİK hastalarında anti-IŞP 70 düzeylerini tedavi öncesi AİK olmayan gruba göre daha yüksek oranda bulunması iç kulak hastalıklarında proteinin ekspresyonunun arttığını göstermekle beraber daha önceden sadece iç kulağa özgü sanılan IŞP 70 antikorlarının diğer birçok farklı endikasyonlarla da tedaviye alınan hastalarda da ölçülebilecek düzeylerde olması diğer sistemler tarafından da proteinin salgısının arttığını göstermektedir.

HBO tedavisi öncesi AİK grubu ile AİK olmayan grubu serum anti-IŞP 70 düzeyleri açısından karşılaştırdığımızda istatistiksel anlamlılıkta bir fark olduğu ve tedavi sonrası bu anlamlı farkın devam ettiği gözlendi. Bu nedenle hastalığın prognozunu öngörmede biyokimyasal bir serum göstergesi olarak kullanılabilir olduğunu izlemledik. Ama her iki grupta da azalma saptandığı için HBO'nun anti-IŞP 70 düzeylerini düşürücü etkisinin endikasyon bağımsız olduğunu düşünmekteyiz.

HBO'nun AİK tedavisi üzerine olumlu etkisi bir kez daha çalışmamızda net bir şekilde gösterilmiştir. Bu faydanın en fazla iskemiyi düzeltici etkisinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Başlangıçta yüksek olan IŞP 70 seviyelerinin regülasyonuna katkısı ile de antiapopitotik etki göstererek iç kulaktaki hücreler üzerine koruyucu etkisi de olabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda eksikliğini hissettiğimiz konu materyal ve finansal kısıtlıklar nedeniyle başlangıç ve sonuç anti-IŞP 70 seviyelerine bakılmasına rağmen tedavi süreci içinde başka ara değerlerin tespitinin yapılamamasıdır. Prognostik bir markır olarak değerlendirilmesi öngörülen bu parametrenin daha geniş örneklemde daha sık aralıklarla monitörize edildiği kontrollü çalışmaların yapılması uygun olacaktır.

VIII. KAYNAKLAR

1. Aarnisalo AA, Suoranta H, Ylikoski J: Magnetic resonance imaging findings in the auditory pathway of patients with sudden deafness. Otology&Neurotology. 2004;25(3):245-9

2. Alimoglu Y, Inci E, Edizer DT, Ozdilek A, Aslan M. Efficacy comparison of oral steroid, intratympanic steroid, hyperbaric oxygen and oral steroid + hyperbaric oxygen treatments in idio- pathic sudden sensorineural hearing loss cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268:1735-41.

3. Arts HA. Differential diagnosis of sensorineural hearing loss. In: Cummings CW Otolaryngology Head & Neck Surgery. Philadelphia: Mosby-Year Book, Inc. Third Edition. 1998; 4: 2923-8

4. Atay G, et al. Prognostic Factors in Sudden Sensorineural Hearing Loss. Balkan Medical Journal, 2015;32.1.

5. Aufricht C. Heat–shock protein 70: molecular supertool? Pediatr Nephrol 2005; 20: 707–713.

6. Ballesteros F, Tassies D, Reverter JC, Alobid I, Bernal-Sprekelsen M. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: classic cardiovascular and new genetic risk factors. Audiology and Neurotology. 17(6):400–408, 2012

7. Bau ARW, Lavinsky L, Bonorino C, Munari L, Lavinsky-Wolff M. Controlled study of the frequency of anti-HSP 70 with the ELISA and the Western Blot methods in patients with Ménière. International Tinnitus Journal, 2011, 16.2: 146-53.

8. Benett MH, Kertesz T, Perleth M, Yeung P. Hyperbaric oxygen for idiopatic sudden sensorineural hearing loss and tinnitus (Review).The Cochrane Collaboration, The Cochrane Library 2010; Issue 1: 1-32

9. Bercovich B, Stancovski I, Mayer A, Blumenfeld N, Laszlo A, Schwartz AL. Ubiquitin-dependent degradation of certain protein substrates in vitro requires the molecular chaperone Hsc70. Journal of Biological Chemistry, 1997, 272.14: 9002-9010.

10. Bergö GW, Risberg J, Tyssebotn I. (1999): Cardiovascular effects of hyperbaric oxygen with and without addition of carbon dioxide, Eur J Appl Physiol Occup Physiol 1999; 80: 264-75

11. 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.

12. 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.

13. 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.

14. Boot GW. Caisson workers deafness. Ann Otol 1913; 22: 1121.

15. Byl F. 76 cases of presumed sudden hearing loss occurring in 1973: Prognosis and incidence. Laryngoscope 1977; 87: 817-25.

16. Byl FM Jr. Sudden hearing loss: eight years' experience and suggested prognostic table. Laryngoscope 1984; 94: 647–61

17. Cadoni G, Agostino S, Scipione S, Ippolito S, Caselli A, Mar- chese R, et al. Sudden sensorineural hearing loss: our experi- ence in diagnosis, treatment, and outcome. *J Otolaryngol* 2005;34:395-401

18. Cadoni G, Fetoni AR, Agostino S, De Santis A, Manna R, Ottaviani F, Paludetti G: Autoimmunity in sudden sensorineural hearing loss: possible role of anti-endothelial cell auto antibodies. Acta Oto-Laryngologica. 548(1):30-3, 2002

19. Castro TM, Costa LA, Nemezio ME, Fonseca LJ. Bilateral sud- den deafness. *Braz J Otorhinolaryngol* 2011;77:678.

20. Chiang HL, Plant CP,Dice JF. A role for a 70-kilodalton heat shock protein in lysosomal degradation of intracellular proteins. Science, 1989, 246.4928: 382-385.

21. Christians ES, Yan LJ, Benjamin IJ. Heat shock factor 1 and heat shock proteins: Critical partners in protection against acute cell injury. Crit Care Med 2002; 30: 43–50.

22. Churchill-Davidson I, Sanger C, Thomlinson RH. High-pressure oxygen and radiotherapy. Lancet. 1955 May 28;268(6874):1091-5.

23. Cinamon U, Bendet E, Kronenberg J: Steroids, carbogen or placebo for sudden hearing loss: a prospective double-blind study. European Archives of Oto-Rhino- Laryngology. 258(9):477-80, 2001

24. Coelho DH, Thacker LR, Hsu DW. Variability in the manage- ment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryn- gol Head Neck Surg* 2011;145:813-7.

25. Conlin AE, Parnes LS:Treatment of sudden sensorineural hearing loss: I. A systematic review. Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery. 133(6):573-81, 2007

26. Conlin AE, Parnes LS. Treatment of sudden sensorineural hear- ing loss: II. A Meta-analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133:582-6.

27. Conway PK, Harding GK. Wound Healing in the Diabetic Foot. In Bowker HJ, Pfeifer AM (eds). The Diabetic Foot 7th Edition, Philedelphia, Mosby Elsevier 2008: 319-28

28. Coşkuner T, Akbulut S, Berk D, Ünver S. Ani işitme kaybı olgularında steroid, asiklovir ve steroidle birlikte hiperbarik oksijen tedavisi sonuçlarının karsılastırılması. Türk Otolarengoloji Arşivi 2003; 41(1): 11-9

29. Cueva, R. A: Auditory brainstem response versus magnetic resonance imaging for the evaluation of asymmetric sensorineural hearing loss. Laryngoscope, 114(10):1686-1692, 2004

30. Çelik O, Gök U, Yalçın Ş ve ark. Ani işitme kayıplı hastalarımızın retrospektif analizi. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg 1997; 4(1): 39-42.

31. Çimsit M. Basınç odaları. Çimsit M (Editör) Hiperbarik Tıp Teori ve Uygulama. Eflatun Yayınevi, 1. Baskı, Ankara, 2009: 13-22

32. Çimşit M. Diyabetik Ayak İnfeksiyonu Olan Hastada Hiperbarik Oksijen Tedavisi, 9. Ulusal İç Hastalıkları Sempozyumu, Antalya, 5-9 Eylül 2007, Program ve Özet Kitabı :76.

33. Çimşit M. Hiperbarik Oksijenin Kullanım Alanları, Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Dergisi, Hiperbarik Oksijenizasyon Özel Sayısı. 1984; 2 (1):8-15

34. Çimşit M. Hiperbarik Tedavinin Tarihçesi. Çimşit M (Editör). Hiperbarik Tıp 1. Basım. Ankara, Eflatun Yayınevi, 2009: 1-12.

35. Çimşit M. Kronik yaralarda hiperbarik oksijen tedavisi ve diğer yardımcı tedaviler, 2. Ulusal Yara Bakım Kongresi, 29 Kasım-1 Aralık 2007, İstanbul, Özet Kitabı: 12.

36. Duzer S, Alpay HC, Kaman D, Sakallıoğlu O, Yalçın S, Kaygusuz I, Karlıdağ T, Keleş E. Prognostic value of serum anti-heat-shock protein 70 and paraoxonase levels in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg. 2014 Mar-Apr;24(2):83-8

37. Ersoz G, Ocakcıoğlu B, Baştuğ M, Fıçıcılar H, Yavuzer S. Platelet aggregation and release function in hyperbaric oxygenation. Undersea Hyperb Med 1998; 25(4): 229-32

38. Faesecke KP. Arbeit in Überdruck. Die Forschungsarbeiten vun Arthur und Adele Bornstein beim Bau des ersten Hamburger-Elbtunnels 1909-1910. Dissertation Universitat Hamburg (Med. Diss. Hamburg) 1997.

39. Feldmeier JJ. Hyperbaric Oxygen Indications and Results. Feldmeier JJ (editor). The Hyperbaric Oxygen Therapy Committee Report UHMS. Kensington, Maryland 2003: 87-100

40. Fetterman BL, Saunders JE, Luxford WM. Prognosis and treatment of sudden sensorineural hearing loss. Am J Otol 1996; 17: 529-36.

41. Fisch U. Management of sudden deafness. Otolaryngol Head Neck Surg 1983; 91: 3-8

42. Frydman J. Folding of newly translated proteins in vivo: the role of molecular chaperones. Annual review of biochemistry, 2001, 70.1: 603-647.

43. Fu Y, Zhao H, Zhang T, Chi F. Intratympanic dexamethasone as initial therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss: Clinical evaluation and laboratory investigation. *Auris Nasus Larynx* 2011;38:165-71.

44. Fujimura T, Suzuki H, Shiomori T, Udaka T, Mori T. Hyperbaric oxygen and steroid therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2007 Aug;264(8):861-6

45. 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.

46. Goodhill V, Harris I. Sudden hearing loss syndromes. In: Goodhill V, ed. Eat diseases, dizziness, and deafness. Hagerstown MD: Harper & Row 1979; 664-81

47. Grandis JR, Hirsch BE, Wagener MM. Treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Am J Otol 1993; 14: 183-185.

48. Gross M, Eliashar R, Ben-Yaakov A, Ulmansky R, Elidan J. Prevalence and Clinical Significance of Anticardiolipin, Anti-β2-Glycoprotein-1, and Anti-Heat Shock Protein-70 Autoantibodies in Sudden Sensorineural Hearing Loss. Audiology and Neurotology, 2008, 13.4: 231-238.

49. Gussen R. Sudden hearing loss associated with cochlear membrane rupture. Arch OtolaryngoI 1981; 107: 598-600

50. Hammarlund C. Chapter 3, The Physiologic Effects of Hyperbaric Oxygenation. In Kindwall EP and Whelan HT (ed). Hyperbaric Medicine Practice, Best Publishing Company. USA, 2nd Revised Edition, 2002; pp 37-68.

51. Harris JP, Ruckenstein MJ. Ani işitme kaybı, perilenf fistülü ve otoimmün iç kulak hastalıgı. In: Ballenger JJ, Snow JB. Otorinolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi 15.baskı 2000; 1109-12

52. Harris JP, Sharp PA. Inner ear autoantibodies in patients with rapidly progressive sensorineural hearing loss. Laryngoscope 1990; 100: 516-524.

53. Hikita-Watanabe N, et al. Tinnitus as a prognostic factor of sudden deafness. Acta oto-laryngologica, 2010, 130.1: 79-83.

54. Hirose K, Wener MH, Duckert LG. Utility of laboratory testing in autoimmune inner ear disease. Laryngoscope 1999; 109: 1749-1754.

55. Hughes GB, Freedman MA, Haberkamp TJ, Guay ME. Sudden sensorineural hearing loss. Otolaryngol Clin Nort Am 1996; 29(3): 393-405.

56. İnanlı S, Polat S, Tutkun A, Batman Ç, Üneri C, Sehitoğlu MA. Ani işitme kayıplı olgularımızda tedavi ve prognozun retrospektif analizi. Türk Otolarengoloji Arşivi 2002: 40: 196-200

57. Jain KK. Chapter 8, Indications, Contraindications, and Complications of Hyperbaric Oxygen Therapy. In: Jain K.K. (ed): Textbook Of Hyperbaric Medicine, Hogrefe & Huber Publishers. Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, 3th Ed, 1999; pp 73-78.

58. Jain KK. Physical, Physiological, and Biochemical Aspects of Hyperbaric Oxygenation. Jain KK (ed). Textbook Of Hyperbaric Medicine 3th Edition, Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, Hogrefe & Huber Publishers 1999 page: 9-20.

59. JO, Si-Young, et al. Outcomes of Severe to Profound Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. Clinical and experimental otorhinolaryngology, 2015, 8.3: 206-210.

60. Jun HJ, Chang J, Im GJ, Kwon SY, Jung H, Choi J. Analysis of frequency loss as a prognostic factor in idiopathic sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol* 2012;132:590-6.

61. Junod VT. Recherches physiologiques et therapeutiques sur les effects de la compression et de la rarefaction de l'air tant sur le corps que sur les membres isoles, Rev Med Franc Etrang, 1834; 3: 350

62. Kakarlapudi V, Sawyer R, Staecker H: The effect of diabetes on sensorineural hearing loss. Otology & Neurotology. 24(3):382-6, 2003

63. Kanemaru S, Fukushima H, Nakamura H, Tamaki H, Fukuyama Y, Tamura Y. Alpha-Interferon for the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997;254:158-62.

64. Kara E: Ani işitme kaybında intratimpanik ve sistemik steroid tedavisinin karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, Çukurova Üniv. Tıp Fak. Adana 2008

65. KIM, Young Hyo, et al. Benign paroxysmal positional vertigo is not a prognostic factor in sudden sensorineural hearing loss. Otolaryngology--Head and Neck Surgery, 2012, 146.2: 279-282.

66. Kiang JG, Tsokos GC. Heat shock protein 70 kDa: molecular biology, biochemistry, and physiology. Pharmacol Ther 1998; 80: 183-201.

67. Kindwall EP, Whelan H. Hyperbaric Medicine Practice. 2nd ed. Flagstaff, AZ: Best Publishing Company, AZ, USA. 2002: 1- 16.

68. Kindwall EP. Chapter 1, A History of Hyperbaric Medicine. Kindwall EP and Whelan HT (editors): Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition, USA, Best Publishing Company 1999: 1-32.

69. Kindwall EP. The Physics of Diving and Hyperbaric Pressures. Kindwall EP, Whelan HT(editors): Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition, USA, Best Publishing Company 2002; p: 21-36.

70. Koç C: Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş boyun cerrahisi. İkinci baskı, Güneş Kitapevi, Ankara, 2013, s.193-201

71. Koyuncu M. Erişkinlerde sensorinöral işitme kayıpları. In: Çelik O, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi İstanbul: Turgut Yayıncılık 2002; 81-5

72. Kuhn M, Heman-Ackah SE, Shaikh JA, Roehm PC. Sudden sensorineural hearing loss: a review of diagnosis, treatment, and prognosis. *Trends Amplif* 2011;15:91-105.

73. Lamm C, Walliser U, Schumann K, Lamm K: Oxygen partial pressure measurements in the perilymph and scala tympani in normo- and hyperbaric conditions. An animal experiment study. HNO. 36(9):363-6, 1988

74. Linssen O, Schultz-Coulon HJ. Prognostic criteria in sudden deafness. Hno 1997; 45: 22-29

75. Mattox DE, Lyles A. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Am J OtoI 1989; 10: 242-7

76. Mayer MP, Bukau B. Hsp70 chaperones: cellular functions and molecular mechanism. Cellular and molecular life sciences, 2005, 62.6: 670-684.

77. McCabe B. "Autoimmune Sensorineural Hearing Loss." Annals of Otology, 88:585–589, 1979.

78. Moir EW. Tunneling by compressed air. J. Society Arts, 1896 XLIV:567-583.

79. Morimoto RI, Santoro MG. Stress–induc- ible responses and heat shock proteins: new pharmacologic targets for cytopro- tection. Nat Biotechnol 1998; 16: 833–838

80. Moskowitz D, Lee KJ, Smith HW: Steroid use in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Laryngoscope 94(5):664–666, 1984

81. 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.

82. Myers RAM. Hyperbaric Oxygen Therapyi A Committee Report, Undersea and Hyperbaric Medical Society Inc. USA, 1986.

83. Nagura M, Iwasaki S, Wu R, Mizuta K, Umemura K, Hoshino T: Effects of corticosteroid, contrast medium and ATP on focal microcirculatory disorders of the cochlea. European Journal of Pharmacology. 366(1):47–53, 1999

84. Neuman TS, Thom SR. Physiology and Medicine of Hyperbaric Oxygen Therapy. Saunders-Elsevier. Philadelphia, 2008; pp 3-6.

85. Ni XX, Ni M, Fan DF, Sun Q, Kang ZM, Cai ZY. Heat-shock protein 70 is involved in hyperbaric oxygen preconditioning on decompression sickness in rats. Experimental Biology and Medicine, 2013, 238.1: 12-22.

86. Nosrati-Zarenoe R, Arlinger S, Hultcrantz E.. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: results drawn from the Swedish national database. Acta oto-laryngologica 2007; 127: 1168-75

87. Oh JH, Park K, Lee SJ, Shin YR, Choung YH: Bilateral versus unilateral sudden sensorineural hearing loss, Otolaryngology - Head and Neck Surgery. 136(1):87-91, 2007

88. 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.

89. Park KH, Lee CK, Lee JD, Park MK, Lee BD. Combination therapy with systemic steroids, an antiviral agent, anticoagulants, and stellate ganglion block for treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Korean J Audiol* 2012;16:71-4.

90. Park M. Chapter 10, Effects of Hyperbaric Oxygen in Infectious Diseases: Basic Mechanisms. Kindwall EP and Whelan HT (editors). Hyperbaric Medicine Practice 2nd Revised Edition, USA, Best Publishing Company 2002; 205-44

91. 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.

92. Park YN. Update on precursor and early lesions of hepatocellular carcinomas. Arch Pathol Lab Med. 2011 Jun;135(6):704-15.

93. Perlman HB, Fernandez C: Experiments on temporary obstruction on the internal auditory artery. Laryngoscope. 69(6):591–613, 1959

94. Piccirillo JF. Steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss: some questions answered, others remain. *JAMA* 2011;305:2114-5.

95. Plaza G, Durio E, Herráiz C, Rivera T, García-Berrocal JR; Asociación Madrileña de ORL. Consensus on diagnosis and treatment of sudden hearing loss. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2011;62:144-57

96. Pratt WB, Toft DO. Regulation of signaling protein function and trafficking by the hsp90/hsp70-based chaperone machinery. Experimental Biology and Medicine, 2003, 228.2: 111-133.

97. Pravas CHG. Observations relatives aux effects therapeutiques des bains d'air comprime, C R Acad Sci(Paris),1840; II,910.

98. Probst R, Tschopp K, Ludin E. A randomized, double-blind, plaeebo-eontrolled study of dextran/pentoxifylline medication in acute acoustic trauma and sudden hearing loss. Acta Otolaryngol (Stockh) 1992; 112: 435-43

99. Ramirez-Camacho R, Citores MJ, Trinidad A, Verdaguer JM, HSP-70 as a nonspecific early marker in cisplatin ototoxicity. Acta oto-laryngologica, 2007, 127.6: 564-567.

100. Rarey KE, Luttge WG: Presence of type I and type II/I receptors for adrenocorticosteroid hormones in the inner ear. Hearing Research. 41(2):217–221, 1989

101. Rauch SD Clinical management of immune-mediated inner-ear disease. Ann N Y Acad Sci 1997; 830: 203-210.

102. 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.

103. Rauch SD, Zurakowski D, Bloch DB, Bloch KJ. Anti-heat shock protein 70 antibodies in Meniere's disease. Laryngoscope 2000; 110: 1516-1521.

104. Rauch SD: Intratympanic steroids for sensorineural hearing loss. Otolaryngologic Clinics of North America. 37(5):1061-74, 2004

105. Redleaf MI, Bauer CA, Gantz BJ, Hoffman HT, McCabe BF. Diatrizoate and dextran treatment of sudden sensorineural hearing loss. Am J Otol 1995; 16(3): 295-303.

106. Rowson KE, Hinchcliffe R.A: Virological and epidemiological study of patients with acute hearing loss. Lancet. 1(7905):471–3, 1975

107. Saeki N, Kitahara M. Assessment of prognosis in sudden deaf- ness. *Acta Otolaryngol Suppl* 1994;510:56-6.

108. Samuelsson AK, Hydén D, Roberg M, Skogh T. Evaluation of anti-hsp70 antibody screening in sudden deafness. Ear and hearing, 2003, 24.3: 233-235.

109. Sarge KD, Murphy SP, Morimoto RI. Activation of heat shock gene transcrip- tion by Heat Shock Factor 1 involves oli- gomerization, acquisition of DNA–bind- ing activity, and nuclear localization and can occur in the absence of stress. Mol Cell Biol 2009; 13: 1392–1407.

110. Schaffitzel E, et al. Functional dissection of trigger factor and DnaK: interactions with nascent polypeptides and thermally denatured proteins. Biological chemistry, 2001, 382.8: 1235-1243.

111. Schuknecht HF: Pathology of the ear. First de. Lea & Febiger, Philadelphia. pp.524- 29, 1964

112. Shafizadeh N, Kakar S. Diagnosis of well-differentiated hepatocellular lesions: role of immunohistochemistry and other ancillary techniques. Adv Anat Pathol. 2011 Nov;18(6):438-45.

113. Shaia Fl, Sheehy JL. Sudden sensori-neural hearing impairment: a report of 1,220 cases. Laryngoscope 1976; 86: 389-98

114. Sheffield PJ. Tissue oxygen measurements with respect to soft tissue wound healing with normobaric and hyperbaric oxygen. HBO Review, 1985; 1, 18-43

115. Shyu WC, Lin SZ, Saeki K, Kubosaki A, Matsumoto Y, Onodera T. Hyperbaric oxygen enhances the expression of prion protein and heat shock protein 70 in a mouse neuroblastoma cell line. Cellular and molecular neurobiology, 2004, 24.2: 257-268.

116. Siegel LG: The treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Otolaryngologic Clinics of North America. 8(2):467- 73, 1975

117. Silver IA. Physiology of wound healing, Wound healing and wound infection: theory and surgical practice, Hunt TK(ed). Appleton-centory-crofts, New York 1980, pp 11-31

118. Spear SA, Schwartz SR. Intratympanic steroids for sudden sensorineural hearing loss: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;145:534-43.

119. Stokroos RJ, Albers FW, Schrim J: Therapy of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: antiviral treatment of experimental herpes simplex virus infection of the inner ear. Annals of Otology, Rhinology & Laryngology. 108(5):423-8, 1999

120. Suckfüll M. Perspectives on the pathophysiology and treatment of sudden idiopathic sensorineural hearing loss. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:669-75.

121. Tabuchi K, Oikawa K, Uemaetomari I, Tsuji S, Wada T, Hara A. Glucocorticoids and dehydroepiandrosterone sulfate ameliorate ischemia-induced injury of the cochlea. Hearing Research.180(1):51–56, 2003

122. Tebo AE, Jaskowski TD, Keith LL, Litwin CM. Comparison of immune assays for the detection of anti-HSP70 antibodies in patients with idiopathic sensorineural hearing loss. Clinica chimica acta, 2007, 381.2: 140-144.

123. Topuz E, Yigit O, Cinar U, Seven H: Should hyperbaric oxygen be added to treatment in idiopathic sudden sensorineural hearing loss? European Archives of Oto-Rhino- Laryngology. 261(7):393-6, 2004

124. 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.

125. Ueng SW, Yuan LJ, Lin SS, Niu CC, Chan YS, Wang I. Hyperbaric oxygen treatment prevents nitric oxide-induced apoptosis in articular cartilage injury via enhancement of the expression of heat shock protein 70. Journal of Orthopaedic Research, 2013, 31.3: 376-384.

126. Vince RV, Midgley, AW, Laden G, Madden L.A. The effect of hyperbaric oxygen preconditioning on heat shock protein 72 expression following in vitro stress in human monocytes. Cell Stress and Chaperones, 2011, 16.3: 339-343.

127. Westerlaken BO, Stokroos RJ, Dhooge IJ, Wit HP, Albers FW: Treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss with antiviral therapy: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. Annals of Otology, Rhinology & Laryngology. 112(11):993-1000, 2003

128. Wilkins SA Jr, Mattox DE, Lyles A. Evaluation of a "shotgun" regimen for sudden hearing loss. Otolaryngol Head Neck Surg 1987; 97(5): 474-80.

129. Wilson W, Byl F, Laird N: The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery. 106(12):772-6, 1980

130. Wilson WR, Veltri RW, Laird N, Sprinkle PM: Viral and epidemiologic studies of idiopathic sudden hearing loss. Otolaryngology - Head and Neck Surgery. 91(6):653-8, 1983

131. Wilson WR: The relationship of the herpes virus family to sudden hearing loss: a prospective clinical study and literature review. Laryngoscope. 96(8):870–877, 1986

132. Wu CS, Lin HC, Chao PZ. Sudden sensorineural hearing loss: evidence from Taiwan. Audiology & neuro-otology 2006; 11: 151-6

133. Yehudai D, Shoenfeld Y, Toubi E. The autoimmune characteristics of progressive or sudden sensorineural hearing loss. Autoimmunity 2006; 39: 153- 158.

134. Yeom K, Gray J, Nair TS, Arts HA, Telian SA. Antibodies to HSP-70 in normal donors and autoimmune hearing loss patients. The Laryngoscope, 2003, 113.10: 1770-1776.

135. Yoon TH, Paperella MM, Shcachern PA, Alleva M. Histopathology of sudden hearing loss. Laryngoscope 1990; 100(7): 707-15.

136. Young JC, Barral JM, Hartl FU. More than folding: localized functions of cytosolic chaperones. Trends in biochemical sciences, 2003, 28.10: 541-547.

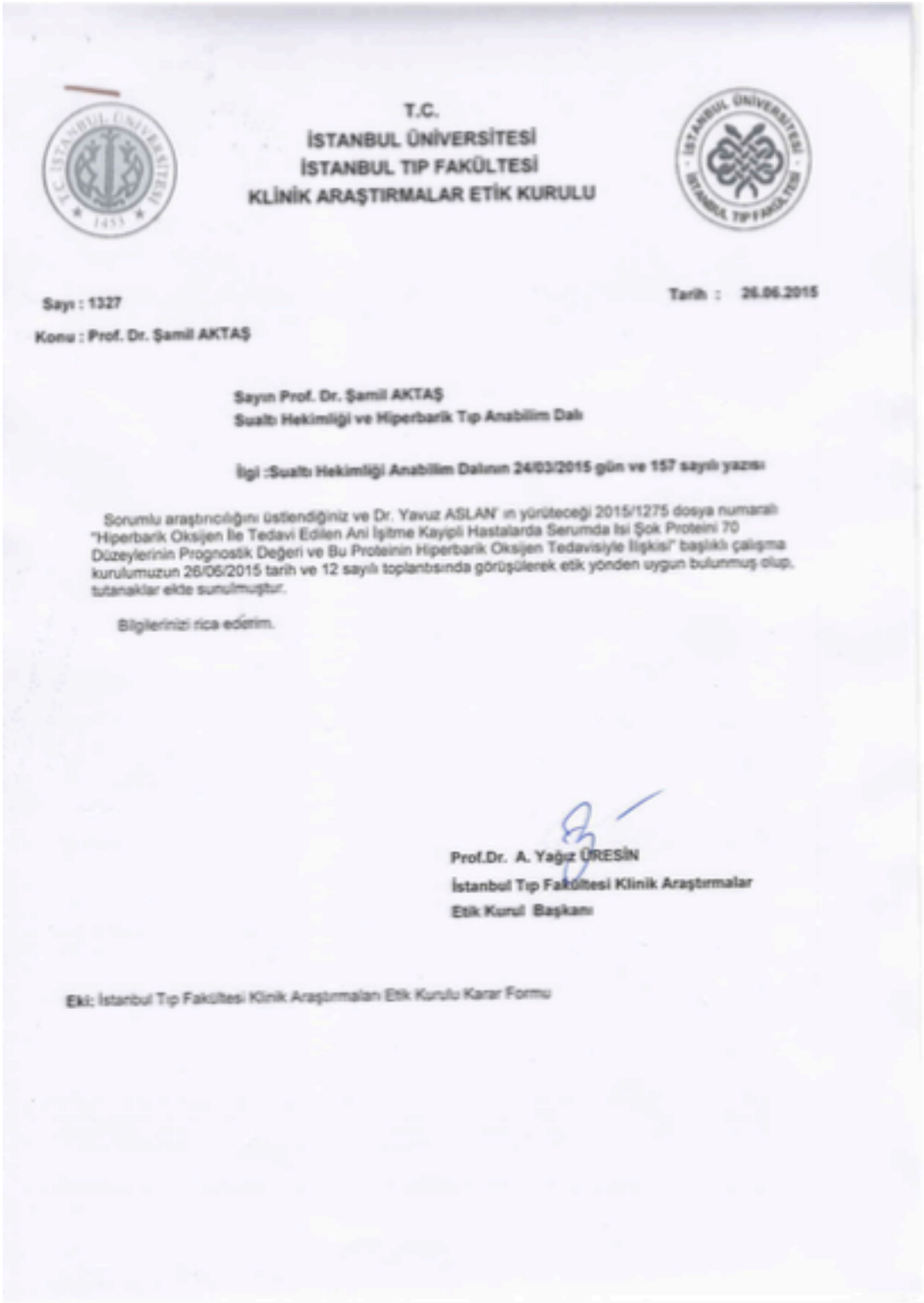
137. Zadeh MH, Storper IS, Spitzer JB. Diagnosis and treatment of sudden-onset sensorineural hearing loss: a study of 51 patients.*Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;128:92-8

IX. ÖZGEÇMİŞ ve İLETİŞİM BİLGİLERİ

1980 yılında İzmit'te doğdum. Gölcük Dumlupınar İlkokulu'ndan 1991, Gölcük Anadolu Lisesi Orta Bölümü'nden 1995 yılında mezun oldum. 1998 yılında İzmir Maltepe Askeri Lisesi'ni bitirip Gülhane Askeri Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimine başladım. 2004 yılında tıp doktoru olarak mezun oldum. 2004-2009 yılları arasında Genelkurmay Başkanlığına bağlı revir ve hastanelerde çeşitli görevlerde çalıştım. 2010-2013 yılları arasında Sarıyer İsmail Akgün Devlet Hastanesi Acil Servisinde çalıştım. 2013 Mart ayından bu yana İstanbul Tıp Fakültesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı'nda tıpta uzmanlık ögrencisi olarak eğitimime devam etmekteyim.

e-mail: mdyavuzaslan@yahoo.com

EK 1



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı : 1327

Tarih : 26.06.2015

Konu : Prof. Dr. Şamil AKTAŞ

Sayın Prof. Dr. Şamil AKTAŞ
Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı

İlgi :Sualtı Hekimliği Anabilim Dalının 24/03/2015 gün ve 157 sayılı yazısı

Sorumlu araştırıcılığını üstlendiğiniz ve Dr. Yavuz ASLAN' ın yürüteceği 2015/1275 dosya numaralı "Hiperbarik Oksijen İle Tedavi Edilen Ani İşitme Kayıplı Hastalarda Serumda Isı Şok Proteini 70 Düzeylerinin Prognostik Değeri ve Bu Proteinin Hiperbarik Oksijen Tedavisiyle İlişkisi" başlıklı çalışma kurulumuzun 26/06/2015 tarih ve 12 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof.Dr. A. Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

EK 2

HİPERBARİK OKSİJEN İLE TEDAVİ EDİLEN ANİ İŞİTME KAYIPLI HASTALARDA SERUMDA ISI ŞOK PROTEİNİ 70 DÜZEYLERİNİN PROGNOSTİK DEĞERİ VE BU PROTEİNİN HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİYLE İLİŞKİSİ

GÖNÜLLÜLERİN BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR (RIZA) FORMU

GİRİŞ VE AMAÇ

Sizden bilimsel bir araştırmaya denek olarak katılmanız istendi. Bu form araştırma hakkında bilgilendirilmeniz ve olası sorularınıza cevap bulabilmeniz için hazırlandı.

Bu çalışma " HİPERBARİK OKSİJEN İLE TEDAVİ EDİLEN ANİ İŞİTME KAYIPLI HASTALARDA SERUMDA ISI ŞOK PROTEİNİ 70 DÜZEYLERİNİN PROGNOSTİK DEĞERİ VE BU PROTEİNİN HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİYLE İLİŞKİSİ" adını almıştır. Araştırma İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp A.D. tarafından bir uzmanlık tez çalışması olarak yürütülmektedir.

Bu çalışmaya katılımınız tamamen kendi isteğinize bağlıdır. Çalışmaya sizinle beraber 70 hastanın alınması planlanmaktadır. Çalışma süresince sizden hiperbarik oksijen tedavisine başladığınız gün ve tedavinin 20. seansı sonrası kolunuzdaki bir toplardamardan kan alınacaktır. Alınan kanlarda İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Merkez Biyokimya Laboratuarında ısı şok protein 70 (HSP70) düzeylerine bakılacaktır. Elde edilen sonuçlarla yapılan hesaplamalarla dokularınızdaki HSP70 düzeylerinin tedavi öncesi ve sonrası değerleri hastalığınızın iyileşme düzeyiyle karşılaştırılıp, Hiperbarik Oksijen Tedavisi ile HSP70 düzeyleri arasındaki ilişki araştırılacaktır.

YÖNTEM

Çalışmaya katılmayı kabul edip tüm sorularınız cevaplandırıldıktan sonra bir değerlendirmeye tabi tutulacaksınız. Bu değerlendirmenin amacı sizin çalışmaya katılma kriterlerine uyup uymadığınızı ve bu çalışmaya katılmaya sağlık açısından bir engelinizin olup olmadığını belirlemektir.

Katılımınız onaylandığında çalışma süresince sizden Hiperbarik Oksijen Tedavisine girmeden önce ve tedavinin 20. seansı sonrası olmak üzere toplam 2 kez 1 tüp (yaklaşık 2 çorba kaşığı) kan alınacaktır.

Sizden ileride ilişki kurmak amacıyla yaş, cinsiyet, boy uzunluğu ve vücut ağırlığına ait bilgiler de istenecek ve bunlar kaydedilecektir.

YAN ETKİ ve RİSK

Bu çalışmaya katılmış olmanızdan dolayı ortaya çıkabilecek risk minimaldir. Kan alımı bu konuda deneyimli kişiler tarafından yapılmaktadır, steril malzemeler kullanılmakta ve iğne uçları kullanım sonrası sizin yanınızda özel bir alette imha edilmektedir, bu yüzden herhangi bir hastalık bulaşması söz konusu değildir

Olası yan etkiler ve riskler;

Kan alımı azda olsa acıya sebep olabilir. Kan alma riskleri arasında acı, huzursuzluk, kan alınan yerde morarma, muhtemel baş dönmesi, bayılma ve olası enfeksiyon yer almaktadır. Herhangi ilgili kanama, basınç uygulanarak tedavi edilecektir; bu bölge geçici olarak morarabilir. Herhangi bir enfeksiyon durumunda tıbbi müdahale gerekecektir.

ÇALIŞMANIN YARARLARI

Kanda ısı şok protein 70 düzeylerinin özellikle ani işitme kayıplı hastalarda arttığı tespit edilmiştir. İç kulaktaki bazı hücrelerin tahrip olmasına sebep vermektedir. Hiperbarik Oksijen Tedavisi hücrelerin tahrip olmasını önleyici bir rol üstlenmektedir. Hastalığınıza bağlı bu protein seviyelerinin kanınızda ne düzeyde olduğu tespit edilirken tedavi sonrası geldiği düzeyle karşılaştırılacak. Böylece ani şitme kaybı ile HSP70 proteini ve Hiperbarik Oksijen Tedavisi arasındaki ilişki tespit edilecektir. Bu mekanizmanın anlaşılmasında da bilime katkınız olacaktır. İleri sürdüğümüz verileri elde etmemiz halinde bunu tüm tıp camiasına duyuracağız.

ÇALIŞMAYA KATILIP KATILMAMA

Bu çalışmaya katılıp katılmamanız tamamen isteğinize bağlıdır. Eğer çalışmaya katılmak istemezseniz size daha önceden planlanmış olan Hiperbarik Oksijen Tedavisinde herhangi bir değişiklik yapılmayacak, yararlanmakta olduğunuz olanaklardan aynı şekilde yararlanmaya devam edeceksiniz. Çalışmaya katılmanız halinde istediğiniz an vazgeçme hakkına sahip olacaksınız. Ayrıca çalışmaya uyumsuz olmanız veya ölçümlerin yan etkisinin görülmesi hallerinde çalışma dışı bırakılabileceksiniz. Hangi nedenden olursa olsun Hiperbarik oksijen tedavisine yedi günden fazla ara vermeniz halinde çalışma dışı bırakılacaksınız.

HASTA HAKLARI

Bu çalışmaya katılmanız halinde kimliğiniz saklı tutulacaktır. Ancak bilimsel amaçlı çalışmalarda kayıtlarınız kullanılacaktır. Çalışma süresince gelişmelerden haberdar olacaksınız. Ayrıca bu bilgilendirme formunun bir kopyası dosyanıza eklenecektir.

Çalışma süresince size bir kod numarası verilecek ve sadece bu çalışmayı yürütenler sizin isminizi bilecektir. Bu çalışmadan sonra yapılacak yayınların hiç birinde isminiz geçmeyecektir. Sadece yayın hazırlanırken kayıtlarınız değerlendirilecektir.

Bu çalışmaya katılmanız halinde istediğiniz an fikrinizi değiştirebilir ve araştırmadan çekilebilirsiniz. Çalışmaya katılmama kararınız hiçbir şekilde çalışmayı yürütenler ve Hiperbarik Oksijen Tedavisini sürdürenler ile ilişkinizi etkilemeyecek, herhangi bir şekilde

cezalandırılmayacak ve önceden planlanmış tedaviniz aynen devam edecektir.

Yürütülen çalışma, içerdiği riskler, çalışmanın yararları konularında daha fazla bilgi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalında Dr. Yavuz Aslan'dan alınabilir.

KATILIM SÖZLEŞMESİ

Sayın Dr. Yavuz Aslan tarafından İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı'nda'da uzmanlık tezi amaçlı tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Yavuz Aslan'ı, aşağıdaki telefon ve adresten arayabileceğimi biliyorum.

Adres: İstanbul Tıp Fakültesi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp AD.

İş tel: 0212 414 22 34

Cep tel: 0532 516 40 19

e-posta: mdyavuzaslan@yahoo.com

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum..

TARİH: ….. / …. / 20…

Gönüllünün Adı İmzası Adresi (Varsa telefon no, faks no.)

Açıklamaları yapan araştırmacının

Adı İmzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı İmzası Görevi