



## KLİNİK ÇALIŞMA

# ANI İŞİTME KAYBI HASTALARINDA İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİNİN TANIDA VE PROGNOZDAKİ YERİ

Dr. Levent RENDA<sup>1</sup>, Dr. Emel ÇADALLI TATAR<sup>1</sup>, Dr. Güleser SAYLAM<sup>1</sup>, Dr. Selçuk EMİNAĞAOĞLU<sup>2</sup>, Dr. Ali ÖZDEK<sup>1</sup>, Dr. Hakan KORKMAZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.KBB Kliniği, Ankara, Türkiye <sup>2</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

### ÖZET

Amaç: Vücutta oluşan birçok iskemi esnasında yükselen kan iskemi modifiye albuminin (İMA) , ani işitme kaybı (AİK) hastalarında kan değerlerinin bakılması ve yüksekliğinin tespiti halinde prognoza olan etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem ve gereçler: 17 ani işitme kaybı olan erişkin hastanın 1. ve 5. gün periferik kan İMA değerleri bakılmış, 25 sağlıklı ve normal odyolojik sonuçlara sahip erişkinlerden oluşan kontrol grubunun İMA değerleri ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca AİK hastalarının sistemik hastalığının olup olmasının İMA değerleri üzerine etkisi incelenmiştir.

Bulgular: Çalışma ve kontrol grubundaki kişilerin 1. ve 5. gün İMA değerlerinin hiçbiri 0.400 absorbans ünitesi (ABSU) üzerinde bulunmamıştır. Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında erken ve geç dönem İMA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Sistemik hastalığı olan ve olmayan AİK hastalarının İMA değerleri arasında ve işitmesi düzelen ve düzelmeyen AİK hastalarının İMA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tartışma ve sonuç: İMA değerlerinde vücutta oluşan iskemilerde yükselme olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. AİK etyolojisinde vasküler bozukluklar ön plana çıkmaktadır. AİK tanısında ve prognozunda yol gösterici, kolay uygulanan, güvenilir ve ucuz bir marker ihtiyacı vardır. Bu çalışmada AİK hastalarında İMA değerleri incelenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmemiştir. İskemik bölgenin kokleada sınırlı olması ve periferik kan İMA değerlerine etkisinin düşük olması neden olarak düşünülmüştür.

*Anahtar Sözcükler: Ani işitme kaybı, iskemi modifiye albumin, tedavi, prognoz, dolaşım bozukluğu, iskemi*

## DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF ISCHEMIA MODIFIED ALBUMIN IN SUDDEN HEARING LOSS PATIENTS

### SUMMARY

Purpose: We aimed to evaluate blood level of ischemia modified albumin(İMA) which, arises during various ischemia status in the body, and to search its effect on prognosis while it was found elevated.

Material-methods: 1st and 5th day İMA blood levels of 17 sudden hearing loss patients and of 25 healthy adults who have normal audiological examination as a control group were recorded and compared with each other. The effect of systemic disease existence on İMA values was also evaluated.

Results: İMA value over 0.400 ABSU in both 1st and 5th day records of research and control groups were not found. There were no statistical significant difference between early and late values of İMA ( $p>0,05$ ). There were no statistically significant difference between the İMA values of the patients who have systemic disease or not, and of the patients who have recovery or not ( $p>0,05$ ).

Discussion and conclusion: It was reported that İMA was elevated in many ischemic condition of the body. Vascular impairments suspected in etiopathogenesis of the sudden hearing loss. A trustworthy, easy applicable and cheap marker is always necessity in diagnosis and monitoring of prognosis of the sudden hearing loss. İMA values were investigated to test it could be a marker or not; but the results were not found statistical meaningful. We think the cause of this result depends on; ischemic region is limited in cochlea and its effect on peripheric blood level of İMA is low.

*Keywords: Sudden hearing loss, ischemia modified albumin, treatment, prognosis, circulation problem, ischemia*

## GİRİŞ

Ani işitme kaybı (AİK) üç gün veya daha kısa sürede birbirini izleyen en az üç frekansta ortalama 30 dB veya daha fazla sensorinöral işitme kaybı (SNİK) gelişmesi olarak tanımlanan otojenik bir acildir.<sup>1</sup> AİK insidansı yıllık 100.000 kişide 5 ile 20 vaka olarak bildirilmiştir.<sup>2</sup> Genellikle tek taraflıdır. Tedavi uygulanmadan kendiliğinden düzelleme oranı (başlangıçtan itibaren ilk 3 hafta içerisinde) %32 ile %65 arasında değişmektedir.<sup>3</sup>

1944 yılında De Kleyn' in 21 vakalık serisinden itibaren<sup>4</sup>, AİK etyolojisi ve tedavisi konusunda günümüze kadar birçok çalışma yapılmakla birlikte kabul edilmiş standart bir tedavi protokolü yoktur.<sup>5</sup> Tedavide oral steroidler halen temel tedavi olmakla birlikte; vazodilatörler, volüm genişleticiler, oral antiviral ajanlar, diüretikler, antikoagulan ilaçlar , hiperbarik oksijen tedavisi ve kombinasyonları kullanılmaktadır.<sup>6</sup>

İletişim kurulacak yazar: Dr. Emel Çadallı Tatar, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2.KBB Kliniği, Ankara, Türkiye, E-mail: ectatar@gmail.com

Gönderilme tarihi: 29 Ocak 2009, revizyonun gönderildiği tarih: 04 Eylül 2009, yayın için kabul edilme tarihi: 07 Eylül 2009

AİK etyolojisinde potansiyel nedenlerin listesi oldukça uzun olsa da; epidemiyolojik, klinik ve histolojik bulgular, genellikle viral enfeksiyonları, otoimmün mekanizmaları ve kokleanın mikrosirkülasyon bozukluklarını işaret



etmektedir.<sup>6,7</sup> İskemik nedenlerin AİK olan bazı hastalarda işitme yollarını etkilemesi, protrombotik risk faktörlerinin ve genlerin AİK ile olan ilişkileri ve kan viskozitesini azaltıcı plazmaferez gibi tedavi yöntemlerinin iyileşmeye etkisi, birçok çalışmada gösterilerek vasküler bozuklukların AİK etyolojisindeki etkisi desteklenmiştir.<sup>7-13</sup>

Doksanlı yılların sonunda akut koroner sendromlu hastaların serumunda bulunan insan serum albumininin, ekzojen kobaltı (Co(II)) bağlamasında azalma olduğu tespit edilmiş ve ardından iskemi modifiye albumin (İMA) olarak bilinen bu metabolik varyant, 'Albümin Kobalt Bağlama' testi ile ölçülebilir hale getirilmiştir.<sup>14,15</sup> Günümüzde iskemi modified albuminin; miyokard iskemisi, iskelet kas iskemisi, mezenterik iskemi, inme ve serebrovasküler kazalar gibi birçok durumda marker olarak önemi gösterilmiştir.<sup>16-22</sup>

Çalışmamızda koklear iskeminin ani işitme kaybı etyolojisinde önemini araştırmak amacıyla hastaların kan iskemi modifiye albumin konsantrasyonlarının erken ve geç dönemde olan değişiklikleri ve hastalığın prognozu ile ilişkisi kontrol grubu ile karşılaştırılarak incelenmiştir.

## HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma, Ankara Dışkapı Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2.Kulak-Burun-Boğaz Kliniği ve Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Biyokimya Anabilim dalı tarafından planlanmış prospektif bir çalışmadır.

Aralık 2005-Aralık 2006 tarihleri arasında, ani işitme kaybı tanısı ile kliniğimize yatırılıp takip edilmiş 17 erişkin hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya ilk 24 saat içerisinde başvuran hastalar alındı. Bilinen iskemik kalp hastalığı, derin ven trombozu öyküsü ve serebrovasküler hastalık öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubu herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, normal odyolojik değerlere sahip, sağlıklı kişiler arasından seçilen 25 kişiden oluşturuldu. Hastaların her birine çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verildi ve aydınlatılmış onam formları imzalatıldı.

Ani işitme kaybı nedeniyle başvuran hastaların ayrıntılı anamnezleri alınarak olası etyolojiler incelendi. Ayrıntılı KBB muayenesi ve fizik muayeneleri yapıldı. Tam odyolojik tetkikleri yapılarak tanı kesinleştirildi. Hastaların pür ton eşik ortalamalarında 500, 1000, 2000 Hz frekansların ortalaması alındı. Hastaların kan sayımı, rutin biyokimya, sedimentasyon, açlık kan şekeri, tiroid fonksiyon testleri, EBV-CMV-VZV immunglobülinleri, hepatit markerları, kanama

zamanı incelendi. AİK tanısı konan hastalar hospitalize edilerek medikal tedaviye alındı. Kliniğimizde uygulanan beş günlük standart tedavi protokolü, prednisolon 1mg/kg (iki günde bir 10 mg azaltılarak), Dextran 40 (5cc/kg, 4-6 saatte yavaş infüzyon), tuzsuz diyet, Nootropil 3x32mg tb uygulandı. Tedavinin 5. gününde kontrol odyogramları yapıldı.

Çalışma hastalarının İMA değerleri tedavinin ilk günü ve beşinci günü brakial venden alınan kandan bakıldı. Antikoagülansız vakutainerlı tüplere alınan kan örneklerinden, oda sıcaklığında 10-15 dakika bekletilerek pıhtılaşması sağlandıktan sonra, 3000 rpm'de 10 dakikalık santrifüjü takiben serum örnekleri elde edildi. Serum örneklerinden 1 mL'lik aligotlama yapıldı ve İMA analizi için -20 derecede saklandı. İMA tayininde albümine kobaltın azalan bağlanma kapasitesi David Bar ve arkadaşları tarafından geliştirilen hızlı ve kolorimetrik tayin metodu ile değerlendirildi[15]. Sonuçlar absorbans ünitesi (ABSU) cinsinden rapor edildi. David Bar ve arkadaşlarının bu çalışmalarda önerdikleri gibi 0.400 ABSU üzerindeki değerlerin düşük kobalt bağlanmasını dolayısıyla da iskemiyi gösterdiği kabul edilirken, 0.400 ABSU altındaki değerler ise iskemi olmadığı şeklinde değerlendirildi.

Tedavi öncesi ve tedavi sonrası İMA değerleri SPSS 11.5 kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı. İstatistiksel yöntem olarak Wilcoxon testi kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışma grubunda ortalama yaş 44,82±12,02 (19-68 yaş) olan 11 (%64) kadın, 6 (%36) erkek toplam 17 hasta vardı (Tablo 1). Kontrol grubu ise; 28-43 yaş arasında 10 (%40) kadın, 15 (%60) erkek olmak üzere 25 sağlıklı erişkinlerden oluşuyordu.

Çalışma grubundaki hastalarımızın 6'sında (%36) hipertansiyon, 5'inde (%29) diabetes mellitus mevcuttu. 8 (%47) hastada işitme kaybına tinnitus eşlik etmekteydi. 2 (%11) hastamızda vertigo şikayeti mevcuttu (Tablo 1).

Çalışma ve kontrol grubundaki olguların 1. ve 5. gün İMA değerlerinin hiçbiri 0.400 ABSU üzerinde değildi. Çalışma grubunun 1. gün İMA değerleri 0,032-0,314 arasında ortalama 0,166±0,85 ve 5. gün İMA değerleri 0,015-0,356 arasında ortalama 0,179±0,97 olarak ölçüldü (Tablo 2). Kontrol grubunun İMA'sı 0.246±0.120 ABSU olarak saptandı. Çalışma hastalarının erken ve geç İMA değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı değildi (p>0.005). Ayrıca çalışma grubunun 1. ve 5. gün İMA değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı (p>0.005).



Diabetes mellitus ve hipertansiyonu bulunan hastaların (n=8 hasta %47) ilk başvuru sırasında ve medikal tedavi sonrasında İMA değerlerinin karşılaştırılmasında anlamlı sonuç bulunmadı ( $p>0.005$ ). Vasküler patolojileri (hipertansiyon, diabetes mellitus) bulunan hasta grubu ile bulunmayan grubun İMA değerleri karşılaştırıldığında anlamlı farka rastlanmadı ( $p>0.005$ ). Toplam 8 hastanın İMA değerlerinde anlamlı olmayan düşme mevcuttu. Bu hastaların 4'ünde vasküler patoloji mevcuttu.

Saf ses odyogramlardaki 20 dB ve üzeri kazançlar düzelme olarak kabul edildi. Vasküler patolojileri bulunan 8 hastamızdan 6'sında (%75) düzelme izlendi. Toplam 10 (%59) hastamızda

odyogramlarda düzelme mevcuttu. Düzelme izlenen hastalar ile tedaviden fayda görmeyen grup arasında İMA değerleri açısından anlamlı fark izlenmedi ( $p>0.005$ ). Bu hastaların 6'sının tedavi sonrası İMA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalma mevcuttu. Tedaviye cevap veren gruptaki hastaların tedavi sonrası İMA değerlerinde azalma; ancak tedaviye cevap vermeyen grubun tedavi sonrası İMA değerlerinde artma dikkati çekmektedir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 1** Çalışma grubundaki hastaların yaş, cinsiyet, sistemik hastalık (hipertansiyon, diabetes mellitus) dağılımı ve tedavi sonrası düzelme gösterilmektedir.

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Vasküler patoloji	Tedavi cevabı
1	43 yaş	K	Hipertansiyon	Var
2	40 yaş	K	Yok	Var
3	55 yaş	K	Hipertansiyon	Yok
4	41 yaş	E	Yok	Yok
5	58 yaş	K	Hipertansiyon, Diabetes mellitus	Var
6	50 yaş	K	Diabetes mellitus	Var
7	45 yaş	K	Hipertansiyon	Var
8	24 yaş	E	Yok	Yok
9	33 yaş	E	Yok	Var
10	43 yaş	E	Yok	Yok
11	51 yaş	E	Yok	Yok
12	68 yaş	K	Hipertansiyon, Diabetes mellitus	Yok
13	44 yaş	E	Yok	Var
14	19 yaş	K	Yok	Var
15	57 yaş	K	Hipertansiyon, Diabetes mellitus	Var
16	45 yaş	K	Diabetes mellitus	Var
17	46 yaş	K	Yok	Yok



**Tablo 2** Hastaların tedavi öncesi ve sonrası İMA değerleri ve vasküler patoloji (hipertansiyon, diabetes mellitus) varlığı ve tedaviye cevap ile ilişkisi gösterilmektedir.

Hasta	Tedavi öncesi İMA değerleri (ABSU)	Tedavi sonrası İMA değerleri (ABSU)	Vasküler patoloji	Tedavi cevabı
1	0.252	0.281	Var	Var
2	0.314	0.356	Yok	Var
3	0.110	0.292	Var	Yok
4	0.057	0.196	Yok	Yok
5	0.248	0.185	Var	Var
6	0.123	0.194	Var	Var
7	0.032	0.015	Var	Var
8	0.166	0.080	Yok	Yok
9	0.217	0.162	Yok	Var
10	0.276	0.119	Yok	Yok
11	0.161	0.160	Yok	Yok
12	0.228	0.248	Var	Yok
13	0.065	0.027	Yok	Var
14	0.178	0.219	Yok	Var
15	0.176	0.126	Var	Var
16	0.179	0.087	Var	Var
17	0.041	0,3	Yok	Yok

## TARTIŞMA

Ani işitme kaybı, etyolojisi ve tedavisinin halen tartışmalı olduğu otolojik bir acildir. Potansiyel etyolojik faktörlerin listesi oldukça uzun olmakla birlikte %88 vaka idyopatik olarak kalmaktadır. İdyopatik AİK nedeni olarak birçok kanıt, viral enfeksiyonları, otoimmün mekanizmaları ve vasküler bozuklukları göstermektedir.<sup>6</sup> Yeterince aydınlanmamış olmakla birlikte, bütün bu etkenlerin sonuç olarak kokleanın mikrosirkülasyonunu bozarak etkili olduğu düşünülmektedir.<sup>11</sup>

İskemik nedenlerin AİK olan bazı hastalarda işitme yollarını etkilediği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Lee ve arkadaşları anterior inferior serebellar arter (AİCA) tıkanıklığı olan hasta serilerinde %92 hastada sensörinöral işitme kaybı

oluşturduğunu ve tanıda ani işitme kaybı şikayetinin önemli bir bulgu olduğunu bildirmişlerdir. Yaptıkları odyolojik incelemeler sonucu AİCA tıkanıklığında gelişen AİK'nın iç kulak iskemisi sonucu koklea disfoksasyonu nedeni ile olduğunu belirtmektedirler.<sup>8</sup> Son ve arkadaşları tek taraflı AİK ve vertigo dışında herhangi bir nörolojik bulgusu olmayan bir hastada AİCA tıkanıklığı tespit ettiklerini bildirmişler ve AİK gelişen vasküler açıdan yüksek riskli hastaların görüntüleme yöntemi ile incelemesini tavsiye etmektedirler.<sup>9</sup> Bunların yanısıra plazmaferez gibi yöntemlerin AİK tedavisinde etkinliği ve protrombotik risk faktörlerinin ve genlerin AİK ile olan ilişkileri yapılan çalışmalarda incelenmiştir. Balletshofer ve arkadaşları, özellikle mikrosirkülasyon bozuklukları için tasarlanan reoferez yönteminin AİK hastalarının tedavisinde tek



başına kullanımının akut yararlı etkilerinin olabileceğini belirtmişlerdir.<sup>11</sup> Finger ve arkadaşları, yaptıkları literatür incelemesi sonucu; fazla plazma viskozitesi nedeniyle AİK riski olan yüksek mikrosirkülasyon bozukluğu profiline sahip hastalarda tercih edilmesi halinde, plazmaferezin umut vaat edici bir tedavi seçeneği olduğunu söylemişlerdir.<sup>12</sup> Capaccio ve arkadaşları, AİK etyolojisinde kalıtsal ve kazanılmış protobotik risk faktörlerini incelemişler; sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında AİK hastalarında MTHFR C677T/A1298C polimorfizmi, protrombin G20210A transizyonu ve platelet GlyIIIaA1/A2 ve V Leiden G1691A mutasyonları açısından anlamlı fark göstermişlerdir. Ayrıca AİK hastalarında anlamlı derecede fibrinojenemi, kolesterolemi, homosistinemi değerleri yüksek, folatemi değerleri düşük olduğunu belirtmişlerdir.<sup>13</sup> Tüm bu araştırmalar bize AİK etyolojisinde vasküler nedenleri işaret etmektedir.

David Bar-Or ve arkadaşları 2000 yılında insan serum albumininin ekzojen kobaltı bağlamasını kalorimetrik olarak ölçen bir test geliştirdiler.<sup>15</sup> Bu testin temeli, insan serum albümini N terminal bölgesinin; hipoksi, asidoz ve serbest radikal oluşumu gibi iskeminin patofizyolojik olayları sonucu bakır, nikel ve kobalt gibi geçiş metalleri için metal bağlama kapasitesinin azalması ve iskemi-modified albumin (İMA) olarak bilinen varyant protein oluşumu prensibine dayanmaktadır. İskemiden 6 saat sonrasında itibaren tespit edilebilmekte ve nekroz öncesi erken bir belirteç olabileceği belirtilmektedir.<sup>15,23,24</sup> David Bar ve arkadaşları 2001 yılında yaptıkları çalışmada, perkütanöz translüminal koroner anjioplasti (PTCA) ile geçici iskemi meydana gelen hastaların kanlarında, CK-MB, myogloblin ve troponin I da belirgin yükselme olmasından önce, İMA konsantrasyonlarının arttığını göstermişlerdir.<sup>25</sup> Sinha ve arkadaşları akut göğüs ağrısı ile acil servise başvuran 208 hastada yaptıkları çalışmada İMA'nın miyokard iskemisi teşhisinde yüksek sensitiviteye sahip olduğunu belirtmişlerdir.<sup>17</sup> Roy ve arkadaşları da tipik göğüs ağrısı olan ancak normal yada tanısız olmayan EKG'ye sahip olan akut koroner sendromlu hastaların tanısında İMA'nın kullanışlı bir biomarker olabileceğini vurgulamışlardır.<sup>18</sup> Sadece tanı esnasında değil ayrıca tipik göğüs ağrısı ile acil servise başvuran hastalarda kısa ve uzun dönem ters sonuçlar açısından İMA'nın bağımsız bir prediktör olabileceği belirtilmiştir.<sup>26</sup>

Miyokard iskemisindeki tüm bu öneminin yanısıra vücudun herhangi bir bölgesinde oluşan iskemide de İMA değerlerinde yükselme olmaktadır. Gündüz ve arkadaşları, superior mezenterik arter

tromboembolisi olan hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında İMA değerlerinde anlamlı yükselme tespit etmişler ve akut mezenterik iskemi teşhisinde yeri olabileceğini belirtmişlerdir.<sup>19</sup> Gündüz ve arkadaşları, yaptıkları diğer bir çalışmada da serebrovasküler hastalıklarda İMA değerlerinin yüksek olduğunu göstermişlerdir.<sup>20</sup> Abbaud ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise İMA değerlerinin akut inmenin erken teşhisinde önemli olabileceği söylenmiştir.

AİK tanısında anamnez ve odyolojik tetkikler dışında tanı aşamasında ve prognozu belirlemek için kullanabileceğimiz; kolay uygulanan, güvenilir ve ucuz bir kan tetkiki gerçekten çok yararlı olurdu. İskemi modified albumin, miyokard iskemisi, iskelet kas iskemisi, mezenterik iskemi, inme gibi birçok hastalıkta incelenmiş bir kan değeridir. Ayrıca hızlı ve kalorimetrik olarak ölçülebilmektedir. Bizde yaptığımız çalışmada AİK hastalarında İMA değerlerini inceledik. AİK hastalarının erken ve geç İMA değerleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Sistemik hastalığı olanlar ile olmayanlar yada iştitede düzelme olanlar ile olmayanlar arasında da anlamlı sonuç elde edilmedi. Yapılan çalışmalarda iskeminin erken döneminde önemli olduğu belirtildiği için ilk 24 saat içinde başvuran hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Zaman içindeki değişimini gözlemlemek amacıyla erken ve geç dönem değerler incelenmiş ancak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Bu sonuçlar bize İMA'nın AİK da bir marker olarak kullanılamayacağını göstermektedir. Bunun nedeni olarak AİK hastalarında iskemik bölgenin kokleada sınırlı olması ve periferik kan İMA değerlerindeki etkisinin düşük oranda olması düşünülmüştür. Ancak daha büyük hasta serisiyle yapılacak bir çalışmayla AİK olan hastalarda kan İMA değerlerinin incelenmesine ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. National Institute on Deafness and Other Communication Disorders (NIDCD). Sudden deafness. Available at: <http://www.nidcd.nih.gov/health/hearing/sudden.asp>. Accessed March 13, 2008.
2. Byl FM Jr. Sudden hearing loss: eight years' experience and suggested prognostic table. *Laryngoscope* 1984;94:647-61.
3. Battaglia A, Burchette R, Cueva R. Combination therapy (Intratympanic Dexamethasone +High-Dose PrednisoneTaper) for the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol&Neurotol* 2008; 29:453-60
4. De Kleyn A. Sudden complete or partial loss of function of the octavus-system in apparently normal person. *Acta Otolaryngol* 1944; 32:407-25





5. 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.
6. O'Malley MR, Haynes DS. Sudden Hearing Loss. Otolaryngol Clin North Am 2008 ;41:633-49
7. Rudack C, Langer C, Stoll W, Rust S, Walter M. Vascular risk factors in sudden hearing loss. Thromb Haemost. 2006 ;95:454-61
8. Lee H, Sohn SI, Jung DK, Cho YW, Lim JG, Yi SD, Lee SR, Sohn CH, Baloh RW. Sudden deafness and anterior inferior cerebellar artery infarction. Stroke 2002 ;33:2807-12.
9. Son EJ, Bang JH, Kang JG. Anterior inferior cerebellar artery infarction presenting with sudden hearing loss and vertigo. Laryngoscope 2007 ;117:556-8.
10. Lee H. Sudden deafness related to posterior circulation infarction in the territory of the nonanterior inferior cerebellar artery: frequency, origin, and vascular topographical pattern. Eur Neurol 2008;59:302-6.
11. Balletshofer BM, Stock J, Rittig K, Lehn-Stefan A, Braun N, Burkart F, Plontke S, Klingel R, Häring HU. Acute effect of rheopheresis on peripheral endothelial dysfunction in patients suffering from sudden hearing loss. Ther Apher Dial 2005 ;9:385-90.
12. Finger RP, Gostian AO. Apheresis for idiopathic sudden hearing loss: reviewing the evidence. J Clin Apher 2006 ;21:241-5.
13. Capaccio P, Ottaviani F, Cuccarini V, Bottero A, Schindler A, Cesana BM, Censuales S, Pignataro L. Genetic and acquired prothrombotic risk factors and sudden hearing loss. Laryngoscope 2007 ;117:547-51.
14. Bar-Or D, Lau E, Rao N, Bampos N, Winkler JV, Curtis CG. Reduction in the cobalt binding capacity of human albumin with myocardial ischemia. Ann Emerg Med 1999;34(4 Suppl):S56 (Abstract).
15. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. J Emerg Med 2000;19:311-5.
16. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, Yang J, Ortega-Lopez AM, Shinoda H, Honda SA, Rios CN, Sugiyama CE, Ha CE. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. Clin Chem 2003;49:581-5.
17. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, Collinson PO, Kaski JC. Role of "Ischemia modified albumin", a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. Emerg Med J 2004;21:29-34.
18. Roy D, Quiles J, Aldama G, Sinha M, Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Gaze D, Collinson P, Carlos Kaski J. Ischemia Modified Albumin for the assessment of patients presenting to the emergency department with acute chest pain but normal or non-diagnostic 12-lead electrocardiograms and negative cardiac troponin T. Int J Cardiol 2004;97:297-301.
19. Gunduz A, Turedi S, Mentese A, Karahan SC, Hos G, Tatli O, Turan I, Ucar U, Russell RM, Topbas M. Ischemia-modified albumin in the diagnosis of acute mesenteric ischemia: a preliminary study. Am J Emerg Med 2008;26:202-5
20. Gunduz A, Turedi S, Mentese A, Altunayoglu V, Turan I, Karahan SC, Topbas M, Aydin M, Eraydin I, Akcan B. Ischemia-modified albumin levels in cerebrovascular accidents. Am J Emerg Med 2008;26:874-8.
21. Abboud H, Labreuche J, Meseguer E, Lavallee PC, Simon O, Olivot JM, Mazighi M, Dehoux M, Benessiano J, Steg PG, Amarenco P. Ischemia-modified albumin in acute stroke. Cerebrovasc Dis 2007;23:216-20.
22. Refaai MA, Wright RW, Parvin CA, Gronowski AM, Scott MG, Eby CS. Ischemia-modified albumin increases after skeletal muscle ischemia during arthroscopic knee surgery. Clin Chim Acta 2006; 366:264-8.
23. Christenson RH, Duh SH, Sanhai WR, Wu AH, Holtman V, Painter P, Branham E, Apple FS, Murakami M, Morris DL. Characteristics of an Albumin Cobalt Binding Test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study. Clin Chem 2001;47:464-70.
24. Bar-Or D, Curtis G, Rao N, Bampos N, Lau E.. Characterization of the Co<sup>2+</sup> and Ni<sup>2+</sup> binding amino-acid residues of the N-terminus of human albumin: an insight into the mechanism of a new assay for myocardial ischemia. Eur J Biochem 2001; 268: 42-47
25. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuyzen K, Haris L, Lau E, Hetzel FW. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin and troponin I. Am Heart J 2001;141: 985-91.
26. Consuegra-Sanchez L, Bouzas-Mosquera A, Sinha MK, Collinson PO, Gaze DC, Kaski JC. Ischemia-modified albumin predicts short-term outcome and 1-year mortality in patients attending the emergency department for acute ischemic chest pain. Heart Vessels 2008;23:174-80.