

Ani İşitme Kaybı Olan Hastalarda Yeni Prognostik Parametreler: Nötrofil/Lenfosit Oranı ve Platelet/Lenfosit Oranı

İmran Aydoğdu*, Güven Yıldırım**, Tolgar Lütfi Kumral**, Ziya Saltürk**, Zeynep Aydoğdu**, Muzaffer İnan**, Yavuz Uyar**

*Bahçelievler Devlet Hastanesi

**Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ÖZ

Amaç: Ani işitme kaybı (AİK) en fazla üç gün içinde aniden gelişen, en az üç frekansı tutan, minimum 30 dB ve üzerindeki sensorinoral işitme kaybıdır. Bu çalışmada, AİK'nin nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve platelet lenfosit oranı (PLO) ile olan ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya AİK tanısı konulan 58 hasta dahil edildi. Hastaların kan değerleri ve işitme sonuçları kaydedildi. Ardından hastalar tedaviye verdikleri yanıtı göre düzelen ve düzelmeyen olarak iki gruba ayrıldı.

Bulgular: Ani işitme kaybı olan hastaların ortalama NLR ve PLR değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). Buna ek olarak, NLR ve PLR düzeyleri düzelen hastalarla karşılaştırıldığında düzelmeyen hastalarda daha yüksekti.

Sonuç: Ani işitme kayıplı hastalarda kolay uygulanabilen ve düşük maliyetli testler ile elde edilen NLO ve PLO değerleri yeni bir belirteç olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: ani işitme kaybı, hemogram, inflamasyon

ABSTRACT

New Prognostic Parameters of Sudden Hearing Loss: Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio

Objective: Sudden hearing loss is a sensorineural hearing loss that develops within three days, leading to a minimum 30 dB hearing loss, involving at least three frequencies. This study aims to investigate the correlations between sudden sensorineural hearing loss with neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR).

Material and Methods: 58 patients diagnosed with sudden sensorineural hearing loss were included in our study. Blood samples and the hearing assessments of the patients were carried out. Then, the patients were divided into 2 groups as "recovered" and "unrecovered" according to their response to the treatment.

Results: The mean NLR and PLR values in patients with sudden sensorineural hearing loss were significantly higher than in the control group ($p<0.001$). In addition, NLR and PLR levels were higher in unrecovered patients compared with recovered patients.

Conclusion: NLR and PLR values may be used as a novel marker that is easily administered in patients with sudden sensorineural hearing loss and obtained with low cost tests.

Keywords: hemogram, inflammation, sudden sensorineural hearing loss

GİRİŞ

Ani işitme kaybı (AİK) üç gün içinde veya daha kısa zamanda aniden gelişen, art arda üç frekansı tutan, 30 dB ve üzerindeki sensorinoral işitme kaybıdır⁽¹⁾. Genellikle 30-60 yaşlar arasında ortaya çıkmakta ve %90

tek taraf tutulmaktadır. Bilateral olgular ender olup, prognoz açısından kötü seyretmektedir. AİK bütün sensorinoral işitme kayıpları (SNİK)'nın %1'ini oluşturur ve insidans 5-20/100000'dir⁽²⁾. Her iki cinste eşit olarak görülür, ırk ve coğrafik dağılım önemli değildir⁽³⁾. Viral, vasküler, otoimmün, tümöral (akustik

Alındığı Tarih: 25.11.2015

Kabul Tarihi: 02.11.2016

Yazışma adresi: Uzm. Dr. İmran Aydoğdu, Bahçelievler Devlet Hastanesi KBB Kliniği, İstanbul

e-posta: imran_aydogdu@hotmail.com

nörinom), perilenf fistülü, akustik travma, travma ve psikojenik kökenli olabilir. Hastaların %88'inde ise diagnostik testler ile etiyolojik tanı belirlenemez ve bu olgular idiyopatik olarak kabul edilir ^(4,5). Kardiyovasküler hastalarda kullanılan prognostik parametre olan nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve plalelet/lenfosit oranı (PLO)'nın ani işitme kayıplı hastalarda yüksek olduğu gösterilmiştir ^(6,7). İnflamasyonun göstergesi olan nötrofili ve trombositli değerlerinin, psikojenik stres göstergesi olan lenfopeni ile sentezi sonucunda bu oranlar elde edilmektedir. Yapılan bazı çalışmalar bu oranların makrovasküler ve mikrovasküler hasarın önemli bir prognostik göstergesi olarak kullanılabilirliğini göstermektedir ⁽⁸⁾. Bu çalışmada, AİK tanısı konarak medikal tedavi uygulanan hastaların odyogram ve hemogram sonuçları incelenerek tedaviyle düzelen ve tedaviye yanıt alınamayan hastaların NLO ve PLO oranlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca elde edilen sonuçlar normal popülasyonla da karşılaştırılarak bu oranların prognoz belirlemedeki önemi değerlendirilecektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB Kliniğinde Ocak 2015-Ekim 2015 tarihleri arasında AİK tanısı konularak takip ve tedavisi yapılan 80 hasta değerlendirildi. Bilinen aktif bir enfektif hastalığı, pnömoni veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı, akut veya kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı olan hastalar, bağ doku hastalığı tanısı konmuş hastalar ve aktif kulak enfeksiyonu mevcut hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca 37,5 üzerinde ateşi olan hastalar, sigara kullanan hastalar, diyabetes mellitus, sistemik hipertansiyon, hiperlipidemi, meniere, kronik otit, otoskleroz tanılı hastalar da çalışmaya alınmadı. İşitme kaybı başladıktan sonra bir hafta içinde kliniğimize başvuran, daha önce steroid tedavisi almamış ve başvuru sırasında işitme testiyle kan örnekleri alınan hastalar çalışmaya dahil edildi. İncelenen 80 dosyadan 58'i çalışmaya dahil edildi. Elde edilen veriler, işitme kaybı sorunu olmayan ve düzenli sağlık kontrolü için hastanemize başvuran 87 sağlıklı gönüllünün sonuçlarıyla karşılaştırıldı. Sağlıklı gönüllülerin yaş ve cinsiyet olarak hasta grubuyla benzer profilde olmasına özen gösterildi. Sağlıklı gönüllülerin hiçbirinde otolojik sorun yoktu ve çalışmaya dahil edilme kriterlerine sahiplerdi. İşitme kaybı yakınlığı

ile başvuran hastalardan ayrıntılı anamnez alınarak hastalara kapsamlı baş-boyun muayenesi yapıldı. İşitme kaybı öncesinde geçirilen enfeksiyon, işitme kaybının başlama zamanı, işitme kaybına vertigo ve tinnitusun eşlik edip etmediği sorgulandı. Ayrıca nörolojik ve vestibüler muayene yapılarak bulgular not edildi. Tüm hastalara tedavi öncesi 250,500,1000, 2000, 4000 ve 8000 Hz frekansların da saf ses ortalaması, timpanogram ve akustik refleks ölçümleri bakıldı. On günlük tedavi boyunca her gün bu tetkikler tekrarlandı.

AİK tanısı alan hastalar serviste yatarak takip edilmiş olup, etiyolojiye yönelik tam kan sayımı, sedimentasyon, lipid profili, tiroid fonksiyon testleri ve viral seroloji tüm hastalarda bakıldı. Kan örnekleri 12 saatlik açlık sonrasında antekübital venden, üst kola hafif venöz staz oluşturularak alındı. Örnekler, kan sayımı için potasyum EDTA'lı tüplere kondu. Hemogloblin, hematokrit, trombosit, beyaz kan hücresi ve tipleri (nötrofil, lenfosit, eozinofil ve monosit) elektriksel empedans yöntemiyle belirlendi. NLO ve PLO hesaplandı. Ayrıca internal akustik kanal ve beyin sapı kaynaklı olası lezyonları ortaya koymak amacıyla hastalar temporal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çektilirdi. Tüm hastalar yatak istirahattı, vitamin kompleksi, steroid (prednol 1 mg/kg) ve rheomacrodex içeren medikal tedavi ile tedavi edildi. Hastalar üç aylık izlem sonundaki işitme test sonuçlarına göre değerlendirildi. Tedavi öncesi ve tedavi sonundaki işitme skorları karşılaştırılarak işitmede elde edilen başarıya göre hastalar 4 grupta sınıflandırıldı (Tablo 1). Siegel ⁽⁹⁾ kriterlerine göre birinci, ikinci ve üçüncü grupta olanlar işitmedeki yüz güldürücü sonuçlar nedeniyle tedavisi başarılı hastalar olarak kabul edildi. Dördüncü gruptaki hastaların ise tedavi başarısı sınırlı olup, işitmesi düzelmeyen hasta grubu olarak nitelendirildi.

İstatistiksel incelemeler SPSS (SPSS for Windows, version 17.0; SPSS Inc., Chicago, IL) programı ile yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak belirlendi. Kontrol grubu ile AİK'lı hasta grubu arasında ve AİK tanısı konup, düzelme gösteren ile düzelme göstermeyen hasta grupları arasında cinsiyet dağılım farklılığı ki-kare testi ile, yaş farklılığı student t testi ile kan sayım parametreleri ise Mann Whitney U testi ile analiz edildi. Yaş ve kan sayım parametreleri (ortalama±

standart sapma) olarak belirtildi. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB Kliniğinde Ocak 2015-Ekim 2015 arasında AİK tanısı konularak tedavi edilen 80 hastanın dosyası incelendi. Dahil edilme kriterini sağlayan 58 hasta çalışmaya dahil edildi. Ayrıca düzenli sağlık kontrolü amaçlı tahlil yaptıran ve herhangi bir patolojisi olmayan 87 sağlıklı gönüllünün hemogram sonuçları da karşılaştırma amacıyla incelendi. AİK tanılı konan hastaların 31'i kadın 27'si erkek olup, yaş ortalaması 44,65 idi. Kontrol grubunda ise 46 kadın 41 erkek olup, yaş ortalaması 46,21 olarak saptandı. AİK'lı hastalar ve kontrol grubunun hemogram sonuçlarının karşılaştırılmasında, AİK'lı hastalarda WBC, nötrofil, platelet, NLO, PLO değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu izlendi (Tablo 2). AİK grubundaki hastalarda tedaviye verdikleri yanıtı göre gruplandırılmış ve tedaviyle düzelen grupla düzelmemeyen grup da karşılaştırılmıştır. Siegel sınıflandırmasına göre 1., 2., ve 3. tip hastalar düzelmiş, tip 4 hastalar ise düzelmemiş olarak kabul edildi. Düzelen grupta 18'i bayan 16'sı erkek toplam 34 hasta olup, yaş ortalaması 43,56'ydı. Düzelmemeyen grupta ise 13 kadın 11 erkek olup, yaş ortalaması 45,78 idi. AİK'lı hastalardan Siegel kriterlerine göre tip 4'teki hastalarda NLO, PLO, WBC ve nötrofil değerlerinin düzelme gösteren gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (Tablo 3). Bu durum NLO ve PLO parametrelerinin prognoz belirleyici olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Tablo 1. AİK'lı hastalarda işitmedeki düzelmeyi gösteren Siegel Kriterleri.

Tip	İşitmedeki düzelme
I Tam düzelme	İşitmedeki düzelmenin boyutuna bakılmaksızın tedavi sonrası işitme düzeyi 25 dB'den iyi olan hastalar
II Belirgin düzelme	15 dB'den fazla işitme kazancı gösteren hastalar ve tedavi sonrası işitme düzeyi 25-45 dB arası kalan hastalar
III Hafif düzelme	15 dB'den fazla işitme kazancı gösteren ve tedavi sonrası işitme düzeyi 45 dB'den düşük kalan hastalar
IV Düzeltme yok	15 dB'den az işitme kazancı olan hastalar

Tablo 2. AİK tanılı hastalar ve kontrol hastalarının hemogram sonuçlarının karşılaştırılması.

Parametre	Hasta Grubu n=58	Kontrol Grubu n=87	p değeri
Yaş	44,65	46,21	$P > 0,05$
Cinsiyet			$P > 0,05$
Kadın:	31	46	
Erkek:	27	41	
Hemoglobin ($10^3/\bar{u}$)	14,37±3,61	14,11±2,01	$P > 0,05$
WBC($10^3/\bar{u}$)	8,61±2,71	6,61±1,40	$P < 0,001$
Nötrofil ($10^3/\bar{u}$)	5,79±2,02	3,87±1,31	$P < 0,001$
Lenfosit ($10^3/\bar{u}$)	2,75±1,17	2,37±0,71	$P > 0,05$
Monosit ($10^3/\bar{u}$)	0,61±0,26	0,60±0,54	$P > 0,05$
Platelet($10^3/\bar{u}$)	260,470±59,61	226,83±47,88	$P < 0,001$
NLO (nötrofil/lenfosit oranı)	3,87±2,91	1,73±0,77	$P < 0,001$
PLO (Platelet/lenfosit oranı)	174,40±95,68	127,55±46,21	$P < 0,001$

Tablo 3. AİK tanılı hastalarda Siegel Kriterlerine göre iyileşme gösteren hastalarla iyileşme göstermeyen hasta grubunun karşılaştırılması.

Parametre	İşitmede düzelme gösteren hastalar n=34	İşitmede düzelme göstermeyen hastalar n=24	p değeri
Yaş	43,56	45,78	$P > 0,05$
Cinsiyet			$P > 0,05$
Kadın:	18	13	
Erkek:	16	11	
Hemoglobin ($10^3/\bar{u}$)	14,26±3,48	14,33±2,99	$P > 0,05$
WBC($10^3/\bar{u}$)	7,91±2,23	9,41±5,08	$P < 0,001$
Nötrofil ($10^3/\bar{u}$)	5,07±1,91	7,71±6,78	$P < 0,001$
Lenfosit ($10^3/\bar{u}$)	2,63±1,41	2,74±1,07	$P > 0,05$
Monosit ($10^3/\bar{u}$)	0,59±0,31	0,61±0,47	$P > 0,05$
Platelet ($10^3/\bar{u}$)	257,661±49,97	261,742±51,76	$P > 0,05$
NLO (nötrofil/lenfosit oranı)	3,21±2,71	4,86±3,27	$P < 0,001$
PLO (Platelet/lenfosit oranı)	148,77±89,60	199,47±111,41	$P < 0,001$

TARTIŞMA

AİK işitme fonksiyonunun tam veya kısmi kaybı ile ortaya çıkan, etyopatogenezi henüz net olarak ortaya konulamamış önemli kulak burun boğaz acil hastalıklarından birisidir. AİK ile ilgili birçok etiyolojik faktör olmasına rağmen, etiyopatogenez tartışmalıdır. Enfeksiyöz, immünolojik, inflamatuvar nedenler ve mikrosirkülasyon yetmezliği öne sürülen en önemli etiyolojik faktörlerdir ⁽¹⁰⁾. En çok kabul gören görüş ise kohlea perfüzyonunun bozulmasıdır ^(11,12). Kokleanın posterior serebral dolaşımdan tek bir terminal dala beslenmesi AİK'daki ani ve hızlı seyri açıklayabilir. Kulak mikrosirkülasyonunda yetmezlik oluşturan herediter protrombotik durumlar ve diyabet, hiper-

tansiyon gibi kardiyovasküler hastalıklar da AİK'a neden olabilir⁽¹³⁾. Bu tür hastalıklar yüksek kan viskozitesi oluşturarak mikrosirkülasyon yetmezliğine neden olurlar. Hiperkoagülasyon yönünden genetik polimorfizm gösteren hastalarda kardiyovasküler trombotik nedenler olmaksızın AİK'nın normal popülasyona göre yüksek olduğu tespit edilmiştir⁽¹⁴⁾. Wilson ve ark.⁽¹⁵⁾ AİK ile diyabetes mellitus birlikteliği üzerinde yaptıkları çalışmada, diyabetli hastalarda yüksek frekanslarda düzelmenin daha az olduğunu görmüşlerdir. Bu çalışmada, AİK'lı hastalarda hipertansiyon ve diyabette anlamlı bir sıklığa rastlanmazken, alkol ve tütün kullanımının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu görülmüştür. Literatürde migren, burger hastalığı veya makroglobulinemi gibi vasküler patolojilere eşlik eden AİK olguları bildirilmiştir⁽¹⁶⁾. Ancak Einer ve ark.⁽¹⁷⁾ yaptığı çalışmada ise, AİK olan hastalar hemostatik sorunlar açısından araştırılmış ve önemli bir bulguya rastlanmamıştır. AİK'lı hastalarda koenzim Q, folat, doymamış yağ asit düzeylerinde kontrol grubuna göre düşüklük saptanmış, ancak trigliserid seviyeleri ve AİK arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamıştır⁽¹⁸⁾.

Bazı çalışmalarda, AİK nedeni olarak kronik enfeksiyon üzerinde durulmaktadır⁽¹⁹⁾. Kronik inflamasyon iskemik hasar oluşturarak mikrovasküler zedelenme ve aterogeneze ortam hazırlar. Son yıllarda NLO ve PLO ateroskleroz ve periferik arter tıkaçıcı hastalıklarında prognoz belirleyici olarak kullanılmaktadır⁽²⁰⁾. Nötrofil, lenfosit ve trombosit enflamasyon sürecinde görev alan önemli kan elemanlarıdır⁽²¹⁾. NLO, nötrofillerin total sayısının lenfositlere bölünmesiyle elde edilen bir orandır. Kardiyak ve non-kardiyak pek çok hastalıkta inflamasyon bulgusu göstergesi olarak NLO kullanılmıştır. NLO sistemik enflamasyonda, bazı jinekolojik ve gastrointestinal kanserlerde, bazı kardiyovasküler hastalıklarda artış göstermektedir⁽²²⁻²⁴⁾. NLO değerinin akut koroner sendromda kısa ve uzun dönem mortalitenin belirlenmesinde yardımcı olabileceği gösterilmiştir. NLO değeri yüksek olan hastalarda mortalitede artmaktadır. PLO'da NLO gibi kronik enflamasyonu gösteren ucuz ve ek maliyet gerektirmeyen enflamatuvar bir belirteçtir. İnflamatuvar sürecin bilinen rolü nedeniyle bu parametreler vasküler hastalıklarda da incelenmektedir. Plateletler ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynarlar. Yapılan çalışmalarda, yüksek platelet sayısı ve yükselmiş PLO değerinin iskemik hastalıklarla birlikte olduğu

gösterilmiştir⁽²⁵⁾. Çeşitli periferik vasküler hastalıklar, koroner arter hastalıkları, bazı jinekolojik ve hepatobiliyer malignitelerde PLO değeri yüksek bulunmuş ve bu durum kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. NLO ve PLO değerleri periferik kanda kolayca bakılabilmekte ve IL-6, IL-8, TNF alpha gibi markerlara göre daha değerli ve maliyet yönünden ucuzdur.

Ulu ve ark.'nın⁽⁶⁾ yaptıkları çalışmada, NLO değeri ani işitme kaybı olan hastalarda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada, NLO değerinin yüksek olduğu hastalarda tedaviye yanıtta azalma görülmüş ve bu durum kötü prognostik faktör olarak belirtilmiştir. Bucak ve ark.⁽²⁶⁾ yaptıkları çalışmada, Bells palsy hastalarında nötrofil ve NLO değerleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Nötrofil ve NLO değeri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar NLO ve PLO oranının AİK hastalarında henüz tanı aşamasında prognoz belirleyici olarak kullanılabilir yeni bir parametre olduğunu göstermektedir. Bu durum klinisyenlere prognoz belirlemede kullanılabilir ucuz, güvenilir ve kolay ulaşılabilir prognostik belirteç kazandırmaktadır. Tam kan sayımı ve lökosit düzeyi ile alt gruplarının analizi her hastaya uygulanabilecek, hızlı, ucuz ve güvenilir bir laboratuvar yöntemidir.

KAYNAKLAR

1. Dallon I, Bruschini L, Nacci A, Bruschini P, Traino C, Rognini F, et al. Transtympanic steroids as a salvage therapy in sudden hearing loss: preliminary results. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2006;68:247-52. <https://doi.org/10.1159/000093093>
2. Booth JB. Sudden and Fluctuant sensorineural hearing loss, In: Kerr AG, Editor. *Scott Browns Otolaryngology*. 6th ed. London: Butterworths-Heinemann 1997;3:1-82.
3. Shikowitz MJ. Sudden sensorineural hearing loss. *Med Clin North Am* 1991;75:1239-50. [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(16\)30384-4](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(16)30384-4)
4. Mattox DE, Simmons FB. Natural history of sudden sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1977;86:463-80. <https://doi.org/10.1177/000348947708600406>
5. Matthew R, O'Malley, MD, David S. Sudden Hearing Loss. *Otolaryngol Clin N Am* 2008; 633-49.
6. Ulu S, Ulu MS, Bucak A, Ahsen A, Yucedag F, and Ayçicek A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a new, quick, and reliable indicator for predicting diagnosis and prognosis of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otology and Neurotology* 2013;34:1400-4.

- <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e31829b57df>
7. Shiny A, Bibin YS, Shanthirani CS, et al. Association of neutrophil-lymphocyte ratio with glucose intolerance: an indicator of systemic inflammation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2014;16:524-30. <https://doi.org/10.1089/dia.2013.0264>
 8. Seo Y, Jeong Jun, Choi J and Moon In. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet - to -lymphocyte ratio: Novel markers for diagnosis and prognosis in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Hindawi Publishing Corporation* 2014;1:532-50.
 9. Siegel LG. The treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngologic Clinics of North America* 1975;8:467-73.
 10. Masuda M, Kanzaki S, Minami S, et al. Correlations of inflammatory biomarkers with the onset and prognosis of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otology & Neurotology* 2012;33:1142-50. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e3182635417>
 11. Son EJ, Bang JH, Kang JG. Anterior inferior cerebellar artery infarction presenting with sudden hearing loss and vertigo. *Laryngoscope* 2007;117:556-8. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e3180303ed0>
 12. Kallinen J, Laurikainen E, Laippala P, Grenman R. Sudden deafness: a comparison of anticoagulant therapy and carbogen inhalation therapy. *An Otol Rhinol Laryngol* 1997;106:22-6. <https://doi.org/10.1177/000348949710600104>
 13. Rudack C, Langer C, Stoll W, Rust S, and Walter M. Vascular risk factors in sudden hearing loss. *Thrombosis and Haemostasis* 2006;95:454-61.
 14. Capaccio P, Cuccarini V, Ottaviani F, Fracchiolla NS, Bossi A, and Pignataro L. Prothrombotic gene mutations in patients with sudden sensorineural hearing loss and cardiovascular thrombotic disease. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology* 2009;118:205-10. <https://doi.org/10.1177/000348940911800308>
 15. Wilson WR. The relationship of the herpesvirus family to sudden hearing loss: a prospective clinical study and literature review. *Laryngoscope* 1986;96:870. <https://doi.org/10.1288/00005537-198608000-00011>
 16. Viirre ES, Baloh RW. Migraine as a cause of sudden hearing loss. *Headache* 1996;36:24. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.1996.3601024.x>
 17. Einer H and Others. Sudden sensorineural hearing loss and hemostatic mechanisms. *Arch Otolaryngol Head Nec Surg* 1994;120:536. <https://doi.org/10.1001/archotol.1994.01880290046008>
 18. Lin RJ1, Krall R, Westerberg BD, Chadha NK, Chau JK. Systematic review and meta-analysis of the risk factors for sudden sensorineural hearing loss in adults. *Laryngoscope* 2012;122:624-35. <https://doi.org/10.1002/lary.22480>
 19. Hiramatsu M, Teranishi M, Uchida Y, et al. Polymorphisms in genes involved in inflammatory pathways in patients with sudden sensorineural hearing loss. *Journal of Neurogenetics* 2012;26:387-96. <https://doi.org/10.3109/01677063.2011.652266>
 20. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, et al. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med* 2012;5:2. <https://doi.org/10.1186/1755-7682-5-2>
 21. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102:5-14.
 22. Bhat T, Teli S, Rijal J, Bhat H, Raza M, Khoueir G, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013;11:55-9. <https://doi.org/10.1586/erc.12.159>
 23. Proctor MJ, McMillan DC, Morrison DS, Fletcher CD, Horgan PG, Clarke SJ. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *Br J Cancer* 2012;107:695-9. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.292>
 24. Wang D, Yang JX, Cao DY, Wan XR, Feng FZ, Huang HF, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as independent predictors of cervical stromal involvement in surgically treated endometrioid adenocarcinoma. *Onco Targets Ther* 2013;6:211-6.
 25. Gary T, Pichler M, Belaj K, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients. *PLoS ONE* 2013;8, Article ID e67688.
 26. Bucak A, Ulu S, Oruc S, Yucedag F, Tekin MS, Karakaya F, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a novel-potential marker for predicting prognosis of Bell palsy. *Laryngoscope* 2014;124:1678-81. <https://doi.org/10.1002/lary.24551>