



ARTIGO ORIGINAL

Investigation of neutrophil-to-lymphocyte ratio and mean platelet volume in sudden hearing loss^{☆,☆☆}

Rauf Oğuzhan Kum^{a,*}, Muge Ozcan^a, Deniz Baklaci^a, Nurcan Yurtsever Kum^a,
Yavuz Fuat Yilmaz^a, Adnan Unal^b, Yonca Avci^a

^a Ankara Numune Education and Research Hospital ENT Clinic, Ancara, Turquia

^b Departamento de Otorrinolaringologia, Hitit University, Çorum, Turquia

Recebido em 18 de junho de 2014; aceito em 8 de outubro de 2014

KEYWORDS

Hearing loss,
sensorineural;
Hearing loss, sudden;
Neutrophils;
Platelet count;
Biological markers;
Lymphocyte count

Abstract

Introduction: Several theories attempt to explain the pathophysiology of sudden hearing loss.
Objective: The objective of this study was to investigate the possible role of inflammation and atherothrombosis in sudden hearing loss patients through the neutrophil-to-lymphocyte ratio and mean platelet volume.
Methods: Study design – retrospective cross-sectional historical cohort. This study was conducted on two groups: one with 59 individuals diagnosed with sudden hearing loss, and other with 59 healthy individuals with the same characteristics of gender and age distribution, neutrophil-to-lymphocyte ratio and mean platelet volume levels were measured in patients diagnosed with sudden hearing loss as well as in the control group, and it was verified whether these results interfered for a better or worse prognosis with treatment of sudden deafness.
Results: Neutrophil-to-lymphocyte ratio levels are much higher in patients diagnosed with sudden hearing loss compared to the control group. Similarly, mean levels of neutrophil-to-lymphocyte ratio are higher in non-recovered versus recovered patients ($p = 0.001$). However, we could not find a correlation with mean platelet volume levels ($p > 0.05$).
Conclusion: Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a quick and reliable indicator regarding diagnosis and prognosis of sudden hearing loss; on the other hand, mean platelet volume may be considered a less important indicator in this aspect.
© 2015 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY- license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.08.009>

* Como citar este artigo: Kum RO, Ozcan M, Baklaci D, Kum NY, Yilmaz YF, Unal A, et al. Investigation of neutrophil-to-lymphocyte ratio and mean platelet volume in sudden hearing loss. Braz J Otorhinolaryngol. 2015;81:636-41.

** Instituição: Hospital Ancara Numune de Educação e Pesquisa, Ancara, Turquia.

* Autor para correspondência.

E-mail: adigerok@yahoo.com.tr (R.O. Kum).

PALAVRAS-CHAVE

Perda auditiva
neurossensorial;
Perda auditiva súbita;
Neutrófilos;
Plaquetas;
Marcadores
biológicos;
Linfócitos

Investigação da relação neutrófilos/linfócitos e volume médio de plaquetas na surdez súbita**Resumo**

Introdução: Várias teorias tentam explicar a fisiopatologia da surdez súbita (SS).

Objetivo: O objetivo deste estudo foi investigar o possível papel da inflamação e da aterosclerose nos pacientes de SS através da relação neutrófilos/linfócitos (RNL) e volume plaquetário médio (VPM).

Método: Forma de estudo – coorte histórica com corte transversal (retrospectivo). Este estudo foi realizado com 59 indivíduos portadores de SS e 59 saudáveis, com as mesmas características em distribuição de gênero e idade. Os níveis de VPM e RNL foram medidos nos pacientes diagnosticados com SS e no grupo controle, verificando-se se tais resultados implicavam em um melhor ou pior prognóstico com o tratamento da surdez súbita.

Resultados: Os níveis da RNL são muito mais altos em pacientes com SS, em comparação com o grupo controle. De forma semelhante, níveis médios da RNL são mais altos nos pacientes não recuperados, em comparação com os recuperados ($p = 0,001$). Essas diferenças entretanto, não foram observadas em relação aos níveis de VPM ($p > 0,05$).

Conclusão: RNL é um indicador rápido e confiável no que diz respeito ao diagnóstico e prognóstico de SS; por outro lado, VPM pode ser um indicador menos importante neste aspecto.

© 2015 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob a licença CC BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.pt>).

Introdução

A surdez súbita (SS) é uma doença caracterizada pela ocorrência de perda de audição acima de 30 dB em três frequências contíguas, num período de tempo inferior a três dias.¹ A incidência de SS varia de 5-20 casos por 100 mil habitantes.^{2,3} Tendo em vista que a fisiopatologia da SS ainda não foi esclarecida, são muitas as teorias que tentam explicar a origem dessa doença, inclusive infecções bacterianas, virais e por protozoários, discrasias sanguíneas, oclusão vascular, transtornos imunológicos, uso de medicamentos ototóxicos e problemas metabólicos.³⁻⁷

A cóclea é muito suscetível a qualquer alteração da corrente sanguínea. Doenças vasculares e alterações plaquetárias podem causar lesões cocleares com possível relação com a SS.⁸

As plaquetas secretam e expressam grande número de substâncias, que são mediadores cruciais da coagulação, inflamação, trombose e aterosclerose.⁹ Na circulação, ocorre variação no tamanho e na atividade funcional das plaquetas. Com frequência, as maiores são mais jovens, mais reativas e produzem mais fatores trombogênicos. O volume plaquetário médio (VPM), que é um indicador da ativação das plaquetas, é também empregado como marcador de aterosclerose,¹⁰ e pode ser importante como instrumento profilático e diagnóstico em casos de trombose e protrombose.

Na prática clínica, a contagem de leucócitos (CLEu) é considerada um útil biomarcador inflamatório. Mesmo nos casos em que CLEu se encontra dentro da faixa de normalidade, subtipos de CLEu, como, por exemplo, a relação neutrófilos/linfócitos (RNL), podem servir como preditores de distúrbios cardiovasculares.^{11,12} A RNL é um marcador laboratorial facilmente mensurável, utilizado na avaliação de inflamação sistêmica, e demonstra superioridade quando comparado com

outras contagens de subtipos de CLEu (p. ex., contagens de neutrófilos, linfócitos e leucócitos totais). Essa superioridade pode se dever à estabilidade da RNL em comparação às outras contagens de subtipos de CLEu, que podem ser afetadas por diversas condições patológicas e fisiológicas. Considerando que esses fatores têm o potencial de alterar as contagens individuais de subtipos de CLEu, a RNL pode permanecer mais estável. Além disso, a RNL pode representar tanto a via inflamatória como a via imune, que coexistem nos pacientes. Ela foi definida como um novo marcador potencial para a determinação de inflamação em transtornos cardíacos e não cardíacos.^{11,13-18}

Recentemente, as relações entre VPM e RNL com SS foram individualmente investigadas.^{15,19-21} Mas, até onde sabemos, este é o primeiro estudo a avaliar o VPM e a RNL em conjunto, comparando um com o outro, no diagnóstico e prognóstico de pacientes com SS. Tendo em vista que a RNL é um indicador de inflamação e que o VPM indica aterosclerose, esse estudo objetivou contribuir para a literatura mediante a investigação do papel da inflamação e da aterosclerose em pacientes com SS, e também ao uso de RNL e VPM, respectivamente.

Método

Nesse estudo transversal, de coorte histórica, foram incluídos pacientes com SS e um grupo controle composto por indivíduos saudáveis. O grupo com SS foi formado por 59 pacientes internados em uma clínica ORL de um hospital terciário de referência, com diagnóstico realizado entre maio de 2010 e dezembro de 2013. Pacientes com história ou achados clínicos de qualquer doença inflamatória, autoimune ou infecciosa aguda ou crônica, hipertensão, perda da audição

condutiva, angina de peito, infarto de miocárdio, diabetes melito, síndrome metabólica, doença pulmonar obstrutiva crônica, amiloidose, insuficiência renal crônica, apneia do sono obstrutiva, fumantes atuais ou pacientes com doença otológica ativa foram excluídos do estudo, da mesma forma que indivíduos que não apresentassem timpanogramas com curvas do tipo A. O grupo controle consistiu de 50 indivíduos saudáveis com as mesmas características em relação a idade e gênero, e que foram atendidos na policlínica ORL para realização de exame audiométrico para candidatura a emprego, sem sintomas ativos e com achados audiológicos normais.

A RNL foi calculada com uma relação simples entre as contagens absolutas de neutrófilos e linfócitos. Utilizamos o contador automático de células sanguíneas Beckman Coulter LH 750 (Beckman Coulter, Califórnia, EUA) para as determinações do hemograma completo (neutrófilos, linfócitos, plaquetas, RNL, VPM e CLeu), com tecnologia *scattergram* de citometria de fluxo por laser. As contagens foram realizadas 2 horas após a coleta de sangue. As amostras de sangue dos pacientes com SS foram obtidas antes da administração de qualquer tipo de tratamento. Todas as amostras foram analisadas em duplicata, e os valores médios foram submetidos à análise estatística.

Os exames audiométricos foram realizados em salas silenciosas com um audiômetro clínico Interacoustics AC40, em conformidade com as normas da *Industrial Acoustics Company*, e todos os testes foram realizados pelo mesmo audiologista. Os dados audiológicos foram relatados de acordo com os métodos recomendados pela Comissão de Audição da *American Academy of Otolaryngology, Head and Neck Surgery*, que endossou um novo padrão mínimo para o relato de resultados audiométricos em estudos clínicos.²² Os exames audiométricos foram realizados no início e em um mês após o início do tratamento. Os pacientes com SS apresentavam pelo menos 30 dB de perda auditiva unilateral em três frequências consecutivas, observada num período de até 72 horas e sem associação com outras doenças conhecidas, inclusive doença de Ménière, doença autoimune, ototoxicidade ou neoplasia.

Todos os pacientes foram tratados com o protocolo padronizado para SS: prednisona 1 mg/kg/dia, com redução progressiva da dose e manutenção por pelo menos duas semanas. O intervalo médio entre os exames de sangue após a ocorrência da SS foi de $1,98 \pm 1,26$ dias (variação, 1-6 dias).

Os pacientes foram classificados da seguinte forma (de acordo com a recuperação observada em um mês, durante o período de seguimento): 1 - Recuperação completa: média dos limiares tonais (MLT) dentro da faixa de 10 dB Nível de Audição (NA) do NA inicial ou 10 dB NA da orelha não afetada; 2 - Recuperação parcial: MLT em dB dentro da faixa de 50% do NA inicial, ou uma melhora de 10 dB ou mais do NA; e 3 - Sem recuperação: menos do que 10 dB NA de melhora em relação ao NA inicial. Em seguida, os pacientes foram divididos em dois grupos, a saber: Com recuperação (Completa + Parcial) e Sem recuperação. Os pacientes também foram divididos em três subgrupos, de acordo com a gravidade da perda auditiva: leve (perda < 40 dB para qualquer frequência), moderada (perda de até 80 dB) e grave (> 80 dB).

Idade, gênero, VPM, RNL e outros dados laboratoriais dos pacientes foram registrados para todos os grupos. As correlações entre VPM e RNL foram avaliadas no grupo com SS e

no grupo controle, e os pacientes do grupo com SS foram comparados de acordo com a recuperação e a gravidade da perda auditiva. Do mesmo modo, no grupo com SS foi determinada a correlação entre VPM e RNL.

Nosso estudo foi aprovado pelo comitê de ética local e realizado de acordo com os princípios éticos descritos pela Declaração de Helsinque. Antes do estudo, todos os participantes assinaram um formulário de consentimento informado.

Em todas as análises, utilizamos o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) para Windows, versão 15.0. As distribuições de dados foram analisadas com o teste de Shapiro-Wilk. Utilizamos o teste *t* para amostras independentes na análise da idade, valores de VPM e contagem de plaquetas. Nos casos de distribuição normal, foi utilizado o teste U de Mann-Whitney para comparação dos grupos (por gênero). As correlações entre os pares de variáveis foram analisadas com o teste de correlação de Pearson. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos.

Resultados

Não foi observada diferença significativa entre idades ou gêneros dos grupos SS e controle. As médias de idade do grupo de estudo e do grupo controle foram $46,10 \pm 11,91$ e $42,84 \pm 11,85$ anos, respectivamente. A relação entre homens/mulheres no grupo com SS foi de 38/21, e de 31/28 no grupo controle (tabela 1).

A tabela 1 registra os dados laboratoriais dos grupos SS e controle. O valor médio de VPM foi de $9,83 \pm 1,50$ fentolitros (fl) no grupo com SS e de $9,98 \pm 0,07$ fl no grupo controle; essa diferença não foi estatisticamente significante

Tabela 1 Comparação intergrupos de idade, gênero, volume médio de plaquetas (VPM), valores da relação neutrófilos/linfócitos (RNL) e contagens de plaquetas dos pacientes e do grupo controle

Variável	Pacientes (n = 59)	Controle (n = 59)	p
	Média ± DP	Média ± DP	
<i>Idade (anos)</i>	$46,10 \pm 11,91$	$42,84 \pm 11,85$	0,140
<i>Gênero</i>			0,193
Mulheres	21 (35,6%)	28 (47,5%)	
Homens	38 (64,4%)	31 (52,5%)	
<i>RNL</i>	$3,24 \pm 2,26$	$1,53 \pm 0,47$	0,001 ^a
<i>VPM (fl)</i>	$9,83 \pm 1,50$	$9,98 \pm 0,07$	0,470
<i>Plaquetas (10³ U)</i>	$249,44 \pm 48,16$	$244,86 \pm 47,25$	0,603
<i>CLeu (10³ U)</i>	$8,39 \pm 2,83$	$6,29 \pm 0,973$	0,001 ^a
<i>Neutrófilos (10³ U)</i>	$5,64 \pm 2,55$	$3,43 \pm 0,71$	0,001 ^a
<i>Linfócitos (10³ U)</i>	$2,06 \pm 0,77$	$2,35 \pm 0,53$	0,029 ^a

CLeu, contagem de leucócitos; DP, desvio padrão.

^a $p < 0,05$.

Tabela 2 Comparação de dados laboratoriais entre pacientes recuperados e não recuperados

Variável	Não recuperados (n = 31)	Recuperados (n = 28)	p
	Média ± DP	Média ± DP	
RNL	4,45 ± 2,63	2,15 ± 1,04	0,001 ^a
VPM (fl)	9,91 ± 1,49	9,75 ± 1,52	0,785
Plaquetas (10 ³ U)	248,50 ± 48,69	250,86 ± 48,47	0,767
CLeu (10 ³ U)	9,20 ± 3,27	7,67 ± 2,16	0,118
Neutrófilos (10 ³ U)	6,76 ± 2,92	4,64 ± 1,65	0,006 ^a
Linfócitos (10 ³ U)	1,80 ± 0,77	2,30 ± 0,70	0,012 ^a

CLeu, contagem de leucócitos; DP, desvio padrão; RNL, relação neutrófilos/linfócitos; VPM, volume plaquetário médio.

^a p < 0,05.

(p = 0,470). O valor médio para RNL foi de 3,24 ± 2,26 no grupo com SS e de 1,53 ± 0,47 no grupo controle, e a diferença foi estatisticamente significativa (p = 0,001) (tabela 1).

A tabela 2 lista os dados laboratoriais do grupo com SS de acordo com a resposta ao tratamento e também os dados dos grupos com e sem recuperação. O valor médio para VPM foi de 9,91 ± 1,49 fl no grupo sem recuperação e 9,75 ± 1,52 fl no grupo com recuperação, e a diferença não foi estatisticamente significativa (p = 0,785). O valor médio para RNL foi de 4,45 ± 2,63 no grupo sem recuperação e de 2,15 ± 1,04 no grupo com recuperação, e a diferença foi estatisticamente significativa (p = 0,001) (tabela 2).

A tabela 3 lista os valores médios para RNL e VPM de acordo com a gravidade da perda auditiva. Não foi observada correlação estatisticamente significativa entre os valores da RNL e a gravidade da perda auditiva (p = 0,015). Os valores médios para RNL no grupo com SS grave foram significativamente mais altos vs. grupo com SS leve (p = 0,004). No entanto, não foi observada correlação entre os valores de VPM e a gravidade da perda auditiva (p = 0,701).

Não houve correlação entre VPM e RNL no grupo com SS (r = 0,190; p = 0,149).

Discussão

A chave para o tratamento bem-sucedido das doenças está na compreensão de sua etiopatogênese. Tendo em vista que a fisiopatologia da SS ainda não foi elucidada, existem teorias conflitantes com relação à sua real causa.^{8,23,24} Há muitas teorias sobre a origem desta doença, incluindo infecções virais, inflamação, transtornos sanguíneos, causas vasculares, transtornos imunes e ruptura da membrana labiríntica.^{12,25,26} Considerando que a cóclea é irrigada principalmente por uma única artéria terminal (a artéria labiríntica), a orelha interna demonstra grande tendência a sofrer alterações circulatórias.²⁷ Em casos vasculares, os problemas podem estar situados na parede do vaso sanguíneo, como é o caso da arterite e dos espasmos, ou podem ter localização intravascular. Uma história de doença vascular ou de alteração plaquetária é o único achado clínico que pode levar o médico a inferir uma causa vascular para a SS. Embora o fator mais frequentemente implicado na etiologia seja a inflamação viral das fibras e gânglios nervosos,²⁸ tal suposição ainda não foi comprovada.

A RNL é um biomarcador facilmente mensurável, que tem correlação com o quadro clínico. É calculada a partir do hemograma, sendo um marcador inflamatório de baixo custo, fácil obtenção e ampla disponibilidade, que pode ajudar na estratificação de risco dos pacientes a diversas doenças.^{1,13,29,30} RNL é tão válida quanto alguns marcadores inflamatórios altamente dispendiosos, como IL-6, IL-1B, IL-8, e TNF- α .³¹ Por outro lado, o VPM pode ser utilizado como marcador para atividade plaquetária intensa, assumindo papel ativo na fisiopatologia da trombose, da coagulação e da aterosclerose.³²

Em estudos recentes, a RNL foi considerada um marcador confiável para o diagnóstico e prognóstico da SS e da paralisia de Bell.^{14,15,33} Ulu et al. relataram que, quando pacientes com SS foram comparados em relação à recuperação, os níveis da RNL foram mais altos em pacientes sem recuperação. Esse achado pode ser explicado pelo processo inflamatório mais intenso nesses pacientes; e esse resultado pode ajudar o profissional médico, em termos de tratamento e prognóstico, diante de pacientes com SS exibindo níveis mais elevados da RNL.¹⁵ Em um estudo precedente de Masuda et al.,

Tabela 3 Análise das médias para RNL e VPM de acordo com a gravidade da perda auditiva como leve (< 40 dB), moderada (até 80 dB) e grave (profunda, > 80 dB)

	1 Leve (n = 24)	2 Moderada (n = 24)	3 Grave (n = 11)	p
	Média ± DP	Média ± DP	Média ± DP	
VPM (fl)	9,83 ± 1,58	9,74 ± 1,56	10,00 ± 1,27	0,701
RNL	2,35 ± 1,14	3,25 ± 2,06	5,15 ± 3,33	0,015 ^a
				1-2 p = 0,117
				2-3 p = 0,092
				1-3 p = 0,004 ^a

DP, desvio padrão; RNL, relação neutrófilos/linfócitos; VPM, volume plaquetário médio.

^a p < 0,05.

a contagem de neutrófilos e os níveis de marcadores inflamatórios foram mais altos em pacientes com SS.³⁴ Mais recentemente, Ozler classificou os pacientes com SS, de acordo com a gravidade da perda auditiva, como leve (perda < 40 dB para qualquer frequência), moderada (perda de até 80 dB) e grave (> 80 dB), tendo constatado que os valores médios para RNL nos pacientes com SS eram significativamente mais altos do que os no grupo controle, e que também os valores da RNL nos pacientes com perda auditiva neurosensorial foram significativamente mais altos do que nos demais grupos.³⁵ Em nosso estudo, os valores da RNL foram significativamente mais altos em pacientes com SS, em comparação com o grupo controle. Do mesmo modo, o valor médio da RNL foi mais alto nos pacientes sem recuperação, em comparação com os beneficiados com a recuperação, e também houve correlação significativa entre os valores da RNL e a gravidade da perda auditiva, indicando presença de inflamação.

As plaquetas desempenham papel ativo na fisiopatologia da trombose, da coagulação, da inflamação e da aterosclerose.^{9,36} Com a ativação, as plaquetas liberam agentes vasoativos e trombogênicos, que são fatores importantes na formação de trombose no vaso. Vários investigadores têm lançado mão de uma série de índices plaquetários, que são medidos por analisadores hematológicos, pois a ativação plaquetária faz com que as plaquetas exibam alterações morfológicas.³⁷ Plaquetas grandes são mais ativas tanto metabólica como enzimaticamente e, além disso, demonstram maior potencial trombótico.³⁸ Valores mais altos de VPM são marcadores válidos de atividade plaquetária mais intensa, e foi constatado que esses marcadores estão associados à aterotrombose. Além disso, o VPM é um dos marcadores da ativação plaquetária mais extensivamente estudados.^{32,39}

Os valores de VPM foram estudados em pacientes com SS, gerando resultados controversos. Nos estudos recentes de Ulu et al. (com 40 pacientes e controles) e Sagit et al. (com 31 pacientes e controles), os valores médios de VPM em pacientes com SS foram de $10,5 \pm 0,9$ e $9,01 \pm 1,24$ fl, respectivamente, tendo sido significativamente mais elevados do que os valores dos grupos controle ($9,6 \pm 0,5$ e $8,21 \pm 0,76$ fl, respectivamente).^{20,21} Em outro estudo realizado por Karli et al. (com 46 pacientes e controles), o valor médio de VPM foi de $8,25 \pm 0,86$ fl em pacientes com SS e de $7,98 \pm 0,87$ fl no grupo controle, resultado este que não foi significativamente diferente, e os autores concluíram que inexistia uma teoria de resposta microvascular na etiologia da SS.¹⁹ Em nosso estudo (com 59 pacientes e controles), o valor médio de VPM foi de $9,83 \pm 1,50$ fl em pacientes com SS e de $9,98 \pm 0,07$ fl no grupo controle; e, da mesma forma, para o grupo sem recuperação o valor médio de VPM foi de $9,91 \pm 1,49$ fl e, para o grupo com recuperação, de $9,75 \pm 1,52$ fl, sem diferença significativa entre os grupos. A ausência de correlação do VPM com qualquer dos parâmetros estudados pode sugerir que a resposta microvascular seja uma teoria suspeita na etiopatogênese da SS.

Em um grande estudo epidemiológico com 326 pacientes realizado por Demirin et al., o valor médio de VPM em adultos turcos normais foi de $8,9 \pm 1,4$ fl, e 95% dos indivíduos tinham VPM entre 7,2 e 11,7 fl.⁴⁰ Se, em nosso estudo, os valores de VPM no grupo controle fossem equivalentes aos obtidos por Demirin et al., nossos resultados seriam considerados significantes.

Conclusão

Os resultados de nosso estudo indicaram que, quando pacientes com SS foram avaliados em relação à recuperação, os níveis da RNL foram mais altos nos pacientes não recuperados. No entanto, não observamos tal correlação entre níveis de VPM e recuperação dos pacientes. Isso pode indicar que a inflamação desempenha maior papel na patogênese da SS, em comparação com a resposta microvascular. Na avaliação da SS, a RNL é um marcador rápido e confiável para a sugestão do diagnóstico e para o prognóstico, enquanto que o VPM pode ser um marcador menos importante. Embora nossa amostra seja maior do que a de estudos precedentes, esse tópico deveria ser investigado em um grupo mais amplo de pacientes. Considerando ser esta uma nova área de pesquisa, é importante que o modelo dos estudos seja prospectivo, multicêntrico e controlado.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Wilson WR, Byl FM, Laird N. The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. A double-blind clinical study. *Arch Otolaryngol.* 1980;106:772-6.
2. Cadoni G, Agostino S, Manna R, De Santis A, Fetoni AR, Vulpiani P, et al. Clinical associations of serum antiendothelial cell antibodies in patients with sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope.* 2003;113:797-801.
3. Chau JK, Lin JR, Atashband S, Irvine RA, Westerberg BD. Systematic review of the evidence for the etiology of adult sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope.* 2010;120:1011-21.
4. Cadoni G, Agostino S, Scipione S, Ippolito S, Caselli A, Marchese R, et al. Sudden sensorineural hearing loss: our experience in diagnosis, treatment, and outcome. *J Otolaryngol.* 2005;34:395-401.
5. Merchant SN, Durand ML, Adams JC. Sudden deafness: is it viral? *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2008;70:52-60 [discussion -2].
6. 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.
7. Vasama JP, Linthicum FH Jr. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: temporal bone histopathologic study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2000;109:527-32.
8. Lazarini PR, Camargo AC. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: etiopathogenic aspects. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006;72:554-61.
9. Coppinger JA, Cagney G, Toomey S, Kislinger T, Belton O, McRedmond JP, et al. Characterization of the proteins released from activated platelets leads to localization of novel platelet proteins in human atherosclerotic lesions. *Blood.* 2004;103:2096-104.
10. Ozkan B, Uysal OK, Duran M, Sahin DY, Elbasan Z, Tekin K, et al. Relationship between mean platelet volume and atherosclerosis in young patients with ST elevation myocardial infarction. *Angiology.* 2013;64:371-4.
11. Rudiger A, Burckhardt OA, Harpes P, Muller SA, Follath F. The relative lymphocyte count on hospital admission is a risk factor for long-term mortality in patients with acute heart failure. *Am J Emerg Med.* 2006;24:451-4.

12. Murai K, Tsuiki T, Shishido K, Hori A. Clinical study of sudden deafness with special reference to onset. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1988;456:15-20.
13. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2008;102:653-7.
14. Ulu S, Bucak A, Ulu MS, Ahsen A, Duran A, Yucedag F, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a new predictive and prognostic factor at the hearing loss of diabetic patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014;271:2681-6.
15. Ulu S, Ulu MS, Bucak A, Ahsen A, Yucedag F, Aycicek A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a new, quick, and reliable indicator for predicting diagnosis and prognosis of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol.* 2013;34:1400-4.
16. Ulu SM, Dogan M, Ahsen A, Altug A, Demir K, Acarturk G, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a quick and reliable predictive marker to diagnose the severity of diabetic retinopathy. *Diabetes Technol Ther.* 2013;15:942-7.
17. Ahsen A, Ulu MS, Yuksel S, Demir K, Uysal M, Erdogan M, et al. As a new inflammatory marker for familial Mediterranean fever: neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Inflammation.* 2013;36:1357-62.
18. Isik T, Ayhan E, Uyarel H, Tanboga IH, Kurt M, Uluganyan M, et al. Association of neutrophil to lymphocyte ratio with presence of isolated coronary artery ectasia. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2013;41:123-30.
19. Karli R, Alacam H, Unal R, Kucuk H, Aksoy A, Ayhan E. Mean platelet volume: is it a predictive parameter in the diagnosis of sudden sensorineural hearing loss? *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;65:350-3.
20. Sagit M, Kavugudurmaz M, Guler S, Somdas MA. Impact of mean platelet volume on the occurrence and severity of sudden sensorineural hearing loss. *J Laryngol Otol.* 2013;127:972-6.
21. Ulu S, Ulu MS, Ahsen A, Yucedag F, Aycicek A, Celik S. Increased levels of mean platelet volume: a possible relationship with idiopathic sudden hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270:2875-8.
22. Gurgel RK, Jackler RK, Dobie RA, Popelka GR. A new standardized format for reporting hearing outcome in clinical trials. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;147:803-7.
23. Fukuda S, Furuta Y, Takasu T, Suzuki S, Inuyama Y, Nagashima K. The significance of herpes viral latency in the spiral ganglia. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1994;514:108-10.
24. Pitkaranta A, Julkunen I. Sudden deafness: lack of evidence for systemic viral infection. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;118:397-9.
25. Cole RR, Jahrsdoerfer RA. Sudden hearing loss: an update. *Am J Otol.* 1988;9:211-5.
26. Yoshida Y, Yamauchi S, Shinkawa A, Horiuchi M, Sakai M. Immunological and virological study of sudden deafness. *Auris Nasus Larynx.* 1996;23:63-8.
27. Mosnier I, Stepanian A, Baron G, Bodenez C, Robier A, Meyer B, et al. Cardiovascular and thromboembolic risk factors in idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a case-control study. *Audiol Neurootol.* 2011;16:55-66.
28. Stokroos RJ, Albers FW, Schirm J. The etiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Experimental herpes simplex virus infection of the inner ear. *Am J Otol.* 1998;19: 447-52.
29. Paramanathan A, Saxena A, Morris DL. A systematic review and meta-analysis on the impact of pre-operative neutrophil lymphocyte ratio on long term outcomes after curative intent resection of solid tumours. *Surg Oncol.* 2014;23:31-9.
30. Szkandera J, Gerger A, Liegl-Atzwanger B, Absenger G, Stotz M, Friesenbichler J, et al. The lymphocyte/monocyte ratio predicts poor clinical outcome and improves the predictive accuracy in patients with soft tissue sarcomas. *Int J Cancer.* 2014;135:362-70.
31. Turkmen K, Guney I, Yerlikaya FH, Tonbul HZ. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and inflammation in end-stage renal disease patients. *Ren Fail.* 2012;34:155-9.
32. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mikhailidis DP, Kitis GD. Mean platelet volume: a link between thrombosis and inflammation? *Curr Pharm Des.* 2011;17:47-58.
33. 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.
34. Masuda M, Kanzaki S, Minami S, Kikuchi J, Kanzaki J, Sato H, et al. Correlations of inflammatory biomarkers with the onset and prognosis of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol.* 2012;33:1142-50.
35. Ozler GS. Increased neutrophil-lymphocyte ratio in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *J Craniofac Surg.* 2014;25:e260-3.
36. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest.* 2005;115:3378-84.
37. Gasparyan AY, Stavropoulos-Kalinoglou A, Mikhailidis DP, Douglas KM, Kitis GD. Platelet function in rheumatoid arthritis: arthritic and cardiovascular implications. *Rheumatol Int.* 2011;31:153-64.
38. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol.* 2002;117:399-404.
39. Greisenegger S, Endler G, Hsieh K, Tentschert S, Mannhalter C, Lalouschek W. Is elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events? *Stroke.* 2004;35:1688-91.
40. Demirin H, Ozhan H, Ucgun T, Celer A, Bulur S, Cil H, et al. Normal range of mean platelet volume in healthy subjects: insight from a large epidemiologic study. *Thromb Res.* 2011;128:358-60.