



ARTIGO ORIGINAL

Parâmetros preditores de mau prognóstico em pacientes com perda auditiva neurossensorial súbita: relação fibrinogênio/albumina vs. relação proteína C-reativa/albumina[☆]

Serkan Cayir ^{a,*}, Serkan Kayabasi ^b e Omer Hizli ^c

^a Aksaray University, Aksaray Education and Research Hospital, Department of ENT, Aksaray, Turquia

^b Aksaray University, Faculty of Medicine, Department of ENT, Aksaray, Turquia

^c Giresun University, Prof Dr. A. Ilhan Ozdemir Education and Research Hospital, Department of ENT, Giresun, Turquia

Recebido em 28 de fevereiro de 2020; aceito em 7 de junho de 2020

PALAVRAS-CHAVE

Perda auditiva neurossensorial súbita;
Fibrinogênio;
Proteína C-reativa;
Albumina

Resumo

Introdução: O prognóstico de perda auditiva neurossensorial súbita pode ser previsto com vários parâmetros da análise laboratorial do sangue.

Objetivo: Identificar e investigar os parâmetros indicadores mais significativos relacionados ao mau prognóstico da perda auditiva neurossensorial súbita.

Método: Foram incluídos 88 pacientes e três grupos foram constituídos: grupo não recuperado, com 14 pacientes; grupo com recuperação, 33 pacientes, e grupo controle com 41 indivíduos. Foram comparadas a relação fibrinogênio/albumina, proteína C-reativa/albumina, relação neutrófilos/linfócitos, relação plaquetas/linfócitos, glóbulos brancos e hemoglobina dos grupos. Em seguida, investigamos os parâmetros indicadores mais significativos relacionados ao prognóstico ruim da perda súbita de audição.

Resultados: A média de hemoglobina, média da relação plaquetas/linfócitos e mediana dos valores de glóbulos brancos não diferiram significativamente entre os três grupos ($p=0,36$, $p=0,86$ e $p=0,79$, respectivamente). Uma diferença significativa da média da relação fibrinogênio/albumina, proteína C-reativa/albumina e neutrófilos/linfócitos foi evidente entre os três grupos ($p < 0,001$, $p=0,003$ e $p=0,002$, respectivamente). Os valores da mediana da relação fibrinogênio/albumina, proteína C-reativa/albumina e relação neutrófilos/linfócitos foram significativamente maiores no grupo sem recuperação, em comparação com os controles ($p < 0,001$, $p=0,003$ e $p=0,005$, respectivamente). As medianas da relação fibrinogênio/albumina, relação proteína C-reativa/albumina e relação neutrófilos/linfócitos foram significativamente maiores no grupo com recuperação, em comparação com os controles ($p < 0,001$, $p=0,013$ e $p=0,005$, respectivamente).

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.06.010>

[☆] Como citar este artigo: Cayir S, Kayabasi S, Hizli O. Predictor parameters for poor prognosis in patients with sudden sensorineural hearing loss: fibrinogen to albumin ratio vs C-reactive protein to albumin ratio. Braz J Otorhinolaryngol. 2021;87:457-61.

* Autor para correspondência.

E-mail: drserkancayir@hotmail.com (S. Cayir).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

Além disso, a mediana da relação fibrinogênio/albumina foi significativamente maior no grupo não recuperado comparado ao grupo com recuperação ($p=0,017$). No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa da mediana da relação proteína-C reativa/albumina e relação neutrófilos/linfócitos entre os grupos sem recuperação e com recuperação ($p=0,15$). *Conclusão:* Níveis elevados de relação fibrinogênio/albumina podem ser preditores de mau prognóstico em pacientes com perda auditiva neurossensorial súbita.

© 2020 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

A perda auditiva neurossensorial súbita (PANSS) é descrita como uma deficiência auditiva súbita que ocorre como um aumento de pelo menos 30 dB nos limiares auditivos em três frequências de condução óssea em um período de 3 dias¹. A incidência anual de PANSS é relatada como de 5-20/100.000 indivíduos e estima-se que a recorrência geralmente ocorra em 30% a 40% desses pacientes.² Uma grande variedade de causas de PANSS já foi relatada, inclusive infecções bacterianas ou virais, distúrbios circulatórios microvasculares, condições metabólicas, ruptura da membrana labiríntica, eventos neoplásicos e distúrbios autoimunes. Cada um desses fatores etiológicos foi sugerido baseado em vários achados laboratoriais e autópsias, mas nenhum foi capaz de esclarecer completamente a patogênese da PANSS. Portanto, o principal fator etiológico da PANSS ainda é motivo de debate.

A inflamação crônica desempenha um papel essencial em estudos recentes centralizados no mecanismo de formação de PANSS. A inflamação crônica aumenta o risco de isquemia ao causar aterogênese e lesão microvascular.³ O suprimento de sangue da cóclea é fornecido basicamente por uma única artéria terminal, a artéria labiríntica. Além disso, as células cocleares apresentam alto consumo de oxigênio e são altamente suscetíveis à hipóxia. Portanto, as células do saco endolinfático na cóclea apresentam propensão a ser afetadas pelas alterações da microcirculação. Assim, fatores como inflamação crônica que podem causar distúrbios da microcirculação na orelha interna podem estar intimamente relacionados à fisiopatologia da PANSS.⁴

O fibrinogênio plasmático, um reagente de fase aguda, é a proteína de coagulação mais importante que aumenta em situações inflamatórias.⁵ Os níveis séricos de albumina, uma proteína de fase aguda negativa, tendem a cair nos casos de inflamação aguda, mas são reduzidos principalmente na presença de desnutrição e nos processos inflamatórios crônicos. Vários estudos demonstraram que a relação fibrinogênio-albumina (RFA) é um marcador preditivo da gravidade de vários tipos de doenças.^{6,7} Em estudos recentes, a relação neutrófilos/linfócitos (RNL), a relação plaquetas-linfócitos (RPL) e a relação proteína C-reativa (PCR)/albumina (RCA), que demonstram inflamação crônica, foram relacionadas ao prognóstico da doença em pacientes com PANSS. Que seja de nosso conhecimento, nenhum deles investigou a relação entre RFA e PANSS.

O objetivo deste estudo transversal e retrospectivo foi esclarecer a relação entre a RFA e o prognóstico ruim em pacientes com PANSS.^{8,9} Além disso, investigamos a associação de PANSS com muitos parâmetros de exames de sangue como RFA, RCA, RNL, RPL, glóbulos brancos (WBC) e hemoglobina. Além disso, investigamos o parâmetro preditor mais significativo de prognóstico ruim na PANSS.

Método

Participantes e desenho do estudo

Este estudo transversal e retrospectivo foi conduzido em conformidade com a declaração de Helsinque. A aprovação do comitê de ética local foi obtida na Aksaray University (2019/10-06). Após a busca nos prontuários médicos, identificamos os pacientes com PANSS. Foram excluídos os pacientes com histórico de cirurgia otológica, doença nutricional e/ou inflamatória que pudesse alterar o nível dos parâmetros sanguíneos, outra doença otológica que pudesse afetar a audição e os pacientes admitidos cinco dias ou mais após o início da PANSS.

Os grupos de estudo foram compostos por pacientes com PANSS e o grupo controle por indivíduos saudáveis. Em todos os pacientes com PANSS, foi aplicado um tratamento com corticosteroide (prednisona a uma dose inicial de 1 mg/kg/dia) com uma redução gradual da dose, mantida por pelo menos 2 semanas. Os pacientes foram categorizados de acordo com os critérios de Siegel¹⁰ e 2 grupos foram constituídos: o grupo com recuperação (Tipos 1, 2, 3) e o grupo não recuperado (Tipo 4). Durante o tratamento, os níveis auditivos dos pacientes foram acompanhados através de avaliações audiométricas feitas no primeiro dia do tratamento e 3 meses após o tratamento (AC40, Interacoustic, Dinamarca).

Avaliação laboratorial

Exames laboratoriais de sangue de todos os pacientes foram feitos no primeiro dia de internação, antes de iniciar qualquer tratamento. O hemograma completo foi feito em equipamento automatizado (Mindray BC-6000, Shenzhen, China). Os níveis de albumina sérica foram avaliados com kits comerciais de fotometria automática (Abbott C8000i, Abbott Park, IL). Os níveis séricos de PCR foram detectados pelo método nefelométrico (AU5800 System; Beckman Coulter Inc, Brea, CA) e os níveis séricos de fibrinogênio foram

detectados pelo método Clauss, com um analisador BCS (Multifibren U; Siemens Healthcare, Erlangen, Alemanha). Registramos retrospectivamente os níveis pré-tratamento de fibrinogênio, PCR, WBC, hemoglobina, neutrófilos, linfócitos, plaquetas e albumina dos pacientes e calculamos os valores de RFA, RCA, RNL e RPL dos grupos.

Primeiramente, foram feitas as comparações de RFA, RCA, RNL, RPL, WBC e hemoglobina entre os grupos. Em seguida, o parâmetro indicador mais significativo de mau prognóstico (não recuperação) em pacientes com PANSS foi investigado estatisticamente.

Análise estatística

Os resultados foram apresentados como mediana (mín-máx) para dados com distribuição anormal, enquanto média + desvio-padrão foram usados para dados com distribuição normal. Os dados foram investigados com o teste de Kolmogorov-Smirnov para determinar o padrão de distribuição. Os dados de hemoglobina e RPL apresentaram distribuição normal ($p > 0,05$). Portanto, as comparações de média da hemoglobina e RPL foram feitas pelo teste de análise de variância (Anova) unidirecional. Os dados de RFA, RCA, RNL, e WBC não apresentaram distribuição normal ($p < 0,05$) e, portanto, o teste de Kruskal-Wallis foi usado para a comparação das medianas de RFA, RCA, RNL e WBC dos grupos. O teste *post hoc* usado para comparações avançadas dos valores das medianas de RFA, RCA e RNL foi o teste U de Mann-Whitney. Para detectar o parâmetro mais significativo relacionado ao mau prognóstico da PANSS e determinar o valor de corte, foi usado o teste de análise da curva ROC (Receiver Operator Characteristics). Todas as análises estatísticas foram feitas com o software SPSS 23.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL). Um valor de $p < 0,05$ foi considerado com significância estatística. Além disso, para testes de comparação *post hoc*, o teste de correção de Bonferroni (três grupos = combinação tripla) foi aplicado e um valor de $p < 0,017$ ($0,05/3$) foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Foram incluídos no estudo 47 pacientes com PANSS e 41 controles. O grupo não recuperado foi composto por 14 pacientes (6 homens/8 mulheres com média de 43 ± 10 anos), o grupo recuperado foi composto por 33 pacientes (18 homens/15 mulheres, com média de 42 ± 9 anos) e o grupo controle foi composto por 41 indivíduos (19 homens/22 mulheres, com média de 43 ± 9 anos). Os grupos

Tabela 1 Valores médios de Hgb e RPL dos grupos

	Hgb (g/dL)	RPL
Grupo controle	13,96 ± 0,27	142,6 ± 31,5
Grupo com recuperação	14,12 ± 0,65	138,5 ± 31,4
Grupo sem recuperação	14,03 ± 0,49	141,5 ± 34,7
p-valor	0,36	0,86

Hgb, Hemoglobina; RPL, Relação Plaquetas/Linfócitos.

foram pareados por idade e sexo ($p = 0,8$, $p = 0,69$). Nossa taxa de recuperação foi de 70,2%.

Os valores médios de hemoglobina e RPL dos grupos são mostrados na [tabela 1](#). O teste Anova unidirecional mostrou que a média da hemoglobina e RPL não foi significativamente diferente entre os grupos ($p = 0,36$ e $p = 0,86$, respectivamente).

Os valores medianos de RFA, RCA, RNL e WBC dos grupos são mostrados na [tabela 2](#). De acordo com a análise de Kruskal-Wallis, a mediana do valor de WBC não foi significativamente diferente entre os grupos ($p = 0,79$). Entretanto, uma diferença estatisticamente significativa do valor da mediana de RFA, RCA e RNL foi evidente entre os três grupos ($p < 0,001$, $p = 0,003$ e $p = 0,002$, respectivamente).

Comparações avançadas revelaram que os valores das medianas de RFA, RCA e RNL foram significativamente maiores no grupo não recuperado, em comparação com o grupo controle ($p < 0,001$, $p = 0,003$ e $p = 0,005$, respectivamente). Além disso, os valores médios de RFA, RCA e RNL foram significativamente maiores no grupo recuperado, em comparação com o grupo controle ($p < 0,001$, $p = 0,013$ e $p = 0,005$, respectivamente). Além disso, a mediana do valor de RFA foi significativamente maior no grupo não recuperado em comparação com o grupo que apresentou recuperação ($p = 0,017$). Entretanto, não houve diferença estatisticamente significativa nos valores das medianas da RCA e da RNL entre os grupos com recuperação e sem recuperação ($p = 0,15$).

A [figura 1](#) mostra o gráfico da análise da curva ROC para PANSS não recuperada. A área sob a curva ROC de RFA (0,837 [IC95%: 0,75-0,93, $p < 0,001$]) foi maior em comparação com a RCA (0,708 [IC95%: 0,56-0,86, $p = 0,014$]) e a RNL (0,700 [IC95%: 0,54-0,86, $p = 0,014$]). O valor de corte de RFA que indicou um prognóstico ruim em PANSS foi identificado como 76,08 (sensibilidade: 79% e especificidade: 80%).

Tabela 2 Valores das medianas de RFA, RCA, RNL e WBC dos grupos

	RFA	RCA	RNL	WBC (K/ μ L)
Controle	51,56 (34,12 – 138,6)	0,5 (0,21 – 1,51)	1,77 (1,3 – 3,1)	8,14 (6,02 – 9,64)
Grupo com recuperação	69,96 (43,03 – 134,84)	0,73 (0,19 – 1,64)	2 (1,63 – 3,5)	8,56 (7,13 – 9,24)
Grupo sem recuperação	85,22 (64,65 – 139,02)	0,89 (0,25 – 2,19)	2,61 (1,5 – 3,3)	8,28 (7,14 – 9,31)
p-valor	<0,001	0,003	0,02	0,79

RFA, relação fibrinogênio/albumina; RCA, relação proteína C-reativa/albumina; RNL, relação neutrófilos/linfócitos; WBC, glóbulos brancos.

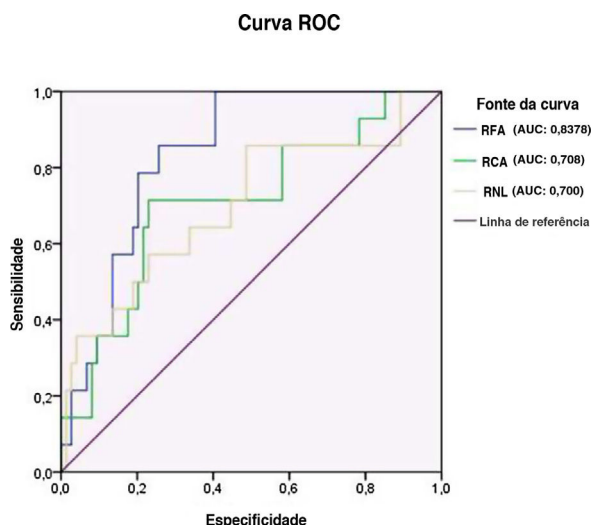


Figura 1 Gráfico de análise da curva ROC de PANSS sem recuperação.

Discussão

Níveis aumentados de marcadores inflamatórios como RFA podem ter uma implicação clínica, estão relacionados à gravidade e ao prognóstico da PANSS. Neste estudo, os níveis de RFA dos pacientes com PANSS não recuperadas foram significativamente maiores em comparação com os pacientes-controle. Nossos resultados sugerem que a RFA pode ser o parâmetro preditor de PANSS não recuperados.

A PANSS, frequentemente descrita como surdez súbita, ocorre como uma perda auditiva rápida inexplicável e geralmente ocorre em uma orelha, de uma vez só ou em alguns dias. É considerada uma emergência médica na prática da otorrinolaringologia. Existem várias modalidades de tratamento usadas para a recuperação da PANSS e várias abordagens foram propostas, como esteroides, antivirais, vasodilatadores, dietas com pouco sal e diuréticos. Entretanto, a taxa de recuperação espontânea sem tratamento foi relatada como de 30% a 60% e a melhoria é geralmente observada nas primeiras duas semanas.¹¹ Embora o método mais eficaz de tratamento da PANSS tenha sido a terapia sistêmica com esteroides devido ao seu efeito anti-inflamatório, estudos anteriores relataram que aproximadamente 30% a 40% dos pacientes não respondem à terapia oral ou intravenosa.¹¹ Obtivemos uma taxa de recuperação de 70,2% em nossos pacientes, consistente com a literatura vigente.

A etiopatogenia da PANSS não é totalmente clara; é frequentemente descrita como idiopática e sua causa exata ainda não está totalmente determinada. Muitas hipóteses tentaram explicar a causa da PANSS anteriormente; inflamação, infecção viral e hipóxia foram as mais destacadas.¹² Os fatores prognósticos da PANSS são investigados há muito tempo e vários parâmetros, como o nível de deficiência auditiva, a presença de vertigem, o tipo de audiograma, o *status* da orelha contralateral e o tempo de início do tratamento foram considerados como relacionados a um mau prognóstico da PANSS.¹³

Em estudos recentes, o valor prognóstico de vários parâmetros hematológicos como RCA, RNL, RPL e RDW (amplitude de distribuição dos glóbulos vermelhos) nos

pacientes com PANSS foi investigado e a relação entre esses marcadores e o prognóstico da PANSS foi determinada.^{8,9} Consistentemente com esses estudos, observamos que a RNL e a RCA eram significativamente maiores no grupo recuperado do que no grupo controle. Entretanto, WBC, hemoglobina e RPL não foram significativamente diferentes entre os grupos. O recente relato de Ocal et al.,⁸ mostrou que a RCA estava aumentada nos pacientes com PANSS em comparação aos controles, mas não estava associada à resposta ao tratamento. A RCA pode demonstrar a base inflamatória da PANSS, mas a implicação clínica da RCA teria aparecido se tivesse sido maior em pacientes não recuperados em comparação aos pacientes com recuperação. Ao contrário desse relato,⁸ nosso estudo comparou os níveis de RFA dos pacientes com e sem recuperação com o grupo controle. Os níveis de RFA foram significativamente maiores nos pacientes não recuperados, comparados aos pacientes que apresentaram recuperação e aos controles. Além disso, a RFA apresentou uma área sob a curva significativamente maior em nossa análise da curva ROC. Portanto, embora a RCA tenha sido associado à PANSS, a RFA pode ser um parâmetro preditivo mais significativo associado ao prognóstico ruim na PANSS.

O fibrinogênio, uma glicoproteína plasmática sintetizada hepaticamente, é o fator de coagulação mais abundante encontrado no corpo humano.¹⁴ Os níveis de fibrinogênio geralmente aumentam como reagente de fase aguda em distúrbios cardiogênicos avançados e altos níveis de fibrinogênio foram relatados em pacientes que necessitaram de suporte circulatório mecânico.¹⁵ Níveis elevados de fibrinogênio estão relacionados a um alto nível de formação de fibrina, conteúdo de trombos de fibrina, estabilidade da rede de fibrina e agregação de plaquetas.¹⁶ As proteínas da fase aguda (PFA) são definidas como proteínas que aumentam ou diminuem em pelo menos 25% durante os estados inflamatórios, são chamadas de PFA positivas ou negativas, respectivamente. Algumas citocinas, como TNF- α , IL-1 β , IL-6 e interferon- γ , suprimem a síntese de albumina; consequentemente, os níveis séricos de albumina diminuem na inflamação e, portanto, a albumina é uma PFA negativa.¹⁷ Uma RFA elevada foi definida como um marcador de inflamação e gravidade da doença em pacientes com infarto do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, insuficiência venosa crônica, oclusão isquêmica da veia da retina e em pacientes com vários distúrbios inflamatórios.^{7,18,19} No entanto, que seja de nosso conhecimento, os níveis de RFA e o valor prognóstico de RFA em pacientes com PANSS não tinham sido ainda investigados. Em nosso estudo, os valores de RFA foram significativamente maiores em pacientes com PANSS em comparação ao grupo controle, indicaram a presença de inflamação. Além disso, os valores de RFA foram significativamente mais altos no grupo sem recuperação em comparação ao grupo com recuperação e o grupo controle. Assim, níveis aumentados de RFA podem ajudar os profissionais médicos como um indicador conveniente e confiável para prever o prognóstico da PANSS. Além disso, o valor de corte de RFA mau prognóstico da PANSS foi identificado como 76,08, com sensibilidade de 79% e especificidade de 80% em nosso teste da curva ROC. Portanto, pacientes com PANSS com um valor de RFA superior a 76,08 podem ser considerados candidatos à não recuperação. Os resultados do nosso estudo revelaram que

os níveis de RCA e RNL estavam aumentados em pacientes com PANSS, bem como a RFA. No entanto, a RCA e a RNL não foram significativamente relacionadas à recuperação. Além disso, valores elevados da RCA e RNL também podem ser um indicador de mau prognóstico em pacientes com PANSS, mas a RFA apresentou uma área sob a curva ROC maior. Esses resultados sugerem que níveis elevados de RFA em pacientes com PANSS podem ser mais valiosos do que outros parâmetros para prever o prognóstico.

Que seja de nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que investiga o valor preditivo da RFA em pacientes com PANSS e fornece um valor de corte que indica um prognóstico ruim. Considerando os fundamentos inflamatórios e microcirculatórios do mecanismo causal da PANSS, a avaliação dos valores de RFA antes do início do tratamento pode ser lógica, para prever mau prognóstico e informar os pacientes. Entretanto, o estudo tem certas limitações, como o tamanho da amostra relativamente pequeno e os dados foram compilados retrospectivamente. Assim, são necessários estudos prospectivos multicêntricos adicionais para confirmar nossos resultados.

Conclusão

O aumento dos valores da RFA em pacientes com PANSS pode ser considerado como um dos novos parâmetros potenciais para prever o prognóstico. O valor de corte de RFA para um mau prognóstico em PANSS foi de 76,08, com sensibilidade de 79% e especificidade de 80%. Portanto, pacientes com PANSS com valor de RFA superior a 76,08 podem ser considerados como relacionados a prognóstico ruim.

Aprovação ética

Todos os procedimentos feitos neste estudo estavam de acordo com os padrões éticos do Comitê de Ética local da *Aksaray University* (Número do IRB: 2019/10-06).

Financiamento

Os autores declararam que este estudo não recebeu apoio financeiro.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Archer SM, Rosenfeld RM, Schwartz SR, Barrs DM, et al. Clinical practice guideline: sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;146:S1-35.
2. Ohashi T, Nishino H, Arai Y, Nishimoto Y, Kakutani T, Koizuka I. Electrocochleographic findings in recurrent idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol*. 2012;132:1022-7.
3. Anrather J, Iadecola C. Inflammation and Stroke: An Overview. *Neurotherapeutics*. 2016;13:661-70.
4. 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.
5. Mahendra JV, Kumar SD, Anuradha TS, Talikoti P, Nagaraj RS, Vishali V. Plasma Fibrinogen in Type 2 Diabetic Patients with Metabolic Syndrome and its Relation with Ischemic Heart Disease (IHD) and Retinopathy. *J Clin Diagn Res*. 2015;9: Bc18-21.
6. Karahan O, Yavuz C, Kankilic N, Demirtas S, Tezcan O, Caliskan A, et al. Simple blood tests as predictive markers of disease severity and clinical condition in patients with venous insufficiency. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016;27:684-90.
7. Xiao L, Jia Y, Wang X, Huang H. The impact of preoperative fibrinogen-albumin ratio on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Clin Chim Acta*. 2019;493:8-13.
8. Ocal R, Akin Ocal FC, Gulluev M, Alatas N. Is the C-reactive protein/albumin ratio a prognostic and predictive factor in sudden hearing loss? *Braz J Otorhinolaryngol*. 2020;86:180-4.
9. Cao Z, Li Z, Xiang H, Huang S, Gao J, Zhan X, et al. Prognostic role of haematological indices in sudden sensorineural hearing loss: Review and meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2018;483:104-11.
10. Siegel L. The treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am*. 1975;8:467.
11. Rauch SD. Intratympanic steroids for sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am*. 2004;37:1061-74.
12. Hiramatsu M, Teranishi M, Uchida Y, Nishio N, Suzuki H, Kato K, et al. Polymorphisms in genes involved in inflammatory pathways in patients with sudden sensorineural hearing loss. *J Neurogenet*. 2012;26:387-96.
13. Schreiber BE, Agrup C, Haskard DO, Luxon LM. Sudden sensorineural hearing loss. *Lancet*. 2010;375:1203-11.
14. Levy JH, Goodnough LT. How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding. *Blood*. 2015;125:1387-93.
15. Yu X, Larsen B, Rutledge J, West L, Ross DB, Rebeyka IM, et al. The profile of the systemic inflammatory response in children undergoing ventricular assist device support. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012;15:426-31.
16. Machlus KR, Cardenas JC, Church FC, Wolberg AS. Causal relationship between hyperfibrinogenemia, thrombosis, and resistance to thrombolysis in mice. *Blood*. 2011;117:4953-63.
17. Moshage H, Janssen J, Franssen J, Hafkenscheid J, Yap S. Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation. *J Clin Invest*. 1987;79:1635-41.
18. Guclu H, Ozal SA, Pelitli Gurlu V, Ozgun GS, Ozgun E. Increased Fibrinogen to Albumin Ratio in Ischemic Retinal Vein Occlusions. *Eur J Ophthalmol*. 2017;27:735-9.
19. Yang WM, Zhang WH, Ying HQ, Xu YM, Zhang J, Min QH, et al. Two new inflammatory markers associated with disease activity score-28 in patients with rheumatoid arthritis: Albumin to fibrinogen ratio and C-reactive protein to albumin ratio. *Int Immunopharmacol*. 2018;62:293-8.