

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

**ANİ İŞİTME KAYBI TEDAVİSİNDE KULLANILAN
STEROİDLERİN İNTRATİMPANİK VE SİSTEMİK
UYGULAMALARININ ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Gülce ERMUTLU

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

ANKARA
2014

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

**ANİ İŞİTME KAYBI TEDAVİSİNDE KULLANILAN
STEROİDLERİN İNTRATİMPANİK VE SİSTEMİK
UYGULAMALARININ ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Gülce ERMUTLU

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Nilda SÜSLÜ

ANKARA
2014

TEŞEKKÜR

Başta alıŐmamn gerçekleŐmesindeki eŐsiz desteği ve özverisi için değerli tez hocam Doç. Dr. Nilda Söslü'ye, tezin ortaya çıkmasında hakkı ödenemeyecek katkıları olan ve bilimsel kiŐiliĐiyle beni yönlendiren hocam Prof. Dr. Sarp Saraç'a, çalışmanın yürütölmesinde koŐsulsuz yardımlarından dolayı Uzm. Ody. Fatma Esen Aydınlı'ya ve Kulak-Burun-Boğaz Anabilim Dalı ve Odyoloji Ünitesindeki tüm değerli öğretim üyelerine ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma içtenlikle teŐekkürlerimi sunarım. Ayrıca, tüm öğretim hayatımda olduğu gibi bu çalıŐmamda da bana her aşamada destek olan sevgili babam Ahmet Arif TarakçioĐlu'na, çalışmanın ortaya çıkmasındaki sonsuz desteği ve katkıları için sevgili eŐim Cenk Ermutlu'ya ve sevgili anneme sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Ermütlu G., Ani İşitme Kaybı Tedavisinde Kullanılan Steroidlerin İntratimpanik Ve Sistemik Uygulamalarının Etkinliklerinin Karşılaştırılması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Ana Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2014. En az 3 ardışık frekansta, 30 desibel ve üzerinde olan ve 72 saat içerisinde gerçekleşen sensörinöral karakterde işitme kaybı olarak tanımlanan ani işitme kaybı bir kulak-burun-boğaz acilidir. Etyopatogenezinde otoimmünite, vasküler sebepler ve viral faktörlerin rol aldığı düşünülmektedir. Kortikosteroid kullanımı bilinen en etkin tedavi yöntemidir. Steroidlerin veriliş yolu değişebilmektedir; geçmişte sıklıkla sistemik yollar tercih edilmekteyken, günümüzde düşük yan etki potansiyeli ve iç kulağa direkt etkisi sebebiyle intratimpanik yol popüler hale gelmiştir. Bu çalışma sözü geçen farklı uygulama yöntemlerinin etkinliklerini ve üstün yönlerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Randomize kontrollü prospektif çalışma olarak planlanan bu çalışmada, 34 hasta oral ve intratimpanik tedavi alan iki gruba randomize olarak dağıtılmıştır. İntratimpanik tedavi alan grupta, iyileşme oranı % 84.2 iken; oral steroid tedavisi alan grupta bu oran %87.5'dir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bulgular intratimpanik steroid tedavisinin sistemik steroid tedavisine alternatif oluşturduğu ve ani işitme kaybı başlangıç tedavisinde bir tedavi seçeneği olduğu görüşlerini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: ani işitme kaybı, glukokortikoidler, sensörinöral işitme kaybı.

ABSTRACT

Ermutlu G., Sudden Hearing Loss: An Effectivity Comparison of Intratympanic and Systemic Steroid Treatments, Hacettepe University Faculty of Medicine Department of Otorhinolaryngology, Thesis, Ankara, 2014

Sudden hearing loss is a medical emergency which is defined as a sensorineural hearing loss of at least 30 decibels, including at least three consecutive frequencies and occurring within 72 hours. Autoimmunity, viral factors and vascular causes are thought to contribute to the etiopathogenesis. Corticosteroid treatment has been considered the most effective treatment modality so far. Application route of corticosteroids may vary; in the past systemic administration was routinely preferred whereas intratympanic method with low potential side effects and directly affecting the inner ear is much more popular today. This study is aimed to evaluate the effectivenesses and advantages of these different application routes. This study is planned as prospective randomized controlled trial, 34 patients are distributed randomly to two groups which are treated with 'oral' or 'intratympanic' corticosteroids. Recovery rate in the 'intratympanic' group was %84.2, whereas in the 'oral' group it was %87.5. The difference between the recovery rates was not statistically significant. These findings support the ideas that intratympanic steroid therapy is an alternative to systemic steroid therapy and is an option in the initial treatment of sudden hearing loss.

Keywords: sudden hearing loss, glucocorticoids, sensorineural hearing loss.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER	4
2.1 İşitme Fizyolojisi.....	4
2.2 Ani İşitme Kaybı.....	6
2.2.1 Tanım.....	6
2.2.2 Epidemiyoloji	6
2.2.3 Klinik Prezantasyon.....	6
2.2.4 Etyopatogenez	7
2.2.5 Ayırıcı Tanı.....	10
2.2.6 Prognoz	11
2.2.7 Tedavi	13
2.3 Ani İşitme Kaybında İntratimpanik Tedavi	14
2.3.1 Tarihçe	14
2.3.2 İnatimpanik Steroid Tedavisinin Başarı Oranları	15
2.3.3 İnatimpanik Steroid Tedavisinin Avantajları	15
2.3.4 İnatimpanik Steroid Tedavisinin Uygulama Yöntemleri	15
2.3.5 İnatimpanik Uygulamanın Emniyeti	18
2.3.6 İnatimpanik Steroid Uygulamasının Komplikasyonları.....	18
2.3.7 İnatimpanik Steroidlerin İç Kulağa Ulaşma Yolları	19
2.3.8 İnatimpanik Steroidlerin İç Kulakta Yayılımı.....	20
2.4 Steroidlerin İç Kulakta Etki Mekanizması.....	21

MATERYAL-METOD	23
3.1. Bireyler.....	23
3.1.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	23
3.1.2 Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	23
3.2. Çalışma Planlanması	24
3.2.1 Bireylere Uygulanan Tedavi Şeması	24
3.3. Takip	25
3.4. İyileşme Kriterleri	25
3.5. İstatistiksel Yöntem.....	25
BULGULAR	26
4.1 Demografik Özellikler	26
4.2 Grupların Dağılım Özellikleri	27
4.3 Düzeltme Oranları	29
4.3.1 Saf Ses Ortalamalarına Göre Düzeltmenin Hesaplanması	29
4.3.2 Grupların Düzeltme Oranlarının Karşılaştırılması	30
4.4 Eşlik Eden Semptomlar.....	31
4.5 Karşı Kulağın Durumu ve Eşlik Eden İşitsel Sorunlar	31
4.6 İntratimpanik Steroid Grubunda Timpanik Membran Muayenesi. 32	
4.7 Prognostik Faktörler.....	32
4.8 Komplikasyonlar	34
TARTIŞMA	35
SONUÇLAR	46
KAYNAKLAR.....	47

SİMGELER ve KISALTMALAR

%	Yüzde
µm.	Mikrometre
ABR	İşitsel Beyin Sapı Cevabı
aCL	Antikardiolipin
AİK	Ani İşitme Kaybı
AOM	Akut Otitis Media
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
Ca⁺	Kalsiyum
cc	Kübik Santimetre
dB	Desibel
dk.	Dakika
DXM	Deksametazon
ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GK	Glukokortikoid
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
HSV	Herpes Simpleks Virüs
HT	Hipertansiyon
Hz	Hertz
IL-1	İnterlökin 1
IT	İntratimpanik
ITS	İntratimpanik Steroid
iv	İntravenöz
iNOS	İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
K⁺	Potasyum

kg	Kilogram
KOM	Kronik Otitis Media
Mg⁺	Magnezyum
mg	Miligram
mM	Milimol
mm	Milimetre
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MTZ	Metilprednizolon
mV	Milivolt
Na⁺	Sodyum
Na⁺K⁺-ATPaz	Sodyum Potasyum Adenozin Trifosfataz
NFκB	Nükleer Faktör Kappa B
NIDCD	National Institute On Deafness And Other Communication Disorders
NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
OAE	Otoakustik Emisyon
OS	Oral Steroid
PAF	Trombosit Aktive edici Faktör
RA	Romatoid Artrit
SLE	Sistemik Lupus Eritematosus
sn.	Saniye
SNİK	Sensörinöral İşitme Kaybı
SSO	Saf Ses Ortalaması
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör Alfa
ÜSYE	Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

ŞEKİLLER

Şekil 2.1 Memeli Kokleasında K^+ İyonu Resirkülasyonu.....	5
Şekil 2.2 Steroidlerin İç Kulakta Yayılım Prensipleri.....	20
Şekil 4.1 Takip Süresine Göre Düzelen Hasta Sayıları.....	29
Şekil 4.2 İntratimpanik Steroid Enjeksiyonu Sonrası Timpanik Membranın Görünümü.....	34

TABLolar

Tablo 2.1 Bilateral Ani İşitme Kaybı Sebepleri	11
Tablo 2.2 Prognostik Kriterler	12
Tablo 2.3 Ani İşitme Kaybı Tedavisinde İntratimpanik Steroid Kullanılan Çalışmalar.....	17
Tablo 4.1 Grupların Demografik Özellikleri.....	27
Tablo 4.2 Odyometrik Konfigürasyon Alt Tiplerine Göre Grupların Dağılımı	28
Tablo 4.3 İşitme Kaybı Derecesine Göre Grupların Dağılımı	28
Tablo 4.4 Grupların Takip Boyunca Tam ve Kısmi Düzelmeler Oranları.....	30
Tablo 4.5 Grupların 3.ay Düzelmeler Oranlarının Karşılaştırılması.....	31
Tablo 4.6 Grupların 3.ay Tam ve Kısmi Düzelmeler Oranlarının Karşılaştırılması	31
Tablo 4.7 İşitme Kaybı Derecesine Göre 3.ay Düzelmeler Oranları	32
Tablo 4.8 Başvuruda Baş Dönmesi Varlığına Göre Düzelmelerin Değerlendirilmesi	33
Tablo 4.9 Odyometrik Konfigürasyonun 3. Ay Düzelmeler Oranlarına Etkisi .	33

GİRİŞ

Ani işitme kaybı (AİK) ilk olarak 1944'te deKlein'in serisi ile literatürdeki yerini almıştır.¹ Ani işitme kaybı, 72 saat içerisinde meydana gelen, en az 3 ardışık frekansı tutan 30 desibel (dB) ve üzerinde sensörinöral komponentte gelişen işitme kaybı olarak tanımlanmaktadır.² İnsidansı 5-20/100.000'de olarak bildirilmektedir.³ Yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 4000 yeni olgu meydana gelmektedir.⁴

Tüm sensörinöral işitme kayıplarının (SNİK) yaklaşık %1'ini oluşturan AİK'nın tedavi ile düzelebilir olması, acil tedavinin önemini vurgulamaktadır.⁵ Tek kulakta aniden ortaya çıkan işitme kaybı hasta için oldukça tedirgin edici bir durumdur; hastalar etkilenen kulakla telefon görüşmesi yaparken veya sesli ortamlarda duymaya çalışırken, anında fark edilen bir zorlukla karşı karşıya kalmaktadırlar.

Ani işitme kaybı tanısı alan hastaların yalnızca %10'unda altta yatan bir sebep (akustik nörinom vb.) saptanabilmektedir.⁶ Geri kalan çoğunluk ise idiyopatik olarak kabul edilir. Etyopatogeneizde rolü olduğu düşünülen başlıca sebepler; otoimmünite, viral ve vasküler faktörlerdir. Ancak, bu nedenlerin hiçbiri tek başına patogenezi açıklamaya yeterli olamamıştır.

Tedavisiz kalan AİK tanılı hastalarda kendiliğinden düzelme oranları literatürde %32-65 arasında değişmektedir.^{4,7} Başvuru süresi, odyogram konfigürasyonu, hastanın yaşı, başvuruda baş dönmesi varlığı prognozda etkili olduğu bilinen parametrelerdir. Etyopatogenezi kesin kanıtlanmamış olan ve tedavisiz bırakıldığında büyük oranda düzelebilen bir hastalık için etkin bir tedavi seçeneği sunmak oldukça güç olmaktadır.

Ani işitme kaybı, yukarıda sözü geçen etiyolojik nedenlerden bir ya da birden fazlasının iç kulaktaki hassas sıvı ve iyon dengesinin bozulmasına sebep olmasıyla meydana gelen ortak sonuçtur. Tedaviyi şekillendirirken amaç, bu homeostazi yeniden sağlamak olmalıdır. Kortikosteroidlerin iyon kanallarının ekspresyonunu etkileyerek homeostazi sağladığı ve bu sayede endokoklear potansiyeli koruduğu gösterilmiştir.⁸ Steroidlerin bir diğer etki mekanizması ise, viral enfeksiyon veya

immün cevaba bağlı gelişen inflamasyona karşılık anti-inflamatuar cevap oluşturmasıdır. Şimdiye dek denenen tedavi protokolleri arasında plasebodan daha etkin olan tek tedavi edici ajan kortikosteroidlerdir.⁷ Klinik olarak etkinliği kanıtlanmakla birlikte kortikosteroidlerin veriliş yolları farklılık göstermektedir. Sistemik steroid tedavisinin tedaviye cevap vermeyen hasta gruplarında uzun süre devam edilmesinin olası yan etkileri (hipertansiyon [HT], avasküler nekroz, enfeksiyona yatkınlık vb.) mevcuttur. Conlin ve ark.'nın yaptığı derlemede, mevcut çalışmaların kısıtlılığı göz önüne alındığında, sistemik steroidlerin AİK'da altın standart tedavi yöntemi olarak kabul edilemeyeceği belirtilmiştir.⁹ İntratimpanik yolla iç kulağa ulaşmak ilk olarak Ménière hastalarında konservatif yöntemlerle kontrol altına alınamayan baş dönmelerini tedavi amaçlı literatüre girmiştir.^{10,11} Önceleri, sistemik kortikosteroid tedavisinden fayda görmeyen veya kısmi fayda gören hastalara kurtarma tedavisi olarak sunulan intratimpanik steroid (ITS)¹²⁻¹⁵; gün geçtikçe başlangıç tedavisinde yerini almıştır.¹⁶⁻¹⁹ Sistemik tedaviye göre düşük yan etki potansiyeli nedeniyle emniyetli tarafta yer alan ve kan labirent bariyerine takılmadan direkt olarak yuvarlak pencere membranından diffüzyon ile iç kulağa ulaşan ITS, sistemik kortikosteroidde güçlü bir alternatiftir.²⁰ İntratimpanik steroid tedavisi, yalnızca hasta kulağa etki etmekte, iç kulakta yüksek konsantrasyonlarda bulunmakta ve sistemik yan etki oluşturmamaktadır.^{21,22} Rauch ve ark., çalışmalarında intratimpanik (IT) ve sistemik steroid tedavisi alan iki grupta benzer düzelme oranları saptayarak IT tedavinin sistemik tedaviye göre daha az etkin olmadığını göstermişlerdir.²³

Kortikosteroidi iç kulağa ulaştırmanın birden fazla yöntemi mevcuttur. Transtimpanik yöntem sıklıkla tercih edilmektedir. Bundan başka, ventilasyon tüpünden ajanın verilmesi, mikrokater kullanmak, miringotomiye takiben yuvarlak pencereye gelfoamlar ile emdirilmiş şekilde ajanı yerleştirmek gibi çeşitli metodlar kullanılmaktadır. Uygulanan kortikosteroidin cinsi, dozu, veriliş sıklığı da literatürde oldukça geniş bir yelpazede yer almaktadır. Sentetik kortikosteroidlerden sıklıkla deksametazon (DXM) veya metilprednizolon (MTZ) tercih edilmektedir. Verilen ilacın dozu DXM için 4 mg/ml'den 24 mg/ml'ye, MTZ için ise 20 mg/ml'den 125mg/ml'ye dek değişen miktarlar içerebilmektedir. İlacın uygulanma sıklığı tek seferden, iki hafta boyunca toplam 4 doza dek farklılık gösterebilmektedir.

İntratimpanik steroid uygulamasının yan etkileri; geçici baş dönmesi, işlem sırasında ağrı, otitis media, kulak zarı perforasyonu, otomikoz gelişimi olarak bildirilmiştir.⁵

İntratimpanik yöntem tedavi seçeneklerinden biri olmakla birlikte, tedavi sonuçlarının geleneksel tedavi metodlarına veya tedavisiz kalmaya göre benzer, daha iyi veya daha kötü olup olmadığı konusunda henüz fikir birliği bulunmamaktadır.²⁴ İntratimpanik tedavinin AIK'daki rolünü ortaya koymak ve sistemik tedavi ile başarı oranlarını karşılaştırmak bu çalışmanın esas amacıdır. Aynı zamanda bu çalışma ile ITS tedavisinin güvenilirliğini değerlendirmeyi ve AIK'da kabul edilmiş prognostik kriterlerin geçerliliğini sorgulamayı amaçlamaktayız.

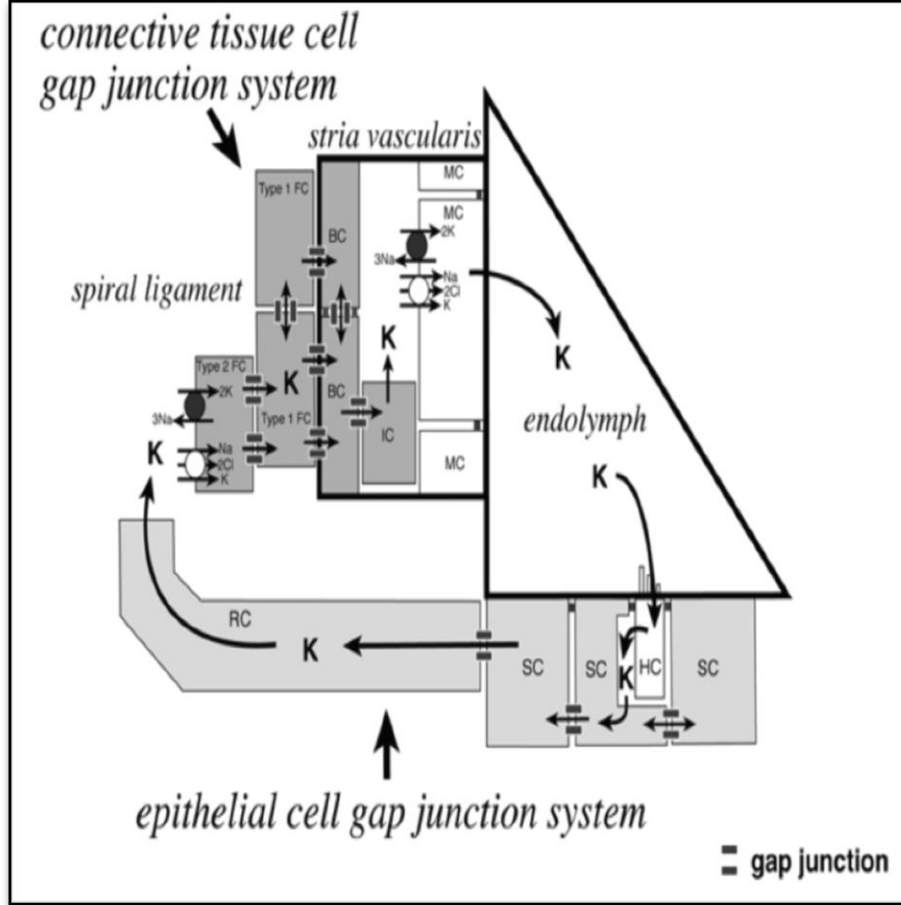
GENEL BİLGİLER

2.1 İşitme Fizyolojisi

Kokleada oldukça farklı özelliklere sahip sıvı dolu kompartmanlar mekanosensöriyel transdüksiyon için son derece önemlidir.²⁵ Skala media, üstte Reissner membranı ile ‘vestibüler skala’dan, altta baziller membran ile ‘timpanik skala’dan ayrılır. Timpanik skala ve vestibüler skala perilenf içermektedir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) veya plazma ultrafiltratı olarak nitelendirilebilecek olan perilenf, yüksek oranda Na^+ (~ 140 mM), düşük K^+ (≤ 5 mM) ve eser miktarda Ca^+ (1-2 mM) içermektedir. Skala medianın içerdiği endolenf ise 155 mM K^+ , 1 mM Na^+ ve eser miktarda Ca^+ ’dan oluşmaktadır. Bu, hücre içi iyon oranlarını andıran özelliğe sahip yegane vücut sıvısı, sinyal iletimi için şart olan K^+ iyonlarının rezervuarıdır. İç kulak sıvıları mekanik sinyalleri hidrodinamik olarak iletmekle yükümlüdür, bu sebeple de hem basınçlarının hem de miktarlarının büyük önemi vardır. Baziller membranın üzerinde bulunan tüylü hücrelerin apikal kısımları endolenf içerisinde yüzerken, bazolateral kısımları perilenf ile ilişkidir. Mekanik sinyaller ile baziller membranın vibrasyonu, üzerinde bulunan tüylü hücrelerin mekanik reseptörleri olan sterosilyaların uyarılmasına ve hücre içerisine K^+ akışına sebep olur.²⁶ Tüylü hücrelerinin sterosilyalarında bulunan iyonik transdüksiyon kanalları K^+ ’un hücre içine girişine izin vererek mekanik sinyali elektrik sinyaline çevirir²⁷.

İşitme için son derece önemli olan endokoklear potansiyeli (+80-100 mV) sağlamak için ‘vasküler stria’ Na-K-ATPaz ile K^+ ’u endolenfe, Na^+ ’u ise endolenften dışarıya sürekli olarak pompalar. Bu ancak K^+ ’un resirkülasyonu ile mümkün olur. Transdüksiyon işlemini takiben K^+ ’un ‘aralıklı bağlantı sistemi’ ile tüylü hücrelerin tabanından perilenfe, takiben lateral duvara (spiral ligamana) ve tekrar vasküler striaya geri dönüşümü gerçekleştirilir. Koklea lateral duvarında birbirlerine ‘aralıklı bağlantılarla’ bağlanmış hücreler topluluğunu başlıca spiral ligaman fibrositleri, Corti Organı’nın destek hücreleri, vasküler strianın bazal ve ara hücreleri ve vasküler strianın endotel hücreleri oluşturmaktadır.²⁸ ‘Aralıklı bağlantılı’ hücreler topluluğu kendi içerisinde epitelyal ve bağ doku hücreleri olmak üzere ikiye ayrılırlar.²⁵ (Şekil 2.1). Endolenfatik potansiyeli idame ettirmek için vasküler striadaki endotel hücreleri arasında ‘sıkı bağlantılar’ sayesinde oluşan kan-labirentin bariyerinin de büyük

önemi vardır. Bu bariyerin bütünlüğünde bozulma, endolenfatik potansiyeli 0 mV'a çekerek işitme kaybına yol açacaktır.²⁸ Sonuç olarak, işitme fonksiyonunun kusursuz işleyebilmesi için koklear sıvıların iyon içeriğinin hassas olarak ayarlanması gerekmektedir.



Şekil 2.1 Memeli Kokleasında K⁺ İyonu Resirkülasyonu- *Zhao ve ark.'dan alınmıştır.*²⁹

Kokleada birbirinden bağımsız, epitelyal ve bağ doku olmak üzere iki adet 'aralıklı bağlantı' sistemi bulunur; sesin transdüksiyonu işleminde majör role sahip olan K⁺ iyonu bu aralıklı bağlantı sistemleri ile resirküle edilir. (BC, bazal hücreler; HC, tüylü hücreler; IC, Ara hücreler; MC, marjinal hücreler; RC, Kök hücreler; SC, destek hücreleri; Type 1 FC, tip 1 fibrositler; Type II FC, tip 2 fibrositler.)

2.2 Ani İşitme Kaybı

2.2.1 Tanım

'Ani işitme kaybı' tanımlaması ilk olarak 1861'de Prosper Ménière tarafından yapılmıştır.⁴ Ani işitme kaybı ile ilgili ilk klinik çalışma ise 21 hastalık serisi ile 1944'de DeKlein tarafından sunulmuştur.¹

Ani işitme kaybı, 72 saat içerisinde gelişen, en az 3 ardışık frekansı tutan 30 dB ve üzerinde sensörinöral komponentli işitme kaybı olarak tanımlanmaktadır.² Hastalar çoğu zaman işitme kaybının başladığı anı net olarak ifade edebilmektedirler. İşitme kaybının derecesi hafiften çok ileriye dek değişebilmekle birlikte, AİK kabul edilebilmesi için 'en az' 3 ardışık frekansta 30 dB ve üzerinde kayıp görülmesi gerekmektedir.

2.2.2 Epidemiyoloji

Ani işitme kaybı insidansı 5-20/100.000'de olarak raporlanmış olmakla birlikte, 160/100.000'e dek yükselen oranlar sunan yayınlar da vardır.³⁰ Yalnızca Birleşmiş Devletler'de her yıl 4000 yeni vaka meydana gelmektedir⁴; bu rakamın dünya genelinde 15.000 civarı olduğu sanılmaktadır.³¹ Hastalığın gerçek insidansının daha yüksek olması beklenebilir; çünkü birkaç gün içerisinde kendiliğinden düzelen hastalar çoğunlukla hastaneye başvurmamaktadırlar.³²

Geniş bir yaş aralığında görülebilmekle birlikte epidemiyolojik çalışmalar hastalığın ortalama 43-53 yaş aralığında meydana geldiğini ortaya koymuştur.³³ Cinsiyet farkı yoktur.³⁴ Bilateral işitme kaybı oldukça nadirdir, neredeyse hemen her zaman tek taraflı işitme kaybı meydana gelir ve sağ ve sol kulak eşit oranlarda etkilenmektedir.¹⁴

2.2.3 Klinik Prezantasyon

Ani işitme kaybı bir otolojik acildir. Hastalar kimi zaman sabah uyandıklarında işitmediklerini fark ederler, kimi zaman saatler hatta belki günler içerisinde progresif gelişen işitme kaybı tarif ederler. Çoğu zaman işitme kaybının fark edildiği an hastalar tarafından net olarak ifade edilebilmektedir. Buna rağmen hastaların bir hekim tarafından görülmesi gecikebilir; çünkü 'kulak tıkanıklığı' hissi oldukça sık görülen ve çoğu zaman daha naif durumlara (dış kulak yolu buşonu,

Östaki disfonksiyonu, effüzyonlu otitis media vb..) eşlik eden bir semptomdur.³⁵ İşitme kaybına %70'e varan oranlarda çınlama, %40'a varan oranlarda baş dönmesi eşlik etmektedir.³⁶ Çınlama bazen o kadar ön plandadır ki hastalar işitme kaybını fark edememektedirler. Bunlardan başka, kulakta dolgunluk ve viral üst solunum yolu (ÜSYE) semptomları AİK'ya eşlik edebilmektedir.³⁷

Hastaların timpanik membran muayenesi işitme kaybını açıklayacak bulgu içermez. Odyogramda sensörinöral tipte işitme kaybının varlığı ile tanı konur.

2.2.4 Etyopatogenez

Ani işitme kaybı patogenezi postmortem temporal kemik histopatolojik incelemeleri ile araştırılmıştır. Merchant ve ark., AİK tanısı olan 17 hastaya yaptıkları postmortem histopatolojik incelemelerinde, en sık histolojik bulgunun tüylü hücre ve Corti organın destek hücrelerinde atrofi olduğunu ortaya koymuşlardır.³⁸ Bu çalışmada AİK sonrası tamamen düzelen iki hastanın temporal kemik incelemesinde herhangi bir patolojik bulguya rastlanmamıştır. Hastalardan birinin AİK tanısı aldıktan 6 gün sonra ölmüş olması erken dönemde histopatolojik inceleme yapılmasına olanak sağlamış ve bu hastada diğerlerinden farklı olarak kokleanın Corti organındaki yaygın ödem, vakuol oluşumu, hücre sınırlarında silinme ve koklea bazal dönüşünde 0.16 mm'lik alanda vasküler stria kaybı saptanmıştır. Yazarlar, bu erken dönem bulgularının geri-dönüşümsüz safhaya girildiği takdirde atrofi ile sonlanacağı fikrine varmışlardır.

İdyopatik AİK etyopatogenezinden hangi faktörlerin sorumlu olduğu henüz netlik kazanmamıştır; ancak literatürde bu konu ile ilgili pek çok görüş vardır. Patogenezde birden fazla faktörün birlikte yer alması olasıdır; bunlar başlıca viral, immunolojik ve vasküler faktörlerdir.

Viral Teori

Kokleada viral ajanlara bağlı hasarın işitme kaybına yol açması, viral kaynaklı konjenital işitme kayıpları dolayısıyla bilinen bir gerçektir. Ani işitme kaybı hastalarının çoğunun anamnezinde yakın zamanda geçirilmiş ÜSYE hikayesi olması ve dolaşımda bir çok virüse karşı artmış antikor seviyesi bulunması dikkat çekicidir.^{4,7,39} Ayrıca viral ajanların latent formlarının koklear hasara sebep olduğu

üzerinde durulmaktadır. Herpes Simplex virüs (HSV) vb. viruslerin insan spiral gangliasında latent bulunduğu gösterilmiştir.⁴⁰

Ayrıca, Schuknecht ve Donovan AİK olan hastaların postmortem histopatolojik incelemelerinde; tektorial membran hasarı, Corti organı hasarı ve spiral ganglion hücrelerinde spesifik olarak apikal kısım hasarı saptamışlardır. Bu bulgular viral etyolojiden kaynaklanan işitme kayıplarına benzer nitelikte olması sebebiyle viral teoriyi desteklemektedir.⁴¹

İç kulaktan kültür veya biyopsi için örnek alınmasındaki zorluklar viral hipotezi kanıtlama çabalarını zorlaştırmaktadır. Sonuç olarak, viral ajanlar etyolojide suçlanmasına rağmen, epidemiyolojik, histopatolojik ve serolojik verilerin ortak bir sonuca varması henüz mümkün olmamıştır.³⁸

İmmünolojik Teori

İç kulakta antikor varlığı ve vasküler striada immun komplekslerin gösterilmiş olması, kokleada otoimmün süreçlerin varlığı olasılığını gündeme getirmiştir.⁴² Spiral ligaman fibrositlerinin proinflamatuvar sitokinler ile stimüle edilmesi iç kulakta immün mekanizmaların rol aldığını göstermektedir.⁴³ Düzelmeyen AİK hastalarında, ‘İnsan Lökosit Antijeni’ (HLA) Klas II alelleri ile ilişki kurulmuştur.⁴⁴ Otoimmün karakterde bir hastalık olan Ménière hastalarında, AİK atakları görüldüğü bilinmektedir. Süslü ve ark., Ménière ve AİK hastalarında immünolojik parametreleri inceledikleri çalışmalarında ‘eritrosit sedimentasyon hızı’ (ESR)’nda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek, Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α) değerlerini ise anlamlı derecede düşük olarak saptamışlardır.^{45,46} Ani işitme kaybı kimi zaman çeşitli sistemik immün hastalıklar ve vaskülitlerle birlikte görülebilmektedir.³⁴ Ayrıca bir çalışmada, AİK hastalarında normalden yüksek oranda antikardiolipin (aCL) antikor tespit edilmiştir⁴⁷; vasküler mikrotrombozla ilişkilendirilen ve sıklıkla viral bir enfeksiyonu takiben oluşan bu antikorun AİK hastalarında varlığı, iç kulakta viral enfeksiyon veya vasküler bozukluklarla tetiklenen bir immün mekanizmayı akla getirmektedir.³⁶ Vasküler stria’daki kanlabirentin bariyerinin immün mekanizmalar ile tetiklenerek bozulması ve bunun endokoklear potansiyeli ortadan kaldırarak işitme kaybına yol açması immünolojik teoriyi destekleyen bir diğer bulgudur.⁴⁸

Vasküler Teori

Birçok organ sistemini etkileyen vasküler sistemin terminal arter ile beslenen işitme sisteminde de sorgulanması olağan bir durum olmakla birlikte, ortaya çıkan kanıtlar oldukça zayıf kalmaktadır. Herşeyden önce vasküler teori histopatolojik bulgularla uyuşmamaktadır. Merchant ve ark.'nın çalışmasında hastalardan yalnızca birinde vasküler hadiselerde görülmesi beklenen histopatolojik değişiklik olan 'nöronal elementlerde komplet dejenerasyon ve yeni fibröz doku oluşumu' saptanmıştır.³⁸ Benzer şekilde Schuknecht ve Donovan'ın incelemelerinde de vasküler teori ile uyumlu olan fibroz veya osseoz neoproliferasyona rastlanmamıştır.⁴¹

İskemiye karşı koklear tolerans çok düşüktür; neredeyse 60 sn.lik anoksida endokoklear potansiyel bozulmaya başlar⁴. 30 dakika (dk.) boyunca dolaşım kesintisi halinde tüylü hücreler, spiral ganglion hücreleri geri dönüşümsüz şekilde hasarlanırlar.³⁶ Kokleanın bazalden apekse doğru kanlanması sebebiyle iskemik bir hadisede öncelikle düşük frekansların etkilenmesi beklenir; fakat aksine düşük frekanslı kayıplar AİK'da iyi prognostik kriterlerdendir.³³ Dahası, iskemik değişiklikler hastalara yapılan Manyetik Rezonans Görüntülemelerinde (MRG) gözlenmemiştir.⁴⁰ Ayrıca, labirentin arterde meydana gelen trombotik bir hadisenin hem işitsel hem de vestibüler fonksiyonlar üzerine etkili olması beklenirken, AİK'ların yalnızca küçük bir kısmında vestibüler semptomlar görülmektedir.³³

Bu sebeple, iskemiden ziyade kanlanmada geçici bir azalma veya vazospazm oluşması vasküler faktörlerin rolünü açıklayabilir. Kanlanmada geçici azalma akut viremiyi takiben hemoaglutinasyona bağlı viskozite artması ile açıklanmaktadır. Ayrıca, akut bir viral enfeksiyonda oluşan viremi, kırmızı kan hücrelerinin dağılımını değiştirir (hemoaglutinasyon). Bu durum viskozite artışına ve kan akımında yavaşlamaya sebep olarak damar duvarlarında iskemiyeye yol açabilmektedir.³⁶

Sonuç olarak, etyolojide birçok faktör araştırılmakla beraber bu konu henüz kesinlik kazanmamıştır. Hastaların bir kısmında immün mekanizmalar sorumlu iken bir başka grupta viral faktörler sorumlu olabilmektedir. Hatta viral faktörlerin tetiklediği immün mekanizmaların nihai sonuca sebep olması muhtemeldir. Etiyolojide sorumlu olduğu düşünülen viral, vasküler ve otoimmün faktörlerin bir

arada rol alarak, hücrede stres cevabı ortaya çıkarması ve bu durumun koklear hasara yol açan nitrik oksit (NO) salınımına sebep olması öne sürülen bir diğer teoridir.³⁸ Steroid tedavisinden elde edilen pozitif cevap bu etyopatogenetik mekanizmayı desteklemektedir.

2.2.5 Ayırıcı Tanı

İdyopatik AİK'nın bir dışlama tanısı olduğu unutulmamalıdır ve hastalar işitme kaybını açıklayacak altta yatan patolojiler açısından mutlaka incelenmelidir. (Akustik nörinoma, Ménière hastalığı, otoimmün iç kulak hastalığı vb..)

Hastaların %10'luk kısmında altta yatan bir sebep bulunur ve tedavi buna göre şekillendirilir.^{6,49} Özellikle bilateral AİK olgularında etyoloji ayrıntılı olarak irdelenmelidir (Tablo2.1). Retrokoklear patolojileri ekarte etmek için AİK kliniği olan hastalar MRG veya İşitsel Beyinsapı Cevabı (ABR) tetkiki ile incelenmelidir.⁵ Ani işitme kaybı ile başvuran hastaların %5'inde akustik nörinom saptanmaktadır ve tamamen düzelme olması bu olasılığı ekarte ettirmez.⁵⁰ Ayrıca, ağır kaldırma hikayesi olan olgularda Simmons'ın ortaya koyduğu 'membran rüptürü teorisi' ve buna bağlı gelişen perilenfatik fistül akıldan çıkarılmamalıdır; hastalar acil olarak eksplore edilmeli ve varsa fistül oblitere edilmelidir.³² İşitme kaybı ve inflamatuvar göz bulguları ile seyreden nadir bir hastalık olan Cogan Sendromu'nda hastaların %50'sinde AİK meydana gelir.⁵¹ Ayrıca antikoagülan kullanımına bağlı iç kulakta kanama meydana gelmesi ve bu durumun perilenfatik basıncı bozarak işitme kaybına yol açması olasıdır.³⁶ Bu hasta grubunda iç kulakta kanama MRG'da sık rastlanabilen bir bulgudur.⁵² Bunlardan başka, multiple skleroz veya serebral enfarkt gibi nörolojik hadiseler AİK olarak bulgu verebilir. Bazı iç kulak anomalilerinin ilk olarak AİK ile bulgu verebileceği özellikle genç hastalarda unutulmamalıdır.

Tablo 2.1 Bilateral Ani İşitme Kaybı Sebepleri. -*Stachler ve ark. 'ndan alınmıştır.*⁵

Bilateral Ani İşitme Kaybı Sebepleri	
<ul style="list-style-type: none"> • Menenjit (enfeksiyöz, inflamatuvar, neoplastik) • Otoimmün iç kulak hastalığı • Lyme hastalığı • Sifiliz • Ototoksik ilaçlar • Travma • Herpes Zoster Oticus (Ramsey-Hunt Sendromu) • Sarkoidoz • Hipervizkozite Sendromu 	<ul style="list-style-type: none"> • Kurşun zehirlenmesi • Genetik bozukluklar • MELAS sendromu (metabolik ensefalopati, laktik asidoz, inme benzeri epizodlar) • Mitokondriyal bozukluklar • Vertebrobaziller hastalık ile ilgili bilateral işitsel damar hasarı • Cogan Sendromu • Neoplastik (Nörofibromatozis tip 2, bilateral vestibular schwannoma)

2.2.6 Prognoz

Ani işitme kaybı hastalarının yaklaşık %50'si ilk iki hafta içerisinde tamamen düzelme gösterirler.^{34,44} İki haftalık sürenin sonunda tedaviye cevap ihtimali azalır.⁴ Hastaların neredeyse tamamı 3 ay içerisinde nihai eşiklerine ulaşırlar.⁴⁴

Tedavi ile başarı şansı, literatürde %35'den %89'a varan oranlarda bildirilmiştir.^{53,54} Son derece geniş bir yelpazede yer alan bu oranların muhtemel sebebi, iyileşme kriterlerindeki farklılıklardır. Düzelme, tedavi sonrası belirli aralıklarla tekrarlanan odyogramlarla takip edilir. Bu aşamada karşılaşılan güçlük, hasta kulağın hastalık öncesi eşiklerinin çoğu zaman elde edilememesidir. Bu durumda düzelme karşı kulak eşiklerine göre değerlendirilir. Karşı kulakta herhangi bir sebebe bağlı işitme kaybı olması durumunda ise değerlendirme güçleşmektedir. Ayrıca, çoğu zaman istatistiksel olarak anlamlı olan bir düzelme klinik olarak aynı etkiyi her zaman yaratmamaktadır. İyileşme çoğu zaman 'saf ses ortalaması' (SSO) esas alınarak hesaplanır.⁵⁵ İyileşme kriterleri şu şekilde özetlenebilir.^{5,24}

- Tam iyileşme: Saf ses ortalamasının etkilenmemiş kulağın değerinin 10 dB'lik sınırları içerisinde olması ve 'konuşmayı ayırt etme skoru'nun etkilenmemiş kulağın değerlerinin %5-10 sınırları içerisinde olması
- Kısmi İyileşme:

- Ani işitme kaybı sonrası işlevsel olmayan kulağın işlevsel değerlere ulaşması
- Ani işitme kaybı sonrası hala işlevsel olan kulakta SSO'da en az 10 dB düzelme gözlenmesi veya konuşmayı ayırt etme skorunda \geq %10 düzelme gözlenmesi.
- İyileşme yok: Saf ses ortalamasında 10 dB'den daha az düzelme gözlenmesi

Yaş, başvuruda baş dönmesi varlığı, odyometrik konfigürasyon, işitme kaybının derecesi, geçirilmiş cerrahi travma ve tedaviye başlanana kadar geçen süre prognozda etkili olduğu bilinen faktörlerdendir.^{3,9,15,56} İleri yaş (\geq 60) ve çocukluk çağı AIK'ları kötü prognostik kriter kabul edilmektedir. Tedaviye geç başlanması bilinen bir diğer kötü prognoz kriteridir.⁵⁷ Başvuruda baş dönmesi varlığı kötü prognostik kriter olarak bildirmiştir.^{3,4,58} Prognostik kriterler Tablo 2.2.'de özetlenmiştir.

Tablo 2.2 Prognostik Kriterler

Prognostik Kriterler	İyi Prognoz	Kötü Prognoz
Yaş	Genç yaş	İleri yaş
Baş dönmesi		Başlangıçta baş dönmesi varlığı
İşitme kaybının derecesi		İleri derecede olması
Odyometrik konfigürasyon	Plato, düşük frekans	Yüksek frekans, total
Tedaviye dek geçen süre	Kısa	Uzun
Mevsim		Bahar*
TSH^φ düzeyleri		Düşük*
Anamnez**	Başlama zamanı belirsiz	Sabah uyandığında fark edilen
Kalorik test	Kanal parezisi olması*	

*Narozny ve ark. 'dan alınmıştır.⁵⁹

**Murai ve ark. 'dan alınmıştır.⁶⁰

^φTSH: Tiroid stimüle edici hormon

İşitme kaybının tipi prognoz hakkında fikir vermektedir; yüksek frekans kayıplar kötü, düşük frekans kayıplar iyi prognozlu kabul edilmektedir.⁴ Koklea

bazalinin apeksine göre travma ve serbest radikallere karşı daha savunmasız olduğu bilinmektedir.⁶¹ Akustik travma ve ototoksositeye bağlı işitme kayıpları da benzer şekilde daha ziyade yüksek frekansları etkilemektedir. Ayrıca, iskemi sonrası koklea bazalindeki tüy hücreleri apekstekilere göre daha hızlı ultrastrüktürel anormallik geliştirir⁶²

İleri ve çok ileri tipte işitme kayıpları AIK'da kötü prognostik kriterlerlerden biridir.^{3,4,13,53} İleri derece işitme kaybı olan hastaların tedaviden bağımsız olarak düzelme ihtimalleri düşük, hafif derecede işitme kaybı olan hastaların ise yine tedaviden bağımsız olarak düzelme ihtimallerinin yüksek olduğu bilinmektedir.⁷ İleri derecede işitme kaybı olanlarda düzelme oranları %10-30'larda iken, hafif dereceli kayıplarda bu oran %70'lere kadar çıkmaktadır.¹⁵

Spontan Düzelme

Ani işitme kaybı hastalarının önemli bir kısmında tedavisiz bırakıldığında spontan düzelmeler meydana gelmektedir. Literatürde tedaviyi reddeden veya plasebo grubunda olan hasta gruplarında, %32'den %65'lere varan spontan düzelme oranları bildirilmiştir.^{4,7} Tam spontan düzelme oranları ise %25'ler civarındadır.³⁶ Spontan düzelmeler sıklıkla ilk iki hafta içerisinde meydana gelmektedir.^{3,63} Dördüncü haftadan sonra spontan düzelme beklenmemektedir.³³

2.2.7 Tedavi

Ani işitme kaybı acil tedavi edilmesi gereken bir durum olması sebebiyle çoğu zaman hipotetik olarak etkin olabilecek ilaçların hepsi birlikte verilmek durumunda kalınmaktadır.¹⁴ Yalnız bu şekilde tedavi ile elde edilen sonuçlar spontan düzelme rakamlarının üzerine çıkamamıştır.⁶⁴ Yüksek spontan düzelme oranları karşısında, mevcut tedavilerin HT, avasküler nekroz, enfeksiyona yatkınlık vb..yan etkileri de göz önüne alındığında herhangi bir tedavi vermemek de bir seçenek olabilmektedir. Gerçekten de, bir meta-analizde plasebo tedavi alan hasta grupları ile karşılaştırıldığında çeşitli tedaviler alan gruplarda anlamlı düzelme gözlenmemiştir.⁶⁵

Ani işitme kaybında viral teoriye yönelik antiviral ajanlar kullanılabilir; yalnız literatürde antiviral ajanlar ile yapılan tedavilerden olumlu sonuç alınamamıştır.^{66,67} Vasküler yetmezlik teorisine yönelik; viskozite azaltıcı ajanlar (pentoksifilin vb..), vazodilatör ajanlar (dekstran vb..), antiiskemik ajanlar

(trimetazidin vb.), antikoagülanlar, Ca⁺ kanal blokorleri, hiperbarik oksijen, karbojen inhalasyonu, ginko biloba ekstresi, ‘trombosit aktive edici faktör’ (PAF) antagonistleri, Mg⁺ preperatları, prostoglandinler gibi birçok tedavi seçeneği denenmiş olmakla birlikte bu tedavilerin hiçbirisinin etkinliğini gösteren kanıt yoktur.³³

Kortikosteroid Tedavisi

Kortikosteroid tedavisi etyopatogenezde rolü olduğu düşünülen otoimmün, viral veya iskemik süreçten dolayı oluşan inflamasyona anti-inflamatuvar yanıt oluşturmaktadır. Bu faktörlerden hangisi inflamasyona sebep olursa olsun steroid tedavisinin bu üç sebebe karşı da etkili olması, steroidlerin farklı etyolojiler sonucu gelişen AİK tedavisinde kullanılabileceğini ortaya koymaktadır.⁶³

Ani işitme kaybında kortikosteroid olarak sentetik glukokortikoidler (GK) kullanılmaktadır. Ajan intravenöz (iv), oral veya IT yol ile uygulanabilmektedir.

Sistemik Kortikosteroid Tedavisi

Sistemik kortikosteroid tedavisine parsiyel ve total cevap oranları, %49-89 gibi geniş bir yayılım göstermektedir.⁵⁷ Sistemik kortikosteroid tedavisinden fayda gösteren çalışmalar olmakla birlikte; aksi yönde sonuçlar sunan da pek çok çalışma mevcuttur.^{3,54,56,68} Oral steroid tedavisine temel teşkil eden ilk klinik çalışma, Wilson ve ark.’nın 1980 yılında yayınlanan serisidir.⁷ Yazarlar bu çalışmalarında AİK’da sistemik kortikosteroid tedavisini plaseboya göre üstün bulmuşlardır. Takip eden randomize kontrollü prospektif diğer bir çalışma ise, steroid tedavisinin üstünlüğünü gösterememiştir.⁶⁸

Sistemik yoldan verilen kortikosteroidlerin iç kulağa geçişi kan-labirentin bariyerini aşarak olmaktadır. Yapılan bir hayvan çalışmasında, iv yolla verilen prednizolonun iç kulaktaki değerleri ile serum değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır.⁶⁹

2.3 Ani İşitme Kaybında İntratimpanik Tedavi

2.3.1 Tarihçe

İç kulağa orta kulak yolu ile ilaç ulaştırmak, yeni bir yöntem değildir. İlk olarak Schuknecht 1956’da Ménière hastalarında IT streptomisin uygulamıştır.⁷⁰

Takiben, Sakata ve ark. ve sonrasında Shea ve ark. yine Ménière hastalarında ITS tedavisini gündeme getirmişlerdir.^{71,72} Silverstein ise 1996'da ilk defa AİK hastalarında ITS serisini sunmuştur.⁷³

2.3.2 İntratimpanik Steroid Tedavisinin Başarı Oranları

İnatimpanik steroid tedavisi ilk olarak sistemik kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen hastalarda kurtarma tedavisi olarak ön plana çıkmıştır.^{12,15} Kurtarma tedavisi ile başarı oranları %26-%83 arasında geniş bir yelpazede yer almaktadır.^{14,15,18,74-78} Kurtarma IT tedavi ile elde edilen başarılı sonuçlar, sistemik steroidlerin ideal sonuçlara ulaşmakta yetersiz kaldığını göstermektedir.³³

Takiben ITS'in başlangıç tedavisinde sistemik steroidler ile kombine edilerek^{17,79-81} veya tek başına^{16,23,82-85} kullanımı gündeme gelmiştir. Bu tedavilerin de başarı oranları %8 ila %75 arasında değişmektedir.

2.3.3 İntratimpanik Steroid Tedavisinin Avantajları

- İntratimpanik yolla uygulanan steroidler sistemik verilen kortikosteroidlere göre iç kulakta daha yüksek konsantrasyonlarda bulunurlar.^{21,86-88}
- Çalışmalar IT yolla uygulanan steroidlerin sistemik dolaşıma geçmediğini ya da ihmal edilebilir düzeyde geçtiğini ortaya koymuşlardır.^{86,88} Dolayısıyla IT yol ile sistemik tedavinin olası yan etkilerinden kaçınılır^{89,90}.
- İntratimpanik uygulama yalnızca hasta kulağa etki eder.

2.3.4 İntratimpanik Steroid Tedavisinin Uygulama Yöntemleri

İnatimpanik steroid uygulama yöntemleri literatürde çeşitlilik göstermektedir; verilen ilacın içeriği, dozu, veriliş yolu ve süresi konularında fikir birliği henüz bulunmamaktadır.

İnatimpanik steroidlerin yüksek konsantrasyonlarda uygulanması önerilmektedir.²¹ Bununla birlikte, tek seferde orta kulağa verilebilecek ilaç miktarı yaklaşık 0.4-0.8 cc arasındadır. Bu sebeple 3 ila 7 günde bir toplam 3-4 doz şeklinde tekrarlayan dozlar önerilmektedir.⁵ Tercih edilen kortikosteroid sıklıkla DXM veya

MTZ olmaktadır. Literatürde AİK tedavisinde ITS kullanımı ile ilgili çalışmalar ve özellikleri Tablo 2.3'de kronolojik sırada verilmiştir.

Veriliş Yolu

Veriliş yolları şu şekilde sıralanabilir:

- **Transtimpanik enjeksiyon:** Timpanik membran arka-alt kadrana enjektör ile transtimpanik olarak ajan zerk edilir. Emniyetli bir yöntem olması, kolay uygulanabilirliği, düşük maliyeti sebebiyle en sık tercih edilen yöntemdir.^{13,15,80,86} Enjeksiyon öncesi, orta kulaktaki havanın boşaltılması amacıyla ön-alt kadrana miringotomi ile delik açılır. İşlem sonrası hastanın otolojik pozisyonda 15-30 dk. beklemesi ve yutkunmaması gerekir.⁵
- **Miringotomi:** Miringotomiye takiben yuvarlak pencerenin endoskopik olarak ortaya konması varsa tıkaçların temizlenmesi sonrası yuvarlak pencere membranına direkt enjeksiyon veya gelfoamlarla ilacın membran üzerine yerleştirilmesi gerçekleştirilir.^{10,82,85}
- **Mikrokater:** Timpanik membrandan geçerek yuvarlak pencere membranına yerleştirilen ve sürekli infüzyon sağlayan mikrokaterler kullanılarak ajanın iç kulağa ulaştırılması gerçekleştirilir.^{78,91}
- **Ventilasyon tüpü:** Timpanik membrana yerleştirilen ventilasyon tüpü içerisinde ilacın orta kulağa ulaştırılması mümkündür.^{11,82,94,92} Bu yöntem tekrarlayan enjeksiyonlara tercih edilmekle birlikte, kalıcı perforasyon riskinin daha yüksek olduğu unutulmamalıdır. Kortikosteroidi kulağa damlatmayı, hastanın kendi başına uygulayabilmesi bir avantaj iken; hastanın tedaviyi ne derece doğru uygulayacağı da tartışmalıdır.

Sözü geçen tekniklerden herhangi birinin bir diğerine üstünlüğünü gösteren literatür henüz bulunmamaktadır.⁹³

Tablo 2.3 Ani İşitme Kaybı Tedavisinde İntratimpanik Steroid Kullanılan Çalışmalar

Birinci yazar, yayın yılı	Yöntem	Veriliş Şeması	Kortikosteroid cinsi	Doz (mg/ml); miktar (cc)
Gianoli, 2001 ⁸²	VT'den enjeksiyon *	10-14 günde 4 kez	DXM	25; 0.4-0.6
			MTZ	125 mg / 2 ml; 0.4-0.6
Kopke, 2001 ⁷⁸	mikrokatater	14 gün boyunca	MTZ	62.5; 0.2-1
Ho, 2004 ¹⁵	transtimpanik	3 hft.** boyunca hft.da bir	DXM	4; 0.4-0.7
Battista, 2005 ⁸⁰	transtimpanik	14 günde 4 kez	DXM	24; 0.3
Lautermann, 2005 ⁹⁴	VT	5 gün boyunca günde bir kez	MTZ	32
Choung, 2006 ⁷⁴	transtimpanik	2 hft. boyunca hft.da 2 kez	DXM	5; 0.3-0.4
Kakaheta, 2006 ⁸⁵	miringotomi ve VT	8 gün boyunca günde bir kez	DXM	4; 0.5
Roebuck, 2006 ⁷⁷	transtimpanik	bir defaya mahsus	DXM	24; 0.3-0.5
Xenellis, 2006 ¹²	transtimpanik	15 günde 4 kez	MTZ	80 mg / 2 ml; 1.5-2
Haynes, 2007 ¹⁴	transtimpanik	bir defaya mahsus	DXM	24; 0.3-0.5
Plaza, 2007 ⁷⁶	transtimpanik	hft.da 3 kez	MTZ	20; 0.3-0.5
Wicjk, 2007 ⁹⁵	mikrokatater	3 hafta boyunca günde 2 kez 3 damla	MTZ	62.5
Ahn, 2008 ¹⁸	transtimpanik	günaşırı 3 kez	DXM	5; 0.3-0.4
Battaglia, 2008 ¹⁷	transtimpanik	3 hft.boyunca hft.da bir	DXM	12; 0.5-0.7
Lee, 2008 ⁹⁶	transtimpanik	2 hft. boyunca hft.da 2 kez	DXM	5; 0.3-0.4
Han, 2009 ⁸³	transtimpanik	2 hft. boyunca hft.da 2 kez	DXM	5; 0.5
Hong, 2009 ⁸⁴	transtimpanik	8 gün boyunca günde bir kez	DXM	5; 0.3-0.4
Filipo, 2010 ¹⁶	transtimpanik	3 gün boyunca günde bir kez	PNZ***	62.5; 0.4
Kara, 2010 ⁹⁷	transtimpanik	5 gün boyunca günde bir kez	DXM	4; 0.4-0.7
Arslan, 2011 ⁷⁹	transtimpanik	farklı günlerde toplam 5 kez	MTZ	125; 0.5
Fu, 2011 ⁸¹	transtimpanik	5 gün boyunca günde bir kez	DXM	5; 0.8
Park, 2011 ⁹⁸	transtimpanik	iki hft boyunca haftada 6 kez	DXM	5; 0.3-0.4
Rauch, 2011 ²³	transtimpanik	15 günde 3-4 kez	MTZ	40; 1
Wu, 2011 ⁹⁹	transtimpanik	4 günde bir toplam 4 kez	DXM	8 mg/ 2ml ;0.5

*VT:ventilasyon tüpü, hft **:hafta, *** PNZ: prednizolon

Emilimi Kolaylaştırıcı Ajanlar

Steroidler, beraberinde emilimi kolaylaştırıcı bir ajan (hyaluronik asit vb..) ile verilebilmektedir.⁵ Hyaluronik asitin kullanılması, ilacın orta kulakta kalma süresini uzatır ve yuvarlak pencereden diffüzyonunu kolaylaştırır.¹⁰⁰ Kolaylaştırıcı ajan olarak histamin de denenmiş olmakla birlikte yuvarlak pencere membranında inflamasyonu arttırması sebebiyle tercih edilmemektedir.⁸⁶

2.3.5 İntratimpanik Uygulamanın Emniyeti

İnatimpanik uygulanan steroidin iç kulağa hasar verici etkisinin olmadığı gösterilmiştir; ITS, ABR'de anlamlı değişiklik yapmamakta ve histolojik olarak tüy hücre hasarına sebep olmamaktadır.¹⁰¹ Dahası, ITS enjeksiyonunun gürültüye bağlı işitme kayıplarında işitme kaybını hafifletici etkisi ve inflamasyonu azaltarak koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir.^{102,103} Bir başka çalışmada akustik travmaya maruziyet sonrası ITS verilen ginepiglerde ölçülen 'otoakustik emisyon' (OAE) değerleri ve elektron mikroskopi ile yapılan histolojik gözlemler sonucu steroid tedavisi alan grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek düzelme saptanmıştır.¹⁰⁴

2.3.6 İntratimpanik Steroid Uygulamasının Komplikasyonları

İnatimpanik steroid uygulaması sonrası kulak zarı rutin muayene ile takip edilmelidir. İntratimpanik uygulama sırasında veya sonrasında oluşabilecek komplikasyonlar şu şekilde sıralanabilir:

- kalıcı perforasyon (sigara kağıdı tatbiki veya yağ miringoplasti gerektiren)^{11,14,54,80,96,101}
- işitmede kötüleşme^{10,14, 97,91,92}
- akut otitis media (AOM)^{11,14, 92}
- otomikoz⁹³
- mastoidit⁹³
- işlem sırasında ağrı⁹²
- işlem sırasında baş dönmesi^{15,78,97,91}; baş dönmesi sıklıkla kısa sürelidir. Oda sıcaklığında ilaç kullanımı ile kalorik denge korunacağı için baş dönmesi önlenmektedir.

2.3.7 İntratimpanik Steroidlerin İç Kulağa Ulaşma Yolları

İlaçların iç kulağa geçiş yolları; yuvarlak pencere, oval pencere ve koklea kemik labirentteki küçük gözeneklerden olmakla birlikte; oval pencere aracılığıyla skala vestibuliye geçen ilaç dozu Corti Organı'na ulaşmakta yetersiz kalmaktadır.^{20,105}

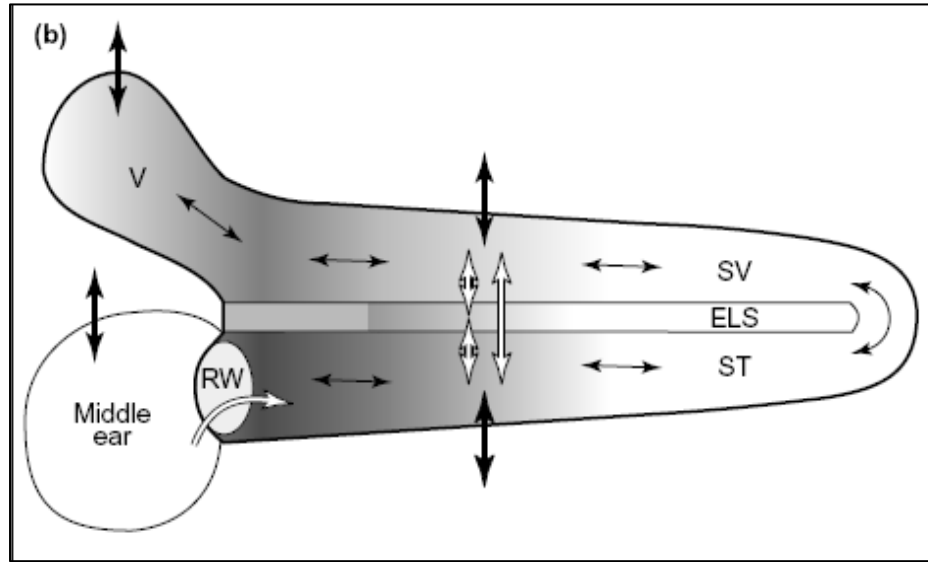
Yuvarlak Pencere

Yuvarlak pencere IT uygulanan steroidlerin iç kulağa esas geçiş yoludur.¹⁰⁶ Yuvarlak pencere membranı yarı geçirgen bir membrandır.^{86,107} İnsanlarda kalınlığı 70 mikrometredir (μm).¹⁰⁸ Üç katmandan oluşur. Orta kulağa bakan yüzü 'sıkı bağlantılarla' birleşmiş bir ya da birkaç sıra küboidal hücreden, medial yüzü ise aralıklı yerleşmiş mezotelyal hücrelerden oluşur. İç katmandaki mezotelyal hücreler sitoplazmalarında mikropinostik veziküller içermektedir. Membranın lateral yüzü orta kulak mukozası ile iç yüzü de timpanik skala örtüsü ile devamlılık gösterir.¹⁰⁷ Bu iki katman arasında ise, gevşek organize kollajen ve elastik fiberler, bol fibrositler, nadir fibroblastlar, kan damarları ve sinir lifleri bulunur. Yuvarlak pencere membranındaki tek bariyer lateraldeki epitelyal katmandır. İç kulağa bakan yüzde epitelyal bir bariyer olmaması bu fibröz katmanın perilenf ile temas halinde olduğunu gösterir.²⁸

İnatimpanik uygulanan steroidler yuvarlak pencere membranından diffüzyon ile iç kulağa geçerler.²⁰ İlacın geçişinde moleküler ağırlık, moleküler konfigürasyon, yağda çözünürlük, elektrik yükü ve konsantrasyon etkilidir.^{20,108} Steroidler, düşük molekül ağırlıkları ve yağda çözünür olmaları sebebiyle membrandan kolay diffüze olabilirler. Bundan başka, yuvarlak pencere membranının lateralinde yağ veya fibröz dokudan oluşan tıkaçlar bulunabilir, bu durum da membranın geçirgenliğini etkileyecektir.¹⁰⁹ Membranın geçirgenliği, intrakoklear basıncındaki değişimlerin yuvarlak pencere membranının gerginliğini değiştirmesi ile de etkilenebilmektedir.¹¹⁰ İntratimpanik steroid tedavisinden fayda görmeyen Ménière hastalarıyla yapılan bir çalışmada, hastaların %22'sinde verilen ajanın iç kulağa geçmediği saptanmıştır.¹¹¹ Sonuç olarak, yuvarlak pencere membran geçirgenliği birçok faktörden etkilenmekte ve kişiden kişiye değişiklik gösterebilmektedir.

2.3.8 İntratimpanik Steroidlerin İç Kulakta Yayılımı

Timpanik skalaya ulaşan ajanın iç kulakta yayılımı kokleadaki iki ayrı akım ile gerçekleşir. Bunlardan ilki, perilenfatik boşluk boyunca olan longitudinal akımdır. Kokleadaki çoğu oluşumlar (spiral ganglion vb..) perilenf ile difüzyonel devamlılık içerisindedirler. İç kulak sıvılarının hareket halinde olmaması nedeniyle perilenfatik boşluk boyunca difüzyon ile olan bu longitudinal akım oldukça yavaştır ve ajanın bu şekilde skala timpaniden tüm kompartmanlara yayılımı saatler ve hatta günler sürebilmektedir. Ayrıca perilenf ile difüzyonel devamlılık içerisinde olmayan yapılar mevcuttur (skala media ve vasküler stria).²⁰ Bu sebeplerle ajanın yayılımında ikinci yol olan radyal akım esas olarak dikkate alınmalıdır. Ajan radyal akım ile skalalar arasından pasif difüzyon ile geçerek endolenfe ulaşabilir. 'İnterskalar dağılım' adı da verilen bu şekilde yayılımda, maddenin başta molekül ağırlığı olmak üzere kendine özgü özellikleri önemlidir; steroidler düşük molekül ağırlıkları ve yağda yüksek çözünürlükleri nedeniyle kolaylıkla skalalar arası difüze olabilmektedirler.¹¹² Buna rağmen, verilen ajanın tüm kokleaya eşit dağılımı mümkün olmamaktadır; bazalden apikale gidildikçe verilen maddenin konsantrasyonunun düştüğü görülmektedir.¹¹³ (Şekil 2.2)



Şekil 2.2 Steroidlerin İç Kulakta Yayılım Prensipleri -Salt ve ark. 'dan alınmıştır.¹¹³

Koklea kesitinin şematik görünümü. İnce oklar koklea boyunca longitudinal akım ile maddenin yayılımını göstermektedir. Kalın oklar radyal yayılımı göstermektedir.

Şekilde yuvarlak pencere membranından geçen maddenin radyal yollar ile koklea boyunca yayılımı gölgelenme ile gösterilmiştir; koyu renk alanlarından açık renk alanlarına geçildikçe maddenin yoğunluğu azalmaktadır. (ELS; endolenfatik boşluk, RW; yuvarlak pencere, SV; vestibüler skala, ST; timpanik skala, V; vestibül)

2.4 Steroidlerin İç Kulakta Etki Mekanizması

Ani işitme kaybı tedavisinde kullanılan DXM ve MTZ, GK etkinliğe sahip sentetik yapıdaki kortikosteroidlerdendir. DXM, sentetik kortikosteroidler içerisinde en uzun etki süresine sahiptir. Kortikosteroidler hedef dokuda GK ve mineralokortikoid reseptörlere bağlanarak etki ederler. Bu reseptörler hücre stoplazmasında bulunurlar, dolayısıyla GK'ler hücre içinde etki ederler. Spesifik reseptörlere bağlanmayı takiben, hedef gen etkilenerek gerekli protein sentezi sağlanır. Bu sentetik steroidler, esas olarak GK etkinliğe sahip olmakla birlikte mineralokortikoid reseptörler üzerinden mineralokortikoid etkinlik (sıvı-elektrolit dengesi üzerine) gösterdikleri de bilinmektedir.⁸ İç kulakta bu mekanizmanın nasıl işlediği henüz netlik kazanmamıştır.

Glukokortikoid reseptörleri, iç kulakta başta spiral ligaman, Corti organı, baziller membran ve spiral ganglion olmak üzere yaygın olarak saptanmıştır.^{21,103} Glukokortikoid reseptörlerinin iç kulakta en yüksek oranda bulunduğu yer K^+ resirkülasyonunda önemli rol oynayan spiral ligamanın tip 3 fibrositleridir.¹¹⁴

Glukokortikoidlerin iç kulaktaki inflamatuvar süreci anti-inflamatuvar mekanizmalarla hafifleterek ve mineralokortikoid etki ile koklear sıvı dengesini koruyarak etki ettiği düşünülmektedir. İç kulaktaki sıkıca düzenlenmiş olan sıvı dengesi hassas iyon transport mekanizmaları gerektirmektedir.²⁶ Glukokortikoidler vasküler striada mineralokortikoid reseptörlere bağlanarak Na^+K^+ -ATPaz pompasının sentezinde görev alırlar.²⁸ Benzer şekilde, GK'ler endolenf içeren lümenlerde aktif ve pasif Na^+/K^+ kanallarının ekspresyonunu arttırmaktadır.⁸ Bu mekanizmalar ile ayarlanan sıvı dengesi endokoklear potansiyeli sürdürmeyi sağlar.

Glukokortikoidlerin anti-inflamatuvar etkilerini Nükleer Faktör kapp B (NFkB) sentezini inhibe ederek gösterdiği düşünülmektedir.¹¹⁵ Bir hücresel

transkripsiyon faktörü olan NFκB, hücrenin ozmotik, mekanik veya enfeksiyöz kaynaklı strese cevabında anahtar rol oynar. Nükleer Faktör kappa B'nin patolojik aktivasyonu, çeşitli inflamatuvar sitokinlerin salınımına (TNF-α, Interlökin-1 [IL-1]) yol açar. Merchant ve ark., AİK'da NFκB'nin patolojik olarak aktive olduğu teorisini öne sürmüşlerdir.³⁸ Glukokortikoidlerin patolojik olarak aktive olan NFκB'nin etkilerini inhibe ederek koklear fonksiyonları koruduğu ve işitmeyi düzelttiği düşünülmektedir.¹¹⁶

Koklear dokularda varlığı kanıtlanan Nitrik Oksit Sentaz (NOS) ile üretilen NO'nin nörotransmisyonunda, koklear kan akımının regülasyonunda ve koklear homeostazda görevli olduğu düşünülmektedir.¹¹⁷ 'İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz' (iNOS) ise fizyolojik koşullarda iç kulakta bulunmamakla birlikte bir proinflamatuvar sitokin olan TNF-α ile indükleme sonrası koklear dokularda saptanmıştır.¹¹⁸ Nükleer Faktör kappa B'nin iNOS üretiminin regülasyonunda önemli rolü vardır; NFκB aktivasyonu ile iNOS üretiminden sorumlu genler aktive olmaktadır.¹¹⁹ 'İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz'ın esas olarak koklear hasardan sorumlu olduğu düşünülmektedir.¹²⁰ Dahası, GK'lerin TNF-α ile indüklenen NO üretimini baskıladığı ve bu şekilde koklear hasarı önleyici etki ettiği gösterilmiştir.^{121,122} Özetle, GK'ler anti-inflamatuvar etkilerini NFκB ile aktive olan iNOS üretimini baskılayarak göstermektedirler.

Glukokortikoidler aynı zamanda koklear kan akımının düzenlenmesinde rol oynarlar. Glukokortikoid enjeksiyonunun, ginepiglerde koklear kan akımını anlamlı ölçüde arttırdığı gösterilmiştir.¹⁰¹ Benzer şekilde GK'ler koklear iskemide kan akımının azalmasını önleyerek koruyucu etki yapabilmektedirler.^{123,124}

MATERYAL-METOD

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda Etik Kurulun 08-18 (KA-130042) sayılı izniyle Haziran 2013-Ocak 2014 tarihleri arasında yapılmıştır.

3.1. Bireyler

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı polikliniğinde AİK tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Ani işitme kaybı tanımı olarak "National Institute on Deafness and Other Communication Disorders" (NIDCD)'in 'en az 3 ardışık frekansta en az 30 dB'lik 72 saat içerisinde gelişen sensörinöral komponentte işitme kaybı' tanımı esas alınmıştır.

Tüm hastalara saf ses odyometrisi yapılarak tanı konulmuştur. Saf ses odyometrisinde 125-8000 Hertz (Hz) frekanslarında saf ses eşiklerine bakılmıştır. Ayrıca, yapılan odyometriye SSO, 'konuşmayı ayırt etme skoru', 'konuşmayı anlama eşiği' ve 'tedirgin edici ses yüksekliği' parametrelerine bakılmıştır ve timpanogram yapılmıştır. Retrokoklear patolojiyi ekarte etmek adına tüm hastalara kulak kesitlerini içeren Manyetik Rezonans Görüntüleme yapılmıştır.

3.1.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

72 saat içerisinde gelişen en az 3 ardışık frekansta en az 30 dB ve üzeri sensörinöral karakterde işitme kaybına sahip olan 18-80 yaş arası hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların işitme kaybının başlangıcı ile tedaviye başlama zamanı arasında geçen sürenin 7 günden fazla olmaması ve hastaların kliniğimizde tedaviye başlamadan önce AİK'ya yönelik başka bir tedavi almamış olması da dahil edilme kriteri olarak kabul edildi.

3.1.2 Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

İdiyopatik AİK tanımının dışında kalan (retrokoklear patoloji, ototoksosite, perilenf fistülü, akustik travma vb..) hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Etkilenen kulaktan daha önce cerrahi geçirilmiş olması, etkilenen kulakta akut veya kronik otitis media (KOM) tanısı olması da hastaların çalışma dışı bırakılma kriterlerindedir.

3.2. Çalışma Planlanması

Çalışma prospektif, kontrollü, randomize çalışma olarak tasarlandı. Hastalar kortikosteroid tedavisinin veriliş yolu açısından ‘oral steroid’ (OS) ve ‘intratimpanik steroid’ (ITS) olmak üzere iki gruba randomize olarak dağıtıldı. Birinci grup hastalara steroid tedavisi sistemik (oral) olarak uygulandı, ikinci grup hastalara ise etkilenen kulağa IT yol ile uygulandı. Oral steroid tedavisi alan hastalar kontrol grubu (OS) olarak kabul edildi.

Her hasta için bir Olgu Rapor Formu (Hasta Kartı) düzenlendi; bu formda işitme kaybının odyometrik konfigürasyonu, işitme kaybı derecesi, hastanın başvuruındaki semptomları, kulak zarı muayenesi, bilinen ek kulak hastalığı, varsa diğer hastalıkları not edildi. Hastaların odyometrik konfigürasyonun ve işitme kaybı derecesinin prognoza etkisi incelendi. İntratimpanik grubu için her uygulamada enjekte edilen ilaç miktarı ayrıca not edildi. Tüm hastalarda tedaviyi takiben gelişen yan etkiler ve komplikasyonlar not edildi.

3.2.1 Bireylere Uygulanan Tedavi Şeması

Intratimpanik steroid tedavisi gūnaşırı üç kez uygulandı. İşlem öncesinde lokal anestezi ajan (%10'luk Lidokain) emdirilmiş pamuk dış kulak yoluna timpanik membranın üzerine denk gelecek şekilde yerleştirilip 10 dk. beklendi. Timpanik membran ön-alt kadrana 22 nolu iğne ile delik açılarak, işlem esnasında orta kulaktaki havanın buradan boşalması sağlandı. Ardından timpanik membran arka-alt kadrana 27 nolu iğne ile enjeksiyon yapıldı. Transtimpanik yolla 0.5-0.7cc DXM (8mg/2ml) orta kulağa enjekte edildi. İşlem sonrası hastalar 30 dk. otolojik pozisyonda bekletildi. Bu süre içerisinde mümkün olduğunca yutkunmamaları ve konuşmamaları tavsiye edildi.

Kontrol grubuna ise 1mg/kg/gün (maksimum 80 mg) prednizolon tedavisi, oral yoldan günlük doz 3'e bölünerek verildi. Üç günde bir, toplam verilen doz 10 mg azaltılarak tedavi idame ettirildi.

Aynı zamanda tüm hastalar AİK tedavisinde kliniğimizde rutinde verilmekte olan ajanlar verildi. Bunlar 5 ila 10 gün süreyle iv yüksek molekül ağırlıklı dekstran (5cc/kg), 1 ay süreyle oral diüretik (asetozolamid), 3 ay süreyle oral vazodilatör (betahistin, trimetazidin) ve 5 gün süreyle antiviral (asiklovir) tedaviyi içermektedir.

3.3.Takip

Hastalar altıncı gün, on beşinci gün, birinci ay ve üçüncü ayda kontrol odyogramla takip edildi. Her odyogramda saf ses eşikleri, SSO'ları, konuşmayı anlama eşikleri ve konuşmayı ayırt etme skorları hesaplandı.

3.4. İyileşme Kriterleri

500 Hz, 1000 Hz ve 2000 Hz'deki saf ses eşiklerinin ortalamasını alarak oluşturulan değer SSO olarak kabul edildi. Saf ses ortalamasında 10 dB ve üzerinde yükselme veya 'Konuşmayı Ayırt Etme Skoru'nda %10 ve üzerinde yükselme düzelme olarak kabul edildi. Düzelme gösteren hastalar kendi içerisinde ayrıca kısmi ve tam düzelme olanlar olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Stachler ve ark.'nın önerdiği üzere; SSO'nun etkilenmemiş kulağın değerinin 10 dB'lik sınırları içerisinde olması ve konuşmayı ayırt etme skorunun etkilenmemiş kulağın değerlerinin %5-10'luk sınırları içerisinde olması 'tam düzelme', bu kriterlerin dışında kalan hastalar ise 'kısmi düzelme' olarak değerlendirildi. Ayrıca, AİK atağı sonrası işlevsel olmayan bir kulağın tedavi sonrası işlevsel değerlere ulaşması da 'kısmi düzelme' olarak kabul edildi.⁵

3.5. İstatistiksel Yöntem

İki grubun iyileşme düzeylerini karşılaştırmak ve prognostik kriterleri değerlendirmek için "ki-kare testi, Fisher'in ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testi" kullanıldı. İki grup arasında sayısal ölçümler arasındaki farkın hesaplanması ve prognostik kriterlerin sayısal ölçümlere bağlı değerlendirilmesi için 'Mann-Whitney U testi' kullanıldı. SPSS Version 21.0 bilgisayar programı kullanıldı. P değerinin <0.05 olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 41 hasta dahil edildi (OS 21 hasta, ITS 20 hasta). Bu hastalar her iki gruba randomize olarak dağıtıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 7 tanesi çalışma sürecinde çalışma dışı bırakıldı. Hastalardan biri çekilen MRG görüntülemeye iç kulak anomalisi (koklear hipoplazi) saptanması sebebiyle çalışma dışı bırakıldı. Bir hastanın eşlik eden Ménière tanısı sebebiyle takipleri esnasında kontrol edilemeyen baş dönmeleri meydana geldi, bu sebeple ventilasyon tüpü tatbik edildi ve çalışmadan çıkarıldı. Bir diğer hastaya takipler esnasında birinci ayda yeniden atak geçirmesi sebebiyle yeniden tedavi başlandı ve fluktuasyon gösteren işitme kaybı olması sebebiyle çalışma dışı bırakıldı. Bir hastada AİK atağının eşlik eden ‘multipl skleroz’ tanısına bağlı olarak ortaya çıktığı anlaşılması üzerine tedavi buna göre şekillendirildi ve çalışma dışı bırakıldı. İki hasta kendi isteğiyle ek tedavi olarak hiperbarik oksijen tedavisi almak isteyerek çalışmadan ayrıldı. Bir hasta takipsizlik sebebiyle çalışma dışı bırakıldı. Bu durumda toplam 34 hasta ile çalışmaya devam edildi. Bu hastalardan 18 tanesi ITS grubunda, 16 tanesi OS grubunda idi. ‘İntratimpanik steroid’ grubundaki hastalardan bir tanesi aynı yıl içerisinde iki kez AİK atağı geçirmesi sebebiyle iki kez çalışmada yer aldı; bu durumda toplamda 35 kulak (19 ITS; 16 OS) çalışmaya alındı.

4.1 Demografik Özellikler

Çalışmada 22’si erkek 12’si kadın olmak üzere toplam 34 hasta yer aldı. Hastaların yaş ortalaması 46 idi; hastalar 24-80 yaş aralığındaydı. Başvuru süresi 1 ila 7 gün arasında değişmekle birlikte ortalama 3 gün idi. İlk 24 saatte başvuran hastalar toplam hastaların %31.4’ini (n=11) oluşturmaktaydı. 24 saati geçmesine rağmen 3 gün içerisinde başvuran hastalar tüm hastaların %37.1’ini (n=13) oluşturmaktaydı. Geri kalan hastalar 3 ila 7 gün içerisinde başvurmuştu (% 31.4; n=11).

Hastalara yapılan kulak MRG sonucunda yalnızca bir hastada insidental olarak (akustik siniri çevreleyen) ‘anterior inferior serebellar arter halkası’ saptandı. Bu hastada bu durumun AİK’yı açıklayacak şekilde akustik sinire bası yapmadığı ve insidental rastlanan bir anomali olduğu kanısına varıldı. Bunun dışında kalan

hastaların MRG'leri normal sınırlar içerisinde iç kulak ve retrokoklear oluşumlar içermekteydi.

Hastalar odyometrik konfigürasyona göre üç alt tipe (plato, düşük frekans, yüksek frekans) ayrıldı. Hastaların odyometrik konfigürasyonları değerlendirildiğinde en sık gözüken alt tip % 48.6 (n=17) ile plato tip işitme kaybı olan hastalardı. En az görülen alt tip ise %11.4 (n=4) ile yüksek frekans tip kayıplardı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %70.5'inin (n=24) bilinen ek hastalığı olmamakla birlikte, geri kalan 10 hastanın özgeçmişinde çeşitli hastalıklar yer almaktaydı. 4 hastada HT, 3 hastada diabetes mellitus tip 2, 1 hastada romatoid artrit (RA), 1 hastada sistemik lupus eritematosus (SLE), 1 hastada gut, 1 hastada muskuler distrofi ve 1 hastada koroner arter hastalığı mevcuttu.

4.2 Grupların Dağılım Özellikleri

Her iki gruptaki hastaların yaş ortalaması, cinsiyet dağılımı, başvuru süresi, karşılaştırıldığında gruplardaki sözü geçen değişkenlerin dağılımı arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.1). Ayrıca, her iki grupta odyometrik konfigürasyon alt tiplerinin dağılımı benzerdi (p=0.216) (Tablo 4.2).

Tablo 4.1 Grupların Demografik Özellikleri

	OS	ITS	Toplam	p değeri	χ^2 değeri	z değeri
Yaş (ort.) [*]	41	49	45	0.151		1.44
Cinsiyet (E/K)	9/7	14/5	23/12	0.279	1.172	
Ortalama Başvuru Süresi (gün)	2	3	3	0.102		1.68
Çınlama (%)	81.2	94.7	88.6	0.312	**	
Baş dönmesi (%)	25	10.5	17.1	0.379	**	

^{*}ort.: ortalama

** Kesin test olduğundan ki-kare değeri yoktur.

Tablo 4.2 Odyometrik Konfigürasyon Alt Tiplerine Göre Grupların Dağılımı

$p=0.216$ $\chi^2=3.398$	Plato	Yüksek frekans	Düşük frekans
OS	9	3	4
ITS	8	1	10
Toplam	17	4	14
(%)	(48.6)	(11.4)	(40)

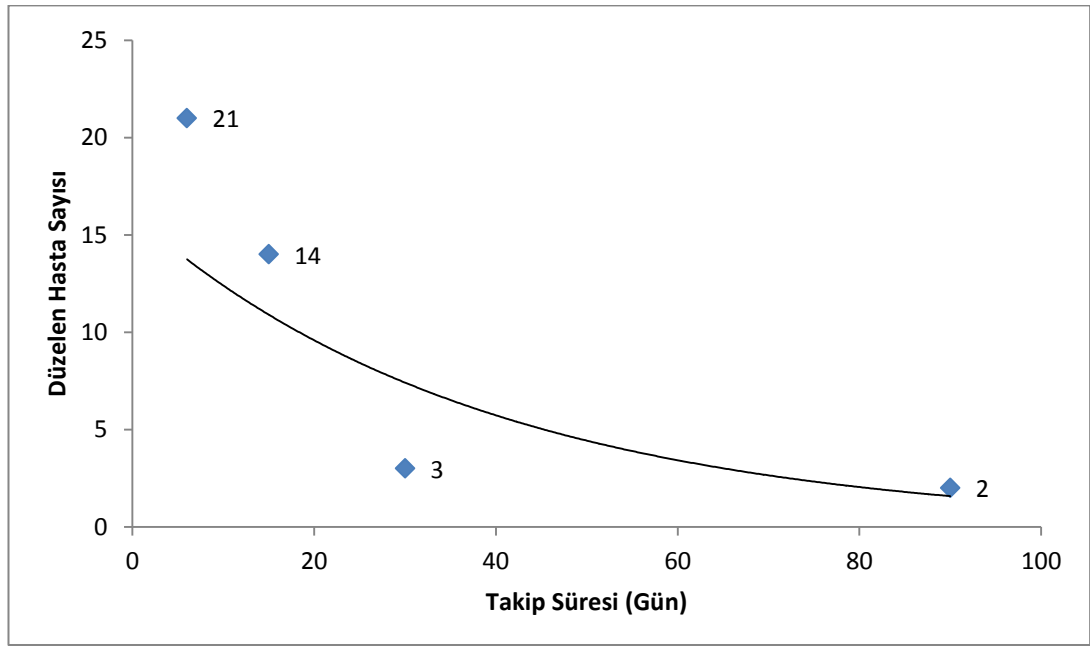
Hastalar işitme kaybı derecesine göre iki ayrı gruba ayrıldı. Saf ses ortalaması 50 dB ve üstü olan hastalar ‘ileri derecede işitme kaybı’, saf ses ortalamaları 50 dB’den az olan hastalar ise ‘hafif derecede işitme kaybı’ olarak sınıflandırıldı. Her iki gruptaki hafif ve ileri işitme kayıplı hastaların dağılımı benzerdi. ($p=0.728$) (Tablo 4.3)

Tablo 4.3 İşitme Kaybı Derecesine Göre Grupların Dağılımı

$p=0.728$ $\chi^2=0.121$	Hafif (<50 dB)	İleri (≥ 50 dB)
OS	11	5
ITS	12	7
Toplam	23	12

4.3 Düzleme Oranları

3 aylık takip sonunda toplamda hastaların %85.7'sinde (n=30) düzelme (tam+kısmi) gözlemlendi. Hastaların %60'sında düzelme (n=21) 6.günde, %11.4'ünde (n=4) 15.günde, %8.5'sinde (n=3) birinci ayda ve %5.7'sinde (n=2) 3.ayda gerçekleşti. başka deyişle, en çok düzelme erken dönemde (ilk 6 gün) saptandı ve düzelen hasta sayısı takip süresi arttıkça azaldı. (Şekil 4.1)



Şekil 4.1 Takip Süresine Göre Düzelen Hasta Sayıları

Düzelmeye gösteren hastalar kendi arasında tam ve kısmi düzelenler olmak üzere tekrar iki alt gruba ayrılarak incelendi. Kısmi düzelen hastalar ilk 6 gün içerisinde tüm hastaların %33.3'ünü (7/21), 3.ay sonunda ise tüm hastaların %20'sini (6/30) oluşturmaktaydı. Kısmi düzelen hasta sayısı takipte tedrici olarak azalma göstermekteydi; bir başka deyişle bu hastalar takipte tam düzelme gerçekleştirmekteydi. (Tablo 4.4)

4.3.1 Saf Ses Ortalamalarına Göre Düzelmeye Hesaplanması

Saf ses ortalamalarına bakıldığında 3.ay sonunda düzelme gösteren hastalarda düzelen ortalama değer 26.83 dB idi. Yalnızca etkilenen frekansların ortalamasında

tedavi öncesi ve sonrasında oluşan fark hesaplanarak elde edilen düzelen ortalama değer ise 30.5 dB'e yükselmektedir.

İki hastada SSO'nda düzelme 10 dB'in altında olmasına rağmen konuşmayı ayırt etme skorlarında %10'un üzerinde iyileşme olması sebebiyle bu hastalar 'kısmi düzelme' olarak kabul edildi.

4.3.2 Grupların Düzeltme Oranlarının Karşılaştırılması

3. ayın sonunda OS grubunda hastaların %87.5 (n=14)'inde düzelme saptandı. 'İntratimpanik steroid' grubunda ise bu rakam %84.2 (n=16) idi. İki grup arasında düzelme oranları açısından anlamlı fark saptanmadı. (p=1.0) (Tablo 4.5) 6. gün, 15. gün ve 1. ay kontrol odyogramlarında düzelen hasta sayıları dikkate alınarak iki grup karşılaştırıldığında kısmi ve tam düzelme oranları benzerdi ve istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 4.4) Ayrıca kısmi ve tam düzelen hastalar her iki grupta karşılaştırıldığında bu alt gruplara göre düzelme oranları da istatistiksel anlamlı fark içermemekteydi. (p=0.877) (Tablo 4.6)

Tablo 4.4 Grupların Takip Boyunca Tam ve Kısmi Düzeltme Oranları

		6.gün	15.gün	1.ay	3.ay
OS	Tam düzelme	8	9	10	12
	Kısmi düzelme	4	4	3	2
	Toplam	12	13	13	14
ITS	Tam düzelme	6	8	11	12
	Kısmi düzelme	3	4	4	4
	Toplam	9	12	15	16
<i>p değeri</i>		0.306	0.560	1.0	0.877
<i>x² değeri</i>		2.763	1.412	0.077	0.614

Tablo 4.5 Grupların 3.ay Düzeltme Oranlarının Karşılaştırılması

$p=1.0$	düzelme yok (%)	düzelme var (%)
χ^2*		
OS	12.5	87.5
ITS	15.8	84.2
Toplam	14.3	85.7

**Kesin test olduğundan ki-kare değeri yoktur.*

Tablo 4.6 Grupların 3.ay Tam ve Kısmi Düzeltme Oranlarının Karşılaştırılması

$p=0.877$	düzelme yok (%)	kısmi düzelme (%)	tam düzelme (%)
$\chi^2=0.614$			
OS	12.5	12.5	75
ITS	15.8	21.1	63.2
Toplam	14.3	17.1	68.6

4.4 Eşlik Eden Semptomlar

Hastalarda en sık görülen semptom %88.6 (n=31) ile çınlama idi. Bunu %57.1 (n=20) ile ‘kulakta dolgunluk hissi’ takip etmekteydi.

4.5 Karşı Kulağın Durumu ve Eşlik Eden İşitsel Sorunlar

Hastaların %65.7’sinin karşı kulak muayenesi ve karşı kulak işitme eşikleri normal sınırlar içerisinde idi. Hastaların %34.2’sinin (n=12) karşı kulağında çok hafiften çok ileri dereceye kadar değişen sensörinöral komponentte işitme kaybı mevcuttu. Bu hastalardan iki tanesinin karşı kulağında KOM’a yönelik geçirilmiş orta kulak cerrahisi hikayesi mevcuttu ve işitme kaybı KOM’a bağlı idi. Hastaların bir tanesinde karşı kulaktaki işitme kaybı progresif ilerleyen SNİK’ya bağlı meydana gelmişti.

Hastaların 3 tanesi (%8.5) Ménière tanısı ile takipte idi, ve bunlardan bir tanesinde daha önce geçirilmiş AİK atağı hikayesi mevcuttu. Bu hastaların hepsinde tedavi sonrası düzeltme gözlemlendi. Toplamda hastaların %14.2’sinde (n=5) daha

önceden geçirilmiş bir AİK hikayesi bulunmaktaydı. Bunlardan 4'ünde önceki AİK aynı kulakta meydana gelmişti. Ayrıca, bu hastaların hepsinde tedavi sonrasında düzelme meydana geldi.

4.6 İntratimpanik Steroid Grubunda Timpanik Membran Muayenesi

'İnatimpanik steroid' grubundaki 18 hastanın 15'inin kulak zarı muayenesi normal idi, 2 hastanın (%11.1) kulak zarı sklerotik idi, bir hastada kalsifik plak mevcuttu.

4.7 Prognostik Faktörler

Hastaların 3.ay takiplerindeki düzelme oranları dikkate alınarak cinsiyetin, başvuruda baş dönmesi olup olmamasının işitme kaybı derecesinin, odyometrik konfigürasyonun ve karşı kulak işitsel durumunun prognoza olan etkisi incelendi.

Erkek hastalarda kadın hastalara göre daha düşük düzelme oranları gözlemlendi; fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0.640)

Hastalardaki işitme kaybının derecesine göre 3. aydaki düzelme oranları karşılaştırıldığında 'ileri' işitme kaybına sahip (SSO'su 50 dB ve üstü) hastalarda düzelme gözlenme oranı %66.7 iken, 'hafif' işitme kaybına sahip (SSO'su 50 dB altı) hastalarda düzelme oranı % 95.7 idi, bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi.(p=0.038) (Tablo 4.7)

Tablo 4.7 İşitme Kaybı Derecesine Göre 3.ay Düzelme Oranları

$p=0.038$	düzelme var (%)	düzelme yok (%)
χ^2*		
Hafif işitme kaybı (<50 dB)	95.7	4.3
İleri işitme kaybı (≥50 dB)	66.7	33.3

*Kesin test olduğundan ki-kare değeri yoktur.

Düşük frekans tip işitme kaybına sahip 14 hastanın yalnızca birinde düzelme gerçekleşmezken, plato tip işitme kaybına sahip 17 hastanın 3'ünde, yüksek frekans işitme kaybına sahip 4 hastanın birinde 3. ay sonunda düzelme gerçekleşmedi. Odyometrik konfigürasyona göre değişen bu düzelme oranları arasındaki fark istatistiksel anlamlılık göstermemekteydi ($p=0.657$). (Tablo 4.9)

Başvuruda baş dönmesi olup olmasının düzelme üzerine etkisi incelendiğinde düzelme gözlenen hastalar ile gözlenmeyen hastalarda istatistiksel anlamlılık yaratacak fark saptanmamıştır. ($p=0.195$) (Tablo 4.8)

Karşı kulakta SNİK sahip olan hastalar ile olmayan hastaların düzelme oranları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. ($p>0.99$) (Tablo 4.9)

Tablo 4.8 Başvuruda Baş Dönmesi Varlığına Göre Düzelmeye Değerlendirilmesi

$p=0.195$ $\chi^2 *$	düzelme var (%)	düzelme yok (%)
baş dönmesi var	66.7	33.3
baş dönmesi yok	89.7	10.3

**Kesin test olduğundan ki-kare değeri yoktur.*

Tablo 4.9 Odyometrik Konfigürasyonun 3. Ay Düzeltme Oranlarına Etkisi

$p=0.657$ $\chi^2=1.115$	düzelme var (%)	düzelme yok (%)
plato tip	82.4	17.6
yüksek frekans tip	25	75
düşük frekans tip	92.9	7.1

4.8 Komplikasyonlar

Oral steroid tedavisi alan grupta herhangi bir komplikasyon gözlenmedi. IT İntratimpanik steroid tedavisi alan grupta hastaların %21'inde (4/19)'sinde minör komplikasyon olarak işlem esnasında gelişen ve saniyeler içerisinde geçen baş dönmesi meydana geldi. Hastaların hiçbirisinde majör komplikasyon gözlenmedi.(Şekil 4.2)



A. Tek doz ITS enjeksiyonu sonrası timpanik membranın görünümü



B. Üç doz ITS enjeksiyonu sonrası timpanik membranın görünümü



C. 1.ayda timpanik membranın görünümü



D. 3.ayda timpanik membranın görünümü

Şekil 4.2 İntratimpanik Steroid Enjeksiyonu Sonrası Timpanik Membranın Görünümü

TARTIŞMA

Ani işitme kaybı, sensörinöral tip işitme kayıpları içerisinde kür sağlanabilen ve nispeten iyi seyirli olan nadir patolojilerdendir. Bu özelliği ile tedavisi klinisyenler için ilgi çekici bir araştırma konusu olagelmıştır. Fakat mevcut çalışmaların metodolojilerindeki farklılıklarından dolayı birçok değerli veri karşılaştırılamamaktadır.

Öncelikle AİK tanımı ve bu bağlamda çalışmaya dahil edilen hasta kriterleri farklılık göstermektedir. Biz çalışmamızda AİK tanımı olarak NIDCD'in 'en az 3 ardışık frekansta en az 30 dB'lik 72 saat içerisinde gelişen sensörinöral komponentte işitme kaybı' tanımını esas aldık ve bu tanımın tüm kriterlerini karşılamayan hastaları çalışma dışı bıraktık.² Fakat, en az 20 dB'lik işitme kayıplarını da dahil eden çalışmalar mevcuttur.^{68,82}

Ayrıca KOM hastalarında insidental olarak AİK saptanabilmekle birlikte bu hastalarda yuvarlak pencere membranın kalınlığı artmıştır¹⁰⁷. Bu durum, ITS tedavisinin etkinliğini değiştirerek çalışma sonuçlarını etkileyecektir. Biz bu sebeple etkilenen kulakta KOM tanısı olan hastaları çalışma dışı bıraktık.

Tedaviye başlama zamanı prognozda son derece önemlidir, iki hafta içerisinde düzelme olmayan hastalarda tedaviye cevap ihtimali azalmaktadır.⁴ Literatürde çalışmalar arasında başvuru süresi ortalama 4 gün ila 6 hafta arasında farklılık göstermektedir.^{16,17,75,79,81,84,84,97} Plaza ve ark., 7 günden uzun tedaviye başlama süresini kötü prognostik kriter olarak saptamışlardır.⁷⁶ Bir başka çalışmada da benzer şekilde erken tedaviye başlanan hasta grubunda anlamlı olarak daha iyi düzelme oranları elde edilmiştir.¹²⁵ Acil tedavi gerektiren bir durum olan AİK'da olabilecek en yüksek başarı oranına ulaşmak açısından tedaviye en kısa sürede başlamak gerekmektedir. Çalışmamızı literatürdeki çalışmalardan ayıran en önemli özelliği kısa başvuru süresidir. Çalışmamıza semptomların ortaya çıkışını takiben ilk 7 gün içerisinde başvuran hastaları dahil ettik. Hastaların ortalama başvuru süresi ise 3.26 gündür. 7 günden sonra verilen dozların anlamlı bir etkisi olacağını düşünmemekteyiz. Bu sürenin üzerinde başvurup çalışmaya alınan hastaların sonuçları öngörülemez şekilde etkilemesi mümkündür.

Bir çok çalışmada steroid tedavisinden fayda görmeyen ve tedavi üzerinden belli bir süre geçmiş olan hastalar ITS grubuna dahil edilmiştir. Fakat, yukarıda bahsettiğimiz gibi daha önce tedavi almış hastalarda düzelme geç dönemde gözlenebilmektedir. Bu durum mevcut çalışmanın sonuçlarını yanlış etkileyecektir. Biz bu sebeple mevcut AİK atağı için daha önceden herhangi bir tedavi almış olan hastaları çalışma dışı bıraktık.

İntratimpanik steroid ile yapılan çalışmalarda tedaviye cevabın çalışmadan çalışmaya farklı sonuçlar içermesi tedavi yöntemindeki farklılıklarla açıklanabilir. Şu an için, ITS tedavisinde kabul edilen standart bir tedavi protokolu bulunmamaktadır. Verilen kortikosteroidin cinsi, dozu, verilme sıklığı ve uygulanma metodu değişkenlik göstermektedir. İlacın en sık tercih edilen verilme yöntemi transtimpanik metottur.^{12-13,15,18,74-75,80,82,84,85,88} Biz de çalışmamızda bu yöntemi kullandık. Bu yöntem ile kalıcı timpanik membran perforasyonu vb. komplikasyonların meydana gelme ihtimali daha düşüktür. Transtimpanik yöntem aynı zamanda ekonomik bir metoddur. Transtimpanik yöntemin avantajlarının yanında bazı dezavantajları da mevcuttur. Birincisi verilen ilacın ne kadarının orta kulakta kaldığı ya da başka bir deyişle ne kadarının Östaki'den kaybedildiği bilinmemektedir ve dahası kontrol edilememektedir. Bunu önlemek için hastaların işlem sonrasında 30 dk. süreyle otolojik pozisyonda kalmaları optimum süre olarak belirlenmiştir.¹⁰⁶ Biz de hastalarımızı işlem sonrası 30 dk. boyunca otolojik pozisyonda bekleterek Östaki'den kaybedilmesi kaçınılmaz olan ilaç dozunu en aza indirmeyi amaçladık. Yine bu bekleme süresinde mümkün olduğunca yutkunmama ve konuşmamayı öğütleyerek Östaki'nin kapalı konumda kalmasını sağlamaya çalıştık. Transtimpanik yöntemin bir diğer dezavantajı ise yuvarlak pencere membranını kaplayan yalancı membranlara müdahale edilememesidir. Bu tıkaçlar temizlenmezse tekrarlayan ilaç dozları yapmak mecburidir.¹⁰⁹ Biz çalışmamızda 3 kez gınaşırı ITS tedavisini tekrarladık. Diğer yöntemlerin (mikrokater vb..) kalıcı perforasyon gibi riskleri göz önüne alındığında tekrarlayan ilaç dozları daha kabul edilebilir bir güçtür.²² Ayrıca, bir başka çalışmada 68 hastaya IT gentamisin uygulaması öncesi bakıldığında yalnızca 1 hastada yuvarlak pencerede tıkaçla karşılaşmışlardır.¹⁰⁸ Aynı zamanda yuvarlak pencereye yerleştirilerek sürekli ilaç infüzyonu sağlayan mikrokaterler görece pahalıdır. Mikrokaterler ile başarılı sonuç elde eden

çalışmalar mevcuttur.^{78,91} Mikrokatatere alternatif olarak öne sürülmüş olan ventilasyon tüpü içerisine yerleştirilen süngerimsi dokudan oluşan “Microwick” ise bir kez sıvı ile satüre olduktan sonra ancak difüzyon ile ilacı iletilecektir, bu sebeple sürekli ilaç infüzyonunu sağlamada yetersiz kalmaktadır.^{113,126} Bir diğer seçenek ventilasyon tüpünden ilacın direkt veya enjektör ile orta kulağa ulaştırılmasıdır.^{11,82} Kakeheta ve ark. ise çalışmalarında lazer ile miringotomiye takiben yuvarlak pencere membranını görerek varsa tıkaçları temizledikten sonra ilacı uygulamışlardır; fakat oluşan perforasyonun kapanma süresi yine transtimpanik yöntemle göre daha uzundur.⁸⁵ Transtimpanik yöntem haricinde tarif edilen diğer yöntemlerin kalıcı perforasyon riskinin daha yüksek olduğu unutulmamalıdır, bu yöntemlerin refrakter hastalarda tercih edilmesi uygun olacaktır.¹¹³ Dahası, bu yöntemlerin hiç birisi Östaki'den kaçan miktarı öngörememektedir. Bu sebeple bizim fikrimiz mümkün olan en az hasar verici metodun seçilmesidir. İlacın verilme yöntemi ne olursa olsun iç kulağa geçiş yolu yuvarlak pencere olacaktır. Yuvarlak pencere membranının kalınlığı oldukça değişken olabilmektedir.¹²⁷ Bu durum kişiden kişiye değişen cevap oranlarını açıklayabilir.

Kulak zarı perforasyonu riskini en aza indirmek için transtimpanik yöntemde yeterli ilaç dozunun verilebileceği mümkün olan en ince iğne ucunun seçilmesi akılcı olacaktır. Biz çalışmamızda 22 gauge iğne ile ön-alt kadrana havayı boşaltmak için delik açtık, 27 gauge iğne ile de enjeksiyon yaptık. Hiçbir hastamızda kulak zarı perforasyonu meydana gelmedi.

Steroidin veriliş şeması da literatürde farklılıklar içeren bir diğer değişkendir. Doz sayısı tek dozdan beşe bölünmüş dozlara dek değişebilmektedir. Kimi yazarlar arka arkaya dozlar tercih ederken, gün aşırı veya haftalık dozlar tercih edenler de vardır. Yang ve ark. verilen kortikosteroidin dozu ve veriliş sıklığı ne kadar fazlaysa o derece etkili olacağı sonucuna varmışlardır.⁸⁸ Stachler ve ark. ise 3 ila 7 gün aralıklarla tekrarlayan dozlar önermişlerdir.⁵ Ho ve ark. ise çalışmalarında ilk iki dozdan sonra anlamlı düzelmenin olmadığını gözlemlemişler, bu sebeple iki dozluk tedavinin yeterli olabileceği yorumunu yapmışlardır.¹⁵ Fakat, haftalık enjeksiyon şemaları uygulanan bu çalışmada muhtemelen iki dozdan sonra anlamlı değişikliğin gözlenmemesinin esas sebebi, tedaviden fayda görülebilecek aralığın bu süreden

sonra geçmiş olmasıdır. Ayrıca, ginepiglerle yapılan bir çalışmada, enjekte edilen kortikosteroidin 24 saat sonra iç kulakta saptanmadığı gösterilmiştir.²¹ Toplamda en fazla dozu en kısa sürede vermek için biz gün aşırı 3 doz şeklinde şema oluşturduk.

Literatüre bakıldığında sıklıkla tercih edilen ajan DXM olmakla birlikte^{13-15, 17,73,77,80,83-85,96,97} MTZ^{12,75,75,78,94,91} tercih eden yazarlar da vardır. Çeşitli çalışmalarda DXM ile MTZ kullanımını arasında anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir.^{24,82,88} Parnes ve ark., kortikosteroidlerin iç kulaktaki farmokinetiklerini araştırdıkları çalışmalarında, ginepiglere IT, oral ve iv olarak verilen DXM, hidrokortizon ve MTZ'nin kokleada farmakodinamik profillerini değerlendirilmiş ve MTZ'nin endolenf ve perilenfte en uzun süre en yüksek konsantrasyonda bulunduğunu saptamışlardır.¹²⁸ Fakat, MTZ'nin endolenfteki bu yüksek konsantrasyonu intrasellüler etkisi ile ters orantılıdır. Deksametazon çevre dokulardan daha hızlı emilmekte ve hücre içinde etki göstermektedir.¹²⁹ Kortikosteroidlerin intrasellüler etki eden ajanlar olduğu da göz önüne alındığında DXM'in daha potent bir ajan olduğu sonucuna varılabilir. Deksametazonun bir dezavantajı diğer kortikosteroidlere nazaran daha az mineralokortikoid etkinliğe sahip olması ve bu sebeple iyon homeostazında daha zayıf etkili olma ihtimalidir.²⁸ İlaç tercihinde bütün bu faktörler göz önüne alınmalıdır. Biz de çalışmamızda IT yolla hastalarımıza DXM uyguladık.

Verilen ilaç miktarı da literatürde değişiklik göstermektedir. İlaç dozunu mümkün olan en yüksek dozdan vermek uygun olacaktır; fakat piyasada bulunan en yüksek dozun ülkemiz koşullarında 8 mg/2dl olması sebebiyle biz bu dozu kullandık. Literatürde enjekte edilen ilaç miktarı ile ilgili olarak 0.3'den 0.8cc'ye dek değişen aralıkta miktarlar bildirilmiştir.^{14,15,17,80,81} Bizim çalışmamızda da literatürle paralel şekilde enjekte edilen ilaç miktarı hastadan hastaya değişebilmekle birlikte 0.5-0.7cc kortikosteroid tüm hastalara uygulandı. 0.2 cc'lik bu aralık hastadan hastaya değişen orta kulak boşluğu ve uygulamadan uygulamaya değişen Östaki açıklığı ile açıklanabilir ve ihmal edilebilir düzeydedir.

İnatimpanik uygulama emniyetli kabul edilen bir yöntemdir.¹⁰⁶ İnatimpanik steroid ile yapılan çalışmalarda birçok yazar işlem sırasında veya sonrasında majör komplikasyon gelişmediğini bildirmişlerdir.^{12,16,18,75,79,81,83,83} Bizim

çalışmamızda OS grubunda herhangi bir komplikasyon meydana gelmezken, ITS grubunda %21 hastada (n=4) geçici baş dönmesi gözlenmiştir. Bu oran benzer şekilde komplikasyon olarak yalnızca baş dönmesi bildiren Plaza ve ark.'nın oranları ile yakındır. (%22.2)⁷⁶ İşlem sırasında hafif ağrı ve geçici baş dönmesi hastaların büyük çoğunluğunda gözlenebilen minör komplikasyonlardandır. Bundan başka uzun dönemde vertigo literatürde bildirilmemiştir. İşlem sırasında ağrı özellikle MTZ uygulanması ile sıklıkla gözlenebilmektedir; bir çalışmada 129 hastadan 2'si bu sebeple çalışmadan geri çekilmiştir.²³ Dekametazon enjekte edilerek yapılan bizim çalışmamızda veya literatürdeki diğer DXM ile yapılan çalışmalarda böyle bir etki bildirilmemiştir.

Literatürde bildirilen komplikasyon oranları ise %4 ila %33 arasında değişmektedir.^{14,15,23,78,80,82,85,97,98,95} Burdaki yüksek komplikasyon oranlarının ventilasyon tüpü uygulanan veya mikrokateter kullanılan hastalardaki kulak zarı perforasyonuna bağlı oluştuğunu belirtmek gerekmektedir.^{85,125} Kulak zarı perforasyonu, daha nadir olmakla birlikte transtimpanik yöntem ile de bildirilmiştir.^{23,82,98,99} Bundan başka, tinnitus nedeniyle ITS enjeksiyonu yapılan 1466 hastadan yalnızca 2'sinde otitis media bildirilmiştir.⁷⁸ Biz çalışmamızda hiçbir hastamızda kulak zarı perforasyonu veya otitis media gözlemedik. Ayrıca hastalarımızın hiçbirinde majör komplikasyon gelişmemiştir.

Literatürde %20'ye varan oranlarda işitmede kötüleşme komplikasyonu bildiren yayınlar mevcuttur.^{10,14,78,97} Yalnız bu çalışmalarda sözü geçen komplikasyonun görüldüğü hastaların bir kısmında aynı zamanda AOM geliştiği bildirilmiştir, bu durumda burada asıl üzerinde durulması gereken komplikasyon otitis media olup, işitmede kötüleşme bunun beklenen bir sonucudur. Ayrıca AOM olan bir hastada işitme eşiklerinin ne derece sağlıklı değerlendirildiği de şüpheli olacağından ötürü bu hastaları değerlendirmeye almak doğru olmayacaktır. Dahası, Arriga ve Goldman'ın çalışmasının endolenfatik hidrops tanılı hastalar üzerine olduğu unutulmamalıdır; bu hastalığın seyrinde işitmede dönem dönem olan düşüşler hastalığın seyrinde olağandır. Bizim hastalarımızın hiçbirinde işitmede kötüleşme meydana gelmemiştir.

İntratimpanik steroid tedavisinde sistemik komplikasyon olarak yalnızca tedavi sonrası akne gelişimi bildirmiştir.¹⁵ Bu durumun IT uygulama ile ilgili olup olmadığı tartışmalıdır.

Literatürde işitme kaybı derecesinin prognoza etkisini araştıran çalışma miktarı oldukça kısıtlıdır. Wilson ve ark.'nın çalışmalarında ≥ 90 dB işitme kaybı olan hastaların hiçbirisinde tam düzelme gerçekleşmemiştir; yazarlar ileri derecede işitme kaybı olan hastaların tedaviden bağımsız düşük ihtimalle iyileştiği sonucuna varmışlardır.⁷ Battista ve ark. çok ileri derece işitme kaybı olan 25 hastalık serilerinde ITS sonrası yalnızca 3 hastada düzelme saptamışlardır.⁸⁰ Bizim çalışmamızda benzer şekilde düzelme gözlenmeyen 5 hastanın 4'ünün işitme kaybı 50 dB ve üzerindeydi. Hastalar işitme kaybı derecesine göre gruplandırıldığında, 50 dB ve üzerinde işitme kaybı olan grupta istatistiksel olarak anlamlı daha düşük düzelme sonuçları elde edilmiştir.

İşitme kaybının düşük frekanslarda olması veya diğer bir deyişle yüksek frekanslarda eşik olması bilinen iyi prognoz kriteridir.^{4,13} Fakat, literatürde farklı tip odyometrik konfigürasyonların tedaviye cevabını karşılaştıran çalışma mevcut değildir. Bunun muhtemel sebebi, istatistiksel anlamlı sonuca ulaşmak için gerekli çeşitlilikte konfigürasyona ulaşmanın zorluğudur. Biz de çalışmamızda düşük frekans tip kayıplarda daha yüksek, yüksek frekans tip işitme kayıplarında ise daha düşük düzelme oranları saptadık; fakat odyometrik konfigürasyonlara göre düzelme oranlarında gerçekleşen bu farklar istatistiksel anlamlı fark yaratmamaktadır.

Literatürde başvuruda baş dönmesi olmayan hasta gruplarında istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek düzelme oranları saptanmıştır.¹² Çalışmamızda, başvuruda baş dönmesi olan hasta grubunda daha düşük düzelme oranları saptadık. Fakat bu değerler hasta sayısının az olması sebebiyle istatistiksel anlamlılık göstermemektedir.

Hastalarımızda AİK'ya eşlik eden semptomlar incelendiğinde en sık görülen semptom %88.6 ile çınlama idi. Bu oran literatürle uyumludur; yapılan çalışmalarda çınlama ortalama %71.5 olmakla birlikte, %40'dan %96'ya dek değişen oranlarda

AİK'ya eşlik edebilir ve her zaman için işitme kaybından sonra en sık görülen semptomdur.^{14-16,18,23,66,68,75-76,80,96,96,130}

Çalışmamızda baş dönmesi hastaların yalnızca %17.1'ine eşlik etmekteydi. Literatürle karşılaştırıldığında bu rakamın ortalamasının altında kaldığı gözlenmektedir; yapılan çalışmalarda eşlik eden semptom olarak baş dönmesi %15'den %96'ya (ortalama %39.5) değişen geniş bir yelpazede bildirilmiştir.^{14-16,18,23,66,68,74-76,80,96,96,130}

Çalışmamızda 'kulakta dolgunluk hissi' hastaların %57.1'inde görülmekteydi ve çınlamadan sonra en sık görülen ikinci semptomdu. Literatürde bu semptom nispeten daha az sorgulanan bir semptom olmakla birlikte ortalama %55.1 oranında görülmektedir ve bu rakam bizim verilerimizle uyumludur.^{23,66,77,81}

Başarı oranlarını etkileyen bir diğer değişken ise iyileşme kriterleridir. Tedavi protokollerindeki büyük farklara rağmen, yalnızca iyileşme kriterleri ortak olan çalışmaların sonuçları oldukça benzerdir.¹⁴ Literatürde AİK'da hangi seviyenin düzelme olarak kabul edilmesi ile ilgili fikir birliği bulunmamaktadır. Ayrıca, düzelmenin odyogramda hangi parametreler ile değerlendirileceği konusu da tartışmalıdır. Dahası, etkilenen kulağın atak öncesi işitme durumunun bilinmiyor olması karşı kulağa göre hesaplama yapmayı mecbur kılmaktadır. SSO'da 30 dB'den fazla yükselmeyi düzelme olarak alan çalışmalar mevcuttur.^{15,85} Stachler ve ark., SSO'da en az 10 dB'lik düzelmeyi veya konuşmayı ayırt etme skorunda %10 ve üzerinde düzelmeyi kısmi düzelme; düzelmenin etkilenmemiş kulağın değerinin 10 dB'lik sınırları içersinde olmasını ve konuşmayı ayırt etme skorunun etkilenmemiş kulağın değerlerinin %5-10'luk sınırları içersinde olmasını ise 'tam düzelme' olarak değerlendirilmesi gerektiğini savunmuşlardır.⁵ Yalnız 'kısmi düzelme' kriterlerindeki iyileşmenin çoğu sefer klinik olarak anlamlı olmadığı unutulmamalıdır. Çalışmamızda düzelen hastaların yaklaşık üçte birinde önce 'kısmi düzelme' gözlenmiş, ardından yapılan odyogramda 'tam düzelme' gerçekleşmiştir. Bu sebeple, 'kısmi düzelme' takipte düzelmenin gözlenebileceğine dair bir veri olarak değerlendirilmelidir. Nosrati ve ark. ise çalışmalarında en çok etkilenen frekansların saf ses eşiklerinin ortalamasını kullanmışlardır.¹³⁰ Battista ve ark. ise düzelmeyi eski saf ses eşikleri ile oluşan farka göre formülize etmişlerdir.⁸⁰ Biz çalışmamızda

mümkün olduğunca çok çalışma ile örtüşmesi amacıyla, en son literatür bilgisi doğrultusunda Stachler ve ark.'nın önerdiği iyileşme kriterlerini kullandık. Ayrıca, çalışmamızda SSO'ya bakıldığında 3.ay sonunda düzelme gösteren hastalarda düzelen ortalama değer 26.83 dB olmakla birlikte, hastaların etkilenen frekanslarının ortalamasında oluşan fark göz önüne alınarak düzelen ortalama değer hesaplandığında ise bu rakam 30.5 dB'e yükselmekteydi. Bu durum bize, SSO'yu değil de, etkilenen frekanslardaki eşiklerin ortalamasını alarak ortaya çıkan farkın hesaplanmasının, düşük ve yüksek frekanslarda meydana gelen işitme kayıplarında daha anlamlı sonuç verdiğini göstermektedir. Gerçekten de, bu şekilde düzelen değeri hesaplamak gerçeğe daha yakın sonuçlar içermektedir.

Tedavi başarısını değerlendirirken bir diğer önemli faktör hastaların ne kadar takip edildiğidir. AİK'da 4 haftadan sonra düzelme nadiren gözlenmekle birlikte, bu düzelmeler çalışmaların sonucunu etkileyebilmektedir. Spear ve ark., hastaların en az 3 ay takip edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir.²⁴ Yeo ve ark. da, 156 hastalık serilerinde hastaların %97'sinin 3 ay içerisinde nihai eşiklerine ulaştıklarını göstermişlerdir.⁴⁴ Benzer şekilde, bizim çalışmamızda 6. günde yapılan kontrol odyogramlarında hastaların %60'ında düzelme gözlenirken, bu oran 3. ay takipte %85.7'ye yükselmiştir. Bir başka deyişle, düzelen hastaların %13.3'ü (n=4) 3.ay kontrolünde nihai eşiklerine ulaşmıştır. Bu sebeple AİK'da başarı oranlarını hesaplanırken hastaların uzun süre takip edilmesi önemli bir noktadır.

Ani işitme kaybında tedaviden bağımsız olarak spontan düzelme oranları %65'lere varmaktadır⁴. Bu derece yüksek spontan düzelme oranları, mevcut tedavilerin başarı oranlarını değerlendirmeyi güçleştirmektedir. Diğer bir deyişle, herhangi bir tedavinin başarılı olduğu yorumunu yapabilmek için öncelikle düzelme oranının spontan düzelme oranlarını aşması gerekmektedir.

Kortikosteroid tedavisini sistemik yoldan verilmesi ile ilgili ilk klinik çalışma 1980 yılında Wilson ve ark.'nın prospektif, kontrollü hasta serisidir; bu çalışmada yazarlar 'steroid' grubunda %61 düzelme, plasebo grubunda ise %32 düzelme saptamıştır; bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.⁷ Çalışma ile sistemik steroid tedavisi altın standart yöntem olarak kabul edilmeye başlanmış olmakla birlikte takip eden yıllarda, çalışma randomize olmaması sebebiyle ciddi eleştirilere

maruz kalmıştır.⁹ Oral steroidlerin etkinliğini gösteren en önemli çalışmalardan biri olmasına rağmen, iki farklı tedavi protokolünün sonuçlarının toplanarak değerlendirilmiş olması bu çalışmanın eleştiriye açık bir diğer noktasını oluşturmaktadır.³⁵ Dahası, takip eden prospektif, randomize, kontrollü çalışmalar ile sistemik steroidlerin plaseboya üstünlüğü gösterilememiştir.^{68,130} Kısacası, literatürde AİK'da sistemik steroid tedavisinin etkili olduğunu gösterecek kuvvetli kanıt olmamakla birlikte, steroid tedavisinin etkisizliğini gösteren yeterli kanıt da bulunmamaktadır.^{5,131,132}

Kan-labirentin bariyerini geçmekte yetersiz kalma ihtimalinden dolayı sistemik steroidlerin non-toksik dozlarda etkili olabilmesi ihtimali düşüktür.⁵⁷ Bir çalışmada, iv yolla verilen prednizolonun kan-labirentin bariyerini aşarak serumla benzer ölçülerde iç kulağa geçtiği gösterilmiş olsa da, çalışmada uygulanan dozun 100 mg/kg gibi yüksek bir doz olması dikkat çekicidir.⁶⁹

Literatürde çalışmamızla benzer metodolojideki birçok çalışmada sistemik uygulanan kortikosteroid, intratimpanik olarak verilen deksametazondan farklı bir kortikosteroid ajan olabilmektedir ve çoğunlukla da prednizolondur.^{17,80,82-84,97} Burdaki amaç içeriğinden bağımsız olarak iki farklı tedavi metodunun karşılaştırılmasıdır. Bu sebeple çalışmamızda hastalara sistemik yoldan verilen kortikosteroid prednizolon olarak belirlenmiştir. Yalnız intratimpanik ve sistemik olarak verilen kortikosteroidlerin farklı ajanlar olması, iki grubun sonuçlarının karşılaştırılmasını olumsuz etkilemektedir. Bu durum çalışmamızın eksik yönüdür. Her ne kadar aksi durum literatür ile destek bulsa da, intratimpanik ve sistemik olarak verilen ajanların aynı olması daha güvenilir sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır.

Literatürde AİK tedavisinde IT tedavi, sistemik steroide cevap vermeyen hasta gruplarında kurtarma tedavisi olarak başlanmıştır.^{12,14,15,74,76,95} İntratimpanik steroidin kurtarma tedavisi alanındaki başarısı sistemik steroid tedavisinin olası yan etkilerinden kaçınmak için başlangıç tedavisinde de kullanılabilmesinin önünü açmıştır.

Literatürde ITS'nin başlangıç tedavisinde kullanımı ile ilgili birkaç çalışma bulunmaktadır. Han ve ark., 114 hastalık serilerinde IT, oral ve iv steroid tedavisi verdikleri grupların düzeme oranlarını karşılaştırdıklarında anlamlı fark

saptamamışlardır. Kara ve ark. ise, ITS grubunda %86 oranında başarı bildirmişlerdir, fakat sistemik steroid grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark mevcut değildir.⁹⁷ Benzer diğer çalışmalarda oral ve IT tedavi alan grupta istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.^{75,84} Sözü geçen çalışmalardan Hong ve ark.'nın çalışması dışında kalanların randomize olmaması da sonuçları etkileyen bir faktördür. Filipino ve ark.'nın çalışması ise başlangıç tedavisi olarak IT tedavinin kullanıldığı ve literatürdeki en yüksek başarı oranına sahip (%91) çalışma olmakla birlikte kontrol grubunun olmaması ve hastaların odyometrik konfigürasyonları ile ilgili bilgi verilmemiş olması verileri değerlendirmeyi güçleştirmektedir.¹⁶ Kakeheta ve ark. ise IT tedavi alan grupta sistemik tedavi alan gruba göre anlamlı yüksek düzelme oranları göstermiştir.⁸⁵ Bu çalışmayı diğerlerinden ayıran en önemli fark IT, uygulamanın miringotomi ile gerçekleştirilmesi ve hastaların tedaviye başlama süresinin oldukça kısa tutulmuş olmasıdır (ortalama 4.5 gün). Biz, çalışmamızda steroid tedavisinin farklı uygulama yöntemlerinin etkinliğini değerlendirmek ve ITS tedavisinin başlangıç tedavisindeki yerini ortaya koymayı amaçladık. İntratimpanik steroid tedavisi alan grupta düzelme oranları %84.2, OS grubunda ise %87.5 olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda her iki grupta da oldukça yüksek başarı oranları elde etmiş olmamızda hafif derecede işitme kaybı olan hastaların çoğunlukta olmasının rolü olabilir. Çalışmaya dahil edilen 35 hastanın 23'ünün (% 65.7) SSO'ları 50 dB ve üstündeydi. Yalnızca ileri derecede (50 dB<) işitme kaybı olan hastaların düzelme oranlarına bakıldığında başarı oranı % 66.7'ye gerilemektedir. Çalışma sonuçları değerlendirilirken bu antitenin de dikkate alınması gerekmektedir.

İnatratimpanik tedaviyi sistemik tedavi ile kombine ederek kullanımını araştıran çeşitli yazılar mevcuttur. Battaglia ve ark. sistemik steroid tedavisiyle IT tedavinin kombine kullanımı ile monoterapiye göre başarılı sonuç elde etmişlerdir.¹⁷ Benzer metodolojideki diğer çalışmalar ise kombine tedavinin monoterapiye üstünlüğünü gösterememiştir.^{18,94} Kombine tedavide amaç, lokal etki ile elde edilemeyecek olan sistemik immün cevabı devreye sokmak olabilir.¹⁸ Fakat bu yalnızca teorik bir varsayımdır ve ayrıca steroidlerin lokal yolla verildiklerinde iç kulakta anti-inflamatuar mekanizmaları ortaya çıkardığı bilinmektedir.¹²¹ Sistemik steroid tedavisinin yan etkilerinden kaçınmak için IT tedavi tercih edilmektedir.

Ayrıca IT tedavi ile sistemik tedaviye oldukça yakın başarı sonuçları elde etmek mümkündür. Bu sebeple kombine tedaviyi savunmanın veya kombine tedavinin başarısını araştırmanın bizce bir anlamı yoktur.

İntratimpanik steroid tedavisinin başlangıç tedavisinde plaseboya veya sistemik steroid tedavisine göre üstünlüğünü gösteren çalışma literatürde mevcut değildir. Bir derlemede ITS kullanılan 36 çalışmanın incelenmesi sonucu, ITS tedavisinin sistemik steroid tedavisine eşdeğer olduğunu gösteren zayıf kanıt elde edilmiştir.²⁴ Rauch ve ark. çalışmalarında ITS tedavisini sistemik steroid tedavisine eşdeğer nitelikte bulmuşlardır.²³ Fakat, bu çalışmada IT grubuna dahil edilen hastaların önceden sistemik steroid kullanmış olması verilerin güvenilirliğini azaltmaktadır. İntratimpanik yöntem ile yapılacak plasebo kontrollü bir çalışmanın IT etkinliği konusunda önemli bilgi vereceği aşikardır; fakat biz etik açıdan karşılaşılan sorunlar nedeniyle bu metodolojide bir çalışma gerçekleştiremedik. Çalışmamızda her iki grupta benzer değerlerin elde edilmiş olması ITS tedavisinin OS'e alternatif olabileceğini düşündürmekle birlikte daha yüksek sayıda hasta ile yapılacak çalışmalar iki tedavinin eşdeğer nitelikte olduğunu söyleyebilecektir.

Ani işitme kaybı tedavisi ile ilgili olarak esas gerekli olan çalışma tipi, ITS tedavisinin etkinliğini ölçmek olmalıdır. Biz bu amaçla ITS'lerin etkinliğini OS ile karşılaştırılarak değerlendirdik ve literatürden farklı olarak daha kısa başvuru süresini kriter olarak alarak daha güvenilir düzelme oranları hesaplamayı amaçladık. Çalışmamızın sonucunda her iki grupta benzer düzelme oranları elde ettik ve böylece ITS tedavisinin başlangıç tedavisinde sistemik tedaviye alternatif olduğunu ortaya koyduk.

SONUÇLAR

- Ani işitme kaybında kortikosteroid tedavisi bilinen tek etkin tedavi yöntemidir. Bu tedavi sistemik veya lokal olarak uygulanabilir. Çalışmamızda bu iki farklı uygulama metodunun etkinliğini karşılaştırılmış olup, her iki grupta benzer tedavi başarısı (OS;%87.5, ITS;%84.2) elde edilmiştir.
- Çalışmamızda IT tedavi ve sistemik tedavi alan gruplarda benzer düzelme oranları saptanmış olmakla birlikte; daha fazla sayıda hasta ile yapılan çok merkezli çalışmalar iki tedavi metodunun eşdeğer olup olmadığı ile ilgili bilgi verecektir.
- Ani işitme kaybında başlangıç tedavi seçeneği olarak ITS tedavisi etkin bir tedavi yöntemidir ve sistemik steroid tedavisine güçlü bir alternatiftir. Steroid tedavisinin sistemik yoldan uygulandığında oluşabilecek yan etkilerden kaçınmak için başlangıç tedavisinde ITS tedavisi tercih edilebilir.
- Bu çalışma literatürde başlangıç tedavisinde ITS'lerin etkinliğini değerlendiren randomize kontrollü çalışmalar içerisinde en yüksek düzelme oranına sahiptir. (% 84.2)
- İntratimpanik steroid tedavisinin transtimpanik metotla uygulanması kolay, emniyetli ve başarılı bir yöntemdir. Çalışmamızda hiçbir hastada majör komplikasyon gözlenmemiştir.
- Çalışmamızda uygulanan tedaviden bağımsız olarak düşük frekans tip kayıplarda düzelme daha yüksek, yüksek frekans tip kayıplarda düzelme daha düşük oranda gözlenmiştir.
- Çalışmamızda tedaviden bağımsız olarak ileri derecede işitme kayıplarında (50 dB ve üstü) düzelme daha düşük, hafif derecede işitme kaybı (50 dB altı) olan hastalarda düzelme daha yüksek oranda gözlenmiştir. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.038$).

KAYNAKLAR

- 1 deKlein A. Sudden complete or partial loss of function of the octavus-system in apperantly normal persons. *Acta Otolaryngol* 1944; 32: 407-29.
- 2 National Institute of Deafness and Communication Disorders. Sudden deafness. 2010. <http://www.nidcd.nih.gov/health/hearing/sudden.htm>.
- 3 Byl FM. Seventy-six cases of presumed sudden hearing loss occurring in 1973: prognosis and incidence. *Laryngoscope* 1977; 87: 817-825.
- 4 Mattox DE, Simmons FB. Natural history of sudden sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1977; 86: 463-480.
- 5 Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Archer SM, Rosenfeld RM, Schwartz SR, Barrs DM, Brown SR, Fife TD, Ford P, Ganiats TG, Hollingsworth DB, Lewandowski CA, Montano JJ, Saunders JE, Tucci DL, Valente M, Warren BE, Yaremchuk KL, Robertson PJ. Clinical practice guideline: sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 146: 1-35.
- 6 Penido NO, Cruz OL, Zanoni A, Inoue DP. Classification and hearing evolution of patients with sudden sensorineural hearing loss. *Braz J Med Biol Res* 2009; 42: 712-6
- 7 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; 106:772-776.
- 8 Pondugula SR, Raveendran NN, Ergonul Z, Deng Y, Chen J, Sanneman JD, Palmer LG, Marcus DC. Glucocorticoid regulation of genes in the amiloride-sensitive sodium transport pathway by semicircular canal duct epithelium of neonatal rat. *Physiol Genomics* 2006; 24: 114-23.
- 9 Conlin AE, Parnes LS. Treatment of sudden sensorineural hearing loss, I: a systematic review. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133: 573-581.

- 10 Arriaga M, Goldman S. Hearing results of intratympanic steroid treatment of endolymphatic hydrops. *Laryngoscope* 1998; 108:1682–1685
- 11 Sennaroglu L, Dini FM, Sennaroglu G, Gursel B, Ozkan S. Transtympanic dexamethasone application in Ménière's disease: an alternative treatment for intractable vertigo. *J Laryngol Otol* 1999; 113: 217–221.
- 12 Xenellis J, Papadimitriou N, Nikolopoulos T, et al. Intratympanic steroid treatment in idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a control study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 134: 940-945.
- 13 Gouveris H, Selivanova O, Mann W. Intratympanic dexamethasone with hyaluronic acid in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss after failure of intravenous steroid and vasoactive therapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005; 262: 131-134.
- 14 Haynes DS, O'Malley M, Cohen S, Watford K, Labadie RF. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss after failure of systemic therapy. *Laryngoscope* 2007; 117: 3-15.
- 15 Ho HG, Lin HC, Shu MT, Yang CC, Tsai HT. Effectiveness of intratympanic dexamethasone injection in sudden-deafness patients as salvage treatment. *Laryngoscope* 2004; 114: 1184-1189.
- 16 Filipo R, Covelli E, Balsamo G, Attanasio G. Intratympanic prednisolone therapy for sudden sensorineural hearing loss: a new protocol. *Acta Otolaryngol* 2010; 130: 1209-1213.
- 17 Battaglia A, Burchette R, Cueva R. Combination therapy (intratympanic dexamethasone + high-dose prednisone taper) for the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2008; 29: 453-460.
- 18 Ahn JH, Yoo MH, Yoon TH, Chung JW. Can intratympanic dexamethasone added to systemic steroids improve hearing outcome in patients with sudden deafness? *Laryngoscope* 2008; 118:279-282.

-
- 19 Gouveris H, Schuler-Schmidt W, Mewes T, Mann W. Intratympanic dexamethasone/hyaluronic acid mix as an adjunct to intravenous steroid and vasoactive treatment in patients with severe idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2011; 32: 756-760.
 - 20 Swan EE, Mescher MJ, Sewell WF, Tao SL, Borenstein JT. Inner ear drug delivery for auditory applications. *Adv Drug Deliv Rev* 2008; 60: 1583-1599.
 - 21 Hargunani CA, Kempton JB, DeGagne JM, Trune DR. Intratympanic injection of Dexamethasone: time course of inner ear distribution and conversion to its active form. *Otol Neurotol* 2006; 27: 564-569
 - 22 Doyle KJ, Bauch C, Battista R, et al. Intratympanic steroid treatment: a review. *Otol Neurotol* 2004; 25: 1034-1039.
 - 23 Rauch SD, Halpin CF, Antonelli PJ, Babu S, Carey JP, Gantz BJ, Goebel JA, Hammerschlag PE, Harris JP, Isaacson B, Lee D, Linstrom CJ, Parnes LS, Shi H, Slattery WH, Telian SA, Vrabec JT, Reda DJ. Oral vs intratympanic corticosteroid therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a randomized trial. *JAMA* 2011; 305: 2071-2079.
 - 24 Spear SA, Schwartz SR. Intratympanic steroids for sudden sensorineural hearing loss: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 145: 534-543.
 - 25 Kikuchi, T., Kimura, R.S., Paul, D.L., Takasaka, T., Adams, J.C. Gap junction systems in the mammalian cochlea. *Brain Res. Brain Res Rev* 2000; 32: 163-166.
 - 26 Nin F, Hibino H, Doi K, Suzuki T, Hisa Y, Kurachi Y. The endocochlear potential depends on two K⁺ diffusion potentials and an electrical barrier in the stria vascularis of the inner ear. *Proc Natl AcadSci U S A* 2008; 105:1751–1756.
 - 27 Beitz E, Zenner HP, Schultz JE. Aquaporin-mediated fluid regulation in the inner ear. *Cell Mol Neurobiol* 2003; 23: 315–329.

- 28 Hamid M, Trune D. Issues, indications, and controversies regarding intratympanic steroid perfusion. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 16: 434-440.
- 29 Zhao HB, Kikuchi T, Ngezahayo A, White TW. Gap junctions and cochlear homeostasis. *J Membr Biol* 2006; 209:177-186.
- 30 Klemm E, Deutscher A, Mosges R. A present investigation of the epidemiology in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Laryngorhinootologie* 2009; 88: 524-527.
- 31 Vakkalanka S, Ey E, Goldenberg RA. Inner ear hemorrhage and sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otol* 2000; 21: 764-765.
- 32 Simmons FB. The double-membrane break syndrome in sudden hearing loss. *Laryngoscope* 1979; 89: 59-66.
- 33 Rauch SD. Clinical practice: idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *N Engl J Med* 2008; 359: 833-840.
- 34 Schreiber BE, Agrup C, Haskard DO, Luxon LM. Sudden sensorineural hearing loss. *Lancet* 2010; 375: 1203-1211.
- 35 Baloglu O, Olgun G, Sarac S. İdiyopatik ani sensörinöral işitme kaybı tedavisi. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2007; 38: 26-32
- 36 Lazarini PR, Camargo AC. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: etiopathogenic aspects. *Braz J Otorhinolaryngol* 2006; 72: 554-561.
- 37 Vasama JP & Linthicum Jr FH. Idiopathic sudden sensorio-neural hearing loss: temporal bone histopathologic study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109:527-532.
- 38 Merchant SN, Adams JC, Nadol JB Jr. Pathology and pathophysiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2005; 26: 151-160.

-
- 39 Veltri RW, Wilson WR, Sprinkle PM, Rodman SM, Kavesh DA. The implication of viruses in idiopathic sudden hearing loss: primary infection or reactivation of latent viruses? *Otolaryngol Head Neck Surg* 1981; 89: 137-141.
- 40 Dobie R.A, Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss Snow. Ballenger's *Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery* 2003; Chapter 17;381-383
- 41 Schuknecht HF, Donovan ED. The pathology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Arch Otorhinolaryngol* 1986; 243:1-15.
- 42 Harris JP, Heydt J, Keithley EM, Chen MC. Immunopathology of the inner ear: an update. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 830:166-178.
- 43 Yoshida K, Ichimiya I, Suzuki M, Mogi G. Effect of proinflammatory cytokines on cultured spiral ligament fibrocytes. *Hear Res* 1999; 137:155-159.
- 44 Yeo SW, Lee DH, Jun BC, Park SY, Park YS. Hearing outcome of sudden sensorineural hearing loss: Long-term follow-up. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 136: 221-224
- 45 Süslü N, Yılmaz T, Gürsel B. Utility of immunologic parameters in the evaluation of Ménière's disease. *Acta Otolaryngol* 2009; 129: 1160-1165.
- 46 Süslü N, Yılmaz T, Gürsel B. Utility of anti-HSP 70, TNF-alpha, ESR, antinuclear antibody, and antiphospholipid antibodies in the diagnosis and treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*. 2009; 119: 341-346
- 47 Toubi E, Ben-David J, Kessel A, Halas K, Sabo E, Luntz M. Immune-mediated disorders associated with idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004; 113: 445-449
- 48 Lin HC, Chao PZ, Lee HC. Sudden sensorineural hearing loss increases the risk of stroke: a 5-year follow-up study. *Stroke* 2008; 39: 2744-2748.
- 49 Fetterman BL, Saunders JE, Luxford WM. Prognosis and treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otol* 1996; 17: 529-536

- 50 Aarnisalo AA, Suoranta H, Ylikoski J. Magnetic resonance imaging findings in the auditory pathway of patients with sudden deafness. *Otol Neurotol* 2004; 25:245-249.
- 51 Gluth MB, Baratz KH, Matteson EL, Driscoll CL. Cogan syndrome: a retrospective review of 60 patients throughout a half century. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 483–488.
- 52 Ogawa K & Kanzaki J. Aplastic anemia and sudden sensorineural hearing loss. *Acta Otolaryngol Suppl (Stockh)* 1994; 514: 85-88
- 53 Moskowitz D, Lee KJ, Smith HW. Steroid use in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 1984; 94: 664-666.
- 54 Slattery WH, Fisher LM, Iqbal Z, Friedman RA, Liu N. Intratympanic steroid injection for treatment of idiopathic sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 133:251-259.
- 55 Seggas I, Koltsidopoulos P, Bibas A, Tzonou A, Sismanis A. Intratympanic steroid therapy for sudden hearing loss: a review of the literature. *Otol Neurotol* 2011; 32: 29-35
- 56 Cole RR, Jahrsdoerfer RA. Sudden hearing loss: an update. *Am J Otol* 1988; 9: 211-215.
- 57 Chandrasekhar SS. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss: clinical and laboratory evaluation. *Otol Neurotol* 2001; 22: 18-23.
- 58 Nosrati-Zarenoe R, Hansson M, Hultcrantz E. Assessment of diagnostic approaches to idiopathic sudden sensorineural hearing loss and their influence on treatment and outcome. *Acta Otolaryngol* 2010; 130:384-391.
- 59 Narozny W, Sicko Z, Przewozny T, Stankiewicz C, Kot J, Kuczkowski J. Usefulness of high doses of glucocorticoids and hyperbaric oxygen therapy in sudden sensorineural hearing loss treatment. *Otol Neurotol* 2004; 25: 916-923.

- 60 Murai K, Tsuiki T, Shishido K, Hori A. Clinical study of sudden deafness with special reference to onset. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1988; 456: 15-20.
- 61 Sha SH, Taylor R, Forge A, Schacht J. Differential vulnerability of basal and apical hair cells is based on intrinsic susceptibility to free radicals. *Hear Res* 2001; 155:1-8.
- 62 Billett TE, Thorne PR, Gavin JB. The nature and progression of injury in the organ of Corti during ischemia. *Hear Res* 1989; 41: 189-97.
- 63 Chen CY, Halpin C, Rauch SD. Oral steroid treatment of sudden sensorineural hearing loss: a ten year retrospective analysis. *Otol Neurotol* 2003; 24: 728-733.
- 64 Wilkins SA Jr, Mattox DE, Lyles A. Evaluation of a "shotgun" regimen for sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 97: 474-80.
- 65 Labus J, Breil J, Stutzer H, Michel O. Meta-analysis for the effect of medical therapy vs. placebo on recovery of idiopathic sudden hearing loss. *Laryngoscope* 2010; 120: 1863-1871
- 66 Stokroos RJ, Albers FW, Tenvergert EM. Antiviral treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Acta Otolaryngol* 1998; 118: 488-495
- 67 Uri N, Doweck I, Cohen-Kerem R, Greenberg E. Acyclovir in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 128: 544-549.
- 68 Cinamon U, Bendet E, Kronenberg J. Steroids, carbogen or placebo for sudden hearing loss: a prospective double-blind study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001; 258: 477-480.
- 69 Tobita T, Senarita M, Hara A, Kusakari J. Determination of prednisolone in the cochlear tissue. *Hear Res* 2002; 165: 30-4.
- 70 Schuknecht HF. Ablation therapy for the relief of Ménière's disease. *Laryngoscope* 1956; 66: 859-70.

- 71 Sakata E, Itoh A, Itoh Y. Treatment of cochlear-innitus with dexamethasone infusion into the tympanic cavity. *Int Tinnitus J* 1996; 2: 129-135.
- 72 Shea JJJ, Xianxi G. Dexamethasone perfusion of the labyrinth plus intravenous dexamethasone for Ménière's disease. *Otolaryngol Clin North Am* 1996; 29 : 353–358
- 73 Silverstein H, Choo D, Rosenberg SI, Kuhn J, Seidman M, Stein I. Intratympanic steroid treatment of inner ear disease and tinnitus (preliminary report). *Ear Nose Throat J.* 1996; 75: 468-71
- 74 Choung YH, Park K, Shin YR, Cho MJ. Intratympanic dexamethasone injection for refractory sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 2006; 116: 747-752.
- 75 Dallan I, Bruschini L, Nacci A, et al. Transtympanic steroids as a salvage therapy in sudden hearing loss: preliminary results. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2006; 68: 247-252.
- 76 Plaza G, Herraiz C. Intratympanic steroids for treatment of sudden hearing loss after failure of intravenous therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137: 74-78.
- 77 Roebuck J, Chang CY. Efficacy of steroid injection on idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 135: 276-279.
- 78 Kopke RD, Hoffer ME, Wester D, O'Leary MJ, Jackson RL. Targeted topical steroid therapy in sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2001; 22: 475-479.
- 79 Arslan N, Oğuz H, Demirci M, Şafak MA, İslam A, Kaytez SK, Samim E. Combined intratympanic and systemic use of steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2011; 32: 393-397.
- 80 Battista RA. Intratympanic dexamethasone for profound idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132: 902-905.

- 81 Fu Y, Zhao H, Zhang T, Chi F. Intratympanic dexamethasone as initial therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss: Clinical evaluation and laboratory investigation. *Auris Nasus Larynx* 2011; 38: 165-171.
- 82 Gianoli GJ, Li JC. Transtympanic steroids for treatment of sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 125: 142–146
- 83 Han CS, Park JR, Boo SH, Jo JM, Park KW, Lee WY, Ahn JG, Kang MK, Park BG, Lee H. Clinical efficacy of initial intratympanic steroid treatment on sudden sensorineural hearing loss with diabetes. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 141: 572-578.
- 84 Hong SM, Park CH, Lee JH. Hearing outcomes of daily intratympanic dexamethasone alone as a primary treatment modality for ISSHL. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 141: 579-583.
- 85 Kakehata S, Sasaki A, Oji K, et al. Comparison of intratympanic and intravenous dexamethasone treatment on sudden sensorineural hearing loss with diabetes. *Otol Neurotol* 2006; 27: 604-608.
- 86 Chandrasekhar SS, Rubinstein RY, Kwartler JA, et al. Dexamethasone pharmacokinetics in the inner ear: comparison of route of administration and use of facilitating agents. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122: 521-528.
- 87 Bird PA, Begg EJ, Zhang M, Keast AT, Murray DP, Balkany TJ. Intratympanic versus intravenous delivery of methylprednisolone to cochlear perilymph. *Otol Neurotol* 2007; 28: 1124–1130.
- 88 Yang J, Wu H, Zhang P, Hou DM, Chen J, Zhang SG. The pharmacokinetic profiles of dexamethasone and methylprednisolone concentration in perilymph and plasma following systemic and local administration. *Acta Otolaryngol* 2008; 128: 496-504.

-
- 89 Kharodwala M, Makishima T: Sudden sensorineural hearing loss and intratympanic steroids (June 14, 2006). UTMB Grand Rounds Presentation. www.utmb.edu/otoref/Grnds/SNHL-060614/SNHL-060614.doc
- 90 Rohrmeier C, Koemm N, Babilas P, Prahs P, Strutz J, Buettner R. Sudden sensorineural hearing loss: systemic steroid therapy and the risk of glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013; 270: 1255-1261.
- 91 Lefebvre PP, Staecker H. Steroid perfusion of the inner ear for sudden sensorineural hearing loss after failure of conventional therapy: a pilot study. *Acta Otolaryngol* 2002; 122: 698-702.
- 92 Barrs D, Keyser J, Stallworth C, McElveen JJ. Intratympanic steroid injections for intractable Ménière's disease. *Laryngoscope* 2001; 111: 2100–2104
- 93 Hu A, Parnes LS. Intratympanic steroids for inner ear disorders: a review. *Audiol Neurootol* 2009; 14: 373-382.
- 94 Lautermann J, Sudhoff H, Junker R. Transtympanic corticoid therapy for acute profound hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005; 262: 587-591.
- 95 Van Wijck F, Staecker H, Lefebvre PP. Topical steroid therapy using the Silverstein Microwick in sudden sensorineural hearing loss after failure of conventional treatment. *Acta Otolaryngol* 2007; 127: 1012-1017.
- 96 Lee HS, Kim JM, Kim YJ, Chung DH, Seo BS, Kim SH. Results of intratympanic dexamethasone injection as salvage treatment in idiopathic sudden hearing loss. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 37: 263-268
- 97 Kara E, Cetik F, Tarkan O, Sürmelioglu O. Modified intratympanic treatment for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267: 701-707
- 98 Park MK, Lee CK, Park KH, Lee JD, Lee CG, Lee BD. Simultaneous versus subsequent intratympanic dexamethasone for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 145: 1016-1021.

- 99 Wu HP, Chou YF, Yu SH, Wang CP, Hsu CJ, Chen PR. Intratympanic steroid injections as a salvage treatment for sudden sensorineural hearing loss: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Otol Neurotol* 2011; 32: 774-779.
- 100 Borden RC, Saunders JE, Berryhill WE, Krempl GA, Thompson DM, Queimado L. Hyaluronic acid hydrogel sustains the delivery of dexamethasone across the round window membrane. *Audiol Neurootol* 2011; 16: 1-11.
- 101 Shirwany NA, Seidman MD, Tang W. Effect of transtympanic injection of steroids on cochlear blood flow, auditory sensitivity, and histology in the guinea pig. *Am J Otol* 1998; 19: 230-235.
- 102 Takemura K, Komeda M, Yagi M, Himeno C, Izumikawa M, Doi T, Kuriyama H, Miller JM, Yamashita T. Direct inner ear infusion of dexamethasone attenuates noise-induced trauma in guinea pig. *Hear Res* 2004; 196: 58-68.
- 103 Terunuma T, Kawauchi S, Kajihara M, Takahashi S, Hara A. Effect of acoustic stress on glucocorticoid receptor mRNA in the cochlea of the guinea pig. *Brain Res Mol Brain Res* 2003; 120: 65-72.
- 104 El Hennawi DM, El Deen MH, Abou-Halawa AS, Nadeem HS, Ahmed MR. Efficacy of intratympanic methylprednisolone acetate in treatment of drill-induced sensorineural hearing loss in guinea pigs. *J Laryngol Otol* 2005; 119: 2-7.
- 105 Garduno-Anaya MA, Couthino DT, Hinojosa-Gonzalez R, Pane-Pianese C, Rios-Castaneda LC. Dexamethasone inner ear perfusion by intratympanic injection in unilateral Ménière's disease: a two year prospective, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 133: 285-294.
- 106 Plontke SK, Salt AN. Simulation of application strategies for local drug delivery to the inner ear. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2006; 68: 386-392.

- 107 Cureoglu S, Schachern PA, Rinaldo A, Tsuprun V, Ferlito A, Paparella MM. Round window membrane and labyrinthine pathological changes: an overview. *Acta Otolaryngol* 2005; 125: 9–15.
- 108 Banerjee A, Parnes LS. The biology of intratympanic drug administration and pharmacodynamics of round window drug absorption. *Otolaryngol Clin N Am* 2004; 37: 1035-1051
- 109 Alzamil KS, Linthicum FHJ. Extraneous round window membranes and plugs: possible effect on intratympanic therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109: 30–32.
- 110 Salt AN, Kellner C, Hale S. Contamination of perilymph sampled from the basal cochlear turn with cerebrospinal fluid. *Hear Res* 2003; 182: 24-33.
- 111 Yoshioka M, Naganawa S, Sone M, Nakata S, Teranishi M, Nakashima T. Individual differences in the permeability of the round window: evaluating the movement of intratympanic gadolinium into the inner ear. *Otol Neurotol* 2009; 30: 645-648.
- 112 Salt AN, Ma Y. Quantification of solute entry into cochlear perilymph through the round window membrane. *Hear Res* 2001; 154: 88-97.
- 113 Salt AN, Plontke SK. Local inner-ear drug delivery and pharmacokinetics. *Drug Discov Today* 2005; 10: 1299-1306.
- 114 Shimazaki T, Ichimiya I, Suzuki M, Mogi G. Localization of glucocorticoid receptors in the murine inner ear. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol* 2002; 111: 1133–1138.
- 115 Scheinman RI, Cogswell PC, Lofquist AK, Baldwin AS Jr. Role of transcriptional activation of I kappa B alpha in mediation of immunosuppression by glucocorticoids. *Science* 1995; 270: 283-286.
- 116 Canlon B, Meltser I, Johansson P, et al. Glucocorticoid receptors modulate auditory sensitivity to acoustic trauma. *Hear Res* 2007; 226: 61-69.

- 117 Michel O, Hess A, Bloch W, Stennert E, Su J, Addicks K. Localization of the NO/cGMP-pathway in the cochlea of guinea pigs. *Hear Res* 1999; 133: 1-9.
- 118 Hess A, Bloch W, Huverstuhl J, Su J, Stennert E, Addicks K, Michel O. Expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS/NOS II) in the cochlea of guinea pigs after intratympanical endotoxin-treatment. *Brain Res* 1999; 830: 113-122.
- 119 Xie QW, Kashiwabara Y, Nathan C. Role of transcription factor NF-kappa B/Rel in induction of nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1994; 269: 4705-4708.
- 120 Fessenden J.D, Schacht J. The nitric oxide cyclic GMP pathway: a potential major regulator of cochlear physiology. *Hear Res* 1998; 118:168-176
- 121 Moriyama M, Yoshida K, Ichimiya I, Suzuki M. Nitric oxide production from cultured spiral ligament fibrocytes: effects of corticosteroids. *Acta Otolaryngol* 2007; 127: 676-681.
- 122 Matsumura M, Kakishita H, Suzuki M, Banba N, Hattori Y. Dexamethasone suppresses iNOS gene expression by inhibiting NF/kB in vascular smooth muscle cells. *Life Sci* 2001; 69: 1067-1077.
- 123 Nagura M, Iwasaki S, Wu R, Mizuta K, Umemura K, Hoshino T. Effects of corticosteroid, contrast medium and ATP on focal microcirculatory disorders of the cochlea. *Eur J Pharmacol* 1999; 366: 47-53.
- 124 Tabuchi K, Oikawa K, Uemaetomari I, Tsuji S, Wada T, Hara A. Glucocorticoids and dehydroepiandrosterone sulfate ameliorate ischemia-induced injury of the cochlea. *Hear Res* 2003; 180: 51-56.
- 125 She W, Dai Y, Du X, Yu C, Chen F, Wang J, Qin X. Hearing evaluation of intratympanic methylprednisolone perfusion for refractory sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 142: 266-271.
- 126 Silverstein H. Use of a new device, the MicroWick, to deliver medication to the inner ear. *Ear Nose Throat J* 1999; 78: 595-600.

- 127 Juhn SK, Hamaguchi Y, Goycoolea M. Review of round window membrane permeability. *Acta Otolaryngol Suppl* 1989; 457: 43-48.
- 128 Parnes LS, Sun AH, Freeman DJ. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application. *Laryngoscope* 1999; 109: 1-17.
- 129 Mynatt R, Hale SA, Gill RM, Plontke SK, Salt AN. Demonstration of a longitudinal concentration gradient along scala tympani by sequential sampling of perilymph from the cochlear apex. *J Assoc Res Otolaryngol* 2006; 7: 182–193.
- 130 Nosrati-Zarenoe R, Hultcrantz E. Corticosteroid treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: randomized triple-blind placebo-controlled trial. *Otol Neurotol* 2012; 33: 523-531.
- 131 Conlin AE, Parnes LS. Treatment of sudden sensorineural hearing loss, II: a meta-analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133: 582-586.
- 132 Wei BP, Mubiru S, O’Leary S. Steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD003998.