

## ARAŞTIRMA / RESEARCH ARTICLE

# Ani işitme kaybında intratimpanik ve sistemik steroid tedavisi karşılaştırılması

E. Kara, M.F. Çetlik, Ö. Sürmelioglu

### Özet

**Amaç:** İdiopatik ani işitme kaybında etkinliği kanıtlanmış tek ilaç steroidlerdir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda intratimpanik olarak verilen steroidlerin daha yüksek perilenf konsantrasyonu sağlayarak, daha fazla işitme kazancı sağladığına yönelik çalışmalar mevcuttur. Ancak yapılan çalışmalarda intratimpanik steroid, genelde sistemik steroid tedavisinden fayda görmeyen hastalarda bir kurtarma tedavisi olarak planlanmıştır. Bu çalışmadaki amacımız intratimpanik steroid tedavisinin ani işitme kayıplı hastalarda 1. basamak tedavisi olarak kullanılarak, sistemik steroid tedavisinden daha etkili olup olmadığını araştırmaktır.

**Yöntem:** Prospektif, randomize ve kontrollü olarak planlanan çalışmaya Ocak 2005 ile Temmuz 2008 arası kliniğimizde idiyopatik ani işitme kaybı şikayeti ile başvuran 43 hasta dahil edildi.

**Bulgular:** Intratimpanik steroid alan gruptaki hastaların tedavi sonrası 2. ay kontrollerinde saf ses ortalamalarında ve konuşmayı ayırt etme skorlarında anlamlı iyileşme saptandı.

**Sonuç:** Intratimpanik steroid tedavisi sistemik steroid tedavisine göre işitme kazancı yönünden daha iyi sonuçları, steroidlerin sistemik yan etkilerini oluşturmadan vermektedir. Örnek sayısı daha fazla olan çalışmalarla verilecek steroidin cinsi, uygun dozu, uygulama sıklığı, uygulama süresi gibi faktörlerin aydınlatılmasına ihtiyaç vardır.

Türk Otolarengoloji Arşivi, 2008; 46(3): 150-154

### Giriş

Ani işitme kaybı (AİK) 3 günden kısa sürede gelişen, ardı ardına 3 frekansta 30 dB ve üzerinde sensorinöral işitme kaybı (SNİK) ile karakterizedir. İnsidans üzerinde yapılan pek çok epidemiyolojik çalışmada, hastalığın 100.000'de 5 ile 20 arasında değişen sıklıkta görüldüğü belirlenmiştir.

Hastalık üzerinde bu kadar araştırma yapılmasının nedeni; etyolojisinin, fizyopatolojisinin ve tedavisinin halen tartışmalı olmasıdır. Tanımından bu yana geçen 60 yılı aşkın süre boyunca etiolojisi için 60'ın üzerinde faktör ortaya atılmış ve tedavisi için bir o kadar ajan denenmiş olmasına rağmen, etkinliği ispatlanmış ve dünya çapında kabul gören tek ajan steroidlerdir. AİK'nın spontan geri dönüşü değişik çalışmalarda %32-65<sup>1,2</sup> arasında gösterilmesine rağmen steroidin tedavi de kullanılmasıyla bu oran %49-89<sup>3</sup> arasında bildirilmiştir

Vakaların çoğu idiyopatiktir. Hughes, yaptığı bir çalışmada, AİK'ya neden olduğu bilinen 55 madde-lik bir liste yayınlanmıştır.<sup>4</sup> Nedenler çok çeşitli olsa da, şu an için en çok kabul gören teoriler viral, vasküler, otoimmün ve iç kulak membran yırtılmaları teorileridir.

Steroidlerin etkinliği kanıtlanmış olsa da, diyabet, hipertansiyon, ve gastrointestinal sistem rahatsızlığı olanlarda yüksek doz steroid kullanımı oldukça sa-

kıncalıdır. Ayrıca steroidlerin kan-beyin bariyerini yeterli oranda geçememesi nedeniyle klinisyenler, hem ilacın sistemik yan etkilerinden korunmak, hem de daha yüksek perilenf konsantrasyonuna ulaşmak için ilacı transtimpanik olarak uygulama yoluna gitmişlerdir.

Bu çalışmadaki amacımız AİK hastalarında sistemik steroid tedavisi ile intratimpanik (IT) steroid tedavisinin etkinliklerini karşılaştırmaktır.

## **Gereç ve Yöntem**

Bu çalışmaya Ocak 2005-Haziran 2008 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı polikliniğine ani işitme kaybı şikayeti ile başvurup, idiyopatik ani işitme kaybı tanısı konan ve daha önce tedavi almamış 43 hasta dahil edildi. Çalışma prospektif, kontrollü, randomize klinik çalışma olarak planlandı. Etkilenen kulakta daha önce operasyon geçiren, otolojik hastalık öyküsü olan, 2 haftadan sonra başvuran, sfiliz geçiren, malignite nedeniyle kemoterapi veya radyoterapi alan, yakın zamanda ototoksik ilaç kullanan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Her iki grup hastaya tedavi başlangıcı öncesi ve tedavi sonrasında tam odyolojik inceleme yapıldı. Tüm hastalara temporal kemik BT ve gadoliniumlu posterior fossa ve serebral MR çekildi. Serolojik olarak ani işitme kaybına yol açabilecek viral markerlara ve VDRL'ye ve otoimmün markerlara bakıldı.

### **Tedavi protokolleri**

#### **Standart tedavi**

1. 1 mg/kg oral metil prednizolon (4 günde 1 çeyrek doz azaltılarak)
2. 500 cc/gün hydroxietylstarch (HES) (8 saatte infüzyon, IV)
3. Benzodiazepin (diazepam 5 mg, 12 saatte 1, po)
4. Antiviral tedavi (asiklovir 5x400 mg, po)

5. Antiagregan (pirasetam 4x3 gr, IV)

6. Antiasit 4x2

#### **İnatimpanik tedavi**

1. İnatimpanik dekzametazon (IT-Dex) enjeksiyonu (1x1, 5 gün, 4 mg/ml)
2. 500 cc/gün hydroxietylstarch (HES) (8 saatte infüzyon, IV)
3. Benzodiazepin (diazepam 5 mg, 12 saatte 1, po)
4. Antiviral tedavi (asiklovir 5x400 mg, po)
5. Antiagregan (pirasetam 4x3 gr, IV)

Sonuçlar 500, 1000, 2000 Hz frekanslarının ortalaması (PTA) ve SDS'daki değişimler göz önüne alınarak değerlendirildi. 10 dB üzerinde PTA kazancı anlamlı iyileşme olarak kaydedildi. Değerlendirme tedavi öncesi, tedavi sonrası (10. gün) ve tedavi sonrası 2. ay olacak şekilde değerlendirildi ve sonuçlar karşılaştırıldı. Her iki grup için, tedavi öncesi PTA, tedavi sonrası PTA, tedavi sonrası 2. ay PTA değerleri, ayrıca tedavi sonrası ve tedavi sonrası 2. ay ortalama PTA kazançları, işitme gelişmesi gösteren hasta yüzdesi, SDS artış oranı, ortalama yaş hesaplandı ve bu sonuçlar  $\chi^2$  ve t-testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

## **Bulgular**

Çalışmaya AİK tanısı konan 43 hasta dahil edildi. 23 hasta IT steroid grubuna, 20 hasta ise standart tedavi grubuna alındı (Tablo 1). Tedavi öncesi PTA, IT tedavi grubunda 77.48, diğer grupta 75.2 olarak bulundu ve istatistiksel olarak fark yoktu. Tedavi sonrasında IT grupta 33.57 dB kazanç sağlanırken, kontrol grubunda 20.70 dB kazanç sağlandı. Ancak vaka sayısının yetersizliği nedeniyle bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. 2. ay kontrolünde ise IT grupta kazanç 40.09 dB'e yükselirken, kontrol grubunda kazanç 21.80 dB'de kaldı ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tedavi öncesi konuşmayı ayırt etme skoru, IT grupta %32.52, kontrol grubunda %36.80 olarak bulundu. Tedavi sonrası konuşmayı ayırt etme skorlarında kazanç ise IT grupta %34.61 iken, kontrol grubunda %17 idi. 2. ayda konuşmayı ayırt etme skorlarında kazanç IT grupta %40.35'e yükselirken, kontrol grubunda %19.4'te kaldı. Ancak bu bariz farklar vaka sayısındaki yetersizlik nedeniyle anlamlı bulunamadı.

Tedavi sonrası 10dB üzerinde PTA gelişmesi anlamlı kabul edildiğinde, IT gruptaki 23 hastanın 17'si (%73.9) anlamlı iyileşme gösterirken, kontrol grubunda 20 hastanın 10'u (%50) anlamlı iyileşme gösterdi. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı. (p=0.127) 2. ay kontrollerinde ise IT grupta 23 hastanın 20'si (%87) anlamlı iyileşme gösterirken, kontrol grubunda 20 hastanın 10'u anlamlı iyileşme (%50) gösterdi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.018).

## Tartışma

Kortikosteroidlerin kullanılışı AİK etyolojisinin en çok üzerinde durulan 3 teorisine dayandırılmaktadır. Bu teoriler özellikle viral, vasküler ve otoimmün hadise teorileridir.

Steroidlerin iç kulaktaki etki mekanizmaları halen netlik kazanmamıştır. Rarey ve Curtis insan ka-

daverik temporal kemiklerinde mineralokortikoid ve glikokortikoid reseptörler bulmuş ve steroidlerin bu reseptörler vasıtasıyla iç kulakta etki gösterdikleri ortaya atmıştır.<sup>5,6</sup> Steroidlerin iç kulakta; iç kulak iyon dengesini sağladığı,<sup>7</sup> antioksidan etki,<sup>8</sup> apopitoz inhibisyonu<sup>9</sup> ve lokal proinflatuar sitokinlerin down regülasyonu<sup>10</sup> yoluyla etki gösterdikleri gösterilmiştir. Ayrıca steroid enjekte edilen farelerin, edilmeyenlere göre akustik travma sonucu oluşan işitme kaybına daha dirençli olduğunu göstermiştir.<sup>11</sup>

Sistemik steroide cevap oranı değişik çalışmalarında %49-89 arasında değişmektedir ve %20-50 arasında hasta grubu bu tedaviden fayda görmemektedir. Son 10 yıldır yapılan çalışmalarda sistemik steroid tedavisinden fayda görmeyen hasta grubunda IT steroid tedavisinin ortalama %50 hastada ek işitme kazancı sağladığı ve diğer nedenlerle ilacı kullanmayan hastalarda da kullanılabilceği gösterilmiştir.

IT uygulama ile steroidlerin yüksek perilenf konsantrasyonlarına ulaştığını göstermek için bazı araştırmacılar hayvan deneylerine başvurmuşlardır. Parnes'in yaptığı çalışmada sistemik yola göre IT uygulama ile iç kulak sıvılarında en yüksek steroid seviyesinin sağlandığını göstermiştir.<sup>12</sup> Chandrasekhar'ın çalışması da bu bulguları desteklemiştir.<sup>13</sup>

Bu sonuçlar üzerine yapılan klinik çalışmalarda, sistemik steroid tedavisinden fayda görmeyen has-

Tablo 1. Her iki gruba ait bulgular.

	IT Tedavi grubu	Kontrol grubu	p değeri
Yaş	39.3	39.6	.954
Cinsiyet ( E/K)	11/12	9/13	-
Tedavi öncesi saf ses ortalaması dB	77.48	75.20	.767
Tedavi sonrası saf ses ortalaması kazancı dB	33.57	20.7	.108
2. ay saf ses ortalaması kazancı dB	40.09	21.8	.026
Tedavi öncesi konuşmayı ayırtetme %	32.52	36.8	.71
Tedavi sonrası konuşmayı ayırtetme kazancı %	34.61	17	.136
2. ay konuşmayı ayırtetme kazancı %	40.35	19.4	.06

talara IT-Dex uygulanmış ve 15-51dB arasında ek işitme kazancı sağlanmıştır.<sup>14-17</sup>

IT steroidlerin 1. basamak tedavi olarak kullanıldığı klinik çalışmalarda sistemik steroid tedavisine benzer oranlar elde edilmiştir ve komplikasyon oluşmamıştır.<sup>12,18</sup>

Bizim çalışmamızda hiçbir hastada yan etki gelişmedi. Tedavi sonrası erken dönemde tedavi protokolleri arasındaki fark anlamlı bulunamadı. 2. ayda ise sonuçlarımız anlamlı çıkmıştır. Burada 2. ayda saf ses ortalamalarının anlamlı çıkması, IT uygulanan steroidin iç kulakta daha yoğun konsantrasyonlara ulaşması nedeniyle etki süresinin uzaması ve tedavi sonrasında bile post tedavi etkisinin sürmekte olduğu düşünülebilir.

Bu sonuçlara göre IT-steroidler, fonksiyonel sonuç olarak en az sistemik steroidler kadar etkilidir ve bu etkisini steroidlerin yan etkilerini ortaya çıkarmadan göstermektedirler. Ayrıca steroid yan etkileri veya varolan diğer bir hastalık yüzünden ilacı alamayan hastalara, bu yöntem sayesinde tedavi etkinliği kanıtlanmış tek ilacı kullanma fırsatı sağlanmıştır.

Bazı yazarlar, IT steroid uygulamasını gösteren çalışmalardaki PTA gelişmesini, AİK'nın spontan geri dönüşü veya sistemik steroidin gecikmiş etkisi ile olduğunu ortaya atmışlardır. Ancak kontrol grubu olan çalışmalarda IT steroidin, kontrol grubundan daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir.<sup>19-21</sup> Yapılan tüm bu kontrollü çalışmalar, IT steroid uygulamasındaki başarının tesadüf olmadığını ve spontan geri dönüşle açıklanamayacağını açık bir şekilde göstermektedir.

IT steroid uygulaması minimum yan etki ile en az sistemik steroid tedavisi kadar etkili görülse de tedavi protokolleri oldukça farklıdır. Enjeksiyon dozu, optimum faydalanma süresi, uygulama yöntemi ve yan etkiler ortaya konarak tedavide bir fikir birliği

sağlanmalıdır. Gelecekte IT uygulamanın özellikle iç kulakta oluşan metabolik, genetik veya akkiz hastalıkların tedavisinde, gen terapisi vektörlerinin IT yoluyla iç kulağa yollanması ile kür sağlanılabileceği düşünülmektedir.

#### **Kaynaklar**

1. **Mattox DE, Simmons FB.** Natural history of sudden sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1977; 86: 463-80.
2. **Wilson WR, Byl FM, Laird N.** The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. A double-blind clinical study. *Arch Otolaryngol* 1980; 106: 772-6.
3. **Moskowitz D, Lee KJ, Smith HW.** Steroid use in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 1984; 94: 664-6.
4. **Hughes GB, Freedman MA, Haberkamp TJ, et al.** Sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am* 1996; 29: 393-405.
5. **Rarey KE, Lutge WG.** Presence of type I and type II/IB receptors for adrenocorticosteroid hormones in the inner ear. *Hear Res* 1989; 41: 217-21
6. **Rarey, KE, Curtis LM.** Receptors for glucocorticoids in the human inner ear. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 115: 38-41.
7. **Erichsen S, Stierna P, Bagger-Sjoberg D, et al.** Distribution of Na,K-ATPase is normal in the inner ear of a mouse with a null mutation of the glucocorticoid receptor. *Hear Res* 1998; 124: 146-54.
8. **Himeno C, Komeda M, Izumikawa M, et al.** Intra-cochlear administration of dexamethasone attenuates aminoglycoside ototoxicity in the guinea pig. *Hear Res* 2002;167: 61-70.
9. **Kopke RD, Hoffer ME, Wester D, O'Leary MJ, Jackson RL.** Targeted topical steroid therapy in sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2001; 22: 475-9.
10. **Balyan FR, Taibah A, De DG, et al.** Titration streptomycin therapy in Meniere's disease: long-term results. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118: 261-6.
11. **Henry KR.** Noise-induced auditory loss: influence of genotype, naloxane and methyl-prednisolone. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1992; 112: 599-603.
12. **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.
13. **Chandrasekhar SS.** Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss: clinical and laboratory evaluation. *Otol Neurotol* 2001; 22: 18-23.
14. **Gianoli GJ, Li JC.** Transtympanic steroids for treatment of sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 125: 142-6.
15. **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.

- 16. Herr BD, Marzo SJ.** Intratympanic steroid perfusion for refractory sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132: 527-31.
- 17. 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: 251-9.
- 18. 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: 604-8.
- 19. 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: 1184-9
- 20. Xenellis J, Papadimitriou N, Nikolopoulos et al.** Intratympanic steroid treatment in idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a control study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 134: 940-5.
- 21. Kiliç R, Safak MA, Ođuz H, et al.** Intratympanic methylprednisolone for sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2007; 28: 312-6.

---

**Bağlantı Çakışması:**

*Bağlantı çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.*

**İletişim Adresi: Dr. Emrah Kara**

*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Kliniđi*

*Balcalı ADANA*

*GSM: (0605) 204 26 05*

*e-posta: dremrahkara@gmail.com*