

Ani İşitme Kaybında İntratimpanik Steroidlerin Kullanımı

Dr. Funda KARAYEL¹

ÖZET

Otolojik bir acil olarak kabul edilen ani işitme kaybının tedavisinde sistemik steroid kullanımı etkinliği kabul edilmiş tek tedavi seçeneğidir. Uzun süre yüksek doz steroid tedavisinin neden olabileceği ciddi komplikasyonlar nedeniyle steroidlerin topikal yolla kullanımı mantıklı olabilir. İntratimpanik steroid perfüzyonuyla sistemik yan etkiler minimuma indirgenerek iç kulakta yüksek steroid konsantrasyonları elde edilebilmektedir. Ani işitme kayıplarında intratimpanik steroid kullanımına dair literatür gözden geçirilerek, bu tedavi yönteminin sağlayacağı avantajlar, uygulama sırasında görülebilecek komplikasyonlar, kullanım endikasyonlarının tartışılması amaçlandı.

Anahtar Kelimeler
Ani işitme kaybı
İnatrimpanik perfüzyon
Steroid

Key Words
Sudden hearing loss
Intratympanic perfusion
Steroid

The Use of İntratympanic Steroids in Sudden Sensorineural Hearing Loss

In the treatment of sudden sensorineural hearing loss that is accepted as an otologic emergency, implementation of systemic steroid the effectiveness of which has been approved is only option for treatment. Since long time high dose steroid therapy may cause severe complications, the use of topically steroid may be reasonable. By minimizing systemic adverse effects with perfusion of intratympanic steroid, the higher concentration of steroids can be obtained in the inner ear. While reviewing the literature about the use of intratympanic steroids in sudden sensorineural hearing loss, the advantages which are provided by this treatment method, complications that can be seen in the implementation process and indications of this therapy were aimed to be debated.

¹ Kulak Burun Boğaz Hastalıkları
Erzincan Devlet Hastanesi
Erzincan

* Bu makale, 24. Ulusal Otorinolarenoloji ve Baş-Boyun Cerrahisi Kongresi, Antalya, 1997'de bildiri olarak sunulmuştur.

Ani sensorinöral işitme kaybı (AİK), sensori-nöral işitmede 3 gün içinde meydana gelen ani bir değişiklik olarak tanımlanır ve otolojik bir acil olarak kabul edilir.^{1,2} Etiyolojisinde viral enfeksiyonlar, vasküler patolojiler, kohlear membranların rüptürü (perilenfatik fistül) ilaç toksisitesi gibi faktörler yer alsa da nadiren gerçek bir neden bulunabilir. AİK'ya neden olabilecek diğer hastalıklar arasında akustik nöroma, sifilis, diabetes mellitus, multipl skleroz, sarkoidoz, Lyme hastalığı, kabakulak, poliarteritis nodosa, Cogan sendromu ve migren sayılabilir. Son yıllarda idiyopatik AİK bazı immün iç kulak hastalıklarıyla birlikte sınıflandırılmaktadır.³

AİK'nın tedavisiz düzelme olasılığı %32-65 arasında değişmektedir.¹ İdiyopatik AİK'nın tedavisinde çok sayıda medikal yöntem kullanıma rağmen randomize kontrollü çalışmalarda etkili olduğu gösterilen tek tedavi modalitesi sistemik steroid tedavisidir.⁴ Steroidler yalnız veya bir kombinasyonda diğer ilaçlarla beraber kullanılabilir. Sistemik steroide parsiyel veya tam yanıt %49-89 arasında değişir. Bu terapinin başarısının bu sınıftaki ilaçların güçlü anti-inflamatuar etkilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (İnflamasyonla seyreden viral enfeksiyonlar ve immün aracılı iç kulak hasarında).

AİK'nın düzelmesini ve steroidlere yanıtını etkileyen bazı önemli faktörler vardır. En önemlileri işitme kaybının başlangıcı ile tedavinin başlaması arasında geçen süre, işitme kaybının derecesi, odyogramın tipidir. İşitme kaybı başlangıcından sonraki 2 hafta içinde başlanan tedavilerde prognoz iyiye, bu süreden sonrasında prognoz giderek kötüleşmektedir. Ciddi veya derin işitme kayplarında işitmenin düzelme olasılığı oldukça azdır. Düşük ve orta frekanslı işitme kayıpları, düz veya yüksek frekanslı kayıplara göre daha sık düzelme gösterir. Bunun yanı sıra hastanın yaşı, vertigonun varlığı, konuşmayı ayırt etme skorlarının durumu prognostik faktörler arasında sayılabilir.¹

Uzun ve yüksek doz sistemik steroid kullanımı bazı önemli yan etkileri de beraberinde getire-

bilir (peptik ülser, peptik ülser perforasyonu, kanaması, sıvı ve elektrolit dengesinde bozulmalar, yatkın hastalarda konjestif kalp yetmezliği, osteoporoz, eklemlerde aseptik nekroz, uykusuzluk, baş ağrısı, konvülsyon, iatrojenik cushing, adrenokortikal cevapsızlık gibi). Düşük dozlarda kullanımlarında ise kan-labirent bariyerini geçme kabiliyetleri sınırlı olduğundan tedavi edici etki görülemeyebilir.³ Bu durumda steroidlerin intratimpanik yolla kullanımı belli avantajlar sağlayabilmektedir. İntratimpanik steroid kullanımında ilacın direkt olarak orta kulağa verilmesiyle tüm vücut etkilenmeden sadece hasta kulak tedavi edilir, orta kulağa verilen steroidün yuvarlak pencere membranından absorpsiyonu ile steroidün iç kulak sıvılarında daha yüksek konsantrasyonlarda bulunması sağlanabilir, steroidlerin sistemik absorpsiyonu ve yan etkileri önlenmiş olur.^{3,5} Ek olarak intratimpanik tedavide uygulanan teknikler minimal invazivdir, bir otorinolaringolog tarafından kolaylıkla uygulanabilir hasta tarafından rahat tolere edilebilir.⁵

İlk kez 1950'lerde Menier hastalığının tedavisi için aminoglikozidlerin orta kulağa perfüzyonu Schucknecht tarafından ortaya atılmıştır.⁵ Daha sonra iç kulak hastalıklarının tedavisinde intratimpanik tedavi özellikle son yıllarda artan bir popülerite kazanmıştır. Literatüre bakıldığında, bir çok intratimpanik steroid kullanımı, tedaviye dirençli vertigosu olan Menier'li hastalara odaklanmış görünse de ani işitme kaybı, tinnitus, otoimmün iç kulak hastalığının tedavilerinde de kullanılabilir.⁵

Orta kulağa verilen ilacın iç kulağa başlıca giriş yolu yuvarlak pencere membranı olarak belirlenmiş, alternatif yollar olarak oval pencere anüler ligamanı, vasküler, lenfatik yollar belirtilmiştir.⁵ Yuvarlak pencere membranını geçtikten sonra ilaç konsantrasyonunun perilenfatik ve endolenfatik aralıklarda arttığı gösterilmiştir. Yapılan hayvan deneylerinde iç kulak sıvılarından alınan örneklerde, ilacın orta kulağa perfüzyonunu takiben sistemik verilmesine göre daha yüksek konsantrasyonlara ulaştığı gösteril-

miştir. Parnes ve ark.⁶ guinea pigler'e intratimpanik ve sistemik yolla hidrokortizon, metilprednizolon ve deksametazon vererek koklear sıvılardaki konsantrasyonlarını karşılaştırmışlar; her üç ilaç içinde intratimpanik yolun sistemik yola göre daha yüksek intrakohlear konsantrasyon oluşturduğunu tespit etmişlerdir. Bu üç ilaç arasında en iyi performansın metilprednizolona ait olduğu belirtilmiştir.

Chandrasekhar ve ark.⁷ 40 guinea pig'e (79 kulak) intratimpanik deksametazon, sistemik deksametazon, intratimpanik deksametazonla birlikte steroidin iç kulağa geçişini kolaylaştırıcı olduğu düşünülen histamin, hyaluronik asit, dimetilsülfoksit vermişler; intratimpanik verilen deksametazonun sistemik yola göre daha yüksek koklear konsantrasyonda olduğunu göstermişlerdir. Kolaylaştırıcı olarak verilen maddelerden histamin, deksametazon geçişini belirgin olarak artırırken, hyaluronik asit yada dimetilsülfoksitin herhangi bir tesiri izlenmemiştir. Histamin güçlü bir vazodilatördür; yuvarlak pencere membranının permeabilitesini artırır. Hyaluronik asit osmotik etkilidir ve dimetilsülfoksit ise organik bir çözücüdür.

Intratimpanik steroidler Menier hastalığı, ani işitme kaybı, otoimmün iç kulak hastalığı gibi iç kulak hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Sistemik steroidlerin bu durumların tedavisi üzerindeki etkinliği bilindiğinden topikal steroid perfüzyonu da faydalı olacağını düşünmek mantıklıdır. Sistemik steroidlerin başarısız olduğu veya sistemik steroid kullanımına kontrendikasyon bulunduğu durumlarda orta kulağa steroid perfüzyonu uygun bir alternatif metoddür.

Orta kulağa steroidler çeşitli perfüzyon teknikleri kullanılarak verilebilirler. İç kulak perfüzyon teknikleri: transtimpanik kör enjeksiyon, yuvarlak pencere nişi üzerine konulan materyal (gelfoam gibi) üzerine enjeksiyon, yuvarlak pencere mikrokateri ve yuvarlak pencere nişine yerleştirilen mikrowick yardımıyla ilacın perfüzyonunu içerir.⁵ Son iki yöntem devamlı salınım teknikleri arasında yer almak-

tadır. Bu yöntem ile ilacın iç kulak sıvılarında periodik elevasyonu yerine devamlı konsantrasyonunu sürdürmesi amaçlanmaktadır.

AİK'da transtimpanik steroid kullanımı ile ilgili ilk çalışmalar 1996'da Silverstein ve ark.'ın bazı iç kulak hastalıklarında (Menier hastalığı, AİK, otoimmün iç kulak hastalığı, tinnitus) metilprednizolon veya deksametazonla çeşitli intratimpanik steroid perfüzyon tekniklerini kullanarak tedavi ettiği 46 hastanın sonuçlarını bildirdiği retrospektif bir çalışmayla başlamıştır. Burada transtimpanik kortkosteroidlerle tedavi edilen AİK'lı hastalardan %38'inin en azından parsiyel bir cevaba sahip olduğu belirtilmiştir.⁸

Parnes ve ark. sensörinöral işitme kaybına neden olan çeşitli iç kulak hastalıklarına sahip 37 hastanın 20'sine transtimpanik enjeksiyonla deksametazon, geri kalan 17'sine de gene transtimpanik enjeksiyonla metil prednizolon vermişler; ani işitme kaybı olan ve işitme kaybı başlangıcından sonraki 6 hafta içerisinde tedavi edilen hastaların %54'ünde işitmede anlamlı bir düzelme olduğunu göstermişlerdir.⁶

Chandrasekhar ve ark. yaptıkları retrospektif değerlendirmede, AİK ile sonuçlanan çeşitli iç kulak hastalıklarına sahip 10 hastaya intratimpanik deksametazon uygulanmasıyla intratimpanik tedavi uygulanan 11 kulağın 8'inde (%73) konuşmayı alma eşliğinde ortalama 9 dB, konuşmayı ayırt etme skorlarında ise ortalama %15.8 kazanç olduğunu belirlemişlerdir.⁷

Kopke ve ark., 2 haftalık oral steroid tedavisine dirençli ciddi düzeyde AİK'lı 6 hastaya yuvarlak pencere kateteri yoluyla intratimpanik metilprednizolon tedavisi uygulanmış, işitme kaybı başlangıcından sonraki 6 hafta içinde başvuran 6 hastanın 5'inde (%83) konuşmayı ayırt etme skorlarında düzelme saptanırken, 6 haftayı geçiren 3 hastanın ise hiçbirinde işitmede kazanç sağlanamamıştır.⁹

Slattery ve ark. oral steroid tedavisine dirençli ya da medikal kontrendikasyonlar nedeniyle oral steroid verilemeyen 20 hastaya 4 kez intratimpanik metilprednizolon enjeksiyonu

uygulamışlardır. Yalnızca bir hastanın işitmesi normale gelirken, gruptaki diğer hastaların saf ses ortalamalarında ve konuşmayı ayırt etme skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düzelme saptanmıştır.¹⁰

Silverstein ve ark. Mikrowick kullanarak deksametazon ile iç kulak perfüzyonu ile tedavi ettiği AİK olan 48 hastanın sonuçlarını değerlendirdiğinde hastaların %23'ünde saf ses ortalamasında en azından 10 dB, %35'inde ise konuşmayı ayırt etme skorlarında en azından %15 oranında düzelme tespit etmişlerdir.¹¹ Lefebvre ve Stacker kötü prognoza sahip, sistemik steroidin başarısız olduğu 6 hastaya mikrokater yöntemiyle intratimpanik metilprednizolon uygulamışlar hastaların tamamında bu yöntemin faydalı olduğunu belirtmişlerdir.¹¹

Guan-Min ve ark.'nın konvansiyonel tedavinin (steroid dahil) başarısız olduğu ciddi veya derin AİK'lı hastalarda yaptıkları randomize, kontrollü çalışmada hastaların 15'ine intratimpanik deksametazon enjeksiyonları 3 hafta boyunca haftada bir kez uygulanırken, 14 hastaya steroid ve karbojen içermeyen diğer medikasyonlara devam edilmiş, intratimpanik tedavi uygulanan 15 hastanın 8'inde (%53), diğer medikasyonları alan 14 hastanın ise sadece 1'inde (%7.1), işitme eşiklerinde anlamlı bir düşme izlenmiş olup her iki grup arasında prognostik faktörler açısından önemli bir fark izlenmemiştir. Sonuç olarak araştırmacılar standart tedaviye yanıt vermeyen ciddi veya derin AİK'lı hastalarda intratimpanik deksametazon enjeksiyonlarının faydalı olduğunu, intratimpanik tedavinin bu hastalarda kurtarıcı tedavi yöntemi olarak mantıklı bir alternatif olduğunu öne sürmüşlerdir.¹² Bu görüş Herr ve Marzo'nun standart terapiye dirençli 17 AİK'lı hastaya Mikrowick ve/veya Mikrokater yöntemiyle deksametazon perfüzyonu uygulamasını takiben, hastaların 9'unda (%53) işitmede bir düzelme tespit edilmesiyle destek bulmaktadır.¹³

Battista derin, idiopatik AİK'lı 25 hastaya 2 hafta süresince 4 intratimpanik enjeksiyon

tedavisi uygulamış, işitme kaybı geliştikten sonra 9 gün içinde başvuran iki hastada işitmede anlamlı düzelme izlenirken, 1 hastada parsiyel düzelme izlenmiş. Sonuç olarak araştırmacı derin, idiopatik AİK'da intratimpanik deksametazonun işitmede anlamlı düzelme sağlamadığını, ancak işitme kaybı başladıktan sonraki ilk 11 günde tedavi başlandığı takdirde işitmede düzelme sağlayabileceğini belirtmiştir.¹⁴

İnatimpanik tedavi sonrası ciddi komplikasyonlar nadiren görülür. İnatimpanik steroid tedavisi sonrası görülebilecek komplikasyonlar ağrı, otitis media, kalıcı timpanik membran perforasyonu, geçici vertigo ve işitme kaybıdır.⁵ Parnes metilprednizolonun deksametazon'a göre daha fazla ağrı ile ilişkili olduğunu bildirerek enjeksiyon solüsyonuna 0.1 ml %1 lidokain eklenmesini önermiştir.⁹ Parnes ve ark. intratimpanik enjeksiyon uygulanan 37 hastanın 3'ünde otitis media geliştiğini, antibiyotiklerle kolaylıkla kontrol edilebildiğini belirtmişlerdir. Özellikle mikrokater ve mikrowick kullanılan perfüzyonlarda kalıcı timpanik membran perforasyon gelişimi görülebilse de kağıt yama ile kolaylıkla kapatılabilmektedir. Geçici vertigo yaygındır, lidokain kullanımına yada ilacın ısısına bağlı olarak gelişebilmektedir.

Sonuç olarak AİK'da intratimpanik steroid tedavisi, sistemik steroid tedavisine dirençli veya kontrendikasyonları nedeniyle sistemik tedavinin kullanılmadığı durumlarda iyi bir alternatif terapi seçeneği olabilir. Ancak literatürdeki mevcut çalışmaları destekleyecek daha ileri kontrollü klinik çalışmalar gerekmektedir. İnatimpanik steroid tedavisinin güvenilirliği henüz randomize klinik çalışmalarla gösterilmemiştir. Ancak yapılan çalışmalarda belirtilen komplikasyonlar hem seyrek görülür hem de kolaylıkla kontrol edilebilir görünmektedir. AİK'da kullanılan intratimpanik perfüzyonlar ampirik olarak uygulanmaktadır. Günümüzde optimal ilaç, ilacın dozu, tedavi süresi, tedavi sıklığı, ilacın optimal verilme yöntemi gibi sorulara net yanıt bulunamamıştır. Ayrıca intratimpanik steroid enjeksiyonunun, sistemik

steroidlere eşit etkinliğe sahip olup olmadığı, dolayısıyla ani işitme kaybında primer tedavi seçeneği olup olamayacağı sorusuyla ilgili daha fazla sayıda araştırmaya ihtiyaç vardır.

İletişim Adresi

Dr. Funda Karayel

Kamu Lojmanları 3002/1 Erzincan

GSM: 0536 309 56 58/ 0505 242 94 42

e-mail: fundakarayel@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Fetterman BL, Saunders JE, Luxford WM. Prognosis and treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otol* 1996; 17: 529-36.
2. Hughes GB, Freedman MA, Haberkamp TJ, et al. Sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am* 1996; 29: 393-405.
3. Chandrasekhar SJ. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss: clinical and laboratory evaluation. *Otology & Neurotology* 2001; 22: 18-23.
4. Haberkamp TJ, Tanyeri HM. Management of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otol* 1999; 20: 587-92.
5. Jackson LE, Silverstein H. Chemical perfusion of the inner ear. *Otolaryngol Clin North Am* 2002; 35: 639-53.
6. Parnes LS, Sun AH, Freeman DJ. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study folloed by clinical application. *Laryngoscope* 1999; 109: 1-17.
7. Chandrasekhar SJ, 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(4): 521-28.
8. Silverstein H, Choo D, Rosenberg SI, et al. Abstract Intratympanic steroid treatment of iner ear disease and tinnutus (preliminary report). *Ear Nose Throat J* 1996; 75(8): 468-76.
9. Doyle KJ, Bauch C, Battista R, et al. Intratympanic steroid treatment: A review. *Otology & Neurotology* 2004; 25: 1034-9.
10. Slattery WH, Fisher LM, Iqbal Z, et al. Abstract Intratympanic steroid injection for treatment of idiopathic sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 133: 251-9.
11. Hoffmann KK, Silverstein H. Inner ear perfusion: indications and applications. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 11: 334-9.
12. Guan-Min H, Hung-Ching L, Min-Tsan S, et al. Effectiveness of intratympanic dexamethasone injection in sudden deafness patients as salvage treatment. *Laryngoscope* 2004; 114: 1184-9.
13. Herr BD, Marzo SJ. Intratympanic steroid perfusion for refractory sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132:527-31.
14. Battista RA. Intratympanic dexamethasone for profound idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132: 902-5.