



## DERLEME

# İNTRATİMPANİK TEDAVİLER

Dr. Orhan Kemal KAHVECİ

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, KBB Anabilimdalı, Afyonkarahisar, Türkiye

### ÖZET

İntratimpanik tedavi teknikleri son yıllarda medikal tedaviden fayda görmeyen koklear hastalıklarda cerrahi müdahaleye alternatif olarak kullanılmaktadır. Birçok yayın ve kaynakta destrüktif tedaviler başlığı altında derlense de aslında intratimpanik uygulamaların destrüksiyon yapmadan da tedavi edici etkinlikleri bulunmaktadır. Bu makalede amacımız güncel ve gelişmekte olan bu tedavi metodunu tarihçesi, etki mekanizması, uygulama yolları ve başarı oranlarıyla birlikte kapsamlı bir şekilde sunmaktır.

*Anahtar Sözcükler: İntratimpanik tedavi, Meniere hastalığı, işitme kaybı, tinnitus, vertigo*

### INTRATYMPANIC THERAPIES

#### SUMMARY

In recent years, intratympanic treatment modalities are being used as an alternative therapy to surgical intervention in cochlear disorders which do not respond to medical therapy. Although it is classified under the title of destructive treatment, intratympanic therapies do have therapeutic efficacy also without making destruction. In this article we aimed to present this emerging treatment modality regarding its history, mechanisms of action, routes of administration, and current success rates.

*Keywords: Intratympanic therapy, Meniere's disease, hearing loss, tinnitus, vertigo*

### GİRİŞ

İntratimpanik (IT) tedaviler koklear hastalıkların medikal tedavisinde kabul görmüş bir tedavi metodudur. Tedavide kullanıldığı başlıca koklear hastalıklar; sensörinöral işitme kayıpları (ani işitme kaybı ve otoimmün işitme kaybı), vertigo (Meniere) ve tinnitustur.

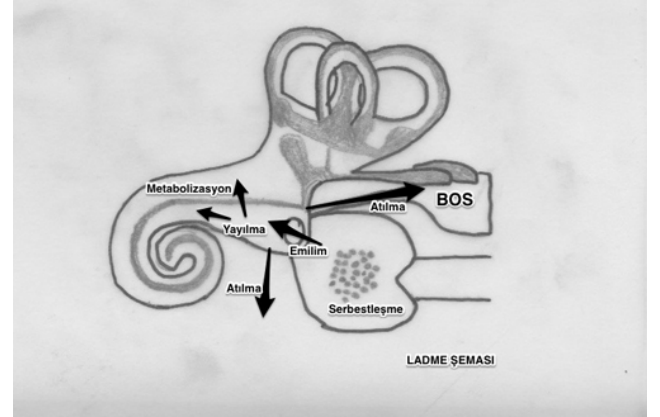
İlaçları lokal olarak iç kulağa uygulama çalışmaları ilk olarak 50'li yıllarda başlamıştır. İlk uygulamalar Meniere Hastalığında orta kulağa lokal anestezi ve antibiyotik uygulamaları şeklinde olmuştur<sup>1,2</sup>. 1956 yılında Schuknecht Meniere hastalarında IT streptomisin kullanmıştır. Fakat streptomisin kullanımına bağlı olarak görülen ciddi işitme kayıpları bu ilacın kullanımını kısıtlamıştır. 90'lı yıllarda lokal gentamisin uygulamasının işitmeye fazla zarar vermeden semptomları ortadan kaldırdığı görüşü popülerize olmuştur<sup>3</sup>. 1991 yılına gelindiğinde ise Itoh ve Sakata Meniere hastalarında IT steroid tedavisini başarıyla denemişlerdir<sup>4</sup>. Günümüzde IT uygulamalar çeşitli hastalıklarda temel tedavi seçenekleri arasına girmiştir ve bu uygulamanın geliştirilmesi için birçok çalışma ortaya koymaktadır.

İletişim kurulacak yazar: Dr. Orhan Kemal Kahveci, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, KBB Anabilimdalı, Afyonkarahisar, Türkiye, E-mail: orhangs75@hotmail.com

Gönderilme tarihi: 27 Ocak 2016, revizyonun gönderildiği tarih: 11 Mart 2016, yayın için kabul edilme tarihi: 11 Mart 2016

### İntratimpanik tedavilerde farmakokinetik

İlaçların intratimpanik farmakokinetiğiyle ilgili olarak LADME şeması geliştirilmiş ve kabul görmüştür<sup>5</sup>: Liberation (serbestleşme), Absorption (emilim), Distribution (yayıma), Metabolism (metabolize olma) ve Elimination (atılma) (Şekil 1).



**Şekil 1:** İntratimpanik tedavilerin farmakokinetiğini açıklamak amacıyla düzenlenmiş LADME şeması

**Serbestleşme:** İlacın formülize halinden serbestleşmesidir. Son yıllarda özellikle az sıklıkta uygulanıp iç kulağa daha uzun süre etki edebilmesi için yavaş salınımlı formlar üzerinde çalışılmaktadır.

**Emilim:** En önemli ve üzerinde en çok düşünülen aşamalardan biridir. Acaba verdiğimiz ilaç hangi yolla iç kulağa geçiyor ve ne kadarı geçebiliyor? Genel kabul edilen görüş geçişin yuvarlak pencereden olduğudur. Oval pencereden ve otik kapsülden de geçiş olduğu öne sürülmektedir<sup>6</sup>.



Yuvarlak pencere membranı insanlarda, maymunlarda, kedigillerde ve kemirgenlerde dışta epitel ortada konnektif doku ve içte perilenfle ilişkide olan epitel olacak şekilde 3 tabakadan oluşmaktadır<sup>7</sup>. Yuvarlak pencere membranları üzerinde yapılan diyaliz çalışmaları geçirgenlik açısından türler arasında farklılıklar olduğunu ortaya koymuştur<sup>8</sup>. Anestezikler, endo ve ekzotoksinlerin, histaminin, pencere yakınında aspirasyon yapmanın, ilacın alkol içermesinin membran geçirgenliğinde artışa neden olduğu bulunmuştur. Uygulanan maddelerin partikül boyutu, konfigürasyonu, konsantrasyonu, yağda çözünabilirliği, elektriksel yükü ve yuvarlak pencere membranının kalınlığı da geçişi etkilemektedir<sup>5</sup>. Membranın dış epitel hücreleri aktif transportta rol oynar, aktif transport olmayan maddeler ise hücreler arası kanallardan geçmektedir<sup>7</sup>.

Oval pencereden geçiş tartışmalıdır. Yuvarlak pencerenin tıkanmasıyla oluşturulan deneysel modellerde geçişin minimal olduğu gösterilmiştir<sup>9</sup>. Stapesin tabanını ve oval pencere nişini oluşturan kemiğin çok ince olduğu düşünüldüğünde az miktarda da olsa bir geçiş olması beklenebilir. Otik kapsülden geçiş ise deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir<sup>6</sup>. Fakat insanda bulunan otik kapsülün çok daha kalın bir kemik duvarı olduğu düşünüldüğünde bu geçişin olması pek mümkün gözükmemektedir.

**Yayılma:** İlacın perilenf içinde, endolenfe ve diğer dokulara difüze olmasıdır. İç kulağa geçen maddeler yoğun olarak vestibül ve kokleanın bazal kıvrımında toplanırlar. Uygulama süresi uzatılsa bile apikal kıvrımlara ulaşmasında çeşitli zorluklar vardır ve bu nedenle konu tartışmalıdır<sup>10,11</sup>. Yayılımla ilgili uygulanan ilacın özellikleri, dozu ve süresiyle dağılım özelliklerini karşılaştıran çalışmalar yapılmalıdır.

**Metabolizasyon:** İlaçların dokular veya enzimler tarafından değişik form ya da alt formlara dönüştürülmesidir. İç kulakta ilaçların metabolizmasıyla ilgili çok az çalışma bulunmakla birlikte, deksametazon fosfatın aktif moleküllerine metabolize olduğu gösterilmiştir<sup>12,13</sup>.

**Atılma:** İlacın ya da metabolitlerinin iç kulaktan uzaklaştırılmasıdır. Atılım kan, BOS veya orta kulağa atılması yoluyla olabilir. Eliminasyon yolu ve derecesi doğal olarak ilacın iç kulaktaki konsantrasyon düzeyini de etkilemektedir. Gentamisin perilenfte yarılanma ömrü çinçilyalarda araştırılmış ve yaklaşık 500 dakika olarak bulunmuştur<sup>15</sup>. Prednizolonun yarılanma ömrünün deney hayvanlarında araştırıldığı bir çalışmada ise bu süre yaklaşık 130 dakika olarak bulunmuştur<sup>16</sup>.

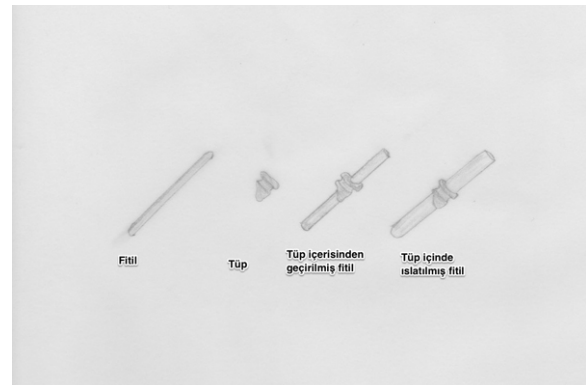
## İntratimpanik tedavi uygulama yolları:

Uygulama tek doz uygulama olabileceği gibi tekrar eden enjeksiyonlar şeklinde (günde 3 defadan, haftada 1 defaya değişen oranlarda) veya mikrokater aracılığıyla sürekli infüzyon şeklinde olabilir. Steroid uygulamalarında tekrar eden veya sürekli uygulamalar iç kulakta ilaç yoğunluğunu artıracığından tercih edilirken, gentamisin gibi ilaçların işitme kaybı yapma risklerini minimize etmek için mümkünse tek sefer uygulama tercih edilmelidir.

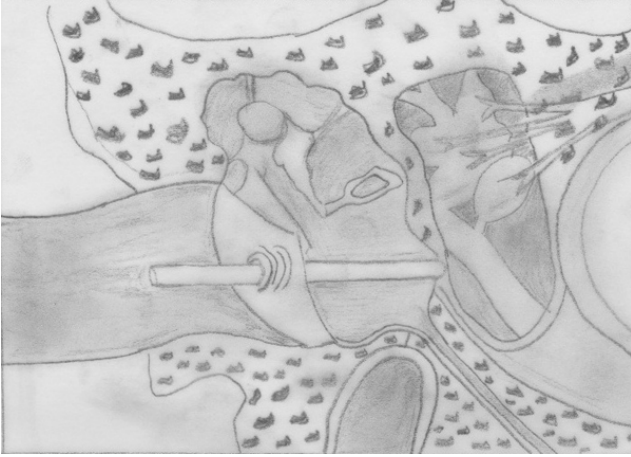
Uygulama sırasında yuvarlak pencere nişinin tıkalı olması tedavi sonuçlarını etkilemektedir<sup>16</sup>. Silverstein intratimpanik tedavi vereceği 41 hastanın yuvarlak pencere nişlerini kontrol etmiş ve 5'inde tamamen, 7'sinde kısmi tıkanıklık bulmuştur<sup>17</sup>. Alzamil ve ark.'nın 202 temporal kemiği inceledikleri çalışmalarında yuvarlak pencerenin %11 oranında fibröz veya yağ dokusuyla, %21 oranında da yalancı membran ile tıkalı olduğu görülmüştür<sup>18</sup>. Crane ve ark. intratimpanik tedavinin başarısız olduğu 8 Meniere hastasında eksplorasyon yapmış ve hepsinde yuvarlak pencerede obstrüksiyon bulmuştur<sup>19</sup>. Bu tıkanıklıkları açtıktan sonra tekrar gentamisin uygulamasıyla 6 hastada şikayetler ortadan kalkmıştır.

### Silverstein Mikrowick uygulaması:

Mikrowick adı verilen ekipman bir ventilasyon tüpü ve bunun içerisinden geçen bir fitil içermektedir (Şekil 2). Tüp kulak zarına, içerisinden geçen fitil de yuvarlak pencere nişine denk gelecek şekilde yerleştirilir (Şekil 3). Bu sistem hastanın düzenli olarak damlayı kendisinin damlatarak iç kulağa ulaştırabilmesini sağlar<sup>20</sup>. Microwick uygulaması Meniere hastalarında denenmiş ve günde 3 defa 10mg Gentamisinin hasta tarafından uygulanmasıyla %70-80 vertigo kontrolü sağlanmıştır<sup>21</sup>. Yine bu hastalarda % 26 oranında işitmede çeşitli derecelerde bozulma saptanmıştır. Fakat Silverstein Microwick sistemiyle veya direkt olarak intratimpanik gentamisin uygulamaları arasında karşılaştırma yapan yayın bulunmamaktadır.

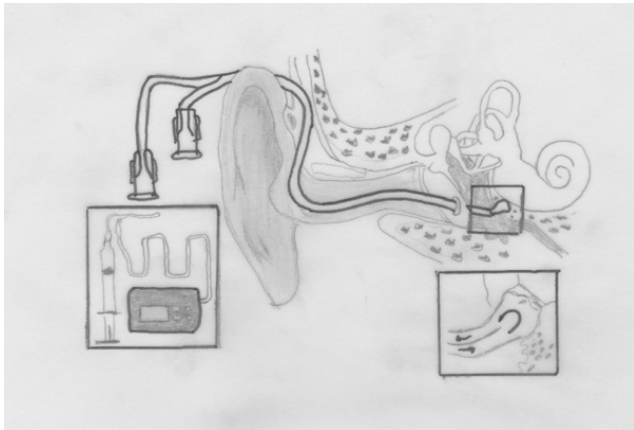


Şekil 2: Silverstein Mikrowick içeriği

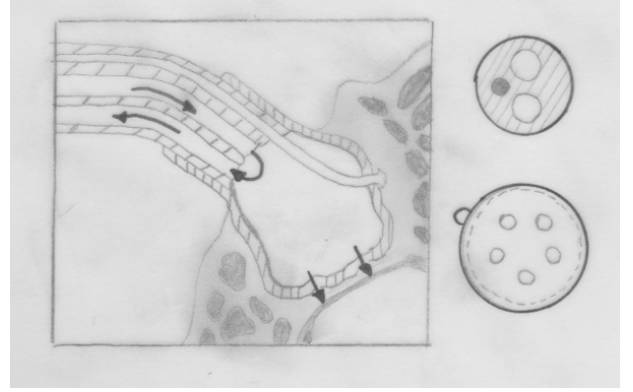


Şekil 3: Microwick'in uygulaması

**Yuvarlak pencere mikrokateteri:** İlaçları orta kulağa ulaştırmak için dizayn edilmiş diğer bir cihaz yuvarlak pencere mikrokateteridir. Katater timpanomeatal flep kaldırılarak yuvarlak pencere nişine yerleştirilir. Kataterin diğer ucu helixin yanına yerleştirilir. Buradan elektronik pompa aracılığıyla sürekli ilaç infüzyonu yapılabilmektedir (Şekil 4). İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalar oldukça az olduğundan başarı oranlarına dair yorum yapılamaz. Hayvan çalışmalarında ise bu yöntemin iç kulakta oldukça yüksek ilaç konsantrasyonları sağladığı gösterilmiştir<sup>22</sup>. Son yıllarda ticari olarak mevcut olan RWE-Cath™ (Durect cooperation, ABD) isimli mikrokateter sistemi içeriğinde bulunan elektrot yardımıyla infüzyon yapılırken aynı zamanda orta kulak fonksiyonlarını monitorize etme olanağı sağlamaktadır (Şekil 5).



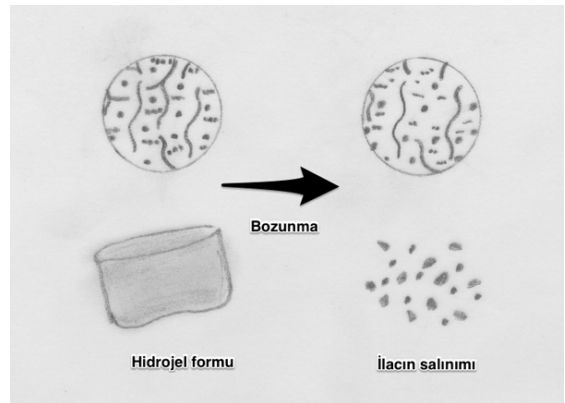
Şekil 4: Yuvarlak pencere mikrokateteri uygulaması



Şekil 5: Yuvarlak pencere nişine oturan mikrokateterin özel tipinde orta kulağın fonksiyonlarını ölçebilecek elektrodu görülmektedir

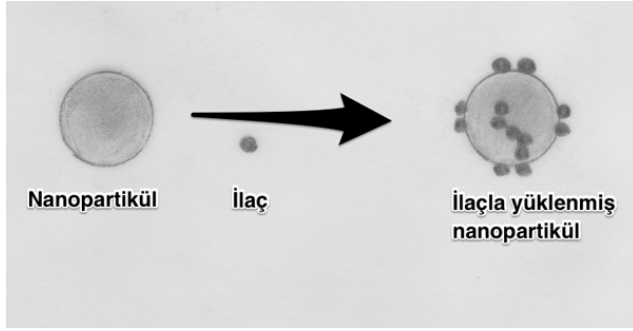
**Biyolojik olarak çözünebilir materyallerle uygulama:** Polimer<sup>23</sup> ve poliksimer<sup>24</sup> gibi biyolojik olarak yavaş şekilde eriyen materyallerin kullanılmasıdır. Bu maddelerin içine orta kulağa verilmek istenen ilaç karıştırılır. Polimer ya da poliksimerin erimesiyle ilaç yavaş yavaş uzun sürede iç kulağa uygulanmış olur (Şekil 6). Gelfoama etken maddenin emdirilmesiyle uygulamalar da tanımlanmıştır fakat bunlarda uygulama süresi daha kısa olmaktadır<sup>25</sup>.

**Nanopartiküller ile uygulama:** Nanopartiküllerin çapı oldukça küçüktür (genellikle 200nm'nin altındadır), hızlı difüzyon ve membranlardan hızlı geçiş özelliklerine sahiptir. Bu nedenle nanopartiküllerle birleştirilen ilaçlar intratimpanik uygulamalarda kolaylıkla iç kulağa geçebilir (Şekil 7). Nanopartiküllerle birleştirilen lidokain, silika rhodamine gibi ajanların iç kulakta perilenfe, endolenfe, tüylü hücrelere, spiral gangliona ve hatta retrograd yolla santral yolağa hızla yayıldıkları bulunmuştur<sup>26,27</sup>. Bu özellikleri ile nanopartiküller intratimpanik uygulamalarda ilaç tedavileri ve gen terapileri açısından oldukça önemli bir potansiyel göstermektedir.



Şekil 6: İlaçların biyolojik olarak çözünebilir maddelerle verilmesi





**Şekil 7:** İlaçlar nanopartikül yüzeyine yüklenerek de verilebilmektedir

**Transtimpanik Uygulama Tekniği:** Hasta operasyon masasına sırtüstü yatırılır. Baş çok hafif ekstansiyona getirilir. Uygulama yapılacak kulak üstte kalacak şekilde baş 45 derece çevrilir. Kulak zarına topikal anestezi (lidokain) uygulanır. Yaklaşık 10 dakika beklendikten sonra 25G branüle eklenen serum seti ve enjektör sistemi ile arka alt kadrana (yuvarlak pencere projeksiyonuna) girilerek uygulama yapılır. Ortalama 0.3-0.7ml (en çok 1ml) madde orta kulağa verilir. Hasta ağzına acı bir tat gelirse haber vermesi konusunda önceden uyarılır. Bu verilen materyalin östakiden reflüye neden olduğu anlamına gelir ki enjeksiyon bu aşamada kesilmelidir. Enjektörde edilen miktar kaydedilir. Hasta baş pozisyonunu koruyacak şekilde 20-30 dakika hareketsiz olarak yatar. Diğer bir uygulama şekli de tüp takılarak enjeksiyonların tüp içinden yapılmasıdır.

### **Meniere Hastalığında İntratimpanik Tedavi:**

#### *Gentamisin*

Seçici vestibulotoksik bir ilaçtır. Etkisini endolenf üreten Dark hücrelerini destrükte ederek gösterdiği düşünülmektedir. Eskiden bilateral Meniere hastalarında kullanılan sistemik streptomisine atıfta bulunularak güncel ITG uygulamaları da kimyasal labirentektomi olarak adlandırılmıştır. Fakat günümüzde gentamisin uygulaması ve değişik tedavi şemalarıyla kesin bir labirent destrüksiyonu olmadığından, labirentektomi demek çok doğru gözükmemektedir. Çok yüksek oranlarda başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Fakat araştırmalarda kullanılan doz, tekrar süresi ve toplam uygulama miktarı farklılıklar gösterdiğinden henüz standardizasyon mümkün gözükmemektedir<sup>28</sup>.

Genel olarak 3 çeşit uygulama göze çarpmaktadır:

Titrasyon tedavisi her gün günde 1 veya daha fazla doz 26.7-40mg/ml gentamisin bikarbonat ile tamponlanarak verilmesidir. Tedavi, hastada işitme kaybı (10dB'den fazla) veya vestibüler etkilenme

yakınması (dengesizlik, ataksi, nistagmus, vestibüler testlerde hipofonksiyon) olana kadar devam ettirilir. Bu yakınmalar görüldüğünde tedavi kesilir<sup>4</sup>. Bu modalitede hastalık kontrolü çok iyi fakat işitme kaybı oranı da yüksektir<sup>29</sup>.

Haftalık uygulamada, haftada 1 veya 2 kez tamponlanmış 26.7-40mg/ml gentamisin kullanılır.

Düşük doz tedavisi denildiğinde ise ayda bir defa 40 mg/ml gentamisin tamponlanmadan uygulanması anlaşılır. Bu modalitede işitme korunması çok iyi olsa da vertigonun kontrolü aynı oranda iyi değildir<sup>30</sup>.

IT gentamisin tedavisi için ideal adaylar, diyet ve medikal tedaviye rağmen kontrol edilemeyen vertigosu bulunan ve işitme düzeyi 40-60 dB'den daha kötü olup karşı kulağı daha iyi olan hastalardır<sup>29</sup>. İşitme kaybı riski bulunduğundan işitmesi normal olan hastalarda IT gentamisin tedavisi çok uygun gözükmemektedir. Meniere hastalığının bilateral tutulum olasılığının yüksek olduğu da düşünülürse, bu hastaların diğer kulaklarında da işitme kaybı gelişebilecek ve hastanın her iki kulağı da duymaz hale gelebilecektir.

#### *Streptomisin*

Schuknecht'in IT olarak ilk uyguladığı 8 hastanın 5'inde işitme kaybı yaratması nedeniyle bir dönem kullanılmamıştır<sup>2</sup>. Daha sonra bilateral Meniere hastalarında sistemik kullanımı gündeme gelmiş ve tekrar popülerite kazanmıştır<sup>31</sup>. Bundan sonra çeşitli küçük çaplı IT tedaviler verilmiş ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Gentamisinden farklı olarak yan etki profili biraz daha fazladır (el ayaklarda uyuşukluk, hipotansiyon, ateş gibi).

#### *Steroid*

Meniere tedavisinde nasıl etkili olduğu tam olarak bilinmemekle birlikte sıvı homeostazında rol oynadığı<sup>32</sup> ve olası otoimmün etiyolojiyi baskıladığı<sup>33</sup> düşünülmektedir.

Başarı oranları çok farklı ve çelişkilidir. Uzun dönemde vertigonun düzelmesi açısından %0-%90 oranlarında başarıdan söz edilmektedir<sup>10</sup>. İşitme kaybının düzelme oranları çok daha düşüktür (%0-%35). Bu konuda tek yapılmış olan plasebo kontrollü çalışmada ise plaseboyla steroid arasında fark bulunmamış ve elde edilen başarılı sonuçların Meniere hastalığının genel gidişatına bağlı olduğu öne sürülmüştür<sup>34</sup>.

Uygulanacak steroid iç kulakta yüksek oranlara çıkabilecek olan deksametazon veya metilprednizolon olmalıdır<sup>35</sup>. Deksametazon 10mg/ml dozda (Dekort® ampül, Deva İlaç, İstanbul,



Türkiye), metilprednizolon 40mg/ml (Prednol® ampül, Mustafa Nevzat İlaç, İstanbul, Türkiye) dozda uygulanır. Metilprednizolonun mukoza irritasyonu yapabileceği için lidokainle karıştırılarak verilmesi önerilir. Yüksek doz IT steroid verilen çalışmalarda başarı oranları daha yüksek bulunduğundan mümkün olduğunca yüksek dozlar verilmesi önerilmektedir<sup>36</sup>.

### Ani İşitme Kayıplarında İntratimpanik Tedavi:

Ani işitme kayıplarında intratimpanik kortikosteroid kullanım oldukça tartışmalı bir konudur. Bazı araştırmacılar tedavide ilk seçenek olması gerektiğini savunurken bazı yazarlar kurtarma tedavisi olarak önermektedirler<sup>37</sup>.

Başlangıç tedavisi olarak verildiğinde etkinliği oral steroidler kadar yüksektir<sup>38</sup>. Bu nedenle özellikle sistemik steroid kullanması kontrendike olan hastalarda öncelikle tercih edilmelidir<sup>39,40</sup>. Oral tedavide başarı sağlanamayan hastalarda kullanımında ise (kurtarma tedavisi) başarı şansı düşük olmakla birlikte bir miktar kazanımlar olduğu görülmektedir<sup>38</sup>.

Uygulama şekli ve dozu Meniere hastalığında olduğu gibidir. Uygulama süresi hasta fayda görünceye kadar uzatılabilir.

### Tinnitusta İntratimpanik Tedavi

Meniere hastalığında intratimpanik uygulamaların başarılı sonuçlar vermesi tinnitus tedavisinde de kullanımını gündeme getirmiştir. Fakat tinnitusun muhtemelen çok çeşitli etiyolojilerden kaynaklanabiliyor olması nedeniyle tedavide beklendiği kadar başarı elde edilememiştir.

Tedavide denenmiş olan ajanlar<sup>41</sup>:

- Anestezik ajanlar (Lidokain)
- Ototoxik ajanlar (Gentamisin)
- Steroidler
- Yeni jenerasyon nöroprotektif ajanlar (Antioksidanlar, vs.)

Görüldüğü kadarıyla literatürde intratimpanik tedavilerin başarısını gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Fakat başarılı olan çalışmalarda altta yatan tinnitus genellikle akut tinnitustur ve/veya koklear kaynaklıdır<sup>42,43</sup>. Akut tinnituslar 3 aydan daha kısa süredir olan genelde akut otitis media veya akustik travma gibi nedenlere bağlı oluşmuş tinnitustur. Refrakter tinnitustalarda ise tedavi başarısı yok denecek kadar azdır.

**EK-1'**de intratimpanik tedaviler ile ilgili yapılmış başlıca çalışmalar ve bu çalışmalarda elde edilen başarı oranları özetlenmiştir.

### EK 1: İntratimpanik uygulamalar ve bunların başarı oranlarıyla ilgili özet literatür bilgisi

Referans	Protokol	Sonuçlar
<b>Meniere'de kullanım</b> Silverstein (1998) (44)	Prospektif, plasebo kontrollü. 20 hasta ve kontrolüne günde 1 defa toplam 3 gün <u>deksametazon</u> uygulanmış	İki grup arasında fark yok.
Postema (2008) (45)	Prospektif, plasebo kontrollü 28 hasta. Tüp içinden verilmiş. Tüp uygulamaya başlamadan 4 hafta önce takılmış, 4 kez haftada 1 defa 0,4ml 30mg/ml <u>gentamisin</u> uygulaması yapılmış	Vertigo ve dolgunluk skorları anlamlı derecede düşmüş, tinnitus değişmemiş, işitmede ortalama 8 dB kazanç sağlanmış
Hsieh (2009) (46)	Prospektif, kontrol grubu yok, 14 tedaviye dirençli hasta, 27,7mg/ml <u>gentamisin</u> t tüp içerisinden total 0.6-0.7ml günde 3 defa 4 gün damlatılmış, uzun dönem takip edilmiş	2 yılda %92, 10 yılda %85 vertigo kontrolü, pure tone 2 yıl sonra %28'inde 10 yıl sonra %42'sinde daha kötü durumda
Kyrodimos (2009) (47)	Prospektif, kontrol grubu yok, 22 hasta, tek sefer 40mg/ml <u>gentamisin</u> 0,4ml verilmiş	%90 vertigoda tamamen düzelme, %54'de saf ses ortalamasında 10dB veya daha fazla düşüş veya diskriminasyonda %15'den fazla kayıp olmuş
Herraiz (2010) (48)	Prospektif, 34 refrakter Meniere hastası, 0.4-0.6ml 40mg/ml <u>metilprednizolon</u> haftada 1 defa toplam 3 defa verilmiş	%81 vertigo tamamen ortadan kalkmış, %92 en azından kısmi düzelme olmuş, %81 tinnitusta rahatlama olmuş, %48 işitmede 10dB veya fazla kazanç olmuş



Derebery (2010) (49)	Retrospektif derleme ve meta-analiz; 183 endolenfatik şant ve 203 çeşitli doz ve aralıklarda intratimpanik <u>gentamisin</u> uygulaması (6 çalışmanın derlemesiyle)	Şanlı hastaların %71'inde gentamisin alan hastaların %86'mda vertigo tamamen düzelmiş, fakat işitmesi korunarak vertigosu düzelen hasta oranı şantta daha fazla bulunmuş. Sonuç olarak Gentamisin'in önemli bir seçenek olduğu fakat geliştirilmesi gerektiği söylenmiş %87 vertigoda düzelmeye mevcut. İşitmede kazanç var fakat anlamlı değil. Tinnitusta düzelmeye anlamlı, dolgunlukta düzelmeye anlamsız, 11 hastada total işitme kaybı (%1.8) olmuş %75 vertigoda düzelmeye %10 işitmede bozulma görülmüş
Huon (2012) (50)	Meta-analiz, 559 hasta (14 çalışmadan), 7 çalışmada belirli doz, 7 çalışmada titrasyon <u>gentamisin</u> tedavisi verilmiş	Gentamisin grubunda %92 vertigo kontrolü %8 işitme kaybı. Deksametazon grubunda %67 vertigo kontrolü %5 işitmede düzelmeye görülmüş.
Ünlü (2002) (51)	Prospektif, kontrol yok. 20 hastaya tüp takılarak 0,5ml (20mg), gūnaşırı toplam 3 gün (toplam 60mg) <u>gentamisin</u> verilmiş	Bütün gruplarda belirgin iyileşme görülmüş. IT deksametazon grubu ve kombinasyon grubunun sonuçları sadece oral steroid grubundan daha iyi bulunmuş.
Akkuzu (2006) (52)	Prospektif, kontrol yok, gentamisin ile deksametazon karşılaştırılmış. 24 hastaya <u>gentamisin</u> 0.7ml 40mg 1-8 kez 1-10 gün arayla, 21 hastaya <u>deksametazon</u> 0,7 ml 1-10 kez 1-7 gün aralıkla yapılmış	Sadece oral steroid grubunda %70, oral steroid + IT deksametazon grubunda %73 düzelmeye bulunmuş. IT deksametazon + oral steroid sadece 250Hz'de daha iyi sonuçlar sağlamış.
<b>Ani İşitme kaybında kullanımı</b>		
Battaglia (2008) (53)	Prospektif, multisentrik, plasebo kontrollü, 51 AİK hastası; Grup A (Oral plasebo + IT deksametazon-21 hasta), Grup B (oral prednizolon + IT plasebo-20 hasta), Grup C (Oral prednizolon + IT deksametazon-19 hasta) Oral steroid 60mg başlanarak azalan dozda 14 gün, IT deksametazon 0.5-0.7ml 12mg/ml haftada 1 defa 3 kez verilmiş	İstatiksel olarak tüm gruplarda işitmede kazanç var, fakat gruplar arası fark yok.
Ahn (2008) (54)	Prospektif, 120 AİK hastası, 60 hasta oral steroid ve IT deksametazon, 60 hasta sadece oral steroidle tedavi edilmiş. Oral steroid 48mg 9 gün sonra azalarak 5 gün verilmiş. IT deksametazon 0.3-0.4ml 5mg/ml günde 1 defa 3 gün verilmiş	Gruplar arası saf ses ortalamaları arasında fark yok. Yüksek frekanslarda oral steroid tedavisi bir miktar daha iyi.
Han(2009) (55)	Prospektif, multisentrik, 114 diabetik AİK hastasının 48'ine oral prednizolon (60mg başlayarak 10 günde azaltarak), 32'sine IV prednizolon (75mg dan başlayıp azaltarak 7 gün), 34'üne IT deksametazon (0.5ml 5mg/ml 2 haftalık süreçte 4 defa uygulanacak şekilde)	10. gün ve 2. ayda yapılan testlerde IT grupta hem saf ses ortalamalarında hem de diskriminasyonlarda daha iyi sonuçlar alınmış
Hong (2009) (56)	Prospektif, 63 AİK hastası, 32'si IT deksametazon (Günlük 0.3-0.4ml deksametazon 5mg/ml toplam 8 gün uygulama), 31 oral prednizolon (60mg'dan başlayıp azaltarak 8 gün)	Kurtarma tedavilerinde ortalama 13.3dB'lik bir kazanç bulunmuş, genel olarak başlangıç tedavisi olarak başlananlarda sonuçlar iyi fakat çalışmaların metodolojileri meta-analiz yapmak ve bu hastalarda kazancı hesaplamak için uygun bulunmamış.
Kara (2010) (57)	Prospektif, 60 AİK hastası, 29'una 0.5-0.7ml deksametazon 4mg/ml 10 dakika arayla günde 2 enjeksiyon 5 gün verilmiş. 31 hastaya ise kiloya 1mg'dan azalan dozda 10 gün oral prednizolon verilmiş	1.ay kontrolde hastaların %68'inde ortalama 19 dB kazanç sağlanmış
Spear (2011) (38)	Sistemik derleme çalışması. Sekiz çalışmada başlangıç tedavisi olarak, 21'inde kurtarma tedavisi olarak IT steroid verilmiş	İntratimpanik steroid tedavisi alan hastaların işitme kazançları (32.2 dB) diğer gruba göre (22,13 dB) belirgin şekilde daha iyi bulunmuş.
Oguz (2005) (58)	Kurtarma tedavisi olarak 22 hastaya 15 günde toplam 5 kez 0.5 cc (62,5mg) metilprednizolon yapılmış	
Aydın (2011) (59)	Prospektif, karşılaştırmalı çalışma. 25 hastaya 1,3,5,12 ve 32. günlerde 20mg metilprednizolon, 24 hastaya hemodilüsyon ve vazoaaktif tedavi kombinasyonu uygulanmış	



### Tinnitusta kullanımı

She (2009) (60)	Prospektif, kontrol gruplu 79 hasta. Kontrol grubuna günlük 300mg karbamazepin 4 hafta verilmiş. IT steroid grubu 0.5ml prednizolon 0.25mg/ml ve 0.5ml deksametazon 5mg/ml olarak ikiye bölünmüş ve ilk hafta 2 defa, iki hafta haftada 1 defa şeklinde toplam 3 hafta verilmiş	Tinnitus kontrol oranlarında belirgin bir düzelme 3 grupta da gözlenmemiş. Prednizolonda deksametazona göre biraz daha iyi sonuçlar elde edilmiş
Choi (2013) (61)	Prospektif, plasebo kontrollü. Medikal tedaviye dirençli 15 hastaya plasebo saline solusyonu, 15 hastaya deksametazon haftada 2 kez toplam 4 kez yapılmış. 1. ayda kontrol edilmiş.	Tinnitus gürültüsünde bir miktar düşme olsa da kontrol grubuyla arasında anlamlı farklılık saptanmamış.
Topak (2009) (62)	Prospektif, plasebo kontrollü, 70 subjektif tinnitus hastası, 0.3-0.4ml 62.5mg/ml metilprednizolon veya plasebo salin haftada 1 defa 3 hafta uygulanmış	2 grupta da tinnitus gürültü skalasında düşüş bulunmuş. Fakat tinnitus ciddiyeti ve total skorlarında değişiklik olmamış
Karabulut (2009) (63)	3 aydan daha kısa süredir tinnitus şikayeti olan 18 hastaya, günün başına 3 defa 4 mg deksametazon verilmiş.	1. haftada tinnitus şiddetinde belirgin azalma mevcut, odyogramlarda herhangi bir değişiklik yok. Uzun dönem sonuçları yok.

### KAYNAKLAR

1. Ersner MS, Spiegel EA, Alexander M. Transtympanic injection of anesthetics for the treatment of Ménière's syndrome. *AMA Arch Otolaryngol* 1951; 54: 43–52.
2. Schuknecht HF. Ablation therapy for the relief of Ménière's disease. *Laryngoscope* 1956; 66: 859–870.
3. Blakley BW. Clinical forum: a review of intratympanic therapy. *Am J Otol* 1997; 18: 520–526.
4. Selçuk A, Soyaliç H, Dere H, Özdem C. Meniere Hastalığında İntratimpanik Uygulamalar. *Türkiye Klinikleri J ENT* 2004; 4:125-130
5. Salt AN, Plontke SK. Principles of local drug delivery to the inner ear. *Audiol Neurootol*. 2009;14:350-60.
6. Mikulec AA, Plontke SK, Hartsock JJ, Salt AN. Entry of substances into perilymph through the bone of the otic capsule after intratympanic applications in guinea pigs: implications for local drug delivery in humans. *Otol Neurotol* 2009; 30: 131–138.
7. Goycoolea MV. Clinical aspects of round window membrane permeability under normal and pathological conditions. *Acta Otolaryngol* 2001; 121:437– 447.
8. Hahn H, Kammerer B, DiMauro A, Salt AN, Plontke S. Cochlear microdialysis for quantification of dexamethasone and fluorescein entry into scala tympani during round window administration. *Hear Res* 2006; 212: 236–244.
9. Saijo S, Kimura RS. Distribution of HRP in the inner ear after injection into the middle ear cavity. *Acta Otolaryngol* 1984; 97: 593– 610.
10. Bilgen C. Meniere Hastalığı ve Kortikosteroid uygulaması. In Cingi C (ed.). *Kulak Burun Boğazda Steroid Kullanımı*. EA Organizasyon İstanbul 2006; 93-103.
11. Salt AN, Gill RM, Plontke SK. Dependence of hearing changes on the dose of intratympanically-applied gentamicin: a metaanalysis using mathematical simulations of clinical drug delivery protocols. *Laryngoscope* 2008; 118: 1793 1800.
12. 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.
13. Plontke SK, Biegner T, Kammerer B, Delabar U, Salt AN. Dexamethasone concentration gradients along scala tympani after application to the round window membrane. *Otology Neurotol* 2008; 29: 401–406.
14. Plontke SK, Wood AW, Salt AN. Analysis of gentamicin kinetics in fluids of the inner ear with round window administration. *Otol Neurotol* 2002; 23: 967–974.
15. Plontke SK, Salt AN. Quantitative interpretation of corticosteroid pharmacokinetics in inner ear fluids using computer simulations. *Hear Res* 2003; 182: 34–42.
16. Bowe SN, Jacob A. Round window perfusion dynamics: implications for intracochlear therapy. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;18:377-85.
17. Silverstein H, Rowan PT, Olds MJ, Rosenberg SI. Inner ear perfusion and the role of round window patency. *Am J Otol* 1997; 18:586–589.
18. Alzamil KS, Linthicum FH. Extraneous round window membranes and plugs: possible effect on intratympanic therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109:30–32.
19. Crane BT, Minor LB, Della Santina CC, Carey JP. Middle ear exploration in patients with Meniere's disease who have failed outpatient intratympanic gentamicin therapy. *Otol Neurotol* 2009; 30:619–624.
20. Silverstein H. Use of a new device, the microwick, to deliver medication to the inner ear. *Ear Nose Throat J* 1999; 78:595–600.
21. Suryanarayanan R, Srinivasan VR, O'Sullivan G. Transtympanic gentamicin treatment using Silverstein MicroWick in Meniere's disease patients: long term outcome. *J Laryngol Otol* 2009; 123:45–49.
22. Plontke SKR, Wood AW, Salt AN. Analysis of gentamicin kinetics in fluids of the inner ear with round window administration. *Otol Neurotol* 2002; 23:967–974.





23. Arnold W, Senn P, Hennig M, Michaelis C, Deingruber K, Scheler R, Steinhoff HJ, Riphagen F, Lamm K. Novel slow- and fast-type drug release round-window microimplants for local drug application to the cochlea: an experimental study in guinea pigs. *Audiol Neurotol* 2005; 10:53–63.
24. Wang X, Dellamary L, Fernandex R, Harrop A, Keithley EM, Harris JP, Ye Q, Lichter J, LeBel C, Piu F. Dose-dependent sustained release of dexamethasone in inner ear cochlear fluids using a novel local delivery approach. *Audiol Neurotol* 2009; 14:393–401.
25. Jackson LE, Silverstein H. Chemical perfusion of the inner ear. *Otolaryngol Clin North Am.* 2002 Jun;35:639-53.
26. Ge X, Jackson RL, Liu J, Harper EA, Hoffer ME, Wassel RA, Dormer KJ, Kopke RD, Balough BJ. Distribution of PLGA nanoparticles in chinchilla cochleae. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137:619–623.
27. Praetorius M, Brunner C, Lehnert B, Klingmann C, Schmidt H, Staecker H, Schick B. Transsynaptic delivery of nanoparticles to the central auditory nervous system. *Acta Otolaryngol* 2007;127:486–490.
28. Cohen-Kerem R, Kisilevsky V, Einarson TR, Kozer E, Koren G, Rutka JA. Intratympanic gentamicin for Meniere's disease: a meta-analysis. *Laryngoscope.* 2004 ;114:2085-91.
29. Güneri EA. Meniere Hastalığında Güncel Tedavi. *Hipokrat Dergisi* 2010;186:260-7.
30. Chia SH, Gamst AC, Anderson JP, Harris JP. Intratympanic gentamicin therapy for Ménière's disease: a meta-analysis. *Otol Neurotol.* 2004 ;25:544-52.
31. Graham GD. Bilateral Meniere's Disease: Treatment with intramuscular titration Streptomycin sulphate. *Otolaryngol Clin of North Am.* 1997;6:1097-1100.
32. Rarey KE, Curtis LM, ten Cate WJ. Tissue specific levels of glucocorticoid receptor within the rat inner ear. *Hear Res.* 1993;64:205-10.
33. Alleman AM, Dornhoffer JL, Arenberg IK, Walker PD. Demonstration of autoantibodies to the endolymphatic sac in Meniere's disease. *Laryngoscope.* 1997;107:211-5.
34. Silverstein H, Isaacson JE, Olds MJ, Rowan PT, Rosenberg S. Dexamethasone inner ear perfusion for the treatment of Meniere's disease: a prospective, randomized, double-blind, crossover trial. *Am J Otol.* 1998;19:196-201.
35. Tomoda K, Suzuka Y, Iwai H, Yamashita T, Kumazawa T. Meniere's disease and autoimmunity: clinical study and survey. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1993;500:31-4.
36. Barrs DM. Intratympanic injections of dexamethasone for long-term control of vertigo. *Laryngoscope.* 2004;114:1910-4.
37. Güneri EA. Ani İşitme Kaybı. In Cingi C (ed.). *Kulak Burun Boğazda Steroid Kullanımı.* EA Organizasyon İstanbul 2006; 104-123.
38. Spear SA, Schwartz SR. Intratympanic steroids for sudden sensorineural hearing loss: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;145:534-43.
39. Kakehata S, Sasaki A, Oji K, Futai K, Ota S, Makinae K, Shinkawa H. Comparison of intratympanic and intravenous dexamethasone treatment on sudden sensorineural hearing loss with diabetes. *Otol Neurotol.* 2006;27: 604-608.
40. 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;141:572-8.
41. Özşahinoğlu C. Tinnitus. In Çelik O (ed.). *Otoloji ve Nörotoloji.* Elit Ofset. İstanbul 2013; 777-788.
42. van de Heyning P, Muehlmeier G, Cox T, Lisowska G, Maier H, Morawski K, Meyer T. Efficacy and safety of AM-101 in the treatment of acute inner ear tinnitus--a double-blind, randomized, placebo-controlled phase II study. *Otol Neurotol.* 2014;35:589-97.
43. Shulman A, Goldstein B. Intratympanic drug therapy with steroids for tinnitus control: a preliminary report. *Int Tinnitus J.* 2000;6:10-20.
44. Silverstein H, Isaacson JE, Olds MJ, Rowan PT, Rosenberg S. Dexamethasone inner ear perfusion for the treatment of Meniere's disease: a prospective, randomized, double-blind, crossover trial. *Am J Otol.* 1998;19:196-201.
45. Postema RJ, Kingma CM, Wit HP, Albers FW, Van Der Laan BF. Intratympanic gentamicin therapy for control of vertigo in unilateral Meniere's disease: a prospective, doubleblind, randomized, placebo-controlled trial. *Acta Otolaryngol* 2008; 128: 876–880.
46. Hsieh LC, Lin HC, Tsai HT, Ko YC, Shu MT, Lin LH. High-dose intratympanic gentamicin instillations for treatment of Meniere's disease: long term results. *Acta Otolaryngol* 2009; 129:1420–1424.
47. Kyrodimos E, Aidonis I, Sismanis A. Hearing results following intratympanic gentamicin perfusion for Meniere's disease. *J Laryngol Otol* 2009; 123:379–382.
48. Herraiz C, Plaza G, Aparicio JM, Gallego I, Marcos S, Ruiz C. Transtympanic steroids for Meniere's disease. *Otol Neurotol* 2010; 31:162–167.
49. Derebery MJ, Fisher LM, Berliner K, Chung J, Green K. Outcomes of endolymphatic shunt surgery for Meniere's disease: comparison with intratympanic gentamicin on vertigo control and hearing loss. *Otol Neurotol* 2010; 31:649–655.
50. Huon LK, Fang TY, Wang PC. Outcomes of intratympanic gentamicin injection to treat Ménière's disease. *Otol Neurotol.* 2012 ;33:706-14.
51. Ünlü M, Yiğit Ö, Çınar U, Akgül G, Alkan S, Turgut S, Dadaş B. Meniere Hastalığında Vebtilasyon Tüpü ile İnatratimpanik Gentamisin Uygulaması. *KBB ve BBC Dergisi.* 2002;10:63-66.
52. Akkuzu B, Özgirgin N, Özlüoğlu LN. Meniere hastalığında inatratimpanik tedavi: Gentamisin ve deksametazon vertigo kontrolü ve işitme üzerine etkisi. *Kulak Burun Boğaz İhtis Derg.* 2006;16:193-199.
53. 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.
54. 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; 188:279–282.





55. Han C-S, Park J-R, Boo S-H, 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.
56. 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.
57. Kara E, Cetik F, Tarkan O, Sürmenlioğlu O. Modified intratympanic treatment for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267:701–707.
58. Oğuz H, Aslan N, Demirci M, Kargın S, Şafak MA, Kılıç R. Rezistan Ani İşitme Kaybında İntratimpanik Steroid Kullanımı. *Otoscope*. 2005;1:5-7.
59. Aydın S, Şanlı A, Altın G, Eken M, Yılmaz SH. Ani İşitme Kaybında İntratimpanik Steroid Tedavisi ile Hemaodilüsyon ve Vazoaktif Tedavi Kombinasyonunun Karşılaştırılması. *J Kartal TR*. 2011;22:20-24.
60. She W, Dai Y, Du X, Chen F, Ding X, Cui X. Treatment of subjective tinnitus: a comparative clinical study of intratympanic steroid injections vs. oral carbamazepine. *Med Sci Monit* 2009; 15:135–139.
61. Choi SJ, Lee JB, Lim HJ, In SM, Kim JY, Bae KH, Choung YH. Intratympanic dexamethasone injection for refractory tinnitus: prospective placebo-controlled study. *Laryngoscope*. 2013;123:2817-22.
62. Topak M, Sahin-Yilmaz A, Ozdoganoglu T, Yilmaz HB, Ozbay M, Kulekci M. Intratympanic methylprednisolone injections for subjective tinnitus. *J Laryngol Otol* 2009; 123:1221–1225.
63. Karabulut H, Acar B, Babademez MA, Tuncay S, Karaşen RM. Tinnitus Tedavisinde İntratimpanik Deksametazon Uygulamasının Etkinliği. *Antol J Clin Investig*. 2009;3:154-158.