

Can Intratympanic Steroid Be Initial Therapy for Sudden Sensorineural Hearing Loss?

Ani İşitme Kaybında İntratimpanik Steroid Başlangıç Tedavisi Olabilir mi?

Original Investigation
Özgün Araştırmalar

Emre Ocak, Süha Beton, Gülin Gökçen Kesici, Tevfik Aktürk

Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey

Abstract

Objective: To evaluate the efficacy of intratympanic steroid treatment with concurrent systemic steroids as an initial therapy for sudden sensorineural hearing loss (SSNHL).

Methods: Patients who were diagnosed as idiopathic SSNHL and received no therapy were included in the study. Patients were divided into control and study groups. Patients in the study group received concurrent intratympanic steroid treatment with systemic steroid therapy. Patients in the control group received standard systemic steroid treatment alone. The duration of time before the treatment was evaluated for all the patients. Pure tone audiometry (PTA) was performed for all the patients in the pre-treatment and post-treatment period in order to record the responses for both in terms of the individual frequencies and the pure tone average.

Results: Twenty nine patients (16 female and 13 male) with a mean age of 43.6 years were enrolled in the study.

There was 15 patients in the study group and 14 patients in the control group. The mean duration of time for the initial therapy was 4 days for the control group and 6.5 days for the study group ($p=0.125$). The mean recovery in PTA for the control group was 10.29 ± 4.10 decibel (dB) (0-15) while it was 19.40 ± 18.84 dB (3-68) for the study group ($p=0.003$).

Conclusion: At the end of treatment, significantly better hearing results were obtained for the patients in the study group when compared to the control group both for PTA and all the frequencies individually. We suggest that concurrent intratympanic steroids with systemic steroid therapy gives better hearing results than the standard systemic therapy alone.

Key Words: Sudden sensorineural hearing loss, initial treatment, intratympanic treatment, steroid

Özet

Amaç: Ani işitme kaybının (AİK) tedavisinde, sistemik steroide ek olarak eş zamanlı başlanan intratimpanik steroidin etkinliğinin araştırılması.

Yöntemler: Çalışmaya idiyopatik AİK tanısı almış ve daha önce tedavi görmemiş hastalar dahil edildi. Hastalar, kontrol ve çalışma grubu olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Çalışma grubundaki hastalara sistemik steroid ile birlikte eşzamanlı intratimpanik steroid tedavisi verilirken, kontrol grubuna yalnızca standart sistemik steroid tedavisi uygulandı. Tüm hastaların tedaviye başlangıç süreleri kaydedildi. Hastaların tümüne, tedavi öncesi ve tedavi sonrası kontrol amaçlı saf ses odyometrisi yapıldı ve tedaviye verilen yanıtlar gerek tek tek frekans bazında gerekse saf ses ortalaması (SSO) olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 16'sı kadın, 13'ü erkek olmak üzere, yaş ortalaması 43.6 olan toplam 29 hasta dahil edildi. Çalışma grubunda 15, kontrol grubundaysa 14 hasta var-

dı. Tedaviye başlama süresi kontrol grubunda ortalama 4 gün, çalışma grubunda ise 6.5 gün idi ve süre açısından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.125$). Kontrol grubunda SSO'daki düzelme ortalama 10.29 ± 4.10 desibel (dB) (0-15) iken, çalışma grubundaki düzelme 19.40 ± 18.84 dB (3-68) olarak hesaplandı ($p=0.003$).

Sonuç: Tedavi sonunda, çalışma grubundaki hastalarda kontrol grubundakilere göre gerek SSO'da, gerekse tek tek tüm frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı oranda daha başarılı işitme sonuçları elde edilmiştir. Bu bilgiler ışığında AİK hastalarında tanı anında intratimpanik steroid tedavisinin sistemik tedaviye eklenmesinin, işitme sonuçlarını olumlu yönde etkileyeceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Ani işitme kaybı, başlangıç tedavisi, intratimpanik tedavi, steroid

Giriş

Ani işitme kaybının (AİK) tedavisi, otoloji dünyasında halen tartışılmaktadır. Altmış yılı aşkın bir süredir bilinen bu hastalıkta etkinliği randomize klinik çalışmalarla kanıtlanmış ve tüm dünyada kabul görmüş tek tedavi yöntemi steroid tedavisidir (1). Ancak steroid tedavisinin altın standart olamayacağını savunan yayınlar da bulunmaktadır (2).

Bunun üzerine birçok tedavi yöntemi denenmiş ve steroid tedavisine alternatif aranmıştır, fakat hiç bir yöntemin, bu hastalığın tedavisinde steroidler kadar etkin olamadığı saptanmıştır (3, 4). Hastalığın etyolojisinde viral faktörlerin rol oynadığı düşünüldüğünden, antiviral ajanların tedavide kullanılabileceği öngörülmüştür. Ancak Tucci ve ark. (5) valasiklovir ile prednisolon tedavisini kar-



Address for Correspondence/Yazışma Adresi:
Emre Ocak, Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey
Phone: +90 312 508 20 30
E-mail: dremreocak@gmail.com
Received Date/Geliş Tarihi: 28.11.2013
Accepted Date/Kabul Tarihi: 30.01.2014

© Copyright 2014 by Official Journal of the Turkish Society of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery Available online at www.turkarchotolaryngol.net
© Telif Hakkı 2014 Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Derneği Makale metnine www.turkarchotolaryngol.net web sayfasından ulaşılabilir.
DOI:10.5152/tao.2014.234

şılaştırdıkları çalışmalarında antiviral tedavinin steroid tedavisine göre herhangi bir üstünlüğü olduğunu gösterememişlerdir. Yine Westerlaken ve ark. (6) asiklovir ile prednisolon tedavisini karşılaştırmışlar ancak antiviral terapinin üstünlüğünü gösterememişlerdir.

Pentoksifilin, nifedipin, ginkgo biloba gibi vazoaaktif ve hemodilüsyonel ajanlar, magnezyum tedavisi, fibrinojen, kontrast maddeler, hiperbarik oksijen tedavisi gibi alternatif yöntemler hala denenmektedir ancak henüz hiç birinin steroid tedavisine üstünlüğü gösterilememiştir (7, 8).

Erichsen ve ark. (9) yaptıkları çalışmada, iç kulakta kortikosteroid reseptörleri göstermişlerdir. Kortikosteroidler, kapiller permeabilitenin azaltılması, lizozomal membranların stabilizasyonu ve immün kaynaklı inflamatuvar yanıtın baskılanması yoluyla hedef dokuda etki ederler. Tüm bu etkilerle kortikosteroidlerin koklea ve akustik sinirdeki inflamasyonu, ortadan kaldırdığı düşünülmektedir (10, 11).

Steroid tedavisinin dozu ve uygulanma şekli değişkendir. Bazı merkezlerde başlangıç olarak mega doz (500 veya 1000 mg) önerilse de, literatürde kabul görmüş uygulama başlangıçta 1 mg/kg dozunda sistemik steroid tedavisidir (12). Diabetes Mellitus gibi ek hastalıkların varlığına göre doz ayarlaması yapılabilir.

Son yıllarda sıkça uygulanan bir yöntem de, steroidin transtimpanik yolla direkt olarak orta kulak boşluğuna verilmesidir. Literatürde intratimpanik steroid (İTS) tedavisi olarak anılan bu yöntemin etkinliği pek çok yayında gösterilmiştir (13, 14). Etkinliği kabul görmüş bu tedavi şeklinin zamanlaması ise, tartışmalıdır. İTS genellikle standart sistemik steroid tedavisinden fayda görmeyen hastalarda, kurtarma tedavisi olarak kullanılmaktadır (15).

Kulak hastalıklarında ilaçların intratimpanik yolla uygulanması, ilk olarak Schuknecht tarafından Meniere hastalığının tedavisinde kullanılmıştır (16). İntratimpanik uygulamalarda orta kulağa verilen ilaç, yuvarlak pencereden difüzyon yoluyla emilip iç kulağa geçmektedir, bu sayede iç kulak sıvılarında istenilen dozlara kolayca ve kısa sürede ulaşabilmektedir. Bu tedavi yaklaşık 15 yıldır AİK hastalarında da uygulanmaktadır. Sistemik olarak verilen steroidin iç kulak sıvılarında yeterli konsantrasyona ulaşması için çok yüksek dozda verilmesi gerektiği, transtimpanik yolla verilen ilacın ise iç kulakta istenilen düzeye kolayca ulaştığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (17).

Yöntemler

Bu çalışma için Etik Komite onayı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (11.01.2011/16-626-11). Çalışmaya, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Kliniği'nde 2011-2013 yılları arasında, son 10 gün içerisinde idiyopatik AİK tanısı almış ve daha önce herhangi bir tedavi görmemiş hastalar dahil edildi. Tanı kriteri olarak, hastaların 3 gün içerisinde, art arda 3 frekansta, 30 desibel

(dB) ve üzerinde sensörinöral işitme kaybı geçirmesi alındı. Tüm hastalara kraniyal manyetik rezonans görüntüleme, hemogram ve periferik yayma yapıldı, viral ve otoimmün belirteçler kontrol edildi, immünolojik incelemeler yapıldı. Bu tetkiklerde herhangi bir anormallik saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Araştırmaya yalnızca idiyopatik AİK tanısı almış olan hastalar dahil edildi. Hastalar kontrol ve çalışma grubu olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Kontrol grubunu kliniğimizde uygulanan standart AİK tedavisi (oral 1 mg/kg/gün deksametazon, güneşarı düşen dozlarda) verilen hastalar oluşturdu. Çalışma grubu ise standart sistemik steroid tedavisinin yanı sıra eş zamanlı intratimpanik deksametazon enjeksiyonu yapılan hastalardan oluşturuldu. İTS tedavisi uygulanan hastalar supin pozisyonunda, baş karşı tarafa bakacak şekilde 45° döndürülmüştür. Ardından 10 mg/cc konsantrasyonda 0.5 ml deksametazon 9 cm'lik 25 gauge spinal iğne ile transtimpanik olarak orta kulak boşluğuna enjekte edilmiştir. Sonrasında hastalar 15 dakika bu pozisyonunda bekletilmiş ve orta kulağa enjekte edilen sıvının nazofarenkse kaçmaması için yutkunmalarını istenmiştir. Bu işlem gün aşırı olacak şekilde her hastaya toplam 3 defa yapılmıştır. İTS tedavisi gerçekleştirilmeden önce tüm hastalara uygulama ile ilgili detaylı bilgi verilip, riskler anlatılmış ve aydınlatılmış onam formu imzalatılmıştır. Çalışma sonunda, çalışma ve kontrol grubundaki hastaların tedavi sonrası 30. günde yapılan odyogramları karşılaştırıldı. Saf ses odyometrisindeki 500, 1000, 2000 ve 3000 Hertz (Hz)'deki işitme eşikleri değerlendirildi ve her bir hastanın saf ses ortalaması (SSO) belirlendi. Sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizi "SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows 15" paket programında yapılmıştır. Nominal değişkenler için Pearson Ki-Kare ve Fisher exact testi kullanılırken, $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 29 hastanın 13'ü erkek, 16'sı kadındı ve yaş ortalaması 43.6 idi. Hastaneye başvuru süreleri ortalama 4.9 gündü. Tedaviye başlama süresi çalışma grubunda ortalama 6.5 gün, kontrol grubundaysa 4 gün idi ve süre açısından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.125$). İşitme kaybı tüm hastalarda tek taraflı idi. Etkilenen taraf 12 hastada sol, 17 hastada sağ kulaktı. Hiçbir hastanın önceden yapılmış odyogramı olmadığı için anamnezden alınan bilgilere dayanarak, hepsinin AİK öncesi 20 dB seviyesinde normal işittiği varsayıldı ve bu veriye dayanarak hesaplanan işitme kayıpları açısından her iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Çalışma grubunda yaş ortalaması 40.6 (21-58) olan 15 hasta vardı. Bu hastaların 7'si kadın 8'i erkek idi. Kontrol grubundaki 14 hastanın 6'sı erkek, 8'i kadındı ve yaş ortalaması 46.8 (25-66) idi. Gruplar arasında cinsiyet, yaş, etkilenen kulak ve hastaneye başvuru süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Kontrol grubunda 30. günde SSO'daki düzelme ortalama 10.29 ± 4.108 dB (0-15) iken çalışma grubundaki düzelme 19.40 ± 18.841 dB (3-68) olarak hesaplandı (Tablo 1). Kontrol grubunda 500, 1000, 2000

Tablo 1. Tedavi sonunda iki grubun saf ses ortalamalarının karşılaştırılması

	n	Ortalama düzelme	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
Çalışma grubu	15	19.40	18.841	3	68
Kontrol grubu	14	10.29	4.108	0	15
Toplam	29	15.00	16.685	0	68

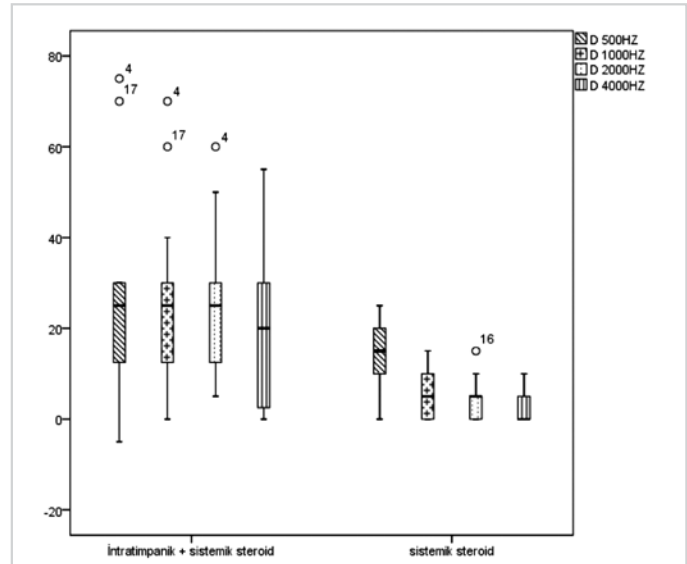
ve 3000 Hz'deki işitme eşiklerindeki düzelme değerleri sırasıyla 11.36, 9.57, 8.86, 10.29 dB olarak ölçülürken aynı değerler çalışma grubunda sırasıyla 18.40, 20.07, 20.73, 19.40 dB olarak ölçüldü (Şekil 1). Her iki grup tek tek frekans düzeyinde karşılaştırıldığında da çalışma grubunda, kontrol grubuna göre tüm frekanslarda ayrı ayrı anlamlı düzelme saptandı (Tablo 2).

Sonuç olarak sadece sistemik steroid verilen kontrol grubunda SSO'da düzelme 10.29 dB iken, çalışma grubundaki düzelme 19.40 dB olarak belirlendi ve çalışma grubundaki düzelmenin kontrol grubundakine göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p=0.003$). Tedavi sonrası hiçbir hastada, ciddi komplikasyon gelişmedi.

Tartışma

İlk olarak 1944 yılında DeKleyn tarafından tanımlanmış olan AİK, gerek etyolojik faktörler gerekse tedavi alternatifleri açısından yıllardır otoloji dünyasında tartışılmakta olan bir konudur. Görece sık görülen bir hastalık olan AİK'nın tedavisinde altın standart steroid tedavisidir (1-3). Bunun yanı sıra reolojik ajanlar, kontrast maddeler, vazodilatörler, antiviral ajanlar ve hiperbarik oksijen tedavisi gibi pek çok yöntem hala denenmektedir (4-8). Bunların bir kısmı önemini kaybetmiş, hiperbarik oksijen tedavisi gibi bazı yöntemler ise halen araştırma aşamasındadır (18).

Genellikle sistemik olarak verilen steroid tedavisine alternatif olarak Silverstein, 1996'da AİK hastalarında intratimpanik enjeksiyon yoluyla ilacı direkt olarak orta kulağa vermiştir (19). Daha sonra pek çok araştırmacı AİK'da İTS tedavisini denemiş ve pek çok olumlu sonuç bildirilmiştir (20, 21). İntratimpanik perfüzyon tedavisinin, iki avantajı vardır. Bunlardan birincisi, ilacın yuvarlak pencere membranından difüzyon yoluyla iç kulağa geçmesi nedeniyle sistemik yan etki riskinin bulunmamasıdır ki, bu nedenle sistemik tedavinin kontrendike olduğu durumlarda, kortikosteroidler intratimpanik olarak uygulanabilir. İntratimpanik perfüzyon tedavisinin ikinci avantajı ise verilen ilaçların, kısa sürede perilenf içinde çok yüksek konsantrasyonlara erişebilmesidir. Deneysel çalışmalarda, intratimpanik kortikosteroid uygulamaları ile sistemik tedaviye nazaran daha yüksek perilenfatik konsantrasyonlara ulaşıldığı gösterilmiştir ve en uzun süreli, en yüksek kortikosteroid konsantrasyonlarının sırasıyla hidrokortizon, deksametazon ve metilprednizolon ile elde edildiği saptanmıştır (22). İntratimpanik deksametazon ile birlikte yuvarlak pencereye uygulanan histaminin perilenf içine geçişi kolaylaştırdığı görülmüş, aynı amaçla deksametazon ile birlikte uygulanan dimetilülfoksit ve hyalüronik asidin ise difüzyonu arttırmada etkili olmadığı bulunmuştur (23).

**Şekil 1.** İki grubun saf ses ortalamalarındaki düzelmenin frekans düzeyinde karşılaştırılması.**Tablo 2.** İki grubun saf ses ortalamalarındaki düzelmenin frekans düzeyinde istatistiksel olarak karşılaştırılması

	Frekans			
	500 Hz	1000 Hz	2000 Hz	4000 Hz
p	.026	.001	.000	.003

İnatimpanik deksametazon ve osmotik minipompa yoluyla metilprednizolon uygulamaları sayesinde, olguların çoğunda işitmede anlamlı düzelme olduğu belirlenmiş ve giderek artan sayıdaki araştırmaların ışığında, AİK olgularının yanı sıra otoimmün iç kulak hastalığında da İTS tedavisi ile anlamlı derecede olumlu sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir (24, 25).

İnatimpanik kortikosteroid uygulamalarında, deksametazon veya metilprednizolon kullanılmaktadır. Deksametazon, tercihe göre değişmekle beraber genellikle 4-24 mg/cc dozlarında uygulanmaktadır. Yüksek kortikosteroid konsantrasyonlarında kalıcı perforasyon riskinin de artması nedeniyle, deksametazon için en sıklıkla tercih edilen doz 10 mg/cc'dir. Metilprednizolon ise 40 mg/cc dozda kullanılır. İntratimpanik kortikosteroid uygulama teknikleri arasında orta kulağa tek veya iki mikroperforasyon içinden direkt uygulama, ventilasyon tüpü içinden uygulama, ventilasyon tüpü içine yerleşik olarak yuvarlak pencere nişine uzanan bir fitil üzerine uygulama ve osmotik minipompa ve yuvarlak pencere mikrokateri ile uygulama yer alır (13).

Parnes 1999 yılında yaptığı çalışmasında intratimpanik enjeksiyon yoluyla verilen steroidin, oral veya intravenöz enjeksiyona göre, iç kulakta daha yüksek konsantrasyonlara ulaştığını bildirmiştir (26). Buna göre intratimpanik tedavi ile perilenfte daha yüksek ilaç konsantrasyonları elde edilirken, plazma konsantrasyonu düşük olduğu için sistemik yan etki azalmaktadır. Sistemik steroid tedavisindeki en büyük problemin yan etkiler olduğu düşünüldüğünde, intratimpanik tedavinin önemi ortaya çıkmaktadır.

Literatür incelendiğinde, son yıllarda kombine intratimpanik ve sistemik steroid tedavisinin AİK hastalarında başlangıç tedavisi olarak güvenli ve etkili bir şekilde kullanılabileceğini savunan yayınlar göze çarpmaktadır (27, 28). Gündoğan ve ark. (29) yaptıkları çalışmada kombine intratimpanik ve oral tedavinin, sadece oral steroid tedavisine üstün olduğu vurgulanmıştır. Yine Battaglia ve ark. (30) kombine tedavinin sadece yüksek doz sistemik steroid tedavisine üstün olduğunu belirtmişlerdir. Bu araştırmalarda elde edilen sonuçlarla bizim çalışmamızın sonuçları uyumlu olup, uzun dönemde intratimpanik tedavinin AİK'da başlangıç protokolü olarak uygulanabileceğine dair önemli kanıtlar oluşturmaktadırlar.

Çalışmamızda, genellikle kurtarma tedavisi olarak kullanılan intratimpanik tedavinin sistemik tedaviye eklenmesi ile terapötik etkinliğin artırılabilceğinin, gösterilmesi hedeflenmiştir. Çalışma grubundaki sonuçların kontrol grubuna göre daha iyi olduğu görülmüştür. Bu bulgular ışığında AİK hastalarında İTS tedavisinin başlangıç tedavisi olarak sistemik steroid tedavisi ile birlikte eşzamanlı verilerek terapötik etkinliğin artırılabilceğini düşünmekteyiz. Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında, İTS tedavisi alanların hiçbirinde herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir ve İTS enjeksiyonu güvenli bir tedavi yöntemi olarak görünmektedir. Her iki gruptaki hasta sayısının azlığı araştırmamızdaki zayıf yön olarak dikkat çekerken, ileride daha büyük örneklem gruplarıyla gerçekleştirilecek çalışmalar konuya ışık tutacaktır.

Sonuç

Ani işitme kaybı hastalarında geleneksel olarak uygulanan sistemik steroid tedavisine, eş zamanlı uygulanacak İTS tedavisinin işitme sonuçlarını olumlu yönde etkileyeceğini düşünmekteyiz.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Clinical Investigation of Ankara University Faculty of Medicine (11.01.2011/16-626-11).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - E.O., G.G.K.; Design - E.O., G.G.K.; Supervision - S.B.; Funding - E.O., S.B.; Materials - E.O., S.B.; Data Collection and/or Processing - E.O., G.G.K.;

Analysis and/or Interpretation - S.B., T.A.; Literature Review - E.O., G.G.K.; Writing - E.O., G.G.K.; Critical Review - S.B., T.A.; Other - E.O., S.B.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (11.01.2011/16-626-11).

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - E.O., G.G.K.; Tasarım - E.O., G.G.K.; Denetleme - S.B.; Kaynaklar - E.O., S.B.; Malzemeler - E.O., S.B.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - E.O., G.G.K.; Analiz ve/veya yorum - S.B., T.A.; Literatür taraması - E.O., G.G.K.; Yazıyı yazan - E.O., G.G.K.; Eleştirel İnceleme - S.B., T.A.; Diğer - E.O., S.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Wilson WR, Byl FM, Laird N. The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. Arch Otolaryngol 1980; 106: 772-6. [CrossRef]
2. Cinamon U, Bendet E, Kronenberg J. Steroids, carbogen or placebo for sudden hearing loss: a prospective double-blind study. Eur Arch Otorhinolaryngol 2001; 258: 477-80. [CrossRef]
3. Chandrasekhar SS. Updates on methods to treat sudden hearing loss. Oper Tech Otolaryngol Head Neck Surg 2003; 14: 288-92. [CrossRef]
4. Haberkamp TJ, Tanyeri HM. Management of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Am J Otol 1999; 20: 587-95.
5. Tucci DL, Farmer JC, Kitch RD, Witsell DL. Treatment of sudden sensorineural hearing loss with systemic steroids and valacyclovir. Otol Neurotol 2002; 23: 301-8. [CrossRef]
6. Westerlaken BO, Stokroos RJ, Dhooge IJ, Wit HP, Albers FW. Treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss with antiviral therapy: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. Ann Otol Rhinol Laryngol 2003; 112: 993-1000.
7. Suckfull M. Hearing Loss Study Group. Finbrinogen and LDL apheresis in treatment of sudden hearing loss: a randomized multicentre trial. Lancet 2002; 360: 1811-7. [CrossRef]
8. Joachims HZ, Segal J, Golz A, Netzer A, Goldenberg D. Antioxidants in treatment of idiopathic sudden hearing loss. Otol Neurotol 2003; 24: 572-5. [CrossRef]

9. Erichsen S, Stierna P, Bagger-Sjöbäck D, Curtis LM, Rarey KE, Schmid W, 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. [\[CrossRef\]](#)
10. Ozdogan F, Ensari S, Cakir O, Ozcan KM, Koseoglu S, Ozdas T, et al. Investigation of the cochlear effects of intratympanic steroids administered following acoustic trauma. *Laryngoscope* 2012; 122: 877-82. [\[CrossRef\]](#)
11. Hu A, Parnes LS. Intratympanic steroids for inner ear disorders: a review. *Audiol Neurootol* 2009; 14: 373-82. [\[CrossRef\]](#)
12. Foden N, Mehta N, Joseph T. Sudden onset hearing loss--causes, investigations and management. *Aust Fam Physician* 2013; 42: 641-4.
13. 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. [\[CrossRef\]](#)
14. Spear SA, Schwartz SR. Intratympanic steroids for sudden sensorineural hearing loss: A systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 145: 534-43. [\[CrossRef\]](#)
15. Moon IS, Lee JD, Kim J, Hong SJ, Lee WS. Intratympanic dexamethasone is an effective method as a salvage treatment in refractory sudden hearing loss. *Otol Neurotol* 2011; 32: 1432-6. [\[CrossRef\]](#)
16. Schuknecht HF. Destructive Therapy for Ménière's Disease. *AMA Arch Otolaryngol* 1960;71: 562-572. [\[CrossRef\]](#)
17. Banerjee A, Parnes LS. The biology of intratympanic drug administration and pharmacodynamics of round window drug absorption. *Otolaryngol Clin North Am* 2004; 37: 1035-51. [\[CrossRef\]](#)
18. Murphy-Lavoie H, Piper S, Moon RE, Legros T. Hyperbaric oxygen therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Undersea Hyperb Med* 2012; 39: 777-92.
19. 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.
20. Conlin AE, Parnes LS. Treatment of sudden sensorineural hearing loss: I. A systematic review. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133: 582-6. [\[CrossRef\]](#)
21. Rauch SD. Intratympanic steroids for sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am* 2004; 37: 1061-74. [\[CrossRef\]](#)
22. Banerjee A, Parnes LS. The biology of intratympanic drug administration and pharmacodynamics of round window drug absorption. *Otolaryngol Clin North Am* 2004; 37: 1035-51. [\[CrossRef\]](#)
23. Hoffmann KK, Silverstein H. Inner ear perfusion: indications and applications. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 11: 334-9. [\[CrossRef\]](#)
24. Alles MJ, der Gaag MA, Stokroos RJ. Intratympanic steroid therapy for inner ear diseases, a review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263: 791-7. [\[CrossRef\]](#)
25. Swan EE, Mescher MJ, Sewell WF, Tao SL, Borenstein JT. Inner ear drug delivery for auditory applications. *Adv Drug Deliv Rev* 2008; 60: 1583-99. [\[CrossRef\]](#)
26. 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. [\[CrossRef\]](#)
27. Arslan N, Oğuz H, Demirci M, Şafak MA, İslam A, Kaytez SK, et al. Combined intratympanic and systemic use of steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2011; 32: 393-7. [\[CrossRef\]](#)
28. Dallan I, Fortunato S, Casani AP, Panicucci E, Berrettini S, Lenzi R, et al. Intratympanic methylprednisolone as first-line therapy in sudden sensorineural hearing loss: preliminary results from a case-control series. *J Laryngol Otol* 2011; 125: 1004-8. [\[CrossRef\]](#)
29. Gundogan O, Pinar E, Imre A, Ozturkcan S, Cokmez O, Yigitler AC. Therapeutic efficacy of the combination of intratympanic methylprednisolone and oral steroid for idiopathic sudden deafness. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013; 149: 753-8. [\[CrossRef\]](#)
30. 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: 453-60. [\[CrossRef\]](#)