

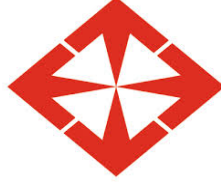
T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

**İNTRATİMPANİK STEROİDLERİN ORTA KULAK MUKOZASINA
HİSTOPATOLOJİK ETKİLERİ: HAYVAN ÇALIŞMASI**

Dr. İsmail Cem Özenirler

UZMANLIK TEZİ

**ANKARA
2014**



**T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**İNTRATİMPANİK STEROİDLERİN ORTA KULAK MUKOZASINA
HİSTOPATOLOJİK ETKİLERİ: HAYVAN ÇALIŞMASI**

Dr. İsmail Cem Özenirler

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Hatice Seyra Erbek

**ANKARA
2014**

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAV JÜRİ RAPORU

<i>Fotoğraf</i>	Adı Soyadı	İsmail Cem Özenirler
	Babasının Adı	Günhan
	Doğum Yeri ve Yılı	Ankara 1984
	Nüfusa Kayıtlı Olduğu Yer	Ankara
	T.C. Kimlik Numarası	12877255186
Mezun Olduğu Fakülte	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Diploma Tescil Numarası ve Tarihi	143095 26.09.2008	
Diploma Tarihi	30.06.2008	
Araştırma Görevliliği Giriş Sınav Tarihi (TUS / YDUS)	13.09.2009	
Uzman Olmak İçin Yerleştirildiği Anabilim Dalı / Bilim Dalı	Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı	
Uzmanlık Eğitimine Başladığı Tarih	08.12.2009	
Tez Sınavına Giriş Tarihi	18.10.2014	
Sınavın Hangi Makamın İsteğiyle Yapıldığı	Tıp Fakültesi Dekanlığı	

I. UZMANLIK TEZİNİN ADI: İntratimpanik Steroidlerin Orta Kulak Mukozasına Histopatolojik Etkileri :Hayvan Çalışması

II. JÜRİ KARARI: Dr İsmail Cem Özenirler'in yukarıda başlığı yazılı tezi komisyonumuzca incelenmiş ve 18.10.2014 tarihinde yapılan tez sınavında başarılı bulunmuştur.

JÜRİ ÜYELERİ

Jüri Bşk. Adı Soyadı *Prof. Dr. İsmail Cem Özenirler*

İMZA *İsmail Cem Özenirler*

Jüri Adı Soyadı *Seyra Akbük*

İMZA

Seyra Akbük

Jüri Adı Soyadı

İMZA

Prof. Dr. İsmet Bayramoğlu

TEŞEKKÜR

Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca hem akademik hem de manevi olarak varlığını hep hissettiren, deontolojik olarak nasıl bir doktor olunması konusunda yaşamım boyunca örnek alacağım sevgili hocam Prof. Dr. Levent Naci Özlüoğlu'na teşekkürü borç bilirim.

Her zaman kapısını çaldığımda gülyüz ile karşılandığım gerek akademik gerek özel yaşamım konusunda bana ablalık yapan odyoloji konusunda her zaman rahatça soru sorabildiğim tez danışmanım Doç. Dr. H. Seyra Erbek'e;

Uzmanlık eğitimim boyunca bana hep sabır ve espri ile katlanan pratik eğitimime çok büyük katkısı olan Prof. Dr. Erdinç Aydın'a;

Ne zaman ihtiyacım olsa yanımda olan eğitimimin vazgeçilmez parçası olan, gastronomi konusunda bizlere ışık tutan Doç. Dr. Selim S. Erbek'e;

Ameliyatlari boyunca çok keyif aldığım ve çok şey öğrendiğim Doç. Dr. A. Fuat Büyüklü'ye;

Klinik izlem konusunda daha iyisini göremeyeceğim, Gece nöbetlerinde güvenle aradığımız, sohbetlerini unutmayacağım Yrd. Doç. Dr. Evren Hızal'a;

Her zaman her şekilde bize ameliyat ayarlayabilen sonsuz sakin ve sabırlı ablam Öğr. Gör. Dr. Seda Türkoğlu Babakurban'a;

Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nın Ankara dışındaki Eğitim ve Araştırma Merkezlerinde görev yapmakta olan tüm öğretim görevlilerine;

Odyoloji konusundaki katkıları ve tecrübelerinden faydalanmamızı sağladığı için Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Odyoloji Bölümü bölüm başkanı Prof. Dr. Erol Belgin'e;

Berber çalıştığım, güldüğüm, dedikodu yaptığım, tartıştığım, eğitimim boyunca hep yanımda olan asistan arkadaşlarım, KBB sekreterliği ve odyoloji ekibine;

Yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, işimizi kolaylaştıran özellikle Ülkehan abi olmak üzere tüm başkent üniversitesi çalışanlarına;

Sevgili dayım, çok yakın arkadaşım ve her zaman kahramanım olacak Prof. Dr. Nebil Göksu'ya;

Sahip olabileceğim en iyi aile ortamını sağlayan sevgili annem ve babama;

Özellikle çalışmamın oluşmasında özveri ve görüşlerini esirgemeyen Doç. Dr. Selim S. Erbek ve Doç. Dr. Seyra Erbek'e katkıları konusunda sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: İntratimpanik olarak kullanılan deksametazon ve metilprednisolonun orta kulak mukozası ve kulak zarındaki etkilerini hayvan deneyi modelinde değerlendirmek ve tedavi almayan kontrol grubu ile kıyaslamak.

Plan: kör, hayvan deneyi

Yer: Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi

Yöntem: Çalışma 30 adet sprauge-dawley sıçan üzerinde yürütüldü. Hayvanlar iki gruba bölünüp sol kulaklarına deksametazon (D=n:15) ve metilprednisolon,(M=n:15) sağ kulaklarına serum fizyolojik(S=n:15) intratimpanik olarak uygulandı. Metilprednisolon alan hayvanların sol kulaklarına kontrol amacıyla işlem uygulanmadı(K=n15).10 gün boyunca hergün intratimpanik ilaç uygulandı. 10. günde her gruptan 8'er hayvan sakrifiye edilerek, kör biçimde ortakulak mukozaları değerlendirildi. Bu sırada mikroskopik olarak mukozal kalınlaşma, hematoma, hiperemi, adezyon ve zar durumu ele alındı. Ardından orta kulak mukozasından örnekler alınıp patolojiye gönderildi. Patolojik olarak inflamatuvar hücre şiddeti, fibroblast varlığı kollajen varlığı, ve vaskülarizasyon varlığı parametreleri hemotoksilen eozin ile değerlendirildi. Geri kalan hayvanlar 30. günde sakrifiye edilerek aynı değerlendirilmelerde bulundu.

Bulgular: Çalışmada kullanılan 30 adet sprauge-dawley sıçanından 28 tanesi çalışmaya alınabildi. Grup I deki iki sıçan 16. Günde kaybedildi. Deksametazon alan kulaklar serum fizyolojik ve kontrol grubu kulakları ile kıyaslandığında hiçbir parametrede anlamlı fark bulunmadı. Metilprednisolon alan kulaklar serum fizyolojik ve kontrol grubu kulakları ile kıyaslandığında anlamlı fark bulunmadı. Sadece Metilprednisolon alan kulaklar, serum fizyolojik alan kulaklar birbirleri ile kıyaslandığında fibroblast sonuçlarında anlamlı fark bulundu ($p=0,007$). Sol kulağına deksametazon alan gruptan 10. günde sakrifiye edilen (n:8) ile 30. günde sakrifiye edilen hayvanlar arasında (n:5) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Sol kulağına metilprednisolon alan gruptan 10. günde sakrifiye edilen (n:8) ile 30. günde sakrifiye edilen hayvanlar arasında (n:8) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: İntratimpanik deksametazon ve metilprednisolon orta kulak mukozasında irritan, pro-inflamatuvar herhangi bir etki yaratmamaktadır. İntratimpanik steroidler uzun dönemde de orta kulak mukozasına zararlı etki yapmamaktadır. Bulunan sonuçlar deksametazon için uyumludur. Metilprednisolon için literatürde benzer mukoza çalışması bilginiz dahilinde bulunmamaktadır.. Hayvan deneyi protokolü yeni yapılacak çalışmalarda orta kulak mukozasının değerlendirilmesinde faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: İntratimpanik Deksametazon, İntratimpanik Metilprednisolon, orta kulak mukozası, ani işitme kaybı, sıçan kulak anatomisi , histolojisi

ABSTRACT

HISTOPATHOLOGICAL EFFECTS OF INTRATYMPANIC STEROIDS IN MIDDLE EAR MUCOSA: AN ANIMAL STUDY

Objective: The aim of this study is to assess and compare the histopathological effects of intratympanically applied dexamethazone and methylprednisolone, with untreated sample groups in an animal study model.

Plan:Prospective, single blind, animal study

Method: Thirty Sprague Dawley rats were enrolled in the study. Animal split into two groups which one group left ears received intratympanic dexamethasone (n:15) and right ears received intratympanic saline solution (n:15), and other group received intratympanic methylprednisolone on their left ears .Right ears of the methylprednisolone group had no injections to serve as untreated controls(n:15). Animals received daily intratympanic injections for 10 days. At the 10th day 8 animals from each group sacrificed and dissected blindly. Middle ear mucosae of these animals were assessed for mucosal thickening, hematoma, hyperemia, adhesion, and tympanic membrane status, with a microscope. Then samples were taken from the mucosae and sent to pathology. Specimens dyed with hematoxylin and eosin and assessed for inflammatory cell infiltration and presence of fibroblasts, collagen, and vascularization. After the 30th day rest of the animals sacrificed and gone similar assessments.

Results: 28 of the 30 rats were able to be enrolled in the study . two of the rats that receive intratympanic dexamethasone and intratympanic saline solution died . No meaningful statistical difference observed between dexamethasone, saline and control groups. . No meaningful statistical difference observed between methylprednisolone, saline and control groups except fibroblast presence (p=0,007). No statistical meaningful difference observed when comparing 10th and 30th day results.

Conclusion: intratympanic dexamethasone and methylprednisolone applications don't produce irritating, pro-inflammatory effects on middle ear mucosa. Long term effects of these medications are also safe for middle ear mucosa. Even though results for dexamethasone are consistent with the literature, no previous studied could be found on methylprednisolone.

Key words: intratympanic dexamethasone, intratympanic methylprednisolone, middle ear mucosa, sudden hearing loss, rat ear anatomy, histology

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER	viii
ŞEKİL DİZİNİ	ix
TABLO DİZİNİ	x
1.GİRİŞ	1
2. 2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 ORTA VE İÇ KULAK ANATOMİSİ VE EMBRİYOLOJİSİ VE FİZYOLOJİSİ	3
2.2 ANİ İŞİTME KAYBI	14
2.3 İNTRATİMPANİK OLARAK UYGULANAN GLUKOKORTİKOİDLERİN FARMAKOLOJİSİ	17
2.4 İÇ KULAĞA LOKAL YOLLA GEÇİŞ MEKANİZMASI	20
2.5 İNTRATİMPANİK İLAÇ UYGULAMALARININ GELİŞİMİ	21
3.GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1 GRUPLAR	24
3.2 İŞLEM	24
3.3 DİSEKSİYON ve SKORLAMA	25
3.4 İSTATİSTİK İNCELEME	28
4.BULGULAR	29
4.1 MUKOZAL KALINLAŞMA	30
4.2 HEMATOM	30
4.3 HİPEREMİ	31
4.4 ADEZYON	32
4.5 ZAR DURUMU	33
4.6 İNFLAMATUAR HÜCRE	33
4.7 FİBROBLAST	34
4.8 KOLLAJEN	35
4.9 VASKÜLARİZASYON	36
5. TARTIŞMA	37
6.SONUÇLAR	43
7.REFERANSLAR	44

KISALTMALAR VE SİMGELER

dB: Desibel

cc("Cubic Centimeter"): mililitre

mg/dl: miligram desilitre

İT: İntratimpanik

D: İntratimpanik deksametazon yapılan kulak

M: İntratimpanik metilprednizolon yapılan kulak

S: İntratimpanik serum fizyolojik yapılan kulak

K: Kontrol birkılan kulak

AAO-HNSF(*"American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery"*):
Amerikan Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Akademisi

JAMA (*"Journal of American Medical Association"*): Amerikan Tıp Derneği
Dergisi

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Brankiyal arkların kulak kemikleri ile ilişkisi	4
Şekil 2. Sıçan kafatasının alttan görünümü B: Sıçan kafatasının yandan görünümü	10
Şekil 3: Tip I ve Tip II hücreler	12
Şekil 4. İç kulağın kanlanması	14
Şekil 5. (a) kokleanın mikroskopik kesiti (b) şematik olarak açılmış koklea. Siyah oklar: Longitudinal dolaşım. Beyaz oklar: radyal dolaşım	21
Şekil 6. Deney hayvanlarının gruplanması	24
Şekil 7. Diseke edilen grup I hayvanın dış kulak yolu (daire içinde)	26
Şekil 8. Grup I hayvanın kulak zarı (daire içinde)	27
Şekil 9. Mikroskop ile açılmış bulla ve orta kulak mukozası (daire içinde)	27
Şekil 10: Grup I farelerindeki tüy kaybı	29

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Mikroskopik olarak Orta kulak skorlama tablosu	28
Tablo 2. mukozal kalınlaşmanın kulaklara göre dağılımı	30
Tablo 3.Hematom şiddetinin kulaklara göre dağılımı	31
Tablo 4.Hiperemi şiddetinin kulaklara göre dağılımı	32
Tablo 5.Adezyon kuvvet şiddetinin kulaklara göre dağılımı	32
Tablo 6.Zar durumunun kulaklara göre dağılımı	33
Tablo 7. İnflamatuvar hücrelerin kulaklara göre dağılımı	34
Tablo 8. Fibroblast durumunun kulaklara göre dağılımı	35
Tablo 9. Kollajen durumunun kulaklara göre dağılımı	35
Tablo 10. Kollajen durumunun kulaklara göre dağılımı	36

1.GİRİŞ

İdiyopatik ani işitme kaybı işitmenin üç gün içinde birbirini takip eden frekanslarda 30 desibelden fazla düşmesi olarak tanımlanmaktadır(1). Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle beraber mikrovasküler dolaşım bozukluğu membran yırtıkları veya viral kokleit tablosu patofizyolojisi ile ilgili teorilerdir. İdiyopatik ani işitme kaybının prognozu çok değişken bir tablo gösterir. Tam spontan iyileşme Hastaların %50 sinde görülür(2).Spontan iyileşme gösterse de kaybın fazla olduğu durumlarda prognoz kötüleşebilir. Bu yüzden tedavisi çok tartışmalı bir konudur. Oral steroid tedavisi, İntra timpanik steroid tedavisi, Ginko Biloba ekstreleri, Hiper barik oksijen tedavileri, Anti viral ajanlar veya birçok tedavi modalitesinin bir arada kullanıldığı shotgun (pompalı tüfek) tedavisi seçenekler arasındadır.

İntratimpanik steroid tedavisi ilk olarak Silverstein tarafından gündeme gelmiştir(3). Bu işlem istenilen ilacın dental bir enjektör ile kulak zarını geçip orta kulağı dolduracak kadar verilmesi esasına dayanır. İntratimpanik steroidlerin yan etkileri arasında ağrı, geçici baş dönmesi, akut otitis media, geçici timpanik membran perforasyonu bulunmaktadır(2). Günümüzde intratimpanik steroid tedavisinde en sık deksametazon ve metilprednizolon kullanılmaktadır. Klinikler arası fark olsa bile temel olarak orta kulağa verilebilecek en yüksek doz verilmeye çalışılır. Birçok hastalık için denenmiş olsa da özellikle ani işitme kaybında sistemik steroidlerle birlikte, yerine veya kurtarma tedavisi olarak sonrasında kullanımı popülerlik kazanmıştır. Sistemik yan etkilerinin ihmal edilebilir olması ve hedef organda yüksek konsantrasyonlara erişebilmesi intratimpanik steroidlerin sistemik kullanımına göre avantaj sağlamaktadır. İntra-koklear etkileri konusunda birçok çalışma olmasına rağmen, tedavinin asıl uygulandığı bölge olan orta kulak ve timpanik membrana etkileri konusunda

sınırlı çalışma bulunmamaktadır(4–7). Bu çalışmalar özellikle intratimpanik deksametazonun orta kulaktaki etkileri ile ilgili yapılmıştır. Bu çalışmalarda tekrarlayan yüksek dozlarda uzun dönemdeki sonuçları ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. İntratimpanik metilprednizolon uygulamalarına gelecek olursak; tek başına timpanik membrana ve orta kulak yapılarına olan histopatolojik etkisi bilginiz dahilinde literatürde bulunmamaktadır. Bu duruma ek olarak bu iki ajanın mukoza hasarı açısından karşılaştırıldığı çalışma bilginiz dahilinde bulunmamaktadır.

Çalışmamız metilprednizolon ve deksametazonun orta kulak mukozasındaki etkilerini araştırmak amacıyla hazırlanmıştır. Bunun için sıçanlara kliniğimizdeki intratimpanik deksametazon tedavi protokolü ve eşdeğeri intratimpanik metilprednizolon 10. Gün boyunca uygulanmıştır. Ardından mikroskopi ile mukozal değişiklikler gözlenmiş ve ışık mikroskobunda patolojik inceleme yapılmıştır. Kontrol amacıyla deksametazon verilen grubun diğer kulağına tedavi protokolü ile aynı sıklıkta serum fizyolojik, uygulanmıştır. Enjeksiyon travmasını ekarte etmek için ise metilprednizolon verilen grubun diğer kulağına işlem uygulanmadan inceleme yapılmıştır.

Çalışmamız ile tedavi ajanlarının ortakulak mukozası üzerine etkileri kantitatif olarak belirlenebilecek ve diğer orta kulak yapıları üzerine etkileri karşılaştırılabilecektir. Hipotezimiz, karşılaştırdığımız gruplar arasında orta kulak mukozası ve zar durumu açısından fark olmayacağı yönündedir($p>0,05$).

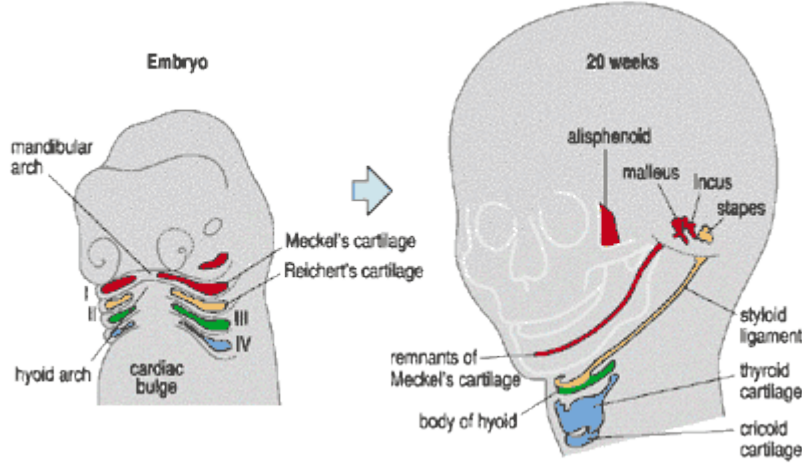
2. 2. GENEL BİLGİLER

2.1 ORTA VE İÇ KULAK ANATOMİSİ VE EMBRİYOLOJİSİ VE FİZYOLOJİSİ

2.1.1 Orta Kulağın Embriyolojisi

Orta kulak kavitesi temel olarak birinci farengial kesenin genişleyen ucundan kaynaklansa da ikinci farengial kese de gelişimine katkıda bulunur. Timpanik kavitenin ön kısmı östaki tüpü olarak devam eder. Gebeliğin dördüncü haftasında brankiyal yarığın ektoderminin karşısında tubotimpanik reses olarak belirginleşir(8). Bu sırada oluşan dış kulak yolunu oluşturacak maetal tıkaç ile tubotimpanik resesin lateral duvarı timpanik zarı meydana getirmek üzere birleşir. Böylece kulak zarında üç germinal tabakadan yaprak bulunur(9).

Beşinci ve altıncı haftalarda brankiyal yarığın ve iç kulak arasındaki mezenşim kemikçikleri oluşturmaya başlar(8). Malleus inkus 1. ve 2. brankiyal yarıkların mesoderminden, sırasıyla Meckel ve Reichert kartilajlarından (şekil 1) oluşur. Stapesin gelişimi ise daha komplikedir. İkinci brankiyal arkın mezenşiminden blastema olarak gelişmeye başlar. Fasiyal sinir bu yapıyı stapes, inter-hyale, latero-hyale olarak üçe böler. Yedinci haftada stapedial arterin etrafında stapes yüzük şeklinde belirmeye başlar. İnterhyale'den stapes kası ve tendonu, laterohyaleden ise Fasiyal kanalın bir kısmı ve orta kulağın posterior duvarı oluşur (9).



Şekil 1. Brankiyal arkların kulak kemikleri ile ilişkisi

Orta kulak küçük yarık benzeri bir oluşumken altıncı ayda genişleyerek kemikçikleri içine alacak duruma gelir. 22. haftada timpanik kavite epitimpanumdan antruma kadar genişlemeye başlar doğuma kadar devam eder. Her yeni doğanda antrum bulunur ama mastoid apeksin gelişimi doğumdan sonraki yıllarda olur (8).

2.1.2 İç Kulağın Embriyolojisi

İç kulağın embriyolojik olarak kemik ve membranöz labirent olmak üzere iki kısmı mevcuttur. Gestasyonun 3. haftasının sonunda nöral tüpün kapanan sefalik tarafındaki ektodermin kalınlaşması ile otik plak oluşur. Bu yapı membranöz labirenti oluşturacak otik veziküle dönüşür. Otik vezikül gelişerek onuncu haftada erişkin şeklini yirminci haftada erişkin boyutlarını alır(8). Bu sırada otik kapsüldeki bazı hücreler içeriye doğru göç etmeye başlayarak statoakustik ganglionu oluşturur (9).

Otik vezikülde oluşan ilk değişiklik endolenfatik duktus ve keseyi oluşturacak bir divertikülün oluşmasıdır. Sonrasında ise uzamış olan otik vezikülün dorsal kısmından utrikul ve semisirküler daire kanalları, ventral bölümünden ise koklea ve sakkül gelişir. Gelişim sırasında koklea ve sakkül arasındaki bağlantı incelererek kokleosakküler duktusu oluşturur(9).

Kemik labirentin gelişimi ise içinde bulunan membranöz labirent gelişirken mezenşimin resorbe olması ile oluşur. Gebeliğin sekizinci haftasında membranöz labirenti çevreleyen pre kartilajda vakuoller oluşur. Bu işlem utrikul ve sakkülde başlar ve dışa doğru ilerler. Perilenfatik boşluk 24. haftada tamamlanır (8).

2.1.3 Orta kulak ve kulak zarı Anatomisi

Orta kulak boşluğu içerisinde ses iletimini kolaylaştıran kemikçik sisteminin bulunduğu anterior tarafta östaki tüpü ile nazofarinkse bağlanan, posteriorunda ise mastoid hava hücrelerine üst kısmındaki aditus ad antrum ile bağlanan içi hava ile dolu mukoza ile kaplı bir boşluktur.

Orta kulak ve mastoid hava hücreleri silyalı tek katlı küboidal mukoza epitel ile döşelidir. Epitel içinde goblet hücreleri bulunur. Östaki tüpüne doğru yalancı çok katlı kolumnar epitele doğru dönmeye başlar. Mastoid bölgede silya sayısı düşmeye başlar mukoza küboidal epitele dönüşür. Normal orta kulak mukozasında immün hücre ve gland yapıları yoktur. Kemik ile arasında gevşek bağ dokusu mevcuttur. Kulak zarı 4 katmanlıdır. Dış kulak yolu epitelinin devamı olan çok katlı yassı epitel, orta kulak mukozasının devamı olan solunum epiteli, ve arasındaki iki kat bağ dokusu bulunur.(histology middle ear) orta kulak mukozası yuvarlak

pencere membranına geldiğinde de değişiklik gösterir. Dış taraf solunum epiteli ile döşelidir fakat altındaki bağ dokusunun altında skala timpaniye açılan bir epitel dokusu daha bulunur. Bu yapı enflamatuvar değişikliklere çok açıktır (10).

Anatomik olarak orta kulak 5 bölgeye ayrılır. Mezotimpanum , Hipotimpanum, attik, protimpanum ve retrotimpanum. Mezo timpanum kulak zarının orta kulağa iz düşümüne gelen bölgedir. Bunun önünde protimpanum alt tarafında hipotimpanum, üst tarafında attik, arka tarafında fasiyal girinti(recess) ve sinüs timpaninin bulunduğu Retrotimpanum bulunur(11). Attik (epitimpanum) malleolar katlantıların üstünde bulunur ve mezo ve hipotimpanumdan katlantılar aracılığı ile ayrılır.

Orta kulağın lateral duvarındaki en büyük yapı timpanik membrandır. Orta kulağın lateral duvarı süperior kısımda ise skutum adı verilen, attığı dış kulak yolundan ayıran kama şeklinde kemik yapısı bulunur. Lateral duvarın mediyal yüzünde 3 ana delik bulunur. Bunlardan birincisi petrotimpanik fissür olarak adlandırılır ve anterior malleolar ligamanın ve maksiller arterin anterior timpanik dalının orta kulağa girdiğı yarıktır. Diğerleri, Dil ön 2/3 ün tat duyusunu taşıyan korda timpaninin orta kulağa girdiğı (Huguier kanalı) ve fasiyal sinir ile birleşmek üzere orta kulaktan ayrıldığı (posterior kanalikülüs) kanallardır (12).

Epitimpanumun tavanında ince bir kemik plaka şeklinde orta kulak boşluğunu orta kranyial çukurdan ayıran tegmen timpani bulunur. Bu yapıya temporal kemiğin hem petröz hem skuamöz parçası eşlik eder. Aralarındaki petröskuamöz sütür hattı erişkin yaşa kadar kapanmadığı için enfeksiyonların orta kraniyal çukura giriş yoludur (12).

Orta kulak boşluğunun tabanı ise juguler bulbustan kompakt veya hava dolu kemik bölüm ile ayrılır. Juguler bulbusun yüksekliğine göre kalınlığı değişebilir. Hatta bazen bu kemik yapı tamamen defektif olur ve sadece fibröz doku ve mukoza ile birbirinden ayrılır. Taban ile mediyal duvar arasında glossofaringeal sinirin timpanik dalının orta kulak boşluğuna girdiği küçük bir delik bulunur(12).

Ön duvar ise mediyal ve lateral duvarlar birbirine yaklaştığı için anteriora doğru gitgide daralır. Ön duvarın inferior kısmında ise karotid arter ile orta kulağı ayıran ince kemik yapı bulunur. Orta kısım östaki tüpü ile devam ederek nazofarinkse bağlanır. Üst kısımda ise hava hücreleri ve epitimpanik sinüs bulunur(12).

Mediyal duvar iç kulağı orta kulak boşluğundan ayırır. Mediyal duvardaki en göze çarpan yapı, duvarın ortasının büyük bir kısmını kaplayan promontoryumdur. Promontoryum kokleanın bazal kıvrımının orta kulağa izdüşümüdür. Üstünde glossofaringeus sinirinin timpanik dalının oluşturduğu timpanik pleksus bulunur. Promontoryum posteriorunda ise oval pencere bulunur. Bu böbrek şeklindeki pencere iç kulağın vestibülüne açılır. Gerçek hayatta stapes buraya annüler ligaman sayesinde yerleşir. Oval Pencere mediyal duvara bir çıkıntının içinde yerleşir. Oval pencere nişi dediğimiz bu yapının boyutları kişiden kişiye değişkenlik gösterir. Yuvarlak pencere nişi ise oval pencerenin biraz posteriorunda ve inferiorundadır. Aralarında promontorumun uzantısı olan subiculum adlı parça bulunur. Mukozal katlantılar nişin kendisi ve promontoryum nedeniyle genellikle görülmez. Fasiyal kanal ise (Fallopian kanal) promontoryumun hemen üzerinde anteroposterior düzlemde seyredir. Fasiyal kanal önde tensor timpaninin kasını saran prosesus kokleariformis ile işaretlenebilir. Fasiyal kanalın süperior kısmında epitimpanumun mediyal duvarı başlar.

Epitimpanumun posterior tarafındaki en önemli kısmı lateral semisirküler kanalın yaptığı çıkıntıdır. İnkusun kısa kolu, fasiyal sinir ve lateral semisirküler kanal çıkıntısının ilişkisi kortikal mastoidektomilerde önemlidir.

Arka duvarın üst kısmında ise aditus ad antrum adı verilen ve mastoid antruma açılan geniş, düzensiz bir açıklık bulunur. Aditus altında ise fossa inkudis adı verilen inkusun oturduğu bir boşluk mevcuttur. Fossa inkudisin hemen altında piramidal eminens denilen stapes kasının içinde bulunduğu konik, içi boş bir kemik yapı bulunur. Fasiyal girinti(recess) timpanik annulus ve piramidal eminens arasında bulunan bir boşluktur. Mediyalinde fasiyal sinir ve piramidal eminens, lateralinde ise timpanik annulus seyretmektedir. Korda timpani siniri bu iki yapının arasından oblik olarak seyreder. Bu boşluğun boyutları fasiyal sinir ile korda timpaninin yaptığı açığa bağlıdır. Yine arka duvarda bulunan sinüs timpani ise orta kulakta cerrahi olarak en zor ulaşılabilecek noktadır. Mediyal duvarı oval ve yuvarlak pencerenin bulunduğu orta kulak mediyal duvarı ile devamlılık gösterir. Lateral duvarı ise fasiyal sinir ile sınırlanmıştır(11).

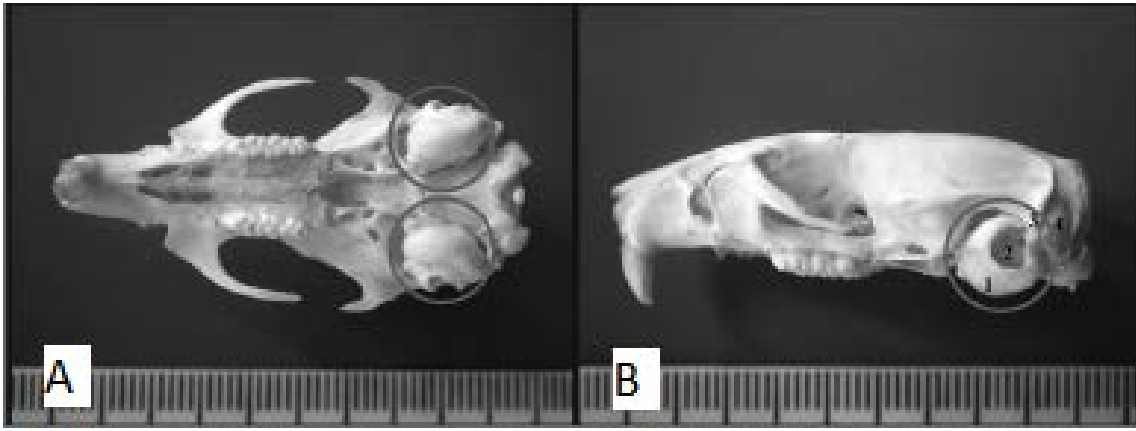
Orta kulak boşluğunda malleus, inkus ve stapes olmak üzere üç kemikçik bulunur. Malleus'un baş bölümü kısa kolu ve uzun kolu vardır. Malleus timpanik zara uzun ucunun ucu ile yapışırken baş bölümü ile inkusun gövdesi ile eklem yapar. İnkusun kısa ve uzun kolu vardır. Kısa kol orta kulağa bağlanır ve destek görevi görür. Uzun kol ise stapes kapitulumuna bağlanır. Uzun kol distal kısmına lentiküler proçes denir. Burası kemikçiklerin vasküler bağlantılarının en zayıf olduğu yerdir. Stapes ise taban ve üst kısmında birbirine bağlanan kruslardan oluşur. Kruslar birleşerek kapitulumu oluşturur. Taban oval pencereye annulus aracılığı ile bağlanan ince bir kemik yapısıdır. Stapes kapitulumuna bağlanan stapes kası ise

piramidal eminens içinde yerleşir. Malleusa bağlanan tensor timpani kası ise 90 derece dönerek malleusa bağlanan tendona dönüşür(11).

Orta kulaktaki en önemli sinirsel yapı hiç şüphesiz fasiyal sinirdir . Temporal kemiğe internal akustik kanaldan girdikten sonra, labirentin parça genikulat gangliona ilerler. Burada keskin bir dönüş yaparak horizontal olarak posteriora doğru ilerler ve timpanik segmenti oluşturur. Oval pencere hizasında ikinci kere döner ve mastoid segmente geçerek vertikal olarak mastoid kemik içinde vertikal ve laterale doğru stilomastoid proçes çıkmak üzere ilerler. Fasiyal sinirin temporal kemik içinde 3 dalı bulunur. Genikülat gangliyon hizasında anteriora verdiği n. petrozus majör, lakrimal ve minör tükürük bezlerini innerve eder. Diğer bir dal ise stapes kasını innerve eder. Son dal korda timpani ise mastoid segmentten kaynaklanır ve zarın altından malleusa ilerler ve petrotimpanik fissürden orta kulağı terk eder. Bu sinir 5. kranial sinirin mandibuler parçası ile birleşerek dilin ön 2/3'ününe tad duyusunu, sublingual ve submandibular bezlerinse parasempatik duyusunu taşır. 9. kranial sinirin bir dalı olan timpanik sinir (jacobson siniri) orta kulağın ve tuba östakinin mukozasını innerve ettikten sonra parotis bezinin parasempatik innervasyonunu sağlar. 10. kranial sinirin dalı olan Arnold siniri ise dış kulak yolunun innervasyonunu sağlar(11).

Orta kulağın kanlanması: Orta kulak hem eksternal hem internal karotis sistemlerinden beslenir. İki sistem orta kulakta çok sayıda anastomoz yapar. Eksternal karotisin dallarından maksiller arter, posterior auriküler arter, stilomastoid arter, arteria meningea media, asendan faringeal arter, ve internal karotid arterin timpanik dalları orta kulakta anastomoz yapar (12).

Sıçan Orta Kulak Anatomisi: İnsan orta kulağındaki birçok yapı sıçan orta kulağında görülebilir. Kobaylara kıyasla orta kulak yapıları insanlara daha çok benzer. İnsandaki gibi 3 kemikçik bulunur. Orta kulak kemikleri epitimpanik bölüme yerleşmiştir. İnsan kulağından farklı olarak orta kulak kavitesi bulla adı verilen ince bir kemik yapının içine yerleşmiştir (şekil 2) . İnternal karotis arter stapes krusları arasında seyreder. Ayrıca fasiyal sinir kobay ve insanlara göre daha yüseyel ve anterio-rostral seyreder. İnsanlara göre çok önemli bir farklılık ise internal karotis arterin seyri sırasında yuvarlak pencereyi tamamen örtmesidir(13).



Şekil 2. A: Sıçan kafatasının alttan görünümü B: Sıçan kafatasının yandan görünümü 1:Bulla 2:Dış kulak yolu 3 : Skuamöz kemik 4: Arka hava hücresi (13)

2.1.4 İç kulak anatomisi ve fizyolojisi

Temporal kemiğin petröz parçası denge ve işitme duyu organlarını barındıran labirenti taşır. Labirent, kemik yapı ve içi epitel ile döşeli tübüler yapıyı oluşturan membranöz yapıdan oluşur. Membranöz yapı endolenf adı verilen hücre içi sıvılar ile benzer elektrolit konstantrasyonunda olan sıvı ile doludur. Membranöz labirentin birbiriyle bağlı üç anatomik bölgesi mevcuttur. Pars süperior, sakkül dışında vestibüler labirentten oluşur. Pars inferior ise sakkül ile koklea tarafından oluşur. Son kısım endolenfatik duktus ve kese olarak

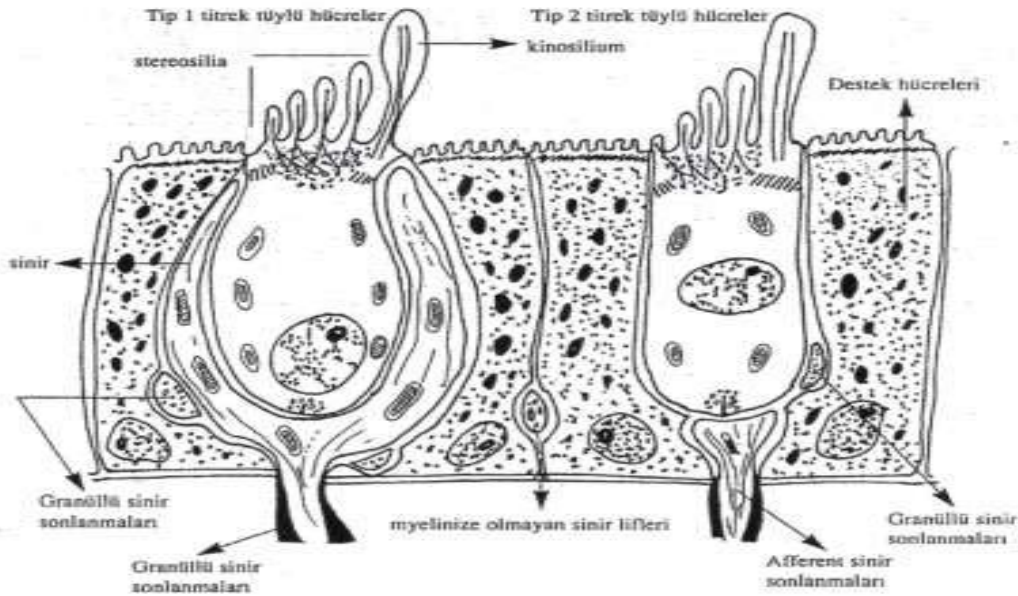
tanımlanır. Tüm sistem sert silyalı hücrelerden oluşur. Hareket sodyum-potasyum pompaları ile sağlanır(9).

Koklear duktus labirentin işitme ile ilgili kısmıdır ve 35 mm uzunluğundadır. Koklea 2,5 veya 2,75 tur atan bir spiral tübül şeklindedir. Spiral şekil 35 mm uzunluğundaki koklear tübülün kemik labirentte daha az yer kaplamasını sağlar. Tübülün tam kesiti işitme ile oluşumları daha kolay anlamamızı sağlar. Tübülün kesitinde 3 kompartman görülür. Skala media diğer adıyla koklear duktus, içinde endolenfi barındırır ve işitmeye sağlayan korti organına ev sahipliği yapar. Skala timpani ve skala media kokleanın apeksindeki helikotrema bölgesiyle birbirine bağlanır ve içlerinde perilenf dolaşımı vardır. Skala vestibüli ile skala mediayı reissner membranı, skala timpani ile skala mediayı ise baziller membran ayırır. Basiller membran ve kokleanın sarıldığı spiral ligamentin genişliği apekse doğru artar. Bu durum ses dalgalarının frekanslarına göre en iyi titreştikleri bölgenin bazalden apekse farklılık göstermesini sağlar. Böylece yüksek frekans sesler en iyi bazalde titreşirken, düşük frekanslı sesler apekte titreşir(9).

Korti organı baziller membran üstünde skala media içinde yerleşir. Baziller membran üstüne yerleşen iç ve dış saçlı hücreler ve etrafındaki destek hücrelerden oluşur. İç ve dış hücrelerin silyalı uçları tektoriyal membran adı verilen bir koruyucu bir membrana bağlıdır. Saçlı hücrelerin apikal yüzleri kütiküler tabaka adı verilen bir yapıyı oluşturur. Dış saçlı hücreler tektoriyal membrana direk olarak tutunurken iç saçlı hücreler endolenfde serbest olarak salınır. İç saçlı hücreler interfalangeal hücreler ile desteklenirken dış saçlı hücreler temel olarak deiter hücreleri ile desteklenir. Skala vestibüli oval pencere ile bağlantılı iken, skala timpani yuvarlak pencere ile ilişkilidir. Skala vestibüli ve skala timpani arasındaki bağlantı nedeniyle ses dalgaları sıvı içerisinde hareket edebilir(9).

Vestibüler sistemde krista ve maküla olmak üzere iki organ tipi bulunur. Bu yapılarda tip I ve tip II olmak üzere iki çeşit hücre bulunur (şekil3). Tip I hücreler şişe şeklinde olup kupa şeklinde akson sonlanmaları olan afferent nöronlar tarafından çevrelenmişlerdir. Tip II hücreler ise silindirik olup düğme şeklinde akson sonlanmaları olan nöronlar tarafından innerve edilir. Tip II hücrelerde hem afferent hem efferent sinir sonlanmaları mevcuttur(14).

Krista, membranöz duktusların ampuller ucunda bulunan ve ampullayı boydan boya kateden nöroepitalyal kabarıklıklardır. Ampulla açısız hızlanmayı ve yavaşlamayı saptayan denge organlarıdır. Çıkıntının merkezinde tip I kenarlarına doğru tip II hücreler yerleşir(14).



Şekil 3: Tip I ve Tip II hücreler (15)

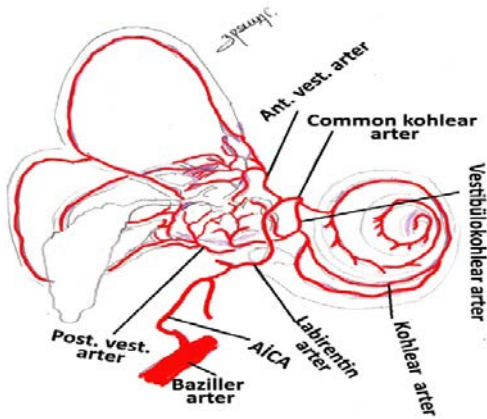
Semisirküler kanalların kristalarında hücreler belli bir yöne doğru dizilmiştir. Her hücrede 100 ile 150 adet silya ve tek bir adet kinosilyum bulunur. Tüm hücrel uzantılar cupula adı verilen jelatinöz bir yapının içinde bulunur. kupula açışal hareket ile hareket ettiğinde silyalar kinosilyuma doğru yaklaşır ve uzaklaşır. Yakınlaştığında depolarizasyon uzaklaştığında hiperpolarizasyon olur. Labirentteki semisirküler kanallar üç uzaysal düzleme göre yerleşmiştir. Sağ ve sol vestibüler sistemdeki ön ve arka semisirküler kanallar birbiriyle birlikte çalışır(14).

Makula striola adı verilen bir çizgi ile ikiye ayrılan düz duyu organlarıdır. Striolanın bir tarafı depolarize olurken diğer tarafı hiperpolarize olur. Utriküler makuladaki saçlı hücreler striolaya doğru yönelmişken sakküldeki hücreler strioladan uzağa doğru yönelir. Makula temel olarak vestibulo spinal yolları beslediği için antagonist kas gruplarının inhibisyonuna veya eksitasyonuna sebep olur. Striola etrafında daha çok tip saçlı hücreler bulunur. Makuladaki saçlı hücrelerin silyaları otolitik membran adı verilen yapının içine gömülmüştür. Bu membran altında jelatinöz yapı ile üstünde otokonia adı verilen kalsiyum karbonat kristalleri oluşan ve 2.71 yerçekimi gücüne sahip bir tabakadan oluşur. Otokoniaların hareketi ile saçlı hücre silyaları hareket ederek sinirsel uyarıya neden olurlar(9).

Kokleanın Kanlanması: Vertebral arter → baziller arter → anterior inferior serebellar arter → labirentin arter → anterior vestibüler arter ve common kohlear arter şeklinde dallara ayrılarak iç kulağı besler (Şekil 4)(8,14,15).

Common kohlear arter daha sonra spiral modiolar arter, vestibülokohlear arter ve kohlear arter; vestibülokohlear arter ise posterior vestibüler arter ve kohlear arter dallarına ayrılır (8,14,15).

İç kulağın venöz dönüşü akuaduktus koklea çevresindeki venler yoluyla inferior petrosal sinüsedir. Lenfatik sistem endolenf ve perilenf olarak kabul edilir ve bunlar da BOS'a dökülür (8,14,15)



Şekil 4. İç kulağın kanlanması (14)

2.2 ANİ İŞİTME KAYBI

Ani işitme kaybı tanımlaması ilk olarak De Kleyn tarafından 1945 yılında yapılmıştır. Bu tanımlamaya göre ani işitme kaybı; işitmenin, 3 gün içinde birbirini takip eden 3 odyometrik frekansta 30 dB den fazla düşmesidir(1). Dünyada insidansı 100 000 de 5-20 olarak görülür. (fetterman 1996). Ancak gerçek insidans, işitmenin spontan olarak düzelebileceği düşünülürse daha yüksektir(16). İşitme kaybı % 2 vaka haricinde unilateraldir (17). İşitme

kaybına sıklıkla vertigo ve tinnitus eşlik eder. Hastaların %65 i iki hafta içinde tedavi olsun veya olmasın tamamen iyileşirler (18).

Ani işitme kaybında %7 ile % 45 arasında etioloji bulunabilir (19). Chau ve arkadaşlarının çalışmasına göre ani başlangıçlı sensörinöral işitme kaybında Hastalarda %71 idiyopatik, % 12,8 enfeksiyöz, %4,7 otolojik, %4.2 Vasküler, %2.3 neoplastik, %2.2 diğer nedenler saptanır(20).

İdiyopatik işitme kaybı etyolojisinde viral, vasküler ve koklear membran yırtıkları olmak üzere 3 ana hipotez mevcuttur. Birçok birçok otolog virüslerin etken olduğunu düşünmektedir(21). Bu inanişaya temel olarak 4 sebep sayılabilir.

1. Birçok viral (kabakulak, viral parotidit) hastalığın konjenital veya ani işitme kaybı yapması,
2. Bu hastalıklardan sonraki koklear histopatolojinin idiyopatik ani işitme kaybına benzemesi,
3. İdiyopatik ani işitme kaybı geçiren birçok hastanın virüslere immünolojik belirteçlerinin bulunması,
4. Herpes simpleks virüsünün nöral dokularda yıllarca inaktif olarak kalabilmesi ve virüsün spiral ganglionda saptanması

Bu teorinin desteklemediği durum ise birçok viral enfeksiyonun hastalarda progresif ve geri dönüşümsüz işitme kaybı yapmasıdır (18)

Bazı otologlar temel sebebin sadece iki terminal arterle beslenen kokleanın dolaşım bozukluğunun tabloya yol açtığını savunmuşlardır(22–25). Ani işitme kaybının klinik seyri TIA(geçici iskemik atak) ve amaurosis fugax gibi vasküler iskemik/hemorajik patolojilere

benzemesi de bu tezi desteklemektedir(26). Schweinfurth ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada manyetik olarak yönlendirilen demir parçacıkları tavşanlarda 12-37dB'lik işitme kaybı yapmıştır. Bu değişiklikler ani işitme kaybında da gözlenmiştir (27). Ancak iskemiye yol açan risk faktörlerinin (sigara içimi, hipertansiyon, hiperlipidemi) ani idiyopatik işitme kaybı patolojilerindeki konumu tartışmalıdır(26,28). Ayrıca birçok ani idiyopatik işitme kaybında olayın geri dönüşümlü olması ve vasküler olduğu bilinen kayıplardaki koklear fibrozis benzeri oluşumların görülmemesi vasküler teorinin tüm idiyopatik vakalardaki varlığının sorgulatmaktadır(29).

Koklear rüptür teorisinin kaynağında ise hastaların işitme kaybı olmadan hemen önce patlama sesi duymaları ve ani işitme kaybı geçirmiş 2 kişinin postmortem patolojik incelemelerinde Reissner membranında yırtıklar görülmesidir(23)(16). Bu teorideki sorun ise birçok hasta işitme kaybı öncesinde intrakraniyal basıncı artıracak herhangi bir aktivitede bulunmamıştır. Ayrıca ani işitme kaybı öyküsü olan hastaların post mortem çalışmalarının yapıldığı birçok başka çalışmada membran rüptürüne rastlanmamıştır. Bu teori ile beraber ortaya çıkan bir teoride ise patlama sesi ile işitme kaybı gelişen hastalarda perilenfatik fistül olabileceği önerilmiştir (30). Bu durum günümüzde sadece intrakraniyal basınç artışı, barotravma, temporal travma ve cerrahi sonrası kesin hikayeleri olan hastalar için geçerlidir.

İdiyopatik ani sensörinöral işitme kaybının doğal seyrinde ise 2 hafta içinde hastaların %32 ile %65 i tedavi almadan belli bir miktar iyileşmektedir(31). 2-3 ay süren kayıplarda ise kaybın kalıcı olacağı söylenebilir(19)(32). İyileşme faktörleri arasında kaybın derecesi, süresi ve yaş önemli faktörlerdir (32)

“American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery” (AAO-HNSF) ani işitme kaybı yönergesine göre koklear ve orta kulak patolojileri açısından hastalara temporal BT çekilmeli, odyolojik ile mutlaka kaybın doğası ve şiddeti ölçülmeli, retrokoklear patolojiler açısından test edilmelidir(33).

Aynı yönergede tedavi seçenekleri olarak kortikosteroid tedavisi (sistemik veya intratimpanik) doktor ve hastanın durumu göz önüne alınarak seçenek olarak sunulmuş, öneri yapılmamıştır. Fakat tedaviye cevap alınamamış vakalarda intratimpanik kurtarma tedavisi önerilmektedir (33). Ayrıca intratimpanik steroidlerin ilk tedavi olarak oral yolla alınan steroidlere göre tedavi sonucunda değişiklik yapmadığı gözlenmiştir(2).

2.3 İNTRATİMPANİK OLARAK UYGULANAN GLUKOKORTİKOİDLERİN FARMAKOLOJİSİ

Kortikosteroidler adrenal kortekste sentezlenen steroid yapılı hormonlardır. Kortikosteroidlerin genel özelliği 21 karbon içermeleridir. Kortikosteroidlerin etki mekanizması hücredeki reseptörlerine bağlanarak steroid duyarlı genlerin ekspresyonuna ve protein sentezine yol açması ile oluşur. Bu durum steroidlerin etkilerinin diğer mediyatörlere göre daha geç oluşmasına neden olur. Çoğu reseptörü hücre içinde bulunmasına rağmen hızlı gelişen etkilerinin membrana bağlı reseptörleri de aktive etmeleri nedeniyle geliştiği bilinmektedir. İki tip kortikosteroid mevcuttur.

2.3.1 Mineralokortikoidler

Mineralokortikoidler vücutta elektrolit metabolizmasının düzenlenmesinden sorumludur. Aldosteron endojen olarak üretilen mineralokortikoiddir. Asıl etkisini distal renal tübül ve toplayıcı kanallardaki interkale hücreleri aracılığı ile gösterir.

İnterkale hücrelerdeki ana fonksiyonu vücuttan H^+ atılımını sağlarken distal renal tübüllerde hücre içi mineralokortikoid reseptörlerine bağlanarak apikal membrandaki sodyum kanallarını aktive eder. Hücre içine sodyum girişi basolateraldeki Na^+-K^+ Atpase pompasını aktive ederek vücuda su ve sodyum alarak K^+ çıkışını sağlar. Aldosteron eksikliği durumunda hipovolemi, hipotansiyon, hiperkalemi, ve metabolik asidoz gelişir(34).

2.3.2 Glukokortikoidler

Vücutta karbonhidrat metabolizması ve immünmodulasyon etkileri ile bilinirler. Endojen olarak salgılanan glukokortikoid kortizondur. Yaralanma enfeksiyon ve hastalık durumlarında inflamatuvar sitokinlerin sentezleri artmaya başlar bu durum adrenokortikotropik hormonun kanda yükselmesine ve genel kortizon sentezinin artmasına sebep olur. Glukokortikoidlerin temel immünmodülasyon ve süpresyon etkisi NF- κ B ve AP-1 transkripsiyon genlerini baskılaması ile olur. Aynı zamanda COX-2 ve NOS2 sitokinlerin sentezini baskılayarak anti inflamatuvar etkiye destek olur. Bu etkileşim sonucunda kollajenaz ve stromelysin gibi inflamatuvar enzimlerin sentezi baskılanır. Mineralokortikoidlerden farklı olarak vücudun birçok bölgesinde glukokortikoid reseptörü bulunmaktadır. Bu durum glukokortikoidlerin vücutta çok farklı etkilerinin oluşmasına sebep olur. Metabolik etkileri transkripsiyonel

aktivasyon ile gelişir. Bu karaciğerde aminoasitlerden glikoz yapımını artırırken (glukoneogenez) perifer dokuların glikozu harcamasını engeller. Net sonuç beyin ve kalp gibi hayati organları beslemek üzere kan glikoz seviyesinin yükselmesidir(hiperglisemi). Lipid metabolizmasında ise lipid birikimini tekrar dağıtarak vücut merkezinde toplanmasını sağlar. Aynı zamanda kandaki serbest yağ asitlerinin miktarını artırır. Sıvı ve elektrolit dengesinde mineralokortikoidler kadar etkileri olmasa da böbreklerde tübüler fonksiyonu artırarak vücuttan serbest su atılımına sebep olur. Glukokortikoid fazlalığında hipertansiyon geliştiği bilinse de mekanizması anlaşılmamıştır. Ca^{2+} depolarının azalmasına, böylece kemik yapısının zayıflamasına sebep olur. Uzun süreli glukokortikoid kullanan hastalarda santral sinir sistemi değişiklikleri (apati, öfori, psikoz, depresyon...) gözlenirken, hangi etki mekanizması ile oluştuğu bilinmemektedir. Sentetik olarak üretilen birçok glukokortikoid olmasına rağmen kulak burun boğaz pratiğinde en çok kullanılan preparatlar deksametazon ve metilprednisolondur. (34) Koklea içinde hem mineralokortikoid hem de glukokortikoid reseptörleri bulunmaktadır(35).

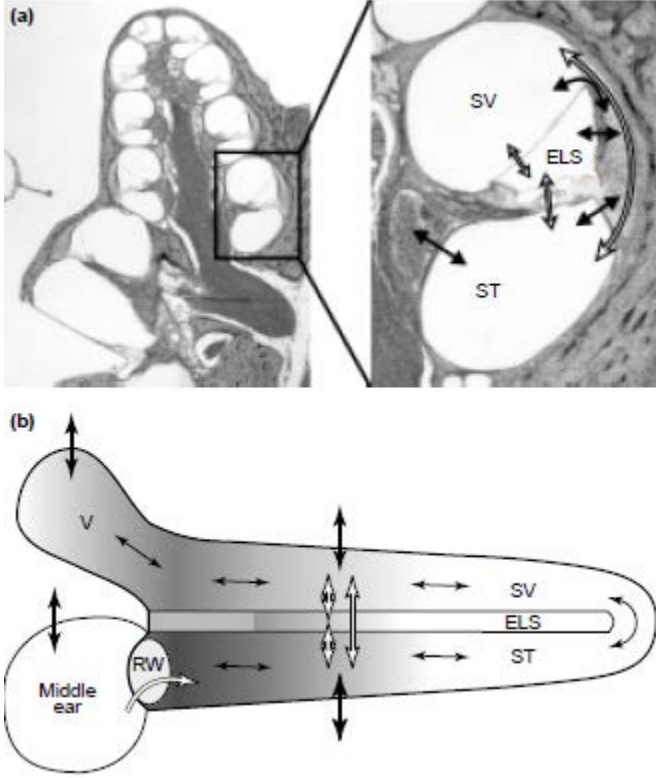
Metilprednisolon: İntravenöz olarak verildiğinde Metilprednisolon başta globulin daha az albumin olmak üzere büyük oranda plazma proteinlerine bağlanır. Başta karaciğerde metabolize olur sonra böbreklerden atılır. Yarılanma ömrü 18-26 saattir.

Deksametazon: Diğer kortikosteroidlere göre plazma proteinlerine daha düşük oranda bağlanır. Dokularda çok hızlı yayılma özelliği olduğu için intramüsküler dozu intravenöz formu kadar etkilidir. Karaciğerde metabolize olur böbreklerden atılır. İntravenöz olarak yarılanma ömrü 36 ile 54 saat arasındadır (36).

2.4 İÇ KULAĞA LOKAL YOLLA GEÇİŞ MEKANİZMASI

Intratimpanik olarak verilen ajanların iç kulağa geçiş mekanizması temel olarak yuvarlak pencere membranı aracılığı ile olmaktadır(37). Yapılan hayvan çalışmalarında, lokal olarak verilen ajanların sistemik yolla verilen ajanlara göre iç kulakta daha yüksek konsantrasyonlara ulaşabildiği saptanmıştır(38–41). Birçok vücut sıvısının aksine iç kulak sıvıları koklea içinde dolaşıma uğramaz ve aktif olarak karıştırılmazlar. Bu yüzden ilaçların geçişleri genellikle yavaş ve ana olarak pasif difüzyon yolu ile olur. Büyük moleküller için tahmin edilen aktif taşıma sistemi şimdilik tanımlanmamıştır. Hayvan deneyleri göstermiştir ki üç katmanlı yuvarlak pencere membranı yarı geçirgen zar dinamiği gösterir(42). Geçişin hızı ve difüzyon katsayısı molekül ağırlığının yanı sıra yuvarlak membranın büyüklüğü geometrisi ve geçirgenlik özelliklerine göre de değişir(37). Bu geçirgenlik yanında ilaç ile verilen ek ajanlara ve intrakoklear basınca göre farklılık gösterir.

Yuvarlak membrandan geçtikten sonra ajanlar modiulusa göre longitudinal ve radyal olarak difüzyon gösterir (şekil5). Radyal dolaşım, kokleanın aynı turundaki skala vestibüli, skala timpani ve skala media'nın membranları arasından, lateral vasküler duvar üzerinden ve skala timpani ile modiulus arasında olan geçişlerden oluşur. Bu ilaç dağılımı dominanttır. Longitudinal dolaşım ise skala boyunca kokleanın turunu takip ederek helikotremayı geçmek sureti ile olur ve oldukça yavaştır. İlacın koklea içinde dağılımındaki en belirleyici faktör vasküler yapılar aracılığı ile klirensidir. Klirens ne kadar düşük olursa ilacın kokleadaki apikal bölgelere ulaşma şansı o kadar yükselir. Lokal ilaç uygulamalarındaki en büyük teknik problem verilen ilaçların basalde birikirken apekse geçmemesidir.



Şekil 5. (a) kokleanın mikroskopik kesiti (b) şematik olarak açılmış koklea. Siyah oklar: Longitudinal dolaşım. Beyaz oklar: radyal dolaşım

2.5 İNTRATİMPANİK İLAÇ UYGULAMALARININ GELİŞİMİ

İç kulağa etki etmesi için orta kulağa transtimpanik yolla ilaç verilmesi 1935’de Barany ve arkadaşlarının lidokaini tinnitus tedavisi için uygulaması ile başlar. O günden itibaren birçok molekül iç kulağa etki etmesi için çeşitli endikasyonlarla uygulanmıştır. Fowler 1948 yılında streptomisin ototoksik etkileri nedeniyle tek taraflı “Meniere” hastalarında kullanmaya başlamıştır. Schuknecht, 1956 yılında intratimpanik streptomisin uygulamasının cerrahiye alternatif olabileceğini önermiştir. İntratimpanik steroidlerin uygulanması ise ilk olarak 1971 de Bryant tarafından fasiyal paralizde ortaya çıkmıştır. Itoh ve arkadaşları 1991 yılında Meniere Hastalığı tedavisinde intratimpanik steroidleri denemişlerdir. 1998 yılında ise Silverstein intratimpanik steroidleri sensorinöral işitme kayıpları için kullanmaya başlamıştır.

Bu dönemden sonra intratimpanik enjeksiyon tedavileri sistemik tedaviye cevap vermeyen olgularda kurtarma tedavisi olarak kullanılmaya başlanmıştır.(43) Son yıllarda özellikle hasta morbiditesi nedeniyle sistemik steroidlerin tercih edilmediği durumlarda ilk tedavi seçeneği olarak kullanılması gündeme gelmiştir.

Steroidlerin iç kulağa daha çok geçmesini sağlayacak tedavi modaliteleri denenmiştir. Bu modalitelerden ilki kanül-bazlı sistemlerdir. Bu grup uygulamada yuvarlak pencere membranı ile direk olarak temas halinde bulunan bir maddenin zar ve orta kulak yapılarını es geçip dış kulağa verilen ilacın yuvarlak pencere membranına ulaşması planlanmıştır. Mikrokateter pompaları ve Silverstein microwick® bu grupta yer alır. Kopke ve arkadaşları mikrokateter pompası kullananak 62,5mg/dl metilprednisolon solüsyonunu 14 gün boyunca hastalara vermişlerdir. Altı hastanın beşinde konuşmayı ayırdetme skorları yükselmiş, dördünde ise işitme odyometride normal sınırlara gelmiştir. Hastaların sistemik steroid cevap vermeyen vakalardan seçilmiş olması umut verici olsa da çok küçük hasta popülasyonu çalışmanın değerini azaltmaktadır(44). Barriat ve arkadaşları 2012 yılında Silverstein microwick® sistemini 26 ani işitme kaybı hastasına kullanmış ve 12 hastadada anlamlı düzelme gözlemlemiştir. Bu sistemlerin operasyon ile kulağa yerleştirilmeleri ve çıkarılmaları zorlukları arasındadır(45). Şu anki çalışmalarda anlamlı sonuçlar için hasta sayılarının az olması daha ucuz ve kolay uygulanabilir sistemlerin araştırılmasını sağlamıştır. Başka bir strateji ise kontrollü salım sistemleridir. Bu sistemler orta kulağa verilecek ajanların belli bir süre dahilinde yavaş yavaş salınmasını ve böylece iç kulak emilim mekanizmalarını yenerek iç kulakta kararlı bir konsantrasyona ulaşmalarını sağlar. Buna örnek olarak Selinova ve arkadaşlarının yaptığı deksametazonu hyalüronik asit ile birlikte verdikleri çalışmayı gösterebiliriz(46). Bu çalışmada düşük frekanslarda işitme kaybı olan tedaviye dirençli

Meinere Hastalarında on sekizinden on dördünde odyometrik incelemede düzelme belirtilmiştir. Fakat bu çalışmanın kontrol grubunun olmaması çalışmanın değerini azaltmaktadır. Glutaraldehit ve “porcine” tip-I kollajenin birleştirilerek oluşturulan yıkılabilir jel materyali Endo ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır. Bu jel kullanarak “brain derived neurotropic factor” spiral ganglion nöronlarına kontrollü bir şekilde ulaştırılmıştır(47). Jel sistemlerine ek olarak nanoparçalarında kullanımı gündeme gelmiştir. 6 çinçillaya komposit demir polimer nanopartikülleri verilmiş. Ardıdan farelere mıknatis yaklaştırılmıştır. Mıknatis işe yaramasada verilen nanopartikülün tüm kokleaya yayıldığı gözlenmiştir(48).

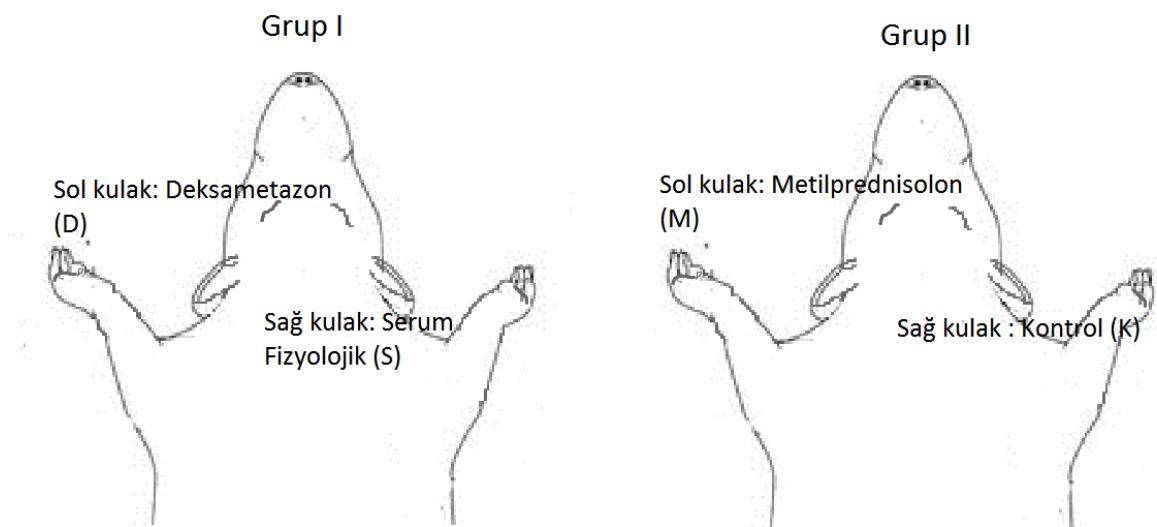
Intratimpanik tedaviler sıklıkla kullanılmaya başlamalarına rağmen, enjeksiyonun yapıldığı orta kulak mukozası üzerine akut ve geç dönem etkileri bilinmemektedir. Biz çalışmamızda en çok kullanılan iki steroid preparatının sıçan orta kulak mukozalarındaki etkilerini araştırdık. Hipotezimiz intratimpanik deksametazon ve metilprednizolonun kısa (10. Ve uzun dönemde (30. Gün) orta kulakta herhangi bir fark oluşturmayacağı yönündedir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Başkent Üniversitesi Deneysel Hayvanlar Üretim ve Araştırma Merkezinde yapıldı. Çalışma öncesi Başkent Üniversitesi Araştırma Kurulu ve Hayvan Deneyi Etik Kurulu onayı alındı (proje no DA13/51);. Çalışmaya toplam 30 adet ortalama 300 gr ağırlığında Sprague Dawley erkek sıçan dahil edildi. Çalışma öncesi sıçanlar genel anestezi altında (İntraperitoneal 60mg/kg ketamin hidroklorür, 6mg/kg Xylazine HCl) mikroskop ile muayene edilerek herhangi bir zar patolojisi olup olmadığı kontrol edildi.

3.1 GRUPLAR

Sıçanlar grup I- deksametazon (n:15) sol kulak, Serum fizyolojik (n: 15) sağ kulak olarak, grup II- Metilprednisolon (n:15) sol kulak, Kontrol(n 15) sağ kulak olmak üzere 2 gruba ayrıldı. (şekil6).



Şekil 6. Deney hayvanlarının gruplanması Grup I (deksametazon ve serum fizyolojik), grup II (metilprednisolon ve kontrol)

3.2 İŞLEM

Birinci grubun(I) sol kulağına deksametazon(DEKORT 8 mg/2 ml i.M./i.V. Enjektabl Solüsyon İçeren Ampul, Deva Holding A.Ş.), Sağ kulağına serum fizyolojik (izotonik salin %0,09 NaCl

solüsyonu) 10 gün boyunca intratimpanik uygulandı. İkinci grubun(II) sol kulağına metilprednisolon (PREDNOL-L 40 mg liyofilize enjektabl ampul), 10 gün boyunca her gün intratimpanik olarak uygulandı. İkinci Grubun sağ kulağına herhangi bir işlem uygulanmayıp kontrol olarak seçildi. Hayvanlar stabilize edilerek zar durumu ve enfeksiyon varlığı açısından değerlendirildi. Enjeksiyon sırasında Belhassen ve arkadaşlarının ağrı çalışması temel alınarak lokal anestezi uygulanmadı(48). Enjeksiyon hayvan kısıtlanma altındayken 2,5 cc dental enjektör ile zarın arka alt kadranına orta kulak boşluğunu dolduracak kadar uygulandı (ortalama:0,5cc). İşlem sırasında asepsi ve antisepsi kurallarına dikkat edildi. Tedavi protokolü Başkent Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı intratimpanik deksametazon tedavisi protokolünü (5 gün boyunca hergün intratimpanik deksametazon, 5 gün sonunda odyometrik parametrelerde düzelme varsa enjeksiyona 5 gün daha devam edilmesi) yansıtacak şekilde düzenlendi.

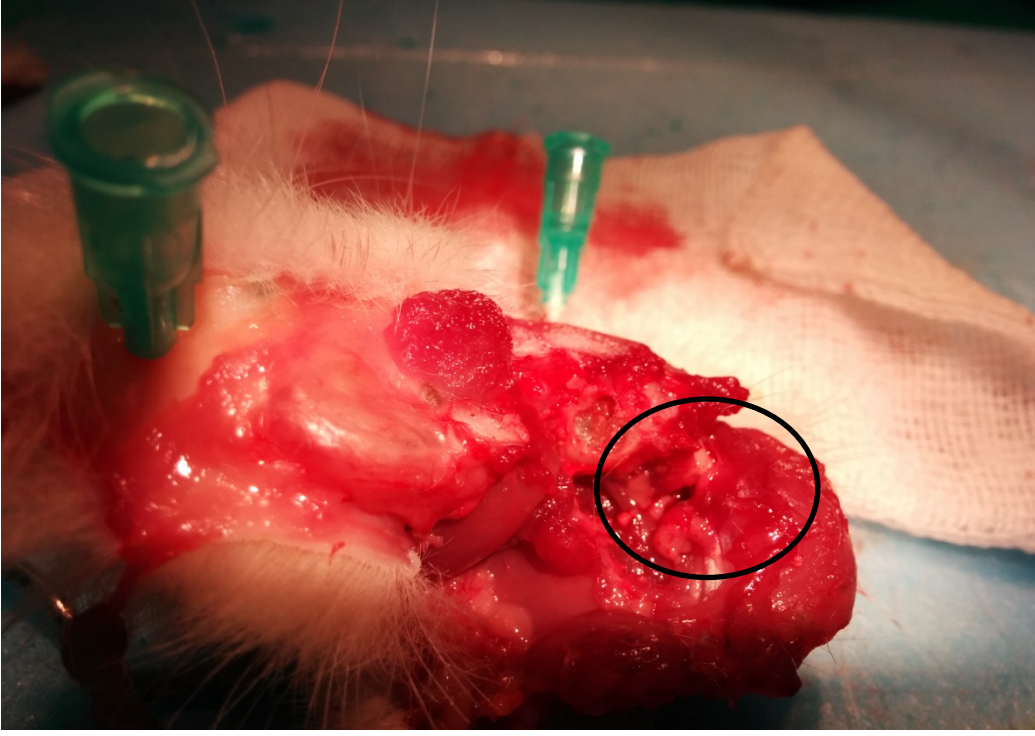
3.3 DİSEKSİYON ve SKORLAMA

10. günde diseksiyonu ve skorlamayı uygulayacak kişi gruplara kör olacak şekilde birinci gruptan n: 8 ve ikinci gruptan n: 8 sıçan intrakardiyak K⁺ enjeksiyonu ile sakrifiye edilip dekapite edildi. Ardından diseksiyonu yapan kişi mikroskop altında sıçanların her iki kulağının zar durumunu değerlendirdi. Ardından mikrodiseksiyon yönemiyle her iki kulağın timpanik bullasına ulaşıldı. Bulla kaldırıldı (şekil7,8,9). Promontoryum üzerindeki mukoza Pavlowski ve arkadaşlarının kullandığı mukoza skorlama sistemine göre skorlandı (tablo:1)(49). Ardından mukoza diseke edilerek formaldehit solüsyonuna konularak patolojik incelemeye gönderildi. Patolojiye preparatlar kör olarak teslim edildi. Preparatlar Hematoksilen eozin ile boyanarak, İnflamatuar hücre infiltrasyonu, fibroblast varlığı, kollajen birikimi, ve vaskülarizasyon varlığı açısından değerlendirdi. Patoloji bölümü preparatları İnflamatuar hücrelerin varlığına göre (0

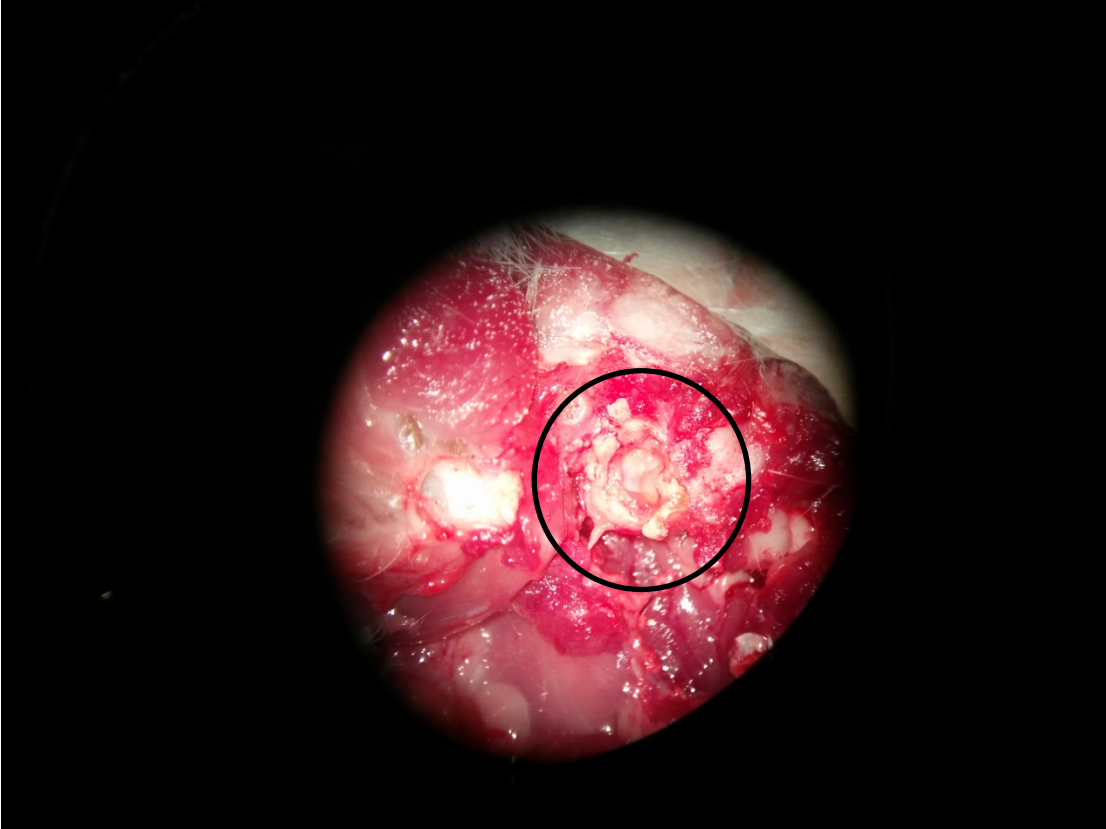
ile 3 arasında) skorladı. Bunun dışında fibroblast, kollajen birikimi, vaskülarizasyon artışını olma durumlarına göre “var” veya “yok” şeklinde değerlendirmeye aldı. İlk sakrifikasyon işlemine alınmayan hayvanlar hayvan laboratuvarında bekletildi. Verilen steroidlerin uzun dönem etkileri açısından işlemin başlamasından 30 gün sonra kalan hayvanlar sakrifiye edilerek yukarıdaki işlemler tekrarlandı.



Şekil 7. Diseke edilen grup I hayvanın dış kulak yolu (daire içinde)



Şekil 8. Grup I hayvanın kulak zarı (daire içinde)



Şekil 9. Mikroskop ile açılmış bulla ve orta kulak mukozası (daire içinde)

Skor	Mukozal kalınlaşma	Hematom	Hiperemi	Yapışıklıklar (Adezyon)
1	Normale yakın	Hafif: 1-2 kan pıhtısı	Hafif: 1,2 tane genişlemiş kan damarı	Hafif: 1-2 adet yapışıklık
2	Hafif boyutlarda 1-2 noktada kalınlaşma	Hafif –Orta : 2’den fazla kan pıhtısı	Hafif-Orta: 2’den fazla genişlemiş kan damarı	Hafif Orta: 2’den fazla yapışıklık
3	Orta boyutlarda kalınlaşma 2 den fazla kalınlaşma	Orta: % 50’den fazla kan pıhtısı (büyük ve küçük olabilir)	Orta : : % 50’den fazla genişlemiş, kanla dolu damar	Orta : : % 50’den fazla yapışıklık
4	İleri düzeyde kalınlaşma yüzeyin %75’i	İleri: yüzey alanının %75’ini kaplayan pıhtılaşma	İleri . yüzey alanının %75’ini kaplayan genişlemiş damarlanma	İleri: orta kulak boşluğunun %75 ini kaplayan yapışıklıklar
5	Ağır düzeyde yüzeyin >%90’ında kalınlaşmış mukoza	Ağır : yüzey alanının %90’nını kaplayan pıhtılaşma	Ağır : Yüzey alanının %90’ını kaplayan genişlemiş damarlar	Ağır : orta kulak boşluğunun % 90 nını kaplayan yaşıklıklar

Tablo 1. Mikroskopik olarak Orta kulak skorumla tablosu(49)

3.4 İSTATİSTİK İNCELEME

İstatistiksel değerlendirme için “Statistical Package for Social Sciences (SPSS) v17.0” istatistik paket programı kullanılmıştır. Kıyaslanan gruplarda mukozal kalınlaşma, hematoma, hiperemi, yapışıklık ve inflamatuvar hücre aktivitesi birbirine bağımlı kulaklarda (D ve S) ,(M ve K) “Wilcoxon signed rank test” kullanılmıştır. Bağımsız kulakların kıyaslamasında ise (D ve M), (D ve K), (S ve M), (S ve K) “Mann-Whitney U test” kullanılmıştır. Zar durumu, fibroblast varlığı, kollajen birikimi ve vaskülarizasyon varlığı parametrelerinde kros tabulasyon ve ki-kare testi kullanılmıştır. P değerinin 0,05’in altında olması anlamlı kabul edilmiştir. Metil prednisolon ve deksametazon gruplarının 20 gün sonraki değerlendirmeleri mukozal kalınlaşma, hematoma, hiperemi, yapışıklık ve inflamatuvar hücre aktivitesi birbirine bağımlı kulaklarda (D ve S) ,(M ve K) “wilcoxon signed rank test” kullanılmıştır. Bağımsız kulakların kıyaslamasında (D ve M), (D ve K), (S ve M), (S ve K) “Mann-Whitney U test” kullanılmıştır.

4.BULGULAR

Çalışmayı 28 Sprauge Dawley sıçan tamamlayabilmiştir. İki hayvan sebebi bilinmeyen sebepler ile eks oldu. Hayvanların postortem incelemelerinde kulaklarında enfeksiyon bulgusuna rastlanmadı.

Deksametzon(D) ve serum fizyolojik(S) uygulanan tüm hayvanlarda enjeksiyonun 5. gününden itibaren sırt tüylerinde dökülme başladı. Sakrifiye edilmeyen hayvanların 30. günde sırt tüylerindeki dökülmenin geri döndüğü ve sağlıklı oldukları gözlemlendi.(Şekil 10)

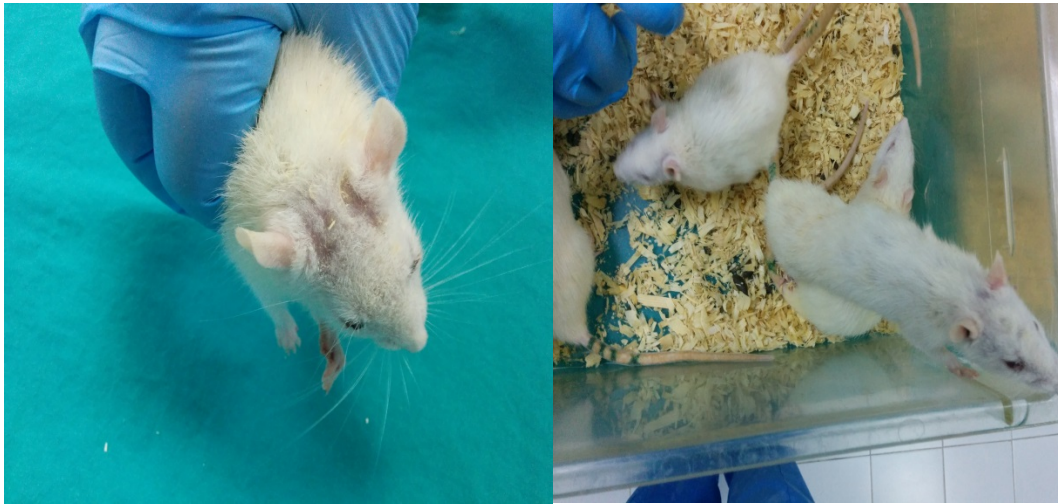
Ön incelemede hayvanların kulak zarları değerlendirildi ve tüm hayvanların zarlarının intakt olduğu gözlemlendi.

Deney sırasında 4 hayvanın enjeksiyon sırasında kulaklarda şiddetli kanama gelişti. Kanamanın stapes kruslarından geçen karotis arter olduğu düşünüldü. Kanamalar spontan olarak durdu.

Özellikle I. gruptaki hayvanların fiziksel aktivitelerinde 5. Ve 15. Gün arasında yavaşlama gözlemlendi. 15. Günden sonra aktivitelerinde düzelme oldu.

Skorlama ve patolojik inceleme sonrası 10. gün D ve M Kulakları ikişer olarak birbirleri ile kıyaslandı.

Ardından metilprednisolon ve deksametazon grupları kendi içinde 10. Ve 30 gün sonuçları olarak kıyaslandı.



Şekil 10: Grup I farelerindeki tüy kaybı

4.1 MUKOZAL KALINLAŞMA

Mukoza kalınlaşma parametresi 1 ile 5 arasında skorlandı. Mukoza kalınlaşma üzerinden skorlandı. Grupların birbirleri ile ikili olarak kıyaslanmasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. (tablo:2)

Deksametazon (D) ve Serum fizyolojik (S) $p=0,784$

Deksametazon(D) ve Metilprednizolon(M) $p=0,065$

Deksametazon(D) ve kontrol (K) $p=0,586$

Metilprednisolon (M) ve Kontrol (K) $P=0,206$

Serum fizyolojik(S) ve kontrol(K) $p=0,382$

Metilprednizolon(M) ve Serum fizyolojik(S) $p=0,683$

Deksametazon 10. Gün ve 30. Gün $p=0,435$

Metilprednisolon 10. Gün ve 30 gün $p=0,152$

		MUKOZAL KALINLAŞMA (10.gün)					Total
		1	2	3	4	5	
Kulak	D	2	4	2	0	0	8
	S	3	2	2	1	0	8
	M	0	3	2	2	1	8
	K	1	2	4	1	0	8
Total		6	11	10	4	1	32

Tablo 2. Mukoza kalınlaşmanın kulaklara göre dağılımı D:deksametazon S:serum Fizyolojik M: Metilprednisolon K: kontrol

4.2 HEMATOM

Hematom parametresi 0 ile 5 arasında skorlandı. Kulakların birbirleri ile ikili olarak kıyaslanmasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi(tablo 3).

Deksametazon (D) ve Serum fizyolojik (S) $p=0,066$

Deksametazon(D) ve Metilprednizolon(M) $p=0,279$

Deksametazon(D) ve kontrol grubu(K) $p=1,000$
 Metilprednisolon(M) ve Kontrol (K) $p=1000$
 Metilprednizolon(M) ve Serum fizyolojik(S) $p=0,959$
 Serum fizyolojik(S) ve kontrol(K) $p=0,959$
 Deksametazon 10. Gün ve 30. Gün $p=0,724$
 Metilprednisolon 10. Gün ve 30 gün $p=0,94$

	HEMATOM(10. Gün)						Total
	0	1	2	3	4	5	
Kulak D	3	2	3	0	0	0	8
S	6	0	2	0	0	0	8
M	6	0	1	1	0	0	8
K	6	0	1	1	0	0	8
Total	21	2	7	2	0	0	32

Tablo 3.Hematom şiddetinin kulaklara göre dağılımı D:deksametazon S:serum Fizyolojik M: Metilprednisolon K: kontrol

4.3 HİPEREMİ

Hematom parametresi 0 ile 5 arasında skorlandı. Kulakların birbirleri ile ikili olarak kıyaslanmasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (tablo 4).

Deksametazon (D) ve Serum fizyolojik (S) $p=0,252$
 Deksametazon(D) ve Metilprednizolon(M) $p=0,574$
 Deksametazon(D) ve kontrol (K) $p=0,83$
 Metilprednisolon(M) ve Kontrol (K) $p=0,180$
 Serum fizyolojik(S) ve kontrol(K) $p=0,505$
 Metilprednizolon(M) ve Serum fizyolojik(S) $p=0,878$
 Deksametazon 10. Gün ve 30. Gün $p=0,222$
 Metilprednisolon 10. Gün ve 30 gün $p=0,463$

		HİPEREMİ(10. Gün)						Total
		0	1	2	3	4	5	
Kulak	D	1	0	2	4	1	0	8
	S	4	0	2	2	0	0	8
	M	5	0	0	0	3	0	8
	K	6	0	1	0	1	0	8
Total		16	0	5	6	5	0	32

Tablo 4.Hiperemi şiddetinin kulaklara göre dağılımı D:deksametazon S:serum Fizyolojik M: Metilprednisolon K: kontrol

4.4 ADEZYON

Adezyon parametresi 0 ile 5 arasında skorlandı. Kulakların birbirleri ile ikili olarak kıyaslanmasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (tablo 5).

Deksametazon (D) ve Serum fizyolojik (S) $p=0,180$

Deksametazon(D) ve Metilprednisolon(M) $p=0,442$

Deksametazon(D) ve kontrol (K) $p=1,000$

Metilprednisolon(M) ve Kontrol (K) $p=1,000$

Serum fizyolojik(S) ve kontrol(K) $p=1,000$

Metilprednisolon(M) ve Serum fizyolojik(S) $p=1,000$

Deksametazon 10. Gün ve 30. Gün $p=0,833$

Metilprednisolon 10. Gün ve 30 gün $p=0,72$

		ADEZYON(10. Gün)						Total
		0	1	2	3	4	5	
Kulak	D	6	1	1	0	0	0	8
	S	8	0	0	0	0	0	8
	M	8	0	0	0	0	0	8
	K	8	0	0	0	0	0	8
Total		30	1	1	0	0	0	32

Tablo 5.Adezyon şiddetinin kulaklara göre dağılımı D:deksametazon S:serum Fizyolojik M: Metilprednisolon K: kontrol

4.5 ZAR DURUMU

Zar durumu “intakt” ve “perfore” olarak değerlendirildi. Grupların birbirleri ile ikili olarak kıyaslanmasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.(tablo:6)

Deksametazon (D) ve Serum fizyolojik (S) $p=1,000$

Deksametazon(D) ve Metilprednizolon(M) $p=0,614$

Deksametazon(D) ve kontrol (K) $p=0,248$

Metilprednisolon(M) ve Kontrol (K) $p=0,614$

Serum fizyolojik(S) ve kontrol(K) $p=0,248$

Metilprednizolon(M) ve Serum fizyolojik(S) $p=0,106$

Deksametazon 10. Gün ve 30. Gün $p=0,219$

Metilprednisolon 10. Gün ve 30 gün $p=0,714$

	ZAR(10.gün)		Total
	Perfore	İntakt	
Kulak D	1	7	8
S	1	7	8
M	4	4	8
K	3	5	8
Total	9	23	32

Tablo 6. Zar durumunun kulaklara göre dağılımı D:deksametazon S:serum Fizyolojik M: Metilprednisolon K: kontrol

4.6 İNFLAMATUAR HÜCRE

İnflamatuar hücre parametresi 0 ile 5 arasında skorlandı. Kulakların birbirleri ile ikili olarak kıyaslanmasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.(tablo 7)

Deksametazon (D) ve Serum fizyolojik (S) $p=0,783$

Deksametazon(D) ve Metilprednizolon(M) $p=0,83$

Deksametazon(D) ve kontrol (K) $p=0,442$

Metilprednisolon(M) ve Kontrol (K) $p=0,83$

Serum fizyolojik(S) ve kontrol(K) $p=0,721$

Metilprednizolon(M) ve Serum fizyolojik(S) $p=0,328$

Deksametazon 10. Gün ve 30. Gün $p=0,435$

Metilprednisolon 10. Gün ve 30 gün $p=0,83$

		İNFHÜCRE				Total
		0	1(hafif)	2(orta)	3(yoğun)	
Kulak	D	0	7	1	0	8
	S	2	3	2	1	8
	M	0	3	4	1	8
	K	0	5	3	0	8
Total		2	18	10	2	32

Tablo 7. İnflamatuar hücrelerin kulaklara göre dağılımı D:deksametazon S:serum Fizyolojik M: Metilprednisolon K: kontrol

4.7 FİBROBLAST

Fibroblast parametresi “var” ve “yok” olarak değerlendirildi. Metilprednisolon (M) ve serum fizyolojik(S) kulaklarının karşılaştırılmasında fibroblast varlığı metilprednisolon grubu lehine anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(tablo 8).

Deksametazon (D) ve Serum fizyolojik (S) $p=1,000$

Deksametazon(D) ve Metilprednizolon(M) $p=0,614$

Deksametazon(D) ve kontrol (K) $p=0,248$

Metilprednisolon(M) ve Kontrol (K) $p=0,131$

Metilprednizolon(M) ve Serum fizyolojik(S) $p=0,007$

Serum fizyolojik(S) ve kontrol(K) $p=0,131$

Deksametazon 10. Gün ve 30. Gün $p=0,219$

Metilprednisolon 10. Gün ve 30 gün $p=0,714$

		FİBROBLAST(10.gün)		Total
		yok	var	
Kulak	D	3	5	8
	S	5	3	8
	M	0	8	8
	K	2	6	8
Total		10	22	32

Tablo 8. Fibroblast durumunun kulaklara göre dağılımı D:deksametazon S:serum Fizyolojik M: Metilprednisolon K: kontrol

4.8 KOLLAJEN

Kollajen parametresi “var” ve “yok” olarak değerlendirildi Kulakların birbirleri ile ikili olarak kıyaslanmasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi(tablo 9).

Deksametazon (D) ve Serum fizyolojik (S) $p=0,131$

Deksametazon(D) ve Metilprednizolon(M) $p=0,302$

Deksametazon(D) ve kontrol (K) $p=1,000$

Metilprednisolon(M) ve Kontrol (K) $p=1,000$

Metilprednizolon(M) ve Serum fizyolojik(S) $p=0,333$

Serum fizyolojik(S) ve kontrol(K) $p=1,000$

Deksametazon 10. Gün ve 30. Gün $p=0,224$

Metilprednisolon 10. Gün ve 30 gün $p=0,714$

		KOLLAJEN(10.gün)		Total
		yok	var	
Kulak	D	6	2	8
	S	8	0	8
	M	7	1	8
	K	8	0	8
Total		29	3	32

Tablo 9. Kollajen durumunun kulaklara göre dağılımı D:deksametazon S:serum Fizyolojik M: Metilprednisolon K: kontrol

4.9 VASKÜLARİZASYON

Kollajen parametresi “var” ve “yok” olarak değerlendirildi. Kulakların birbirleri ile ikili olarak kıyaslanmasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi(tablo 10).

Deksametazon (D) ve Serum fizyolojik (S) $p=0,302$

Deksametazon(D) ve Metilprednisolon(M) $p=1,000$

Deksametazon(D) ve kontrol (K) $p=0,97$

Metilprednisolon(M) ve Kontrol (K) $p=1,000$

Metilprednisolon(M) ve Serum fizyolojik(S) $p=0,172$

Serum fizyolojik(S) ve kontrol(K) $p=0,117$

Deksametazon 10. Gün ve 30. Gün $p=0,104$

Metilprednisolon 10. Gün ve 30 gün $p=0,626$

		VASKÜLARİZASYON(10.gün)		
		yok	var	Total
Kulak	D	4	4	8
	S	6	2	8
	M	2	6	8
	K	2	6	8
Total		14	17	32

Tablo 10. Kollajen durumunun kulaklara göre dağılımı D:deksametazon S:serum Fizyolojik M: Metilprednisolon K: kontrol

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda 28 adet sıçanın ortakulak mukozaları incelenip verilen ilaçlara ve sakrifikasyon zamanlarına göre karşılaştırma yapılmıştır. Parametreleri inceleyen kişiler gruplara kör olacak şekilde tasarlanmıştır.

Çalışmamız sonucunda fibroblast aktivitesi Metilprednisolon uygulanan kulaklarda, serum fizyolojik uygulanan kulaklara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,07$). Bunun dışında grupların karşılaştırılmasında herhangi bir fark bulunmamıştır. Fakat metilprednisolonun aynı hayvanda olan kontrol grubuna göre farklı olmaması bu bulgunun anlamını azaltmaktadır. Deney sırasında Pawlowski ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kullanılan mikroskopik orta kulak değerlendirme yöntemi bu çalışmada kullanılmıştır(49). Çünkü orta kulak ototoksisite çalışmalarında deksametazonun etkileri ile ilgili birçok çalışma bulunurken, metilprednisolon ile ilgili çalışma bilgimiz dâhilinde yoktur(4–7).

Steroidlerin topikal etkileri ile ilgili ilk çalışma 1978’de parker ve arkadaşlarının kobaylarda yaptığı, farklı topikal ajanların orta ve iç kulağa etkilerini gösteren çalışmada 18 farklı topikal ajanın iç saçlı hücrelere ve mukoza membranında yaptığı değişiklikler gözlenmiş ve deksametazonun herhangi bir membran zararına rastlanmamıştır (7). Fakat bu durumu tüm steroidler için söylemek doğru değildir. Spandow ve arkadaşlarının 1990 yılında kobaylarda yaptığı çalışmada hidrokortizonun anti inflamatuvar özelliklerine rağmen, orta kulak mukozasında inflamatuvar değişikliklere yol açtığı ve yuvarlak pencere membranında kalınlaşmaya sebep olduğu gösterilmiştir. Aynı ekip hidrokortizonu “Escherichia coli” lipopolisakkaridi ile karşılaştırmış ve ilaç tatbikinden yirmi bir gün sonra bile inflamatuvar

değişikliklerin e.coli lipopolisakkaridinden fazla olduğu gösterilmiştir(50).Deksametazon ile hidrokortizon arasındaki bu farklı durum Chan ve arkadaşlarının 1994’de yaptığı çalışmada daha belirgin gösterilmiştir. Bu çalışmada çinçillaların orta kulağına histamin tatbiki ile mukozal inflamasyon modeli oluşturulmuş ve çeşitli ajanlarla baskılanması MR görüntüleme ile araştırılmıştır. Burada H1 reseptör antagonistleri ve deksametazon, histaminin pro-inflamatuar etkilerini başarılı bir şekilde baskılamışlardır(6). Deksametazonun anti inflamatuar etkisinin yanı sıra tan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sodyumun transepitelyal aktarımını arttırarak orta kulaktaki sıvı drenajına yardım ettiğini göstermiştir(4). Pawlovski ve arkadaşlarının %1 ve ve %2 poviden iyot ve %0,1 deksametazonu Sprauge-Dawley farelerine uygulamasında ise poviden iyot ve deksametazonun orta kulak mukozasına toksik etki yaratmadığı gösterilmiştir(51). Bu çalışmada orta kulak mukozası bizim kullandığımız skorklama sistemi ile derecelendirilmiştir. İntratimpanik metilprednisolon enjeksiyonunun ağrı yapma yan etkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir(33)(52)(53). Deksametazonda daha az görülen bu yan etkinin sebebi bilinmemektedir. Belhassen ve arkadaşlarının intratimpanik gentamisin ve metilprednisolon ile yaptığı ağrı değerlendirme çalışmasında lokal anestezi uygulamasının ağrı algısında değişiklik yapmadığı gösterilmiştir (54).Biz de çalışmamızda hayvanlarda enjeksiyon sonrası ağrıya ikincil gelişebilecek huzursuzluk ve hareketlilik hali gözlemedik. Çalışmamız metilprednisolonun, hidrokortizonun aksine orta kulak mukozasında ağrı ile ilişkili olabilecek proinflamatuvar etkisinin olmadığını desteklemektedir.

İnatimpanik uygulanan ilaçları kulak zarına olan etkileri incelendiğinde çalışmamızda tedavi gören grup ile görmeyen grup arasında herhangi bir fark saptanmamıştır. Literatürde intratimpanik steroidlerin kalıcı zar perforasyon riski olduğu bilinmektedir(44)(52). Shapira ve

arkadaşlarının vaka çalışmasında daha önceden kemoterapi almış iki hasta sunulmuştur. Bu hastalara sensörinöral işitme kaybı nedeniyle deksametazon ve metilprednisolon verilmiştir. Uygulama sonrasında her iki hastada total zar perforasyonu gelişmiştir. Fakat bu durum immün sistemi sağlam olan hastalarda, özellikle zara enjeksiyon yöntemi ile çok nadir gelişmektedir (55).

Deksametazon ve serum fizyolojik alan sıçanlarda tedavi süresince tüy dökülmesi gözlenmiştir. Bu durumun her iki kulağa enjeksiyon yapılan hayvanlarda gelişmesi, işlem stresinden olabileceğini düşündürmüştür. Bunu gözlemimizi destekleyecek şekilde tüy dökülmesi 30. Gün hayvanlarında düzelmiş ve tek enjeksiyon yapılan grup II'de hiç görülmemiştir.

Intratimpanik steroid tedavilerinin ne zaman hangi aralıklarla, hangi dozlarda ve hangi hastalıklarda uygulanacağı ile ilgili yerleşmiş bir fikir yoktur (36). "American Academy of otolaryngology head and neck surgery" (AAO-HNSF) 2012 yılında yayınladığı yönergede belirtildiği gibi koklea içinde olabilecek en yüksek steroid konsantrasyonu, tedavi açısından en iyi sonucu verecektir (33)(56). İntratimpanik ilaç tedavilerinde karşılaşılan zorluklardan biri ilaç uygulandıktan sonra çok az bir kısmının orta kulakta kalmasıdır. Geri kalan ilacın östaki tüpü aracılığı ile drene olduğu düşünülmektedir. Bu durum intratimpanik yolla verilen ilaçların koklea içindeki konsantrasyonlarını çok değişken yapmaktadır(57). Bu yüzden kliniğimizde ani işitme kaybı tedavisinde sistemik tedaviye cevap vermeyen olgularda, hastanın saf ses ortalamalarına göre intratimpanik 8 mg/dl deksametazon'u 10 gün boyunca kullanmaktayız. Kullandığımız intratimpanik deksametazon tedavi protokolünü, metilprednisol ile karşılaştırmak amacıyla her kulağa eşit zaman aralıklarında uyguladık.

Intratimpanik deksametazonun etkinliği hakkında birçok çalışma mevcuttur(3)(58) (56,59–64). Silverstein çeşitli orta kulak hastalıklarında, geriye dönük olarak intratimpanik dexametazon ve metilprednisolonun etkilerini araştırmış ve “Meniere” hastalığında etkili bulunmuştur. Farklı tedavi rejimlerini bir arada incelediği çalışmasında 8 ani işitme kaybı hastasının 7 sinde saf ses ortalamasında değişiklik olmamış sadece 3 tanesinde tinnitus Őikyetinde gerileme saptamıştır (3). Chandrasekar ve arkadaşlarının yaptığı hayvan çalışmasında intratimpanik deksametazonun emilimi kolaylaştırıcı ajanlarla kobay perilenfinde dağılması incelenmiş ve intravenöz deksametazona göre orta kulak sıvılarında daha çok kaldığını saptanmıştır. Perilenfteki tepe konstanstrasyonuna 1 saatte ulaştığını ve histaminin deksametazonun emilimini arttırıcı etkisi olduğunu göstermişlerdir(58). Hayvan çalışmasının ardından yaptığı 11 hastalık retrospektif vaka araştırmasında, 8 kulakta işitmenin ortalama 9 db arttığını saptamış ve hastalık başlangıcı ile enjeksiyon başlangıcı arasındaki farkın tedaviye cevabı azalttığını belirtmiştir(56).Kliniğimizde intratimpanik deksametazon (4mg/dl, gün aşırı toplam 5 doz) tedavisi tinnitus hastalarında dış silyalı hücrelerinin fonksiyonlarını incelemek üzere uygulanmıştır. Dış silyalı hücrelerin fonksiyonları “transient evoked otoacoustic emission [TEOAE] ile incelenmiş ve uygulama aından güvenli bulunmuştur(65). Battista ağır işitme kaybı olgularında sistemik tedaviye ek olarak 4 doz intratimpanik deksametazon uygulamış fakat anlamlı bir iyileşme bulamamıştır(63). Kakehanın ani işitme kaybı geçiren diyabetik hastalarda yaptığı çalışmada, sistemik tedavi ile kıyaslandığında etki farkı olmadığını göstermiştir. Bu çalışmada 4 mg/dl steroid timpanostomi tüpünden veya miringotomi içerisinden 8 gün boyunca verilmiştir.Sistemik olarak toplam 40 mg olacak Şekilde günde 8 mg/dl deksametazon oral olarak verilmiştir. Bu çalışmada hasta sayısının azlığı ve verilen steroid dozlarının düşüklüğü sonuçların benzer çıkmasına yol

açmıştır (59). Haynes ve arkadaşları sistemik tedaviye cevap vermeyen hastalarda yaptığı çalışmada 24 mg/dl intratimpanik deksametazonun %26 hastada 20 dB iyileşme sağladığını ve bu iyileşmenin erken tedavi ile arttığını belirtmiştir(60). Ahn ve arkadaşları ilk sistemik tedavi ile birlikte intratimpanik deksametazonu (48 mg deksametazon 1. 3. ve 5. günler) eklemeyi önermiş, fakat 250 Hz dışında ek bir katkı sağlamadığı sonucuna varmışlardır (61). Battaglia ve arkadaşlarının 51 hasta ile yaptıkları çok merkezli çift kör randomize kontrollü çalışma mevcuttur. Bu çalışmada hastalar sadece intratimpanik (10 mg deksametazon 3 hafta boyunca haftada bir) , sadece yüksek doz steroid (60mg/gün prednisolone oral 7 gün boyunca, 7 gün içinde doz azaltımı), ve iki tedavinin kombine edilmesi gruplarına ayrılmıştır. Kombine grup, konuşma diskriminasyonunda diğer gruplara göre anlamlı olarak gelişme göstermiştir(62). Bu çalışma hasta sayısının azlığı ile eleştirilmiş olsa da 2014 yılında yayınlanan takip çalışmasında benzer sonuçlar ile karşılaşılmıştır(66,67).Bu çalışmaya rağmen park ve arkadaşlarının yaptığı 88 hastalık çalışmada İntratimpanik deksametazon sistemik tedavi ile birlikte ve kurtarma tedavisi olarak verilmiştir. Aralarında işitmenin düzelmesinde fark bulunmamıştır(64).

1999 yılında Parnes ve arkadaşları kobaylarda oral, intravenöz, ve intratimpanik 3 steroidin(deksametazon, metilprednisolon, hidrokortizon) orta kulak sıvılarında farmakokinetik etkileri incelenmiştir. Bu çalışma sonucunda intratimpanik yolla kokleada diğer yollara göre çok daha yüksek konsantrasyonlara ulaşılabilirken, metilprednisolonun intra koklear konsantrasyonunun diğer steroidlere göre yüksek konsantrasyonda bulunduğunu saptamıştır. Metilprednisolonun yarılanma ömrü deksametazondan düşük olsa bile orta kulakta ki klirensi deksametazona göre daha azdır (38).Bu durum metilprednisolonun intra timpanik kullanımını büyük ölçüde arttırmıştır. Metilprednisolon

son 10 yılda intratimpanik tedavilerde deksamethazondan sonra en çok kullanılan preparatlardan biri olmuştur. Özellikle 2011 yılında JAMA'da (Journal of American Medical Association) yayınlanan çok merkezli çalışmada tedavi olarak oral ve intratimpanik steroidler 250 ani işitme kayıplı hastada karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada intratimpanik steroidlerin oral steroidlere göre güçsüz olmadığı gösterilmiştir(2). Bu çalışmada deksamethazon yerine 40 mg/dl metilprednisolon tercih edilmiştir. Kliniğimizin de katıldığı çok merkezli çalışmada metilprednisolon, sistemik steroid tedavisinin başarısız olduğu 19 hastaya 5 doz 62,5 mg/dl olarak uygulanmıştır. Bu hastalar sistemik tedavi sonrası enjeksiyon almayan hastalar ile kıyaslanmış ve 3. Ayın sonunda saf ses ortalamalarında 10 dB'den yüksek bir düzelme saptanmıştır(68). Labatut ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı çalışmada 33 hastaya ilk tedavi olarak metilprednisolon(40 mg/dl toplam 4 doz) olarak verilmiş ve saf ses ortalamalarında 34 dB'lik bir iyileşme gözlenmiştir(52).

Birbiriyle farklı sonuçlar veren çalışmalar olsa da ani işitme kaybında sistemik tedaviye ek olarak veya tek başına intratimpanik steroid tedavisinin sıklığı gün geçtikçe artmaktadır. İlerde geliştirilecek yeni ilaçlar, jel ve nanopartikül sistemlerinin orta kulaktaki etkilerini bilmemiz için yaptığımız çalışmanın yol gösterici olacağını umuyoruz. Özellikle jellerin orta kulakta çok daha uzun süre ilaçla birlikte kalacağı düşünülürse orta kulaktaki yapısal değişiklikler bu ilaçların kullanımında çok daha önemli yer alacaktır.

6.SONUÇLAR

1. İntratimpanik olarak sık dozlar ile verilen metilprednisolon ve deksametazonun orta kulak mukozasına ve proinflamatuvar etkisi görülmemiştir.
2. Metilprednisolonun insanlarda ağrı yaptığı bilirse de intratimpanik olarak sıçanlarda ağrı bulguları bulunmamıştır.
3. Tekrarlayan intratimpanik enjeksiyonlar orta kulakta inflamasyon veya enfeksiyona yol açmamaktadır.
4. Verilmeye başlamalarından 20 gün sonra intratimpanik steroidler orta kulak mukozasında görünür değişikliğe yol açmamışlardır.
5. Deneyimiz sonucunda intratimpanik steroid tedavisi orta kulak mukozasında gerek kısa gerek uzun dönemde herhangi bir değişikliğe yol açmamıştır. Hayvan sayısının kısıtlılığı nedeniyle daha çok denegin kullanıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.
6. Gelecekte intratimpanik tedavilerin kullanım sıklığı artacak, yeni geliştirilen preparatlar rutin kullanıma girmeye başlayacaktır. Bu durum da preparatların orta kulak mukozasında verdiğimiz ajanlardan çok daha uzun süre kalacağı unutulmamalıdır. Bu durumda bu preparatların orta kulak mukozası ve kulak zarına olabilecek potansiyel zararları için gelecekte daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

7.REFERANSLAR

1. A. De Kleyn. Sudden complete or partial loss of function of the octavus-system in apparently normal persons. *Acta Otolaryngol.* 1944;(32):407–29.
2. Rauch SD, Halpin CF, Antonelli PJ, Carey JP, Gantz BJ, Goebel JA, et al. CLINICIAN ' S CORNER Oral vs Intratympanic Corticosteroid Therapy for Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. 2013;305(20):2071–9.
3. 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(8).
4. Tan CT, Escoubet B, Van den Abbeele T, Friedlander G, Tran Ba Huy P, Herman P. Modulation of middle ear epithelial function by steroids: clinical relevance. *Acta Otolaryngol.* 1997;117(2):284–8.
5. Nordang L, Linder B, Anniko M. Morphologic changes in round window membrane after topical hydrocortisone and dexamethasone treatment. *Otol Neurotol.* 2003;24(2):339–43.
6. Chan KH, Swartz JD, Tan L. Middle ear mucosal inflammation: an in vivo model. *Laryngoscope* [Internet]. 1994 Aug;104(8 Pt 1):970–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8052083>
7. Parker FL, James GW. The effect of various topical antibiotic and antibacterial agents on the middle and inner ear of the guinea-pig. *J Pharm Pharmacol.* 1978;30(4):236–9.
8. Bailey B. *Head & Neck Surgery—Otolaryngology.* 4th editio. Philadelphia, Pa, USA: Lippincott, Williams & Wilkins;
9. Snow JBJ, Ballenger JJ. *Ballenger's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery.* BC Decker Inc; 2003.
10. Flint PW. *Cummings Otolaryngology - Head and Neck Surgery.* 5th editio. Paul W. Flint, editor. 2010.
11. Lalwani A. *CURRENT Diagnosis and Treatment in Otolaryngology--Head and Neck Surgery.* McGraw-Hill Medica; 2007.
12. Benninger MS. *Scott-Brown's Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery 7Ed* [Internet]. Gleeson M, Browning GG, Burton MJ CR, editor. *Scott-Brown's Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery 7Ed.* Hodder Arnold; 2008. Available from: <http://www.crcnetbase.com/doi/book/10.1201/b15118>
13. Antonio J, Oliveira A De. Understanding the anatomy of ears from guinea pigs and rats and its use in basic otologic research. 2009;75(September 2007):43–9.

14. Lysakowski A, McCrea R TR. Anatomy of vestibular end organs and neural pathways. In: Cummings C, Fredrickson J, Harker L, Krause C, Richardson M, Schuller D, eds Otolaryngology Head and Neck Surgery 3rd ed Philadelphia: Mosby; : 1998. p. 2561–83.
15. A. Akyıldız. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1998.
16. Simmons FB. Sudden idiopathic sensori-neural hearing loss: some observations. *Laryngoscope*. 1973;83(8):1221–7.
17. Huy PTB, Sauvaget E. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss is not an otologic emergency. *Otol Neurotol*. 2005;26(5):896–902.
18. Mattox DE, Simmons FB. Natural history of sudden sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* [Internet]. 1977;86(4 Pt 1):463–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/889223>
19. Byl FM. Sudden hearing loss: eight years' experience and suggested prognostic table. *Laryngoscope*. 1984;94(5 Pt 1):647–61.
20. Chau, J. K., Lin, J. R., Atashband, S., Irvine, R. A. & Westerberg BD. Systematic review of the evidence for the etiology of adult sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope*,. 2010;120:1011–21.
21. Saunders, W. H., & Lippy WH. Sudden deafness and Bell's palsy: A common cause. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1959;68:830–7.
22. Fisch, U., Nagahara, K., & Pollak A. Sudden hearing loss: Circulatory. *Am J Otol*. 1984;5:488–91.
23. Gussen R. Sudden deafness of vascular origin: a human temporal bone study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1976;85(1 Pt 1):94–100.
24. Morgenstein, K. M., & Manace ED. Temporal bone histopathology in sickle cell disease. *Laryngoscope*,. 1969;79:2172–80.
25. Ruben, R. J., Distenfeld, A., Berg, P., & Carr R. Sudden sequential deafness as the presenting symptom of macroglobulinemia. *J Am Med Assoc*. 1969;209:1364– 1365.
26. Ballesteros F, Alobid I, Tassies D, Reverter JC, Scharf RE, Guilemany JM, et al. Is there an overlap between sudden neurosensorial hearing loss and cardiovascular risk factors? *Audiol Neurotol*. 2009;14(3):139–45.
27. Schweinfurth JM, Cacace AT. Cochlear ischemia induced by circulating iron particles under magnetic control: an animal model for sudden hearing loss. *Am J Otol*. 2000;21(5):636–40.

28. Capaccio P, Ottaviani F, Cuccarini V, Bottero A, Schindler A, Cesana BM, et al. Genetic and acquired prothrombotic risk factors and sudden hearing loss. *Laryngoscope*. 2007;117(3):547–51.
29. Schuknecht HF, Donovan ED. The pathology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Archives of oto-rhino-laryngology*. 1986. p. 1–15.
30. V. G. Sudden deafness and round window rupture. *Laryngoscope*. 1971;81(9):1462–74.
31. Kuhn M, Heman-Ackah SE, Shaikh J a, Roehm PC. Sudden sensorineural hearing loss: a review of diagnosis, treatment, and prognosis. *Trends Amplif [Internet]*. 2011 Sep [cited 2014 Sep 29];15(3):91–105. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21606048>
32. Nosrati-Zarenou R, Arlinger S, Hultcrantz E. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: results drawn from the Swedish national database. *Acta Otolaryngol*. 2007;127(11):1168–75.
33. Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Archer SM, Rosenfeld RM, Schwartz SR, Barrs DM, et al. Clinical practice guideline: sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg [Internet]*. 2012 Mar [cited 2013 Aug 8];146(3 Suppl):S1–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22383545>
34. Brunton L. Goodman & Gilman 's The Pharmacological Basis of Therapeutics. In: Bruce C, Knollmann B, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 2010.
35. Manuscript A, Disorders B. *NIH Public Access*. 2014;295(11):1928–43.
36. Doyle KJ, Bauch C, Battista R, Beatty C, Hughes GB, Mason J, et al. Intratympanic steroid treatment: a review. *Otol Neurotol [Internet]*. 2004 Nov;25(6):1034–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15547441>
37. Salt AN, Plontke SKR. Local inner-ear drug delivery and pharmacokinetics. *Drug Discov Today [Internet]*. 2005 Oct 1;10(19):1299–306. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1779502&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
38. Parnes LS, Sun AH, Freeman DJ. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application. [Internet]. *The Laryngoscope*. 1999. p. 1–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10399889>
39. Chen Z, Duan M, Lee H, Ruan R, Ulfendahl M. Pharmacokinetics of caroverine in the inner ear and its effects on cochlear function after systemic and local administrations in guinea pigs. *Audiol Neuro-Otology*. 2003;8(1):49–56.

40. Tran Ba Huy P, Bernard P, Schacht J. Kinetics of gentamicin uptake and release in the rat. Comparison of inner ear tissues and fluids with other organs. *J Clin Invest*. 1986;77(5):1492–500.
41. Hibi T, Suzuki T, Nakashima T. Perilymphatic concentration of gentamicin administered intratympanically in guinea pigs. *Acta Otolaryngol*. 2001;121(3):336–41.
42. Goycoolea M V. Clinical aspects of round window membrane permeability under normal and pathological conditions. *Acta Otolaryngol* [Internet]. 2001;121(4):437–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11508501>
43. Mnejja M, Hammami B, Chakroun A. Intratympanic Corticosteroid for Neurosensorial Hearing Loss Treatment. 1971;(4).
44. Kopke RD, Hoffer ME, Wester D, O’Leary MJ, Jackson RL. Targeted Topical Steroid Therapy in Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Otol Neurotol* [Internet]. 2001 Jul;22(4):475–9. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00129492-200107000-00011>
45. Barriat S, Van Wijck F, Staecker H, Lefebvre PP. Intratympanic steroid therapy using the silverstein microwick™ for refractory sudden sensorineural hearing loss increases speech intelligibility. *Audiol Neurotol*. 2012;17(2):105–11.
46. Selivanova O a, Gouveris H, Victor A, Amedee RG, Mann W. Intratympanic Dexamethasone and Hyaluronic Acid in Patients with Low-Frequency and M??ni??re??s-Associated Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Otol Neurotol* [Internet]. 2005 Sep;26(5):890–5. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00129492-200509000-00013>
47. Endo T, Nakagawa T, Kita T, Iguchi F, Kim T-S, Tamura T, et al. Novel strategy for treatment of inner ears using a biodegradable gel. *Laryngoscope* [Internet]. 2005 Nov [cited 2014 Oct 9];115(11):2016–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16319616>
48. Ge X, Jackson RL, Liu J, Harper E a, Hoffer ME, Wassel R a, et al. Distribution of PLGA nanoparticles in chinchilla cochleae. *Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2007 Oct [cited 2014 Oct 9];137(4):619–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17903580>
49. Pawlowski KS, Si E, Wright CG, Koulich E, Hosseini K, Roland PS. Ototoxicity of topical azithromycin solutions in the guinea pig. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2010 May;136(5):481–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20479380>
50. Spandow O, Hellstrom S, Anniko M. Structural Changes in the Round Window Membrane Following Exposure to Escherichia. 1990;(September):995–1000.

51. Pawlowski K, Koulich E, Wright CG, Roland P. Ototoxic applications of povidone iodine/dexamethasone in the rat. *Otol Neurotol* [Internet]. 2013 Jan;34(1):167–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23202157>
52. Labatut T, Daza MJ, Alonso A. Intratympanic steroids as primary initial treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss : The Hospital Universitario Ramón y Cajal experience and review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol* [Internet]. 2012 Dec 20 [cited 2013 Mar 26];(Iv). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23254396>
53. Herraiz C, Miguel Aparicio J, Plaza G. Intratympanic drug delivery for the treatment of inner ear diseases. *Acta Otorrinolaringol (English Ed)* [Internet]. Elsevier; 2010 Jan [cited 2013 Mar 26];61(3):225–32. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2173573510700399>
54. Belhassen S, Saliba I. Pain assessment of the intratympanic injections: a prospective comparative study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* [Internet]. 2012 Dec [cited 2014 Oct 8];269(12):2467–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22203120>
55. Shapira Y, Telischi FF. Tympanic membrane breakdown after intratympanic injection of steroids in irradiated ears. *Otol Neurotol* [Internet]. 2007 Jun;28(4):499–500. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17529852>
56. Chandrasekhar SS. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss: clinical and laboratory evaluation. *Otol Neurotol* [Internet]. 2001;22(1):18–23. Available from: <papers://1bc9fd94-c99b-4467-b802-6ad16c92f3e4/Paper/p4029>
57. Liu H, Hao J, Li KS. Current strategies for drug delivery to the inner ear. *Acta Pharm Sin B* [Internet]. Elsevier; 2013;3(2):86–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apsb.2013.02.003>
58. Chandrasekhar SS, Rubinstein RY, Kwartler J a., Gatz M, Connelly PE, Huang E, et al. Dexamethasone pharmacokinetics in the inner ear: Comparison of route of administration and use of facilitating agents. *Otolaryngol -- Head Neck Surg* [Internet]. 2000 Apr 1 [cited 2014 Oct 8];122(4):521–8. Available from: <http://oto.sagepub.com/lookup/doi/10.1067/mhn.2000.102578>
59. Kakehata S, Sasaki A, Oji K, Futai K, Ota S, Makinae K, et al. Comparison of intratympanic and intravenous dexamethasone treatment on sudden sensorineural hearing loss with diabetes. *Otol Neurotol*. 2006;27(5):604–8.
60. Haynes DS, O'Malley M, Cohen S, Watford K, Labadie RF. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss after failure of systemic therapy. *Laryngoscope*. 2007;117(1):3–15.
61. Ahn JH, Yoo MH, Yoon TH, Chung JW. Can intratympanic dexamethasone added to systemic steroids improve hearing outcome in patients with sudden deafness? *Laryngoscope*. 2008;118(2):279–82.

62. 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(4):453–60.
63. Battista R a. Intratympanic dexamethasone for profound idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2005 Jun [cited 2014 Oct 8];132(6):902–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15944562>
64. Park MK, Lee CK, Park KH, Lee JD, Lee CG, Lee BD. Simultaneous versus subsequent intratympanic dexamethasone for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2011 Dec [cited 2014 Oct 8];145(6):1016–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21817157>
65. Yilmaz I, Yilmazer C, Erkan AN, Aslan SG, Ozluoglu LN. Intratympanic dexamethasone injection effects on transient-evoked otoacoustic emission. *Am J Otolaryngol* [Internet]. 2005 Mar [cited 2013 Mar 26];26(2):113–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196070904001759>
66. Loss H. Letters to the Editor. 2009;(1):254–6.
67. Battaglia A, Lualhati A, Lin H, Burchette R, Cueva R. A prospective, multi-centered study of the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss with combination therapy versus high-dose prednisone alone: a 139 patient follow-up. *Otol Neurotol* [Internet]. 2014 Jul;35(6):1091–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24892363>
68. Kiliç R, Safak MA, Oğuz H, Kargin S, Demirci M, Samim E, et al. Intratympanic methylprednisolone for sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* [Internet]. 2007 Apr;28(3):312–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17414035>