

TİNNİTUS TEDAVİSİNDE İNTRATİMPANİK DEKSAMETAZON UYGULAMASININ ETKİNLİĞİ

INTRATYMPANICALLY DEXAMETHASONE INJECTION APPLICATION EFFECTS AS A TREATMENT OF TINNITUS

Hayriye KARABULUT¹, Baran ACAR¹, Mehmet Ali BABADEMEZ¹, Selçuk TUNCAY¹, Rıza Murat KARAŞEN¹

¹Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, KBB Kliniği, Ankara, Türkiye.

Abstract

Many therapies and drugs have been used in the treatment of tinnitus which was effected the majority of population as a acoustic hallucination. The aim of this study is to test the effectiveness of intratympanic dexamethasone injections as a treatment for cochlear tinnitus. 18 patients who had unilaterally, cochlear tinnitus for less than 3 months time period were included this study. All of the patient's audiologic tests, visual analog scale and tinnitus handicapped index questionnaire were done before and 1 week after the treatment. Under the local anesthesia, dexamethasone 4mg/mL 0.5mL was injected intratympanically every other day. This application was done totally 3 times for every patients. This study was showed that intratympanic dexamethasone treatment is an effective method for cochlear tinnitus and results were statistically significant ($p<0.05$). There was no adverse effect on vestibulocochlear functions. (Anatol J Clin Investig 2009;3(3):154-158).

Özet

Tinnitus toplumda pek çok insanın rahatsız olduğu işitsel bir halüsinasyon olup tedavide birçok yöntem denenmiştir. Bu çalışma tinnitus tedavisinde intratimpanik deksametazon enjeksiyonunun etkisini değerlendirmek amacıyla planlandı. Tek taraflı, 3 aydan daha kısa süredir tinnitusu olan 18 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm hastalara detaylı anamnez, genel KBB muayenesi yapıldıktan sonra tedavi öncesi odyometrik inceleme yapıldı. Çınlama engellilik anketi dolduran hastalar visual analog skala ile şikayetlerinin şiddetini belirlediler. Tüm bu değerlendirmeler tedavi tamamlandıktan 1 hafta sonra da yapıldı. Lokal anestezi altında 0.5 mL deksametazon 4 mg/mL intratimpanik enjeksiyon yapıldı. Bu tedavi toplam 3 defa olmak üzere gün aşırı uygulandı. İntratimpanik deksametazon enjeksiyonu tedavisinin tinnitus şiddeti üzerine etkinliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Odyogram eğrilerinde anlamlı fark olmazken VAS değerlerinde anlamlı azalma tespit edildi. Tedavinin vestibulokoklear fonksiyonlar üzerine herhangi bir yan etkisi saptanmadı. (Anatol J Clin Investig 2009;3(3):154-158).

Subjektif idyopatik tinnitus sadece hasta tarafından duyulabilen bir gürültüyü tarifler. Ağır tinnitus rahatsızlık derecesi ve yoğunluğu hastanın günlük yaşantısını etkileyen bir semptomu tarifler. Subjektif idyopatik tinnitus koklear veya santral sinir sistemi kaynaklı olabilir. Birçok tedavi ve ilaç subjektif tinnitus tedavisinde kullanılmıştır, örnek olarak diyet modifikasyonu, eğitim, antidepresanlar, anksiyolitikler ve bitkisel ilaçlar gibi birçok tedavi denemiştir [1,2,3]. Ancak bu yöntem ve ilaçlarla tedavi edilen hastaların büyük çoğunluğunda anlamlı bir düzelme görülmemiştir [4]. Diğer bir tedavi yöntemi olan intratimpanik ilaç uygulamaları tinnitus tedavisinde 1990'lardan beri çeşitli şekillerde uygulanmaktadır.

İnatrimpanik tedavide kullanılan en önemli ilaçlar aminoglikozidler ve steroidlerdir. İntratimpanik deksametazon tedavisi gentamisin ve lidokain gibi diğer ilaçlarla karşılaştırıldığında daha güvenli kabul edilmektedir [5,6]. İntratimpanik tedavide uygulanan ilacın etkisi yuvarlak

pencereden, oval pencere çevresindeki anuler ligamentten, kapiller damar ve iç kulak lenfatiklerinden geçerek gösterir. Ancak intratimpanik tedavinin etkinliği henüz kesin kanıtlanmamıştır [1,7,8]. Araujo ve ark, şiddetli tinnitus tedavisinde intratimpanik deksametazon enjeksiyonunu salin enjeksiyonu ile karşılaştırdıklarında, etkinlik açısından iki tedavi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır [8]. Shea ve Ge, her iki solusyonun da benzer plasebo etkisine sahip olduğunu bildirmişlerdir. Bu prospektif çalışmanın amacı koklear kökenli subjektif tinnitusun tedavisinde intratimpanik deksametazon uygulamasının etkisini odyolojik, VAS ve TEA testleriyle değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Nisan 2009–Temmuz 2009 tarihleri arasında tek taraflı, 3 aydan daha kısa süredir devam eden tinnitus şikayeti ile başvuran hastalar değerlendirildi. Yaşları 19 ile 77 arasında değişen (ortalama yaş 51.5) 18 hasta çalışmaya

dahil edildi. Tinnitusun koklear orijinli olduğunu kesinleştirmek için ilk başvurularında semptomların detaylı anamnezi alındı. Tinnitus ve işitme kaybı semptomları ile ilişkili otojik hastalıkların varlığını tanımlamak için otomikroskopik muayene ve odyolojik testler yapıldı. Retrokoklear hastalık şüphesi olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm hastalara detaylı anamnez, genel KBB muayenesi ve otoskopik muayeneleri yapıldıktan sonra tedavi öncesi odyometrik inceleme yapıldı. Odyolojik inceleme hava yolu için 250,500,1000,2000,4000 ve 8000 Hz'de, kemik yolu için 500, 1000, 2000,4000 Hz'de sessiz kabinde Madsen- Orbiter 922-2 cihazı ile yapıldı. Saf ses ortalamaları, hava yolu ve kemik yolu iletimleri, konuşmayı ayırt etme skorları, konuşmayı alma eşikleri değerlendirildi. Timpanometri ve akustik refleks ölçümleri GSI Tymptar Version 2 Middle Analyzer (Grason-Stadler) kullanılarak yapıldı. Her uygulamadan önce odyometrik incelemeler tekrar edildi.

Hastaların tinnitus şikayetlerinin şiddetinin ve yoğunluğunun değerlendirilmesi için subjektif testler olan Tinnitus Engellilik Anketi (TEA) ve Vizüel Analog Skala (VAS) kullanıldı. Tinnitus Engellilik Anketi 25 sorudan oluşan kendini değerlendirme anketi olup, tinnitusun günlük hayata olan etkisinin belirlenmesine yardımcı olmaktadır. Her bir soruda "evet", "bazen" ve "hayır" olmak üzere cevap seçeneği olup, cevapların puanlandırılması sırasıyla "4","2","0" puanları kullanılarak yapılmaktadır. Anketten alınabilecek en düşük puan 0, en yüksek puan da 100 olup her bir olgu için bir toplam skor (TEA), ayrıca fonksiyonel, emosyonel ve katastrofik alt ölçümler için ayrı ayrı skorlar (TEA-F, TEA-E, TEA-K) elde edilmiştir. Puanlar şöyle sınıflandırılmıştır: 0-16; Grade 1: Zayıf; Sadece sessiz ortamlarda duyulur. 18-36; Grade 2: Orta; Orta düzeydeki gürültü ile kolayca maskelenebilir ve aktivite ile kolayca unutulabilir. 38-56; Grade 3: İlimli; Arkadan gelen gürültüde fark edilmesine rağmen günlük aktiviteler hala yapılabilir. 58-76; Grade 4: Sıddetli; Hemen hemen her zaman duyulur, uykuyu böler ve günlük aktivitelere engel olabilir. 78-100; Grade 5: Felaket; Her zaman duyulur, uykuyu böler ve günlük aktivitelerde güçlük ortaya çıkar. VAS sorulardan oluşmaktadır. Bu sorular; hastaların tinnitusun şiddetini, sıklığını ve süresini nasıl algıladığını, tinnitustan ne derecede rahatsız olduğunu ortaya koymaktadır. VAS soruları sorulurken 0'dan 10'a kadar olan bir cetvel üzerinde olgunun her bir soruda sorulan subjektif algı düzeyini göstermesi esastır ve bu sorulardaki algı düzeyi 0'dan 10'a doğru artmaktadır (1 çok düşük, 10 dayanılmaz şiddette). Tüm bu değerlendirmeler tedaviden

önce ve tedavi tamamlandıktan 1 hafta sonra yapıldı.

Lokal anestezi altında yapılan bu uygulamada lokal anestezi olarak 2 mL %2.5 lidokain hidroklorid enjeksiyonu dış kulak yolunun kemik - kartilaj birleşim yerine 4 kadrana uygulandı. 5 dakika beklendikten sonra 26 numara spinal iğne kullanılarak 4mg/mL deksametazon 0.5 mL kulak zarından intratimpanik enjeksiyon yapıldı. Bu tedavi toplam 3 defa olmak üzere gün aşırı uygulandı.

İstatistik analiz SPSS 15.0 kullanılarak yapıldı. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası odyolojik parametreleri, TEA ve VAS değerleri ki-kare analizi, Wilcoxon testi ve Man Whitney – U testleri ile değerlendirildi. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Yaşları 19 ile 77 arasında değişen 18 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalamaları 51.5±15,9 olup 10'u (%55.6) bayan, 8'i (%44.4) erkek idi. Dokuz hastada (%50) sağ kulak, 9 hastada (%50) sol kulağa intratimpanik tedavi uygulandı. Tedavi öncesi ve sonrası VAS ve TEA(TEA, TEA-E,TEA-F,TEA-K) değerleri Grafik 1'de gösterilmiştir. TEA grade değişiklikleri de Grafik 2'de gösterilmiştir. Tedavi sonrasında TEA ve VAS değerleri ile TEA grade değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme gözlenmiştir. (p<0,05).

Tedavi öncesi ve sonrası odyolojik değişiklikler Tablo 1 ve Grafik 3'de gösterilmiştir. İntratimpanik enjeksiyon yapılan tarafta istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmazken; enjeksiyon yapılmayan tarafta tedavi sonrası 250 Hz ve 8000 Hz'de istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme görülmüştür. (p<0,05)

Tartışma

Tinnitus en çok bilinen otojik hastalıklardan biridir ve çeşitli somatik, psikolojik nedenlerle ortaya çıkabilir ve hastanın günlük yaşamına engel olabilir. Tinnitus işitsel sistemdeki nöronlarda spontan aktivitenin artması sonucu ortaya çıkan bir rahatsızlık olarak düşünülmektedir [9]. Mevcut tedavi yöntemleri, işitme cihazlarını, maskeleyen tekniklerini, eğitim ve oral yolla alınan ilaçları içermektedir. Ancak bu tedavilerin hiç birisi tüm hastalarda gerçekten etkili değildir. Bu yüzden tinnitus için çeşitli ajanlarla yapılan intratimpanik tedavi son yıllarda önemli bir uygulama olmuştur. Bu tedavi, ani işitme kaybında, Meniere hastalığında, idyopatik tinnitusta ve tinnitusta ilişkili hastalıklarda kullanılabilir [1,7,8,9,10]. Parnes ve ark ile Chandrasekhar ve ark, kortikosteroidlerin

intratimpanik enjeksiyonu ile kan-labirentin bariyerini geçebileceklerini ve perilemf ve endolenfte, sistemik uygulanmalarına göre daha yüksek konsantrasyonlara ulaşabileceklerini bildirmişlerdir [11,6].

Intratimpanik uygulanan steroidler etkilerini yuvarlak pencere membranını geçerek gösterirler. En sık kullanılan steroid hemen her zaman deksametazondur. Bizim çalışmamızda en potent, en uzun etkili, koklear fonksiyonları bozmayan ve en az sodyum retansiyonuna yol açan kortikosteroidlerden deksametazon kullanılmıştır [12,13]. Steroid kullanımındaki amaç immün aracılı/otoimmün disfonksiyonla sonuçlanan inflamasyonu azaltmak veya iç kulak nöroepitelyumuna direk etki etmektir [5].

Sakata ve ark koklear tinnituslu hastaların orta kulaklarına deksametazon solusyonu infüze etmişlerdir [14]. Ayrıca koklear tinnitus olduğu tahmin edilen 1214 hastayı (1466 kulak) intratimpanik deksametazon enjeksiyonları ile tedavi etmişlerdir [15]. Sakata ve ark kulakların %77'sinde intratimpanik deksametazon tedavisinden hemen sonra, %68'inde ise 6 ay sonra da düzelme lehine bulgular bildirmişlerdir [14].

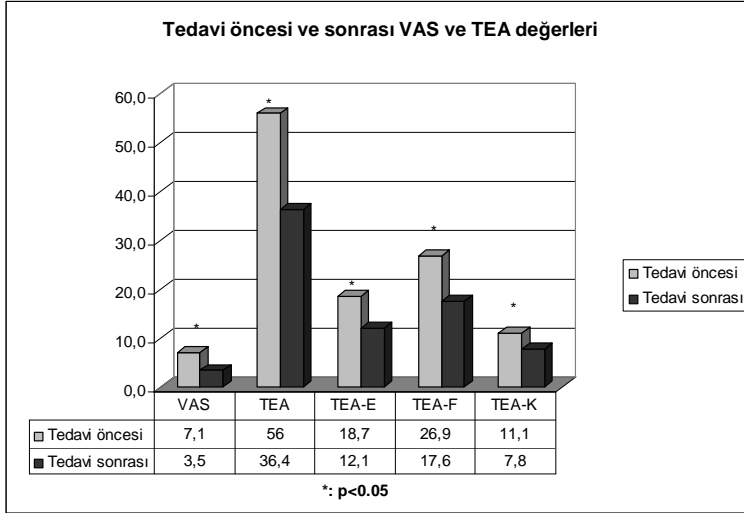
Shulman ve Goldstein tinnitus şikayeti olan 10 hastaya intratimpanik deksametazon enjeksiyonu uygulamışlardır [16]. Bu hastalar predominant olarak koklear tinnituslu hastalar arasından ve semptomları ağır olanlardan seçilmiştir. Tinnitus kontrolü 5 hastada en az 1 yıl sağlanırken 2 hastada birkaç saat sağlanabilmiştir. Üç hastada herhangi bir gelişme olmamıştır. Cesarani ve ark 54 tinnitus hastasında intratimpanik deksametazon enjeksiyonu sonuçlarını bildirmiştir [7]. Bu hastaların %34'ünde tinnitusta tam düzelme sağlanırken, %40'ında anlamlı düzelme sağlanmış ve %26'sında herhangi bir değişiklik olmamıştır. 6 haftalık takip sonucunda hastaların sadece %13.5'inde tam düzelme tespit edilmiştir. 1 yıllık takip sonunda sadece 2 hastanın semptomlarında tam düzelme sağlanmıştır. Bizim çalışmamızda 18 hastaya intratimpanik deksametazon uygulaması yapılmıştır ve son intratimpanik uygulamadan 1 hafta sonra erken sonuçlar VAS ve TEA ile değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda VAS 7.1'den 3.5'e, TEA 56'dan 36.4'e, TEA-E 18.7'den 12.1'e, TEA-F 26.9'dan 17.6'ya, TEA-K 11.1'den 7.8'e düşmüştür. Bu değişiklikler intratimpanik steroid uygulamasının subjektif

tinnitus üzerine olumlu etkisi olduğunu düşündürmektedir.

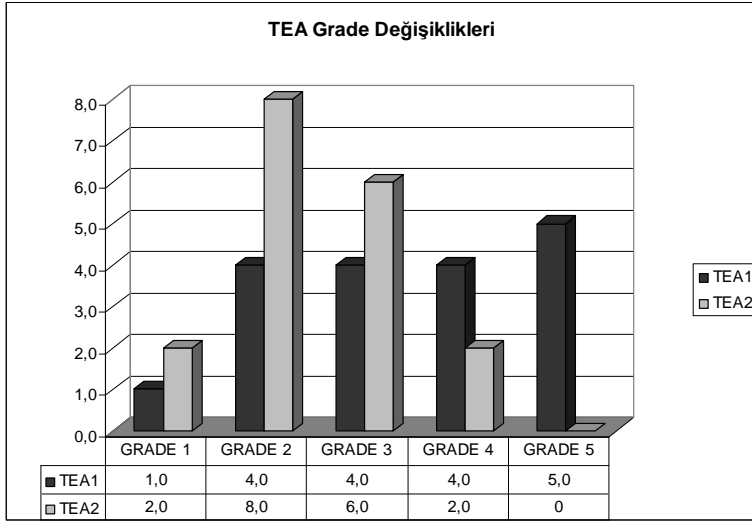
Intratimpanik tedavinin etkinliğini belirleyen en önemli faktörler tinnitusun süresi ve ilaç dozudur [17]. Perfüzyonun süresi ve sıklığı intratimpanik tedavinin etkinliğini belirleyen önemli faktörlerden biridir. Cesarani ve ark ile Shea ve Ge'nin çalışmasına göre intratimpanik steroid enjeksiyonunda en iyi sonuç özellikle tinnitusun başladığı ilk 3 ayda tedaviye başlanan hastalarda gözlenmektedir [7,17]. Tinnitus süresi uzadıkça tedavinin etkinliği azalmaktadır [8]. Araujo ve ark 4 hafta boyunca haftada 1 kez intratimpanik 4 mg/mL deksametazonu 0.5 mL uygulamışlardır ve uygulamanın sonuçlarını VAS ile değerlendirmişlerdir (8). Cesarani ve ark 4mg/mL deksametazonu intratimpanik olarak 3 ay süre ile günde 3 defa olmak üzere uygulamışlardır [7]. Cesarani ve ark çalışmasında hastaları VAS ile değerlendirmişler ve %68.5'inde anlamlı derecede düzelme görülmüştür. She W ve ark. subjektif tinnitus hastalarında metilprednizolon, deksametazon ve karbamazepin etkinliğini araştırdıkları bir çalışmada 6 aylık izlem sonunda 3 tedavi arasında fark bulamamışlar ve intratimpanik tedavilerin tinnitus tedavisinde etkili alternatif seçenek olabileceğini bildirmişlerdir [18]. Bizim çalışmamızda diğerlerine ilave olarak VAS ile birlikte TEA kullanılmış ve hastaların tedavisine ilk 3 ayda başlanmıştır. Literatürle uyumlu olarak tedaviye erken başlanmasının olumlu etkisi olduğu düşünülmüştür. Toplam 3 defa gün aşırı intratimpanik uygulama yapılarak sonuçları VAS ve TEA (TEA-E,TEA-F,TEA-K) ile değerlendirilmiştir. Tüm değerlerde anlamlı düzelme bulunmuştur.

Sonuç

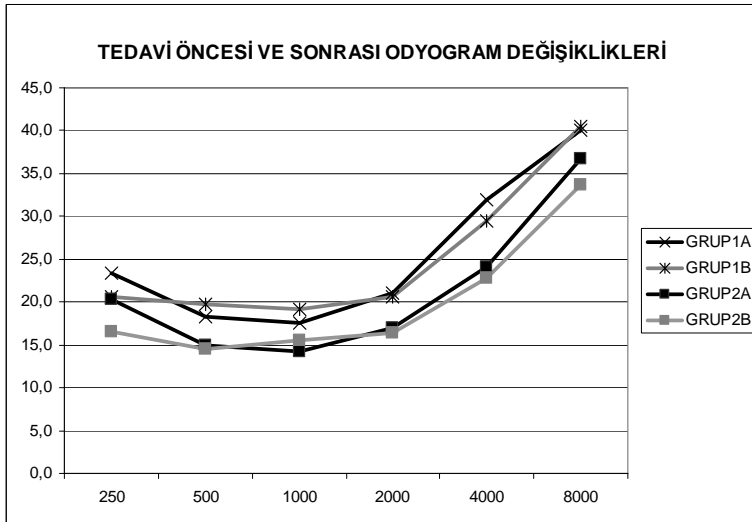
Intratimpanik deksametazon enjeksiyonu tedavisinin tinnitus şiddeti üzerine etkinliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). Tedavinin vestibulokoklear fonksiyonlar üzerine herhangi bir yan etkisi saptanmadı. Bu sonuçlar tedaviden 1 hafta sonra yapılan değerlendirmelerle ortaya çıkan erken sonuçlardır. Subjektif bir yakınma olan tinnitusun tedavi yöntemlerinde etkinlik ve yaşam kalitesi değerlendirilmesinde TEA'nın uygun bir ölçek olduğu düşünülmüştür. Tinnitus tedavisinde intratimpanik deksametazon uygulanmasının etkinliği ve güvenilirliği için plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.



Grafik 1. Tedavi öncesi ve sonrası VAS ve TEA değerleri.



Grafik 2. Tedavi öncesi ve sonrası TEA değişiklikleri. (TEA1: tedavi öncesi, TEA2: tedavi sonrası)



Grafik 3. Tedavi öncesi ve sonrası odyolojik değişiklikler. (Enjeksiyon yapılan kulaklar grup1, yapılmayan kulaklar grup2 olarak sınıflandırılmıştır. A tedavi öncesi, B tedavi sonrası belirtmektedir).

Tablo 1. Tedavi öncesi ve sonrası odyolojik değerlendirme sonuçları.

		TÖ	TÖ	TÖ	TÖ	TÖ	TÖ	TÖ	TS	TS	TS	TS	TS	TS	TS
		250	500	1000	2000	4000	8000	sds	250	500	1000	2000	4000	8000	sds
Grup1 (n:18)	Min	10,0	0,0	5,0	0,0	5,0	5,0	72,0	0,0	5,0	5,0	5,0	0,0	5,0	72,0
	Max	50,0	40,0	40,0	60,0	60,0	85,0	100,0	45,0	45,0	40,0	60,0	60,0	80,0	100,0
	Ort	23,3	18,3	17,5	21,1	31,9	40,0	89,1	20,5	19,7	19,1	20,5	29,4	40,5	88,0
	Sd	11,8	11,1	12,0	15,6	16,2	21,4	8,0	12,2	11,1	11,4	14,9	17,4	22,3	8,1
Gru 2 (n:18)	Min	10,0	5,0	5,0	0,0	0,0	5,0	68,0	5,0	5,0	5,0	0,0	0,0	0,0	68,0
	Max	35,0	30,0	35,0	40,0	60,0	90,0	100,0	35,0	30,0	35,0	45,0	60,0	90,0	100,0
	Ort	20,2	15,0	14,1	16,9	24,1	36,6	90,2	16,5	14,4	15,5	16,3	22,7	33,6	89,7
	Sd	8,3	7,6	9,2	12,6	15,9	23,8	9,2	8,4	8,5	9,6	12,9	17,1	22,4	9,7

Grup1: enjeksiyon yapılan kulak, Grup2: enjeksiyon yapılmayan kulak, TÖ: tedavi öncesi, TS: tedavi sonrası, sds: konuşmayı ayırtma skoru, Min: minimum, Max: maksimum, Ort: ortalama, Sd: standart deviasyon

Kaynaklar

1. Dodson KM, Sismanis: Intratympanic perfusion for the treatment of tinnitus. *Otolaryngol Clin N Am*, 2004; 37: 991–1000.
2. Smith PF, Darlington CL. Drug treatments for subjective tinnitus: serendipitous discovery versus rational drug design. *Curr Opin Investig Drugs*, 2005; 6: 712–16.
3. Hoffer ME, Gottshall K, Kopke RD et al. Transtympanic treatment of Tinnitus. *Otolaryngol Clin N Am*, 2003; 36: 353–58.
4. Meqwalu UC, Finnell JE, Piccirillo JF. The Effects of Melatonin on Tinnitus and Sleep. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006; 134: 210–13.
5. Blakley BW. Clinical forum: a review of intratympanic therapy. *Am J Otolaryngol* 1997;18:520 -6.
6. Chandrasekhar SS, Rubinstein RY, Kwartler JA, et al. Dexamethasone pharmacokinetics in the inner ear: comparison of route of administration and use of facilitating agents. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:521 - 8.
7. Cesarani A, Capobianco S, Soi D et al. Intratympanic dexamethasone treatment for control of subjective idiopathic tinnitus: our clinical experience. *Int Tinnitus J*, 2002; 8: 111–14.
8. Araujo MF, Oliveira CA, Bahmad Junior FM. Intratympanic dexamethasone injections as a treatment for severe, disabling tinnitus. Does It Work? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005; 31: 113–17.
9. Haynes DS, O'Malley M, Cohen S, Watford K. Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss after failure of systemic therapy. *Laryngoscope*, 2007; 117: 3–15.
10. Garduno-Anaya MA, Couthino De Toledo H, Hinojosa-Gonzalez R et al. Dexamethasone inner ear perfusion by intratympanic injection in unilateral Meniere's disease: a two-year prospective, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005; 133: 285–94.
11. Parnes LS, Sun AH, Freeman DJ. Corticosteroid pharmacokinetics in the inner ear Xuids: an animal study followed by clinical application. *Laryngoscope*(1999) 109:1–17.
12. Nadel DM .The use of systemic steroids in otolaryngology. *Ear Nose Throat J*(1996) 75:502–516.
13. Yilmaz I, Yilmazer C, Erkan AN, Aslan SG, Ozluoglu LN. Intratympanic dexamethasone injection effects on transientevoled otoacoustic emission. *Am J Otolaryngol*(2005) 26:113–117.
14. Sakata E, Itoh A, Ohtsu K, Nakasawa H, Iwashita N. Pathology and treatment of cochlear tinnitus by blocking with 4% lidocaine and decadron infusion. *Pract Otol (Japan)* 1982;75:2525-2535.
15. Sakata E, Itoh A, Itoh Y. Treatment of cochlear tinnitus with dexamethasone infusion into the tympanic cavity. *Int Tinnitus J*. 1996;2:129-135.
16. Shulman A, Goldstein B. Intratympanic drug therapy with steroids for tinnitus control. *Int Tinnitus J*. 2000;6:10-20.
17. Shea JJ Jr, Ge X. Dexamethasone perfusion of the labyrinth plus intravenous dexamethasone for Meniere's disease. *Otolaryngol Clin North AM*, 1996; 29: 353–58.
18. Wandong S, Yanhong Dai, Xiaoping Du, Feng Chen, Xiaoqiong Ding, Xinyan Cui. Treatment of subjective tinnitus: A comparative clinical study of intratympanic steroid injection vs. oral carbamazepine. *Med Sci Monit*, 2009; 15(6): P135-39.