



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK, BURUN VE BOĞAZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ANİ İŞİTME KAYBINDA
HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ VE OZON
TERAPİNİN YERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülin ERGUN

Antalya, 2013



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK, BURUN VE BOĞAZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ANİ İŞİTME KAYBINDA HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ VE OZON TERAPİNİN YERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülin ERGUN

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Hasan Ümit ÖZÇAĞLAR

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2013

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgilerini esirgemeyen Anabilim Dalımız Başkanı Prof.Dr. Oktay DİNÇ'e,

Bu çalışmada bana yol gösteren ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof.Dr. Hasan Ümit ÖZÇAĞLAR'a, uzmanlık eğitimim süresince katkılarını esirgemeyen hocalarım Prof.Dr. Bülent Veli AĞIRDİR'a, Doç.Dr. Kenan GÜNEY, Doç.Dr. Alper Tunga DERİN ve Yrd.Doç.Dr. Murat TURHAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışma zevkini yaşadığım asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugünlerime gelebilmemi onlara borçlu olduğum tüm hayatım boyunca benden her türlü desteklerini esirgemeyen kıymetli anneme ve babama; her zaman yanımda olan sevgili ablama sonsuz teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Kısaltmalar Dizini	iv
Şekiller Dizini	v
Tablolar Dizini	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ani İşitme Kaybı Tanımı	3
2.2. İnsidans, Yaş Ve Cinsiyet	3
2.3. Etiyoloji	4
2.3.1. Viral enfeksiyon	5
2.3.2. Vasküler teori	6
2.3.3. İmmünolojik teori	7
2.3.4. İç kulak membran yırtılmaları	8
2.3.5. Neoplaziler	9
2.3.6. Ototoksik ilaçlar	9
2.3.7. Nörolojik bozukluklar	10
2.3.8. Psikojenik nedenler	10
2.3.9. Travma	10
2.3.10. Diğer enfeksiyöz nedenler	10
2.3.11. Gelişim anomalileri	11
2.4. Tanı	11
2.5. Prognoz	13
2.6. Tedavi	14
2.6.1. Kortikosteroid tedavisi	15
2.6.2. Vazodilatatörler	16
2.6.3. Plazma genişleticiler	16
2.6.4. Antiviral tedavi	16
2.6.5. Diüretikler	17
2.6.6. Antikoagülanlar	17
2.6.7. Ürografi	17
2.6.8. Vitaminler	17
2.6.9. Karbojen inhalasyonu	18
2.6.10. Pentoksifilin	18
2.6.11. Magnezyum	18

2.7. Hiperbarik Oksijen Tedavisi	19
2.7.1. Hiperbarik oksijen tedavisi temel ilkeleri	19
2.7.2. Hiperbarik oksijen tedavisi tarihçesi	19
2.7.3. Hiperbarik oksijen tedavisi etkinliği	20
2.7.4. Hiperbarik oksijen tedavisi endikasyonları	21
2.7.5. Hiperbarik oksijen tedavisi kontraendikasyonları	21
2.7.6. Hiperbarik oksijen tedavisi komplikasyonları	22
2.7.7. Hiperbarik oksijen tedavisi AİK’da kullanımı	23
2.8. Ozon Terapi	23
2.8.1. Medikal ozon kullanımı	24
2.8.2. Ozonun etki mekanizması	25
2.8.3. Ozon terapinin klinik uygulamaları	28
2.8.4. Ozon terapinin kullanım alanları	29
2.8.5. Ozon terapinin yan etkileri	30
2.8.6. Ozon terapinin kontraendikasyonları	30
2.8.7. HBO ve ozon terapinin karşılaştırılması	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Sonuçların Değerlendirilme Kriterleri	34
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR	52
7. ÖZET	54
8. ABSTRACT	55
9. KAYNAKLAR	56

KISALTMALAR DİZİNİ

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome (Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu)
AİK	Ani İşitme Kaybı
AMA	Anti Mitokondrial Antikor
ANA	Anti Nükleer Antikor
ATP	Adenozin Trifosfat
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CMV	Cytomegalovirus
CO	Karbon monoksit
dB	Desibel
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Deoksiribonükleik Asit
Hz	Hertz
HBO	Hiperbarik Oksijen
HBOT	Hiperbarik Oksijen Tedavisi
HT	Otohemoterapi
HSV	Herpes Simplex Virus
H₂O₂	Hidrojen Peroksit
HbO₂	Hemoglobin-Oksijen
LOP	Lipid Oxidation Product (Lipid Okidasyon Ürünleri)
Na	Sodyum
NO	Nitrik Oksit
MS	Multipl Skleroz
O₂	Oksijen
O₃	Ozon
PAN	Poliarteritis Nodosa
PG	Prostaglandin
PTA	Pure Tone Average (Saf Ses Ortalaması)
RF	Romatoid Faktör
RNA	Ribonükleik Asit
ROT	Reaktif Oksijen Türevleri
SDS	Speech Discrimination Score (Konuşmayı Ayırt Etme Eşiği)
SLE	Sistemik Lupus Eritematosus
SNİK	Sensorinöral İşitme Kaybı
ÜSYE	Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Ani işitme kaybı nedenleri	4
2.2. Ani işitme kaybında tanı amaçlı kullanılan testler	13
2.3. Kanın ozonlanmasının vücutta bilinen etkileri	27
2.4. HBOT ve Ozon terapisinin karşılaştırılması	31
4.1. Gruplara göre yaş ve cinsiyet dağılımı	36
4.2. Grupların başlangıç işitme kaybı derecelerinin sınıflandırılması	37
4.3. Grupların odyogram tiplerine göre dağılımı	37
4.4. Grupların Siegel kriterlerine göre tedaviye cevap oranları	38
4.5. Odyogram tiplerine göre tedaviye yanıt oranları	39
4.6. Grupların odyogram tiplerine göre tedaviye yanıt oranları	40
4.7. Başlangıç işitme kaybı düzeyine göre tedaviye yanıt	41
4.8. Grupların başlangıç işitme düzeylerine göre tedaviye yanıtlarının dağılımı	41
4.9. Grupların başlangıç işitme kaybı düzeyleri ile tedaviye yanıt (2’li grup ile)	43
4.10. Çok ileri derecede işitme kayıplı hastaların tedaviye yanıtı	44
4.11. Grupların 1. ve 15. gün SDS değerleri ortalaması	44

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Ozon tedavisinin etkileri	28
3.1. Hiperbarik oksijen tankı	33
3.2. Steril ozon infüzyon seti	34
3.3. Ozon jeneratörü	34
3.4. Ozon ile karıştırılmış kanın hastaya tekrar geri verilmesi	34
4.1. Grupların tedaviye yanıt diagramı	39

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ani işitme kaybı (AİK), acil tanı ve tedavi gerektiren bir kulak hastalığıdır. İşitme kaybı birkaç saniye, dakika veya saatler içinde gelişir. Ani işitme kaybı hasta için genellikle ürkütücü ve huzur kaçıran bir deneyimdir. Neyse ki, kayıpların büyük bir çoğunluğu tek taraflıdır ve işitmenin düzelme prognozu iyidir. Tanıdaki ikilemler, ani işitme kaybının rasyonel tedavi planının oluşturulmasını zorlaştırmaktadır. Ani işitme kaybı tüm yaş gruplarında görülebilir, ancak çocuklarda ve yaşlılarda daha az vaka bildirilmiştir. En sık 30-60 yaşları arasında görülür ve olguların büyük çoğunluğunda tek kulak tutulmuştur (1,2,3).

Etiyolojide en çok kabul gören teoriler; viral enfeksiyonlar, vasküler nedenler, koklear membran düzensizlikleri ve otoimmünite olup, birçok olguda belirgin sebep gösterilememektedir. %10-15 olguda etiyoloji aydınlatılabilmekte, geri kalanlarda ise idiyopatik ani işitme kayıplarından söz edilmektedir (1,2,4). İdiyopatik ani işitme kayıplarında neden net olarak bilinmediği için tedavisi de tartışmalıdır. Etiyoloji genellikle bilinmediği için genellikle ampirik tedavi başlanır.

AİK'nın spontan geri dönüşü değişik çalışmalarda %32-65 (5) arasında gösterilmesine rağmen, steroidin tedavide kullanılması ile bu oran %49-89 (6) arasında bildirilmiştir. Steroidler halen idiyopatik ani işitme kaybı tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardır.

Hiperbarik Oksijen (HBO) tedavisi ile ani işitme kayıplı hastalarda olumlu sonuçlar ilk kez 1960 yılında belirtmeye başlamıştır (7). Koklear apareyin hipoksisi sonucu sensorinöral işitme kaybı (SNİK) oluşabileceği fikri HBO tedavisinin akla yakın olmasını sağlamış; ancak aradan 40 yıl geçmesine karşın bu tedavinin etkinliği konusunda literatürler çok da zenginleşmemiştir. Genel kanı olarak AİK tedavisinde HBO tedavisinin medikal tedaviye ek olarak uygulanması önerilebilir.

Son zamanlarda ozon terapisi özellikle inflamatuvar sürecin baskın olduğu ve etiyolojide iskeminin bulunduğu geniş bir hastalık grubunda yardımcı tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Ozon tedavisi; reaktif oksijen türevlerine dönüşerek iskemik dokulara oksijen, glukoz ve ATP sunumunu artırması, nitrik oksit miktarını artırarak vazodilatasyona neden olması, anjiyogenezi uyarması, immünmodülasyon sağlaması gibi etkileri göz önünde bulundurularak AİK'da tedavi yöntemi olarak kullanılması düşünülmüştür.

Bizim alışmamızda AİK'lı hastalara uyguladığımız tedavi protokollerinin etkinliğini retrospektif olarak araştırdık. Ani işitme kaybında sistemik steroid tedavisine destek olarak verilen Hiperbarik Oksijen tedavisinin ya da Ozon terapinin tedavideki yerini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Ani işitme kaybı (AİK) için en çok kullanılan tanım üç gün veya daha kısa sürede birbirini izleyen en az üç frekansta ortalama 30 dB veya daha fazla sensorinöral işitme kaybı (SNİK) gelişmesi olarak tanımlanmaktadır (1). Ani ve hızlı gelişen işitme kayıpları tek bir tanımın çatısı altına alınmıştır. Olaya geniş çerçevede bakarsak, işitme fonksiyonunda(sesin perdesi veya konuşmayı algılama) dakikalardan günlere kadarki bir süreçte fark edilebilen ve ölçülebilen her kaybı ani işitme kaybı olarak kabul edebiliriz.

2.2. İnsidans, Yaş ve Cinsiyet

İnsidans üzerinde yapılan pek çok epidemiyolojik çalışmada, hastalığın 100.000'de 5 ile 20 arasında değişen sıklıkta görüldüğü belirlenmiştir (1). Ancak hastalığın spontan düzelme oranının yüksek olması yüzünden kayıtlara geçmemesi nedeniyle gerçek insidansın bunun çok üzerinde olduğu tahmin edilmektedir.

Benzer şekilde vakaların kadın erkek oranı eşit dağılım göstermektedir. Bir çok çalışmadan elde edilen kümülatif veriler analiz edildiğinde; %53 (1,530/2,864)'lük bir erkek oranında fazlalığı göstermiştir (1,8); bununla birlikte 1,220 hastalık diğer bir geniş bir çalışmada sayılar belirtilmeden, kadınların oranında hafif bir yükseklikten bahsedilmiştir (9). Cinsiyetin bir risk faktörü olmadığını söyleyebiliriz.

Pekçok çalışma her iki kulakta eşit görüme dışında sağ veya sol kulağın fazla etkilendiğini ileri sürmemiştir. Şaşırtıcı olarak, çalışmaların verileri birleştirildiğinde işitme kaybının sol kulağı daha fazla etkilediği ($824/1,503 = \%55$) görülmüştür (1-4,9,10). Kulaklar arasındaki dağılımın eşit olması beklenmektedir.

İki taraflı ani işitme kaybı vakaların % 1 ila %2'sinde görülmektedir (2-4,6,9,11). Ani işitme kaybı tüm yaş gruplarında görülür, ancak çocuklarda ve yaşlılarda daha az vaka bildirilmiştir (1,4,5). Orta yaşlılarda ve genç erişkinlerde insidans oranları yakındır (1,4,5,11). Ortalama görülme yaşı 40 ila 54 yıl arasında değişmektedir (2-5,7).

2.3. Etiyoloji

AİK tedavi yaklaşımı açısından otolojik bir acildir. Etiyolojisinde pek çok faktör suçlanmasına rağmen genelde vakaların çoğu idiopatiktir. 100 den fazla etiyolojik neden sayılmaktadır (Tablo 2.1).

Ani işitme kaybının nedenini açıklayan başlıca teoriler; viral enfeksiyon, vasküler oklüzyon, intrakoklear membran rüptürü ve otoimmüniteyi kapsamaktadır.

Tablo 2.1. Ani işitme kaybı nedenleri.

Enfeksiyöz Nedenler 1. Meningokokkal menenjit 2. Herpes virüs (simpleks, zoster, varisella) 3. Kabakulak 4. AIDS 5. EBV (Mononükleoz) 6. Lassa ateşi 7. Mikoplazma 8. Kriptokokkal menenjit 9. Toksoplazmozis 10. Sifiliz 11. CMV 12. Rubeola 13. Rubella 14. İnsan spumaretrovirus
Vasküler Nedenler 1. Vasküler hastalık 2. Mitokondriopati ile ilişkili vasküler hastalık 3. Vertebrobasiller yetmezlik 4. Kırmızı küre şekil bozuklukları 5. Karotis arter anomalileri 6. Kardiyopulmoner by-pass
Travmatik Nedenler 1. Perilenfatik fistül 2. İç kulak dekompresyon hastalığı 3. Temporal kemik fraktürü 4. İç kulak konküzyonu 5. Otolojik cerrahi 6. Nonotolojik cerrahi komplikasyonu
Neoplastik Nedenler 1. Akustik nörinom 2. Lösemi 3. Myelom 4. İnternal akustik kanal metastazı 5. Meningeal karsinomatozis 6. Akustik nörinoma cerrahisi sonrasında kontralateral işitme kaybı

Tablo 2.1 (Devam). Ani işitme kaybı nedenleri.

İmmunolojik Nedenler

1. Otoimmün iç kulak hastalıkları
2. Poliarteritis nodoza
3. Cogan sendromu
4. Wegener granulomatozisi
5. Temporal arterit
6. Endolenfatik hidropsta kontralateral işitme kaybı

Nörolojik Nedenler

1. Multiple Skleroz
2. Fokal pontin iskemi
3. Migren

Metabolik Nedenler

1. Tirotoksik hipokalemi
2. Demir metabolizması bozuklukları
3. Diyabet
4. Böbrek yetmezliği / diyaliz

Diğer Nedenler

1. Meniere hastalığı
2. Pseudohipoakuzi
3. Nörosarkoidoz
4. Siklosporin ile tedavi edilen renal transplantasyon
5. Dental cerrahi
6. Hiperostosis kraniyalis interna
7. Genetik predispozisyon
8. Stres

2.3.1. Viral enfeksiyon

Viral nörit ve kokleitin uzun zamandan beri ani işitme kaybının en sık nedeni olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte birçok bulgu bu düşüncüyü ikinci plana düşürmüştür. Ani işitme kaybı ile başvuran hastaların %28'nin işitme kaybı başlamadan yaklaşık bir ay öncesine dayanan üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü mevcuttur (12,13).

Viral labirentit teorisi ilk olarak 1957 yılında Van Dishoeck ve Bierman tarafından ortaya atılmıştır (13).

AİK'de viral etiyolojiyi destekleyen dört temel olay mevcuttur.

- 1- Serolojik olarak gösterilen aktif viral enfeksiyon
- 2- AİK ile aktif viral üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) birlikteliği
- 3- Histopatolojik olarak postmortem temporal kemiklerde virüs saptanması
- 4- İç kulağa virüs penetrasyonunu gösteren hayvan çalışmaları

Wilson, AİK geçiren hastalar ile kontrol hastaları karşılaştırmak suretiyle viral serokonversiyon ile ilgili iyi kanıtlar elde etmiştir. Ani işitme kayıplı popülasyonda herpes virüs ailesi için serokonversiyon oranının anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür (14). AİK geçirmiş hastaların temporal kemik histopatolojik çalışmalarında kokleada viral hasar ile uyumlu bulgular elde edilmiştir (15-18). Tüy ve destek hücrelerinde kayıp, tektorial membranda atrofi, stria vasküleriste atrofi ve nöronal kayıplar görülmüştür; bunlar kabakulak, kızamık ve maternal kızamıkçığa bağlı olarak gelişen işitme kayıplı vakalardaki bulgulara benzerlik göstermektedir.

Viral teoriyi kanıtlamak üzere yapılan çalışmalarda HSV tip1, HZV, CMV, İnfluenza A3 ve B, Parainfluenza B, Rubella, Kabakulak, Kızamık'a karşı akut veya subakut antikorlar bulunmuştur (14,19,20). Bu konuyu araştıran diğer bir kontrollü çalışmada AİK'lı hastalarda %60 oranında yükselmiş serum viral titreleri gözlenirken, normal hasta popülasyonunda bu oran %40 olarak bulunmuştur (19). Veltri'nin çalışmasında ise 49 AİK'lı hastanın 24'ünde birden fazla virüse karşı immün reaksiyon gösterilmiştir (20).

Son yıllarda AIDS vakalarında da ani işitme kaybının rastlanıldığına ilişkin yayınlar vardır. Hangi mekanizma ile işitme kaybı olduğu kesin olarak bilinmemekle beraber bazı olasılıklar öne sürülmektedir. İşitme kaybına, HIV virüsünün direk nöropatik etkisiyle, fırsatçı enfeksiyon (bakteriyel, fungal menenjit ya da sitomegalovirüse bağlı SSS enfeksiyonu) oluşturarak veya bu hastalarda sık görülen sifilizin sebep olabilecekleri kabul görmektedir (21,22). Bu bulgular etiyoloji de viral enfeksiyonları güçlü olarak desteklemektedir. Sonuç olarak viral enfeksiyon AİK ile ilişkilendirilebilir, ancak henüz ispatlanamamıştır.

2.3.2. Vasküler teori

Koklea kanlanması hiç kollateral damarlanması olmayan labirentin arter tarafından sağlanmaktadır. İç kulağın kanlanmasını sağlayan labirentin arter, ortak koklear arter (spiral modiolar arter) ve anterior vestibüler arter olmak üzere iki dal verir. Ortak koklear arter ise, vestibulokoklear arter ve posterior vestibüler arter dallarına ayrılır. Koklear arter, labirentin arterin diğer dalları gibi bir uç arterdir ve kollateral beslenmesi yoktur. O yüzden bu damarları etkileyen her türlü hadise işitme ve denge fonksiyonlarını bozabilecek olayları tetikleyebilir. Koklear fonksiyon kan akımındaki

değişikliklere aşırı şekilde duyarlıdır (23). Bu nedenle, trombüs, emboli, azalmış kan akımı veya vazospazm gibi kokleada vasküler yetmezlik nedenlerinin AİK' nin etiyolojisinde yer alması beklenir. Ani işitme kaybındaki ani ve hızlı zaman süreci de vasküler bir olay ile iyi bir korelasyon gösterir. Kokleanın oksijenizasyonundaki azalmanın koklear kan akımındaki değişikliklerden kaynaklanması muhtemeldir. Sistemik kan basıncı veya intravasküler karbondioksit parsiyel basıncındaki (PCO_2) değişikliklere karşı gelişen perilenfatik oksijen basıncındaki değişiklikler ölçülmüştür (24). Labirentin damarlarındaki oklüzyonu takiben gelişen koklear hasar, hem insan hem de hayvanlarda temporal kemik çalışmalarında histolojik olarak gösterilmiştir (18,25). Erken dönemde intrakoklear kanamalar gözlenmiştir; takiben kokleada fibrozis ve osifikasyon gelişmiştir. Ayrıca orak hücreli anemi, Buerger hastalığı, makroglobulinemi gibi hiperkoagulabilite durumlarında, yağ embolisi, ateroskleroz, mitral valf hastalıklarında ve polistemia vera gibi kan viskozitesinin arttığı hastalıklarda AİK sıklığının artması vasküler olayların bu hastalığın etiyopatogenezinde rol oynadığını göstermektedir (1). Hiperlipideminin, ateroskleroza yol açarak AİK gelişme riskini artırdığı düşünülüyor. Bunu araştıran bir çalışmada, 155 AİK'li hasta ile aynı sayıda sağlıklı kontrol grubuna uygulanan tetkikler sonucunda, AİK grubunda hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (26).

Yukarıdaki çalışmalarda etiyolojide vasküler nedenler desteklense de, eldeki verilerin çoğu iskeminin sorumlu olmadığı yönündedir. Bazı deneysel çalışmalarda iskemiye en hassas yapının gangliyon hücreleri olduğu gösterilmiş olup, ani işitme kayıplı olgularda korti organı, stria vaskülaris ve tektorial membranın baskın olarak etkilenen yapılar oldukları görülmüştür (27,28). Koklear kan akımının en distal ucu beslenmesi en zayıf olan bölgedir. Dolayısıyla oklüzyona en hassas kısmı koklea apeksidir. Buna bağlı olarak eğer vasküler patoloji ani işitme kaybında majör etiyolojik faktör olsaydı en sık ve ciddi olarak düşük frekansların etkilenmesi beklenirdi ancak durum böyle değildir (29).

2.3.3. İmmünolojik teori

Otoimmün sistem tarafından indüklenen sensorinöral işitme kaybı kavramı 1979 yılında McCabe (30) tarafından gündeme getirildiğinden bu yana önemli bir kabul görmüştür. Bu durumda progresif sensorinöral işitme kaybı görülmektedir. Otoimmün iç kulak hastalığında ani işitme kaybı görülüp görülmediği net değildir, ancak koklea

içindeki immünolojik aktiviteyi destekleyen önemli kanıtlar mevcuttur. AİK'li hastaların hücresel ve humoral immüniteyi baskılayacak dozlardaki steroid tedavisinden fayda görmesi immünolojik mekanizmaların etyopatogeneze etkisi olduğunu destekler niteliktedir. Ayrıca bu hastalarda serumda çapraz reaksiyon veren antikorların bulunması da teörinin destekçileri tarafından delil olarak sunulmaktadır. Romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematosus (SLE), PAN ve Cogan hastalığı gibi otoimmün kökenli hastalıklarda AİK görüldüğü rapor edilmiştir. Ancak ANA, AMA, anti-DNA, RF gibi otoantikorların çoğunun bu hastalarda negatif olması ve yapılan çalışmalarda spesifik bir tür otoantikor bulunamaması da teörinin zayıf halkasını oluşturmaktadır.

2.3.4. İç kulak membran yırtılmaları

İnce membranlar iç kulağı orta kulaktan ayırır, benzer şekilde ince membranlar perilenfatik ve endolenfatik boşlukları birbirinden ayırır. Bu membranlardan birisinin veya ikisinin birden yırtılmasının teorik olarak sensorinöral işitme kaybına neden olması beklenir. Perilenfatik sıvının orta kulağa yuvarlak pencere veya oval pencere yolu ile sızmasının, göreceli bir endolenfatik hidrops durumu yaratarak veya intrakoklear membran yırtıklarına sebep olarak, işitme kaybına neden olduğu varsayılmaktadır. İntrakoklear membran yırtılmaları perilenf ve endolenfin karışmasına neden olarak, endokoklear potansiyeli etkili bir şekilde değiştirir.

Perilenfatik fistül üç basit mekanizma ile meydana gelir:

1. Otik kapsülde ya da bununla ilişkili membranlarda konjenital dehisans mevcuttur. Bunlar daha sık olarak Mondini displazisi gibi temporal kemiğin ya da kranial iskeletin diğer anomalileri ile birlikte görülürler ve çoğu, en sık stapesi ya da yuvarlak pencereyi etkileyen orta kulak anomalileri ile beraberdirler (32).
2. İkinci grupta ise kulağa veya temporal kemiğe olan bir travmadan sonra perilenfatik fistül gelişir. Travma, stapes cerrahisinde olduğu gibi iatrojenik olabilir ya da temporal kemik kırıklarından sonra meydana gelebilir. Akustik travmanın ve barotravma etkisiyle de, hızlı basınç değişiklikleri orta kulak aracılığıyla yuvarlak ya da oval pencerelere iletilerek işitsel işlev bozukluğuna yol açabilir. Bununla birlikte travmatik olgularda işitme kaybının perilenfatik fistülden ziyade iç kulak yapılarının hasarından kaynaklanması daha olasıdır (29).

3. Daha tartışmalı bir konuda, spontan olarak meydana gelen perilenfatik fistüllerdir. Spontan fistüllere, artmış intrakranial basıncın koklear kanal veya internal akustik kanal aracılığıyla labirente iletilmesinin sebep olabileceği ileri sürülür. Bu yüzden ıkınma, ağır kaldırma, öksürme ve hapşıma gibi faaliyetlerin iç kulak disfonksiyonuna sebep olabileceği iddia edilmiştir (33).

Simmons (34) da Goodhill ve Harris (35) gibi intrakoklear membran rüptürü teorisini desteklemiştir: histolojik kanıtlar ise Gussen (36) tarafından dokümanite edilmiştir.

Koklear membran rüptürü istatistiklere göre ani işitme kaybı nedenlerinin %3-5'inden sorumludur (37).

2.3.5. Neoplaziler

Akustik nörinom (Vestibüler schwannoma) AİK'ye en sık yol açan neoplazidir. Akustik nörinomların ilk bulgusunun ani işitme kaybı olması nadir değildir. Moffat ve ark. göre akustik nörinom hastalarının %10,2'si ani işitme kaybı ile başlar (38). AİK'ye yol açan akustik nörinomlar genelde daha küçük ve sıklıkla intrakanaliküler yerleşimlidir. Oluşan işitme kaybı genellikle orta ve yüksek frekansları tutar ve sıklıkla ağır veya derin işitme kaybı mevcuttur. AİK'nin tedaviye cevap vermesi altta yatan bir akustik nörinomu ekarte ettirmez.

Tedavisiz düzelen olgularda bile yapılan incelemelerde akustik nörinom saptanmıştır (39).

Akustik nörinom dışında serebellopontin açısı ve meatus akustikus internus lokalizasyonundaki diğer tümörler de SNİK'ye yol açabilir. Bunlar arasında menenjiom, araknoid kist, kolesteatoma, hemanjiom ve metastatik neoplaziler yer alır. Ayrıca kafa tabanı neoplazmları iç kulağı erode ederek nadiren SNİK'e neden olabilirler.

2.3.6. Ototoksik ilaçlar

Şimdiye kadar yaklaşık olarak 96 değişik farmakolojik ajanın ototoksik olduğu belirlenmiştir. Ancak bu ilaçların çoğu orta ve uzun dönemde işitme kaybı yapmaktadır (39). Ani işitme kaybına yol açan ilaçlar içinde, streptomisin, gentamisin, tobramisin, vankomisin, kinin, salisilatlar, sisplatin, furosemid, etakrinik asit, desferrioksamin sayılabilir. Ayrıca intravenöz kullanıldığında eritromisin, yüksek dozlarda piroksikam ve naproksen de ani işitme kaybına yol açabilir. Lokal olarak kullanılan bazı ilaçlarında

ani işitme kaybı meydana getirdiği bilinmektedir. Bunlar arasında kromik asitle perforasyon kenarlarının yakılması ve streptomisin orta kulağa damlatılması da ani işitme kayıplarına neden olmuşlardır. Ayrıca gentamisin, neomisin orta kulağa damlatılmaları ya da gelfoama emdirilmiş olarak kullanılmaları sonucunda da ani işitme kayıpları neden görülmüştür (37,40).

2.3.7. Nörolojik bozukluklar

Nörolojik nedenler içinde multipl skleroz (MS), migren ve lateral pontomeduller sendromunda (anterior inferior serebellar arter patolojisi) vertigo ile eş zamanlı olarak bazen ani işitme kaybı görülebilir. Multiple skleroz (MS), değişik evrelerinde %4-10 oranında SNİK gelişebilir. Genellikle tek kulak tutulur. MS'te AİK, demiyelinizasyon plakları koklear nükleusu veya inferior colliculusu tutarsa görülebilir. Migren'in Baziller migren olarak adlandırılan tipinde epizodik vertigo ve fluktuan SNİK görülebilir.

2.3.8. Psikojenik nedenler

Psödohipoakuzi ani işitme kaybı şeklinde görülür. Uygun odyolojik testlerle ortaya çıkarılır.

2.3.9. Travma

Mekanik travma sonucu olan AİK'larda genelde transvers temporal kemik fraktürü sonucu labirent yaralanması şeklinde ortaya çıkar. İşitme kaybı genelde totaldir ve vestibüler kayıpta tabloya eşlik eder. Ayrıca stapes subluksasyonu sonucu gelişen perilenf fistülü de travmatik AİK mekanizmaları içinde yer alır.

Akustik travma da AİK gelişen durumlar içinde yer alır. Özellikle yüksek frekanslı ve sürekli sesler daha çok AİK'ye yol açar. Akustik travmalarda korti organında direkt mekanik hasar izlenir ve iletilen enerji stapes tabanından koklea bazaline doğru olduğu için en sık yüksek frekanslar etkilenir.

2.3.10. Diğer enfeksiyöz nedenler

Menenjit: Menenjit ciddi ve ileri derecede SNİK'in iyi bilinen ve sık görülen bir etkenidir. Subklinik meningoensefalit gelişerek nadiren idiyopatik ani işitme kaybına yol açar. S. pneumonia, H. influenza tip b, N. menenjit bakteriyel menenjit sonrası en sık SNİK'ye yol açan etkenlerdir.

Sifiliz: Ani işitme kaybı olan vakalarda sifiliz insidansının %2 veya daha az olduğu tahmin edilmektedir. Sifilizde işitme kaybı hastalığın herhangi bir safhasında başlayabilir ve sifilizin diğer bulguları veya vertigo eşlik edebilir. Tek veya çift taraflı ani işitme kaybı görülebilir. BOS kültürleri çoğunlukla negatiftir. Tanı için en spesifik yöntem FTA-ABS testidir. Kortikosteroidler, otosifilizde oluşan vaskülit azaltarak ve spiroket yıkımı sonucu oluşan immün reaksiyonu engelleyerek etki gösterir. Ancak 8. sinir atrofisi veya otik kapsül rezorpsiyonunu engelleyemezler.

Tedavide kullanılan penisilin ve steroid kombinasyonunun, %15-80 arasında fayda sağlandığını gösteren çalışmalar mevcuttur (41).

Lyme Hastalığı: Lyme hastalığı akut fasiyal paraliziye neden olduğu iyi bilinmektedir; bunun gibi hastalık SNİK'e neden olur. Ancak ilginç bir şekilde Lyme hastalığı ile SNİK henüz güçlü bir şekilde ilişkilendirilebilmiş değildir. Pozitif Lyme titreleri ve akut-kronik SNİK arasında paralelliği gösteren birçok yayın mevcuttur. Fakat aralarındaki sebep ilişkisi tartışmalıdır. Ancak nedensel ilişki kuşku verici görülmektedir. Geniş bir çalışmada ani işitme kayıplı hastaların %21'inde Lyme titreleri pozitif bulunmuştur. Pozitif ve negatif Lyme titreleri hastalığın arasında pozitif olanların antibiyotik tedavisine rağmen tedavide farklılık gösterilmemiştir (42).

2.3.11. Gelişim anomalileri

Geniş vestibüler akuadukt sendromu SNİK ile birlikte görülür. Bu SNİK'lar genellikle minör kafa travmaları ile birlikte görülür. Aynı şekilde spontan veya minör kafa travmaları sonrası gelişen SNİK'ler henüz tanımlanmamış gelişim anomalilerine bağlı olarak gelişebilir.

2.4. Tanı

Ani işitme kaybı gerçek bir otolojik acildir. Hastalık tipik olarak aniden ortaya çıkan, genellikle tek taraflı ve bazen de iki taraflı sensörinöral tipte işitme kaybıyla karakterizedir. İşitme kaybı, hafiften total işitme kaybına kadar varan değişiklikler gösterebilir. Hastaların bir kısmında işitme kaybı sabah uyanınca fark edilir, bir diğer hasta grubunda ise işitme kaybı etkilenen kulak sese maruz kalınca (telefonla konuşma) fark edilir.

Öncelikle potansiyel olarak tedavi edilebilen ani işitme kaybı nedenlerini ortaya çıkarmak gereklidir. Bu sebeplerin en önemlilerinden olan ototoksik ilaç kullanımına devam edilirse kalıcı işitme kaybı olabilmektedir.

İşitme kaybının ne kadar sürede geliştiği, çınlama, baş dönmesi gibi semptomların eşlik edip etmediği sorgulanmalıdır. Yakın zamanda geçirilmiş bir otolojik operasyon veya var olan otolojik hastalık öyküsü sorgulanmalıdır. Mekanik, akustik veya barotravma öyküsü anlamlı olabilir. İşitme kaybının fluktuasyonlar göstermesi ve valsalva ile baş dönmesi oluşması perilenf fistülünü düşündürür. Eşlik eden hastalıklar özellikle hipertansiyon, ateroskleroz, hiperkoagülasyonla giden hastalıklar ve tromboza yatkınlık yaratan durumlar atlanmamalıdır. Yakın zamanda kullanılan ilaçlar, özellikle ototoksik ilaç kullanımı göz ardı edilmemelidir. Var olan ya da yeni geçirilmiş bir ÜSYE öyküsü anlamlı olabilir. Menenjit veya ensefalit geçirmiş hastaların, labirentit geçirmiş olabileceği akılda tutulmalıdır. Sifiliz gibi spesifik enfeksiyonlar, dalış veya uçakla yolculuk öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır.

Ani işitme kaybı genellikle sağlıklı insanlarda olduğu için genel fizik muayene normaldir. Rutin otoskopi sonrası denge şikayeti olan hastalara fistül testi ve nörolojik muayene yapılır. Diyabet, sifiliz, AIDS, renal, kardiyovasküler, immunolojik, metabolik ve ani işitme kaybı oluşturacak diğer sistemik hastalıklar sorgulanmalıdır.

Tüm hastalara saf ses eşiği odyometresi, konuşmayı ayırt etme, akustik refleks ve timpanometriyi içeren tam bir odyometri derhal yapılmalıdır. İşitme kaybı sadece alçak veya yüksek frekansları tutabildiği gibi tüm frekansları tutabilir.

Sheehy kendi hastalarını odyometrik bulgulara dayanarak 4 gruba ayırmıştır (29).

1. Düz tip işitme kaybı, %41 oranında görülür.
2. Yüksek tonlarda kayıp, %29 oranında görülür. Speech diskriminasyon skoru bozuktur.
3. Alçak tonlarda kayıp, %17 oranında görülür. Speech diskriminasyon fazla bozuk değildir.
4. Total kayıp, %13 oranında görülür.

Ani işitme kaybı yapabilen sık olarak karşımıza çıkan hastalıkları ekarte etmek için standart laboratuvar testleri uygulanır. Lösemi, orak hücreli anemi, kan diskrazileri gibi hematolojik hastalıklar ve diabetes mellitus (DM), hiperlipidemi, koagülasyon

bozuklukları, tiroid hastalıkları ve adrenokortikal yetersizlik gibi metabolik bozukluklar laboratuvar tetkikleriyle tanınır.

Akustik nörinom gibi retrokoklear bir patoloji düşünülüyorsa internal akustik kanal ve posterior fossanın incelenmesi gerekir. Manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) (gadolinium kontrastlı) tercih edilen görüntüleme yöntemidir.

Olası tüm tanılar için laboratuvar testleri istemek aşırı pahalıdır. Bir yaklaşım, sadece tedavi planını etkileyecek testlerinin istenmesidir.

Tablo 2.2. Ani işitme kaybında tanı amaçlı kullanılan testler.

Test	Amaç
Tam kan sayımı ve periferik yayma	Polisitemia, lösemi, trombositoz
Eritrosit sedimentasyon hızı	Otoimmün ve enflamatuvar hastalıkların taranması
FTA-Ab veya MHA-TP	Antikor testi, Treponema pallidum konjenital/akkiz
Koagülasyon testleri	Koagülopati
Tiroid fonksiyon testleri	Hipotiroidizm
Görüntüleme çalışmaları	Retrokoklear değerlendirme, MS, intrakoklear kanama

FTA-Ab: Floresan treponemal antikor absorpsiyon testi, MHA-TP: Mikrohemaglünitasyon-Treponema pallidum, MS: Multipl skleroz

2.5. Prognoz

İşitme kaybının şiddeti ve tuttuğu frekanslar prognoz açısından önemlidir. Hastaların %70-80 olguda kulakta uğultu ve çınlama vardır. Uğultu ve çınlamanın varlığı prognozun iyi olduğunu işaret eder ve kokleadaki saçlı hücrelerin fonksiyonel rezervini gösterir. Uğultu ve çınlama işitme kaybından birkaç saat önce veya işitme kaybıyla birlikte ortaya çıkar ve genellikle bir iki ay içinde kaybolur. Hastaların bir kısmında vestibüler sistemle ilgili yakınmalar vardır. Baş dönmesi prognozun kötü olduğunu gösterir ve şiddeti işitme kaybının derecesine göre artar. Baş dönmesiyle eş zamanlı olarak nistagmus da gözlenir, vestibüler semptomlar genellikle bir hafta içinde kaybolur. Ayrıca hastalar bazen baş ağrısı, ateş ve kulakta dolgunluktan da yakınır.

Prognozu etkileyen faktörler:

1-İyi prognostik faktörler:

- Tedaviye erken başlanması
- Odyogramda iki hafta içinde iyileşme belirtileri olması
- Vestibüler semptomların olmaması
- Tinnitusun eşlik etmesi
- Unilateral işitme kaybı
- Odyogramda “yükselen eğri” tipi işitme kaybı
- İşitme kaybının parsiyel olması
- Vasküler risk faktörünün olmaması
- Genç yaş grubu

2-Kötü prognostik faktörler:

- Tedaviye geç başlanması
- Odyogram eğrisi “inen eğri” tipi işitme kaybı
- Vestibüler belirtiler ve fasiyal paralizinin eşlik etmesi
- Bilateral işitme kaybı
- İşitme kaybının total ya da totale yakın olması
- Birden fazla vasküler risk faktörünün olması
- Yaşlı hasta grubu (1,3,5,11,12,40)

2.6. Tedavi

Ani işitme kaybı için sayısız tedavi protokolleri uygulanmıştır. Bunun nedeni hem farklı etiyolojilerden hem de tanıdaki belirsizliklerden kaynaklanmaktadır. Tedavi rasyonel bir yaklaşım üzerine oturtulmalıdır.

Ani işitme kaybının etiyolojisi bilindiği takdirde tedavi spesifiktir fakat bu tedavinin de yararlılığı kesin değildir. Öncelikle tedavi edilebilir hastalıklar üzerinde durulmalı ve tedaviye başlanmalıdır.

1. Ototoksik ilaçların kesilmesi
2. İç kulak dekompresyon hastalığının rekompresyonu
3. Perilenf fistülünün tedavisi
4. Herpes virüs tedavisi
5. Bakteriyel enkeksiyon tedavisi
6. Metabolik dengesizliğin düzeltilmesi

Eğer etiyoloji bulunamazsa tedavi tartışmalıdır. İdiyopatik ani işitme kaybı için pekçok tedavi şekli öne sürülmüştür fakat üzerinde durulan ve çoğunluk tarafından kabul edilen bir tedavi şekli yoktur. Ayrıca literatürde bildirilen %65 spontan iyileşme oranı tedavinin etkinliğini araştırmada ciddi sorun oluşturmaktadır (43). Yazarların çoğu ani işitme kayıplı hastanın hospitalize edilmesi ve baş elevasyonda yatak istirahatine alınması gerektiğinde birleşir.

Tedavide kullanılan ajanlar daha çok enflamasyonu ve otoimmün hasarı baskılamaya, ödemi azaltmaya ve mikrosirkülasyonu düzeltmeye yöneliktir. Kortikosteroidler, vazodilatörler, diüretikler, histamin, plazma genisleticiler, karbojen inhalasyonu (%5 karbondioksit, %95 oksijen), hiperbarik oksijen, intravenöz kontrast madde ve kalsiyum kanal blokörleri en çok üzerinde çalışılmış ve kullanılmış ajanlardır (40,44). Bu ajanların büyük bir bölümünü içeren protokoller kullanılarak hastalık kontrol altına alınmaya çalışılmıştır. Wilkins ve arkadaşlarının (9), retrospektif olarak 132 olguyu inceledikleri çalışmalarında, ilaçların büyük çoğunluğunu içeren “shotgun protokol” ile tedavi edilenlerle, protokoldeki ajanlardan sadece bir kısmı ile tedavi edilenler karşılaştırılmış ve iyileşmede herhangi bir farklılık bulunamamıştır. Yine aynı çalışmada tedaviyle elde edilen düzelme ile spontan düzelme arasında belirgin farklılık izlenmemiştir.

Kullanılan ilaçlar bazı kategorilere ayrılmıştır; Kortikosteroidler, vazodilatatörler, diüretikler, antikoagulanlar, plazma genişleticiler, kontrast maddeler, vitaminler, antiviral tedavi, kombine tedavi, hiperbarik oksijen tedavisi, diatrizoate meglumin, magnezyum tedavisi, ozon terapisi.

2.6.1. Kortikosteroid tedavisi

Ani işitme kaybında etkili olduğu gösterilen tek tedavi, semptomların ortaya çıkmasını takiben en kısa sürede başlanacak steroid tedavisidir. Steroid kullanımında temel düşünce Corti organında veya stria vaskulariste oluşan inflamasyonu ve ödemi azaltmaktır. 1980 yılında Wilson ve ark. yaptığı çift kör, kontrollü, randomize çalışma da steroid ile tedavi edilen grupta %61, plasebo alan grupta ise %32 işitme gelişmesi sağlanmıştır. Diğer bir sonuç olarak ise, başlangıçta 40-90 dB arasında işitme kaybı olan hastalar, steroidden daha fazla fayda gördüğünden bu bölge ‘steroid efektif bölge’ olarak isimlendirilmiştir. Ayrıca 90 dB ve üstü işitme kaybı olan hastalarda steroid tedavisinin plaseboya göre daha iyi yanıt vermediğini bildirmişlerdir (44). Moskowitz

ve ark yaptığı çalışmada 27 ani işitme kayıplı hastaya 12 gün boyunca azalan dozlarda steroid verilmiş ve verilmeyen 9 hastayla karşılaştırmıştır. Steroidle tedavi edilen hastalarda %88 olan düzelme oranı kontrol grubunda %49 olarak bildirilmiş (6).

Bir başka açıdan bakıldığında ani işitme kaybında viral ajanın etiyoloji de rol oynadığı varsayılırsa, steroidler immün mekanizmaları baskılayarak enfeksiyonun yayılmasına neden olabilirler. Steroidlerin kullanımındaki bir diğer sıkıntı da yan etkilerinin sıklığı ve ciddiyetidir. Diabetes mellitus, peptik ülser, hipertansiyon, yeni başlamış tüberküloz, perilenfatik fistül vakalarında kullanılmaları kontrendikedir.

2.6.2. Vazodilatatörler

AİK'de vazodilatör tedavi kullanılması etiyolojinin vazospazm, tromboz veya emboliye bağlı olduğu düşünülerek uygulanmaya başlanmıştır. Burada amaç, vazospazmı ortadan kaldırmak ve koklear kan akımını artırarak hipoksinin yarattığı etkileri geri döndürmektir.

Bu amaçla kullanılan ajanlar sıklıkla; histamin, papaverin, nikotinic asit, pentoksifilin, prostoglandin (PG) E1, nifedipin olmaktadır. Ayrıca karbojen (%95 O₂, %5 CO₂) inhalasyonu serebral vazodilatasyon yoluyla perilenf O₂ basıncını artırarak etki gösterir.

2002 yılında yapılan ve vazodilatörler ile diğer ilaçları karşılaştıran 1155 hastanın ve 13 randomize, kontrollü makalenin araştırıldığı bir derlemede vazodilatörlerin, plasebodan ya da diğer tedavi yöntemlerinden üstün olduğunu gösteren hiçbir yayına rastlanmamıştır. Aynı çalışmada vazodilatörlerin çok fazla potansiyel yan etkileri olduğundan bahsedilmiştir (45).

2.6.3. Plazma genişleticileri

Düşük molekül ağırlıklı dekstran plazma genişletici bir ajandır. Ani işitme kaybındaki kullanımı kan viskozitesini ve platelet agregasyonunu azaltmasına ve mikrosirkülasyonu düzenlemesine dayanır (46). Dekstran potansiyel olarak öldürücüdür ve allerjendir.

2.6.4. Antiviral tedavi

Antiviral tedaviyle ilgili 2 randomize ve kontrollü çalışma bulunmaktadır. Stokroos ve ark 44 ani işitme kayıplı hastada prednison + plasebo ile prednison + asiklovir tedavisini randomize ve çift-kör olarak çalışmışlardır. Prednisona asiklovirin

eklenmesinin katkı sağlamadığı gösterilmiştir (47). Tucci ve ark. benzer çalışmayı 105 hasta üzerinde yapmışlardır. Bu çalışmada da asiklovir eklenmesinin faydası gösterilememiştir (48). Bu sonuçların ani işitme kaybının viral kökenli olmadığını mı yoksa antiviral tedavinin zamanlaması veya iç kulak dozunun uygun olmayışını mı gösterdiği henüz net değildir.

2.6.5. Diüretikler

Bazı yazarlara göre ani işitme kaybı labirent ödemi nedeniyle oluşmaktadır ve bu durum endolenfatik hidrops ile ilişkilidir (49). Bu olgularda diüretikler etkili olabilirler ancak dikkatli olunması gereken durum bu ajanların bazılarının ototoksik olmasıdır. Tiazid diüretikleri daha güvenilirdir ve tercih edilen ajanlardır.

2.6.6. Antikoagülanlar

Heparin ve varfarin gibi antikoagülanların kullanımı kohlear mikrosirkülasyonda “kan çamurunu” önlemeleri teorisine dayanır. Heparin ve kumadinin perivasküler hemoraji ve iskemiye neden olabilecekleri bildirilmiştir. Kullanımlarını kısıtlayan bir diğer durum ise priapizm yapmalarıdır (50).

2.6.7. Ürografin (Diatrizoate Meglumine)

Diatrizoate Meglumine ani işitme kaybı tedavisinde yeri olabileceği ani işitme kayıplı bir olguda vasküler patoloji araştırılırken 1 cc ürografin dozunu takiben işitmesinde düzelme olması ile öne sürülmüştür. Diatrizoate Meglumine molekül büyüklüğü ve konfigürasyonu ile bozulmuş olan membran porlarını doldurarak Na pompasının aktif bir şekilde çalışmasını sağlayarak normal potansiyelleri oluşturur. Bir başka teori ise Diatrizoate Meglumine verilmesini takiben plazmaya önemli miktarda histamin salındığı ve histaminin ani işitme kaybı tedavisinde önemli yeri olduğu seklindedir. İlk 3 gün içinde tedaviye başlayan vakalarda iyileşme %68 iken, 1. haftadan sonra bu oranın %11’e düştüğü bildirilmiştir. İntravenöz kontrast maddelere muhtemel fatal reaksiyon nedeniyle kullanımları sınırlıdır.

2.6.8. Vitaminler

Vitaminler iyileşmeyi hızlandıran ve yaralanan dokuyu onaran ajanlar olarak kullanılırlar. Hilger 1950 yılında terapötik destek olarak C vitamini kullanmıştır. Ani işitme kaybında B grubu vitaminlerin kullanılmasının temelinde, B grubu vitamin

eksikliklerinde periferik nöropatilerin görülmesi yatar. Ani işitme kaybında uygulanan tedavi protokolleri içinde B grubu vitaminler genellikle yer almıştır. B1, B2, B6 kombinasyonları tedavide sıklıkla kullanılır.

2.6.9. Karbojen inhalasyonu

Karbojen gazı 25 yıldan beri bazı ülkelerde ani işitme kaybının tedavisinde kullanılmaktadır. Karbojen gazı %5 karbondioksit ve %95 oksijen karışımından ibarettir. Bu tedavinin kullanılmasındaki amaç; koklear kan akımını artırmak ve iç kulağın oksijenlenmesini sağlamaktır. Ancak karbojen gazının bileşimindeki oksijen normalin çok üstünde olduğu için, bu durum kokleadaki parsiyel oksijen basıncı ve beraberinde dokulardaki parsiyel oksijen basıncının da yükselmesine, dolayısıyla da dokulardaki serbest oksijen radikallerinin de artmasına neden olur. Bu yüzden karbojen gazı kısa süreli olarak kullanılmalıdır (37).

2.6.10. Pentoksifilin

Ksantin türevi (teofilin) benzeri fosfodiesteraz inhibitörü bir ilaçtır. Eritrositlerdeki adenozin trifosfat (ATP)'yi artırır, bunun sonucu olarak trombositlerin prostasikline duyarlılığı artar ve agregasyon yapma yeteneği azalır. Kronik tıkalı tipte arter hastalığında eritrositlerin azalmış olan esnekliğini artırır, kanın yükselmiş olan viskozitesini azaltarak kan akımını artırır. Pentoksifilin vazokonstriksiyon yapan ve bu yolla eritrositlerde hasar meydana getiren diyabet, arteriosklerozis ve bazı otoimmün hastalıklarla beraber gelişen ani işitme kaybında iyi bir seçenektir.

2.6.11. Magnezyum

Magnezyumun yüksek ses ve ototoksisite kaynaklı işitme kayıplarında koruyucu etkisi bildirilmiştir (51). Profilaktik etkisi bir yana bırakılarak tedavi edici etkisi araştırılmıştır. Nageris ve ark tarafından düzenlenen randomize, çift-kör ve kontrollü bir çalışmaya dahil edilen 28 ani işitme kayıplı hastanın bir kısmına steroid ve magnezyum kombinasyonu diğerine steroid ve plasebo kombinasyonu verilmiş. Magnezyum eklenen hastalarda başarı oranı anlamlı olarak daha fazla bulunmuş (52).

2.7. Hiperbarik Oksijen Tedavisi

Deniz seviyesindeki basınçtan daha yüksek bir barometrik basınç altında belli bir süre için, maske ya da entübasyonla, izole bir basınç ortamında %100 saturasyonda oksijen solunması işlemine hiperbarik (yüksek basınçlı) oksijen tedavisi denir. Deniz seviyesindeki havada %20 oranında oksijen bulunur ve basınç değeri 760 mmHg veya 1 ATA (Bar)'dır. Yüksek basınçlı oksijen tedavisinde ise 1,5-3 ATA arasında basınç kullanılır. Yüksek basınçlı oksijen tedavisinden amaç iskeminin önlenmesi, hipoksinin düzeltilmesi ile hücre fonksiyonlarının tamir edilmesidir. Kan biyokimyasının düzeltilmesinin yanı sıra endolenf ve perilenfteki oksijen basıncı da dengelenmiş olur.

Ani işitme kaybında önerilen tedavi protokolü ani işitme kaybindan hemen sonra başlamak üzere 10 gün boyunca günde 1 veya 2 kez olmak üzere (1 kez olacaksa 60-90 dakika, 2 kez olacaksa 20 dakika süreyle) 2,5 ATA basınçla %100 oksijen solunması biçimindedir. İşitme kaybı ile tedaviye başlama süresi arasında ortak bir fikir bulunmamakla beraber bunun en erken zamanda başlaması bir zorunluluktur.

2.7.1. Hiperbarik oksijen tedavisinin temel ilkeleri

Yüksek basınç altında arteriyel sistemde oksijen basıncı 2000 mm civa basıncına, dokuda 400 mm civa basıncına kadar yükselir. Deniz seviyesinde 1 ATA basınçta plazmada çözünmüş halde 0,3 ml/dl oksijen bulunur. %100 saturasyonda oksijen solunmasıyla en fazla 5 kat artarak 1,5 ml/dl'ye çıkabilirken 3 ATA basınç altında bu 20 katına (6 ml/dl) çıkar. Oksijen tedavisi doku içinde gaz hareketlerinin belli yasalara göre davranması esasına bağlıdır. Bunlar Boyle-Mariotte (sabit bir ısıda bir gazın volüm ve basıncı ters orantılıdır) ve Henry (sabit bir ısıda bir sıvıda çözünen gaz miktarı sıvı üzerinde kalan gazın parsiyel basıncı ile doğru orantılıdır) yasalarıdır. Buna göre basınç altında gaz kabarcıklarında 2/3 oranında küçülme sağlanır. Oksijenin dokuda çözülmesi sağlanarak hızla metabolizmaya katılması sağlanır.

2.7.2. Hiperbarik oksijen tedavisinin tarihçesi

Oksijenle tedavisinin yara iyileşmesine olan olumlu etkisi yazılı tarihin başladığı ilk çağlardan beri bilinmektedir. Eski Babil, Mısır ve Mezopotamya yazıtlarında yara yerinin 'hava alması' ile iyileşmenin daha hızlı olduğuna dair bilgiler yer almaktadır. Eski Çin figürlerinde oksijen tedavisi uygulamalarına rastlanmaktadır. Hiperbarik sistem ilk olarak 1662'de Henshaw tarafından, koruk düzeneği ve kapaklar kullanılarak

kapalı bir oda içinde hem yüksek hem de alçak basınç sağlamak suretiyle kurulmuş, yüksek basınç akut hastalıkların, alçak basınç kronik hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Oksijenin tedavi edici özelliği ise, 1775’de Priestley tarafından bildirilmiştir. 1830’lu yıllarda Fransa’da Junod, Tabarie, Pravaz adlı araştırmacılar hiperbarik basınç odası sistemi kullanarak 2-4 ATA arasındaki basınçlarda bazı hastalıkları tedavi etmişlerdir. 1841 yılında Triger, Loire nehri yatağı kazılırken çalışan işçilerde disbarik problemlerin oluştuğunu tespit ederek ilk Caisson deneyimini bildirmiş, 1879’da Fransız cerrah Fontain tarafından yapılan mobil basınç odası ise çeşitli girişimler ve hernili hastalar için kullanılmıştır. 1950’li yılların sonlarında kan gaz analizi ve değişiminin daha iyi anlaşılması ile hiperbarik oksijen tedavisi modern klinik kullanıma girdi. 1961 yılında iki Alman Boereme ve Brummelkamp’ın hiperbarik oksijeni gazlı gangrenli hastalarda kullanmaları ile klinik uygulamalar da başlamış oldu. 1965 yılında Amsterdam’da ilk uluslararası hiperbarik oksijen kongresi yapılmıştır.

2.7.3. Hiperbarik oksijen tedavisinin etkinliği

Yüksek basınçlı oksijenin organizmada etkilerini şu şekilde sıralamak mümkündür.

1. Damarlar üzerine vazokonstriktif bir etki yaratır. Bu özelliği ile dokularda ödemin geriye dönüşünü hızlandırır ve kan akımını yavaşlatarak düzenler. Bu esnada yüksek oksijen basıncı ile distal iskemilerin düzelmesi sağlanır, yara iyileşmesi hızlanır. Neovaskülarizasyonu provake eder. Trombosit agregasyonunu azaltır (54,55).
2. Dokudaki artan oksijen basıncı ve miktarı ile (oksidasyon) toksinlerin parçalanmasına (detoksifikasyon) yardımcı olur.
3. Hücre büyümesi ve bölünmesini hızlandırır. Bu sayede fibroblast, osteoblast ve osteoklast ve granülositlerin etkisi ile kollagen sentezi ve yara tamiri işlemi hızlandırılır (55,56).
4. Özellikle anaerobiklere olmak üzere ortamda anti bakteriyel etkinlik gösterir (57).
5. Aksonal rejenerasyonu hızlandırıcı etki yapar. Nöromusküler bileşkede mediatör salınımı aracılığı ile eksitasyonu artırır (58).

2.7.4. Hiperbarik oksijen tedavisinin endikasyonları

T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından 1 Ağustos 2001 tarihinde yayınlanan hiperbarik oksijen tedavisi ile ilgili yönetmelikte aşağıdaki hastalıklar HBOT endikasyonu olarak bildirilmiştir.

1. Hava ve gaz embolisi
2. Karbonmonoksit zehirlenmesi
3. Klostridial miyonekroz (Gazlı gangren)
4. Crush yaralanmalar ve kompartman sendromu
5. Dekompresyon hastalığı
6. Santral retinal arter tıkanıklığı
7. Kronik yara
8. Beyin içi absesi
9. Geç radyasyon hasarları
10. Nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları
11. Kronik osteomyelit
12. Tutması şüpheli flep ve deri greftler
13. Akut termal yanık
14. Anoksik ensefalopati
15. Kafa kemikleri, sternum ve vertebraların akut osteomyelitleri

16. Ani işitme kaybı

17. Malign otitis eksterna

2.7.5. Hiperbarik oksijen tedavisinin kontrendikasyonları

HBO'nun mutlak kontrendike olduğu durum pnömotorakstır.

Diğer kontrendike olduğu durumlar ise rölatifdir. Bunlar da şu şekilde sıralanabilir.

- Üst solunum yolu enfeksiyonları
- Bayılma veya bilinç kaybı nöbeti ile gelen hastalıklar: Bunlar kesin durum değildir, fakat bu tip hastaları tedaviye alırken yine de çok dikkatli olmak gerekir.
- CO₂ retansiyonu ile beraber amfizem: Pnömotoraksa yol açabilir.
- Akciğer röntgeninde asemptomatik pulmoner lezyonun varlığı.
- Geçirilmiş göğüs veya orta kulak ameliyatı hikayesinin bulunması.

- Kontrol edilemeyen yüksek ateş: Şayet HBO tedavisi yüksek ateşli bir hastaya yapılacaksa ateş düşürülerek basınç odasına alınabilir.
- Malign hastalık mevcudiyeti: HBO'nun tümör gelişimine olan etkilerinden dolayı kemoterapi veya radyoterapiyi destekleyici olarak yapılanın haricinde HBO maling durumlarda kontrendike olarak kabul edilir. Daha önce yapılmış olan çalışmalarda HBO'nun bazı hastalarda tümör oluşumunu provoke ettiği, bazılarının da metastazı hızlandığı görülmüştür.
- Hamilelik: Hayvan deneyleri hamilelik başlangıcı sırasında HBO tedavisine maruz kalırsa kongenital malformasyonların insidensinin arttığını göstermiştir. Rusya'da HBO tedavisine alınan bir çok hamile hastada herhangi bir komplikasyon görülmeden başarı ile tedaviler yapılmıştır.
- Optik norit: Görme bozukluğuna sebep olacağından HBO'nun kontrendike olduğu haller arasına alındı.

2.7.6. Hiperbarik oksijen tedavisinin komplikasyonları

- Otik barotravma: Östaki borusunun tam fonksiyon yapmamasına bağlı olarak orta kulakta basınç eşitleme manevrasının yapılmamasına bağlı olarak oluşur.
- Sinus ağrısı: Dalış esnasında sinüslerde bulunan havanın dışarı ile irtibatının kesilmesine bağlı olarak sinüs mukozasının basınç etkisi ile sıkışmasından dolayı ağrı oluşur.
- Miyopi ve katarakt oluşması: Miyopi HBO tedavisine maruz kalanlarda akut oluşur ve reversibldir.
- Pulmoner barotravma: Aşırı basınca maruz kalma akciğer rüptürüne sebep olarak hava embolisi, mediastinal amfizem, basınç pnomotoraksına sebep olabilir. Pnomotoraks HBO tedavisi sırasında oluşan en ciddi yan etkidir. Böyle bir durum oluşursa tedavi derhal kesilip basınç odasında torasentez yapılmalıdır.
- Oksijen zehirlenmesi: HBO tedavisi sırasında sıkça olmasa da görülebilen bir durumdur. 3 ATA'nın altındaki tedavilerde nadirdir. Oluştugu zaman maske hemen çıkarılmalıdır.
- Dekompresyon hastalığı: Bu durum sadece yüksek basınç kullanıldığı zaman ve ani dekompresyon uygulandığı zaman meydana gelir. Basınç odasının içerisinde hava bulunduğu zaman dekompresyon hastalığı riski artar.

2.7.7. Hiperbarik oksijen tedavisinin AİK tedavisinde kullanımı

İlk kez 1975 yılında Jakobi ve arkadaşları yüksek basınçlı oksijen tedavisi uygulayarak sonuç aldıkları işitme kaybı bulunan 3 hastayı yayınladılar (59). Goto ve arkadaşları bir grupta sadece medikal tedavi (22 hasta), diğer grupta stellar gangliyon blokajı ile beraber hiperbarik oksijen tedavisi (49 hasta) ve son grupta da tıbbi tedavi, gangliyon blokajı ve oksijen tedavisi (20 hasta) verdikleri hastaların sonuçlarını karşılaştırdılar. Buna göre 2. ve 3. grupta işitme kaybı başlangıcından 2 hafta sonra bile tedaviye aldıkları hastalarda yüksek düzeyde düzelme elde ettiklerini bildirdiler (60). Pilgramm'a göre ani işitme kaybında oksijen tedavisi standart yöntemlere göre üstünlük taşımaktaydı (61). Diğer yandan Dauman ve arkadaşları 36 ani işitme kaybı olgusunda steroid, hemodulasyon ve oksijen tedavisi gibi 3 yöntemi karşılaştırdıklarından arada belirgin bir fark olmadığını ileri sürdüler (62). Bu sonuç bu yazarların daha sonraki geniş serilerinde de değişmedi (63).

HBO tedavisi bu endikasyonda çokça araştırılmış, faydalı olduğu yönde pek çok klinik çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmaların daha sonra 2005 yılında Bennett ve ark. tarafından meta analizi yapıldığında erken dönemde konvansiyonel tedaviye HBO tedavisi eklenmesinin daha iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir (64). Suziki ve ark. prostaglandin E1+HBO tedavisini, HBO + steroid tedavisi ile karşılaştırmıştır (65). 196 hastalık bu çalışmada 95 hasta PGE1 ve HBO tedavisi almış, 101 hastada steroid ve HBO tedavisi almıştır. İki grubun eşit etkinlik gösterdiği bildirilmiş olup, steroid kullanamayan hastalar (ciddi DM, peptik ülser veya viral hepatit) PGE1 ve HBO tedavisi alabilecekleri bildirilmiştir.

2.8. Ozon Terapi

Ozon kelimesi Yunancada 'koklamak' anlamına gelen 'ozein'den köken almaktadır. Üç oksijen atomundan oluşan gaz halinde bir moleküldür. Ozon gazını alman kimyacı Christian Friedrich Schönbein 1839 yılında keşfetmiştir. Ozon renksiz ve keskin kokulu bir gazdır. Yer yüzeyi yakınlarında toksik ve kirletici olan ozon, stratosfer tabakasında zararlı ultraviyole ışınları süzücü rolüyle hayati önem taşır. Ozon kimyasal yapısı itibarıyla radikal özelliği taşımamakla birlikte, florin ve persülfattan sonra, bilinen üçüncü en güçlü oksidan maddedir. Keşfinden sonraki ilk yıllarda dezenfeksiyon amacıyla kullanılırken yıllar içerisinde yapılan çalışmalar medikal

kullanımını gündeme getirmiştir. Ozonun tıbbi amaçla kullanımının ilk olarak 1880 yılında Dr. John Harvey Kellogg (Battle Creek/Michigan/ABD) tarafından gerçekleştirildiğini yazan kaynaklar bulunmakla birlikte, daha yaygın görüşe göre kabul edilen ilk tıbbi kullanımı Birinci Dünya Savaşı sırasında Alman askerlerinin gangren ve benzeri ciddi yaralanmalarını tedavi eden Dr. Albert Wolff'a dayanır (67,68).

Ozon oluşumunu gösteren tepkime aşağıda gösterilmiştir.



Çok reaktif bir gaz olan ozon canlılar için toksiktir. Akciğer ve gözler ozonun toksik etkisine en hassas organlardır. Gözdeki irritasyonu ve akciğere etkileri konsantrasyon, sıcaklık, nem ve maruz kalınan süreye bağlı olarak değişir. Düşük konsantrasyonda ozon inhalasyonu, boğazda irritasyon ve buna bağlı öksürüğe neden olabilir. Yüksek konsantrasyonlardaki inhalasyon ise bronşiyal mukoza ve pnömosit hücresi hasarına bağlı akciğer ödeme kadar varabilir (69,70).

2.8.1. Medikal ozon kullanımı

İlk olarak ozon, çoğu diğer gazlar gibi, suda, plazmada, ekstraselüler sıvıda, deriyi kaplayan ince su tabakasında, özellikle solunum yolları mukozası olmak üzere genitoüriner sistem ve vajina mukozasında çözünür. Normal sıcaklık ve atmosferik basınç altında ozon yüksek çözünürlüğü yüzünden parsiyel basıncına bağlı olarak su içinde çözünür fakat oksijen gibi değildir, geriye kalan gaz fazıyla denge halinde değildir. Bunların meydana gelmesinin sebebi şudur; ozon güçlü bir oksidandır ve biyolojik sıvıların içinde bulunan protein, karbonhidrat ve özellikle çoklu doymamış yağ asitleri gibi antioksidan maddelerle karşılaştığında hızlı şekilde reaksiyona girer (71).

Ozon terapisi belirli bir miktarda oksijen/ozon karışımının vücut boşluklarına ya da dolaşım sistemine uygulanmasıdır; bu karışım intravenöz, intramusküler, intraartiküler, intraplevral, intrarektal ve intradiskal uygulanabildiği gibi topikal de uygulanabilir (67). Ozon tedavisinin klasik uygulaması haline gelmiş olan yöntem 1974 yılında Wolff tarafından tarif edilmiştir. Bu yöntemde; bir miktar kan (50–270 ml) vücut dışına alınarak, ozona dayanıklı bir şişede 5-10 dakika oksijen/ozon karışımıyla temas ettikten sonra tekrar aynı kişiye geri verilir (ototransfüzyon) (67,71). Bu uygulama şekli majör otohemoterapi (HT) olarak adlandırılmaktadır. Bu tarihten

günümüze, daha çok Avrupa’da olmak üzere milyonlarca ozon ototransfüzyon tedavisi yapılmıştır (72).

Ozon reaktif bir molekül olduğu için tıbbi amaçlı kullanımında dikkat edilmesi gereken bazı durumlar vardır: Ozon, hiçbir zaman saf olarak verilmemeli ve belli oranda oksijenle karıştırılarak uygulanmalıdır. Bu karışımda oksijen %95’den az ozon %5’ten fazla olmamalıdır. Normal atmosfer havasının bu karışıma girmesi engellenmelidir. Çünkü ozonun reaktif özelliğinden dolayı hava ile teması sonucu toksik bir gaz olan nitrojen dioksit (N_2O_2) oluşabilmektedir. Ayrıca emboliye sebep olmaması için ozon gaz olarak damar sistemi içerisine verilmemelidir. Tüm işlemler sırasında ozona dayanaklı malzemenin (paslanmaz çelik, nötral cam ve teflon) kullanılması gerekmektedir (67).

2.8.2. Ozonun etki mekanizması

Ozon oksijene göre 1,6 kat daha yoğun ve suda çözünürlüğü 10 kat daha fazla olan bir moleküldür. Saf suda diğer gazlar gibi Henry kanununa göre çözünür. Çözünmesi ısıya, basınca ve konsantrasyonuna bağlıdır. Biyolojik sıvılarda ise ozon oksijenden farklı olarak hızlıca biyomoleküller ile reaksiyona girer. Dolayısı ile HT esnasında uygulanan ozon/oksijen karışımındaki ozon afinitesi sırasıyla çoklu doymamış yağ asitleriyle, antioksidanlarla ve sistein gibi sülfhidril (SH) grubu taşıyan tiyol bileşikler ile reaksiyona girer. Ozonun miktarına bağlı olarak karbonhidratlar, proteinler (dolayısıyla da enzimler), DNA ve RNA da bu reaksiyondan etkilenebilir.

Ozonun bu birçok molekülle reaksiyona girmesi iki temel süreçte gerçekleşir;

- A.** Ozonun bir miktarı ilk olarak askorbik asit, ürik asit, proteinler ve glikoproteinlerin sülfidril (SH) gruplarının oksidasyonunda harcanır ve buna “OZON İLK REAKSİYONU” denir. Aynı zamanda albümin, askorbik asit ve ürik asit ozonun güçlü reaktivitesini kırarlar. Bu birinci reaksiyon önemlidir çünkü ex vivo ortamda kanda birçok biyokimyasal algoritmayı başlatabilecek reaktif oksijen türevleri’nin (ROT) oluşmasına sebep olur. Bu reaktif oksijen türleri antioksidan sistem tarafından 0,5-1 dakika içinde nötralize edilir (67).
- B.** İkinci reaksiyon “LİPİD PEROKSİDASYONU” diye isimlendirilir (73). Hidrofilik plazma ortamında, bir mol olefin (özellikle plazma trigliseritleri ve şilomikronlarda bulunan araşidonik asit) ve bir mol ozon, iki mol aldehit ve bir mol hidrojen peroksit (H_2O_2) meydana getirir. Bu iki reaksiyon saniyeler

içinde sona erer ve toplam ozon miktarının çoğu kullanılmış olur. Bu reaksiyonların sonucunda hidrojen peroksit, radikal olmayan oksidan bir molekül (genelde ROT'nden biri) ve LİPİD OKSİDASYON ÜRÜNLERİ (LOP) olarak bilinen aldehit türlerinden bazıları üretilmiş olur.

Artık tüm vücutta değişik hücre gruplarında meydana gelen bir dizi biyokimyasal reaksiyon için ozon değil reaktif oksijen türevleri (daha çok hidrojen peroksit) ve lipid oksidasyon ürünleri sorumlu tutulmaktadır. Tüm bunlar ozonun plazmadaki antioksidanlar tarafından tüketildiğini ve geç dönem biyokimyasal ve teröpatik etkiler için ikinci reaksiyonun sorumlu tutulabileceğini göstermektedir (67,71).

Reaktif oksijen türevlerinin yarı ömürleri bir saniyeden daha kısadır. Hidrojen peroksit, oluştuktan sonra hızla plazmadan hücrelere geçmekte ve hücre tipine bağlı olarak (eritrosit, lökosit ve plateletler) bir dizi olayı tetiklemektedir. Hidrojen peroksit, eritrositlerde 2,3-difosfogliserat düzeyini arttırma yoluyla hemoglobin-oksijen ayrışma eğrisinin sağa kaymasına ve böylelikle oksijenin dokulara daha kolay bırakılmasına neden olmaktadır (67). Hidrojen peroksit lökositlerde çeşitli interferon, interlökin, transforme edici büyüme faktörü yapımını arttıran uyarıları tetiklemek sureti ile immün sisteme etki etmektedir. Trombositlerde, makrofajlarda, endotelial hücrelerde ve respiratuar epitelyumda ise çeşitli otakoid ve büyüme faktörlerini arttırmaktadır (74).

Lipit oksidasyon ürünlerinin ise yarı ömürleri saatlere varabilmekte ve dolayısıyla yarı ömrü çok kısa olan reaktif oksijen türevlerinin ilk etkileri sonrasında ozonun gecikmiş etkilerinden sorumlu tutulmaktadır. Lipit oksidasyon ürünleri oluştuktan sonra serbest radikallerle reaksiyona girerek vücut için toksik olan peroksidasyon ürünlerini oluştururlar. Lipit peroksidasyon ürünlerinin oluşması reaktif oksijen türevlerinin neden olduğu hücre hasarının önemli bir özelliği olarak kabul edilir (67,75). Lipit oksidasyon ürünlerinin akut oksidatif stresi vücuttaki tüm hücrelere bildiren ikincil haberciler oldukları düşünülmektedir. Özellikle kemik iliği, akut oksidatif strese bağlı olarak, antioksidan enzimleri arttırarak eritrogenezisi tetiklemekte ve kemik iliğindeki diğer kök hücrelerin salınımını arttırarak bu molekülleri iskemik dokulara sunmaktadır. Buna ek olarak lipit oksidasyon ürünleri endoteliuma etki ederek güçlü bir vazodilatör olan nitrik oksit (NO) salınımını arttırmakta ve nöroimmünomodülatör bir etki ile de ozon tedavisi sırasında hastalar tarafından ifade edilen 'kendini iyi hissetme'den sorumlu tutulmaktadır (67,74). Tablo 2.3'te kan ozonlanmasının etkileri kısaca özetlenmiştir.

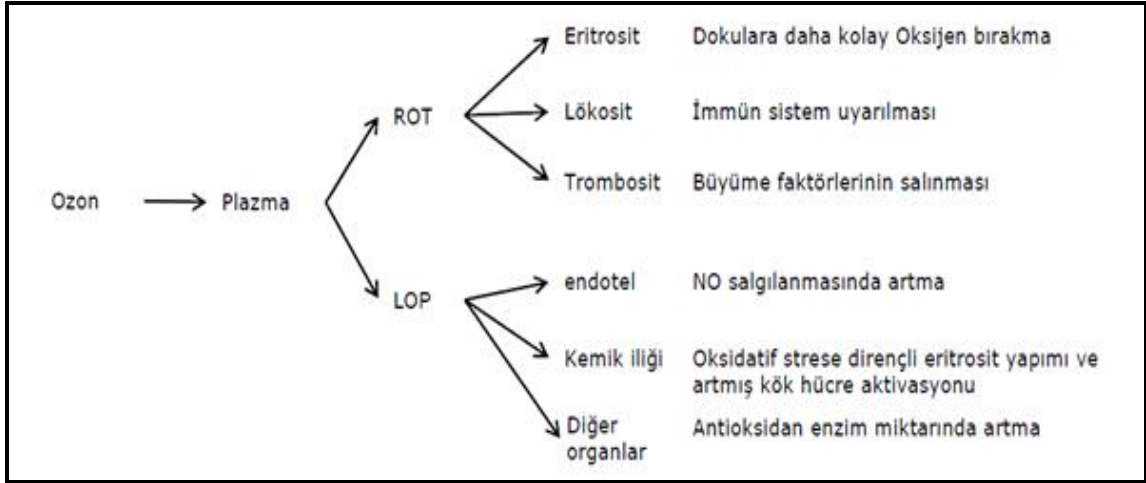
Tıbbi ozon uygulamaları bir akut oksidatif stres ortaya çıkarmakta ve tekrarlayan ozon uygulamaları ile de oksidatif strese karşı adaptasyon gelişmekte, antioksidan enzim ve molekül düzeyleri artmaktadır. Böylelikle organizma oksidatif strese karşı daha dirençli hale gelip yaşlanma, kronik enfeksiyonlar, diabetes mellitus, ateroskleroz, dejeneratif hastalıklar, kanser ve diğer hastalıklara bağlı gelişen kronik oksidatif stres tersine çevirebilmektedir (76).

Tablo 2.3. Kanın ozonlanmasının vücutta bilinen etkileri.

Kan reolojisinin iyileştirilmesi.
Eritrositlerdeki glikolitik yolağın iyileştirilmesi.
2,3-DPG miktarının artırılmasıyla eritrositlerdeki heksoz-monofosfat şantının aktive edilmesi.
HbO ₂ disosiasyon eğrisinin sağa kaydırılmasıyla hipoksik dokulara oksijen sunumunun artırılması.
Hipoksik dokularda bulunan eritrositlerdeki ATP miktarının artırılması.
Nitrik oksit ve prostosiklin salınımının artırılmasıyla vazodilatasyon oluşturulması.
Trombositlerden büyüme faktör ve lökositlerden sitokin salınımı.
Ozon toleransı ve antioksidan enzim sistemi kapasitesinin artırılması.
CO ve bilirubin salınımıyla HO-1 aktivitesinin artırılması.

Otohemoterapi (HT) yapılmadan önce kanın antikoagülan verilerek hazırlanması gerekir. Çünkü ozon doza bağlı olarak trombosit fonksiyonlarının artışına neden olmaktadır. Trombosit fonksiyonlarındaki artışın bazı yararlı sonuçları da olmaktadır. Aktive olmuş trombositler içlerinde bulunan büyüme faktörlerini salarak iskemi ve ülserli hastalarda iyileşmeye olumlu katkı sağlar (74).

ROT sadece ozonun ex vivo ortamda, deney tüpünde, bulunduğu kısa süre zarfında üretildiler ve kandaki erken biyolojik etkileri oluşturdular, öte yandan eşzamanlı üretilen, daha uzun yarılanma ömrüne sahip LOP ise donöre ozonlu kan reinfüzyonları süresince var oldular, vasküler sistem ve neredeyse tüm vücutta geç dönem etkileri başlattılar. HT sonrası ozonlanmış kanın vücuda verilmesi ile oluşan terapötik etkileri Şekil 2.1’de gösterilmiştir (76).



Şekil 2.1. Ozon tedavisinin etkileri (ROT: Reaktif oksijen türevleri, LOP: Lipid oksidasyon ürünü).

2.8.3. Ozon terapinin klinik uygulamaları

Ozon tedavisi, özellikle inflamatuvar sürecin yoğun olarak yaşandığı ve immün sistemin ön planda olduğu fizyopatolojik durumlarda yardımcı tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Tıbbi ozonun vazodilatasyona neden olan nitrik oksit düzeyini arttırması, iskemik dokulara oksijen, glukoz ve ATP sunumunu arttırması, anjiyogenezi uyarıp doku rejenerasyonunu arttırması, kemik iliği kök hücrelerini uyarması, antioksidan enzimleri arttırıp nörohümorale cevabı uyarak hayat kalitesini düzeltmesi nedeniyle geniş bir hastalık grubunda etkili olabileceği düşünülmektedir (67). Ozon uygulamaları yara iyileşmesi, yaşa bağlı maküler dejenerasyon, iskemik ve infeksiyöz hastalıklarda yapılan vaka analiz çalışmalarında olumlu etkiler göstermiştir. Bunun yanında basit diş ve ağız enfeksiyonlarından hepatitlere kadar uzanan geniş bir aralıktaki çeşitli enfeksiyon hastalıklarında etkin olarak uygulanmaktadır (78-79). Martinez-Sanchez ve arkadaşları diyabetik ayak gelişmiş hastalarda yaptıkları çalışmada ozon tedavisinin etkinliğini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada ozon tedavisi uygulanan hastalarda antibiyotik tedavisi alanlara göre yara iyileşmesi hızlanmış, hastanede kalma süreleri kısalmış, kan şekeri düzeyleri daha iyi kontrol edilebilmiş ve antioksidan enzim düzeyleri artmış olarak bulunmuştur (80).

2.8.4. Ozon terapinin kullanım alanları

Şimdiye dek objektif olarak tartışılmış mevcut klinik çalışmaların gösterdiği üzere ozonoterapinin kullanıldığı bazı hastalıklar (71);

Birinci kategori:

- 1) Osteomiyelit, plevral ampiyem, fistülize abseler, enfekte yaralar, ağır yaralar, kronik ülserler, diyabetik ayak ve yanıklar.
- 2) İleri iskemik hastalıklar (alt ekstremitte iskemisi ve kardiyak iskemi).
- 3) Senil maküla dejenerasyonu (atrofik form).
- 4) Ortopedik rahatsızlıklar ve lokalize osteoartroz.
- 5) Kronik yorgunluk sendromu ve fibromiyalji.
- 6) Primer diş kökü çürükleri, özellikle çocuklarda.
- 7) Kronik veya rekürren oral kavite enfeksiyonları.

Tüm bu patolojiler için ozon mucizevi bir ilaçtır.

İkinci kategori:

- 1) Akut ve kronik enfeksiyon hastalıkları, özellikle kemoresistans bakteri, virüs ve mantar enfeksiyonları (hepatit, herpetik enfeksiyonlar ve herpes zoster, papillomavirüs enfeksiyonu, onkomikozis ve kandidiyazis, giardiyazis ve kriptosporidiozis)
- 2) Kanserle ilişkili yorgunlukta modern tedavi yöntemleriyle birlikte uygulanan ozon terapi sonuçları iyileştirmekte.

Üçüncü kategori:

- 1) Otoimmün hastalıklar (multiple sklerozis, romatoid artrit, Crohn hastalığı, psöriyazis).
- 2) Senil demans.
- 3) Pulmoner hastalıklar (amfizem, astım, KOAH, idiyopatik pulmoner fibrozis ve ARDS).
- 4) Deri hastalıkları (psöriyazis ve atopik dermatit).
- 5) Metastatik kanser.
- 6) Ciddi sepsis ve multiple organ yetmezliği.

Dördüncü kategori:

- 1) Retinisin pigmentoza
- 2) Ani işitme kaybı ve tinnitus.

Bu hastalıklarda modern tedavi yöntemleriyle birlikte ozonoterapi uygulanması artık etik zeminde uygun görülmektedir fakat hala yeterince klinik kanıt yoktur. Ozonoterapi düşük maliyet ve yan etkisiz oluşuyla birlikte konvansiyonel tedavi yöntemlerine eş değer etkinliğe sahiptir ve hala keşfedilmeyi beklemektedir.

2.8.5. Ozon terapinin yan etkileri

Ozon tedavisinin yan etkileri yok denecek kadar azdır. Su ana kadar bildirilen yan etkiler uygulama hatalarına bağlı komplikasyonlardır (81).

2.8.6. Ozon terapinin kontrendikasyonları

Glukoz 6 fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği, özellikle erken dönem olmak üzere hamilelik, anjiyotensin çevirici enzim (ACE) inhibitörü kullanımı, hipertiroidi, kanama bozukluğu, kontrol altına alınamayan kardiyovasküler hastalıklar ve ozona reaksiyon gösteren astım hastalarında ozon uygulamaları sakıncalı olabilmektedir (81).

2.8.7. Hiperbarik oksijen tedavisi ve ozon terapinin karşılaştırılması

HBOT ozon terapiye nazaran daha çok bilinmektedir, çünkü HBOT modern tıp yaklaşımı olarak kabul görmüştür ve ABD’de geniş çaplı bir uygulamaya sahiptir. HBOT ile ozonoterapinin terapötik etkileri arasında objektif bir karşılaştırma yapmak çok mümkün değildir çünkü HBOT’a dair bir sürü yayın yapılmışken ozonoterapi hakkındaki araştırmalar şu an için çok sınırlıdır. Ozonoterapi vücutta uzun süreli ve birbiriyle ilişkili metabolik değişiklikler meydana getirirken, HBOT sırasında kısa süreli bir oksijen hiper konsantrasyonu meydana gelir. HBOT ile ozonoterapi de hayatın devamını sürdürmek ve yara iyileşmesini aktiflemek için ana element olarak oksijeni kullanıyor. Birçok biyolojik etki oluşturmak için ozon terapide ozon kullanılırken HBOT’da basınç altındaki oksijen kullanılmaktadır. Bu gerçek ikisinin pratik uygulanımı arasındaki derin farklılıkları oluşturur ve her iki uygulamada yararlanımlarını maksimize etmek için kendi spesifik etki alanları içinde kullanılmalıdır.

Tablo 2.4’de hangi hastalıkta hangi yaklaşımın (HBOT veya ozonoterapi) kullanıldığı özetlemeye çalışılmıştır.

Tablo 2.4. HBOT ve ozon terapisinin karşılaştırılması.

	HBOT	Ozon terapi
1) Arteryal gaz embolizmi	+++	---
2) Dekompresyon hastalığı	+++	---
3) Ciddi CO intoksikasyonu	+++	---
4) Ciddi kan kaybı anemisi	+++	---
5) Klostridyal myonekroz (gazlı gangren)	+++	---
6) Cilt greft ve flep iskemisi	+	+++
7) Osteo-radyonekroz	+	+++
8) Radyasyon hasarı	+	+++
9) İnate osteomyelit	+	+++
10) Nekrotizan fasilit	+	+++
11) Travmatik iskemik hasar	+	++
12) Termal yanık	+	+++
13) Kronik ülser ve yara iyileşmesinde başarısızlık	+	+++
14) Multipl skleroz	---	+ ?
15) Kronik yorgunluk sendromu	+	++
16) HIV-AIDS	+ ?	+
17) Yaşlılık	+	++

Açıklama: + az, ++ orta, +++ iyi yanıt , --- yanıt yok , ? kesin değil

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Ocak 2010 - Haziran 2012 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalında, polikliniğe başvuran ve kliniğimizde ani işitme kaybı nedeniyle yatarak tedavi edilen 106 hasta ile yapıldı. Hastalara verilen tedavi retrospektif olarak hasta dosyalarından incelendi. Çalışmaya katılan olguların 62'si (%58,5) erkek, 44'ü (%41,5) kadın idi. Yaş ortalaması 50±13, en büyük yaş 81 ve en küçük yaş 17'dir.

Hastalar aldıkları tedavi protokollerine göre 3 gruba ayrıldı. Sadece steroidli ani işitme kaybı protokolü olan hastalar steroid tedavi grubu (Grup A), steroidli ani işitme kaybı protokolüne ek olarak hiperbarik oksijen tedavisi olan hastalar steroid tedavi+HBO grubu (grup B), steroidli ani işitme kaybı protokolüne ek olarak ozon tedavisi olan hastalar steroid tedavi+ozon grubu (grup C) olarak ayrıldı.

Steroid tedavi grubunda 63 hasta, steroid tedavi+HBO grubunda 26 hasta, steroid tedavi+ozon grubunda 17 hasta yer aldı.

Çalışmaya pediatrik hastalar, önceden bilinen Meniere veya iç kulak hastalığı olanlar, daha önce aynı kulaktan kronik otit geçirme öyküsü olanlar ve aynı kulaktan geçirilmiş operasyonu öyküsü olan hastalar alınmadı. Çalışmaya katılan tüm hastalar hospitalize edildi. Tüm hastaların sistemik ve kulak burun boğaz muayeneleri yapıldı. Rutin biyokimya, hemogram, tiroid fonksiyon testleri, vit B12 ve çinko düzeyleri çalışıldı. Tedavi öncesi tüm hastalara odyolojik tetkik komple istendi.

Tüm hastalara tedavinin 1. gününde 3. gününde 5. gününde 7. gününde ve 15. gününde odyolojik testleri tekrarlandı. İşitme kayıpları 500, 1000, 2000, 4000 Hertz'deki ortalama saf ses eşiklerine göre hafif (26-40 dB), orta (41-55 dB), orta-ileri (56-70 dB), ileri (71-90 dB) ve çok ileri ya da total (91 dB ve üzeri) olarak sınıflandırıldı. Akustik kanalın ve beyin sapının değerlendirilmesi açısından tüm hastalardan temporal MR ile görüntüleme istendi.

Hastalar saf ses odiyogramları tiplerine göre de; yükselen (250-500 Hz.'i tutan işitme kayıpları), alçalan (4000-8000 Hz.'i tutan işitme kayıpları), düz tip (en iyi ve en kötü eşikleri arasında 20 dB'den daha az fark olan işitme kayıpları) ve total ve totale yakın (85 dB ve yukarısı) olarak dört grupta değerlendirildi.

Hastaların hepsine kliniğimizde steroidli ani işitme kaybı protokolü uygulandı. 60 mgr/gün prednizolon 5 gün boyunca, 5 gün sonunda 2 günde 10 mgr azalacak şekilde 15 gün, mide koruyucu amaçlı 30 mgr/gün lansoprazol, tuzsuz diyet, Reomakrodeks (2x250 cc 10 gün), Pentoksifilin 400 mgr/gün 3x1, B vitamin kompleksleri 3x1, Betahistin dihidroklorür 24 mgr 3x1, Trimetazidin 20 mgr 2x1 kombinasyonu şeklinde uygulandı. Ayrıca ilk 1 hafta içinde başvuran hastalara Asiklovir 5x200 mgr 5 gün boyunca protokole eklendi.

Steroid tedavisi + HBO grubundaki hastalara steroidli ani işitme kaybı protokolü ek olarak 10 gün boyunca günde 1 kez olarak 60-90 dakika 2,5 ATA basınçla %100 oksijen soluması biçiminde uygulanan hiperbarik oksijen tedavisi almışlardır.



Şekil 3.1. Hiperbarik oksijen tankı.

Steroid tedavisi + Ozon terapi grubundaki hastalara steroidli ani işitme kaybı protokolüne ek olarak majör otohemoterapi yöntemiyle tıbbi ozon uygulaması yapıldı. Bu yöntemde steril koşullarda ozona dayanıklı infüzyon seti (Şekil 3.2) ile hastadan alınan 100 ml kan ozon jeneratöründen (Medozon Compact, HAB Herrmann Apparatebau GmbH, Germany) (Şekil 3.3) elde edilen %99.5 oksijen ve %0,5 oranında ozon karışımı (karışım içindeki ozon konsantrasyonu: 20 µg/ml) ile bire bir oranında karıştırılıp en az 5 dakikalık bir sürede intravenöz infüzyon şeklinde tekrar hastaya verildi (Şekil 3.4). İşlem sırasında antikoagülan olarak sodyum sitrat kullanıldı. Bu tedavi haftada iki kez olmak üzere en az 5 seans uygulandı.



Şekil 3.2. Steril ozon infüzyon seti.



Şekil 3.3. Ozon jeneratörü.



Şekil 3.4. Ozon ile karıştırılmış kanın hastaya tekrar geri verilmesi.

3.1. Sonuçların Değerlendirilme Kriterleri

Tedavi sonrası işitmedeki değişimi saptamak amacıyla tedavi öncesi odyogram ile tedavi sonrası 15. günde yapılan odyogramlar (500, 1000, 2000 ve 4000 Hz.'deki eşik ortalamaları) karşılaştırıldı. Sonuçlar 500, 1000, 2000 ve 4000 Hz frekanslarının ortalaması (PTA: Pure Tone Averages) ve SDS (Speech Discrimination Score)'deki değişimler göz önüne alınarak değerlendirildi.

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 7.0 programı kullanıldı. Çalışma verilerinin karşılaştırılmasında, Pearson Chi-Square, Kruskal Wallis Test, Fisher's Exact test, Wilcoxon Signed Ranks Test kullanıldı.

Tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde Siegel kriterleri (82) kullanıldı. 500, 1000, 2000 ve 4000 Hz frekanslardaki ortalama PTA değerlerine göre hesaplandı. Hastaların tedaviye cevapları 4 aşamada kategorize edildi.

- 1) Tam iyileşme (Normal kulak ile aynı seviyeye gelmesi ± 10 dB veya final PTA'nın 25 dB'nin altına inmesi)
- 2) Parsiyel iyileşme (15 dB üzeri PTA kazancı sağlanması ve final PTA'nın 25-45dB arasında olması)
- 3) Zayıf iyileşme (15 dB üzeri PTA kazancı sağlanması ve final PTA'nın 45dB'den fazla olması)
- 4) İyileşme olmaması - Tedaviye cevapsız (15 dB altında PTA kazancı sağlanması ve final PTA'nın 75 dB'den fazla olması)

Hastalar Siegel kriterlerine göre tam iyileşme, parsiyel iyileşme ve zayıf iyileşme grubundaki hastalar tedaviye yanıt var; iyileşme olmaması grubundaki hastalar da tedaviye yanıt yok olarak kendi aralarında 2 gruba ayrıldılar.

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası SDS(Speech Discrimination Score) seviyelerindeki artış %20'den fazla ise tedaviye yanıt var, SDS seviyelerindeki artış %20'den az ise tedaviye yanıt yok olarak değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 106 hasta alındı. Çalışmadaki hastalar; steroid tedavisi alan 63 hasta (Grup A), steroid tedavisi+HBO tedavisi alan 26 hasta (Grup B), steroid tedavi+ozon terapi alan 17 hasta (Grup C) olarak 3 gruba ayrılmıştır. Çalışmaya katılanların 62'si erkek, 44'ü kadındı. En yaşlısı 81, en genci 17 yaşında idi.

Steroid tedavi grubunun 37'si erkek 26'si kadın, steroid tedavi+HBO grubunun 16'si erkek 10'u kadın, steroid tedavi+ozon grubunun 9'u erkek 8'i kadındı. Gruplar arası cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Steroid tedavi grubunda ortalama yaş 51 ± 13 , steroid tedavi+HBO grubunun ort. yaş 49 ± 11 , steroid tedavi+ozon grubunun ort. yaş 50 ± 12 olarak hesaplandı. Gruplar arası istatistiksel yaş açısından anlamlı fark saptanmadı. Hastaların 57'sinde (%53,8) sol kulak etkilenirken, 49'unda (%46,2) sağ kulak tutulmuştur. Tablo 4.1'de grupların yaş ve cinsiyet dağılımları özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Gruplara göre yaş ve cinsiyet dağılımı.

	YAŞ			CİNSİYET		
	En büyük	En küçük	Ortalama	Erkek	Kadın	Toplam
GRUP A	81	19	51,27	37	26	63
GRUP B	68	17	50,04	16	10	26
GRUP C	60	18	45,24	9	8	17
TOPLAM	81	17	50	62	44	106

Hastaların tedavi öncesi başlangıç PTA (TÖPTA) değerleri incelendiğinde; çalışmaya katılan tüm hastaların TÖPTA ortalaması 85,8 olarak bulunmuştur. Grupların tedavi öncesi PTA değerleri karşılaştırıldığında; Grup A'da TÖPTA ortalaması: 80,7, Grup B'de TÖPTA ortalaması: 92,02, Grup C'de TÖPTA ortalaması: 94,9 olarak tespit edilmiştir. Gruplar arası tedavi öncesi başlangıç PTA değerleri Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildiğinde gruplar arası istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmemiştir ($p:0,084$).

Hastaların işitme kayıpları, saf ses odyogramına göre sınıflandırıldı. Grup A'da, 3 olguda hafif derecede işitme kaybı, 10 olguda orta derecede işitme kaybı, 15 olguda orta-ileri derecede işitme kaybı, 14 olguda ileri ve 21 olguda da çok ileri derecede işitme

kaybı tespit edildi. Grup B’de, 1 olguda hafif derecede işitme kaybı, 4 olguda orta derecede işitme kaybı, 2 olguda orta-ileri derecede işitme kaybı, 4 olguda ileri ve 15 olguda da çok ileri derecede işitme kaybı tespit edildi.

Grup C’de, 3 olguda orta derecede işitme kaybı, 2 olguda orta-ileri derecede işitme kaybı, 2 olguda ileri ve 10 olguda da çok ileri derecede işitme kaybı tespit edildi. Tablo 4.2’de grupların başlangıç işitme kaybı düzeylerinin dağılımı özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Grupların başlangıç işitme kaybı derecelerinin sınıflandırılması.

	Hafif işitme kaybı	Orta işitme kaybı	Orta-ileri işitme kaybı	İleri işitme kaybı	Çok ileri işitme kaybı
Grup A	3 (%4,8)	10 (%15,9)	15 (%23,8)	14 (%22,2)	21 (%33,3)
Grup B	1 (3,8)	4 (%15,4)	2 (%7,7)	4 (%15,4)	15 (%57,7)
Grup C	0	3 (%17,6)	2 (%11,8)	2 (%11,8)	10 (%58,8)

Grupların başlangıç odyogram konfigürasyonları incelendiğinde Grup A’da 12 (%19) olguda yükselen tipte, 17 (%27) olguda düz tipte, 19 (%30) olguda alçalan tipte ve 15 (%23,8) olguda da total veya totale yakın işitme kaybı saptandı. Grup B’da 4 (%15,4) olguda yükselen tipte, 6 (%23,1) olguda düz tipte, 8 (%30,8) olguda alçalan tipte ve 8 (%30,8) olguda da total veya totale yakın işitme kaybı saptandı. Grup C’de, 2 (%11,8) olguda düz tipte, 5 (%29,4) olguda alçalan tipte ve 10 (%58,9) olguda da total veya totale yakın işitme kaybı saptandı.

Tablo 4.3’de grupların başlangıç odyogram konfigürasyonuna göre dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Grupların odyogram tiplerine göre dağılımı.

	Yükselen tip	Düz tip	Alçalan tip	Total veya totale yakın tip
Grup A	12 (%19)	17 (%27)	19 (%30,2)	15 (%23,8)
Grup B	4 (%15,4)	6 (%23,1)	8 (%30,8)	8 (%30,8)
Grup C	0	2 (%11,8)	5 (%29,4)	10 (%58,8)

Grupların Siegel kriterleri kullanılarak iyileşme düzeylerine göre incelediğimizde; Grup A’da tam iyileşme 14 (%22,2) olguda, parsiyel iyileşme 10 (%15,9) olguda, zayıf iyileşme 8 (%12,7) olguda gözlenirken 31 (%49,2) olguda iyileşme gözlenmemiştir. Grup B’de tam iyileşme 3 (%11,5) olguda, parsiyel iyileşme 4 (%15,4) olguda, zayıf

iyileşme 9 (%34,6) olguda gözlenirken 10 (%38,5) olguda iyileşme gözlenmemiştir. Grup C’de tam iyileşme 3 (%17,6) olguda, parsiyel iyileşme 14 (%23,5) olguda, zayıf iyileşme 7 (%41,2) olguda gözlenirken 3 (%17,6) olguda iyileşme gözlenmemiştir. Tablo 4.4’de grupların Siegel kriterlerine göre iyileşme düzeyleri özetlenmiştir.

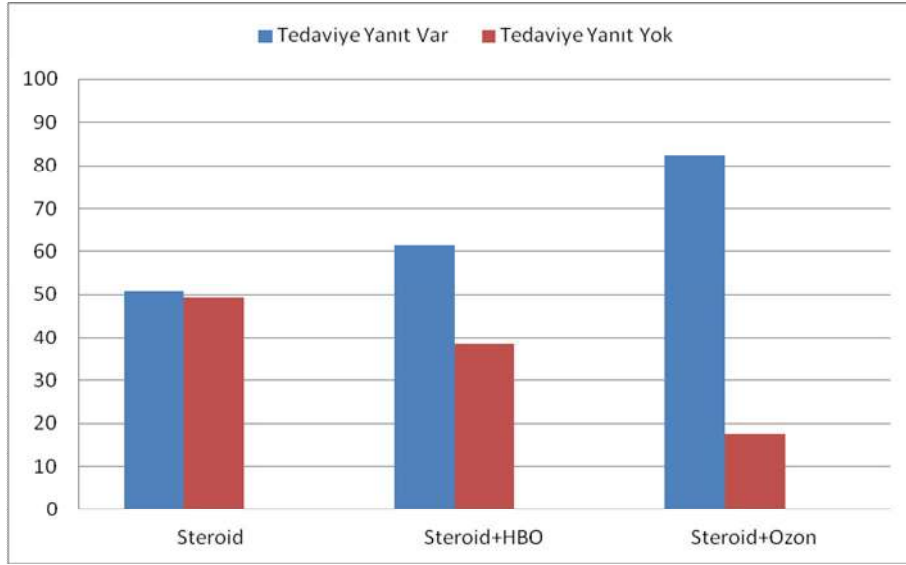
Tablo 4.4. Grupların Siegel kriterlerine göre tedaviye cevap oranları.

	Tam iyileşme	Parsiyel iyileşme	Zayıf iyileşme	İyileşme yok	Toplam
Grup A Steroid	14	10	8	31	63
Grup B Steroid+HBO	3	4	9	10	26
Grup C Steroid+Ozon	3	4	7	3	17

Grupları tedaviye yanıt olup olmadığına göre Pearson Chi-Square testi kullanılarak karşılaştırıldığımızda; steroid tedavi grubu (Grup A) ile steroid tedavi+HBO grubu (grup B) arasındaki değer $p<0,355$ olarak saptanmıştır ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Steroid tedavi grubu (Grup A) ile steroid tedavi+ozon terapi grubu (Grup C) karşılaştırıldığında steroid tedavi+ozon terapi grubu (Grup C) steroid grubuna (Grup A) göre tedaviye yanıt düzeyinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (p değeri $p=0,019$ olarak saptanmış ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir).

Steroid tedavi+HBO grubu (Grup B) ile Steroid tedavi+ozon terapi grubu (Grup C) karşılaştırıldığında $p=0,146$ olarak saptanmış ve bu değer istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Grupların tedaviye yanıt diagramı.

Steroid: oral steroid tedavisi alan grup (Grup A). Steroid+HBO: Steroid tedavisine ek olarak hiperbarik oksijen tedavisi alan grup (Grup B). Steroid+Ozon: Steroid tedavisine ek ozon tedavisi alan grup (Grup C) Tedaviye Yanıt Var: 15 dB üzeri PTA kazancı sağlanması. Tedaviye Yanıt Yok: 15 dB'den daha az PTA kazancı sağlanması

Tablo 4.5. Odyogram tiplerine göre tedaviye yanıt oranları.

Odyogram tipleri	Tedaviye yanıt var	Tedaviye yanıt yok	Toplam
Yükselen tip	12 (75%)	4 (25%)	16
Düz tip	12 (48%)	13 (52%)	25
Alçalan tip	25 (78,1%)	7 (21,9%)	32
Total kayıp	13 (39,4%)	20 (60,6%)	33

Çalışmaya katılan tüm hastaların odyogram tiplerine göre iyileşme oranları karşılaştırıldığında; Yükselen tip odyogram konfigürasyonuna sahip 16 hastanın 12'si (%75) tedaviye yanıt var, 4'ü (%25) tedaviye yanıt yok olarak saptanmıştır. Düz tip odyogram konfigürasyonuna sahip 25 hastanın 12'si (%48) tedaviye yanıt var, 13'ü (%52) tedaviye yanıt yok olarak saptanmıştır. İnlen tip odyogram konfigürasyonuna sahip 32 hastanın 25'i (%78,1) tedaviye yanıt var, 7'si (%21,9) tedaviye yanıt yok olarak saptanmıştır. Total veya totale yakın tip odyogram konfigürasyonuna sahip 33 hastanın 13'ü (%39,4) tedaviye yanıt var, 20'si (%60,6) tedaviye yanıt yok olarak saptanmıştır. Tablo 4.5'de odyogram tipine göre tedaviye yanıt oranları gösterilmiştir.

Odyogram tipleri ile tedaviye yanıt olup olmaması değerlendirildiğinde yükselen tip odyogram konfigürasyonuna sahip hastalar ile düz tip ve alçalan tipli odyogram konfigürasyonuna sahip hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Yükselen tip odyogram konfigürasyonuna sahip hastalar ile total ya da totale yakın tip odyogram konfigürasyonuna sahip hastalar tedaviye yanıtına göre Pearson Chi-Square testi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p:0,019). Total ya da totale yakın tip odyogram konfigürasyonuna sahip olan hastalarda tedaviye yanıt oranının daha düşük olduğu saptanmıştır. Grupların odyogram tiplerine göre tedaviye yanıt olup olmamasına göre incelenmesi Tablo 4.6’da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Grupların odyogram tiplerine göre tedaviye yanıt oranları.

	Odyogram tipleri	Tedaviye yanıt var	Tedaviye yanıt yok
Grup A (Steroid Tedavi)	Yükselen tip	9(75,0%)	3(25,0%)
	Düz tip	8(47,1%)	9(52,9%)
	Alçalan tip	13(68,4%)	63(1,6%)
	Total kayıp	2(13,3%)	13(86,7%)
Grup B (Steroid Tedavi +HBO)	Yükselen tip	3(75,0%)	1(25,0%)
	Düz tip	3(50,0%)	3(50,0%)
	Alçalan tip	7(87,5%)	1(12,5%)
	Total kayıp	2(37,5%)	13(62,5%)
Grup C (Steroid Tedavi +Ozon Terapi)	Yükselen tip	-	-
	Düz tip	1(50,0%)	1(50,0%)
	Alçalan tip	5(100,0%)	0(,0%)
	Total kayıp	8(%80)	2(%20)

Çalışmaya katılan tüm hastaların başlangıç işitme düzeyleri ile tedaviye yanıt düzeyleri karşılaştırıldığında; Hafif derecede işitme kaybı olan 4 hastanın 3’ü (%75) tedaviye yanıt var, 1’i (%25) tedaviye yanıt yok olarak saptanmıştır. Orta derecede işitme kaybı olan 17 hastanın 13’ü (%76,4) tedaviye yanıt var, 4’ü (%23,6) tedaviye yanıt yok olarak saptanmıştır. Orta-ileri derecede işitme kaybı olan 19 hastanın 10’u (%52,6) tedaviye yanıt var, 9’u (%47,4) tedaviye yanıt yok olarak saptanmıştır. İleri derecede işitme kaybı olan 20 hastanın 15’i (%75) tedaviye yanıt var, 5’i (%25) tedaviye yanıt yok olarak saptanmıştır. Çok ileri derecede işitme kaybı olan 46 hastanın 21’i (%45,6) tedaviye yanıt var, 25’i (%54,4) tedaviye yanıt yok olarak saptanmıştır. Tablo 4.7’de başlangıç işitme kaybı düzeylerinin tedaviye yanıtı gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Başlangıç işitme kaybı düzeyine göre tedaviye yanıt.

Başlangıç İşitme Kaybı Düzeyi	Tedaviye yanıt var	Tedaviye yanıt yok	Toplam
Hafif işitme kaybı	3(75%)	1(25%)	4
Orta işitme kaybı	13(76,4%)	4(23,6%)	17
Orta - İleri işitme kaybı	10(52,6%)	9(47,4%)	19
İleri işitme kaybı	15(75%)	5(25%)	20
Çok ileri işitme kaybı	21(45,6%)	25(54,4)	46

Tablo 4.8. Grupların başlangıç işitme düzeylerine göre tedaviye yanıtlarının dağılımı.

	Başlangıç işitme düzeyleri	Tedaviye yanıt var	Tedaviye yanıt yok
Grup A (Steroid Tedavi)	Hafif	2 (%66,7)	1(%33,3)
	Orta	8(%80)	2(%20)
	Orta –İleri	8(%53,3)	7(46,7)
	İleri	10(%71,4)	4(%28,6)
	Çok ileri	4(%19)	17(%81)
Grup B (Steroid Tedavi+HBO)	Hafif	1(%100)	0
	Orta	2(%50)	2(%50)
	Orta –İleri	1(%50)	1(%50)
	İleri	3(%75)	1(%25)
	Çok ileri	9(%60)	6(%40)
Grup C (Steroid Tedavi+Ozon)	Hafif	0	0
	Orta	3(%100)	0
	Orta –İleri	1(%50)	1(%50)
	İleri	2(%100)	0
	Çok ileri	8(%80)	2(%20)

Çalışmaya katılan grupların başlangıç işitme düzeylerine göre iyileşme oranları karşılaştırıldığında; Grup A’da hafif derecede işitme kaybı olan 3 hastanın 2’si (%66,7) tedaviye yanıt var, 1’i (%33,3) tedaviye yanıt yok olarak saptanmıştır. Orta derecede işitme kaybı olan 10 hastanın 8’i (%80) tedaviye yanıt var, 2’si (%20) tedaviye yanıt yok olarak saptanmıştır. Orta-ileri derecede işitme kaybı olan 15 hastanın 8’i (%53,3) tedaviye yanıt var, 7’si (%46,7) tedaviye yanıt yok olarak saptanmıştır. İleri derecede işitme kaybı olan 14 hastanın 10’u (%71,4) tedaviye yanıt var, 4’ü (%28,6) tedaviye yanıt yok olarak saptanmıştır. Çok ileri derecede işitme kaybı olan 21 hastanın 4’ü (%19) tedaviye yanıt var, 17’si (%81) tedaviye yanıt yok olarak saptanmıştır.

Grup B’de hafif derecede işitme kaybı olan 1 hasta mevcuttur ve tedaviye yanıt var olarak saptanmıştır. Orta derecede işitme kaybı olan 4 hastanın 2’si (%50) tedaviye yanıt var, 2’si (%50) tedaviye yanıt yok olarak saptanmıştır. Orta-ileri derecede işitme

kaybı olan 2 hastanın 1'i (%50) tedaviye yanıt var, 1'i (%50) tedaviye yanıt yok olarak saptanmıştır. İleri derecede işitme kaybı olan 4 hastanın 3'ü (%75) tedaviye yanıt var, 1'i (%25) tedaviye yanıt yok olarak saptanmıştır. Çok ileri derecede işitme kaybı olan 15 hastanın 9'ü (%60) tedaviye yanıt var, 6'si (%40) tedaviye yanıt yok olarak saptanmıştır.

Grup C'de hafif derecede işitme kaybı olan hasta yoktur. Orta derecede işitme kaybı olan 3 hastanın hepsinde tedaviye yanıt var olarak saptanmıştır. Orta-ileri derecede işitme kaybı olan 2 hastanın 1'i (%50) tedaviye yanıt var, 1'i (%50) tedaviye yanıt yok olarak saptanmıştır. İleri derecede işitme kaybı olan 2 hastanın hepsinde tedaviye yanıt var olarak saptanmıştır. Çok ileri derecede işitme kaybı olan 10 hastanın 8'i (%80) tedaviye yanıt var, 2'si (%20) tedaviye yanıt yok olarak saptanmıştır. Grupların başlangıç işitme düzeylerine göre tedaviye yanıtları Tablo 4.8'de gösterilmiştir.

Çok ileri derecede işitme kaybı olan hastaların tedaviye yanıtının daha kötü olduğu bilinmektedir. Başlangıç işitme düzeyleri kabaca 2'ye ayrılarak incelendiğinde; bir gruba hafif, orta, orta-ileri, ileri derecede işitme kayıplı hastalar diğer gruba ise çok ileri derecede işitme kayıplı hastalar alınarak tedaviye yanıt değerlendirilmiştir. Steroid tedavi grubunda 42 hasta hafif, orta, orta-ileri, ileri derecede işitme kayıplıydı ve 28 hastada (%66,7) tedaviye yanıt var, 14 hastada (%33,3) tedaviye yanıt yok olarak saptandı. Steroid tedavi grubunda 21 hasta çok ileri derecede işitme kaybına sahipti ve 4 hastada (%19) tedaviye yanıt var, 17 hastada (%81) tedaviye yanıt yok olarak saptandı.

Steroid tedavisi+HBO tedavisi alan grupta 11 hasta hafif, orta, orta-ileri, ileri derecede işitme kayıplıydı ve 7 hastada (%63,6) tedaviye yanıt var, 4 hastada (%36,4) tedaviye yanıt yok olarak saptandı. Steroid tedavisi+HBO tedavisi alan grupta 15 hasta çok ileri derecede işitme kaybına sahipti ve 9 hastada (%60) tedaviye yanıt var, 6 hastada (%40) tedaviye yanıt yok olarak saptandı. Steroid tedavisi+ozon terapi alan grupta 7 hasta hafif, orta, orta-ileri, ileri derecede işitme kayıplıydı ve 6 hastada (%85,7) tedaviye yanıt var, 1 hastada (%14,3) tedaviye yanıt yok olarak saptandı. Steroid tedavisi+ozon terapi alan grupta 10 hasta çok ileri derecede işitme kaybına sahipti ve 8 hastada (%80) tedaviye yanıt var, 2 hastada (%20) tedaviye yanıt yok olarak saptandı. Tablo 4.9'da başlangıç işitme kaybı düzeyleri 2 gruba ayrılarak grupların tedaviye yanıtları gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Grupların başlangıç işitme kaybı düzeyleri ile tedaviye yanıt (2’li grup ile).

	Başlangıç İşitme Düzeyi	Tedaviye Yanıt var	Tedaviye yanıt yok	Toplam
Grup A (Steroid Tedavi)	Hafif, Orta, Orta-İleri, İleri	28(66,7%)	14(33,3%)	42
	Çok İleri	4(19%)	17(81%)	21
Grup B (Steroid Tedavi +HBO)	Hafif, Orta, Orta-İleri, İleri	7(63,6%)	4(36,4%)	11
	Çok İleri	9(60%)	6(40%)	15
Grup C (Steroid Tedavi +Ozon Terapi)	Hafif, Orta, Orta-İleri, İleri	6(85,7%)	1(14,3%)	7
	Çok İleri	8(80%)	2(20%)	10

Başlangıç işitme düzeylerine göre tedaviye yanıt değerlendirildiğinde çok ileri derece işitme kaybı olan hastalarda tedaviye yanıtı daha düşük bulunmuştur. Steroid tedavi grubunda hasta hafif, orta, orta-ileri, ileri derecede işitme kayıplı hastalar ile çok ileri derecede işitme kayıplı hastaların tedaviye yanıtı istatistiksel olarak Peasrson Chi-Square testi ile karşılaştırıldığında $p<0,001$ olarak saptanmıştır ve bu değer istatistiksel olarak anlamlıdır. Steroid tedavine ek olarak HBO tedavisi ya da Steroid tedavisine ek olarak ozon terapisi alan iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (p:1 Fisher’s Exact Test).

Çok ileri derecede işitme kaybına sahip olan hastalar gruplara göre ve tedaviye yanıtına göre ayrılarak incelenmiştir (Tablo 4.10). Steroid tedavi grubunda 21 hasta çok ileri derecede işitme kaybına sahipti ve 4 hastada (%19) tedaviye yanıt var, 17 hastada (%81) tedaviye yanıt yok olarak saptandı.

Steroid tedavisi+HBO tedavisi alan grupta 15 hasta çok ileri derecede işitme kaybına sahipti ve 9 hastada (%60) tedaviye yanıt var, 6 hastada (%40) tedaviye yanıt yok olarak saptandı. Steroid tedavisi+ozon terapi alan grupta 10 hasta çok ileri derecede işitme kaybına sahipti ve 8 hastada (%80) tedaviye yanıt var, 2 hastada (%20) tedaviye yanıt yok olarak saptandı. Steroid tedavi grubu ile Steroid tedavisi+HBO tedavisi alan çok ileri derecede işitme kaybı olan hastalar tedavi yanıtına göre değerlendirildiğinde; HBO grubunda tedaviye yanıtta istatistiksel olarak anlamlı ($p:0,012$ Pearson Chi-Square testi) fark tespit edilmiştir.

Steroid tedavi grubu ile Steroid tedavisi+ozon terapi alan çok ileri derecede işitme kaybı olan hastalar tedavi yanıtına göre değerlendirildiğinde; ozon terapi grubunda tedaviye yanıtta istatistiksel olarak daha anlamlı ($p:0,002$ Pearson Chi-Square testi) fark

tespit edilmiştir. HBO tedavi grubu ve ozon terapi grubu kendi arasında karşılaştırıldığında aralarında iyileşmede istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (Fisher's Exact Test).

Tablo 4.10. Çok ileri derecede işitme kaybılı hastaların tedaviye yanıtı.

Çok ileri derecede işitme kaybılı olan hastalar	Tedaviye yanıt var	Tedaviye yanıt yok	Toplam
Grup A (Steroid Tedavi)	4 (19%)	17 (81%)	21
Grup B (Steroid Tedavi+HBO)	9 (60%)	6 (40%)	15
Grup C (Steroid Tedavi+Ozon)	8 (80%)	2 (20%)	10

Grupların tedavi öncesi 1. gün SDS değerleri incelendiğinde; Grup A'da 1. gün SDS değerlerinin ortalaması: 41,7, Grup B'de 1. gün SDS değerlerinin ortalaması: 28,4, Grup C'de 1. gün SDS değerlerinin ortalaması: 23,8 olarak saptanmıştır. Grupların tedavi öncesi 1. gün SDS değerleri Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildiğinde gruplar arası istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmemiştir.

Grupların tedavi sonrası 15. gün SDS değerleri incelendiğinde; Grup A'da tedavi sonrası 15. gün SDS değerlerinin ortalaması: 55,9, Grup B'de tedavi sonrası 15. gün SDS değerlerinin ortalaması: 50, Grup C'de tedavi sonrası 15. gün SDS değerlerinin ortalaması: 53,6 olarak saptanmıştır.

Hastaların başlangıç 1. gün SDS ve 15. gün SDS değerleri Wilcoxon Signed Ranks Test ile karşılaştırıldığında her 3 grupta da tedavi ile 15. gün SDS'de istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır (Tablo 4.11).

Gruplar arası SDS değerindeki artış oranına göre karşılaştırıldığında gruplar arası SDS değerlerindeki artışta istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 4.11. Grupların 1. ve 15. gün SDS değerleri ortalaması.

	1. gün SDS değerleri ortalaması	15. gün SDS değerleri ortalaması
Grup A	41,7	55,9
Grup B	28,4	50
Grup C	23,8	53,6

5. TARTIŞMA

Ani işitme kaybı (AİK) üç gün veya daha kısa sürede birbirini izleyen en az üç frekansta ortalama 30 dB veya daha fazla sensorinöral işitme kaybı (SNİK) gelişmesi olarak tanımlanmaktadır (1). Genellikle hastalık öncesine dair odyolojik tetkik bulunamadığı için, diğer kulaktaki işitme seviyeleri baz alınarak tanımlanmaktadır. Ani işitme kaybının sıklığı 5-20/100.000 olarak bildirilmektedir (1). “Amerikan Academy of Otololaryngology”nin kaynaklarına göre Amerika Birleşik Devletleri’nde ortalama yılda 4000 yeni vaka bildirilmektedir (83). Ani işitme kaybı tüm yaş gruplarında görülmesine rağmen ortalama görülme yaşı 46 olarak bildirilmiştir. Çocuk ve ileri yaşta prognozon daha kötü olduğu kabul edilir (2). Ani işitme kayıplarının %90’ının etiyolojisi aydınlatılamamaktadır ve idiyopatik ani işitme kaybı olarak adlandırılmaktadır. Etiyoloji de en çok kabul gören teoriler; viral enfeksiyon, vasküler yetmezlik, intrakoklear membran rüptürü ve otoimmüniteyi kapsamaktadır.

Non idiyopatik SNİK mutlaka tanımlanmalıdır ve etiyolojiye göre tedavi planı uygulanmalıdır. En çok idendifiye edilenler; vestibüler shwannoma (akustik nörinom), inme ve malignensitidir (85). Vestibüler shwannoma hastalarının %10-%20’sinde ani başlayan işitme kaybı öyküsü ile başvurduğu bildirilmiştir.

AİK genellikle tek kulakta görülür ve her iki kulağı eşit oranda tutar (43). Bilateral görülme oranı Shaia ve Sheehy’nin (11) 1220 olguluk serisinde %4 olarak bildirilmiştir. Bilateral AİK varlığında sifilis ve otoimmün iç kulak hastalığının ön planda düşünülmesi gerektiğini vurgulanmıştır.

İdiopatik ani işitme kaybında prognozu etkileyen faktörler; hastanın yaşı, vertigonun varlığı, başlangıçtaki işitme kaybının derecesi, odyogramın şekli ve işitme kaybının ortaya çıkması ile tedaviye başlama arasındaki geçen zamanıdır. İşitme kaybının derecesi tedaviye yanıtı belirleyen önemli bir faktördür İşitme kaybın derecesi tedavi ve iyileşme süreci açısından önemlidir. 90 dB ve üzerindeki çok ileri derecedeki işitme kayıpları kötü prognozludur. Byl ve ark (3), hafif işitme kaybı olan hastalarda %83, şiddetli işitme kaybı olan hastalarda %22’lik oranda iyileşme bildirmişlerdir. Wilson ve ark(44) yaptığı steroid tedavisi ve plasebo kontrollü yapılan çalışmada; 40 dB veya daha az veya ‘U’ şeklinde 85 dB’e kadar olan işitme kayıpları olan hastaların tümünde tam düzelme olduğu görülmüştür. Ancak 90 dB ve üzerinde flat işitme kaybı olanların sadece %24’ünde düzelme olmuştur fakat hiçbirinde total düzelme

görülmemiştir. 40 dB ile 90 dB arasında işitme kaybı olan hastalar ise steroid tedavisinin en etkili olduğu grup olarak gözlemlenmiştir. Çünkü plasebo grubunda bu hastaların yalnızca %38 inde düzelme var iken steroid grubunda bu oran %78 civarı saptanmış.

Bizim çalışmamızda; Hafif derecede işitme kaybı olan 4 hastanın 3'ü (%75) tedaviye yanıt var, 1'i (%25) tedaviye yanıt yok olarak saptanmıştır. Orta derecede işitme kaybı olan 17 hastanın 13'ü (%76,4) tedaviye yanıt var, 4'ü (%23,6) tedaviye yanıt yok olarak saptanmıştır. Orta-ileri derecede işitme kaybı olan 19 hastanın 10'u (%52,6) tedaviye yanıt var, 9'u (%47,4) tedaviye yanıt yok olarak saptanmıştır. İleri derecede işitme kaybı olan 20 hastanın 15'i (%75) tedaviye yanıt var, 5'i (%25) tedaviye yanıt yok olarak saptanmıştır. Çok ileri derecede işitme kaybı olan 46 hastanın 21'i (%45,6) tedaviye yanıt var, 25'i (%54,4) tedaviye yanıt yok olarak saptanmıştır.

Başlangıç işitme düzeylerine göre tedaviye yanıt değerlendirildiğinde çok ileri derece işitme kaybı olan hastalarda tedaviye yanıt daha düşük bulunmuştur. Çalışmamızda Steroid tedavi grubu ile Steroid tedavisi+HBO tedavisi alan gruptaki çok ileri derecede işitme kaybı olan hastalar tedavi yanıtına göre değerlendirildiğinde; Steroid+HBO grubunda tedaviye yanıtta istatistiksel olarak anlamlı (p:0,012 Pearson Chi-Square testi) fark tespit edilmiştir. Steroid tedavi grubu ile Steroid tedavisi+Ozon terapi alan gruptaki çok ileri derecede işitme kaybı olan hastalar tedavi yanıtına göre değerlendirildiğinde; Steroid+Ozon terapi grubunda tedaviye yanıtta istatistiksel olarak daha anlamlı (p:0,002 Pearson Chi-Square testi) fark tespit edilmiştir. Çok İleri derecede (91dB ve üzeri işitme kaybı olan hastalar) işitme kaybı olan hastalarda sadece steroid tedavisinin etkinliği düşük bulunmuş. Steroid tedavisine ek olarak verilen HBO tedavisinin ve ozon terapisinin iyileşmeye olumlu katkıları tespit edilmiştir.

Yükselen eğimli ve orta frekansları tutan kayıplar daha iyi prognoza sahipken, alçalan eğimli ve düz kayıplarda prognoz daha kötüdür (1,43,44).

Bizim çalışmamızda Yükselen tip odyogram konfigürasyonuna sahip 16 hastanın 12'si (%75) tedaviye yanıt var, 4'ü (%25) tedaviye yanıt yok olarak saptanmıştır. Düz tip odyogram konfigürasyonuna sahip 25 hastanın 12'si (%48) tedaviye yanıt var, 13'ü (%52) tedaviye yanıt yok olarak saptanmıştır. İnen tip odyogram konfigürasyonuna sahip 32 hastanın 25'i (%78,1) tedaviye yanıt var, 7'si (%21,9) tedaviye yanıt yok olarak saptanmıştır. Total veya totale yakın tip odyogram konfigürasyonuna sahip 33 hastanın 13'ü (%39,4) tedaviye yanıt var, 20'si (%60) tedaviye yanıt yok olarak

saptanmıştır. Sonuç olarak literatür ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da total veya totale yakın tip odyogram konfigürasyonuna sahip hastalarımızda tedaviye yanıt daha kötü olarak tespit edilmiştir.

Diziness hastaların %30-40'ında görülmektedir. Tinnitus ani işitme kaybılı hastalarda çoğunlukla görülen bir semptomdur (%70 - 80) ve genellikle tedavi edilmesi zordur ve hastaya psikolojik sıkıntı vermektedir (11,84).

Ani işitme kaybında çoğunlukla iyileşme ilk iki hafta içerisinde olur. Buna paralel olarak iyileşme geciktikçe prognoz kötüleşmektedir. Herhangi bir tedavi uygulanmayan hastaların önemli bir kısmında %32-65'inde tamamen ya da kısmen iyileşme gözlenmektedir (43,44).

Ani işitme kaybının tedavisi etiyolojiye göre düzenlenir. Etiyolojiye göre tedavi yaklaşımları: infeksiyöz nedenlerde antibiyotik kullanımı, ototoksitede kullanılan ilacı kesmek, perilenf fistülünde cerrahi vb. Fakat AİK'da genellikle etiyoloji bilinmediği için ampirik tedavi başlanmaktadır. İlk önce dikkat edilecek şey hastaya zarar vermemek olduğu için hastalarda uygun tedaviler kullanılmalıdır. Potansiyel tehlikeli ilaçlar kullanılmamalı veya çok dikkat edilmeli, klinik olarak izlenerek verilmelidir. Ani işitme kaybı tedavisi sonrası ölümler rapor edilmiştir (86). Günümüzde 60'dan fazla tedavi protokolü tanımlanmıştır ama hala AİK tedavi protokolü hakkında tam bir konsensüs yoktur. En çok kabul edilen tedavi oral steroid tedavisidir.

Steroidlerin iç kulakta birçok etkileri mevcuttur. İmmün sistemi baskılarlar, azalmış mikro sirküler akımı arttırırlar, mineralokortikoid etkileri mevcuttur ve endolenfatik basıncı düşürülerek AİK'da etki ettikleri düşünülmektedir. Ama tam etki mekanizması halen tam olarak bilinmemektedir (87,88). Koklear ve vestibüler hücrelerde de tip 1 ve 2 olmak üzere 2 çeşit kortikoid reseptörü mevcuttur (93,94) Glikokortikoid reseptörleri aktive olduğunda spesifik gen ekspresyonu sağlanır böylece enflamatuvar mediatör ve sitokinlerin sentezi inhibe olur ve antienflamatuvar etki gösterirler. Glikokortikoidlerin tip 2 mineralokortikoid reseptörlerine bağlanmasıyla sodyum-potasyum ATPaz enzimini aktive olur ve selüler ozmolariteyi düzenler. Prednizolonun sodyum-potasyum ATP azı aktifleşmesiyle koklear fonksiyon bozukluğu ve otoimmün iç kulak hastalıklarında bozulmuş olan intraselüler ve ekstraselüler ozmolariteyi, elektrokimyasal gradyenti ve nöronal aktiviteyi düzeltirler (95,96,97). Rarey ve ark. fare çalışmasında kokleada bu reseptör dağılımının spiral ligamentte en

fazla olduğu tespit edilmiştir. Bunu korti organının takip ettiği ve en az stria vasküleriste var olduğu bulunmuştur (98).

Ani işitme kaybında steroidlerin kullanımı ile ilgili ilk randomize kontrol gruplu çalışmada Wilson ve ark. ları steroid ve plaseboyu karşılaştırmışlardır. Aktif ilaç grubunda 10-12 gün süreyle oral yolla giderek düşen dozlarda prednizolon vermişlerdir. Bütün hastalardan (n:14) orta frekanslarda kaybı olanlarda tedavi şekline bakmaksızın düzelme görülmüştür. Ayrıca kaybı tüm frekanslarda 90dB'den daha kötü olan hastalarda steroid ya da plasebo tedavi grupları arasında iyileşme açısından fark bulunamamıştır. Kalan hasta grubunda (ileri derecede olmayan işitme kaybı, 4 kHz'de işitme 8 kHz'den daha iyi) steroid kullanılan grupta anlamlı derecede düzelme izlenmiştir. Steroid tedavisi verilenlerden %78'inde tam bir iyileşme sağlanırken, plasebo verilen hastalarda %38 oranında parsiyel iyileşme gözlenmiştir (44). Moskowitz ve ark. yaptığı prospektif randomize çalışmada kortikosteroid tedavisi verilen grupta %89 oranında iyileşme saptanırken plasebo verilen kontrol grubunda %44 oranında iyileşme saptanmıştır (6). Fetterman ve ark. 837 ani işitme kayıplı hastayı retrospektif olarak inceledikleri çalışmada kortikosteroid tedavisinin iyileşmede etkili tedavi olduğunu saptamışlar ama anlamlı istatistiksel değer saptamamışlardır (5).

Kanzaki ve ark. 1980 ve 1985 yılları arasındaki 183 ani işitme kayıplı hastanın incelendiği çalışma da steroid tedavisi alan grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır (89).

Ani işitme kaybında en fazla spontan iyileşme ilk 2 haftada gerçekleşmektedir. Daha geç dönemde de iyileşme görüldüğü raporlanmıştır ama daha nadirdir (43). Aynı nedenden dolayı kortikosteroid tedavisine semptomların ortaya çıkmasından sonraki ilk 2 hafta içinde başlanması önerilmektedir. 4-6 hafta sonrasında sınırlı yaraları olmaktadır (1,5,90,91). En fazla önerilen tedavi şekli oral prednizolon 1 mg/kg/gün olarak 60 mg maksimum doz olacak şekilde tek dozda verilmesi ve tedavinin 10-14 gün sürmesidir (92). Steroidlerin bu dozda maksimal adrenal hidrokortizon (kortizol) çıkışını 200-300 mg/gün sağlamaktadır. Prednizon 4 kat, metilprednizolon 5 kat, deksametazon 25 kat hidrokortizondan güçlüdür. Bu yüzden doz ayarlamasında 60 mg prednizon, 48 mg metilprednizolon ve 10 mg deksametazon birbirine eş değerdir.

HBO tedavisinin ise AİK'lı hastalardaki etkinliği tam olarak kanıtlanmış değildir. Literatürde HBO tedavisinin anlamlı katkıları olduğunu savunanlar kadar HBO tedavisinin anlamlı katkısını bulamayanlarda mevcuttur. Genel kanı olarak HBO

tedavisinin AİK tedavi protokolünde yardımcı tedavi yöntemleri arasına eklenmesi uygun görülmüştür. Yüksek basınçlı oksijen tedavisinde amaç; iskeminin önlenmesi, hipoksinin düzelmesi ile saçlı hücrelerde oluşan fonksiyon bozukluğunun tamir edilmesi esasına dayanır. Endolenf ve perilenfteki oksijen parsiyel basıncı da pozitif katkısı mevcuttur.

Satar ark. sadece MT (medikal tedavi) alan hastalar ile MT'ye ek olarak HBO tedavisi alan hastaları karşılaştırdığı vaka serisinde her iki grupta da başlangıç işitme eşikleri ile tedavi sonrası işitme eşikleri arasında anlamlı iyileşme saptamıştır. Ancak iki grup iyileşme derecesine göre karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (100). Yalçın ve ark 217 hastalık çalışmalarında 58 hastaya sadece oral steroid (Grup A), 61 hastaya oral steroid+HBO (grup B), 43 hastaya intratimpanik steroid (Grup C), 57 hastaya sadece hiperbarik oksijen tedavisi (Grup D) vermişlerdir. En yüksek başarı oranının steroid+HBO tedavi grubunda saptanmış, sırasıyla oral steroid grubu, intratimpanik steroid grubu ve hiperbarik oksijen grubu takip etmiştir (66). Topuz ve Arslan özellikle genç yaş hastalarda ve özellikle düşük frekanslarda HBO'nun etkisinin daha fazla olduğunu göstermişlerdir ve 50 yaş altında HBO tedavisinin saf ses kazançlarında anlamlı oranda farkı olduğunu bildirmişlerdir (99).

AİK etiyojisi ve patogenezi tam olarak anlaşılmamış olmakla beraber vasküler nedenler etiyojideki başlıca nedenler arasındadır. Kesin kontraendikasyonu olanlar hariç AİK tedavisine HBO tedavisinin eklenmesi yaygın bir görüştür. Viral nedenli AİK olgularında HBO başarı etkinliğinin düşük olduğu da bilinmektedir.

Bizim çalışmamızda steroid tedavi grubunda tam iyileşme 14 (%22,2) olguda, parsiyel iyileşme 10 (%15,9) olguda, zayıf iyileşme 8 (%12,7) olguda gözlenirken 31 (%49,2) olguda iyileşme gözlenmemiştir. Steroid tedavi+HBO grubunda tam iyileşme 3 (%11,5) olguda, parsiyel iyileşme 4 (%15,4) olguda, zayıf iyileşme 9 (%34,6) olguda gözlenirken 10 (%38,5) olguda iyileşme gözlenmemiştir. Steroid tedavisi alan grupta %50,8 oranında tedavi yanıtı tespit edilirken; Steroid+HBO grubunda bu yanıt %61,5 yükselmiştir.

Steroid tedavi protokolü alan hastalar ile Steroid tedavisine ek olarak HBO tedavisi alan hastalar istatistiksel olarak tedaviye yanıt var ya da tedaviye yok olarak karşılaştırıldığında iyileşme düzeyleri arasında anlamlı fark saptanamamıştır. Ama HBO tedavisinin ileri ya da çok ileri derecede kayıplı olan hastalarda steroid tedavisine ek olarak iyileşmeye olumlu katkısı olduğu düşünülmüştür.

Ozon tedavisi, ozonun reaktif oksijen türevlerine dönüşerek iskemik dokulara oksijen, glukoz ve ATP sunumunu arttırması, nitrik oksit miktarını artırarak vazodilatasyona neden olması, anjiyogenezi uyarması, immümodilasyon sağlaması gibi etkileri göz önünde bulundurularak AİK'da tedavi yöntemi olarak kullanılması düşünülmüştür.

Ozonun vücutta etkilerini oluşturan ROT metabolitlerinden hidrojen peroksitin bir çeşit tirozin kinazın aktivasyonunda rol alan bir intraselüler sinyal molekülü olduğu artık bilinmektedir ve bu tirozin kinaz farklı birçok proteinin sentezini başlatan bir transkripsiyon faktörünün (Nükleer Faktör KB, NFKB) fosforilasyonu sağlar (71,104,105).

Son zamanlarda ani işitme kaybı etiyolojinde yeni bir hipotez olan kokleadaki nükleer faktör kB'yi içeren hücresel stres yolunun patolojik aktivasyonu ortaya atılmıştır. Nükleer faktör kB'deki patolojik aktivasyon inflamatuvar sitokinlerin ve diğer strese bağlı proteinlerin üretimine neden olur; böylece hücre ve dokulardaki hemostatik balans sisteminin bozulmasına neden olur (106). Ozonlanma sonrası H_2O_2 sitoplazmaya serbestçe difüze olur ve spesifik protein kinazı I(kappa) B bağını nükleer faktör kB'ye fosfolarize ederek aktive eder, etkinliğini düzenler ve transkripsiyon heterodimeri P50-P65' in hücre nükleusuna göçüne izin verir bu sayede gen ekspresyonunu sağlar (74). Ozon çeşitli hücre tiplerinde antioksidan enzimlerin upregülasyonunu tetikler bu da oksidan antioksidan inbalansının etkin bir şekilde dengelenmesini sağlar (74). Bu yüzden ozon terapisi ani idiyopatik sensorinöral işitme kaybındaki selüler stres hipotezine göre efektif bir tedavi olabilir.

Ragab ve ark. yaptığı çalışmada 2004- 2006 yılları arasında Menoufiya Üniversitesi Hastanesi (Mısır)'da 45 ani işitme kaybı hastası ile yapılan araştırmada; çalışma grubuna (30 hasta) otohemoterapi yöntemi ile ozon terapisi, plasebo grubuna (15 hasta) steril distile su infüzyonu yapılmıştır. Her iki hasta grubuna da haftada 2 kez toplamda 10 seans tedavi uygulanmıştır. Ozon terapisi uygulanan çalışma grubunda işitmenin düzelmesi %77, karşılaştırılan plasebo grubunda ise işitmede düzelme %40 oranında saptanmıştır. Ozon terapisi iyileşmede plaseboya göre anlamlı fark saptanmıştır (101). Ozon tedavisinin reaktif oksijen türevlerine dönüşerek hemoglobin-oksijen ayrışma eğrisinin sağa kaymasına ve böylelikle oksijenin dokulara daha kolay bırakılmasına neden olmaktadır ve endotelial hücrelerden güçlü bir vazodilatör olan nitrik oksit salınımını arttırıp kokleadaki iskemiyi düzelttiği, bunlara ek olarak

antioksidan etkinliği arttırıp hücresele strese etki ederek ani işitme kaybı tedavisinde etkili olduğunu savunmuşlardır (101).

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakóltesi KBB Kliniđi'nde yapılan tinnitus şikayeti olan 27 hastaya ozon tedavisi, 26 hastaya betahistin tedavisi ve 15 hastanın kontrol grubu olarak katılınan çalışmada; Ozon grubunda tinnitus engellilik anketi ve sübjektif tinnitus skoru ortalamalarında tedavi sonrasında anlamlı azalma görölmüş ($p<0.001$). Hastaların tinnitus şiddetine göre %22,2'sinde, tinnitus engellilik anketine göre %44,4'ünde, sübjektif tinnitus skoruna göre %40,7'sinde düzelme saptanmış (102).

Küba'da 20 ani işitme kayıplı hasta ile yapılan çalışmada; ozon terapi ve lazer ponksiyon tedavisi birlikte uygulanmış. Ozon terapisi günlük olarak otohemoterapi yöntemi ile toplamda 15 seans olarak uygulanmış. Lazer ponksiyon tedavisi de günlük ve 15 seans olarak uygulanmış. 17 hastada (%88) tam iyileşme, 2 hastada (%9) parsiyel iyileşme, 1 hastada (%3) iyileşme yok olarak tespit edilmiş. Ozonun dokulara oksijen transportunu artırıcı etkisi olduğu, immün sistem modölasyonunu sağlayıcı, mikrosirkölasyonunu artırıcı etkileri olduğunu savunmuşlardır (103).

Bizim çalışmamızda steroid tedavi grubunda (Grup A) tam iyileşme 14 (%22,2) olguda, parsiyel iyileşme 10 (%15,9) olguda, zayıf iyileşme 8 (%12,7) olguda gözlenirken 31 (%49,2) olguda iyileşme gözlenmemiştir. Steroid tedavisine ek olarak ozon terapi verilen grupta (Grup C) tam iyileşme 3 (%17,6) olguda, parsiyel iyileşme 14 (%23,5) olguda, zayıf iyileşme 7 (%41,2) olguda gözlenirken 3 (%17,6) olguda iyileşme gözlenmemiştir. Steroid tedavi grubu (Grup A) ile steroid+ozon terapi alan grup (Grup C) tedaviye yanıtına göre, karşılaştırıldığında $p=0,019$ olarak saptanmış ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamıza 106 ani işitme kayıplı hasta alınmıştır. Hastalar tedavi protokollerine göre 3 ayrı gruba ayrılarak tedaviye yanıtları karşılaştırılmıştır. Steroidli ani işitme kaybı protokol tedavisi alan hastalar Grup A, steroid tedavisine ek olarak Hiperbarik Oksijen Tedavisi alan grup Grup B, steroid tedavisine ek olarak Ozon Terapi alan grup Grup C olarak adlandırılmıştır. Halihazırda ani işitme kaybı tedavisinde kanıtlanmış tek ilaç olan steroidler ile destek tedavi olarak verilen hiperbarik oksijen tedavisi ve ozon terapinin tedaviye katkıları değerlendirilmiştir.

AİK'lı 3 grubun tedavi öncesi ve sonrasında 500, 1000, 2000, 4000 Hz frekansındaki saf ses ortalaması (PTA) alınarak hesaplandı ve tedavi sonuçları Siegel kriterleri kullanılarak değerlendirildi. 15 dB üzeri PTA kazancı sağlanması tedaviye yanıt var; 15 dB'den daha az PTA kazancı sağlanması tedaviye yanıt yok olarak değerlendirildi.

- 1- En yüksek tedaviye yanıt oranı steroid+ozon terapi grubunda (Grup C) (%82,4) saptandı. İkinci olarak steroid+HBO grubu (Grup B) (%61,5) ve üçüncü olarak oral steroid grubu (Grup A) (%50,8) takip etti.
- 2- Steroid+ozon terapi grubu (Grup C), steroid grubuna (Grup A) göre tedaviye yanıtının istatistiksel olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0,019$).
- 3- Steroid grubu (Grup A) ile steroid +HBO grubu (grup B) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p<0,355$).
- 4- Steroid+HBO grubu (Grup B) ile steroid+ozon terapi grubu (Grup C) karşılaştırıldığında $p=0,146$ olarak saptanmış ve bu değer istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

AİK'lı 3 grup başlangıç ve tedavi sonrası konuşmayı ayırt etme eşik skorları (SDS) karşılaştırıldığında her 3 grupta da tedavi ile SDS'de istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($p=0,002$).

- Gruplar arası SDS değerindeki artış oranına göre karşılaştırıldığında gruplar arası SDS değerlerindeki artışta istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Çok ileri derecede işitme kaybı olan hastalarda steroid tedavisinin etkinliğinin düşük olduğu tespit edilmiş ve tedaviye hiperbarik oksijen tedavisi ya da ozon terapinin eklenmesinin tedavi başarısına anlamlı katkıları olduğu istatistiksel olarak tespit edilmiştir.

1. Steroid tedavisi ile steroid tedavisine ek olarak hiperbarik oksijen tedavisi alan grup karşılaştırıldığında $p:0,012$ anlamlı olarak tespit edilmiştir.
2. Steroid tedavisi alan grup ile steroid tedavisine ek olarak ozon terapi alan grupta $p:0,002$ daha anlamlı olarak tespit edilmiştir.

Ani işitme kayıplı hastalara verilen tedavinin etkinliği bazı faktörlerin varlığı ile değişkenlik göstermektedir. Tedavinin başlangıcındaki işitme kaybının şiddeti ile iyileşme sonuçları arasında fark olup olmadığını araştırdık. Çalışmamızda steroid tedavi grubunda çok ileri derecede işitme kaybı olan hastalarda prognoz daha kötü tespit edilmiştir ($p<0,001$).

Bizler bu çalışmada elde ettiğimiz sonuçlara göre ozon tedavisinin AİK tedavisinde iyileşmeye anlamlı katkıları olduğunu tespit ettik; ancak ozon tedavisinin daha uzun süre uygulandığı, verilen ozon dozunun daha yüksek olduğu ve daha fazla sayıda hasta ile yapılabilecek plasebo kontrollü çalışmaların yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

7. ÖZET

ANİ İŞİTME KAYBINDA HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ VE OZON TERAPİNİN YERİ

Ani işitme kaybı tanılı olgularda steroid tedavisine eklenen hiperbarik oksijen tedavisi ve ya ozon terapinin tedaviye etkinliği retrospektif olarak araştırıldı.

Çalışma Ocak 2010 - Haziran 2012 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalında ani işitme kaybı nedeniyle yatarak tedavi edilen 106 hasta ile yapıldı. Çalışmaya katılan olguların 62'si erkek, 44'ü kadın idi. Yaş ortalaması 50, en büyük yaş 81 ve en küçük yaş 17'dir. Çalışmaya katılan hastaların yaş, cinsiyet, hangi kulağın tutulduğu, odyogram konfigürasyonu ve başlangıç işitme kaybı düzeyleri analiz edildi.

Hastalar aldıkları tedavi protokollerine göre 3 gruba ayrıldı. Steroidli ani işitme kaybı protokolü olan hastalar steroid tedavi grubu (Grup A), steroid tedavisine ek olarak hiperbarik oksijen tedavisi olan hastalar steroid tedavi+HBO grubu (grup B), steroid tedavisine ek olarak ozon tedavisi olan hastalar steroid tedavi+ozon grubu (grup C) olarak ayrıldı. Steroid tedavi grubunda 63 hasta, steroid tedavi+HBO grubunda 26 hasta, steroid tedavi+ozon grubunda 17 hasta yer aldı.

AİK'lı 3 grubun tedavi öncesi ve sonrasında 500, 1000, 2000, 4000 Hz frekansındaki saf ses ortalaması (PTA) alınarak hesaplandı ve tedavi sonuçları Siegel kriterleri kullanılarak değerlendirildi. 15 dB üzeri PTA kazancı sağlanması tedaviye yanıt var; 15 dB'den daha az PTA kazancı sağlanması tedaviye yanıt yok olarak değerlendirildi. En yüksek tedaviye yanıt oranı steroid+ozon terapi grubunda (82,4%) saptandı. İkinci olarak steroid+HBO grubu (61,5%) ve üçüncü olarak oral steroid grubu (50,8%) takip etti. Steroid+ozon terapi grubu (Grup C) steroid grubuna (Grup A) göre tedaviye yanıtının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0,019$ olarak saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir). Steroid tedavi grubu (Grup A) ile steroid tedavi+HBO grubu (Grup B) arasında anlamlı fark tespit edilememiştir ($p<0,355$). Steroid tedavi+HBO grubu (Grup B) ile Steroid tedavi+ozon terapi grubu (Grup C) karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır ($p=1$).

Çok ileri derecede işitme kaybı olan hastalarda steroid tedavisinin etkinliğinin düşük olduğu tespit edilmiş ve tedaviye hiperbarik oksijen tedavisi ya da ozon terapinin eklenmesinin tedavi başarısına anlamlı katkıları olduğu istatistiksel olarak tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Ani İşitme Kaybı, Ozon Terapi, Hiperbarik Oksijen Tedavisi.

8. ABSTRACT

THE ROLE OF HYPERBARIC OXYGEN TREATMENT AND OZONE THERAPY IN THE CASES SUDDEN LOSS OF HEARING

The aim of this study is to present and compare the results of three therapeutic protocols used in our department for treatment of patients with sudden hearing loss. The effectiveness of steroid, hyperbaric oxygen therapy (HBOT) and ozone therapy was compared.

The patients who had been undergone medical therapy in Akdeniz University Ear Nose Throat Department between January 2010- June 2012 with the diagnosis of sudden hearing loss were included in this study. The present study investigated 106 subjects with sudden hearing loss. 62 male, 44 female, (aged 17-81 years, mean age 50) were included into this study. Age, gender, laterality, degree of hearing loss and audiogram configurations were analyzed in this study.

These patients were divided into three groups according to treatment regimens of sudden hearing loss.

First group called Group A had oral steroid therapy, the second group called Group B had combination of oral steroid therapy and HBOT, the third group called Group C had combination of oral steroid therapy and ozone therapy. Oral steroid group (Group A) consisted of 63 patients, oral steroid + HBOT group (Group B) 26, oral steroid+ozone therapy group (Group C) 17cases.

Treatment results were evaluated using the Siegel criteria. When mean gains in the frequencies 500, 1,000, 2,000 and 4,000 Hz above 15 dB were considered as response to therapy, i.e. changes in mean gains different from “no response” according to Siegel criteria, the best response was in the oral steroid + ozone therapy group with 82,4%; the second best response was in oral steroid+HBO group with 61,5% followed by oral steroid group with 50,8%.

The comparison of ratio of patients responding to therapy; group C was statistically significantly better than group A ($p=0,019$) No difference was found between A and B groups ($p<0,355$) and between B and C groups ($p=1$).

The effectiveness of steroid therapy in patients with profound hearing loss was found significantly low. The addition of either ozone therapy or hyperbaric oxygen therapy were found statistically beneficial to the success of treatment.

Key words: Sudden Hearing Loss, Ozone Therapy, Hyperbaric Oxygen Therapy.

9. KAYNAKLAR

1. Byl FM Jr. Sudden hearing loss: Eight years' experience and suggested prognostic table. *Laryngoscope* 1984; 94: 647-61.
2. Arts HA. Differential diagnosis of sensorineural hearing loss. In: Cummings CW *Otolaryngology Head & Neck Surgery*. Philadelphia: Mosby-Year Book, Inc. Third Edition. 1998; 4: 2923-8.
3. Byl F. 76 cases of presumed sudden hearing loss occurring in 1973: Prognosis and incidence. *Laryngoscope* 1977; 87: 817-25.
4. Hughes GB, Freedman MA, Haberkamp TJ, Guay ME. Sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Clin Nort Am* 1996; 29(3): 393-405.
5. Fetterman BL, Saunders JE, Luxford WM. Prognosis and treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otol* 1996; 17: 529-36.
6. Moskowitz D, Lee KJ, Smith HW. Steroid use in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 1984; 94: 664-6.
7. Benett MH, Kertesz T, Perleth M, Yeung P. Hyperbaric oxygen for idiopathic sudden sensorineural hearing loss and tinnitus (Review). *The Cochrane Collaboration, The Cochrane Library* 2010; Issue 1: 1-32.
8. Redleaf MI, Bauer CA, Gantz BJ, Hoffman HT, McCabe BF. Diatrizoate and dextran treatment of sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otol* 1995; 16(3): 295-303.
9. Wilkins SA Jr, Mattox DE, Lyles A. Evaluation of a "shotgun" regimen for sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 97(5): 474-80.
10. Probst R, Tschopp K, Ludin E. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of dextran/pentoxifylline medication in acute acoustic trauma and sudden hearing loss. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1992; 112: 435-43.
11. Shaia FI, Sheehy JL. Sudden sensori-neural hearing impairment: a report of 1,220 cases. *Laryngoscope* 1976; 86: 389-98.
12. Mattox DE, Lyles A. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otol* 1989; 10: 242-7.
13. Van Dishoeck HAE, Biermann TA. Sudden perceptive deafness and viral infection. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1957; 66: 963-80.
14. Wilson WR. The relationship of the herpesvirus family to sudden hearing loss: a prospective clinical study and literature review. *Laryngoscope* 1986; 96: 870-7.
15. Khetarpal U, Nadol JB, Glynn RJ. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss and postnatal viral labyrinthitis: a statistical comparison of temporal bone findings. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99: 969-76.

16. Vasama JP, Linthicum FH Jr. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: temporal bone histopathologic study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109: 527-32.
17. Schulaecht HE, Donovan ED. The pathology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Arch Otorhinolaryngol* 1986; 243: 1-15.
18. Yoon TH, Paparella MM, Schachern PA. Histopathology of sudden hearing loss. *Laryngoscope* 1990; 100: 707-15.
19. Wilson WR, Veltri RW, Laird N, Sprinkle PM. Viral and epidemiologic studies of idiopathic sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1983; 91(6): 653-8.
20. Veltri RW, Wilson WR, Sprinkle PM, Rodman SM, Kavesch DA. The implication of viruses in idiopathic sudden hearing loss: primary infection or reactivation of latent viruses? *Otolaryngol Head Neck Surg* 1981; 89(1): 137-41.
21. Rarey KE. Otologic pathophysiology in patients with human immunodeficiency virus. *Am J Otolaryngol* 1990; 11: 366-9.
22. Chandrasekhar SS, Siverls V, Sekhar C. Histopathologic and ultrastructural changes in the temporal bones of HIV- infected human adults. *Am J Otol* 1992; 13: 207-14.
23. Perlman H, Kimura R, Fernandez C. Experiments on temporary obstruction of the internal auditory artery. *Laryngoscope* 1959; 69: 591-612.
24. Fisch U. Management of sudden deafness. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1983; 91: 3-8.
25. Belal A. Pathology of vascular sensorineural hearing impairment. *Laryngoscope* 1980; 90: 1831-9.
26. Marcucci R, Alessandrello Liotta A, Cellai AP, Rogolino A, Berloco P, Leprini E, et al. Cardiovascular and thrombophilic risk factors for idiopathic sensorineural hearing loss. *J Thromb Haemost* 2005; 3(5): 929-34.
27. İnci E, Mamak A, Cansız H, Güçlü E, Güvenç M, Banitahmaseb S, Yılmaz S. Ani işitme kaybında risk faktörleri. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 2003; 41(3): 151-5.
28. Snow JB, Telion SA. Sudden deafness. In: Paparella MM, Shumrich DA, Editors. *Otolaryngology* 3rd ed Philadelphia: Saunders Co., 1992 (2): 1619-28.
29. Harris JP, Ruckenstein MJ. Ani işitme kaybı, perilemf fistülü ve otoimmün iç kulak hastalığı. In: Ballenger JJ, Snow JB. *Otorinolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi 15.baskı 2000; 1109-12.
30. McCabe BE. Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979; 88: 585-9.
31. Goodhill V. Labyrinthine membrane ruptures in sudden sensorineural hearing loss. *Proc R Soc Med* 1976; 69(8): 565-72.
32. Weber PC, Perez BP, Bluestone CC. Congenital perilymph fistula and associated middle ear abnormalities. *Laryngoscope* 1993; 103: 160-4.

33. Goodhill V. Sudden deafness and round window rupture. *Laryngoscope* 1971; 81: 1462-74.
34. Simmons FB. Theory of membrane breaks and sudden hearing loss. *Arch Otolaryngol* 1968; 88: 67-74.
35. Goodhill V, Harris I. Sudden hearing loss syndromes. In: Goodhill V, ed. *Eat diseases, dizziness, and deafness*. Hagerstown MD: Harper & Row 1979; 664-81.
36. Gussen R. Sudden hearing loss associated with cochlear membrane rupture. *Arch Otolaryngol* 1981; 107: 598-600.
37. Akyıldız N. Ani sağırılıklar. *Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi*, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, Cilt 2 2002; 35-43.
38. Moffat DA. Sudden deafness in vestibular schwannoma, *J Laryngol Otol* 1994; 108: 116.
39. Koç C. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi*. 1.Baskı, Ankara: GüneşKitapevi 2004.
40. Koyuncu M. Erişkinlerde sensorinöral işitme kayıpları. In: Çelik O, *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi* İstanbul: Turgut Yayıncılık 2002; 81-5.
41. Dobbin JM, Perkins JH. Otosyphilis and hearing loss: response to penicillin and steroid therapy. *Laryngoscope* 1983; 93(12): 1540-3.
42. Lorenzi MC, Bittar RS, Pedalini ME. Sudden deafness and Lyme disease, *Laryngoscope* 2003; 113(2): 312-5.
43. Mattox DE, Simmons FB. Natural history of sudden sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1977; 86(4 Pt 1): 463-80.
44. WilsonWR, Byl FM, Laird LN. The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. A double-blind clinical study. *Arch Otolaryngol* 1980; 106(12): 772-6.
45. Gong Y, Liang C, Li J, Tian A, Chen N. Vasodilators for sudden sensorineural hearing loss: a systematic review of randomized controlled trials. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 2002; 37(1): 64-8.
46. Shikowitz MJ. Sudden sensorineural hearing loss. *Med Clin North Am* 1991; 75: 1239-50.
47. Stokroos RJ, Albers FW, Schirm J. The etiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Experimental herpes simplex virus infection of the inner ear. *Am J Otol* 1998; 19: 447-52.
48. Tucci DL, Farmer JC Jr, Kitch RD, Witsell DL. Treatment of sudden sensorineural hearing loss with systemic steroids and valacyclovir. *Otol Neurotol* 2002; 23: 301-8.
49. Hallberg OE. Sudden deafness of obscure origin. *Laryngoscope* 1956; 66: 1237-67.

50. Clark SK, Tremann JA, Sennewald FR, Donaldson JA. Priapism: an unusual complication of heparin therapy for sudden deafness. *Am J Otolaryngol* 1981; 2: 69-72.
51. Joachims Z, Babisch W, Ising H, Gunther T, Handrock M. Dependence of noise-induced hearing loss upon perilymph magnesium concentration. *J Acoust Soc Am* 1983; 74: 104-8.
52. Nageris BI, Ulanovski D, Attias J. Magnesium treatment for sudden hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004; 113: 672-5.
53. Coşkuner T, Akbulut S, Berk D, Ünver S. Ani işitme kaybı olgularında steroid, asiklovir ve steroidle birlikte hiperbarik oksijen tedavisi sonuçlarının karşılaştırılması. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 2003; 41(1): 11-9.
54. Ersoz G, Ocakcioğlu B, Baştuğ M, Fıçıcılar H, Yavuzer S. Platelet aggregation and release function in hyperbaric oxygenation. *Undersea Hyperb Med* 1998; 25(4): 229-32.
55. Kang TS, Gorti GK, Quan SY, Ho M, Koch RJ. Effect of hyperbaric oxygen on the growth factor profile of fibroblasts. *Arch Facial Plast Surg* 2004; 6(1): 31-5.
56. Tompach PC, Lew D, Stoll JL. Cell response to hyperbaric oxygen treatment. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1997; 26(2): 82-6.
57. Tsuneyoshi I, Boyle WA, Kanmura Y, Fujimoro T. Hyperbaric hyperoxia supresses growth of *Staphylococcus aerius*, including methicillin-resistant strains. *J Anaesth* 2001; 15(1): 29-32.
58. Bajrovic FF, Sketelj J, Jug M, Gril I, Mekjavic IB. The effect of hyperbaric oxygen treatment on early regeneration of sensory axons after nerve crush in the rat. *J Peripher Nerv Syst* 2002; 7(3): 141-8.
59. Jakobi H, Snipar H, Stawinski S, Kleszcz A. ATP-atp *Laryngol Rhinol Otol* 1975; 54(11): 891-5.
60. Goto F, Fujita T, Kitani Y, Kanno M, Kamei T, Ishii H. Hyperbaric oxygen and stellate gangliyon blocks for idiopathic sudden hearing loss. *Acta Otolaryngol* 1979; 88(5-6): 335-42.
61. Pilgramm M, Lamm H, Schuman K. Hyperbaric oxygen therapy in sudden deafness. *Laryngol Rhinol Otol* 1985; 64(7): 351-4.
62. Dauman R, Cros AM, Poisot D. Treatment of sudden deafness: first results of a comperative study. *J Otolaryngol* 1985; 14(1): 49-56.
63. Dauman R, Poisot D, Cros AM, Zennaro O, Bertrand B, Duclos JY, et al. Sudden deafness: a randomized comparative study of 2 administration modalities of hyperbaric oxygenotherapy combined with naftidrofuryl. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 1993; 114(1): 53-8.
64. Bennett MH, Kertesz T, Yeung P. Hyperbaric oxygen for idiopatic sudden sensoryneural hearing loss and tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 1: CD004739.

65. Suzuki H, Fujimura T, Shiomori T, Ohbuchi T, Kitamura T, Hashida K, et al. Rostaglandin E(1) versus steroid in combination with hyperbaric oxygen therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Auris Nasus Larynx* 2008; 35(2): 192-7.
66. Alimoglu Y, Inci E, Edizer T, Ozdilek A, Aslan M. Efficacy Comparison Of Oral Steroid, Intratympanic Steroid, Hyperbaric Oxygen And Oral Steroid+Hyperbaric Oxygen Treatments In Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss Cases *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck* 2010.
67. Bocci V. Scientific and medical aspects of ozone therapy state of the art. *Arch Med Res* 2006; 37: 425–35.
68. Rubin MB. The history of ozone. *Bull Hist Chem* 2001; 26(1): 40-56.
69. Wright ES, Dziedzic D, Wheeler CS. Cellular, biochemical and functional effects of ozone: new research and perspectives on ozone health effects. *Toxicol Lett* 1990; 51(2): 125-45.
70. Sanhueza PA, Reed GD, Davis WT, Miller TL. An environmental decision-making tool for evaluating ground-level ozone-related health effects. *J Air Waste Manag Assoc* 2003; 53(12): 1448-59.
71. Bocci V. OZONE. A New Medical Drug, 2nd ed. 2011. Dordrecht, The Netherlands: Springer; 2011; ISBN: 9048192331
72. Travagli V, Zanardi I, Silvietti A, Bocci V. Physicochemical investigation on the effects of ozone on blood. *International Journal of Biological Macromolecules* 2007; 4: 1504-11.
73. Pryor WA, Squadrito GL, Friedman M. The cascade mechanism to explain ozone toxicity: the role of lipid ozonation products. *Free Radic Biol Med* 1995; 19(6): 935-41.
74. Di Paolo N, Gaggiotti E, Galli F. Extracorporeal blood oxygenation and ozonation: clinical and biological implications of ozone therapy. *Redox Rep* 2005; 10(3): 121-30.
75. Mustafa MG. Biochemical basis of ozone toxicity. *Free Radical Biol Med* 1990; 9: 245-65.
76. Bocci V. Is it true that ozone is always toxic? The end of a dogma. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006; 216: 493-504.
77. Stübinger S, Sader R, Filippi A. The use of ozone in dentistry and maxillofacial surgery: a review. *Quintessence Int* 2006; 37(5): 353-9.
78. Nogales CG, Ferrari PH, Kantorovich EO, Lage-Marques JL. Ozone therapy in medicine and dentistry. *J Contemp Dent Pract* 2008; 9(4): 75-84.
79. Bocci V. The case for oxygen-ozonotherapy. *Br J Biomed Sci* 2007; 64(1): 44-9.
80. Martínez-Sánchez G, Al-Dalain SM, Menéndez S, Re L, Giuliani A, Candelario-Jalil E, et al. Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. *Eur J Pharmacol* 2005; 523(1-3): 151-61.

81. Bocci V. Ozone a new medical drug. Springer, Dordrecht, The Netherlands 2005; 75-85.
82. Siegel LG. The treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am* 1975; 8(2): 467-73.
83. Stachler RJ, Chandrasekhar SS, Archer SM, Rosenfeld RM, Schwartz SR, Steven DM, et al. Robertson Clinical Practice Guideline Sudden Hearing Loss. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 2012; 146: S1.
84. Chiossoine-Kerdel JA, Baguley DM, Stoddart RL, Moffat DA. An investigation of the audiologic handicap associated with unilateral sudden sensorineural hearing loss. *Am J Otol* 2000; 21(5): 645-51.
85. Saunders JE, Luxford WM, Devgan KK, Fetterman BL. Sudden hearing loss in acoustic neuroma patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 113(1): 23-31.
86. Zaytoun GM, Schuknecht HF, Farmer HS. Fatality following the use of low molecular weight dextran in the treatment of sudden deafness, *Adv Otorhinolaryngol* 1983; 31: 240.
87. García Berrocal JR, Ramírez-Camacho R. Immune response and immunopathology of the inner ear: an update. *J Laryngol Otol* 2000; 114(2): 101-7.
88. Mort DJ, Bronstein AM. Sudden deafness. *Curr Opin Neurol* 2006; 19(1): 1-3.
89. Kanzaki J, Taiji H, Ogawa K. Evaluation of hearing recovery and efficacy of steroid treatment in sudden deafness. *Acta Otolaryngol* 1988; Suppl 456: 31-6
90. Slattery WH, Fisher LM, Iqbal Z, Friedman RA, Liu N. Intratympanic steroid injection for treatment of idiopathic sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 133(2): 251-9.
91. Cvorovic L, Deric D, Probst R, Hegemann S. Prognostic model for predicting hearing recovery in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2008; 29(4): 464-9.
92. Powell-Tuck J, Bown RL, Lennard-Jones JE. A comparison of oral prednisolone given as single or multiple daily doses for active proctocolitis. *Scand J Gastroenterol* 1978; 13(7): 833-7.
93. Erichsen S, Bagger-Sjöback D, Curtis L, Zuo J, Rarey KE, Hultcrantz M. Appearance of glucocorticoid receptors in the inner ear of the mouse during development. *Acta Otolaryngol* 1996; 16: 721-4.
94. Furuta H, Mori N, Sato C. Mineralocorticoid type I receptor in the rat cochlea: mRNA identification by polymerase chain reaction and in situ hybridization. *Hear Res* 1994; 78: 175-80.
95. Pitovski DZ, Drescher MJ, Kerr TP, Drescher DG. Aldosterone mediates an increase in ouabain binding Na, K-ATPase sites in the mammalian inner ear. *Brain Res* 1993; 601: 273-8.

96. Trune DR, Wobig RJ, Kempton JB, Hefeneider SH. Steroid treatment improves cochlear function in the MRL. MpJ-Fas(Ipr) autoimmune Mouse. *Hear Res* 1999; 137: 160-6.
97. Trune DR, Wobig RJ, Kempton JB, Hefeneider SH. Steroid treatment in young MRL. MpJFas(Ipr) autoimmune mice prevents cochlear dysfunction. *Hear Res* 1999; 137: 167-73.
98. Rarey KE, Gerhardt KJ, Curtis LM, Ten Cate WJ. Effect of stress on cochlear glucocorticoid protein: acoustic stress. *Hear Res* 1995; 82(2): 135-8.
99. Topuz E, Yiğit O, Cinar U, Seven H. Should hyperbaric oxygen be added to treatment in idiopathic sudden sensorineural hearing loss? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004; 261(7): 393-6.
100. Satar B, Hıdır Y, Yetişer S. Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in idiopathic sudden hearing loss. *J Laryngol Otol* 2006; 120(8): 665-9.
101. Ragab A, Shreef E, Behiry E, Zalat S, Noaman M. Randomised, doubleblinded, placebo-controlled, clinical trial of ozone therapy as treatment of sudden sensorineural hearing loss. *J Laryngol Otol* 2009; 123(1): 54-60.
102. Sönmez O, Külahlı I, Vural A, Sahin MI, Aydın M. The evaluation of ozone and betahistine in the treatment of tinnitus *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012; 26. PMID: 23100082
103. Turrent J, Machin V, Palmón MT, Menéndez S, González L. Sudden deafness and its treatment using ozone therapy and laser puncture *Rev Cubana Cir* 2004; 43, n.3-4, pp. 0-0. ISSN 1561-2945.
104. Baeuerle PA, Henkel T. Function and activation of NF-kB in the immune system, *Annu Rev Immunol* 1994; 12: 141-79.
105. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997; 336: 1066-71.
106. Merchant SN, Adams JC, Nadol JB Jr. Pathology and pathophysiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2005; 26: 151-60.