



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΑΚΟΟΛΟΓΙΑ – ΝΕΥΡΩΤΟΛΟΓΙΑ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΙΣΗ ΤΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΚΟΡΤΙΖΟΝΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ  
ΜΟΝΟΠΛΕΥΡΗ ΑΙΦΝΙΔΙΑ ΑΠΩΛΕΙΑ ΑΚΟΗΣ-ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ  
ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΜΕ ΕΝΔΟΤΥΜΠΑΝΙΚΕΣ ΕΓΧΥΣΕΙΣ

SYSTEMIC REVIEW OF CORTISONE ADMINISTRATION IN PATIENTS WITH  
UNILATERAL SUDDEN HEARING LOSS-COMPARE SYSTEMIC ADMINISTRATION  
WITH INTRATYMPANIC INJECTIONS

ΜΑΣΤΗ ΧΡΙΣΤΙΝΑ ΔΕΣΠΟΙΝΑ

A.M. 7450322200020

ΑΘΗΝΑ 2023

ΘΕΜΑ: ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΚΟΡΤΙΖΟΝΗΣ ΣΕ  
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΟΝΟΠΛΕΥΡΗ ΑΙΦΝΙΔΙΑ ΑΠΩΛΕΙΑ ΑΚΟΗΣ-ΣΥΓΚΡΙΣΗ  
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΜΕ ΕΝΔΟΤΥΜΠΑΝΙΚΕΣ ΕΓΧΥΣΕΙΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΜΑΣΤΗ ΧΡΙΣΤΙΝΑ ΔΕΣΠΟΙΝΑ

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: ΝΙΚΟΛΟΠΟΥΛΟΣ ΘΩΜΑΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΒΑΣΙΛΕΙΟΥ ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ, ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΣ ΣΥΝΕΡΓΑΤΗΣ ΕΚΠΑ

ΠΑΥΛΟΣ ΜΑΡΑΓΚΟΥΔΑΚΗΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑ

ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΔΕΛΙΔΗΣ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑ

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η βαρηκοΐα είναι μια συχνή πάθηση που συναντάμε στην καθημερινότητα μας και αφορά όλο το ηλικιακό φάσμα. Σήμερα πάσχουν 1,5 δισεκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως και υπολογίζεται ότι έως το 2050 θα φτάσει περισσότερο από 2,5 δισεκατομμύρια άτομα. Η παθογένεια της νόσου περιλαμβάνει τόσο εκ γενετής όσο και επίκτητα αίτια. Επίσης η βαρύτητα της ποικίλλει και δύναται να φτάσει έως την πλήρη κώφωση.

Η ακουστική οξύτητα αποτελεί ακρογωνιαίο λίθο της ανθρώπινης επικοινωνίας. Η ακοή ορίζεται ως μια από τις πέντε βασικές αισθήσεις, με την απώλεια της να χαρακτηρίζεται ως αναπηρία. Σε ιδιαίτερα δύσκολη θέση φαίνεται να βρίσκονται οι ακούοντες ασθενείς που στην πορεία της ζωής τους έχασαν αυτή την δεξιότητα, με αποτέλεσμα την απομόνωση, περιθωριοποίηση και την άνοια προοδευτικά.

Η αιφνίδια απώλεια ακοής δύναται να προκαλέσει από μικρού βαθμού βαρηκοΐα έως κώφωση χωρίς θεραπεία. Επι του παρόντος δεν υπάρχουν διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για την διαχείριση της νόσου. Στην κοινή πρακτική εφαρμόζεται η χρήση στεροειδών. Στόχος της μελέτης είναι η σύγκριση της ενδοτυμπανικής έγχυσης με την συστηματική χορήγηση στεροειδών, συνοδά μαζί με την έγκαιρη έναρξη θεραπείας της νόσου και την αποσαφήνιση του δοσολογικού σχήματος, ώστε να επαναφέρουν την ακουστική ικανότητα των πασχόντων ασθενών.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

### Εισαγωγή:

Η μονόπλευρη αιφνίδια νευροαισθητηριακού τύπου απώλεια ακοής ιδιοπαθούς αιτιολογίας ορίζεται ως η πτώση του ουδού ακοής  $\geq 30$ dB, σε τουλάχιστον τρεις συνεχόμενες συχνότητες που εμφανίζεται εντός τριών ημερών. Αποτελεί ωτολογικό επειγόν και χρήζει άμεσης αντιμετώπισης. Δεν υπάρχουν διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για τη στρατηγική ίασης της νόσου. Ως θεραπευτικό σχήμα χρησιμοποιούνται τα στεροειδή με την μορφή ενδοτυμπανικών εγχύσεων και η χορήγησή τους με συστηματικό τρόπο. Σκοπός της μελέτης είναι η σύγκριση της αποτελεσματικότητας των δυο μεθόδων ως αρχική θεραπεία.

### Μεθοδολογία:

Χρησιμοποιώντας λέξεις κλειδιά σχετικά με το θέμα σε τρεις βάσεις δεδομένων, PubMed, Cochrane, Google Scholar έγινε αναζήτηση με σκοπό την ανεύρεση κλινικών μελετών από το 2009 και έπειτα. Περιγράφονται τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού για την ανασκόπηση αυτή. Οι μελέτες που εξαιρέθηκαν αφορούν θεραπευτικά πρωτόκολλα που συνδυάζουν τις δύο μεθόδους μαζί ως αρχική θεραπεία ή τις ενδοτυμπανικές εγχύσεις ως θεραπεία σωτηρίας ή χρησιμοποιούν επιπλέον άλλες θεραπευτικές επιλογές όπως το υπερβαρικό οξυγόνο ή φαρμακολογικές ουσίες όπως τα αντικά φάρμακα, μελέτες με δείγμα πληθυσμού να πάσχουν από χρόνια νοσήματα που αντενδείκνυται η χρήση των συστηματικών στεροειδών, όπως ΣΔ, ΑΥ, ΧΝΑ ή προϋπάρχουσα παθολογία του ωτός ή νόσο αιτιώμενη σε παθολογική οντότητα που προκαλεί αιφνίδια απώλεια ακοής και σαφώς οι μελέτες αυτές να πραγματοποιούνται μόνο σε ενήλικες ασθενείς με διαθέσιμα τα άρθρα στην αγγλική γλώσσα. Από την συστηματική μελέτη προκύπτουν 13 άρθρα για περαιτέρω ανάλυση.

### Αποτελέσματα:

Πραγματοποιήθηκε παρουσίαση του σχεδιασμού της κάθε μελέτης και των αποτελεσμάτων αναλυτικά και έπειτα επιγραμματικά με τη βοήθεια πινάκων. Η αποτελεσματικότητα των δυο μεθόδων αξιολογείται ως προς τη συχνότητα, τον ουδό ακοής μετά την θεραπεία και το ρυθμό ανάκαμψης της νόσου με την βοήθεια PTA κυρίως. Τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα κριτήρια αξιολόγησης των ουδών ακοής είναι τα Siegel και τα Furuhashi. Στα σημαντικότερα αποτελέσματα παρουσιάζεται ότι οι ενδοτυμπανικές εγχύσεις σε σύγκριση με την συστηματική χορήγηση πλεονεκτούν ως προς τον ουδό ακοής και το ρυθμό ανάκαμψης σε 3 μελέτες με σημαντικά στατιστική διαφορά. Επίσης η μακροχρόνια χρήση της μεθόδου των ΙΤΙ εμφανίζει καλύτερη αποτελεσματικότητα σε μια μελέτη και σε άλλη μια φαίνεται να βοηθά στις καμπύλες του PTA με μειούμενη και αυξανόμενη κλίση ως προς την συχνότητα.

### Συζήτηση:

Απαντώντας τις επιμέρους ερωτήσεις του θέματος παρουσιάζεται πως το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί για την έναρξη της αγωγής είναι συνήθως λιγότερο από 14 ημέρες. Ως θεραπευτικό σχήμα για την συστηματική αγωγή προτιμάται η πρεδνιζολόνη 60mg και η δεξαμεθαζόνη 5mg/ml για τις ενδοτυμπανικές εγχύσεις στα πλαίσια δύο εβδομάδων. Συνοψίζοντας τα αποτελέσματα φάνηκε ότι οι ενδοτυμπανικές εγχύσεις είναι ισάξιες σε σύγκριση με την συστηματική χορήγηση σε 8 μελέτες και σε 5 φάνηκε να υπερτερούν ως προς την αποτελεσματικότητα της θεραπευτικής επιλογής. Παρουσιάζεται βελτίωση στις χαμηλές συχνότητες του τονικού ακοογράμματος και στις δύο ομάδες ασθενών. Παράγοντες περιορισμού των μελετών είναι ο μικρός αριθμός δείγματος, η απουσία ομάδας ελέγχου και πραγματοποίηση μη τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης.

Συμπέρασμα:

Συνοψίζοντας και οι δύο μέθοδοι φέρουν πλεονεκτήματα, με υπεροχή της μεθόδου των ενδοτυμπανικών εγχύσεων. Αποτελεί επιτακτική ανάγκη η διενέργεια περαιτέρω κλινικής έρευνας για την ενίσχυση του αποτελέσματος αυτού ως αρχική θεραπεία στην μονόπλευρη αιφνίδια απώλεια ακοής.

Λέξεις Κλειδιά: μονόπλευρη αιφνίδια απώλεια ακοής ιδιοπαθούς αιτιολογίας, ενδοτυμπανικές εγχύσεις, θεραπεία, κορτικοστεροειδή, στεροειδή

## ABSTRACT

### Introduction:

Idiopathic unilateral sudden sensorineural hearing loss is defined as a decline in hearing by 30dB or more, at least in three consecutive frequencies in less than three days. It is an otologic emergency and it needs treatment immediately. There is no international Guidelines concerning strategy of the therapy. The treatment is consisted of steroids either as intratympanic injections or systemic therapy. Aim of this study is to compare the efficacy of the two therapeutic options as initial treatment.

### Methods:

Research was made in three databases PubMed Cochrane and Google Scholar, using keywords related to the topic, in order to find clinical trials realized from 2009 onwards. Inclusion and exclusion criteria of this review are also described. The studies that were excluded involved treatment protocols that combine the two methods together as initial treatment or intratympanic injections as salvage therapy or use additional treatment options such as hyperbaric oxygen or pharmacological agents such as antiviral drugs, studies with a sample population suffering from chronic diseases that contraindicate the use of systemic steroids, such as diabetes mellitus, arterial hypertension, chronic renal insufficiency or pre-existing ear pathology or disease caused by a pathological entity causing sudden hearing loss and clearly these studies should be conducted only in adult patients with articles available in English. The systematic study resulted in 13 articles for further analysis.

### Results:

The design of each study and the results were presented initially in details and then briefly with the help of tables. The efficacy of the two methods was evaluated in terms of frequency, hearing threshold after treatment and recovery rate with the help of PTA mainly. The most widely used criteria for the evaluation of hearing thresholds are Siegel, and Furuhashi. In the major results it is shown that intratympanic injections compared to systemic administration are advantageous in terms of hearing threshold and recovery rate in 3 studies with statistically significant difference. Also the long-term use of intratympanic injections shows better efficacy in one study and in another one seems to help the PTA curves with downsloping and upsloping in frequency.

### Discussion:

In answering the questions of this review, it is showed that the interval from the onset of symptoms to the beginning of therapy is less than 14 days. The preferred treatment regimen for systemic treatment is prednisolone 60mg and in the case of intratympanic injections is dexamethasone 5mg/ml within two weeks. Summarizing the results, it is proved that intratympanic injections were equivalent to systemic administration in 8 studies and in 5 studies they appeared to be superior in terms of efficacy of the therapeutic option. There is improvement in low frequencies of PTA in both groups of patients. The limitations of the studies are the small sample size, the absence of the control group and the fact that they are non-randomized clinical trials.

Conclusion:

In summary, both methods have advantages, with the intratympanic injection method being superior. It is necessary to carry out further clinical research to validate this effect as an initial treatment in sudden unilateral hearing loss.

Keywords: sudden unilateral idiopathic hearing loss, intratympanic injections, therapy, corticosteroid, steroid

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ θερμά τους καθηγητές μου κύριο Νικολόπουλο Θωμά και κύριο Μπίμπα Αθανάσιο, την επιβλέπουσα της εργασίας κυρία Βασιλείου Αλεξάνδρα που αποτέλεσαν πηγή έμπνευσης, τους συναδέλφους και φίλους μου για την ανταλλαγή απόψεων και βοήθειας στην εκπόνηση της εργασίας. Θα ήθελα να αφιερώσω την εργασία μου στο γιο μου και να ευχαριστήσω ιδιαίτερα την οικογένεια μου και το σύζυγό μου για την υποστήριξη και αμέριστη συμπαράσταση που επιδεικνύουν σε κάθε μου βήμα.



## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

1.	<u>Εισαγωγή.....</u>	<u>13</u>
1.1	<u>Ορισμός της νόσου.....</u>	<u>13</u>
1.2	<u>Επιδημιολογικά στοιχεία.....</u>	<u>13</u>
1.3	<u>Παθογένεια της νόσου.....</u>	<u>13</u>
1.4	<u>Θεραπεία της νόσου.....</u>	<u>13</u>
1.5	<u>Συστηματική χορήγηση στεροειδών.....</u>	<u>13</u>
1.6	<u>Ενδοτυμπανικές εγχύσεις στεροειδών.....</u>	<u>13</u>
2.	<u>Υλικά και Μέθοδος.....</u>	<u>14</u>
2.1	<u>Μέθοδος.....</u>	<u>14</u>
2.2	<u>Υλικά.....</u>	<u>14</u>
2.3	<u>Στρατηγική αναζήτησης.....</u>	<u>14</u>
3.	<u>Αποτελέσματα.....</u>	<u>18</u>
4.	<u>Συζήτηση.....</u>	<u>32</u>
4.1	<u>Φαρμακευτική ουσία και δόση.....</u>	<u>32</u>
4.2	<u>Θεραπευτικό σχήμα.....</u>	<u>33</u>
4.3	<u>Έναρξη αγωγής.....</u>	<u>33</u>
4.4	<u>Τρόπος χορήγησης.....</u>	<u>33</u>
4.5	<u>Αποτελεσματικότητα.....</u>	<u>34</u>
4.6	<u>Στόχοι για μελλοντική έρευνα.....</u>	<u>35</u>
4.7	<u>Περιορισμοί.....</u>	<u>36</u>
5.	<u>Συμπέρασμα.....</u>	<u>36</u>
6.	<u>Βιβλιογραφία.....</u>	<u>36</u>

ΠΙΝΑΚΑΣ ΜΕ ΑΚΡΩΝΥΜΑ

ΑΚΡΩΝΥΜΑ	ΑΓΓΛΙΚΟΣ ΟΡΟΣ	ΕΛΛΗΝΙΚΟΣ ΟΡΟΣ
AAO-HNS	American Academy of Otolaryngology- Head and Neck Surgery	Αμερικανική ακαδημία Ωτορινολαρυγγολογίας- Χειρουργική κεφαλής και τραχήλου
dB	decibel	Λογαριθμική κλίμακα του ήχου
DX	dexamethasone	Δεξαμεθαζόνη
FU	Follow up	Επανάλεγχος
HBOT	Hyperbaric Oxygen Therapy	Θεραπεία με υπερβαρικό Οξυγόνο
IGF-1	Insulin-like Growth Factor 1	Αυξητικός παράγοντας όμοιος με την Ινσουλίνη 1
ISSHL	Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss	Αιφνίδια νευροαισθητηριακού τύπου απώλεια ακοής ιδιοπαθούς αιτιολογίας
ITI	Intratympanic Steroid Injection	Ενδοτυμπανικές εγχύσεις στεροειδών
IV	intravenous	ενδοφλέβια
MEPD	methylprednisolone	μεθυλπρεδνιζολόνη
MRI	Magnetic Resonance Imaging	Μαγνητική τομογραφία
PD	prednisolone	πρεδνιζολόνη
PO	Per os	Από το στόμα
PTA	Pure tone audiometry	Τονικό ακοόγραμμα καθαρών τόνων
RCTs	Randomized Control Trials	Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες
SSHL	Sudden Sensorineural Hearing Loss	Αιφνίδια απώλεια ακοής
SST	Standard Systemic Therapy	Θεμελιώδης συστηματική θεραπεία
WRS	Word Recognition Score	Σκορ ομιλητικής ακοομετρίας
ΑΗΣ		Άνω ημικόκλιος σωλήνας
ΑΥ		Αρτηριακή Υπέρταση
ΟΜΩ		Οξεία μέση ωτίτιδα
ΣΔ		Σακχαρώδης διαβήτης
ΧΝΑ		Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια

## ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΠΙΝΑΚΩΝ

<u>Πίνακας 1</u> Αλγόριθμος αναζήτησης.....	16
<u>Διάγραμμα</u> ροής συλλογής δεδομένων.....	17
<u>Πίνακας 2</u> Περίληπτικός πίνακας σχεδιασμού πρωτοκόλλων των μελετών.....	25
<u>Πίνακας 3</u> Πίνακας περίληψης της μεθόδου και των αποτελεσμάτων των μελετών.....	28

Ευρετήριο Εικόνων

Εικόνα 1 Ακρωνύμιο ακοής.....13

## 1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

### 1.1 Ορισμός της νόσου

Η αιφνίδια νευροαισθητηριακού τύπου απώλεια ακοής ιδιοπαθούς αιτιολογίας ορίζεται ως η πτώση του ουδού ακοής  $\geq 30\text{dB}$  σε τουλάχιστον τρεις διαδοχικές συχνότητες εντός 72 ωρών. (1) Ο όρος αυτός περιεγράφηκε πρώτη φορά το 1944 από τον De Kleyn. (2) Αποτελεί ένα από τα επείγοντα περιστατικά της Ωτολογίας που χρήζει άμεσης θεραπευτικής παρέμβασης και στην πλειονότητα των περιπτώσεων εμφανίζεται μονόπλευρα. (3) Σπάνια η ISSHL μπορεί να παρουσιαστεί ως αμφοτερόπλευρη σε ποσοστό έως 8.6% από το συνολικό αριθμό των νοσούντων με SSHL. (4)

**H** hearing thresholds

**E** elapsed time from onset

**A** audiogram shape

**R** related vestibular symptoms

Εικόνα 1

### 1.2 Επιδημιολογικά στοιχεία

Πρόκειται για μια νοσολογική οντότητα με ετήσια επίπτωση 5-20 ασθενείς ανά 100.000 ανθρώπους παγκοσμίως, που όμως ως αριθμός υποεκτιμάται λόγω της αυτόματης ίασης που φτάνει ως το 60% των περιστατικών. (5, 6)

### 1.3 Παθογένεια της νόσου

Η ανεύρεση αιτιοπαθολογικού παράγοντα της SSHL κυμαίνεται από 7 έως 45% με τις πιο κοινές αιτίες να είναι ιογενούς, αγγειακής, τραυματικής, νευρολογικής, νεοπλασματικής αιτιολογίας και αυτοάνοσης αρχής. (7) Στην πλειοψηφία των διαγνώσεων της νόσου δεν ανιχνεύεται συγκεκριμένο αίτιο και χαρακτηρίζεται ως «ιδιοπαθούς αιτιολογίας». (8)

### 1.4 Θεραπεία της νόσου

Δεν υπάρχουν επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες της παγκόσμιας επιστημονικής κοινότητας για την διαχείριση και ίαση της ISSHL, μόνο πρακτικές κατευθυντήριες οδηγίες που συνιστούν χορήγηση στεροειδών συστηματικά (SST) ως αρχική θεραπευτική προσέγγιση. (9)

### 1.5 Συστηματική χορήγηση στεροειδών

Ο ακριβής μηχανισμός των στεροειδών που δρουν στο αυτί δεν είναι γνωστός, παρά μόνο του γεγονότος ότι παρέχουν αντιφλεγμονώδη δράση. Η υψηλή συγκέντρωση της ουσίας φαίνεται ότι βοηθά στο καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα, με πιθανή άμεση συνέπεια την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών όπως υπεργλυκαιμία, οστεοπόρωση, αύξηση σωματικού βάρους και αγγειακή νέκρωση της κεφαλής του μηριαίου οστού. Επίσης η εγκυμοσύνη, το γαστρικό έλκος και το γλαύκωμα αποτελούν καταστάσεις όπου αντενδείκνυται η χορήγηση υψηλών δόσεων στεροειδών συστηματικά. (10, 11,12)

### 1.6 Ενδοτυμπανικές εγχύσεις στεροειδών

Η λύση των ανεπιθύμητων ενεργειών από τη συστηματική χορήγηση στεροειδών βρίσκεται στην εφαρμογή ενδοτυμπανικών εγχύσεων. Η ενδοτυμπανική έγχυση στεροειδών δια μέσω της στρογγυλής θυρίδας μόνη της ή και σε συνδυασμό με την SST χρησιμοποιείται ευρέως ως θεραπεία σωτηρίας. (9) Σκοπός της μελέτης είναι η σύγκριση των ενδοτυμπανικών εγχύσεων σε σχέση με τη συστηματική χορήγηση στεροειδών ως αρχική θεραπεία σε ενήλικες ασθενείς που πάσχουν από μονόπλευρη αιφνίδια νευροαισθητηριακού τύπου απώλεια ακοής.

## 2 ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

### 2.1 Μέθοδος

Χρησιμοποιήθηκε μεθοδευμένη ανασκόπηση της διεθνούς υπάρχουσας βιβλιογραφίας αναφορικά με το θέμα που μελετήθηκε. Σύμφωνα με το πρωτόκολλο της εφαρμογής «Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA)» εφαρμόστηκε η συλλογή δεδομένων αποκλείοντας έτσι όλες τις μελέτες που αφορούσαν συστηματική μελέτη και μετανάλυση.

### 2.2 Υλικά

Πρόκειται για μια μελέτη ανασκόπησης συγκρίνοντας τις δύο αυτές θεραπευτικές μεθόδους, συστηματικής χορήγησης και ενδοτυμπανικών εγχύσεων κορτιζόνης σε ασθενείς με μονόπλευρη αιφνίδια απώλεια ακοής. Κριτήρια ένταξης κάθε μελέτης αποτελούν οι ενήλικες ασθενείς με μονόπλευρη αιφνίδια απώλεια ακοής ιδιοπαθούς αιτιολογίας χωρίς προϋπάρχουσα παθολογία του ωτός (Νόσο Meniere, Αιθουσαίο σβάνωμα, ΟΜΩ). Δύναται να λαμβάνουν κορτιζόνη σε μορφή δεξαμεθαζόνης, πρεδνιζολόνης, μεθυλπρεδνιζολόνης, βηταμεθαζόνης ως αρχική θεραπεία με τους δυο τρόπους χορήγησης μεμονωμένα ως αρχική θεραπεία και να συγκρίνεται η αποτελεσματικότητά τους. Επιπλέον κριτήρια αποκλεισμού είναι η μακροχρόνια αγωγή με κορτιζόνη, η χορήγηση αντικών φαρμάκων ή άλλων θεραπευτικών επιλογών συνδυαστικά όπως η χρήση HBOT, είτε ως θεραπεία σωτηρίας, είτε σε ασθενείς που εμφανίζουν ανθεκτικότητα απέναντι στην αρχική θεραπεία των στεροειδών και οι συνοσηρότητες των συμμετεχόντων όπως ΣΔ, ΑΥ και ΧΝΑ. Όλα τα άρθρα που μελετώνται είναι διαθέσιμο το πλήρες κείμενο στην αγγλική γλώσσα.

### 2.3 Στρατηγική αναζήτησης

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε τρεις βάσεις δεδομένων PubMed, Cochrane, Google Scholar μέχρι το Νοέμβριο του 2023. Χρησιμοποιήθηκαν λέξεις κλειδιά όπως “unilateral sudden hearing loss”, “unilateral sudden idiopathic sensorineural hearing loss”, “single side sudden deafness” μαζί με “intratympanic steroid injection”, “intratympanic glucocorticosteroid injection”, “intratympanic dexamethasone”, “intratympanic methylprednisolone”, “intratympanic betamethasone” σε σύγκριση “comparison”, “versus”, “vs” με τους όρους “systemic therapy”, “intravenous therapy”, “oral treatment”. Η αρχική αυτή αναζήτηση δεν απέδωσε μεγάλο αριθμό άρθρων. Συνδυάζοντας κατάλληλα τους όρους παρατηρήθηκε πως η απουσία του όρου “unilateral”, “single side” στον τίτλο εμφάνισε περισσότερα αποτελέσματα. Ο αλγόριθμος παρουσιάζεται σε διάγραμμα στον Πίνακα 1.

Από την σύνταξη αυτή ανευρέθηκαν 85 άρθρα από την PubMed και 42 από την Cochrane. Στην βάση δεδομένων Google Scholar εφαρμόστηκε απλούστερος αλγόριθμος παραθέτοντας την φράση “systemic vs intratympanic steroid treatment in sudden hearing loss” με την βοήθεια της σύνθετης αναζήτησης.

Έγινε έλεγχος του τίτλου και της περίληψης με αποτέλεσμα από το σύνολο των 85 άρθρων στην PubMed να απορριφθούν τα 73 καθώς 11 αφορούν μετανάλυση, 9 τον συνδυασμό ΙΠΙ μαζί με SST (μια αφορά παιδιατρικό πληθυσμό), 3 την φαρμακοκινητική των στεροειδών στο κοχλία, 5 μελετούν προγνωστικούς παράγοντες, 14 χορηγούνται στα πλαίσια θεραπεία σωτηρίας (εκ των οποίων 3 συνδυάζονται με HBOT, 1 με IGF1), 9 που αφορούν την εφαρμογή HBOT (εκ των οποίων η μια συγκρίνεται με ΙΠΙ, ενώ οι υπόλοιπες ως συνδυασμός), 3 συμμετέχουν ζωικά μοντέλα, 6 με συνοσηρότητες (2 με αιθουσαίο σβάνωμα, 2 με ΟΜΩ, 2 σε ΣΔ ασθενείς), 1 με συγχορήγηση άλλων ουσιών (Ν ακετυλοκυστεΐνη), 3 με διαφορετική αιτιολογία (αιμορραγία, έκθεση σε θόρυβο, γενικά αίτια απώλειας ακοής), 7 διαφορετικού θέματος (ερωτηματολόγιο, διάγνωση νόσου, διαφορετικά κριτήρια αξιολόγησης ΙΠΙ, σύγκριση

διαφορετικών ουσιών ΙΤΙ, σύγκριση ΙΤΙ με σταγόνες DX τοπικά, ΙΤΙ σε διαφορετικά χρονικά πλαίσια, SST σε διαφορετικές δόσεις) και 2 που είναι μη διαθέσιμα.

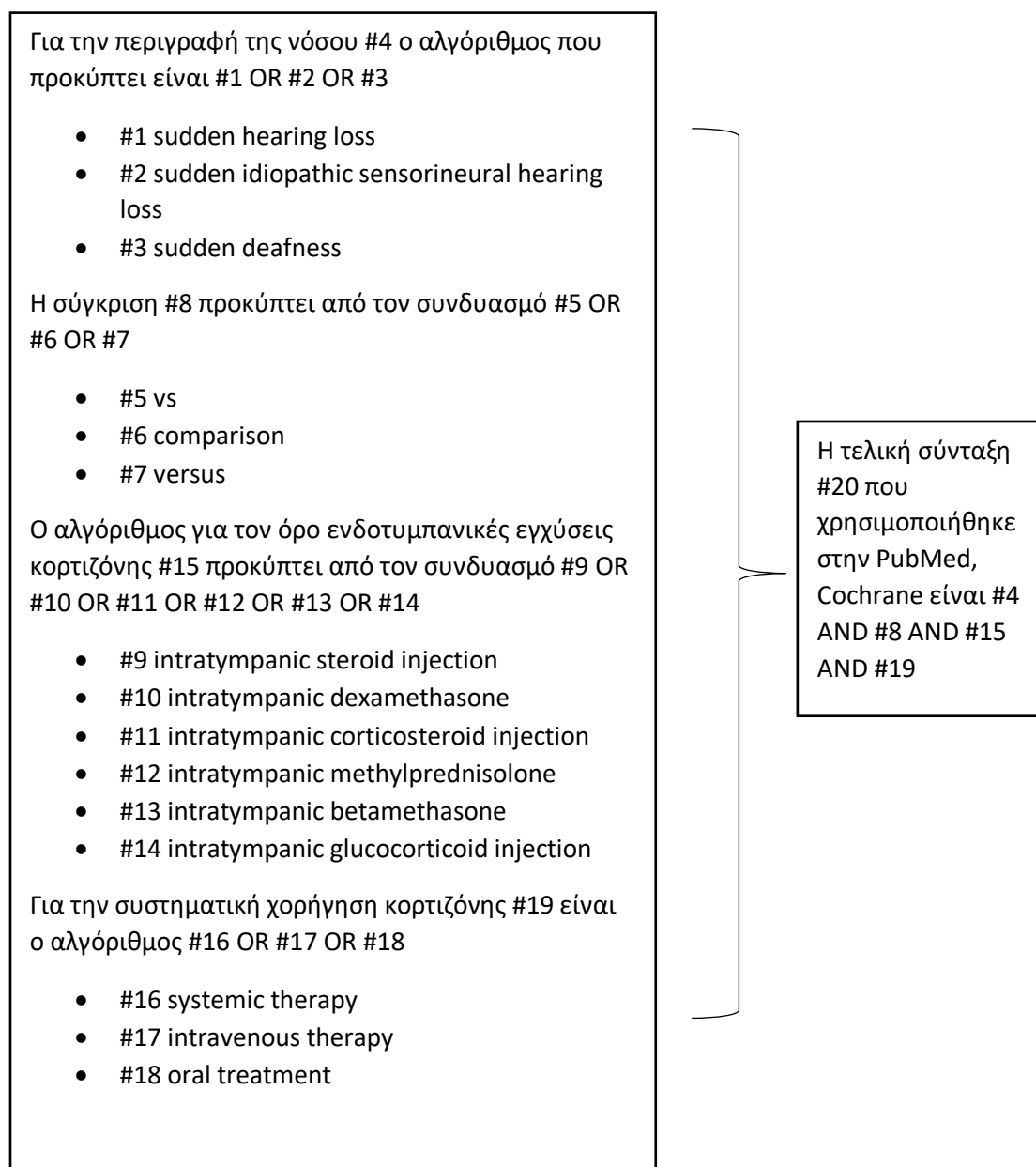
Με όμοιο τρόπο πραγματοποιήθηκε έλεγχος στη βάση δεδομένων της Cochrane όπου 31 απορρίφθηκαν καθώς 2 αφορούν μεταanalύσεις, 4 με συνοσηρότητες ( 2 με ΣΔ, 1 με Meniere, 1 με αιθουσαίο σβάνωμα), 5 συνδυάζονται με HBOT, 1 χρησιμοποιείται ως θεραπεία σωτηρίας, 6 με συνδυασμό ΙΤΙ με SST, 6 με μη διαθέσιμα αποτελέσματα, 2 που μελετούν τη πρόγνωση της νόσου, 2 που συγκρίνουν ΙΤΙ με άλλες ουσίες (IGF-1, διουρητικά), 3 με διαφορετικό θέμα (DX σταγόνες τοπικά σε σύγκριση ΙΤΙ, σύγκριση διαφορετικών ουσιών ΙΤΙ, ΙΤΙ ως μοναδική θεραπευτική επιλογή).

Έπειτα από τον ενδελεχή έλεγχο αποδοθήκαν συνολικά 12 άρθρα από την PubMed, 7 από την Cochrane, και 18 από την Google Scholar. Προστέθηκαν επιπλέον άρθρα με αναζήτηση χειροκίνητη (search by hand) συνδυάζοντας τις λέξεις κλειδιά που εμφάνισαν 5 επιπλέον άρθρα.

Πραγματοποιήθηκε συστηματική μελέτη αυτών με αφαίρεση των διπλών αναφορών, άρθρων που δεν είναι διαθέσιμα στην αγγλική γλώσσα, μελέτη ασθενών μαρτύρων (Case control study), άρθρα με συγχωρήγηση και άλλων παραγόντων όπως αντικά φάρμακα, Β12, β-ιστίνη, άρθρα που βρίσκονται σε κλινική φάση με μη δημοσιευμένα αποτελέσματα και άρθρα που δεν είναι διαθέσιμα εξολοκλήρου. Ο συνολικός αριθμός που προκύπτει για συστηματική μελέτη είναι 13, συμπεριλαμβάνοντας άρθρα από το 2009 και μετέπειτα.

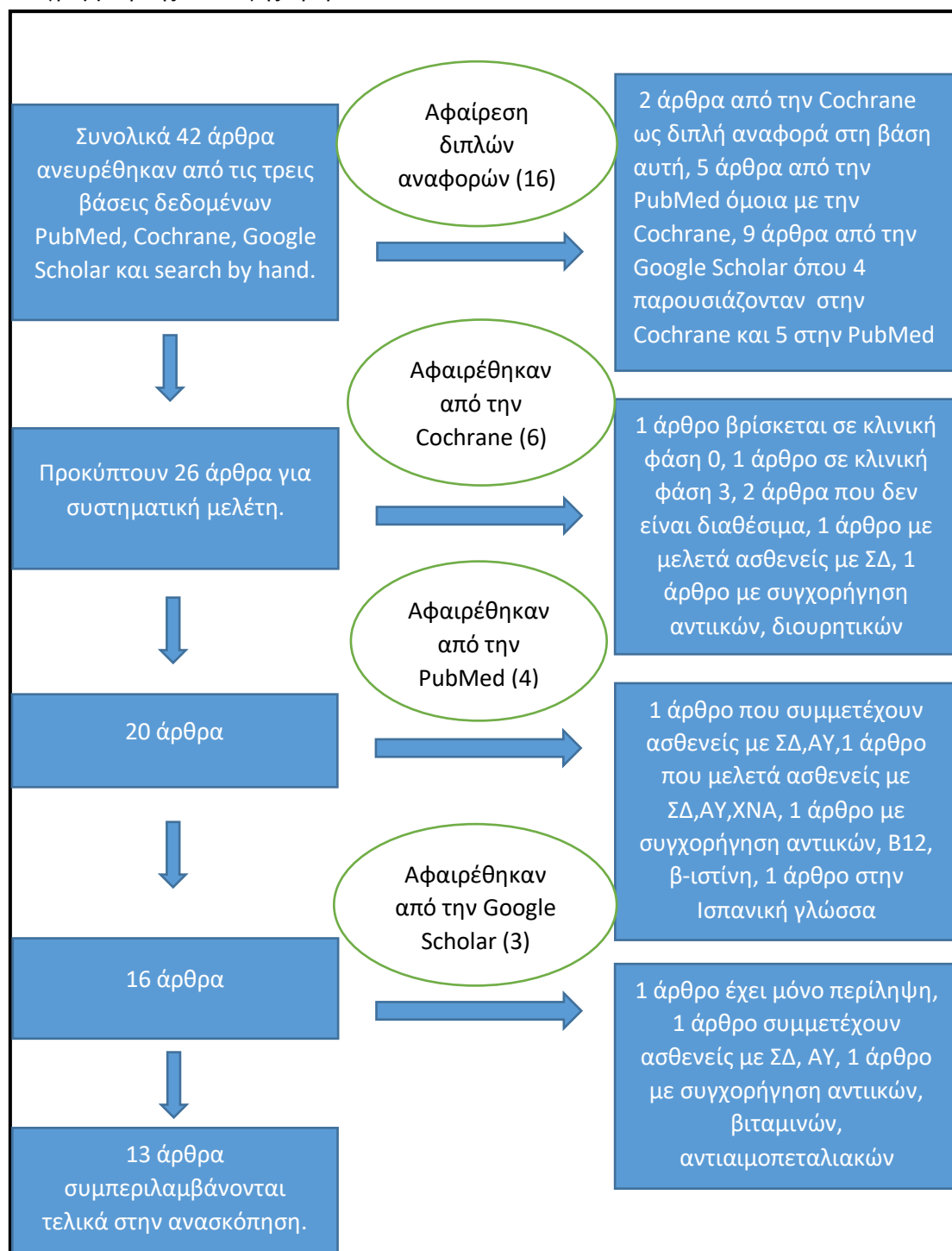
Στην ανασκόπηση αυτή χρησιμοποιήθηκε περιγραφική ανάλυση των δεδομένων καθώς δεν χρειάστηκε χρήση συγκεκριμένης στατιστικής μεθόδου.

Πίνακας 1 Αλγόριθμος αναζήτησης





Διάγραμμα ροής συλλογής άρθρων



### 3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Tong B. et al. (2021) μελετά την αποτελεσματικότητα της χορήγησης στεροειδών με διαφορετικούς τρόπους έγχυσης (PO, ITI, IV) για την αποκατάσταση της ISSHL. Πρόκειται για μια προοπτική κλινική διπλά τυφλή μελέτη 96 νοσηλευόμενων ασθενών από τον Οκτώβριο 2013 έως τον Ιούνιο 2014. Κριτήρια ένταξης των συμμετεχόντων αποτελούν η μονόπλευρη απώλεια ακοής >20dB σε τρεις συνεχόμενες συχνότητες εντός 3 ημερών, το τυμπανόγραμμα τύπου A, η φυσιολογική ακοή του ετερόπλευρου από το πάσχον αυτί (PTA <30dB), η έναρξη της αγωγής εντός 14 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων, η μη προηγηθείσα θεραπεία και χωρίς προϋπάρχοντα παθολογικά ευρήματα του πάσχοντος ωτός. Οι ασθενείς που εμφανίζουν οπισθοκοχλιακή ή συγγενή κοχλιακή εξεργασία, ιστορικό χρόνιας ή οξείας μέσης ωτίτιδας στο πάσχον αυτί, λήψη ωτοτοξικών φαρμάκων, εγκυμοσύνη, ακουστικό τραύμα ή βαρότραυμα και ανεπαρκή δεδομένα επανελέγχου δεν συμπεριλαμβάνονται στη μελέτη αυτή.

Σύμφωνα με τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού, 6 ασθενείς δεν συμμετέχουν για συστηματική μελέτη (λόγω ακουστικού τραύματος, βαροτράυματος, απουσία δεδομένων στον επανέλεγχο, διακοπή αγωγής με δική τους πρωτοβουλία). Οι 90 ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις ίσες σε αριθμό ομάδες, με την πρώτη να λαμβάνει PO μεθυλπρεδνιζολόνη, την δεύτερη IV μεθυλπρεδνιζολόνη για 10 ημέρες συνολικά με σταδιακή μείωση (0,8mg/kg/d για 5 ημέρες και 8mg/d για 5 ημέρες) και την τρίτη ομάδα με ITI μεθυλπρεδνιζολόνης 0,6ml προερχόμενη από σύσταση 40mg/ml κάθε δεύτερη ημέρα για 10 ημέρες συνολικά. Ο ακοολογικός έλεγχος πραγματοποιήθηκε με PTA (0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8kHz) και ακουστικά αντανακλαστικά ενώ η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με την βοήθεια  $\chi^2$  test, t test.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που επισημαίνουν οι ασθενείς στο πρωτόκολλο της θεραπείας είναι ελάχιστες. Ένας ασθενής αναφέρει ζάλη και πόνο, έξι από την ομάδα 3 παροδική ζάλη κατά την θεραπεία και κάποιιο ανεκτό πόνο μετά την θεραπεία. Τα αποτελέσματα αξιολογήθηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια της ομάδας για την οξεία απώλεια ακοής της Ιαπωνίας. Στα αποτελέσματα φάνηκε πως ο ρυθμός της επιτυχούς θεραπείας (απόλυτη και μερική αποκατάσταση) της ομάδας 3 ήταν 50% συγκριτικά με την ομάδα 1 όπου ήταν 33,3% και την ομάδα 2 όπου ήταν 30% (αποτελέσματα στατιστικά σημαντικά  $p_{value} < 0,05$ ). Το επίπεδο βελτίωσης στον ουδό ακοής  $\geq 10$ dB της ομάδας 3 ανέρχεται στο 70% με  $p_{value} < 0,05$  σε σχέση με την ομάδα 1, 2. Το κέρδος στην ομάδα αυτή είναι  $21,6 \pm 20,4$ dB, με  $p_{value} < 0,05$ . Παρατηρώντας τις επιμέρους συχνότητες του PTA φαίνεται πως οι χαμηλές συχνότητες (0.25, 0.5, 1,2kHz) εμφανίζουν μεγαλύτερη ανάκαμψη τόσο στην ομάδα 3 όσο και σε σύγκριση της ομάδας 3 με την ομάδα 1, 2 με  $p_{value} < 0,05$ .

Shah N. et al. (2021) πρόκειται για μια προοπτική κλινική μελέτη 30 ασθενών με ISSHL που πραγματοποιήθηκε σε 6 μήνες. Τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη είναι η μονόπλευρη απώλεια ακοής  $\geq 30$ dB, σε τρεις συνεχόμενες συχνότητες, εντός 3 ημερών με φυσιολογική ωτοσκοπήση. Δεν συμπεριλαμβάνονται στη μελέτη αυτή ασθενείς με τραύμα κεφαλής, νόσο Meniere, βαρότραυμα, απώλεια ακοής αιτιώμενη σε θόρυβο, χρόνια μέση ωτίτιδα, χρήση ωτοτοξικών φαρμάκων, απώλεια ακοής έπειτα από ακτινοθεραπεία και ασθενείς με απόλυτη ή μερική ανένδειξη χορήγησης συστηματικών στεροειδών.

Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες των 15 ατόμων τυχαία με την ομάδα A να της χορηγείται PO PD 1mg/kg/d για μια εβδομάδα με σταδιακή μείωση για 6 εβδομάδες συνολικά,

και την ομάδα B με τη χρήση ITI DX 1ml σύστασης 2mg/ml/d για 2 ημέρες συνεχόμενες από την έναρξη της νόσου. Και οι 2 ομάδες λαμβάνουν αγγειοδιαστολείς για 6 εβδομάδες. Η αξιολόγηση των ευρημάτων έγινε με την βοήθεια του PTA σύμφωνα με τα κριτήρια Siegel, όπου θα αναφερθούν στον παρακάτω Πίνακα 3.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα η ομάδα B παρουσιάζει μεγαλύτερη βελτίωση της ακοής από την ομάδα A με  $p_{\text{value}} 0,0406$ . Η μέση τιμή του κέρδους είναι 21,67dB στην ομάδα B με 6,67% πλήρη ανάκαμψη, 33,33% μερική βελτίωση, 40% ελαφριά βελτίωση και 20% καθόλου ανάκαμψη σύμφωνα με τα κριτήρια Siegel.

Alil A. et al. (2020) επιχείρησαν την δημιουργία μιας προοπτικής κλινικής μελέτης με 60 συμμετέχοντες που πάσχουν από ISSHL και δεν νοσηλεύονταν στο νοσοκομείο, με διάρκεια από τον Ιανουάριο 2017 έως το Δεκέμβριο 2019, με σκοπό την ανάδειξη της αποτελεσματικότητας των ITI.

Όλοι οι ασθενείς που συμπεριλαμβάνονται παρουσιάζουν απώλεια ακοής  $\geq 30\text{dB}$ , σε τρεις συνεχόμενες συχνότητες, εντός 72 ωρών χωρίς παθολογικό αίτιο. Επίσης συμμετέχουν ασθενείς με μεσοδιάστημα έως 30 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων ως την χορήγηση της θεραπείας. Αντιθέτως δεν μπορούσαν να συμμετέχουν στη μελέτη όσοι εμφάνιζαν ογκολογικό ιστορικό με πρόσφατη χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία, αυτοάνοσα νοσήματα, νόσο Meniere, συγγενή κοχλιακή δυσπλασία, μέση ωτίτιδα με παθολογικό τυμπανόγραμμα, νευρολογικά νοσήματα, πρόσφατη λήψη ωτοτοξικών φαρμάκων, ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια.

Οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν σε δύο ομάδες των 30 ατόμων, όπου η πρώτη λαμβάνει από το στόμα PD με αναλογία 1mg/kg την ημέρα για 7 ημέρες και έπειτα σταδιακή μείωση για έναν μήνα συνολικά. Στη δεύτερη ομάδα χορηγήθηκε ITI με DX 0,5ml αναλογίας 2mg/ml κάθε εβδομήντη ημέρα για έναν μήνα. Επίσης καταγράφονται τα συνοδά συμπτώματα όπως εμβοές, ζάλη και ίλιγγος. Ο έλεγχος πραγματοποιείται με την βοήθεια PTA στις συχνότητες 0.5, 1, 2, 4kHz. Το όριο βελτίωσης στο PTA είναι τα 20dB και με εικόνα  $\geq 25\text{dB}$  να θεωρείται πλήρης ανάκαμψη. Ο ακοολογικός έλεγχος διενεργείται κατά την διάρκεια της θεραπείας την τρίτη και την πέμπτη εβδομάδα με επανάληψη κάθε δύο εβδομάδες για τους επόμενους δύο μήνες.

Στην ανάλυση των δεδομένων η ομάδα με ITI φαίνεται να έχει βελτίωση στα προαναφερθέντα συνοδά συμπτώματα στο 73,33% σε σχέση με την PO αγωγή στο 56,66%. Η ομάδα με τις ITI παρουσιάζει βελτίωση στο 60%(18) και πλήρης ανάκαμψη στο 20%(6), ενώ η ομάδα με την PO αγωγή στο 46,66%(14) και στο 13,33%(4) αντίστοιχα. Ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζουν οι ασθενείς κατά την διάρκεια της θεραπείας και καμία στον επανέλεγχο. Η πρώτη ομάδα εμφανίζει πυρετό, ζάλη κατά την ενδοτυμπανική έγχυση που διαρκεί 5-10 λεπτά με αυτόματη ύφεση. Στο 30% των ασθενών της δεύτερης ομάδας αναφέρεται δυσπεψία, αίσθημα καύσους, αίσθημα παλμών και αύξηση της αρτηριακής πίεσης.

Tsounis M. et al. (2018) οι ερευνητές σχεδίασαν μια προοπτική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, τυφλή ως προς το αποτέλεσμα με 137 ασθενείς που πάσχουν από ISSHL με δεδομένα που συλλέχθηκαν από τον Σεπτέμβριο 2013 έως Σεπτέμβριο 2016. Οι συμμετέχοντες παρουσιάζουν απώλεια ακοής  $\geq 30\text{dB}$ , σε τρεις συνεχόμενες οχτάδες και εντός 3 ημερών. Κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη αυτή είναι η προϋπάρχουσα SSHL όπως η νόσος Meniere ή παθολογία του έσω ωτός όπως ακουστικό νευρίνωμα, προηγηθείσα θεραπεία και αντενδείξεις χορήγησης στεροειδών όπως ΣΔ, ΑΥ.

Δημιουργήθηκαν τρεις ομάδες ασθενών ανάλογα με τη θεραπεία, όπου η πρώτη λαμβάνει in PD 1mg/kg/d για 7 ημέρες, έπειτα 0,5mg/kg/d για 3 ημέρες σε νοσηλευόμενο ασθενή και τέλος PO MEPD 32mg/d για 4 ημέρες, 16mg/d για 3 ημέρες. Η σταδιακή αυτή μείωση παραλείπεται σε περίπτωση πλήρους ανάκαμψης. Η δεύτερη ομάδα λαμβάνει ITI MEPD 0,4-0,6ml σύστασης

62,5mg/ml την 1<sup>η</sup>, 3<sup>η</sup>, 5<sup>η</sup> και 10<sup>η</sup> ημέρα έναρξης της θεραπείας, ενώ η τρίτη ομάδα αφορά τον συνδυασμό των δυο θεραπευτικών επιλογών. Από το σύνολο των 120 ασθενών μόνο οι 102 ασθενείς συμμετέχουν τελικά στη συστηματική μελέτη, λόγω των προαναφερθέντων κριτηρίων και μη επαρκών δεδομένων. Η πρώτη ομάδα των συστηματικών στεροειδών περιέχει 35 ασθενείς και η ομάδα ΙΤΙ έχει 34 συμμετέχοντες. Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με t test,  $\chi^2$  test, ANOVA καθώς και η παρακολούθηση του αποτελέσματος έγινε με PTA (0.5, 1, 2, 4kHz) με την αξιολόγησή τους να πραγματοποιείται σύμφωνα με τα κριτήρια Siegel την ημέρα πριν την έναρξη της θεραπείας και έπειτα την 3<sup>η</sup>, 5<sup>η</sup>, 10<sup>η</sup>, 30<sup>η</sup> και 90<sup>η</sup>. Δεν περιγράφονται ανεπιθύμητες ενέργειες εκτός από έναν ασθενή στην ομάδα των ΙΤΙ που αναφέρει παροδική ζάλη που υφίσταται μέσα σε 15 λεπτά.

Ο μέσος χρόνος έναρξης της θεραπείας είναι 4 ημέρες με μέγιστο μεσοδιάστημα των 14 ημερών από την εμφάνιση των συμπτωμάτων μέχρι την έναρξη της θεραπείας. Η μέση τιμή του κέρδους των δύο ομάδων δεν εμφανίζει στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα. Συνολικά ως προς το τελικό ακοολογικό σκορ μεταξύ των ομάδων δεν παρουσιάζεται στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα ( $p_{\text{value}}$  0,54).

Hara J. et Al. (2018) διενεργήθηκε μια μελέτη ανασκόπησης 117 ασθενών με μονόπλευρη ISSHL από τον Ιανουάριο 2011 ως τον Απρίλιο 2015 χορηγώντας ως αρχική θεραπεία και ως θεραπεία σωτηρίας στεροειδή από το στόμα, ΙΤΙ και σε συνδυασμό. Για την ένταξη των ασθενών στη μελέτη αυτό κριτήριο ορίζεται η έναρξη της αγωγής από την έναρξη των συμπτωμάτων εντός 90 ημερών, η ιδιοπαθής αιτιολογία της νόσου και η παρακολούθηση των ασθενών με PTA πριν και μετά την θεραπεία. Σαφώς η ανεύρεση παθολογικού αιτίου απώλειας ακοής όπως το εγκεφαλικό, το ακουστικό νευρίνωμα ή η Νόσος Meniere καθιστούν τον ασθενή εκτός έρευνας.

Οι ερευνητές έπειτα από τον έλεγχο των κριτηρίων δημιούργησαν τρεις ομάδες ασθενών με 53 ασθενείς συνολικά, όπου η πρώτη με 8 συμμετέχοντες να λαμβάνουν PO PD 60mg/d ή DX 10mg/d για 12 ημέρες με σταδιακή μείωση, η δεύτερη με 6 συμμετέχοντες να λαμβάνουν ΙΤΙ DX 10mg/ml σε τρεις δόσεις εντός 7-10 ημερών και η τρίτη με 39 ασθενείς να αποτελούν τον συνδυασμό τους. Η ανάλυση των δεδομένων που συλλέχθηκαν έγινε με την βοήθεια Fisher's exact test, one way ANOVA, paired t test και γραμμικά μοντέλα. Η παρακολούθηση πραγματοποιείται με το PTA σε τρεις συχνότητες (0.5, 1, 2kHz). Ως ανεπιθύμητες ενέργειες, αναφέρονται από τους ασθενείς η ευερεθιστότητα, η μέτρια υπεργλυκαιμία και η αϋπνία.

Στην ανάλυση των αποτελεσμάτων παρουσιάζεται βελτίωση των ουδών ακοής και στις δύο ομάδες με μέση τιμή  $24,6 \pm 18,1$ dB για την PO ομάδα και  $6,4 \pm 20,9$ dB για την ομάδα των ΙΤΙ με στεροειδή με  $p_{\text{value}}$  0,002. Το κέρδος όλων των ομάδων είναι  $8 \pm 19,5$ dB με  $p_{\text{value}}$  0,004.

Lee K. et al. (2015) δημοσίευσαν μια αναδρομική μελέτη με 122 ασθενείς που πάσχουν από ISSHL από τον Ιανουάριο 2012 έως τον Απρίλιο 2014, με σκοπό τη σύγκριση των ΙΤΙ με την PO δεξαμεθαζόνη, τον συνδυασμό τους ως αρχική θεραπεία και την αποτελεσματικότητα της ως θεραπεία σωτηρίας στην ανθεκτική μορφή της ISSHL. Στην εργασία αυτή θα μελετηθεί μόνο η σύγκριση των ΙΤΙ με την PO αγωγή DX. Οι ασθενείς που συμπεριλαμβάνονται στην μελέτη αυτή παρουσιάζουν μονόπλευρη απώλεια ακοής  $\geq 30$ dB ετερόπλευρα, σε 3 συνεχόμενες συχνότητες, εντός 72 ωρών με χορήγηση της αγωγής εντός μήνα από την έναρξη των συμπτωμάτων. Κριτήρια αποκλεισμού αποτελούν το ιστορικό θεραπείας της νόσου σε άλλη κλινική, η ανεύρεση παθολογικού αιτιολογικού παράγοντα, η προηγούμενη παθολογία του νοσούντος ωτός και οι ασθενείς που δεν μπορούν να παρακολουθήσουν το πρωτόκολλο της κλινικής για τουλάχιστον ένα μήνα.

Στην ομάδα με την χορήγηση ΙΤΙ συμμετέχουν 12 ασθενείς με DX αναλογίας 5mg/ml με δοσολογικό σχήμα 2 φορές την εβδομάδα για δύο εβδομάδες. Στην ομάδα που λαμβάνουν

συστηματικά στεροειδή βρίσκονται 26 ασθενείς με πρωτόκολλο θεραπείας DX 10mg ενδοφλεβίως για 5 ημέρες και έπειτα μεθυλπρεδνιζολόνης 40mg PO σταδιακά μειούμενο τις επόμενες 5 ημέρες. Η αξιολόγηση των ουδών της ακοής έγινε με το PTA στις συχνότητες 0.5, 1, 2, 4kHz πριν την θεραπεία και την 14<sup>η</sup> και 28<sup>η</sup> ημέρα μετά την θεραπεία, σύμφωνα με τα κριτήρια Siegel. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με Fisher's exact test, one way ANOVA, Kruskal-Wallis test με επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας  $p_{value} < 0,05$ .

Η έναρξη της χορήγησης της θεραπείας από τα συμπτώματα της ομάδας ΙΤΙ είναι 15,83 ημέρες, της συστηματικής χορήγησης 9,27 ημέρες και φαίνεται να μην διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των ομάδων με  $p_{value} 0,004$ . Ο βαθμός όπως και ο ρυθμός ανάκαμψης των δύο ομάδων με κέρδος  $10,78 \pm 16,33\text{dB}$  της ομάδας ΙΤΙ και  $18,23 \pm 17,47\text{dB}$  της ομάδας με την συστηματική θεραπεία, δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα με  $p_{value} 0,476$ .

Filipo R. et Al. (2014) σε δημοσίευσή τους παρουσίασαν μια μη τυχαιοποιημένη προοπτική κλινική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε δύο φάσεις, από το Μάιο 2009 έως το Μάιο 2010 με 131 συμμετέχοντες και από τον Ιούνιο 2010 έως τον Ιούνιο 2011 με 134 συμμετέχοντες που πάσχουν από μονόπλευρη ISSHL σε εξωτερική βάση. Το θεραπευτικό πρωτόκολλο της μελέτης βασίζεται στην PD με την ομάδα ΙΤΙ να λαμβάνει 1ml αναλογίας 62,5mg/ml PD σε τρεις συνεχόμενες ημέρες και με την ομάδα της PO αγωγής PD 62,5mg την ημέρα για 8 ημέρες με σταδιακή μείωση. Στην ομάδα αυτή συμπεριλαμβάνεται και η χρήση λανσοπραζόλης 30mg για να αποφευχθεί η γαστρίτιδα ιατρογενούς αιτιολογίας. Η ομάδα με τη χρήση ΙΤΙ συμπεριλαμβάνει 134 ασθενείς εκ των οποίων οι 28 αφαιρέθηκαν (εν τέλει 111 ασθενείς) και η ομάδα PO αγωγής που έχει 131 ασθενείς εκ των οποίων οι 20 δεν συμμετείχαν (εν τέλει 106 ασθενείς), σύμφωνα με τα κριτήρια ένταξης που αναγράφονται παρακάτω.

Για να συμμετέχει ο ασθενής στη μελέτη θα πρέπει να έχει γίνει η έναρξη του θεραπευτικού πρωτοκόλλου εντός 15 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων και να μην φέρει στο ατομικό του αναμνηστικό συστηματικές παθήσεις που αντενδείκνυνται στη συστηματική χορήγηση υψηλών δόσεων στεροειδών, όπως ΣΔ, ΑΥ, ΧΝΑ, γαστρικό έλκος και καρδιοπάθεια. Επιπλέον κριτήρια αποκλεισμού αποτελούν ιστορικό απώλειας ή κυμαινόμενης ακοής, χειρουργημένου ωτός στη πάσχουσα πλευρά, χορήγηση στεροειδών ή αντιικών νωρίτερα, οπισθοκοχλιακές βλάβες, χρόνια μέση ωτίτιδα, ακουστικό τραύμα, βαρότραυμα, συρίγγιο ΑΗΣ ή απώλεια ακοής αυτοάνοσης αιτιολογίας.

Η αξιολόγηση της ακουστικής ικανότητας διενεργήθηκε με την βοήθεια PTA σε 6 συχνότητες (0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8kHz) και η ακουομετρία ακουστικής αντίστασης πριν την θεραπεία και 30 ημέρες μετά. Τα αποτελέσματα αξιολογήθηκαν με τα κριτήρια Furuhashi et al. (2002) και τα κριτήρια Siegel (1975) σε τρεις κλίμακες συνδυαστικά με το είδος της καμπύλης που προκύπτει στο PTA. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με Wilcoxon, Mann-Whitney U μη παραμετρικών τεστ σύμφωνα με την μη- γκαουσιανή κατανομή (Gauss). Για την πολλαπλή σύγκριση χρησιμοποιήθηκε ο συσχετισμός Bonferroni, το μοντέλο της παλινδρόμησης και για την αξιολόγηση του αποτελέσματος της θεραπείας το Fisher's exact two tailed test.

Από τη μελέτη αναδείχθηκαν ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες και στις δύο ομάδες με ήπιο πόνο και ίλιγγο στην ομάδα των ΙΤΙ και ήπια αδυναμία με δυσκολίες στον ύπνο στη ομάδα της PO αγωγής. Συγκρίνοντας τις ακουομετρικές καμπύλες των δύο ομάδων παρατηρείται βελτίωση των καμπυλών σε αυξανόμενη και μειούμενη κλίση των ασθενών της ομάδας των ΙΤΙ με  $p_{value} < 0,05$ . Όσον αφορά τα κριτήρια Furuhashi υπάρχει βελτίωση των ουδών και στις δύο ομάδες με  $p_{value} < 0,0001$ , όπου ο ρυθμός ανάκαμψης των υποομάδων της πλήρους και μέτριας ανάκαμψης σε σχέση με την ελαφριά και με την μη ανταπόκριση, εμφανίζεται καλύτερος στην ομάδα ΙΤΙ με την αξιολόγηση των δυο κριτηρίων (Furuhashi  $p < 0,0001$ ,  $\chi^2 = 20.977$ , Siegel  $p < 0,001$   $\chi^2 = 15.977$ ). Ακόμη το θεραπευτικό αποτέλεσμα της ομάδας της PO αγωγής φάνηκε

ότι υπερτερεί όταν το δοσολογικό σχήμα ξεκινά σε λιγότερο από 6 ημέρες (Furuhashi  $p_{\text{value}}$  0,01, Siegel  $p_{\text{value}}$  0,0001)

Lim H. et Al. (2013) δημοσίευσαν την μελέτη αυτή με σκοπό την ανάδειξη της αποτελεσματικότερης θεραπείας για την ISSHL χρησιμοποιώντας 69 συμμετέχοντες σε μια προοπτική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, μονά τυφλή ως προς το αποτέλεσμα από τον Ιούλιο 2008 έως το Νοέμβριο 2011 σε μη νοσηλευόμενους ασθενείς στην Κορέα.

Στα κριτήρια ένταξης είναι η απώλεια ακοής νευροαισθητηριακού τύπου τουλάχιστον 30dB, σε 3 συνεχόμενες συχνότητες, τις τελευταίες 3 ημέρες με ιδιοπαθή αιτιολογία και ο αποκλεισμός παθολογίας του ωτός, όπως η νόσος Meniere, όγκος, ακουστικό τραύμα και βαρότραυμα. Με βάσει αυτά τα κριτήρια, 9 ασθενείς αφαιρέθηκαν από την μελέτη. Δημιούργησαν 3 ομάδες ασθενών, όπου η ομάδα Α λαμβάνει PD 60mg/d για 10 ημέρες με tapering, η ομάδα Β με χρήση ITI 0,3-0,4ml DX σύστασης 5mg/ml, 2 φορές τη εβδομάδα για 14 ημέρες και η ομάδα Γ που συνδυάζει και τις δύο θεραπευτικές προσεγγίσεις μαζί. Σε αυτή την ανασκόπηση η ομάδα Γ δεν θα μελετηθεί.

Ο έλεγχος των ασθενών πραγματοποιήθηκε με PTA στις συχνότητες 0.5, 1, 2, 3kHz με όριο βελτίωσης  $\geq 10\text{dB}$  και WRS  $\geq 10\%$ , σύμφωνα με την AAO-HNS, 2012. Στη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το Kruskal-Wallis test,  $\chi^2$  test και paired t-test. Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων το κέρδος στην ομάδα Α υπολογίζεται  $12,8 \pm 15,4\text{dB}$  και στην ομάδα Β  $12,1 \pm 14,6\text{dB}$ , χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά. Ως προς τις συχνότητες χωριζόμενες σε χαμηλής έντασης (0.25, 0.5, 1kHz), μεσαίας έντασης (2, 3kHz), και υψηλής έντασης (4, 8kHz) συχνότητες, δεν φάνηκε κάποιο στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα. Ο ρυθμός βελτίωσης της ομάδας Α είναι 60%, ενώ της ομάδας Β 55%, χωρίς στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα.

Halpin C. et Al. (2012) διενεργήθηκε τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη με 250 συμμετέχοντες που πάσχουν από μονόπλευρη SSHL, συγκρίνοντας την PO με την ITI στεροειδών ως θεραπευτική επιλογή, από το Δεκέμβριο 2004 έως τον Οκτώβριο 2009. Η πρώτη ομάδα με 121 ασθενείς αφορά την PO αγωγή με 60mg PD ημερησίως για 14 ημέρες με σταδιακή μείωση, ενώ η δεύτερη με 129 συμμετέχοντες που λαμβάνουν ITI με 40mg/ml MEPRD, τέσσερις φορές συνολικά σε διάστημα 14 ημερών. Η παρακολούθηση των ασθενών γίνεται με την βοήθεια WRS και PTA στις συχνότητες 0.5, 1, 2, 4 kHz πριν και μετά την θεραπεία με επανέλεγχο στους δυο και έξι μήνες.

Όλοι οι συμμετέχοντες παρουσιάζουν μονόπλευρη απώλεια ακοής  $\geq 50\text{dB}$  στο μέσο όρο των 4 συχνοτήτων που μελετώνται, σε διάστημα 72 ωρών, αποκλείοντας του ασθενείς με νόσο Meniere, με οπισθοκοχλιακή βλάβη και με προϋπάρχον ιστορικό που να αιτιολογεί την απώλεια ακοής και έναρξη της αγωγής εντός 14 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων. Από το σύνολο των 250 ασθενών, το μη πάσχον ους βρέθηκε στο 7%(18/250) να πάσχει από πρεσβυακουσία, στο 4%(10/250) να παρουσιάζει μείωση της ακουστικής ικανότητας αιτιώμενη σε ακουστικό τραύμα ή σε έκθεση από θόρυβο και 1 ασθενής με αιτιολογία «άλλα», ενώ οι υπόλοιποι 88%(221/250) χωρίς απώλεια ακοής. Αναφέρεται πως υπάρχει συμμετρία ακουστικής ικανότητας των συμμετεχόντων. Η στατιστική ανάλυση έγινε με τεστ δυο πλευρών με επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας  $p_{\text{value}} \leq 0,05$ . Όριο ανάκαμψης ορίζεται η βελτίωση του ουδού μεγαλύτερη από 10dB.

Συγκρίνοντας τις δυο θεραπευτικές επιλογές φάνηκε ότι η βελτίωση των ουδών (PTA, WRS) είναι ισάξια και στις δύο ομάδες για τον έλεγχο που πραγματοποιείται στους δυο και έξι μήνες μετά την θεραπεία ( $p_{\text{value}} < 0,0001$ ). Βελτίωση του PTA παρουσιάζεται στο σύνολο των 193 ασθενών των δύο ομάδων με μέσο όρο 30dB, στους δύο μήνες. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα διατηρείται στους 6 μήνες. Παρατηρώντας τις επιμέρους συχνότητες των δύο ομάδων υπάρχει σαφής βελτίωση στις χαμηλές συχνότητες.

Kosyakov S. et al. (2011) στην τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη αυτή που διεξήγαγαν οι ερευνητές, συμμετέχουν 73 ασθενείς με ISSHL, όπου ο ένας έχει αμφίπλευρη απώλεια ακοής. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες, όπου στη πρώτη ομάδα συμμετέχουν 24 ασθενείς (25 αυτιά) και λαμβάνουν ΙΤΙ DX 4mg/cc καθημερινά για 10 ημέρες, 4mg κάθε δεύτερη ημέρα για 20 ημέρες και 2 φορές την εβδομάδα για ακόμη 5 μήνες. Στη δεύτερη ομάδα χορηγείται το τυποποιημένο θεραπευτικό σχήμα, όπου εκτός από τα στεροειδή επιπροσθέτως δίνονται κάλιο, μαγνήσιο, σύμπλεγμα βιταμινών Β και για αυτό δεν θα μελετηθεί συστηματικά. Η τελευταία ομάδα χρησιμοποιεί IV DX σε 25 ασθενείς με αναλογία 0,1mg/kg/d για 10 ημέρες και τις επόμενες 5 ημέρες σταδιακή μείωση.

Κριτήρια ένταξης στη μελέτη είναι οι ασθενείς που εμφανίζουν ISSHL, σε 3 συνεχόμενες συχνότητες, με απώλεια ακοής  $\geq 30$ dB και με έναρξη της αγωγής εντός ενός μήνα από την έναρξη των συμπτωμάτων. Κριτήρια αποκλεισμού των ασθενών αποτελούν η ύπαρξη συστηματικών νοσημάτων, όπου αντενδείκνυται η συστηματική χορήγηση στεροειδών (ΣΔ, ΑΥ), ογκολογικοί ασθενείς ή ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα που έλαβαν έστω και περιοδικά στεροειδή, ωτοτοξικά φάρμακα, εγκυμοσύνη, θηλασμός, ακουστικό νευρίνωμα ή παθολογία που μέσου ωτός και ασθενείς που το μη πάσχων αντί είναι κωφό. Η παρακολούθηση των ασθενών έγινε με την βοήθεια PTA (0.5, 1, 2, 4kHz) πριν την έναρξη της θεραπείας και 10 ημέρες, 1, 3 και 6 μήνες μετά την θεραπεία. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με την μέθοδο one way ANOVA, Newman-Keuls test, paired t test, Kruskal-Wallis test, Dunn test,  $\chi^2$  test, fisher exact test (one tailed version), ANCOVA, μοντέλο λογιστικής και πολυωνυμικής παλινδρόμησης.

Από τα αποτελέσματα φάνηκε πως η πλήρης ανάκαμψη, όπως και ο μέγιστος ρυθμός ανάκαμψης της ομάδας των ΙΤΙ πως υπερτερεί σε σχέση με την ομάδα IV με  $p_{\text{value}} < 0,05$ . Το κέρδος το πρώτο δεκαήμερο παρουσιάζεται  $9,5 \pm 2,94$ dB για την ομάδα ΙΤΙ και  $14 \pm 3,58$ dB για την ομάδα IV DX με  $p_{\text{value}} < 0,05$ . Συνολικά σε όλο το εξάμηνο παρακολούθησης η πρώτη ομάδα παρουσιάζει κέρδος  $24,8 \pm 5,83$ dB με  $p_{\text{value}} < 0,05$ . Στις επιμέρους συχνότητες παρουσιάζεται ότι το κέρδος στις υψηλές συχνότητες (4, 8kHz) στην ομάδα ΙΤΙ στο εξάμηνο είναι  $27,1 \pm 6,66$ dB και της ομάδας IV είναι  $13,1 \pm 3,4$ dB με  $p_{\text{value}} < 0,05$ .

Rauch S. et Al. (2011) παρουσίασαν μια προοπτική, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη 250 ασθενών με ISSHL, από τον Δεκέμβριο 2004 έως τον Οκτώβριο 2009. Τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη είναι η μονόπλευρη νευροαισθητηριακού τύπου απώλεια ακοής ιδιοπαθούς αιτιολογίας, σε 72 ώρες, με διάρκεια των συμπτωμάτων λιγότερο των 14 ημερών, PTA  $> 50$ dB στο μέσο όρο των συχνοτήτων (0.5, 1, 2, 4kHz) στο πάσχον αντί, PTA  $> 30$ dB μεταξύ των ωτών σε μία από τις 4 συχνότητες. Κριτήρια αποκλεισμού ορίζονται οι παθήσεις του ωτός, όπως η οπισθοκοχλιακή βλάβη, το ακουστικό τραύμα ή το βαρότραυμα, η συγγενής απώλεια ακοής ή η απώλεια ακοής γενετικής αιτιολογίας με ή χωρίς κρανιοπροσωπικές ανωμαλίες, οι ασθενείς με συνοσηρότητες που αυξάνουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες με την χρήση συστηματικών στεροειδών όπως ΣΔ, ΧΝΑ, ακόμη συστηματικά νοσήματα, όπως η ρευματική νόσος, η ενεργή αρτηριοσκλήρυνση, η σοβαρή ψυχιατρική νόσος, η παγκρεατίτιδα, η ενεργός λοίμωξη από έρπη ζωστήρα, η σοβαρή οστεοπόρωση, η λοίμωξη από ηπατίτιδα Β, Γ και τέλος ο εθισμός στο αλκοόλ, οι ασθενείς με όγκο σε κεφάλι και τράχηλο ή προηγηθείσα χρήση ακτινοθεραπείας στη περιοχή.

Στη μελέτη αυτή εξετάστηκαν 2443 ασθενείς που όμως οι 1582 δεν πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στη μελέτη, 798 είχαν μεγαλύτερο μεσοδιάστημα αναμονής από τις 14 ημέρες για την έναρξη της αγωγής, 241 παρουσιάζουν PTA  $< 50$ dB, 113 έχουν διαφορά στο PTA  $< 30$ dB των δύο ωτών και ακόμη 16 δεν πληρούσαν τα κριτήρια στον ενδεδειγμένο έλεγχο που έγινε και δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα. Δημιούργησαν δύο ομάδες την πρώτη με 121 συμμετέχοντες να λαμβάνουν PO PD 60mg/d για 14 ημέρες και 5 ημέρες έπειτα με σταδιακή μείωση, και την

δεύτερη ομάδα με 129 ασθενών να τους χορηγείται ITI MEPD 40mg/ml κάθε 3-4 ημέρες σε διάστημα δύο εβδομάδων. Ο έλεγχος αξιολόγησης της ακοής έγινε με την βοήθεια PTA, ομιλητικής ακουομετρίας μονοσύλλαβων λέξεων (50 standardized word list) πριν την θεραπεία, 1 εβδομάδα, 2 εβδομάδες, 2 μήνες και 6 μήνες μετά την θεραπεία. Στη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε t test 1 sided, 2 sided, Wilcoxon & Mann-Whitney U μη παραμετρικών τεστ, Fisher exact test,  $\chi^2$  test.

Στην εφαρμογή του πρωτοκόλλου θεραπείας των δύο ομάδων παρουσιάζονται κάποια σοβαρά ανεπιθύμητα γεγονότα, όπως η οστεομυελίτιδα του μεγάλου δαχτύλου, λευχαιμία, έμφραγμα, καρκίνος ουροδόχου κύστεως, προκάρδιο άλγος πιθανά αιτιώμενο σε ενδοκαρδίτιδα και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια στην ομάδα των ITI σε συνολικό αριθμό των 6 ασθενών. Στην ομάδα της PO αγωγής αναφέρουν λοιπά σοβαρά συμβάματα, όπως το έμφραγμα, η εγκεφαλική αιμορραγία, η υπονατρίαμια, το ισχαιμικό επεισόδιο και η συγκοπή σε 5 ασθενείς. Κατά την διάρκεια της εφαρμογής της θεραπείας κάποιοι ασθενείς στην ομάδα της PO αγωγής αναφέρουν στα πλαίσια των ανεπιθύμητων ενεργειών διαταραχή διάθεσης, ύπνου, ύπαρξη δίψας και αυξημένα επίπεδα γλυκόζης που ήταν διαχειρίσιμα. Συνολικά το 3,9% των ασθενών στην ομάδα ITI παρουσίασαν διάτρηση τυμπανικού υμένα, το 4,7% μέση ωτίτιδα και 0,8% της ομάδας της PO αγωγής εικόνα μέσης ωτίτιδας.

Συγκρίνοντας την αποτελεσματικότητα των δυο θεραπευτικών μεθόδων στους δύο μήνες φάνηκε πως το κέρδος της PO ομάδας είναι 30,7dB σε σχέση με την ITI ομάδα με 28,7dB. Ο μέσος όρος των PTA των δύο ομάδων στους δύο μήνες παρουσιάζεται 56dB στην PO ομάδα και 57,6dB στην ITI ομάδα με  $p_{\text{value}}$  0,02.

Dispenza F. et al. (2011) πραγματοποίησε μια προοπτική μελέτη με 51 συμμετέχοντες αρχικά συγκρίνοντας τις ενδοτυμπανικές εγχύσεις (ITI) με την αγωγή από του στόματος κορτιζόνης σε ασθενείς με αιφνίδια νευροαισθητηριακού τύπου απώλεια ακοής ιδιοπαθούς αιτιολογίας, από τον Ιανουάριο 2008 έως Δεκέμβριο 2009.

Κριτήρια ένταξης των συμμετεχόντων στη μελέτη είναι η εμφάνιση τουλάχιστον 30 dB, πτώση του ουδού ακοής σε τρεις συνεχόμενες συχνότητες, εντός 24 ωρών. Κριτήρια αποκλεισμού αποτελούν προηγούμενα επεισόδια απώλειας ακοής, παθολογία του ωτός, αντενδείξεις στη συστηματική χορήγηση στεροειδών ή λήψη αυτών πρωτότερα.

Από του 51 ασθενείς, μόνο οι 46 συμμετείχαν στην μελέτη λόγω του ότι 3 δεν προσήλθαν κατά την διάρκεια της θεραπείας και δυο διαγνώστηκαν με αιθουσαίο σβάνωμα στην MRI. Χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, όπου η ομάδα A με 25 ασθενείς έλαβε ITI δεξαμεθαζόνης 0,3-0,6ml σύστασης 4mg/dl μια φορά εβδομαδιαίως διάρκειας ενός μήνα και η ομάδα B με 21 ασθενείς που τους χορηγήθηκαν 60mg πρεδνιζολόνης από το στόμα ημερησίως για 14 ημέρες συνολικά με σταδιακή μείωση. Η έναρξη της αγωγής γινόταν στις 9,4 ημέρες κατά μέσο όρο για την ομάδα A και 3,8 ημέρες για την ομάδα B από την έναρξη των συμπτωμάτων.

Η αξιολόγηση της ακοής διενεργείται με τονικό ακοόγραμμα μια φορά εβδομαδιαίως κατά τη διάρκεια της αγωγής και μια φορά μηνιαίως για τους επόμενους 6 μήνες. Βελτίωση θεωρείται η μείωση του ουδού πάνω από 10 dB στο PTA. Η ανάλυση έγινε με την βοήθεια t test, one way ANOVA.

Παρουσιάστηκε βελτίωση στο 80%(20) στην ομάδα A και 81%(17) στην ομάδα B στο PTA με τις ITI να έχει καλύτερους ουδούς από την PO αγωγή, χωρίς στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα ( $p_{\text{value}}$  0,61). Όσον αφορά το χρόνο ανάκαμψης η ομάδα A (15,9 ημέρες) εμφανίζει όμοια αποτελέσματα με την ομάδα B (21,1 ημέρες) χωρίς να έχει στατιστική σημασία ( $p_{\text{value}}$  0,63). Ένας ασθενής από την ομάδα A δεν εμφάνισε καμία βελτίωση και δεν υπήρξαν ανεπιθύμητες ενέργειες κα στις δύο ομάδες.



Hong S. et al. (2009) διενεργήθηκε μια τυχαιοποιημένη μελέτη μονά τυφλή ως προς το αποτέλεσμα, σε τεταρτοβάθμιο κέντρο αναφοράς, με 82 ασθενείς που πάσχουν από ISSHL, χορηγώντας ITI ή PO στεροειδή ως θεραπεία, από το Μάιο 2007 έως τον Ιανουάριο 2009. Όλοι οι συμμετέχοντες εμφανίζουν ISSHL, με απώλεια ακοής τουλάχιστον 30dB, σε τρεις συνεχόμενες συχνότητες και σε λιγότερο από 72 ώρες. Κριτήρια αποκλεισμού αποτελούν η ύπαρξη συνοσηροτήτων, όπως ο ίλιγγος, ΣΔ, Νόσος Meniere, όγκος ή φαρμακευτική αγωγή που διαρκεί περισσότερο από 15 ημέρες.

Στη μελέτη συνολικά συμπεριλαμβάνονται 63 ασθενείς καθώς οι 6 δεν πληρούσαν τα κριτήρια της έρευνας, ένας αρνήθηκε να συμμετέχει, 9 ασθενείς δεν συνέχισαν την παρακολούθηση έως την επανεξέταση και οι υπόλοιποι δεν συμμετείχαν λόγω ιατρικών προβλημάτων. Δημιουργήθηκαν δύο ομάδες, όπου η πρώτη έχει 32 ασθενείς να λαμβάνουν ITI με DX 0,3-0,4cc αναλογίας 5mg/ml μία φορά την ημέρα για 8 ημέρες συνολικά και η δεύτερη περιλαμβάνει 31 συμμετέχοντες με λήψη PO PD 60mg/d με tapering για 8 ημέρες συνολικά. Αναφέρεται ότι οι ασθενείς δύναται να λαμβάνουν ταυτόχρονα αγγειοδιαστολείς και εκχύλισμα ginkgo biloba.

Η παρακολούθηση των ασθενών έγινε με τη βοήθεια PTA (0.5, 1, 2, 3kHz) πριν, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και στους 3 μήνες ως επανεξέταση. Η αξιολόγηση των ακοολογικών αποτελεσμάτων έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια Siegel. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με την βοήθεια t test, chi-square test.

Μελετώντας τις τιμές των αποτελεσμάτων φάνηκε πως στις χαμηλές συχνότητες (250, 500, 1000Hz) η ομάδα με τις ITI έχει μεγαλύτερη βελτίωση από την ομάδα με την PO αγωγή μετά το πέρας της θεραπείας, χωρίς στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα. Αντιθέτως στις υψηλές συχνότητες (4, 8kHz) οι ασθενείς που έλαβαν PO αγωγή παρουσιάζουν καλύτερους ουδούς ακοής από την ομάδα με τις ITI με στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα. Ως προς τον ρυθμό ανάκαμψης εμφανίζουν παρόμοια αποτελέσματα. Καμία ομάδα δεν εμφάνισε ανεπιθύμητες ενέργειες από την θεραπεία.

Πίνακας 2, περιληπτικός πίνακας σχεδιασμού πρωτοκόλλων των μελετών.

Συγγραφέας	N	Είδος μελέτης	Φ/Α με δοσολογικό σχήμα	Τρόπος χορήγησης	Έναρξη θεραπείας
Tong B., 2021	96	Προοπτική διπλά τυφλή κλινική μελέτη	●MEPD 0,8mg/kg/d x 5d, 8mg/d x 5d, ●MEPD 40mg/ml 5 φορές σε 10d	PO, IV, ITI	<14 <sup>η</sup> d από την έναρξη των συμπτωμάτων
Shah N., 2021	30	Προοπτική κλινική μελέτη	●PD 1mg/kg/d x 7d, μειούμενο κατά 10mg κάθε 7d για 6w, ●DX 2mg/ml/d x 2d	PO, ITI	Από την διάγνωση της νόσου
Alil A., 2020	60	Προοπτική κλινική μελέτη	●PD 1mg/kg/d x 7d, μείωση κατά το 1/2 κάθε w έως 1m, ●DX 2mg/ml/w x 1m	PO, ITI	<30 <sup>η</sup> d από την έναρξη των συμπτωμάτων

Συγγραφέας	N	Είδος μελέτης	Φ/Α με δοσολογικό σχήμα	Τρόπος χορήγησης	Έναρξη θεραπείας
Tsounis M., 2018	137	Προοπτική τυχαιοποιημένη πολυκεντρική κλινική μελέτη, τυφλή ως προς το αποτέλεσμα	<ul style="list-style-type: none"> <li>● PD 1mg/kg/d x 7d, 0,5mg/kg/d x 3d,</li> <li>● MEPD 32mg/d x 4d, 16mg/d x 3d,</li> <li>● MEPD 62,5mg/ml 1<sup>η</sup>, 3<sup>η</sup>, 5<sup>η</sup>, 10<sup>η</sup>d</li> </ul>	IV ± PO, ITI, (IV ± PO) + ITI	<14 <sup>η</sup> d από την έναρξη των συμπτωμάτων
Hara J., 2018	117	Αναδρομική μελέτη ανασκόπησης	<ul style="list-style-type: none"> <li>● PD 30mg/d S:1x2 x 7d, tapering x 5d (50mg, 40mg, 30mg, 20mg, 10mg) ή</li> <li>● DX 10mg/d x 7d, tapering για 5d (8mg, 6mg, 4mg, 3mg, 2mg),</li> <li>● DX 10mg/ml, 3 φορές εντός 7-10d</li> </ul>	ITI, PO, ITI+ PO	<90 <sup>η</sup> d από την έναρξη των συμπτωμάτων
Lee K., 2015	122	Αναδρομική κλινική μελέτη	<ul style="list-style-type: none"> <li>● DX 5mg/ml 2/w x 2w,</li> <li>● DX 10mg iv x 5d, έπειτα DX 40mg tapering για 5d</li> </ul>	ITI, SST, ITI + SST, ITI ως θεραπεία σωτηρίας	<30 <sup>η</sup> d από την έναρξη των συμπτωμάτων
Filipo R., 2014	217	Μη τυχαιοποιημένη προοπτική κλινική μελέτη	<ul style="list-style-type: none"> <li>● PD 62,5mg/ml/d x 3d,</li> <li>● PD 62,5mg/d x 4d, έπειτα 37,5mg/d x 2d και 25mg/d για τις τελευταίες 2d,</li> <li>● Λανσαπραζόλη 30mg x 8d</li> </ul>	ITI, PO	<15 <sup>η</sup> d από την έναρξη των συμπτωμάτων
Lim H., 2013	60	Προοπτική Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, μονά τυφλή ως προς το αποτέλεσμα	<ul style="list-style-type: none"> <li>● PD 60mg/d x 5d, 40mg/d για τις επόμενες 2d, 20mg/d για τις επόμενες 2d, 10mg/d για μία d,</li> <li>● DX 5mg/ml/d 2/w x 14d</li> </ul>	PO, ITI, PO+ITI	Από την διάγνωση της νόσου
Halpin C., 2012	250	Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη	<ul style="list-style-type: none"> <li>● PD 60mg/dx14d tapering,</li> <li>● MEPD 4mg/dl 4 φορές σε 14d</li> </ul>	PO, ITI	<14 <sup>η</sup> d από την έναρξη των συμπτωμάτων

Συγγραφέας	N	Είδος μελέτης	Φ/Α με δοσολογικό σχήμα	Τρόπος χορήγησης	Έναρξη θεραπείας
Kosyakov S., 2011	73	Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη	●DX 4mg/cc/d x 10d, 4mg/cc/d κάθε δεύτερη ημέρα x 20d, έπειτα κάθε 2 φορές την w έως 5m, ●DX 0,1mg/kg/d x 10d, tapering x 5d	ITI, SST, IV	<30 <sup>n</sup> d από την έναρξη των συμπτωμάτων
Rauch S., 2011	250	Προοπτική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη	●PD 60mg/d x 14d, 50mg, 40mg, 30mg, 20mg, 10mg x 5d, ●MEPD 40mg/ml κάθε 3- 4d x 2w	PO, ITI	<14 <sup>n</sup> d από την έναρξη των συμπτωμάτων
Dispenza F., 2011	46	Προοπτική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη	●PD 60mg/d x 14d tapering, ●DX 4mg/dl 1/w x 1m	PO, ITI	<3d, 3-10d, >10d από την έναρξη των συμπτωμάτων
Hong S., 2009	63	Προοπτική Τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, μονά τυφλή ως προς το αποτέλεσμα	●PD 60mg/d x 4d, 40mg/d για τις επόμενες 2d, 20mg/d για τις τελευταίες 2d, ●DX 5mg/ml/d x 8d	PO, ITI	Από την διάγνωση της νόσου

Πίνακας 3, πίνακας περίληψης της μεθόδου και των αποτελεσμάτων των μελετών

Άρθρο	Ακοολογικός έλεγχος	Διάρκεια παρακολούθησης	Πρωτόκολλο αξιολόγησης	Αποτελέσματα
Tong B., 2021	PTA (0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8kHz), AR	Πριν την θεραπεία, FU 1m	*Πλήρης ανάκαμψη με ουδό ακοής έως 10dB του μη πάσχοντος ωτός, *μερική ανάκαμψη με βελτίωση $\geq 30$ dB, *ελαφριά βελτίωση 10-30dB, *καθόλου ανάκαμψη με βελτίωση <10dB	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Ρυθμός ανάκαμψης της επιτυχούς θεραπείας της ομάδας 3 <math>\rightarrow</math> 50% vs ομάδας 1 (33,3%), ομάδας 2 (30%) με <math>p_{value} &lt; 0,05</math></li> <li>▶ Ουδός ακοής <math>\geq 10</math>dB της ομάδας 3 <math>\rightarrow</math> 70% σε σχέση με την ομάδα 1, 2 με <math>p_{value} &lt; 0,05</math></li> <li>▶ Κέρδος ομάδας 3 <math>\rightarrow</math> <math>21,6 \pm 20,4</math>dB, με <math>p_{value} &lt; 0,05</math></li> <li>▶ Χαμηλές συχνότητες (0.25, 0.5, 1, 2kHz) <math>\rightarrow</math> μεγαλύτερη ανάκαμψη τόσο στην ομάδα 3 όσο και σε σύγκριση της ομάδας 3 με την ομάδα 1, 2, με <math>p_{value} &lt; 0,05</math></li> </ul>
Shah N., 2021	PTA	Πριν την θεραπεία, FU 1m	Κριτήρια Siegel *Πλήρης ανάκαμψη με κέρδος $> 25$ dB, *μερική ανάκαμψη με κέρδος $> 15$ dB και PTA 25-45dB, *ελαφριά βελτίωση με κέρδος $> 15$ dB και PTA $> 45$ dB, *καθόλου βελτίωση με κέρδος $< 15$ dB και PTA $> 75$ dB	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Ομάδα B (ITI) vs ομάδας A <math>\rightarrow</math> μεγαλύτερη βελτίωση με κέρδος μέσης τιμής 21,67dB με <math>p_{value} 0,0406</math></li> <li>▶ Ομάδα B <math>\rightarrow</math> 6,67% πλήρη ανάκαμψη, 33,33% μερική βελτίωση, 40% ελαφριά βελτίωση, 20% καμία βελτίωση</li> </ul>
Alil A., 2020	PTA (0.5, 1, 2, 4kHz), 3w, 5w, FU 1/2w για 2m	Πριν την θεραπεία, 3w, 5w, έπειτα 1φορά/2w για 2m	*Βελτίωση $\geq 20$ dB *πλήρης ανάκαμψη $\geq 25$ dB	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Ομάδα ITI vs ομάδα PO αγωγής <math>\rightarrow</math> βελτίωση στις εμβοές, ζάλη, ίλιγγο στο 70% vs 56,66% αντίστοιχα</li> <li>▶ Βελτίωση PTA στο 60% της ομάδας ITI, στο 46,66% της ομάδας PO αγωγής</li> <li>▶ Πλήρης ανάκαμψη στο 20% της ομάδας</li> </ul>

				ITI, στο 13,33% της ομάδας PO αγωγής
Tsounis M., 2018	PTA (0.5, 1, 2, 4kHz)	Πριν την θεραπεία, 3d, 5d, 10d, 1m, 3m.	Κριτήρια Siegel *Πλήρης ανάκαμψη με κέρδος >25dB, *μερική ανάκαμψη με κέρδος >15dB και PTA 25-45dB, *ελαφριά βελτίωση με κέρδος >15dB και PTA >45dB, *καθόλου βελτίωση με κέρδος <15dB και PTA>75dB	► Μέση τιμή κέρδους των δύο ομάδων→ χωρίς στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα ► Ακοολογικό σκορ μεταξύ των ομάδων→ χωρίς στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα p <sub>value</sub> 0,54
Hara J., 2018	PTA (0.5,1,2kHz)	Πριν και μετά τη θεραπεία	-	► Βελτίωση ουδών ακοής για την PO ομάδα με μέση τιμή 24,6 ± 18,1dB και για την ομάδα ITI 6,4 ± 20,9dB με p <sub>value</sub> 0,002 ► Κέρδος όλων των ομάδων είναι 8 ± 19,5dB με p <sub>value</sub> 0,004
Lee K., 2015	PTA (0.5, 1, 2, 4kHz)	Πριν την θεραπεία και FU στις 14d, 28d	Κριτήρια Siegel *Πλήρης ανάκαμψη με κέρδος >25dB, *μερική ανάκαμψη με κέρδος >15dB και PTA 25-45dB, *ελαφριά βελτίωση με κέρδος >15dB και PTA >45dB, *καθόλου βελτίωση με κέρδος <15dB και PTA>75dB	► Μεσοδιάστημα έναρξης της θεραπείας της ομάδας ITI→ 15,83d και συστηματικής χορήγησης→ 9,27d χωρίς σημαντική διαφορά με p <sub>value</sub> 0,004 ► Κέρδος ομάδας ITI→ 10,78 ± 16,33dB, κέρδος ομάδας με την συστηματική θεραπεία→ 18,23 ± 17,47dB→ χωρίς στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα με p <sub>value</sub> 0,476
Filipo R., 2014	PTA (0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8kHz)	Πριν την θεραπεία και 30d μετά	*Πλήρης ανάκαμψη με PTA ≤25dB (Furuhashi et al. 250-8000Hz) και με κέρδος	► Καμπύλες με αυξανόμενη και μειούμενη κλίση της ομάδας ITI→ καλύτερα αποτελέσματα με p <sub>value</sub> <0,05

			<p>&gt;25dB (Siegel, 500-4000Hz)  *μερική ανάκαμψη με &gt;15dB κέρδος και PTA 25-45dB (Siegel, 500-4000Hz) και με βελτίωση PTA&gt;30dB (Furuhashi et al. 250-8000Hz)  *ελαφριά βελτίωση &gt;15dB και PTA &gt;45dB(Siegel, 500-4000Hz) και με βελτίωση 10-30dB PTA (Furuhashi et al. 250-8000Hz)  *καθόλου βελτίωση &lt;15dB και PTA&gt;75dB (Siegel, 500-4000Hz) και με &lt;10dB PTA βελτίωση</p>	<p>► Όλες οι ομάδες → βελτίωση των ουδών σύμφωνα με κριτήρια Furuhashi με <math>p_{value} &lt; 0,0001</math></p> <p>► Καλύτερος ρυθμός ανάκαμψης της επιτυχημένης θεραπείας vs ελαφριάς και μη ανταπόκρισης της ομάδας ITI Furuhashi <math>p &lt; 0,0001</math>, <math>\chi^2 = 20.977</math>, Siegel <math>p &lt; 0,001</math>, <math>\chi^2 = 15.977</math></p> <p>► Θεραπευτικό αποτέλεσμα της ομάδας της ΡΟ αγωγής → υπερτερεί όταν το δοσολογικό σχήμα ξεκινά σε λιγότερο από 6 ημέρες (Furuhashi <math>p = 0,01</math>, Siegel <math>p = 0,0001</math>)</p>
Lim H., 2013	PTA (0.5, 1, 2, 3kHz)	3w	<p>*Πτώση ουδού κατά 10dB στο PTA,  * <math>\geq 10\%</math> στο WRS σύμφωνα με AAA-HNO 2012</p>	<p>► Σύγκριση του κέρδους στον ουδό, στις συχνότητες → μη στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα</p> <p>► Ρυθμός ανάκαμψης παρόμοιος στις δύο ομάδες με μη στατιστικό αποτέλεσμα</p>
Halpin C., 2012	PTA (0.5, 1, 2, 4kHz), WRS	Πριν και μετά την θεραπεία, 2m, 6m	<p>*Πτώση ουδού κατά 10dB στο PTA</p>	<p>► Η βελτίωση των ουδών (PTA, WRS) είναι ισάξια και στις δύο ομάδες στους 2m, 6m (<math>p &lt; 0,0001</math>)</p> <p>► &gt;30dB στο PTA σε 193 ασθενείς των δύο ομάδων σε 2m</p> <p>► Βελτίωση στις χαμηλές συχνότητες των δύο ομάδων</p>

Kosyakov S., 2011	PTA (0.5, 1, 2, 4kHz)	Πριν την θεραπεία, 10d, 1m, 3m, 6m.	*Πλήρης ανάκαμψη με ουδό ακοής έως 15dB, *μερική ανάκαμψη με βελτίωση $\geq 50\%$ πριν την νόσο, *ελαφριά βελτίωση με διαφορά στον ουδό ακοής $>15\text{dB}$	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Πλήρης ανάκαμψη, μέγιστος ρυθμός ανάκαμψης της ομάδας των ΙΤΙ vs ομάδα ΙV <math>\rightarrow</math> υπερτερεί με <math>p_{\text{value}} &lt; 0,05</math></li> <li>▶ Κέρδος στο πρώτο δεκαήμερο της ομάδας ΙΤΙ <math>\rightarrow 9,5 \pm 2,94\text{dB}</math> και για την ομάδα ΙV <math>\rightarrow 14 \pm 3,58\text{dB}</math> με <math>p_{\text{value}} &lt; 0,05</math></li> <li>▶ 6m FU η πρώτη ομάδα <math>\rightarrow</math> κέρδος <math>24,8 \pm 5,83\text{dB}</math> με <math>p_{\text{value}} &lt; 0,05</math></li> <li>▶ Στις επιμέρους συχνότητες <math>\rightarrow</math> κέρδος στις υψηλές συχνότητες (4,8 kHz) στην ομάδα ΙΤΙ σε 6m <math>\rightarrow 27,1 \pm 6,66\text{dB}</math> και της ομάδας ΙV <math>\rightarrow 13,1 \pm 3,4\text{dB}</math> με <math>p_{\text{value}} &lt; 0,05</math></li> </ul>
Rauch S., 2011	PTA (0.5, 1, 2, 4kHz), WRS	Πριν την θεραπεία, 1w, 2w, 2m, 6m	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Κέρδος PO ομάδας <math>\rightarrow 30,7\text{dB}</math> vs με την ΙΤΙ ομάδας <math>\rightarrow 28,7\text{dB}</math></li> <li>▶ Ο μέσος όρος των PTA στους 2 m της ομάδας PO <math>\rightarrow 56\text{dB}</math> και στην ΙΤΙ ομάδα <math>\rightarrow 57,6\text{dB}</math> με <math>p_{\text{value}} 0,02</math></li> </ul>
Dispenza F., 2011	PTA (0.5, 1, 2, 4kHz)	1/w x 1m, 1/m x 6m	*Πτώση ουδού κατά 10dB στο PTA	▶ Σύγκριση βελτίωσης ουδού και εμφάνισης χρονολογικά χωρίς στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα
Hong S., 2009	PTA (0.5, 1, 2, 3kHz)	Πριν την θεραπεία, FU 3m	Κριτήρια Siegel *Πλήρης ανάκαμψη με κέρδος $>25\text{dB}$ , *μερική ανάκαμψη με κέρδος $>15\text{dB}$ και PTA 25-45dB, *ελαφριά βελτίωση με κέρδος $>15\text{dB}$ και PTA $>45\text{dB}$ , *καθόλου βελτίωση με	<ul style="list-style-type: none"> <li>▶ Ομάδα ΙΤΙ <math>\rightarrow</math> καλύτερους ουδούς στις χαμηλές συχνότητες (0.25, 0.5kHz) <math>p_{\text{value}} &gt; 0,05</math></li> <li>▶ Ομάδα PO αγωγής <math>\rightarrow</math> καλύτερους ουδούς στις υψηλές συχνότητες (4, 8kHz) με <math>p_{\text{value}} &lt; 0,05</math></li> </ul>

			κέρδος <15dB και PTA>75dB	
--	--	--	------------------------------	--

## ΣΥΜΒΟΛΑ

d= ημέρα/ες, m= μήνας, w=εβδομάδα, 1/w= μια φορά την εβδομάδα, mg/kg/d= mg ανά 1 kg σωματικού βάρους σε μία ημέρα, x 5d= για 5 ημέρες

## 4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από την βιβλιογραφική ανασκόπηση που έγινε με σκοπό την σύγκριση των ΙΤΙ στεροειδών με την συστηματική χορήγηση τους σε ασθενείς με μονόπλευρή ISSHL φάνηκε η πολυπλοκότητα της αξιολόγησης του θεραπευτικού αποτελέσματος που εξαρτάται τόσο από το δοσολογικό σχήμα όσο και από το χρονικό πλαίσιο που μεσολαβεί από την χορήγηση της αγωγής σε σχέση με την έναρξη των συμπτωμάτων. Ο χρόνος καθυστέρησης της έναρξης της αγωγής πιθανά αφορά στη φύση της νόσου ως μονόπλευρη με υγιές το ετερόπλευρο ούς και η καθυστέρηση αντίληψης της απώλειας ακοής στο πάσχον, αφού η αμφίπλευρη ακοή προσδίδει την κατεύθυνση του ηχητικού κύματος.

Είναι εξίσου σημαντικό να μειωθούν οι όσες ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται με την συστηματική χορήγηση στεροειδών και σαφώς να έχουν πρόσβαση οι ασθενείς που αντενδείκνυται να λαμβάνουν την θεμελιώδη στρατηγική ίασης της ISSHL σε άλλα θεραπευτικά πρωτόκολλα, με όσο το δυνατόν λιγότερες επιπλοκές. Δεν υπάρχουν διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για την ίαση της ISSHL, παρόλο που έχουν γίνει αρκετές μεταanalύσεις για αυτό το θέμα που απασχολεί την επιστημονική κοινότητα. Υπάρχει ετερογένεια ως προς τα θεραπευτικά πρωτόκολλα που εφαρμόζονται διεθνώς. Στις κλινικές μελέτες που παρουσιάζονται στην ανασκόπηση αυτή, δημιουργούνται βασικά ερωτήματα που είναι αναγκαίο να απαντηθούν, ώστε να απαντηθεί το ερευνητικό ερώτημα σχετικά με την αποτελεσματικότητα των δυο μεθόδων χορήγησης στεροειδών.

### 4.1 Φαρμακευτική ουσία και δόση

Στη συστηματική χορήγηση στεροειδών περιλαμβάνεται η PO και η IV αγωγή, ως τρόπος χορήγησης. Η PO αγωγή τείνει να έχει συγκεκριμένο πρότυπο με την PD 60mg ως επικρατέστερη (13, 11, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 24). Άλλη μορφή της είναι η MEPD 8mg που χρησιμοποιείται στο πρωτόκολλο θεραπείας της μελέτης Tong B. et al. (20) Μοναδική μελέτη στη παρούσα ανασκόπηση αποτελεί η μελέτη Hara J. et Al. που στην ομάδα της PO αγωγής χορηγεί εκτός από PD και εναλλακτικά DX 10mg. Όσον αφορά την IV μέθοδο ευρέως χρησιμοποιούμενο φάρμακο αποτελεί τόσο η DX (21, 22) όσο και η PD (23) με την MEPD. (20)

Το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο φάρμακο στην ομάδα των ΙΤΙ είναι η DX με αναλογία 5mg/ml (22) ποσότητας 0,3-0,4ml (13, 15) ή 4mg/ml (21) ποσότητας 0,4-0,5ml (14) 10mg/ml (17) ή 2mg/ml ποσότητας 0,5ml (Alil A. et al.), 1ml (Shah N. et al.). Επίσης ευρέως χρησιμοποιούμενο είναι η μεθυλπρεδνιζολόνη 40mg/ml (24) ποσότητας 1ml (11) 0,6ml (20) και 62,5mg/ml ποσότητας 0,4-0,6ml (23).

Στην κλινική πράξη για την ίαση της ISSHL χρησιμοποιούνται η PD, η MEPD και η DX που ανήκουν στα κορτικοστεροειδή. Όλες παρουσιάζουν αντιφλεγμονώδη, αναλγητική και αντισταμινική δράση. Η DX είναι ένα συνθετικό παράγωγο κορτικοστεροειδών που δεν κατακρατά Νάτριο, όπως η MEPD και PD. (25) Στην συστηματική χορήγηση παρατηρείται ότι η MEPD και η DX διαπερνούν τον αίματο-λαβυρινθικό φραγμό. Όμως οι φαρμακευτικές



ουσίες που χορηγούνται με ενδοτυμπανική έγχυση διατηρούν μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στο αυτί στη πάροδο του χρόνου σε σχέση με την συστηματική χορήγηση που αποδεικνύεται σε πειραματικό μοντέλο. (10)

Η MEPD ανήκει στην κατηγορία των γλυκοκορτικοστεροειδών και παρουσιάζει ισχυρότερη δράση από την PD και την DX. (25) Ο μεγαλύτερος χρόνος ημίσειας ζωής εμφανίζεται για την DX με 36-54 ώρες, ενώ η PD και η MEPD έχουν 18-36 ώρες. (26) Μάλιστα η DX παρουσιάζει έως και 8 φορές μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα από την PD σε μελέτη που έγινε σε γάτες. (27) Αντιθέτως με αυτό η MEPD στην ΙΤΙ παρουσιάζει τη μεγαλύτερη συγκέντρωση σε διάρκεια στην ενδόλεμφο και περίλεμφο του έσω ωτός. (10) Η DX με σύσταση 10mg/ml προκαλεί μικρότερο πόνο στον ασθενή, χωρίς όμως να παρουσιάζεται επιστημονικά πως κάποια από αυτές τις ουσίες έχει σαφή κλινική υπεροχή. (28).

#### 4.2 Θεραπευτικό σχήμα

Στην ομάδα της συστηματικής χορήγησης όπως αναφέρεται νωρίτερα, μια από τις μεθόδους που περιέχει είναι η IV χορήγησης. Σε αυτή την ομάδα ασθενών η θεραπεία χορηγείται για 10-14 ημέρες μαζί με σταδιακή μείωση (21, 22). Η μελέτη Tong B. et al. εφάρμοσε την θεραπεία μόνο για 5 ημέρες.

Η συνήθης διάρκεια της ομάδας της PO αγωγής είναι για 8-14 ημέρες με σταδιακή μείωση (13, 14, 15, 16, 22, 17, 24). Εξαιρέση αποτελεί η μελέτη Rauch S. et Al. που η ομάδα της λαμβάνει στεροειδή για 19 ημέρες συνολικά, η μελέτη Tsounis M. et al. με 17 ημέρες στα πλαίσια συνδυασμού της IV με την PO θεραπεία, η μελέτη Alil A. et al. και η Shah N. et al. με διάρκεια 1 μήνα και 1,5 μήνα αντίστοιχα. Αντιδιαμετρικά με αυτές, η μελέτη Tong B. et al. χορηγεί την PO αγωγή μόνο για 5 ημέρες.

Η ομάδα των ΙΤΙ παρουσιάζει πιο σταθερό πρότυπο εφαρμογής των ενέσιμων σκευασμάτων. Φαίνεται πως 4 φορές συνολικά είτε σε διάστημα 2 εβδομάδων (11, 15, 22, 24) είτε σε διάστημα ενός μήνα (14, 18) είναι ευρέως χρησιμοποιούμενο σχήμα. Εξαιρέση αποτελούν οι μελέτες Hara J. et Al., Tong B. et al., Hong S. et al. που χορηγούν 3, 5, 8 ΙΤΙ εντός 8-10 ημερών αντίστοιχα.

#### 4.3 Έναρξη αγωγής

Φαίνεται πως λόγω της φύσης της νόσου αργεί η έναρξη του θεραπευτικού σχήματος με κατά βάση να εφαρμόζεται πριν τις 14 ημέρες (13, 11, 16, 23, 20, 24). Υπάρχουν μελέτες βέβαια που στο πρωτόκολλο τους συμπεριλαμβάνουν ασθενείς με συμπτώματα έως και έναν μήνα μεσοδιάστημα να είναι από την έναρξη τους σε σχέση με την παρέμβαση. (14, 21, 22, 18) Η μελέτη Hara J. et Al. συμπεριλαμβάνει ασθενείς στη μελέτη με μεσοδιάστημα έως 90 ημερών.

Σαφώς το χρονικό αυτό πλαίσιο παίζει σημαντικό ρόλο. Φανερώνεται πως το μεσοδιάστημα λιγότερο από 6 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων, προσδίδει καλύτερα ακοολογικά αποτελέσματα σε σχέση με μεταγενέστερη ημερομηνία έναρξης της αγωγής (7-15d) στην ομάδα της PO αγωγής. (16, 23) Συμπερασματικά προτείνεται σύμφωνα με τις πρακτικές κατευθυντήριες οδηγίες, πως η χρήση των στεροειδών στην ISSHL πρέπει να εφαρμόζεται όσο το δυνατόν νωρίτερα για την ίαση της νόσου. (9)

#### 4.4 Τρόπος χορήγησης

Στην βιβλιογραφική ανασκόπηση μελετώνται η συστηματική και η ενδοτυμπανική χορήγηση στεροειδών. Στη συστηματική χορήγηση συμπεριλαμβάνονται η PO και η IV αγωγή, όπως αναφέρονται νωρίτερα. Η μέθοδος αυτή αποτελεί θεμελιώδη θεραπεία της ISSHL, η οποία δεν είναι παρεμβατική και με μικρό κόστος στην περίπτωση της αγωγής από το στόμα. (11) Βέβαια η υψηλή δόση με μεγάλη διάρκεια χορήγησης τους μπορεί να προκαλέσει υπεργλυκαιμία,

αγγειακή νέκρωση του ισχίου, αυπνία, γαστρίτιδα, οστεοπόρωση, καταρράκτη και υπέρταση. (29)

Όσον αφορά την ενδοτυμπανική χορήγηση, δύναται να εισαχθεί το φάρμακο στο μέσο αυτί με άμεση έγχυση δια μέσου της τυμπανικής μεμβράνης, δια μέσου μυριγγοτομής και τοποθέτησης σωληνίσκου αερισμού, με καθετήρα (wick) τοποθετημένο στην στρογγύλη θυρίδα μέσω μυριγγοτομής και μιας εμφυτεύσιμης αντλίας. Η συνηθέστερη μέθοδος που χρησιμοποιείται είναι η μυριγγοτόμη με άμεση χορήγηση της ουσίας με βελόνη, έπειτα από τοπική αναισθησία στην περιοχή. Η κάθε μέθοδος εμφανίζει πλεονεκτήματα όπως ότι η πρώτη μέθοδος κοστίζει λιγότερο από τις άλλες και με μια παρέμβαση έχει ολοκληρωθεί η διαδικασία. Με την δεύτερη επιλογή μειώνεται σημαντικά ο αριθμός των διατρήσεων του τυμπανικού υμένα και ο τρίτος τρόπος πλεονεκτεί στο ότι λιγότερη ποσότητα φαρμάκου χάνεται και μένει περισσότερο χρόνο στο αυτί. Ως μειονέκτημα όλων των τεχνικών περιγράφεται η απώλεια της ουσίας δια μέσου της ευσταχιανής σάλπιγγας και για αυτό το λόγο ζητείται από τον ασθενή μετά την διαδικασία αυτή να μην καταπιεί. (30)

Η πρώτη εφαρμογή περιγράφεται το 1996 που στόχο είχε την ίαση της ISSHL. (31) Πλεονέκτημα της μεθόδου αποτελεί η υψηλότερη συγκέντρωση του φαρμάκου στην περίλεμφο του έσω ωτός με αποφυγή των ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλεί η συστηματική χορήγηση των στεροειδών. Έχει φανεί πως η μεγαλύτερη συγκέντρωση της ουσίας παρέχει μεγαλύτερη ακοολογική ανάκαμψη. (32) Επίσης η μέθοδος αυτή μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς που δεν νοσηλεύονται και θεραπεύονται σε εξωτερική βάση, το οποίο σαν γεγονός επηρεάζει άμεσα το συνολικό κόστος της θεραπευτικής επιλογής. (15, 18, 16, 23)

#### 4.5 Αποτελεσματικότητα

Συγκεντρωτικά αποτυπώνεται πως η χρήση των ΙΠΙ πλεονεκτεί σε σχέση με τη SST ως αρχική θεραπεία τόσο στην βελτίωση των ουδών ακοής στο PTA, όσο και στο ρυθμό ανάκαμψης στις ακόλουθες μελέτες. (20, 19, 18) Επίσης εμφανίζει η μέθοδος των ΙΠΙ υπεροχή στις αυξανόμενες και μειούμενες καμπύλες συχνότητας σε μια μελέτη (16) και καλύτερα αποτελέσματα στην μακροχρόνια χρήση των ΙΠΙ σε διάστημα 6 μηνών σε μια άλλη μελέτη. (21) Στις υπόλοιπες μελέτες παρουσιάζεται η μέθοδος των ΙΠΙ ισάξια με την SST, είτε λόγω μη ύπαρξης στατιστικά σημαντικής διαφοράς (23, 22, 15, 14, 13), είτε εύρεσης ισάξιου θεραπευτικού αποτελέσματος (17, 24) και μια που απορρίπτει την δική της μηδενική υπόθεση πως η μέθοδος των ΙΠΙ υπερτερεί έναντι της SST. (11) Εξαίρεση στην διαπίστωση αυτή αποτελούν οι υποομάδες με ζάλη και PTA  $\geq 90$ dB πριν την έναρξη της αγωγής, όπου η ομάδα της PO αγωγής παρουσιάζει καλύτερους ουδούς ακοής. (11) Επίσης οι βελτιωμένοι ουδοί στο PTA της ομάδας αυτής παρουσιάζονται σε διάστημα 6 μηνών με κέρδος που έχει στατιστική σημασία έπειτα από τη διακοπή της θεραπείας. (21)

Ακόμη η επίδραση της χορήγησης ΙΠΙ φανερώνεται να πλεονεκτεί στις χαμηλές συχνότητες (250, 500, 1000Hz) του PTA σε σχέση με την ομάδα των συστηματικών στεροειδών, χωρίς βέβαια στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα. (13) Το ίδιο αποτέλεσμα παρουσιάζεται στην μελέτη Tong B et al. που όμως εδώ έχει στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με την PO, IV αγωγή. Ομοίως εμφανίζεται βελτίωση των ουδών στις χαμηλές συχνότητες και στις δύο ομάδες των ΙΠΙ, PO αγωγής. (24) Όλο αυτό έρχεται σε αντίθεση με την γνώση που κυριαρχεί για την δομή του έσω ωτός σε σχέση με την δράση των στεροειδών στη βασική μεμβράνη του κοχλία. Η διάχυση της δεξαμεθαζόνης δια μέσου της στρογγυλής θυρίδας μειώνεται από την βάση προ της κορυφή του κοχλία, σύμφωνα με την πειραματική μελέτη (33) σε ινδικά χοιρίδια και έτσι θα έπρεπε να βελτιώνονται περισσότερο οι υψηλές συχνότητες με αυτή τη μέθοδο. Πιθανή εξήγηση αποτελεί πως η αποκατάσταση των έσω τριχωτών κυττάρων δεν είναι σε γραμμική συνάρτηση με την συγκέντρωση των στεροειδών στο κοχλία και αποτελεί αντικείμενο μελλοντικής μελέτης.

Ο διαχωρισμός των ασθενών σε υποομάδες με βάση το ακοόγραμμα τους υπέδειξε πως η ομάδα των ΙΤΙ που παρουσιάζουν αυξανόμενη και μειούμενη κλίση (PTA with up-/downsloping curves) έχει καλύτερα αποτελέσματα μετά την θεραπεία. (16) Η δε μειούμενη κλίση στη καμπύλη του PTA αιτιολογείται από τη συγκέντρωση του σκευάσματος στο αυτί, όπως εξηγείται νωρίτερα, ενώ η αυξανόμενη κλίση της καμπύλης αποτελεί παράδοξο.

Επιπροσθέτως φάνηκε πως η ομάδα της ΡΟ παρουσιάζει μεγαλύτερη βελτίωση στις υψηλές συχνότητες από ότι η ομάδα ΙΤΙ. Πιθανά αυτό συμβαίνει γιατί η ομάδα των ΙΤΙ δεν παρουσιάζει προβάδισμα ως αρχική θεραπεία. (13) Εξίσου σημαντικά καλύτερο αποτέλεσμα παρουσιάζει η ομάδα της ΡΟ αγωγής όταν το μεσοδιάστημα που μεσολαβεί από τα συμπτώματα μέχρι την έναρξη της αγωγής είναι λιγότερο από 6 ημέρες. (16)

Η συγχρόνηση αγγειοδιαστολέα (19) και γαστροπροστατευτικού παράγοντα (16) μπορεί πιθανά να επηρέασε την αποτελεσματικότητα της μεθόδου και αποτελεί γεγονός για μειωμένη γενίκευση των αποτελεσμάτων. Επίσης υπάρχουν μελέτες που δεν έφτασαν σε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά κι αυτό αιτιολογείται, είτε λόγω σχεδιασμού της μελέτης, είτε λόγω μη ύπαρξης πραγματικής διαφοράς στο αποτέλεσμα στις δύο θεραπευτικές επιλογές. (14, 15, 23) Άλλος παράγοντας που μελετήθηκε είναι η ηλικία του ασθενούς που επηρεάζει την αποτελεσματικότητα και των δύο θεραπευτικών επιλογών με προβάδισμα σε αυτούς ηλικίας μικρότερης των 60 ετών. (23)

Όσον αφορά την αξιολόγηση των ουδών ακοής στο PTA δεν υπάρχει μια συγκεκριμένη κλίμακα αναφοράς, άλλα η κάθε μελέτη χρησιμοποιεί κυρίως τα κριτήρια Siegel (13, 16, 22, 23, 19) Furuhashi (16) και έτσι μεταβάλλεται η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των μεθόδων μεταξύ αυτών.

Δικαίως η συστηματική χορήγηση στεροειδών βρίσκεται ως πρώτη θεραπευτική επιλογή και η ΙΤΙ στεροειδών προτιμώνται ως θεραπεία σωτηρίας. Το μεγάλο πλεονέκτημα για τους ασθενείς που αντενδείκνυται να λάβουν συστηματικά στεροειδή διατηρείται με την επιλογή των ΙΤΙ και η στοχευμένη αυτή θεραπεία δίνει την δυνατότητα της ίασης. Ακόμη περιγράφεται ότι ο συνδυασμός των θεραπευτικών επιλογών είναι αποδοτικός στη περίπτωση αποτυχίας της θεμελιώδους αρχικής αγωγής. (34, 35)

Σύμφωνα με τις πρακτικές κατευθυντήριες οδηγίες οι ΙΤΙ δεν παρουσιάζουν καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα σε σχέση με την συστηματική χορήγηση ως αρχική θεραπεία. (9) Στη μετανάλυση περιγράφεται μια μόνο μελέτη που παρουσίασε καλύτερα αποτελέσματα για την ομάδα των ΙΤΙ με συνδυασμό ή και χωρίς την συστηματική χορήγηση συγκρίνοντάς την με την ΡΟ αγωγή ως αρχική θεραπεία. (36) Βιβλιογραφικά στις νεότερες θεραπευτικές επιλογές ανήκει η χρήση με υπερβαρικό οξυγόνο για την ίαση της SSHL. (37)

#### 4.6 Στόχοι για μελλοντική έρευνα

Μελλοντικοί στόχοι για έρευνα αποτελεί η ανίχνευση του αποδοτικότερου δοσολογικού σχήματος και το χρονικό πλαίσιο έναρξης της αγωγής τόσο για την ΙΤΙ στεροειδών όσο και για την συστηματική χορήγηση. Χρήζει περαιτέρω έρευνας η επίδραση στο κέρδος και στο ρυθμό ανάκαμψης του PTA της εφαρμογής των ΙΤΙ στεροειδών σε συνάρτηση με την βαρύτητα των ακοογραμμάτων πριν την έναρξη της θεραπείας. Λόγω μικρού πλήθους κλινικά τυχαιοποιημένων μελετών που αφορούν τη σύγκριση των δύο μεθόδων ως αρχική θεραπεία, είναι αναγκαίο να πραγματοποιηθούν περισσότερες μελέτες πάνω σε αυτό το ερευνητικό ερώτημα ώστε να δοθεί σύσταση στη διαχείριση του ασθενούς με ISSHL στην κλινική πράξη. Τέλος θα ήταν χρήσιμο να αποσαφηνιστεί ο ακριβής μηχανισμός δράσης των στεροειδών στο έσω αυτί.

#### 4.7 Περιορισμοί

Μια κλινική μελέτη για να έχει υψηλή αποδεικτική αξία ορίζεται από τυχαιοποιημένη δειγματοληψία, ομάδα ελέγχου και διπλή τυφλή μελέτη ως προς την παρέμβαση και το αποτέλεσμα. (38) Λόγω της φύσης των δύο θεραπευτικών επιλογών που συγκρίνονται είναι αδύνατη η δημιουργία των ομάδων χωρίς να γνωρίζουν σε ποιο θεραπευτικό πρωτόκολλο ανήκουν και αποτελεί περιορισμό των μελετών. Παράδειγμα αυτού αποτελεί η μελέτη Lim H. et Al. που ο σχεδιασμός της περιέχει μικρό δείγμα, χωρίς ομάδα ελέγχου, μη τυχαιοποιημένη και δεν είναι διπλά τυφλή μελέτη. Ομοίως και η μελέτη Filipo R. et Al. δεν ακολούθησε τυχαιοποιημένο τρόπο ένταξης των ασθενών της, αλλά σε χρονική συνέχεια. Ακόμη ένας περιορισμός που περιγράφεται στις τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (RCTs) ως ομάδα placebo, που δεν χορηγείται κάποια παρέμβαση, να ορίζεται η ομάδα με τη λήψη των στεροειδών συστηματικά.

Περιορισμένη ισχύ των αποτελεσμάτων της εμφανίζει η μελέτη Halpin C. et Al., καθώς δεν αναφέρει ξεκάθαρα τον ορισμό της ιδιοπαθούς αιτιολογίας της νόσου και ορίζει μεγαλύτερο βαθμό απώλειας ακοής (>50dB) με απουσία οργανικής αιτιολογίας στο μέσο όρο των τεσσάρων συχνοτήτων (όχι σε 3 συνεχόμενες συχνότητες). Ο χρόνος που μεσολαβεί από την έναρξη των συμπτωμάτων έως την θεραπεία μεταξύ των ομάδων δυνητικά επηρεάζει το αποτέλεσμα, με άμεση συνέπεια να μειώνεται πιθανά η ακρίβεια του αποτελέσματος. (14) Επίσης το μέγεθος του δείγματος φανερώνει την ισχύ της μελέτης. Στην Hara J. et Al., Lee K. et al. περιλαμβάνονται τρεις ομάδες στο σχεδιασμό που όμως η κάθε ομάδα δεν συμπεριλαμβάνει ίσο αριθμό και οι ομάδες που μελετώνται εδώ έχουν μικρό αριθμό δείγματος. Ως αναδρομική μελέτη τα υπάρχοντα δεδομένα δεν μεταβάλλονται, με αποτέλεσμα να μην υπάρχει σαφής έλεγχος για το χρονικό πλαίσιο διενέργειας PTA πριν και μετά την θεραπεία. Επιπλέον στερείται της δυνατότητας τυχαιοποιημένης μελέτης και υπάρχει ο κίνδυνος μεροληψίας του δείγματος. (22) Τέλος η μελέτη Alil A. et al. δεν αναφέρει τη στατιστική μέθοδο που χρησιμοποίησε στην ανάλυση του, χωρίς να δίνει ουσιαστικά πληροφορία αν η διαφορά που εμφανίζει έχει στατιστική σημασία.

#### 5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Από την σύγκριση των ενδοτυμπανικών εγχύσεων σε σχέση με τη συστηματική χορήγηση στεροειδών στην μονόπλευρη αιφνίδια απώλεια ακοής φάνηκε πως δύναται να υπερτερεί σε σχέση με την θεμελιώδη θεραπεία που εφαρμόζεται παγκοσμίως ως αρχική θεραπεία. Η διαπίστωση αυτή παρουσιάζεται από τα θετικά αποτελέσματα των ΙΤΙ που αναφέρονται στις μελέτες άμεσα και εμμέσως από τα καταληκτικά δεδομένα των μελετών που δεν περιγράφουν καμία στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων. Είναι αναγκαία η διενέργεια μελετών που να ενισχύουν την αποτελεσματικότητα των ΙΤΙ σε σχέση με την συστηματική αγωγή ως προς το ρυθμό και την ανάκαμψη της νόσου, καθώς τα δεδομένα σε πλήθος είναι λίγα και φέρουν περιορισμούς ως προς την αποδεικτική ιατρική αξία. Οι δύο αυτές στρατηγικές χαρακτηρίζονται από ασφάλεια με την πρώτη να παρουσιάζεται ως εναλλακτική θεραπεία που δίνει λύση στις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν σε μακροχρόνια χρήση των στεροειδών συστηματικά και την δεύτερη να υπερτερεί για την άνεση, το κόστος και την συμμόρφωση των ασθενών στην αγωγή.

#### 6 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wilson, W. R., Byl, F. M., & Laird, N. The Efficacy of Steroids in the Treatment of Idiopathic Sudden Hearing Loss A Double-blind Clinical Study. Vol. 106, Arch Otolaryngol, JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery. American Medical

- Association (AMA); 1980. p. 772-776. Available from: <https://dx.doi.org/10.1001/archotol.1980.00790360050013>.
2. Kley AD. Sudden complete or partial loss of function of the octavus-system in apparently normal persons. Vol. 32, *Acta Oto-Laryngologica*. Informa UK Limited; 1944. p. 407–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/00016484409119921>
  3. Lazarini PR, Camargo ACK. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss: etiopathogenic aspects. Vol. 72, *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. Elsevier BV; 2006. p. 554–61. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s1808-8694\(15\)31004-1](http://dx.doi.org/10.1016/s1808-8694(15)31004-1)
  4. Bing D, Wang DY, Lan L, Zhao LD, Yin ZF, Yu L, et al. Comparison between Bilateral and Unilateral Sudden Sensorineural Hearing Loss. Vol. 131, *Chinese Medical Journal*. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2018. p. 307–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.4103/0366-6999.223843>
  5. Klemm E, Deutscher A, Mösges R. Aktuelle Stichprobe zur Epidemiologie des idiopathischen Hörsturzes. Vol. 88, *Laryngo-Rhino-Otologie*. Georg Thieme Verlag KG; 2009. p. 524–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1128133>
  6. Chaushu H, Ungar OJ, Abu Eta R, Handzel O, Muhanna N, Oron Y. Spontaneous recovery rate of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: A systematic review and meta-analysis . Vol. 48, *Clinical Otolaryngology*. Wiley; 2023. p. 395–402. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/coa.14036>
  7. Kuhn M, Heman-Ackah SE, Shaikh JA, Roehm PC. Sudden Sensorineural Hearing Loss. Vol. 15, *Trends in Amplification*. SAGE Publications; 2011. p. 91–105. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/1084713811408349>
  8. Chau JK, Lin JRJ, Atashband S, Irvine RA, Westerberg BD. Systematic review of the evidence for the etiology of adult sudden sensorineural hearing loss. Vol. 120, *The Laryngoscope*. Wiley; 2010. p. 1011–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/lary.20873>
  9. Chandrasekhar SS, Tsai Do BS, Schwartz SR, Bontempo LJ, Faucett EA, Finestone SA, et al. Clinical Practice Guideline: Sudden Hearing Loss (Update). Vol. 161, *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. Wiley; 2019. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/0194599819859885>
  10. Parnes LS, Sun A, Freeman DJ. Corticosteroid Pharmacokinetics in the Inner Ear Fluids: An Animal Study Followed by Clinical Application. Vol. 109, *The Laryngoscope*. Wiley; 1999. p. 1–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00005537-199907001-00001>
  11. Rauch SD. Oral vs Intratympanic Corticosteroid Therapy for Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. Vol. 305, *JAMA*. American Medical Association (AMA); 2011. p. 2071. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2011.679>
  12. Rauch SD. Intratympanic steroids for sensorineural hearing loss. Vol. 37, *Otolaryngologic Clinics of North America*. Elsevier BV; 2004. p. 1061–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.otc.2004.04.004>
  13. Hong SM, Park CH, Lee JH. Hearing outcomes of daily intratympanic dexamethasone alone as a primary treatment modality for ISSHL. Vol. 141, *Otolaryngology–Head and*

- Neck Surgery. Wiley; 2009. p. 579–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.otohns.2009.08.009>
14. Dispenza F, Amodio E, De Stefano A, Gallina S, Marchese D, Mathur N, et al. Treatment of sudden sensorineural hearing loss with transtympanic injection of steroids as single therapy: a randomized clinical study. Vol. 268, *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. Springer Science and Business Media LLC; 2011. p. 1273–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-011-1523-0>
  15. Lim HJ, Kim YT, Choi SJ, Lee JB, Park HY, Park K, et al. Efficacy of 3 Different Steroid Treatments for Sudden Sensorineural Hearing Loss. Vol. 148, *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. Wiley; 2012. p. 121–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/0194599812464475>
  16. Filipo R, Attanasio G, Russo FY, Cartocci G, Musacchio A, De Carlo A, et al. Oral versus Short-Term Intratympanic Prednisolone Therapy for Idiopathic Sudden Hearing Loss. Vol. 19, *Audiology and Neurotology*. S. Karger AG; 2014. p. 225–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000360069>
  17. Hara JH, Zhang JA, Gandhi KR, Flaherty A, Barber W, Leung MA, et al. Oral and intratympanic steroid therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Vol. 3, *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. Wiley; 2018. p. 73–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/lio2.148>
  18. Alil A, Shafi OM, Deeba F. Intratympanic steroids versus oral steroids in idiopathic sudden sensorineural hearing loss, hospital-based study. Vol. 6, *International Journal of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery*. Medip Academy; 2020. p. 1663. Available from: <http://dx.doi.org/10.18203/issn.2454-5929.ijohns20203569>
  19. Shah, N., Gosavi, S., Rajivkumar, K., & Sivasubramaniam, N. Oral Prednisolone Vs Intratympanic Dexamethasone in Sudden Sensorineural Hearing Loss-A Comparative Study. Vol. 3, Issue 6, *International Journal Dental and Medical Sciences Research*, 2021. p. 248-253. Available from: <https://doi.org/10.35629/5252-0306248253>
  20. Tong B, Wang Q, Dai Q, Hellstrom S, Duan M. Efficacy of Various Corticosteroid Treatment Modalities for the Initial Treatment of Idiopathic Sudden Hearing Loss: A Prospective Randomized Controlled Trial. Vol. 26, *Audiology and Neurotology*. S. Karger AG; 2020. p. 45–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000508124>
  21. Kosyakov, S., Atanesyan A., Gunenkov, A., Ashkhatunyan, E., Kurlova, A. Intratympanic Steroids for Sudden Sensorineural Hearing Loss. Vol 7. *The Journal of International Advanced Otology*, 2011. p. 323-332. Available from: <https://www.advancedotology.org/content/files/sayilar/74/buyuk/8-Kosyakov.pdf>
  22. Lee KH, Ryu SH, Lee HM, Park SK, Kim HJ, Chang J. Is Intratympanic Dexamethasone Injection Effective for the Treatment of Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss? Vol. 19, *Journal of Audiology and Otology*. The Korean Audiological Society; 2015. p. 154–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.7874/jao.2015.19.3.154>
  23. Tsounis M, Psillas G, Tsalighopoulos M, Vital V, Maroudias N, Markou K. Systemic, intratympanic and combined administration of steroids for sudden hearing loss. A prospective randomized multicenter trial. Vol. 275, *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. Springer Science and Business Media LLC; 2017. p. 103–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-017-4803-5>

24. Halpin C, Shi H, Reda D, Antonelli PJ, Babu S, Carey JP, et al. Audiology in the Sudden Hearing Loss Clinical Trial. Vol. 33, *Otology & Neurotology Journal*. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2012. p. 907–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/MAO.0b013e31825d9a44>
25. Gianoli GJ, Li JC. Transtympanic Steroids for Treatment of Sudden Hearing Loss. Vol. 125, *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. Wiley; 2001. p. 142–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1067/mhn.2001.117162>
26. Mehta J, Rolta R, Mehta BB, Kaushik N, Choi EH, Kaushik NK. Role of Dexamethasone and Methylprednisolone Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Hospitalized Patients: A Review. Vol. 13, *Frontiers in Microbiology*. Frontiers Media SA; 2022. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2022.813358>
27. Lowe AD, Graves TK, Campbell KL, Schaeffer DJ. A Pilot Study Comparing the Diabetogenic Effects of Dexamethasone and Prednisolone in Cats. Vol. 45, *Journal of the American Animal Hospital Association*. American Animal Hospital Association; 2009. p. 215–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.5326/0450215>
28. Plontke SKR, Salt AN. Quantitative interpretation of corticosteroid pharmacokinetics in inner fluids using computer simulations. Vol. 182, *Hearing Research*. Elsevier BV; 2003. p. 34–42. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5955\(03\)00138-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5955(03)00138-2)
29. Rice JB, White AG, Scarpati LM, Wan G, Nelson WW. Long-term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature Review. Vol. 39, *Clinical Therapeutics*. Elsevier BV; 2017. p. 2216–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.09.011>
30. Catherine de Cates, Ryan Winters. Intratympanic Steroid Injection. StatPearls. Treasure Island (FL), 2023– PMID: 33620785. Bookshelf ID: NKN567708. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33620785/>
31. H Silverstein, D Choo, S I Rosenberg, J Kuhn, M Seidman, I Stein. Intratympanic steroid treatment of inner ear disease and tinnitus (preliminary report). Vol. 75(8), *Ear Nose Throat Journal*, 1996. p. 468-71,474,476. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8828271/>
32. Seggas I, Koltsidopoulos P, Bibas A, Tzonou A, Sismanis A. Intratympanic Steroid Therapy for Sudden Hearing Loss. Vol. 32, *Otology & Neurotology Journal*. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2011. p. 29–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/mao.0b013e3181f7aba3>
33. Hahn H, Salt AN, Biegner T, Kammerer B, Delabar U, Hartsock JJ, et al. Dexamethasone Levels and Base-to-Apex Concentration Gradients in the Scala Tympani Perilymph After Intracochlear Delivery in the Guinea Pig. Vol. 33, *Otology & Neurotology Journal*. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2012. p. 660–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/MAO.0b013e318254501b>
34. Herr BD, Marzo SJ. Intratympanic Steroid Perfusion for Refractory Sudden Sensorineural Hearing Loss. Vol. 132, *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. Wiley; 2005. p. 527–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.otohns.2004.09.138>
35. Guan-Min H, Hung-Ching L, Min-Tsan S, Cheng-Chien Y, Hsun-Tien T. Effectiveness of Intratympanic Dexamethasone Injection in Sudden-Deafness Patients as Salvage

- Treatment. Vol. 114, *The Laryngoscope*. Wiley; 2004. p. 1184–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00005537-200407000-00010>
36. Battaglia A, Burchette R, Cueva R. Combination Therapy (Intratympanic Dexamethasone + High-Dose Prednisone Taper) for the Treatment of Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. Vol. 29, *Otology & Neurotology*. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health); 2008. p. 453–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/MAO.0b013e318168da7a>
  37. Joshua TG, Ayub A, Wijesinghe P, Nunez DA. Hyperbaric Oxygen Therapy for Patients With Sudden Sensorineural Hearing Loss. Vol. 148, *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. American Medical Association (AMA); 2022. p. 5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoto.2021.2685>
  38. Steven Tenny, Matthew Varacallo. Evidence Based Medicine. StatPearls. Treasure Island (FL), 2023. PMID: 29262040, Bookshelf ID: NBK470182. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470182/>