

Ani işitme kayıplarında pirasetam ve/veya asiklovir eklenecek yapılan kombine tedavi: 81 olguluk deneyim

Combined treatment supported by piracetam and/or acyclovir in idiopathic sudden sensorineural hearing loss: experience with 81 cases

Dr. Süleyman Emre Karakurt, Dr. Mehmet Doğan Özkul, Dr. İbrahim Çukurova,
Dr. Erhan Demirhan, Dr. Orhan Gazi Yiğitbaşı

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

Amaç: Pirasetam ve asiklovirin ani işitme kaybındaki tedavi edici etkinliği araştırıldı.

Hastalar ve Yöntemler: Ocak 2002-Aralık 2006 tarihleri arasında idiyopatik ani işitme kaybı tanısıyla tedavi edilen 81 hasta (44 erkek, 37 kadın; ort. yaş 40.4 yıl; dağılım 18-72 yıl) geriye dönük olarak incelendi. Hastalar aldıkları tedaviye göre dört gruba ayrıldı. Birinci grubu kombine tedavi alan hastalar, ikinci grubu kombine tedavi ve pirasetam alan hastalar, üçüncü grubu kombine tedavi ve asiklovir alan hastalar, dördüncü grubu ise kombine tedavi, asiklovir ve pirasetam alan hastalar oluşturdu.

Bulgular: Dört tedavi grubu için, tedavi öncesi ve sonrası 10. günde 250-8000 Hz frekanslarında işitme eşiklerinin farkı hesaplanarak tedavi etkinliği değerlendirildi, gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Asiklovir ve pirasetam ile tedavide ek bir fayda elde edilmediği gözlemlendi.

Anahtar Sözcükler: Asiklovir; pirasetam; ani işitme kaybı.

Objectives: To investigate the efficiency of piracetam and acyclovir in treating sudden hearing loss.

Patients and Methods: Eightyone patients (44 males, 37 females; mean age 40.4 year; range 18 to 72 years) who had treatment between January 2002 and December 2006 with diagnosis of idiopathic sudden hearing loss were evaluated retrospectively. These patients were divided into four groups according to the treatment they received. The patients who had combined treatment constituted the first group; those who had combined treatment and piracetam the second; those who had combined treatment and acyclovir the third; those who had combined treatment, acyclovir, and piracetam the fourth group.

Results: For the four treatment groups, in the pre-and post-treatment (10th day) evaluation of the treatment efficiency made by calculation of the hearing thresholds in 250-8000 Hz frequencies, no significant difference between the groups was determined ($p>0.05$).

Conclusion: No additional benefit was obtained with acyclovir and piracetam in treatment.

Key Words: Acyclovir; piracetam; sudden hearing loss.

Ani işitme kaybı (AİK), üç günden daha kısa bir sürede, ardışık üç frekansta 30dB'den fazla bir sensörinöral işitme kaybı gelişmesi şeklinde tanımlanır. Hastaların çoğunda neden saptanama-

makta ve idiyopatik olarak değerlendirilmektedir. Etyolojiyi açıklamaya yönelik farklı patofizyolojik mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunların arasında en çok destek görenler viral enfeksiyon, vas-

küler oklüzyon, intrakoklear membran rüptürü teorileridir.^[1]

Ani işitme kayıplı olguların çoğunda altta yatan nedenlerin saptanamaması, kayba neden olabilecek birçok hastalık olması ve acilen tedaviye başlanması gerekliliği nedeni ile en kısa sürede muhtemel birçok patolojiyi tedavi etmek için birden çok ilaç aynı anda verilmektedir.^[2]

Etyolojik farklılıklardan dolayı AİK'de çok çeşitli tedavi protokolleri uygulanmasına karşın hala bir görüş birliği oluşturulamamıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda idiyopatik AİK'li hastaların önemli bir bölümünde viral ajanların etken olabileceği düşünülmüş ve viral etyoloji düşünülen durumlarda antiviral ajan olan asiklovirin etkili bir tedavi seçeneği olabileceği öne sürülmüştür.^[3] Nootropik ve anti-trombotik etkileri olan pirasetam da AİK'li hastalarda tedavide kullanılmış ve olumlu sonuçlar alınmıştır.^[4] Pirasetam beynin farklı bölgelerindeki oksijen ve glikoz konsantrasyonlarının artışı, laktat-piruvat oranının düzenlenmesi ve kandan oksijen alınımının artırılması gibi oldukça önemli beyin metabolik fonksiyonlarında rol almaktadır. Fosfolipit dönüşümünü artırırken pirolin salınımını azaltmakta ve adenilat siklazın aktivitesini artırmaktadır. Pirasetam bir GABA (gama aminobütrik asit) türevi olmakla birlikte GABA türü reseptörlere etki etmez. Nöronal protein sentezini ve membran düzeyinde fosfolipit sentezini artırır. Asetilkolin salgısını artırır ve kolinerjik nöronlara sinerjistik etki eder. Ani işitme kaybında pirasetamın; vasküler, reolojik ve hücre düzeyinde oksidatif metabolizma üzerindeki pozitif etkisi nedeniyle yararlı olduğu anlaşılmıştır. Pirasetam aktive trombositleri inhibe etmekte, eritrosit deformabilitesini artırmakta, trombosit ve eritrositlerin adezyon ve agregasyonlarını önlemektedir. Etkisini kokleadaki terminal vasküler yatak üzerinde yapmaktadır.^[5]

Bu amaçla kliniğimizde uyguladığımız rutin tedavi protokolleri deksametazon, heparin, pentoksifilin, prilokain hidroklorür, ginkgo glikozidi ve B kompleks vitaminlerini içeren kombine tedavi ile bu tedaviye eklediğimiz asiklovir ve/veya pirasetam şeklindedir.

Geriye yönelik olarak planlanan bu çalışmada ani işitme kaybında kombine tedavi ile kombine tedaviye asiklovir ve/veya pirasetam eklenerek tedavi edilen hastalar, aldıkları tedaviye göre gruplara ayrıldı. Gruplar içinde tedavi öncesi ve sonrası

odyogramlar karşılaştırıldı, değişimlerin her grup için ortalaması alındı ve gruplar arası değişimler karşılaştırıldı, uyguladığımız farklı tedavi yaklaşımlarının etkinliği ve birbirlerine üstünlükleri kıyaslandı, pirasetam ve asiklovirinin ani işitme kaybındaki tedavi edici etkinliği araştırıldı.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Ocak 2002-Aralık 2006 tarihleri arasında idiyopatik ani işitme kaybı (İAİK) tanısıyla yatırılarak tedavi edilen hastalar dahil edildi. Tüm hastalar açlık kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST, GGT, total bilirübin), böbrek fonksiyon testleri (Na, K, Cl, Üre, kreatinin, klirens), kanama profilleri (aPTT, PTZ), kontrastlı kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG), tedavi öncesi ve sonrası 7. gün, 10. gün, 1. ay ve 6. ay saf ses odyometrilere ile değerlendirildi.

Çalışmaya 18 ve daha büyük yaş grubundaki her iki cinsiyetteki hastalar dahil edildi. İşitme kaybı meydana geldiği andan itibaren 10 gün içerisinde başvuran hastalar çalışmaya alınırken, 10 günden sonra başvuran hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hipertansiyon, diyabet, otoimmün, kollajen ve renal hastalığı olanlar ile önceden kulak hastalığı öyküsü ya da bilinen işitme kaybı olanlar, takiplerinde dalgalı işitme kaybı saptanan hastalar ile pontoserebellar köşe tümörü saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Ocak 2002-Aralık 2006 tarihleri arasında kliniğimize işitme kaybı yakınmasıyla başvuran ve ani işitme kaybı tanısı konan 231 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 16'sında (%7) etyolojik faktör saptandı [künt kafa travması (n=8; %3.5), akustik travma (n=5; %2.2), pontoserebellar köşe tümörü (n=2; %0.9), ototopikal alkol borik uygulaması (n=1; %0.4)] ve bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bununla birlikte 18 yaş sınırının altında olan dokuz hasta, işitme kaybı başladıktan 10 gün sonra başvuran 23 hasta, tedavi sonrasında takibimizden çıkan 17 hasta, takiplerinde dalgalı işitme kaybı ve/veya vertigo ve dizziness atakları saptanan 14 hasta, önceden bilinen kulak hastalığı öyküsü olan yedi hasta ve sistemik sorun saptanması nedeni ile 34 hasta da çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 111 hasta aldıkları tedaviye göre gruplandırıldığında birinci grubu 10 gün süreyle kombine tedavi (12 saat ara ile 150 cc serum fizyolojik içinde heparin 6000 IU, 8 mg deksametazon, 400 mg prilokain hidroklorür, 100 mg pentoksifilin; ağız yoluyla

28.8 mg/gün, 8 saat arayla ginkgo glikozidi ve 12 saat arayla B1 ve B6 vitaminleri) alan 28 hasta; ikinci grubu on gün süreyle kombine tedavi ve üç gün süreyle infüzyon tarzında, 150 cc serum fizyolojik içinde 10 gr/gün, üç eşit dozda pirasetam alan 29 hasta; üçüncü grubu on gün süreyle kombine tedavi ve beş gün süreyle ağız yoluyla 5x200 mg asiklovir alan 27 hasta; dördüncü grubu 10 gün süreyle kombine tedavi ve beş gün süreyle ağız yoluyla 5x200 mg asiklovir, ek olarak üç gün süreyle infüzyon tarzında, 150 cc serum fizyolojik içinde 10 gr/gün, iki eşit dozda pirasetam alan 27 hasta oluşturdu.

Grupların standardizasyonunun sağlanması amacıyla prognozu etkilebilecek faktörler açısından (kaybın derecesi, odyogramın şekli, vertigo ve/veya tinnitus varlığı, yaş, baş vurma süresi) gruplar incelendiğinde; birinci gruptan sekiz, ikinci gruptan yedi, üçüncü gruptan altı, dördüncü gruptan dokuz hasta çalışmadan çıkarıldı. Buna göre; birinci grupta 20, ikinci grupta 22, üçüncü grupta 21, dördüncü grupta 18 olmak üzere, toplam 81 hasta (44 erkek, 37 kadın; ort. yaş 40.4 yıl; dağılım 18-72 yıl) değerlendirilme alındı.

Geriye yönelik olarak toplanan hastaların biyokimyasal verileri; tedavi öncesi ve sonrası 7. gün, 10. gün, 1. ay ve 6. ay saf ses odyometrik incelemeleri değerlendirildi. Etkilenen frekanslardaki saf ses odyometrisi ile 10 dB'den yüksek işitmede iyileşme anlamlı kabul edildi ve tedaviye yanıt olarak değerlendirildi. Tedavi öncesi ve sonrası 10. gün işitme eşikleri arasındaki fark dört grup için de hesaplandı ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı değerlendirildi.

Çalışmadan elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 (SPSS Inc., Chicago, Illionis, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi ve Ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 20 hastada (%24.6) işitme kaybı başlamadan önceki iki haftalık süre içinde üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) öyküsü vardı. İşitme kaybının yanı sıra hastaların %48.1'inde tinnitus, %25.9'unda ise denge bozukluğu saptandı.

Hastaların 46'sında sağ, 35'inde sol kulak tutulumu vardı.

Kombine tedavi verilerek tedavi edilen 20 hasta grup 1'i; kombine tedaviye pirasetam eklenerek tedavi verilen 22 hasta grup 2'yi; kombine tedaviye asiklovir eklenerek tedavi verilen 21 hasta grup 3'ü; kombine tedaviye pirasetam ve asiklovir eklenerek tedavi verilen 18 hasta grup 4'ü oluşturdu.

Gruplar arasında; hasta sayıları, hastaların ortalama yaşı, cinsiyet dağılımı, kaybın derecesi, odyogram şekli, eşlik eden tinnitus ve/veya denge bozukluğu, başvuru süreleri (işitme kaybı başladıktan sonra hastaların tedavi almaya başladıkları zamana kadar geçen süre), önceden geçirilmiş ÜSYE öyküsü açısından anlamlı fark bulunmadı.

Uygulanan dört farklı tedavi yöntemi ile 81 hastanın 53'ünde (%65.4) tedaviye yanıt alındı ve etkilenen frekanslarda işitmede iyileşme saptandı. Gruplar tek tek incelendiğinde; 1. grupta 20 hastanın 13'ünde (%65), 2. grupta 22 hastanın 14'ünde (%63.6), 3. grupta 21 hastanın 14'ünde (%66.6), 4. grupta 18 hastanın 12'sinde (%66.6) tedaviye yanıt alındığı saptandı.

Dört grup için Şekil 1'de, 250-8000 Hz frekanslarında tedavi öncesi ortalama işitme eşikleri dB cinsinden verilmiştir. Gruplar arasında tedavi öncesi her frekanstaki ortalama işitme eşikleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

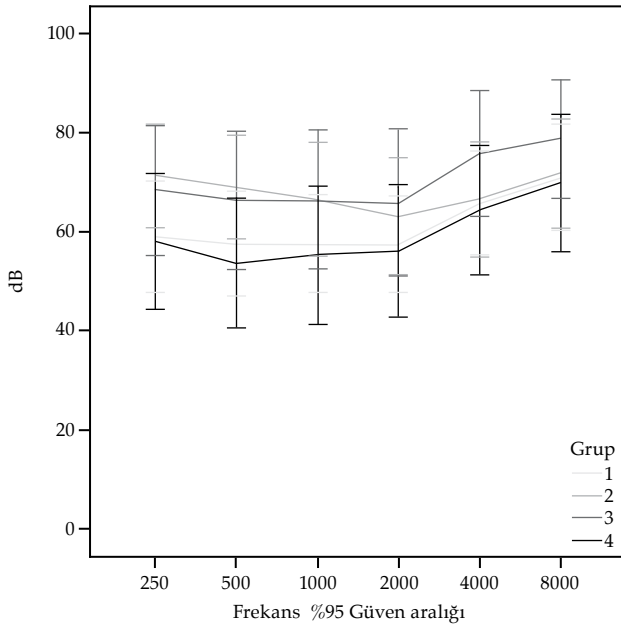
Dört grup için Şekil 2'de, 250-8000 Hz frekanslarında tedavi sonrası (10. gün) ortalama işitme eşikleri dB cinsinden verilmiştir.

Dört grup için Şekil 3'de, 250-8000 Hz frekanslarında tedavi öncesi ve sonrası (10. gün) ortalama işitme eşikleri arasındaki fark dB cinsinden verilmiştir. Gruplar arasında, tedavi ile her frekanstaki işitme kazançları arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

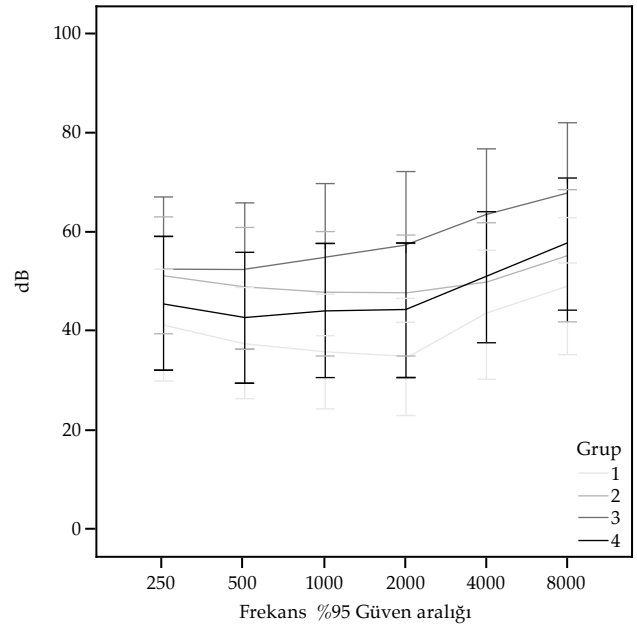
TARTIŞMA

İdiyopatik ani işitme kaybının etyolojisini açıklamaya yönelik teorilerin yetersizliği göz önünde bulundurulursa, tedavi çerçevesindeki tartışmalar ve çok sayıda farklı tedavi modalitesinin varlığı sürpriz değildir. Tedavinin büyük kısmı etyolojiyi açıklamaya yönelik yaygın kabul gören enflamatuvar reaksiyon (sıklıkla viral) ve dolaşım bozukluğu teorileri üzerine kurulmuştur.

Bugüne kadar ani işitme kaybı tedavisinde kullanılan yaklaşık 60'ın üzerinde ilaç veya ilaç kombinasyonu tanımlanmıştır. Bunlara örnek ola-



Şekil 1. Tedavi öncesi, her grup için, ortalama işitme eşikleri.

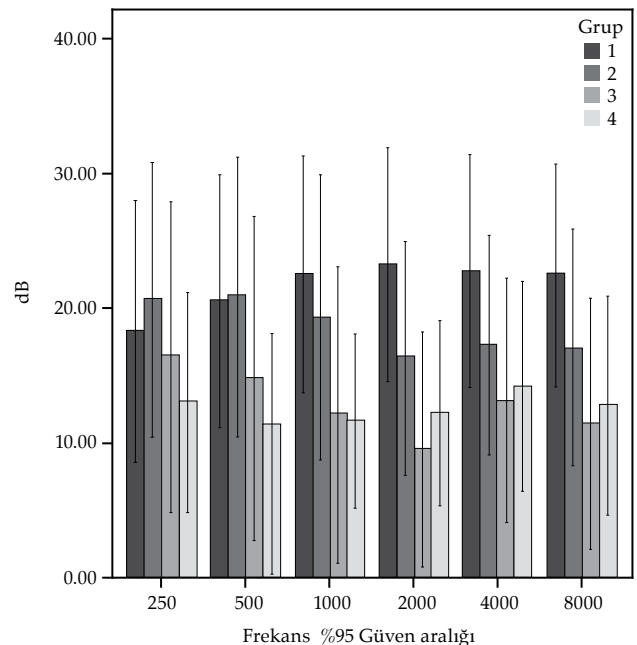


Şekil 2. Tedavi sonrası, her grup için, ortalama işitme eşikleri.

rak steroidler, vazodilatörler (histamin, nikotinik asit, karbojen, papaverin, verapamil, lidokain) kan viskozitesini azaltan ajanlar (dekstran, pentoksifilin, heparin) sayılabilir. Literatüre bakıldığı zaman İAİK tedavisinde kombine tedavi (shotgun therapy) olarak adlandırılan çoklu ilaç tedavisi en sık kullanılan tedavi yöntemidir.^[6] Wilkins ve ark.^[7] dekstran, histamin, diatrozit (radyokontrast ajan), diüretik, steroid, vazodilatör ve karbojen inhalasyonundan oluşan kombine terapi ile 109 İAİK'li hastayı tedavi etmişlerdir. Hastaların 33'üne ilaçların tamamı, 76'sına tamamına yakını verilmiştir. Sonuçlar kombine terapinin literatürde bildirilen spontan iyileşme oranlarından daha iyi olmadığını göstermiştir.^[7]

Garcia ve ark.nın^[8] yaptığı bir çalışmada hızlı ilerleyen sensörinöral işitme kayıplı hastalar incelenmiştir. Hastalar üç gruba ayrılmış ilk gruba pirasetam, ikinci gruba steroid ve üçüncü gruba plasebo uygulanmıştır. Tedavi sonunda gruplar arasındaki tam kan filtrabilite hızlarına bakıldığında pirasetam grubunda yükseklik saptanmış ve reaktif tedavinin faydalı olduğu vurgulanmıştır.^[8] Başka bir çalışmada hastalar iki gruba ayrılmış bir gruba steroid ve pirasetam verilirken diğer gruba steroid ve vazodilatör tedavi verilmiştir.^[7] Pirasetam verilen grupta kan viskozite parametreleri (tam kan viskozitesi, eritrosit agregabilite ve eritrosit filtrabilite hızları) normale dönerken kontrol grubunda aynı kaldığı saptanmış ve pirasetamın kanın viskoelastik özellikleri

üzerindeki etkisi ile sensörinöral işitme kaybında efektif olabileceği ileri sürülmüştür.^[9] Solanellas ve ark.^[10] ciddi veya derin işitme kayıplı dokuz hasta üzerinde çalışma yapmışlardır. Üç hastanın iki kulağının da (6 kulak) etkilendiği çalışmada hastalara pirasetamın üç gün, 10 gr/gün dozda infüzyonu neticesinde işitmede düzelme saptanmıştır. Gutmann ve Mees^[11] yaptıkları çalışma



Şekil 3. Tedavi öncesi ve sonrası, 250-8000 Hz arasındaki her frekans için, işitme eşikleri arasındaki fark.

ile 39 tinnitus ve İAİK'li hastayı değerlendirmişlerdir. Hastaları iki gruba bölere ilk gruba pirasetam ve HAES (hydroxy-ethylated starch; plazma genişletici) ikinci gruba naftidrofuril (vazodilatör) ve HAES vermişlerdir. Tinnitus ve işitmede iyileşme açısından iki grup arasında anlamlı fark saptamamışlar ancak pirasetamın tinnitusta yararlı olabileceğini bildirmişlerdir. Gersdorff ve Franceschi^[4] 10 İAİK'li hastayı pirasetam ile tedavi etmişler, sekizinde total iyileşme, birinde parsiyel iyileşme saptamışlar, birinde ise tedaviye yanıt alamamışlardır. Samim ve ark.^[12] prednizolon, dekstran ve pirasetam ile tedavi ettikleri 68 hastada işitmede iyileşme oranlarını %54.4 olarak bildirmişler ve kullandıkları protokolün spontan iyileşme oranlarından daha iyi olmadığını belirtmişlerdir.

İdiyopatik ani işitme kaybında viral etyoloji kanıtından dolayı oral antiviral tedavi önerilmektedir. Bu ilaçların nadir rastlanan yan etkilerinden dolayı, bir çok klinisyen rutin olarak steroid terapisine oral antiviral tedaviyi eklemektedir.^[1] Deneysel olarak kobayların iç kulaklarında oluşturulan herpes viral labirentinde Stokroos ve ark.^[13] asiklovir ve prednizolonun iyileşmenin düzelmesi ve koklear histopatoloji üzerine sinerjistik etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Diğer bir çalışmada klinik uygulamada 44 İAİK'li hasta asiklovir ve prednizolon ile tedavi edilmiş fakat bu protokolde asiklovirin işitme kazancına ek yarar sağlamadığı saptanmıştır.^[14] Çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, Tucci ve ark.,^[15] steroid ve valasiklovir'i steroid ve plasebo ile karşılaştırmışlar ve iki grup arasında iyileşmede fark saptamamışlardır. Uri ve ark.^[16] 60 İAİK'li hastayı iki gruba bölmüşler; bir gruba yalnızca hidrokortizon, diğer gruba asiklovir ve hidrokortizon vermişlerdir. Tedaviye asiklovir eklenmesinin iyileşme üzerine ek bir yararını saptamamışlardır. Conlin ve Parnes^[17] 1966 ve 2006 yılları arasında yayınlanmış ani işitme kayıpları tedavisini konu alan makaleleri taradıkları meta-analizde sistemik steroide antiviral tedavi eklenmesinin tedavide ek bir fayda sağlamadığını belirtmişlerdir. Zadeh ve ark.^[18] steroid ve antiviral tedaviden oluşan tedavi protokollerinin etkinliğini araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada %73 oranında işitmede iyileşme bildirmiş ve uyguladıkları tedavinin spontan iyileşme oranlarına üstünlüğünü vurgulamışlardır.

Ani işitme kaybı tedavisinde göz önünde bulundurulması gereken bir nokta da bildirilen spontan

iyileşme oranlarının yüksek olmasıdır. Literatüre göre tedavisiz tam veya parsiyel iyileşme oranları %30-65 arasında değişebilmektedir.^[19,20] Mattox ve Simmons,^[19] spontan iyileşme oranlarını %65 olarak bildirmiştir. Spontan iyileşme oranlarını belirleyebilmek için tedavi verilmeden yapılacak ileriye yönelik çalışmalar etik olarak kabul edilemez. Bu nedenle spontan iyileşme oranlarına ait verilerin çoğu tarihseldir ya da plasebo kontrollü çalışmalardan elde edilmiştir. Hastaların spontan iyileşme şansını, işitme kaybının tipi ve hastanın yaşı gibi prognostik faktörlere bakarak değerlendirmek bugün için mümkün değildir. Literatürde çok az yayın işitme kaybının tipi, yaş ve cinsiyet gibi faktörlerin spontan iyileşme şansını etkilediğini bildirirse de bu konuda görüş birliği yoktur ve bu yüzden bireysel spontan iyileşme şansını değerlendirmede kullanılacak parametreler de bulunmamaktadır.^[21]

Kliniğimizde İAİK'li hastalara uyguladığımız tedavi etkinliklerini değerlendirmek amacıyla 81 hastaya verdiğimiz dört farklı tedavi modalitesini karşılaştırdık. Uyguladığımız tedaviler ile 81 hastadaki toplam tedaviye yanıt oranını (etkilenen frekanslarda işitmede iyileşme) %65 olarak saptadık. Bu oran literatürde bildirilen spontan iyileşme oranları ile uyumludur. Cura ve ark.^[22] kombine tedavi [heparin, deksametazon, bensiklan fumarat (periferik vazodilatör), B kompleks vitamini, lidokain, pentoksifilin] uyguladıkları 120 ani işitme kayıplı hastanın 93'ünde (%77.5) tedaviye yanıt aldıklarını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda tedavi grupları tek tek incelendiğinde; 1. grupta tedaviye yanıt oranları %65; 2. grupta %63.6; 3. grupta %66.6; 4. grupta %66.6 olarak saptandı. Dört tedavi grubu için, tedavi öncesi ve sonrası her frekansta işitme eşiklerinin farkı hesaplanarak yapılan tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde gruplar arasında anlamlı farklılık ve tedavilerin birbirlerine üstünlüğü saptanmadı.

Günümüzde İAİK etyolojisi hala tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Literatürdeki çoğu çalışmada iyileşme oranları birbirlerine üstünlük göstermese ve bildirilen spontan iyileşme oranlarını geçemese de otolojik bir acil olan İAİK'de en kısa sürede muhtemel birçok patolojiyi tedavi etmek için halâ çoklu ilaç tedavisi önerilmektedir. Gelecekte yapılacak çalışmalar prognostik faktörler üzerinde yoğunlaşmalı ve hasta karakteristikleri ile spontan iyileşme hızı arasındaki ilişkiyi ortaya koymalıdır.

KAYNAKLAR

1. Arts H. Sensorineural hearing loss: evaluation and management in adults. In: Cummings CW, editor. Otolaryngology Head & Neck Surgery. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 3535-55.
2. Koç C. Sensörinöral işitme kayıpları. In: Gürsel B, Kılıç R, editörler. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004. s. 279-300.
3. Coşkuner T, Akbulut S, Berk D, Ünver Ş. Ani işitme kaybı olgularında steroid, asiklovir ve steroid ile birlikte hiperbarik oksijen tedavisi sonuçlarının karşılaştırılması. Türk Otolarengoloji Arşivi 2003;41:11-19.
4. Gersdorff M, Franceschi D. Value of piracetam in the treatment of sudden idiopathic deafness. Preliminary report. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 1986;103:283-5. [Abstract]
5. Çelik O. Erişkinlerde sensörinöral işitme kayıpları. In: Koyuncu M, editör. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. İzmir: Asya Tıp Kitabevi; 2007. s. 77-94.
6. Haberkamp TJ, Tanyeri HM. Management of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Am J Otol 1999;20:587-92.
7. Wilkins SA Jr, Mattox DE, Lyles A. Evaluation of a "shotgun" regimen for sudden hearing loss. Otolaryngol Head Neck Surg 1987;97:474-80.
8. García Callejo FJ, Ramírez Sabio JB, Conill Tobías N, Sebastian Gil E, Orts Alborch MH, Marco Algarra J. Immunomediation or hyperviscosity in rapidly progressive sensorineural hearing loss. A therapeutic approach. Acta Otorrinolaringol Esp 2006;57:204-9.
9. García Callejo FJ, Velert Vila MM, Morant Ventura A, Orts Alborch MH, Marco Algarra J, Blay Galaud L. Pathophysiological rationale for the use of piracetam in sudden deafness. Acta Otorrinolaringol Esp 2000;51:319-26. [Abstract]
10. Solanellas Soler J, Esteban Ortega F, Soldado Patiño L, Jiménez Morales JM. Sudden hearing loss. Treatment with piracetam. Acta Otorrinolaringol Esp 1997;48:21-5. [Abstract]
11. Gutmann R, Mees K. Piracetam infusions in acute tinnitus and sudden deafness. Fortschr Med 1995;113:288-90. [Abstract]
12. Samim E, Kilic R, Ozdek A, Gocmen H, Eryilmaz A, Unlu I. Combined treatment of sudden sensorineural hearing loss with steroid, dextran and piracetam: experience with 68 cases. Eur Arch Otorhinolaryngol 2004;261:187-90.
13. Stokroos RJ, Albers FW, Schirm J. Therapy of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: antiviral treatment of experimental herpes simplex virus infection of the inner ear. Ann Otol Rhinol Laryngol 1999;108:423-8.
14. Stokroos RJ, Albers FW, Tenvergert EM. Antiviral treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. Acta Otolaryngol 1998;118:488-95.
15. 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.
16. Uri N, Doweck I, Cohen-Kerem R, Greenberg E. Acyclovir in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Otolaryngol Head Neck Surg 2003;128:544-9.
17. Conlin AE, Parnes LS. Treatment of sudden sensorineural hearing loss: II. A Meta-analysis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2007;133:582-6.
18. Zadeh MH, Storper IS, Spitzer JB. Diagnosis and treatment of sudden-onset sensorineural hearing loss: a study of 51 patients. Otolaryngol Head Neck Surg 2003;128:92-8.
19. Mattox DE, Simmons FB. Natural history of sudden sensorineural hearing loss. Ann Otol Rhinol Laryngol 1977;86:463-80.
20. Nedzelski JM, Dufour JJ. Acoustic neurinomas presenting as sudden deafness. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 1975;37:271-9.
21. Finger RP, Gostian AO. Idiopathic sudden hearing loss: contradictory clinical evidence, placebo effects and high spontaneous recovery rate--where do we stand in assessing treatment outcomes? Acta Otolaryngol 2006;126:1124-7.
22. Cura O, Günhan Ö, Bilgen V, Özkul D, Kirazlı T. Ani sağırılıkta uyguladığımız tedavi ve sonuçlar. Türk Otolarengoloji Arşivi 1985;23:86-91.