

# Usporedba ishoda nakon intratimpanalne aplikacije kortikosteroida i hiperbarične oksigenacijske terapije kao terapije spašavanja u bolesnika s iznenadnim zamjedbenim gubitkom sluha

---

Peček, Mirta

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:027164>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-28**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Mirta Peček**

**Usporedba ishoda nakon intratimpanalne  
aplikacije kortikosteroida i hiperbarične  
oksigenacijske terapije kao terapije spašavanja  
u bolesnika s iznenadnim zamjedbenim  
gubitkom sluha: retrospektivna studija**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata KBC „Sestre milosrdnice“ Zagreb pod vodstvom dr. sc. Andra Košeca, višeg asistenta na Katedri za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## **POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA**

dB – decibel

HBOT – hiperbarična oksigenacijska terapija

Hz – herc

ITS – intratimpanalna primjena steroida

KKS – kortikosteroidi

SD – standardna devijacija

TA – tonski audiogram

## SADRŽAJ RADA

|                                      |    |
|--------------------------------------|----|
| UVOD.....                            | 1  |
| HIPOTEZA.....                        | 2  |
| OPĆI I SPECIFIČNI CILJEVI RADA ..... | 2  |
| ISPITANICI I METODE.....             | 3  |
| REZULTATI.....                       | 6  |
| RASPRAVA.....                        | 11 |
| ZAKLJUČAK.....                       | 15 |
| ZAHVALE.....                         | 16 |
| POPIS LITERATURE.....                | 17 |
| ŽIVOTOPIS.....                       | 21 |

## SAŽETAK

### Usporedba ishoda nakon intratimpanalne aplikacije kortikosteroida i hiperbarične oksigenacijske terapije kao terapije spašavanja u bolesnika s iznenadnim zamjedbenim gubitkom sluha: retrospektivna studija

Mirta Peček

Sistemske kortikosteroidi (KKS) najčešće predstavljaju prvu liniju liječenja iznenadnog zamjedbenog gubitka sluha, sa značajnim poboljšanjem u ishodima sluha u preko 60 % bolesnika. Terapije spašavanja uključuju intratimpanalnu primjenu steroida (ITS) i hiperbaričnu oksigenacijsku terapiju (HBOT), a dosadašnji rezultati nisu konzistentni. Cilj je ove studije usporediti rezultate ITS i HBOT kao terapije spašavanja u bolesnika s iznenadnim zamjedbenim gubitkom sluha koji prethodno nisu odgovorili na terapiju sistemskim KKS. U istraživanju je sudjelovalo 126 bolesnika s iznenadnim zamjedbenim gubitkom sluha. Od njih 126, 35 je primilo HBOT, 43 ITS, a 48 nije primilo nikakvu terapiju spašavanja (kontrolna skupina). Tonski audiogrami snimljeni su prije i poslije primjene terapije spašavanja, kao i u kontrolnoj skupini u istom vremenskom intervalu. Varijable koje su se pratile uključivale su dob, vrijeme do početka terapije, prisutnost tinitusa (šuma u uhu) i ishode sluha, s graničnim kriterijima za kumulativno poboljšanje od >30 dB na svim frekvencijama, što ukazuje na oporavak. ITS i HBOT povezane su sa statistički značajnim oporavkom sluha na svim frekvencijama, u usporedbi s primjenom sistemskih KKS. U usporedbi s kontrolnom skupinom, nakon primjene ITS, zabilježeno je prosječno poboljšanje sluha za 13,6 dB na svim frekvencijama (250-8000 Hz), a nakon HBOT poboljšanje za 7,4 dB. Značajno poboljšanje sluha pozitivno korelira s dobi, ITS i HBOT. Prisutnost tinitusa prije započinjanja terapije spašavanja negativno korelira s poboljšanjem sluha. Bolesnici koji su imali tinitus prije početka terapije spašavanja imali su za prosječno 4,67 dB manje poboljšanje sluha, u usporedbi s bolesnicima koji nisu imali tinitus prije početka terapije spašavanja. ITS značajno smanjuje tinitus, u usporedbi s druge dvije terapijske opcije. ITS i HBOT pokazuju bolje rezultate u oporavku sluha u osoba s iznenadnim zamjedbenim gubitkom sluha, u usporedbi s kontrolnom skupinom, nakon prethodno neuspješne primjene sistemskih KKS.

**Ključne riječi:** hiperbarična oksigenacijska terapija, iznenadni zamjedbeni gubitak sluha, kortikosteroidi, intratimpanalno, ishodi sluha, terapija spašavanja

## **SUMMARY**

### **Comparison of Intratympanic Steroid and Hyperbaric Oxygen Salvage Therapy Hearing Outcomes in Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Retrospective Study**

Mirta Peček

Systemic steroids are the most common first-line therapy in sudden sensorineural hearing loss (SSNHL), with significant improvement in hearing outcomes in over 60 % of patients. Salvage treatment includes intratympanic steroids (ITS) and hyperbaric oxygenation therapy (HBOT), with inconsistent results reported. This study aimed to compare the results of ITS and HBOT in patients with SSNHL that previously failed systemic steroid therapy. This is a comparative retrospective nonrandomized interventional cohort study, enrolling 126 patients with SSNHL. Out of these, 35 patients received HBOT, 43 patients received ITS, and 48 patients did not receive any second-line therapy (control group). Puretone audiograms were performed before and after the salvage therapy in the ITS and HBOT groups and at the same time interval in the control group. Study variables included age, time until therapy initiation, tinnitus status, and hearing outcomes, with cutoff criteria of cumulative >30 dB improvement on all frequencies indicating recovery. ITS and HBOT were associated with statistically significant hearing recovery at all frequencies compared to systemic steroids. The results show an average hearing improvement of 13,6 dB overall frequencies (250 to 8000 Hz) after ITS therapy and 7,4 dB in HBOT in comparison to the control group. Presence of significant hearing improvement positively correlated with age, ITS therapy, and HBOT. Presence of tinnitus before therapy was negatively correlated with hearing improvement. Patients with tinnitus present at the start of therapy improve 4,67 dB less on average compared to those without tinnitus. ITS therapy significantly reduced tinnitus compared to the other two treatment options. Patients with tinnitus present before therapy significantly improve hearing at low frequencies, compared to the control group. ITS and HBOT show superior hearing results compared to observation alone after failed oral steroid therapy for SSNHL. ITS shows an additional positive impact on tinnitus reduction and shows superior hearing outcomes after salvage therapy.

**Keywords:** corticosteroids, hearing outcomes, hyperbaric oxygen therapy, intratympanic, salvage therapy, sudden sensorineural hearing loss

## UVOD

Iznenadni zamjedbeni gubitak sluha može se dijagnosticirati kada se gubitak sluha razvije u tri dana ili manje, a veći je od 30 dB na tri uzastopne frekvencije u standardnom tonskom audiogramu (TA) (1). Tinitus i vrtoglavica mogu biti udruženi s iznenadnim zamjedbenim gubitkom sluha koji je obično jednostran (1). Etiologija iznenadnog zamjedbenog gubitka sluha i dalje je nejasna, unatoč mnogim postojećim hipotezama o povezanosti s virusnim, cirkulacijskim, autoimunim i metaboličkim poremećajima (2). Procjenjuje se da je učestalost iznenadnog zamjedbenog gubitka sluha 5-20/100 000 ljudi godišnje (3). Kao prva linija liječenja iznenadnog zamjedbenog gubitka sluha najčešće se koriste sistemski steroidi, koji uzrokuju poboljšanje sluha u 61 % bolesnika, no mnoge studije dovode u pitanje učinkovitost dostupnih terapijskih opcija (4). Nepoznato je zašto oko 40 % bolesnika ne reagira na sistemske steroide, a najnoviji podatci pokazuju da kronični stres može utjecati na stope oporavka (5).

Nakon neuspješne primjene sistemske steroidne terapije, preporučuje se primijeniti terapiju spašavanja koja uključuje intratimpanalnu primjenu steroida (ITS) ili hiperbaričnu oksigenacijsku terapiju (HBOT) (6). U usporedbi sa sistemskom terapijom steroidima, ITS osigurava veću koncentraciju steroida u perilimfi (7). Američka akademija za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata u svojim smjernicama preporučuje primjenu ITS kao terapije spašavanja u slučajevima nepotpunog oporavka 2 do 6 tjedana nakon pojave simptoma (7, 8). Smatra se da HBOT povećava parcijalni tlak kisika u krvi i unutarnjem uhu. HBOT je korištena kao primarna ili terapija spašavanja u iznenadnom zamjedbenom gubitku sluha (9). Bolji rezultati očekuju se u bolesnika s teškim gubitkom sluha. Glavni nedostaci HBOT su njezino trajanje i pridruženi troškovi (10).

Mnoga su istraživanja procjenjivala učinkovitost ITS i HBOT kao primarne ili terapije spašavanja, ali su njihovi rezultati nedosljedni, ne pokazuju razliku u rezultatima ili pokazuju stope poboljšanja koje se uvelike razlikuju u dosljednosti, najviše u promjeni dB i frekvencija (11).

Cilj je ovog istraživanja usporedba ishoda nakon primjene ITS i HBOT nakon prethodno neuspješne sistemske steroidne terapije u bolesnika s iznenadnim zamjedbenim gubitkom sluha.



## **HIPOTEZA**

Primjena terapije spašavanja, koja uključuje ITS i HBOT, nakon neuspješne terapije sistemskim steroidima u bolesnika s iznenadnim zamjedbenim gubitkom sluha, dovodi do poboljšanja sluha i boljih terapijskih ishoda u usporedbi s bolesnicima koji nisu dobili dodatnu terapiju nakon primjene sistemskih steroida.

## **OPĆI I SPECIFIČNI CILJEVI RADA**

Opći je cilj rada utvrditi utjecaj primjene ITS i HBOT kao terapije spašavanja na oporavak sluha.

Specifični su ciljevi rada procijeniti učinkovitost primjene terapije spašavanja s obzirom na:

- dob,
- vrijeme do početka terapije,
- prisutnost tinitusa (šuma u uhu) i
- ishode sluha.

## ISPITANICI I METODE

Studija je dizajnirana i provedena kao komparativna retrospektivna nerandomizirana kohortna studija, u kojoj je sudjelovalo 134 bolesnika s iznenadnim zamjedbenim gubitkom sluha koji su liječeni u Centru za sluh i ravnotežu Klinike za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice. Svi korišteni podatci prikupljeni su uz poštivanje propisa vezanih uz zaštitu osobnih podataka i uz pismenu suglasnost bolesnika. Istraživanje je odobrilo nadležno etičko povjerenstvo (EP 251-29-11-21-01-5) prema važećim kriterijima dobre kliničke prakse i Helsinki deklaracije.

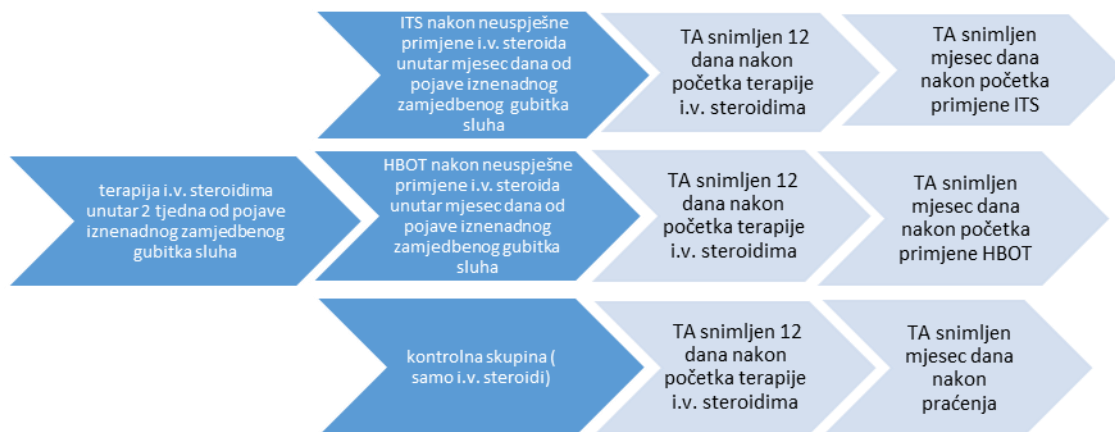
Svi uključeni bolesnici imali su iznenadni zamjedbeni gubitak sluha na tri susjedne frekvencije preko 30 dB, koji se pojavio unutar 72 sata. Svi su bolesnici primili intravenski steroidnu terapiju (metilprednizolon natrijev sukcinat, 240 mg tijekom 6 dana, uz smanjenje doze na 80 mg, a oralna terapija steroidima nastavljena je tijekom idućih 6 dana s daljnjim smanjenjem doze na 16 mg). Prosječno vrijeme od pojave simptoma zamjedbenog gubitka sluha do primjene steroidne terapije bilo je 9,8 dana, a svi bolesnici uključeni u studiju primili su steroidnu terapiju unutar 2 tjedna od početka simptoma (Slika 1). Bolesnici su liječeni prema odgovarajućim nacionalnim smjernicama koje se odnose na liječenje iznenadnog zamjedbenog gubitka sluha (12).

Ako nakon primjene prve linije liječenja TA nije pokazao značajno poboljšanje sluha, bolesnici su bili uključeni u studiju. Granična vrijednost korištena kao pokazatelj terapijskog neuspjeha iznosila je <10 dB kumulativnog poboljšanja na tri uzastopne frekvencije (prosjeak TA <10 dB). Kriteriji isključivanja bili su odbijanje potpisivanja informiranog pristanka, zamjedbeni gubitak sluha poznate etiologije (npr. Meniereova bolest) i kontraindikacije za liječenje steroidima, poput hipertenzije, glaukoma i dijabetesa. Osam bolesnika isključeno je iz studije zbog nemogućnosti potpunog praćenja (stopa odustajanja od 6 %).

Bolesnici su bili informirani o pojedinim terapijama spašavanja, uključujući ITS, HBOT i daljnje praćenje bez primjene dodatne terapije, o prednostima i nedostacima svake od njih te su nakon toga odlučili o vrsti terapije. 35 bolesnika primilo je HBOT (kisik pod tlakom od 2,5 atmosfere u trajanju od 60 minuta dnevno tijekom 4 tjedna, tijekom ukupno 20 sesija). 43 bolesnika primilo je 4 ITS injekcije tijekom 10 dana (ITS primijenjena je uz pomoć mikroskopa u ležećem položaju. Lokalna anestezija, 10 % lidokain sprej, primijenjena je kroz vanjski zvučni hodnik i membranu bubnjića kroz 5 minuta, nakon čega je iglom od 20G ubrizgano 0,5 mL deksametazona (5 mg/mL) kroz posteriorno-inferiorni dio membrane bubnjića). Preostalih 48

bolesnika nije primilo ikoju drugu liniju terapije i smatrani su kontrolnom skupinom. Pristranost odabira je otklonjena provjerom značajnih razlika između grupnih varijabli (dob, spol i stupanj gubitka sluha), bez značajnih razlika otkrivenih pomoću Kruskal-Wallisovog testa.

TA su snimljeni prije i nakon primjene terapije spašavanja (1 mjesec nakon početka liječenja) u ITS i HBOT skupinama te u istom razdoblju u kontrolnoj skupini. Mjerene varijable uključivale su dob, vrijeme do početka terapije, prethodni status tinitusa kao binarna kategorija (da/ne), smanjenje tinitusa nakon primjene terapije kao binarna kategorija (da/ne), te TA procjena ishoda sluha prije i nakon primjene druge linije terapije, s graničnim kriterijima od >30 dB kumulativnog poboljšanja sluha na svim frekvencijama što ukazuje na oporavak.



Slika 1. Protokol i vremenski okvir provedenih terapijskih intervencija

Statistička obrada podataka učinjena je uz pomoć programa MedCalc (Verzija 11.2.1 © 1993-2010. MedCalc Software bvba Software, Broekstraat 52, 9030 Mariakerke, Belgija) i SPSS (Ver. 22.0. Izdana 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Armonk, New York: IBM Corp.). Analiza normalnosti raspodjele podataka provjerena je testom Smirnov-Kolmogorov te su se shodno dobivenim rezultatima koristili parametrijski, odnosno neparametrijski testovi te odgovarajući prikaz kontinuiranih vrijednosti (aritmetičke sredine i standardne devijacije, odnosno medijan). Zbog velikog broja varijabli u tri skupine korišteni su testovi koji mogu kompenzirati nepovoljne omjere broja ispitanika i varijabli. Također, korištena je binarna logistička regresija s naznačenim ishodima sluha kao primarnim ishodima. Korištenjem

Spearmanova koeficijenta korelacije i Kruskal-Wallisovog neparametrijskog testa, potvrđeno je da su prediktorske varijable bile u korelaciji s varijablom ishoda. Vrijednosti  $p \leq 0,05$  smatrane su statistički značajnima. Korišteni su dvosmjerni testovi s 5 % značajnosti.

## REZULTATI

Prosječna dob liječenih bolesnika je  $59,4 \pm 14,6$  godina, bez značajne razlike između tri skupine bolesnika (HBOT, ITS i kontrolna skupina). Prosječno vrijeme proteklo prije početka primjene ITS terapije bilo je 11,1 dan, a prije početka primjene HBOT 7,5 dana, s odgodom ITS terapije zbog nedostupnosti liječenja i planiranja intervencije ( $p = 0,012$ , Kruskal-Wallisov test). Tinitus je bio prisutan prije primjene terapije spašavanja u 45 bolesnika (35,7 %), a smanjen je nakon primjene terapije spašavanja u 26 bolesnika (20,6 %).

Prosječni prag sluha izmjeren TA iznosio je 66,75 dB na glavnim govornim frekvencijama (500 Hz do 4000 Hz). U skupini liječenoj HBOT, prosječni prag sluha izmjeren TA prije primjene terapije iznosio je 65,55 dB na glavnim govornim frekvencijama (500 Hz do 4000 Hz). U skupini u kojoj je primijenjena ITS, prosječni prag sluha izmjeren TA iznosio je 57,6 dB na glavnim govornim frekvencijama (500 Hz do 4000 Hz).

Pragovi sluha izmjereni TA na frekvencijama od 250 Hz do 8000 Hz nisu pokazali statistički značajne razlike između skupina prije primjene terapije spašavanja (Tablica 1). Prosječna frekvencija specifičnog poboljšanja sluha nakon primjene terapije u HBOT grupi iznosila je 11,3 dB na 250 Hz, 10,9 dB na 500 Hz, 10,6 dB na 1000 Hz, 5,7 dB na 2000 Hz, 3 dB na 4000 Hz i 2,6 dB na 8000 Hz. Prosječna vrijednost poboljšanja praga sluha u HBOT grupi iznosila je 7,55 dB na glavnim govornim frekvencijama (500 Hz do 4000 Hz). Ukupno je u 15 od 35 bolesnika (42,9 %) potvrđeno značajno poboljšanje sluha ( $>30$  dB na svim frekvencijama).

Prosječna frekvencija specifičnog poboljšanja sluha nakon primjene terapije u ITS grupi iznosila je 13 dB na 250 Hz, 14,6 dB na 500 Hz, 18,4 dB na 1000 Hz, 14 dB na 2000 Hz, 11,6 dB na 4000 Hz i 9,8 dB na 8000 Hz. U ukupno 26 od 43 bolesnika (60,5 %) iz ove skupine utvrđeno je značajno poboljšanje sluha ( $>30$  dB na svim frekvencijama) (Tablica 1). Prosječna vrijednost poboljšanja praga sluha u ITS grupi iznosila je 14,65 dB na glavnim govornim frekvencijama.

Tablica 1. Deskriptivna analiza podataka za tri skupine (ITS, HBOT, kontrolna) bolesnika

| Bolesnici   | n=126           |             |                   |
|---|-----------------|-------------|-------------------|
| Prosječna dob $\pm$ SD (godine)   | 59,4 $\pm$ 14,6 |             |                   |
| Prosječno vrijeme proteklo prije primjene terapije spašavanja (dani)            |                 |             |                   |
| ITS   | 11,1            |             |                   |
| HBOT  | 7,5             |             |                   |
| Prisutnost tinitusa prije primjene terapije spašavanja                          |                 |             |                   |
| da  | 45 (35,7 %)     |             |                   |
| ne  | 81 (64,3 %)     |             |                   |
| Smanjenje tinitusa nakon terapije spašavanja                                    |                 |             |                   |
| da  | 26 (20,6 %)     |             |                   |
| ne  | 100 (79,4 %)    |             |                   |
| Prosječni TA prag čujnosti (dB) na svim frekvencijama prije terapije spašavanja | HBOT skupina    | ITS skupina | Kontrolna skupina |
| 250 Hz  | 55              | 57,6        | 53,8              |
| 500 Hz  | 63,1            | 58,4        | 66,4              |
| 1000 Hz   | 67,7            | 58          | 69,9              |
| 2000 Hz   | 62,7            | 54,6        | 64,8              |
| 4000 Hz   | 68,8            | 59,4        | 65,9              |
| 8000 Hz   | 70,7            | 65,4        | 77,6              |

| Prosječni TA prag čujnosti (dB) na govornim frekvencijama prije terapije spašavanja              | HBOT skupina                                    | ITS skupina                                    | Kontrolna skupina |
|--|---|--|-------------------|
| 500-4000 Hz  | 65,6  | 57,6   | 66,8              |
| Prosječni TA prag čujnosti (dB) na svim frekvencijama nakon terapije spašavanja                  | Prosječno poboljšanje sluha (dB) u HBOT skupini | Prosječno poboljšanje sluha (dB) u ITS skupini |                   |
| 250 Hz   | 11,3  | 13   |                   |
| 500 Hz   | 10,9  | 14,6   |                   |
| 1000 Hz  | 10,6  | 18,4   |                   |
| 2000 Hz  | 5,7   | 14   |                   |
| 4000 Hz  | 3   | 11,6   |                   |
| 8000 Hz  | 2,6   | 9,8  |                   |
| Prosječno poboljšanje TA praga čujnosti (dB) na svim frekvencijama nakon terapije spašavanja     |   | 7,4  | 13,6              |
| Prosječno poboljšanje TA praga čujnosti (dB) na govornim frekvencijama nakon terapije spašavanja |   | 7,55   | 14,7              |

Kao što je i očekivano, u kontrolnoj skupini nije utvrđeno poboljšanje sluha nakon jednog mjeseca praćenja.

Prilikom analize je li vrsta liječenja u korelaciji s oporavkom, zabilježeno je statistički značajno poboljšanje od prosječno 13,6 dB na svim frekvencijama u ITS skupini u usporedbi s kontrolnom skupinom. Osim toga, statistički značajna tendencija poboljšanja sluha za 7,4 dB na svim frekvencijama zabilježena je u HBOT skupini u usporedbi s kontrolnom skupina ( $p = 0,001$ , Kruskal-Wallisov test). Binarni regresijski model potvrdio je rezultate, pokazujući da obje vrste liječenja rezultiraju poboljšanim sluhom u usporedbi s kontrolnom skupinom ( $p =$

0,005, OR 22,18, 95 % interval pouzdanosti 3,67–431,18, za HBOT skupinu i  $p = 0,002$ , OR 30,28, 95 % interval pouzdanosti 4,91–596,17 za ITS skupinu).

Za svaki dodatni dB gubitka sluha na svim frekvencijama prije terapije spašavanja, zabilježen je 0,13 dB slabiji oporavak na tim istim frekvencijama u obje intervencijske skupine.

Nadalje, učinjena je analiza učinka primijenjene terapije na intenzitet tinitusa. ITS terapija značajno smanjuje intenzitet tinitusa u usporedbi s druge dvije terapijske opcije ( $p = 0,002$ , OR 3,5). Učinak je bio prisutan ako je došlo do poboljšanja na 1000 Hz, 4000 Hz i 8000 Hz. Poboljšanje (kumulativno poboljšanje sluha  $> 30$  dB na svim frekvencijama) bilo je u pozitivnoj korelaciji s dobi ( $p = 0,015$ , Spearmanov rho koeficijent 0,217) i u negativnoj korelaciji s prisutnošću tinitusa prije terapije ( $p = 0,005$ , Spearmanov rho koeficijent  $-0,251$ ).

Produljeno vrijeme prije primjene terapije, neovisno o vrsti terapije, značajno je povezano s prisutnošću tinitusa prije terapije ( $p = 0,003$ , Spearmanov rho koeficijent 0,290). Bolesnici s prisutnim tinitusom prije početka terapije imali su značajno poboljšanje sluha na niskim frekvencijama (250, 500 i 1000 Hz), ali ne i na visokim frekvencijama (2000, 4000 i 8000 Hz) ( $p = 0,01$ , Spearmanov rho koeficijent 0,226). Ako je tinitus bio prisutan prije primjene terapije spašavanja, nalazi TA pokazuju prosječno manje poboljšanje sluha za 4,67 dB na svim frekvencijama. Svi rezultati prikazani su u tablici 2.



Tablica 2. Analiza povezanosti između vrsta liječenja kao primarne prediktorske varijable, sekundarnih varijabli i poboljšanja sluha korištenjem modela binarne logističke regresije, Kruskal-Wallisova test i Spearmanova  $\rho$  koeficijenta korelacije

| Prediktorska varijabla   | Statistička značajnost, p,<br>OR, $\rho$ |
|--|--|
| Dob  | 0,015                                    |
|  | 0,217                                    |
| Prisutnost tinitusa prije početka terapije spašavanja                    | 0,005                                    |
|  | -0,251                                   |
| Smanjenje tinitusa nakon primjene terapije spašavanja,<br>povezano s ITS | 0,002                                    |
|  | OR 3,5                                   |
| Poboljšanje na TA za >30 dB na govornim frekvencijama                    | 0,005                                    |
|  | OR 22,18                                 |

## RASPRAVA

O mnogim se terapijskim opcijama za liječenje iznenadnog zamjedbenog gubitka sluha dosad raspravljalo u literaturi, ali visoke stope spontanog oporavka idiopatskog zamjedbenog gubitka sluha i različite smjernice za liječenje otežavaju usporedbu ishoda pojedinih metoda liječenja (7). Procjenjuje se da se 32–65 % neliječenih bolesnika spontano oporavi u prva dva tjedna od pojave iznenadnog zamjedbenog gubitka sluha (13, 14). Na brzinu i veličinu spontanog oporavka sluha utječu težina gubitka sluha, oblik krivulje audiograma koji odražava temeljni mehanizam ozljede unutarnjeg uha i način primjene lijeka (15).

Jedina usuglašena terapijska opcija u liječenju iznenadnog zamjedbenog gubitka sluha je sustavna primjena kortikosteroida, oralno ili intravenski (4). Kortikosteroidi svoje glavne terapijske učinke ostvaruju pomoću protuupalnih i imunosupresivnih mehanizama. Osim toga, otkriće glukokortikoidnih i mineralokortikoidnih receptore u spiralnom gangliju i striji vascularis predstavlja drugi mehanizam pomoću kojeg kortikosteroidi ostvaraju svoje učinke (16, 17); kortikosteroidi utječu na natrij, enzime sustava natrij-kalij crpke, te utječu na lokalnu mikrohomeostazu reguliranjem kohlearne tekućine i ravnoteže elektrolita (17).

Prema nekim istraživanjima nisu otkrivene statistički značajne promjene u govornim frekvencijama i pragovima čujnosti u bolesnika liječenih steroidima i placebo (18). Također, nije potvrđena veća učinkovitost steroida u poboljšanju sluha i smanjenju tinitusa u osoba s idiopatskim zamjedbenim gubitkom sluha u usporedbi s placebo (14, 19).

S druge strane, ITS kao alternativna terapijska opcija za iznenadni zamjedbeni gubitak sluha izbjegava štetne učinke primjene sistemskih steroida, postiže veću koncentraciju lijeka u unutarnjem uhu, jednostavna je za primjenu i ekonomski je isplativija (20). U istraživanjima provedenima na životinjama, uspoređivane su koncentracije hidrokortizona, metilprednizolona i deksametazona u kohlearnoj tekućini nakon intravenske i lokalne primjene. Nakon intratimpanalne primjene, povećale su se razine lijekova u endolimfi i perilimfi. Nadalje, farmakokinetički profil metilprednizolona je najpovoljniji, stoga je metilprednizolon poželjna terapijska opcija pri primjeni ITS (3).

Dvije odvojene studije potvrdile su da je, nakon neuspješnog intravenskog liječenja steroidima, više od polovice bolesnika u liječenoj skupini (47,4 %) pokazalo značajno poboljšanje sluha nakon primjene ITS (metilprednizolon), ali nitko od bolesnika u kontrolnoj skupini nije imao slično poboljšanje (7, 20). Slični su rezultati dobiveni i u ovom istraživanju. U drugim je istraživanjima zabilježeno djelomično poboljšanje nakon primjene ovakvog terapijskog

protokola u 38 %, odnosno 54 % bolesnika (18, 21). ITS je primijenjena u bolesnika kod kojih ili nije došlo do oporavka sluha nakon primjene sistemskih steroida ili su imali kontraindikacije za primjenu sistemskih steroida. Nijedno od ovih istraživanja nije imalo kontrolnu skupinu. Trajne perforacije bubnjića zabilježene su kao nuspojave nakon primjene velikih doza deksametazona (22). Takve nuspojave nisu zabilježene u ovom istraživanju.

U gubitku sluha s pragovima sluha nižim od 70 dB, ITS injekcija nije inferiorna sistemskim steroidima. Štoviše, puno je veći udio bolesnika kod kojih se sluh poboljšao za najmanje 30 dB (18, 21, 22). Osim toga, ITS injekcije primijenjene nakon 10-dnevne primjene sistemskih steroida ili u kombinaciji sa sistemskim steroidima, rezultiraju višim stopama oporavka i poboljšanja sluha nego sistemski steroidi ili ITS injekcije kao monoterapija (21, 22). Navedeno potvrđuje hipotezu da različiti mehanizmi primjene ITS i HBOT mogu imati sinergistički učinak ako bolesnici dobiju terapiju spašavanja nakon primjene sistemskih steroida (23).

Prema rezultatima sustavnog pregleda i meta-analize koje su proveli Devantier i sur. (3), ITS je sigurna i potencijalno korisna terapija koja povećava broj bolesnika kod kojih se sluh uspješno oporavi (3). Međutim, nepoznato je koje će podskupine bolesnika imati najviše koristi od ove terapije. Rezultati našeg istraživanja pokazuju da bolesnici s tinitusom mogu imati koristi od primjene ITS kao terapije spašavanja u usporedbi s druge dvije mogućnosti liječenja, ali je potrebno provesti dodatna istraživanja kako bi se procijenio učinak primjene ITS kao primarne terapije.

HBOT smanjuje kohlearnu hipoksiju te je korištena za povećanje stope i kvalitete oporavka u bolesnika s iznenadnim zamjedbenim gubitkom sluha (24). Objavljeno je više studija o korisnim učincima HBOT nakon prethodnog liječenja steroidima, pokazujući statistički značajna poboljšanja sluha na svim frekvencijama. Učinkovitost HBOT je u rasponu od 11 do 80 % kada se kombinira s terapijom visokim dozama steroida, s najboljim rezultatima u bolesnika sa srednjim ili teškim oštećenjem sluha (>41 dB) koji započeli liječenje unutar 14 dana od početka simptoma (11, 25). Kada se liječenje steroidima primjenjuje u kombinaciji s HBOT, dolazi do značajnog poboljšanja ishoda sluha u usporedbi s primjenom samo steroida kod bolesnika s početnom razinom sluha od 80 dB ili višom (21, 25).

Nasuprot tome, druga studija koja je uspoređivala ishode sluha nakon primjene steroida oralno i steroida oralno u kombinaciji s HBOT nije pokazala značajne razlike u stopama oporavka sluha (22).

Samo je mali broj studija uspoređivao ishode kombinirane oralne primjene steroida i ITS s ishodima oralne primjene steroida, ITS i HBOT. Rezultati navedenih studija pokazali su da nema dodatne koristi od liječenja HBOT. U istoj je studiji, međutim, liječenje HBOT koreliralo s oporavkom sluha na niskim frekvencijama i poboljšanim rezultatima u prepoznavanju riječi, što je potvrđeno i u nekoliko drugih studija (21, 22, 25).

Prema nekim istraživanjima, ne postoje značajne razlike u poboljšanju sluha između terapije spašavanja primjenom ITS i HBOT (22). Međutim, pri razmatranju ovih rezultata potrebno je uzeti u obzir mogućnost da bi spontani oporavak mogao utjecati na ishode liječenja. Liječnici se mogu odlučiti za pojedine terapije spašavanja ovisno o prethodnom iskustvu i dostupnosti terapije. Naši su rezultati pokazali značajno poboljšanje sluha, u 42,9 %, odnosno 60,5 % bolesnika, nakon primjene obje vrste terapije spašavanja, HBOT i ITS. Značajno poboljšanje sluha od prosječno 13,6 dB na svim frekvencijama daje prednost ITS terapiji spašavanja, u usporedbi s HBOT terapijom spašavanja, u kojoj dolazi do prosječnog poboljšanja sluha za 7,4 dB. Također, dokazali smo negativan učinak povećanog deficita praga sluha prije započinjanja terapije, podupirući prethodno objavljene podatke koji pokazuju da će se bolesnici s većim stupnjem gubitka sluha vjerojatno teže oporaviti (26, 27).

Smatra se da težina i obrazac gubitka sluha u vrijeme početka terapije imaju prognostički značaj. Gubitak sluha na niskim ili srednjim frekvencijama povezan je s većim stopama oporavka, dok su ravne ili spuštene krivulje audiograma loši prognostički pokazatelji (26, 27). Viša je dob povezana s nižim stopama oporavka sluha i manjim povećanjem praga sluha, dok naši rezultati pokazuju suprotno (26).

U našoj studiji, bolesnici koji su imali tinitus prije pojave iznenadnog zamjedbenog gubitka sluha, imali su veću vjerojatnost da će odgađati posjet liječniku. Smatramo da je to zbog njihove pretpostavke da će tinitus nestati sam od sebe ili da su već navikli na prisutnost tinitusa. Također, bolesnici koji su imali tinitus na početku terapije, imali su lošiji rezultat oporavka za prosječno 4,67 dB, što vjerojatno ukazuje na značajno oštećenje pužnice koje nepovoljno utječe na potencijal oporavka. Osim toga, prisutan tinitus prije početka terapije spašavanja bio je u korelaciji sa značajnim poboljšanjem sluha na niskim frekvencijama.

Nekoliko je ograničenja ove studije. Osim malog broja ispitanika, nije bilo prave randomizacije. Pokušali smo kontrolirati pristranost usklađivanjem bolesnika i određenim vremenom koje je proteklo prije snimanja tonskog audiograma, ali utjecaj mogućeg placeba ili spontani oporavak ne može se u potpunosti isključiti. Kako bi se uklonila pristranost uzorkovanja i razumio učinak

terapije spašavanja, potrebno je provesti prospektivna randomizirana istraživanja koja imaju kontrolnu skupinu. Također, podatci o rezultatima testova prepoznavanja riječi nisu uključeni u studiju, jer testiranje prepoznavanja riječi nije dio početne obrade iznenadnog zamjedbenog gubitka sluha. U bolesnika s iznenadnim zamjedbenim gubitkom sluha uobičajeno izvodimo pretrage magnetske rezonancije za procjenu retrokohlearne lezije. Među bolesnicima u ovoj studiji nisu nađeni vestibularni švanomi. Zbog značajnih razlika u nacionalnim smjericama koje utječu na prikupljanje podataka, postoje određena odstupanja od dijagnostičkih kriterija Američke akademije za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata. Unatoč ovim ograničenjima, rezultati ove studije pokazuju izravnu usporedbu ishoda nakon primjene terapije spašavanja (ITS i HBOT) u bolesnika s iznenadnim zamjedbenim gubitkom sluha.

## **ZAKLJUČAK**

Rezultati našeg istraživanja daju prednost HBOT i ITS terapiji spašavanja u usporedbi sa samo praćenjem bolesnika nakon neuspješnog liječenja steroidima u iznenadnom zamjedbenom gubitku sluha. ITS ima dodatni povoljan učinak na smanjenje tinitusa i dovodi do boljih ishoda oporavka sluha nakon primjene terapije spašavanja.

## **ZAHVALE**

Mojim mentorima, dr. sc. Andru Košecu i prim. dr. sc. Siniši Stevanoviću – hvala na svim savjetima, podršci i prilikama koje ste mi pružili tijekom našeg zajedničkog rada. Hvala vam što ste me uveli u svijet znanosti.

Mojoj obitelji, roditeljima Mirku i Marijani te bratu Mislavu – hvala vam što ste uvijek vjerovali u mene i bili mi podrška u svemu.

Mojim prijateljima i kolegama – hvala vam što ste ovih šest godina učinili lakšim i ljepšim.

## POPIS LITERATURE

1. Schreiber BE, Agrup C, Haskard DO, Luxon LM. Sudden sensorineural hearing loss. *Lancet*. 2010;375(9721):1203-1211. doi:10.1016/S0140-6736(09)62071-7
2. Frosolini A, Franz L, Dalloiso A, Lovato A, de Filippis C, Marioni G. Digging into the Role of Inflammatory Biomarkers in Sudden Sensorineural Hearing Loss Diagnosis and Prognosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(7):963. doi:10.3390/medicina58070963
3. Devantier L, Callesen HE, Jensen LR, Mirian C, Ovesen T. Intratympanic corticosteroid as salvage therapy in treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. 2022;8(2):e08955. doi:10.1016/j.heliyon.2022.e08955
4. Wilson WR, Byl FM, Laird N. The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. A double-blind clinical study. *Arch Otolaryngol*. 1980 Dec;106(12):772-6. doi: 10.1001/archotol.1980.00790360050013. PMID: 7002129.
5. Ajduk J, Košec A, Kelava I, Ries M, Gregurić T, Kalogjera L. Recovery From Sudden Sensorineural Hearing Loss May Be Linked to Chronic Stress Levels and Steroid Treatment Resistance. *Am J Audiol*. 2019;28(2):315-321. doi:10.1044/2019\_AJA-18-0127
6. Chandrasekhar SS, Rubinstein RY, Kwartler JA, Gatz M, Connelly PE, Huang E, Baredes S. Dexamethasone pharmacokinetics in the inner ear: comparison of route of administration and use of facilitating agents. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000 Apr;122(4):521-8. doi: 10.1067/mhn.2000.102578. PMID: 10740171.
7. Xenellis J, Papadimitriou N, Nikolopoulos T, Maragoudakis P, Segas J, Tzagaroulakis A, Ferekidis E. Intratympanic steroid treatment in idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a control study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 Jun;134(6):940-5. doi: 10.1016/j.otohns.2005.03.081. PMID: 16730534.
8. Osafo NK, Friedland DR, Harris MS, Adams J, Davis C, Osinski K, Tong L, Luo J. Standardization of Outcome Measures for Intratympanic Steroid Treatment for Idiopathic



- Sudden Sensorineural Hearing Loss. *Otol Neurotol*. 2022 Dec 1;43(10):1137-1143. doi: 10.1097/MAO.0000000000003709. Epub 2022 Oct 3. PMID: 36190905.
9. Lamm K, Lamm H, Arnold W. Effect of hyperbaric oxygen therapy in comparison to conventional or placebo therapy or no treatment in idiopathic sudden hearing loss, acoustic trauma, noise-induced hearing loss and tinnitus. A literature survey. *Adv Otorhinolaryngol*. 1998;54:86-99. doi:10.1159/000059055
  10. Rhee TM, Hwang D, Lee JS, Park J, Lee JM. Addition of Hyperbaric Oxygen Therapy vs Medical Therapy Alone for Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;144(12):1153-1161. doi:10.1001/jamaoto.2018.2133
  11. Eryigit B, Ziylan F, Yaz F, Thomeer HGXM. The effectiveness of hyperbaric oxygen in patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018;275(12):2893-2904. doi:10.1007/s00405-018-5162-6
  12. Ries M, Kelava I, Košec A. Smjernice za iznenadnu zamjedbenu naglušnost. *Medica Jadertina*. 2020;50(3):237-241.
  13. Yang CH, Wu RW, Hwang CF. Comparison of intratympanic steroid injection, hyperbaric oxygen and combination therapy in refractory sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol*. 2013;34(8):1411-1416. doi:10.1097/MAO.0b013e3182a1eb83
  14. Kang WS, Yang CJ, Shim M, et al. Prognostic Factors for Recovery from Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Retrospective Study. *J Audiol Otol*. 2017;21(1):9-15. doi:10.7874/jao.2017.21.1.9
  15. McCall AA, Swan EEL, Borenstein JT, Sewell WF, Kujawa SG, McKenna MJ. Drug delivery for treatment of inner ear disease: current state of knowledge. *Ear Hear*. 2010;31(2):156-165. doi:10.1097/AUD.0b013e3181c351f2
  16. Pitovski DZ, Drescher MJ, Kerr TP, Drescher DG. Aldosterone mediates an increase in [3H]ouabain binding at Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> -ATPase sites in the mammalian inner ear. *Brain Research*. 1993;601(1):273-278. doi:10.1016/0006-8993(93)91720-D

17. Gross ND, Kempton JB, Trune DR. Spironolactone blocks glucocorticoid-mediated hearing preservation in autoimmune mice. *Laryngoscope*. 2002;112(2):298-303. doi:10.1097/00005537-200202000-00018
18. Sung HK, Kang JC, Shin KH, An YS. Comparison of the Effects of Intratympanic Steroid Injection at Different Intervals in Sudden Sensorineural Hearing Loss. *J Audiol Otol*. 2020 Jan;24(1):24-28. doi: 10.7874/jao.2019.00318. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31671931; PMCID: PMC6949484.
19. Wei BP, Stathopoulos D, O'Leary S. Steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 2;2013(7):CD003998. doi: 10.1002/14651858.CD003998.pub3. PMID: 23818120; PMCID: PMC7390468.
20. Mirsalehi M, Ghajarzadeh M, Farhadi M, Akbarnejad Z, Ahmadi S, Salem MM. Intratympanic corticosteroid injection as a first-line treatment of the patients with idiopathic sudden sensorineural hearing loss compared to systemic steroid: A systematic review and meta-analysis. *Am J Otolaryngol*. 2022;43(5):103505. doi:10.1016/j.amjoto.2022.103505
21. Cho I, Lee HM, Choi SW, et al. Comparison of Two Different Treatment Protocols Using Systemic and Intratympanic Steroids with and without Hyperbaric Oxygen Therapy in Patients with Severe to Profound Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Randomized Controlled Trial. *Audiol Neurootol*. 2018;23(4):199-207. doi:10.1159/000493558
22. Kuo TC, Chao WC, Yang CH, Tsai MS, Tsai YT, Lee YC. Intratympanic steroid injection versus hyperbaric oxygen therapy in refractory sudden sensorineural hearing loss: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022;279(1):83-90. doi:10.1007/s00405-021-06616-9
23. Gülüstan F, Yazıcı ZM, Alakhras WME, et al. Intratympanic steroid injection and hyperbaric oxygen therapy for the treatment of refractory sudden hearing loss. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016;84(1):28-33. doi:10.1016/j.bjorl.2016.10.013
24. Fujimura T, Suzuki H, Shiomori T, Udaka T, Mori T. Hyperbaric oxygen and steroid therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007;264(8):861-866. doi:10.1007/s00405-007-0272-6

25. Yücel A, Özbuğday Y. Comparison of Steroid Treatment with and without Hyperbaric Oxygen Therapy for Idiopathic Sudden Sensorineural Hearing Loss. *J Audiol Otol.* 2020;24(3):127-132. doi:10.7874/jao.2019.00486
26. Chandrasekhar SS, Tsai Do BS, Schwartz SR, et al. Clinical Practice Guideline: Sudden Hearing Loss (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;161(1\_suppl):S1-S45. doi:10.1177/0194599819859885
27. Prince ADP, Stucken EZ. Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Diagnostic and Therapeutic Emergency. *J Am Board Fam Med.* 2021;34(1):216-223. doi:10.3122/jabfm.2021.01.200199

## ŽIVOTOPIS

Mirta Peček rođena je 14.3.1999. u Našicama. Od 2005. do 2013. pohađala je Osnovnu školu Antuna Gustava Matoša u Čačincima te je proglašena najboljom učenicom generacije. Opću gimnaziju u Orahovici završila je 2017. godine te je iste godine upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Od 2016. do 2018. godine bila je članica Upravnog odbora i glavna urednica portala Udruge srednjoškolaca Hrvatske. Od prve godine studija piše članke za studentski časopis *Medicinar*, u kojem je od 2019. bila urednica rubrike Studentski život, a od 2021. glavna urednica. Dobitnica je Rektorove nagrade za javnozdravstveni projekt *I nastavnici/e promiču zdravlje*, Rektorove nagrade za studentski časopis *Medicinar*, Rektorove nagrade za projekt *Kuham za svoje srce* i Posebne Dekanove nagrade za projekt *Budi mRAK*. Od 2021. godine bila je članica vodstva Studentske sekcije za kardiologiju i Povjerenstva za nastavne tekstove Medicinskog fakulteta u Zagrebu. U akademskoj godini 2021./2022. bila je vršnjački edukator u projektima *THE Talk* i *Budi mRAK*. Bila je članica Znanstveno-programskog odbora i urednica Knjige sažetaka na CROSS17. Završila je STEPP Trauma edukaciju i edukaciju *Ženske sobe - Seksualno nasilje i nasilje u obitelji: Prepoznavanje i specifičnosti rada s osobama koje su preživjele nasilje*. U kolovozu 2022. godine sudjelovala je na profesionalnoj razmjeni na odjelu opće interne u Portu, u trajanju od četiri tjedna. Sudjelovala je na 3 Erasmus+ razmjene. Autorica je i koautorica dosad objavljenih 7 znanstvenih radova, od kojih su 3 indeksirana u CC bazi podataka, i 28 kongresnih priopćenja. Koristi se engleskim i njemačkim jezikom.