

Ménière Hastalığında İntratimpanik Uygulamalar

INTRATYMPANIC TREATMENTS FOR MÉNIÈRE'S DISEASE

Dr. Adin SELÇUK,^a Dr. Harun SOYALIÇ,^b Dr. Hüseyin DERE,^a Dr. Cafer ÖZDEM^b

^a4. KBB Kliniği, ^b2. KBB Kliniği, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

Özet

Ménière Hastalığı, episodik vertigo, tinnitus, fluktuant işitme kaybı ve kulakta dolgunluk hissi ile karakterize bir hastalıktır. Medikal tedaviden fayda görmeyen unilateral Ménière hastalarında; cerrahinin yol açabileceği morbiditeler ve koklear hasar nedeniyle; intratimpanik tedavi yaklaşımları son yıllarda oldukça popülerite kazanmıştır. Kolay uygulanabilir ve minimal invaziv olması bu tedavi seçeneğini avantajlı kılarken, işitme önemli oranda korunarak vestibüler fonksiyonların tama yakın destruksiyonu sağlar. Ancak intratimpanik uygulamaların uygulama şekli ve dozu konusunda henüz bir fikir birliği mevcut değildir.

Bu yazımızda Ménière hastalarında bugüne kadar uygulanan intratimpanik tedavi modalitelerini derleyerek seçilecek en uygun tedavi yaklaşımını belirlemeye çalıştık.

Anahtar Kelimeler: Ménière hastalığı, intratimpanik tedavi

Türkiye Klinikleri J E N T 2004, 4:125-130

Abstract

Ménière's Disease is a vestibular disorder characterized by episodic vertigo, tinnitus, fluctuant hearing loss and aural fullness. Because of possible morbidity and cochlear risk of the surgery; intratympanic treatment modalities in patients with Ménière's Disease those unresponsive to medical therapy has become very popular in recent years. Intratympanic treatment of the disease provides progressive vertigo relief with a low possibility of cochlear damage. It is a quick, easy, safe, well-tolerated and a cost-effective technique. But treatment modalities of the disease vary from author to author and it has not been standardized yet.

In this study; we reviewed the intratympanic modalities of the unilateral Ménière's Disease that has been applied up to day and aimed to define most appropriate approach.

Key Words: Ménière's disease, intratympanic treatment

Ménière sendromu klinik olarak rekürren spontan epizodik vertigo, tinnitus, fluktuant işitme kaybı ve kulakta dolgunluk hissi ile karakterizedir.¹ Ménière sendromunun idiopatik ve en sık görülen şekline Ménière Hastalığı adı verilmektedir. Ménière Hastalığının tüm dünyada görülme insidansı 100.000'de 12'dir.² Ménière Hastalığında esas fizyopatoloji endolenfatik hidropsdur.

Hastaların %70'inde semptomlar diüretikler, tuzsuz diyet ve kafein kısıtlaması ile düzelmektedir.

Kalan %30 hasta grubunda vertigonun tedavisinde vazodilatörler, vestibüler supresanlar, minör tranklizanlar, kalsiyum antagonistleri, betahistin, antidepresanlar, histamin nadiren de sistemik steroidler kullanılmaktadır. Medikal tedaviye dirençli hastalar konvansiyonel cerrahi, intratim-panik vestibüler ablasyon teknikleri ve vestibüler rehabilitasyon tekniklerine ihtiyaç duymaktadırlar.³

Cerrahi tedavide işitmenin korunduğu endolenfatik kese ameliyatları, vestibüler nörektomi, işitmenin tahrip edildiği transmastoid labirentektomi, transkanal labirentektomi, kokleasakkülotomi seçenekleri yer alır.

Farklı cerrahi seçenekler ile vestibüler semptomların kontrol oranları %70-97 arasında bildirilmiştir.⁴⁻⁸ Ancak bu tür ameliyatlarda %10-40

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Adin SELÇUK
50. Sok. 1/10
06500 Bahçelievler ANKARA
sadin27@yahoo.com

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

oranında işitmede kötüleşme, ani işitme kaybı, fasial sinir hasarı, BOS kaçağı, baş ağrıları, epidural kanama, konvülziyon ve temporal lop zedelenmesi gibi morbiditeler görülmektedir.^{9,10}

Son yıllarda medikal tedaviden fayda görme-
yen Ménière hastalarına intratimpanik
aminoglikozid veya steroid uygulamaları önem
kazanmıştır. Kolay uygulanabilir ve minimal
invaziv olması, vestibüler fonksiyonların tama
yakın destrüksiyonu, işitmenin önemli oranda ko-
runması, transtimpanik uygulamaları diğer
konvansiyonel cerrahi seçenekler yanında avantajlı
kılmaktadır.

Tek taraflı Ménière hastalığında intratimpanik
aminoglikozid uygulaması ilk defa 1956 yılında
Schuknecht tarafından streptomisin kullanılarak
yapılmıştır. Son yıllarda gentamisin kokleotok-
sisitesinin daha düşük olması ve vestibülotok-
sisitesinin daha fazla olması nedeni ile streptomisi-
nin yerini almıştır.¹¹

Gentamisin vestibüldeki az da olsa kokleadaki
titrek tüylü hücreler ile salgı ve absorpsiyon görevi
yapan dark hücreleri üzerinde toksik etkiye sahip-
tir. Endolenf salgılayan dark hücrelerinin tahribi,
salgı azalmasına neden olmaktadır. Aminog-
likozidlerin diğer etki mekanizmaları; kalsiyum
kanal blokajı, serbest oksijen radikalleri oluşumu,
DNA, RNA; enzimler, proteinler, lipidler ve
metabolik ara ürünler üzerine etki ederek protein
sentezi inhibisyonudur.^{10,11}

İnatimpanik steroid uygulaması ilk defa Itoh
ve Sakata tarafından 1991'de 61 Ménière'li hasta
grubuna denenmiştir. İnatimpanik olarak uygula-
nan steroid endolenfte uygun konsantrasyona ula-
şarak vestibüler nükleusta glukokortikoid
reseptörleri ile reaksiyona girer. Sonuçta
antienflamatuar ve immünsupresif etki oluşur.
Ayrıca verilen intratimpanik steroid kalsiyum-
potasyum pompalarını da regüle etmektedir.¹⁰
İnatimpanik steroid uygulamasında en sık kulla-
nılan ajanlar metilprednizolon, dekzametazon ve
betametazondur.¹²

İnatimpanik olarak verilen ilacın iç kulağa
geçışı daha çok yuvarlak pencere membranı yolu

ile olmaktadır. Bununla birlikte anüler ligaman,
kan ve lenf damarları, ve otik kapsüldeki küçük
kan gölcükleri geçişte az da olsa rol oynamakta-
dır.

İnatimpanik Uygulamalarda Hasta Seçimi

İnatimpanik uygulamalar, cerrahi prosedürle-
rin getirdiği riskleri minimize ederken, vestibüler
fonksiyonların kısmi ya da tam destrüksiyonunu
sağlamaları nedeniyle medikal tedaviden fayda
görmeyen hastalarda üstün bir tedavi seçeneğidir.
Sensörinöral işitme kaybı 50-75 dB ve konuşmayı
ayırtma oranları %20-50'den daha iyi değerlere
sahip hastalar intratimpanik uygulamalarla tedavi
edilmeli, bu değerlerin altındaki hastalara cerrahi
yöntemler uygulanmalıdır.¹¹

Bilateral Ménière hastalarında intramüsküler
aminoglikozid ile semptomlar bilateral kontrol altı-
na alınabilmekle birlikte; tedavi süresinin uzunluğu
(2-4 hafta), işitmenin bilateral kötüleşmesi, ataxi ve
böbrek fonksiyonlarının bozulması gibi istenmeyen
yan etkiler oluşabilmektedir. Bu grup hastalarda
semptomların daha fazla olduğu kulağa
inatimpanik aminoglikozid uygulaması ile tatmin
edici sonuçlar alınmaktadır.^{11,13}

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan, yakın za-
manda aminoglikozid tedavisi alan, aminoglikozid
hipersensitivitesi olan ve ileri yaş hastalarda daha
toksik etkilere yol açacağından intratimpanik
gentamisin uygulaması kontrendikedir.^{12,13}

İnatimpanik Gentamisin Uygulaması

İnatimpanik gentamisin (İTG) uygulamasında
başta belirli bir pozisyon verilmelidir. Hasta
supin pozisyonunda uzanır. Baş 20 derece
extansiyona ve 45 derece lateral rotasyona getirilir.
Bu pozisyon ilaç uygulandıktan sonra 15-45 dakika
devam etmelidir.^{11,14,15}

İnatimpanik olarak uygulanacak gentamisin
solüsyonu ampul formunda olmalıdır. Ülkemizde
bu formda gentamisin solüsyonu çeşitli ilaç firma-
larınca gentamisin sülfat şeklinde imal edilmekte-
dir. Garamycin ampul (20-40-80 mg, Eczacıbaşı),
Gensif ampul (20-40-80 mg, Sifar), Genta ampul

(20-40-80-120-160 mg, İE Ulagay), Gentamisin ampul (20-40-80 mg, Deva), Gentreks ampul (40-80-120-160 mg, Bilim) ticari adlarıyla piyasaya sürülmüştür.

İTG Tedavi Protokolleri

İTG tedavisinde iki farklı tedavi protokolü bulunmaktadır. Titrasyon protokolü ve önceden belirlenen sabit doz protokolüdür. Her iki protokolde de farklı aralıklarla tedavi tekrarlanabilmektedir. Titrasyon protokolünde tedavi dozu hastaya devamlı infüzyon şeklinde verilir. Hastanın semptomlarını ortadan kaldıracak en küçük dozu vermek ve minimal ototoksisiteye neden olmak bu protokolde amaçlanır. Hastada dengesizlik, ataksi, nistagmus gibi iç kulak disfonksiyonları ortaya çıktığında infüzyon sonlandırılır.^{8,12,16} Sabit doz protokolünde daha önceden belirlenmiş doz semptomların geçmesi ile ilintisiz olarak hastaya verilir ve daha sonra vertigoda iyileşme ve diğer semptomlar değerlendirilir.^{12,16-19} Titrasyon metoduyla en iyi vertigo kontrolünü Thomsen ve arkadaşları sağlamışlardır. İTG, 0.24-90 mg ve 1-100 gün arasında değişen doz ve sürede; hastanın semptomlarının belirmesine göre mikrokater ile uygulanmış, hastaların %22.2'sinde işitme kötüleşirken, %81'inde vertigoda düzelme elde edilmiştir.¹⁶

İTG Uygulama Yolları

Gentamisin solusyonunun orta kulağa uygulanmasında farklı yöntemler tercih edilmektedir. Uygulama sıklığına ve doktor ve hastanın tercihinine göre timpanik membrana enjeksiyon, ventilasyon tüpü veya mikrokater/mikrowick tatbiki ile solusyonun uygulanması kullanılan yöntemlerdir. Transtimpanik kateter ve ventilasyon tüpleri solusyonun günlük uygulama gerektiren durumlarında doktor ve hasta açısından daha elverişli olmaktadır. Transtimpanik kateter ve ventilasyon tüplerinin dezavantajları kalıcı timpan membran perforasyonuna yol açabilmeleridir. Transtimpanik enjeksiyon ise hızlı uygulanan, kolay ve maliyeti düşük olan bir yöntemdir. Haftalık uygulamalarda daha çok tercih edilmektedir. Enjeksiyon metodunda lokal anesteziyi takiben timpan zarın posteroinferior kadrana ve umbonun hemen önüne miringotomiler yapılır. İnsizyonlar yapıldıktan

sonra solusyon, 25-27 gauge'luk spinal enjektör ile timpan zarın posteroinferior kadrandaki insizyondan orta kulağa verilmektedir. Verilen solusyon anteriordaki miringotomi hizasına gelinceye kadar hastadan yutkunması istenerek ve anteriordaki miringotomi yerinden hava kabarcıklarının çıkışı gözlenerek ilacın orta kulağa uygun şekilde enjekte edildiğinden emin olunmalıdır.^{8,11,14-15} Ventilasyon tüpü ile de gentamisin orta kulağa uygulanabilmektedir. Posteroinferior ve anteroinferior kadrana olmak üzere 2 adet ventilasyon tüpü yerleştirilir. Posteroinferior kadrana yerleştirilen ventilasyon tüpü yuvarlak pencere karşısına yönlendirilir. Bu tüpten gentamisin verilir. Diğer tüp ise verilen gentamisinin orta kulağa kolay geçmesine olanak sağlar.^{8,14} Kaplan ve arkadaşları ise posteroinferior kadrana uyguladıkları 1 adet ventilasyon tüpü ile orta kulağa solusyonu tatbik etmişlerdir.¹⁵ Bu yöntemle ilaç verildikten sonra tragusa birkaç kez bastırılarak pompa etkisi yaratılmalı ve ilacın orta kulağa geçmesi kolaylaştırılmalıdır. İntratimpanik gentamisinin orta kulağa sürekli olarak verilmesini sağlayan yöntemler ise microwick ve mikrokater uygulamalarıdır.^{11,19} Mikrokater yöntemi ile İTG uygulamasında 0,3 mm 28 gauge'luk mikrokater endaural ya da postaural yöntemlerden biriyle timpanomeatal flep kaldırılarak anulus altından yuvarlak pencere önüne yerleştirilir ve vikril sütür ile tespit edilir. İnsülin pompası yardımı ile verilmek istenen dozda infüzyon şeklinde gentamisin solusyonu intratimpanik olarak uygulanır. Daha invazif bir yöntem olmasının getirdiği dezavantajlar yanında, istenen dozda ilacın orta kulağa verilmesi önemli bir üstünlüğüdür.¹²

Uygulamada gentamisin solusyonunun yuvarlak pencereye lokalize olmasını sağlamak, koklear hasarı ve nazofarenkse geçişi önlemek için fibrin glue, gelfoam gibi aparatlar kullanılabilmektedir.¹⁷

İTG Uygulama Pozolojisi

İTG uygulamasında optimal doz araştırmacılar tarafından kesin olarak belirlenmemiştir. Uygulama sıklığı konusunda da belirli bir standart mevcut değildir. Literatürde intratimpanik gentamisinin 10-40 mg/ml konsantrasyonunda, 2-14 doz ve total

Tablo 1. Enjeksiyon yolu ile intratimpanik gentamisin uygulamaları

Çalışma	İlaç dozu	Tedavi süresi	Vİ*	İK**
Leone	16 mg/hafta(hf)	2-3 hf	% 100	%20
Quaranta	40 mg/hf	2 hf	% 100	%27
Quaranta	2x10mg/gün	1 gün	%93	%7
Kaasinen	9-15 mg/gün	1-4 gün	%92	%39
Moffatt	15 mg/hf	1-4 hf	%80	%10
Silverstein	8 mg	Tek doz	% 78	%10
Silverstein	8 mg	5 gün arayla 2	%71	%20
AbouHalawa	30 mg/hf	1-5 hf (3-4hf)	%81	%15
AbouHalawa	40 mg/hf	1-5 hf (1-2hf)	%62	%12
Becvarovski	80 mg/2ml	1 kez	?	?
Minor	8-16 mg/hf	1-6 hf	?	?
Atlas&Parnes	13-26mg/hf	1-8 hf	?	?
Murofushi	1-5x15-30mg/gün	?	?	?
Harner	1-4x30/ay	?	?	?

* Vİ: vertigoda iyileşme

**İK:ışitmede kötüleşme

6-2400 mg arasında uygulandığı çalışmalar mevcuttur, uygulama günlük veya haftalık aralarla tekrarlanabilmektedir.^{4,12-16,18-20}

İTG uygulamasıyla ilgili yapılan çalışmalarda; farklı tedavi modaliteleri, farklı dozlarda ve farklı yöntemlerle uygulanmış, vertigoda iyileşme ve işitmede kötüleşme sonuçları değişik oranlarda elde edilmiştir. Mc Feely ve arkadaşlarının 25 Ménière sendromlu hastayla yaptıkları çalışmada; 26.7 mg gentamisin, ventilasyon tüpü yolu ile, günde 3 kez, 4-5 gün orta kulağa uygulanmış, %20 işitmede kötüleşme ve %100 vertigo kontrolü sağlamışlardır.⁴ Yine Quaranta ve arkadaşları 40 mg gentamisini haftada bir kez olmak üzere 2 hafta enjeksiyon yolu ile orta kulağa uygulamışlar, onlar da % 100 vertiginöz semptomlarda düzelme elde etmişlerdir.¹⁸ Ülkemizden Sennaroğlu ve arkadaşlarının 16 Ménière sendromlu hastayla yaptıkları çalışmada, İTG ventilasyon tüpü yolu ile günde 3 kez 7 gün, 20 mg dozdan uygulanmış, %73 vertigoda düzelme ve %35 işitmede kötüleşme elde etmişlerdir.¹⁹ Abou Halawa ve arkadaşları, 30 mg ve 40 mg dozlarında gentamisinle karşılaştırmalı çalışma yapmışlar, ilkinde %81 vertigo kontrolü ve %15 işitme kaybı elde ederlerken, ikincisinde %62 vertigoda iyileşme ve %12 işitmede kötüleşme saptamışlardır.¹⁴ Becvarovski ve arkadaşları orta

kulaktan gentamisin absorpsiyonunu değerlendirmek amacı ile labirentektomi yapılacak hastalara enjeksiyon yöntemi ile ve fasiyal reses yaklaşımı ile gentamisin solusyonu uygulamışlar, labirentteki ilaç konsantrasyonunu ölçmüşlerdir. Buna göre yuvarlak pencerenin son derece geçirgen olduğu ve ilacın hızla labirentte istenen değere ulaştığını gözlemlemişlerdir.¹³ Silverstein ve arkadaşları, aynı dozda İTG'yi farklı tedavi süreleriyle uygulamışlar, tek doz uygulama ile en yüksek vertigo kontrolünü sağlamışlardır.⁸ İTG uygulamalarının uygulama şekli, verilen ilaç dozu ve tedavi süresine göre sonuçları Tablo 1'de görülmektedir. Uygulamalarda belirtilen dozlar tek bir seferde verilen ilaç miktarını göstermektedir, ilacın verilmesi durumunda tedavi süresi belirtilmiştir. Çalışmalarda vertigo kontrolü subjektif kriterlere göre veya bitermal kalorik testle değerlendirilirken, işitme kontrolü odyolojik test ile değerlendirilmiştir.

Bu sonuçlara göre yapılan çalışmalarda İTG'in uygulama yöntemleri arasında belirgin bir üstünlük yoktur. Mikrokateter yöntemi ile ilaç uygulamasında ilacın yuvarlak pencereden geçişi daha güvenli olmakta; ancak diğer iki yöntemle de yüksek başarılar elde edilmektedir. Uygulama dozuna, vertigo kontrolünün yanında işitmenin kötüleşmesine göre de karar verilmelidir. 40mg/ml.nin üze-

Tablo 2. Ventilasyon tüpü yolu ile intratimpanik gentamisin uygulamaları

Çalışma	İlaç dozu	Tedavi süresi	Vİ*	İK**
Mc Feely	3x26.7mg/gün	5 gün	%100	%20
Kaplan	3x18-21mg	4 gün	%93.4	%25
Sennaroğlu	3x20mg/gün	7 gün	%73	%35

* Vİ: vertigoda iyileşme

**İK:ışitmede kötüleşme

Tablo 3. Mikrokateter yolu ile intratimpanik gentamisin uygulamaları

Çalışma	İlaç dozu	Tedavi süresi	Vİ*	İK**
Charabi	4-14mg	?	%93	%7
Hoffer	1.25 mg/ hf	2-3 hf	%92,6	%3.7
Thomsen	0.24-90 mg	1-100 gün	%81	%22
Nedzelski	3x?	4 gün	%80	%50
Nedzelski	3x?	1-4 hf	%80	%19
Schoendorf	40 mg	7 gün	%72.7	%81
Becvarovski	80 mg/2ml	1 kez	?	?

* Vİ: vertigoda iyileşme

**İK:ışitmede kötüleşme

rindeki dozlarda işitme kaybının yüksek oranlarda olduğu görülmüştür. Haftalık uygulamalarda koklear hasar, günlük uygulamalara oranla daha az oluşmaktadır.

İTG uygulaması, kalıcı timpan membran perforasyonu, irritatif nistagmus, vertigo, bulantı-kusma ve sensörinöral işitme kaybı gibi yan etki ve komplikasyonlara yol açabilmektedir.

İnatimpanik Steroid Uygulaması

İlk kez 1991'de Sakata ve arkadaşları tarafından uygulanmış, %80 vertigo kontrolü rapor edilmiştir.²⁰ Shea ve arkadaşları, 4-16-24 mg/ml dozlarında deksametazon (Onadron ampul, (4 mg/ml, İE Ulagay), Dexamet ampul, (8 mg, Biosel) ticari formlarında) ve 125 mg/ml dozunda metilprednizolon (Prednol-L ampul, (20-40-250 mg, Mustafa Nevzat) ticari formunda) ile çalışma yapmışlar, ventilasyon tüpü ile orta kulağa ilacı uygulamışlardır. Rekürrens gösteren olgularda enjeksiyonları tekrarlamışlar, tedaviyi takip eden ilk üç aylık periyotta tedavi başarısını %86 bul-

muşlardır. Üç ayın sonunda başarı %52'ye altıncı ayda ise başarı %43'e düşmüştür.¹² Hamid ve arkadaşları, 24 mg deksametazonu ventilasyon tüpü yolu ile orta kulağa uygulamışlar ve %90 vertigo kontrolü sağlamışlardır.²⁰ Kaplan ve arkadaşları, sadece İTG uygulamasının yanında, gentamisin ve betametazon ilaçlarını birlikte kullanarak tek taraflı Ménière hastalarında tedavi sağlamaya çalışmışlardır.¹⁵

İnatimpanik steroid uygulaması ile vertigo kontrol oranları İTG uygulamasına göre daha düşük olmakla birlikte, ototoksisiteye yol açmaması nedeniyle, işitmenin iyi olduğu tek taraflı Ménière hastalarında ve bilateral Ménière hastalarında çok daha güvenle kullanılabilir.

Sonuç

İnatimpanik gentamisin uygulaması Ménière hastalığının tedavisinde medikal tedaviden fayda görmeyen hastalarda cerrahi ile oluşabilecek morbiditelere yol açmadan uygulanabilecek non-invazif, ucuz, güvenilir, uygulaması kolay bir yön-

temdir. Ancak uygulama dozu, şekli ya da süresi konusunda bir standart henüz belirlenmemiştir. Biz bu yazımızda; bugüne kadar uygulanan tedavi modalitelerini derleyerek tıbbi tedaviye dirençli Ménière hastalarına yaklaşım konusunda yol göstermeye çalıştık. Uygulama şeklinin kolaylığı, hospitalizasyon gerektirmemesi ve tekrarlayan dozlarda noninvazif olması nedeniyle ventilasyon tüpü tatbikinin en güvenilir uygulama şekli olduğu düşünülmüştür. İşitmenin korunması yönünden haftalık uygulamalarla takip edilecek hastalarda minimal koklear hasarla vertigonun kontrol altına alındığı gözlenmiştir. Uygulanan doz ise hastanın vertigo şiddetine ve sıklığına göre değiştirilmesi gerekmektedir. Ortalama 10-40 mg/ml arasında önerilmektedir.

İnatratimpanik steroid uygulaması, vertigo kontrol oranları daha az olmakla birlikte işitmenin korunmasının önemli olduğu hastalarda İTG'e alternatif bir yöntem olarak kullanılabilir.

KAYNAKLAR

- Schwaber MK. Transtympanic gentamicin perfusion for the treatment of Ménière's disease. *Otolaryngologic Clinics of North America* 2002.35:287-95.
- Arenberg IK, George G, Pillsbury HCIII. The incidence and prevalence of Ménière's disease: a statistical analysis of limits. *Otolaryngologic Clinics of North America* 1980.13:597-602.
- Brooks GB. The pharmacological treatment of Ménière's disease. *Clin Otolaryngol* 1996.2:3-11.
- Mc Feely WJ, Singleton GT, Rodriguez FJ, Antonelli PJ. Intratympanic gentamicin treatment for Ménière's disease. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 1998.118:589-96.
- Glasscock ME, Thedinger BA, Cueva RA, Jackson C. An analysis of the retrolabyrinthine vs retrosigmoid vestibular nerve section. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 1991.104:88-95.
- Kemink JF, Hoff JT. Retrolabyrinthine vestibular nerve section: analysis of results. *Laryngoscope* 1986. 96:33-6.
- Levine SC, Glasscock ME, Mc Kennan KX. Long term results of labyrinthectomy. *Laryngoscope* 1990.100:125-7.
- Silverstein H, Norrel H, Rosenberg S. The resurrection of vestibular neurectomy, a 10 year experience with 115 cases. *J Neuro Surg* 1990. 72:533-9.
- Nedzelki JM, Schessel DA, Bryce GE. Chemical labyrinthectomy: local application of gentamicin for treatment of unilateral Ménière's disease. *American Journal of Otolaryngology* 1992.13:18-22.
- Akyıldız N. Endolenfatik hidrops. Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş boyun cerrahisi. Editör: Onur Çelik, Turgut yayıncılık, İstanbul, 2002. 238-52.
- Berryhill WE, Graham MD. Chemical and physical labyrinthectomy for Ménière's disease. *Otolaryngol Clin North Am* 2002. 35:675-82.
- Assimakopoulos D, Dotrikakos G. Treatment of Ménière's disease by intratympanic gentamicin application. *The Journal of Laryngol Otolaryngol Jan* 2003.117:10-6.
- Becvarovski Z, Bojrab D, Michaelides EM et al. Round window gentamicin absorption: an in vivo human model. *The Laryngoscope* 2002. 112:1610-13.
- Abou Halawa AS, Poe DS. Efficacy of increased gentamicin concentration for intratympanic injection therapy in Ménière's disease. *Otology and Neurotology* 2002. 23:494-503.
- Kaplan DM, Intentional ablation of vestibular function using commercially available topical gentamicin-betamethasone eardrops in patients with Ménière's disease: further evidence for topical eardrop ototoxicity. *The Laryngoscope* 2002. 112:689-95.
- Thomsen J, Charabi S, Tos M. Preliminary results of a new delivery system for gentamicin to the inner ear in patients with 's disease. *European Archives of Otorhinolaryngology* 2000. 257:362-5.
- Hamid MA, Sismanis A. Ménière's disease and immune mediated inner ear disease. *Head and neck surgery* 2001.9:319-22.
- Quaranta A, Sceringi A, Aloisi A et al. Intratympanic therapy for Ménière's disease: effect of administration of low concentration of gentamicin. *Acta Otolaryngologica* 2001. 21:387-92.
- Sennaroğlu L, Sennaroğlu G, Gürsel B ve ark. Intratympanic dexamethasone, intratympanic gentamicin, and endolymphatic sac surgery for intractable vertigo in Ménière's disease. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 2001. 125:537-43.
- Barrs MD, Keyser JS, Stallworth C et al. Intratympanic steroid injections for intractable Ménière's disease. *The Laryngoscope* 2001. 111:2100-04.
- Shea JJ, Ge X. Dexamethasone perfusion of the labyrinth plus intravenous dexamethasone for Ménière's disease. *Otolaryngol Clin North Am* 1997.30:1051-59.