

# Nazofarenks Kanseri Olgularında Tedaviye Sekonder Geç Dönem Otolojik Komplikasyonların ve Komplikasyon Tedavi Yöntemlerinin Analizi

## The Analysis of Late-Term Otolologic Complications Secondary to Treatment and Treatment Methods of Complications in Patients with Nasopharyngeal Cancer

<sup>ID</sup> Ayca ANT<sup>a</sup>, <sup>ID</sup> Arzabetül DURAN<sup>a</sup>, <sup>ID</sup> Pınar ATABEY<sup>a</sup>, <sup>ID</sup> Ömer YAZICI<sup>b</sup>, <sup>ID</sup> Ferit Ferhat ASLAN<sup>c</sup>,  
<sup>ID</sup> Samet ÖZLÜGEDİK<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

<sup>b</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

<sup>c</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

**ÖZET Amaç:** Nazofarenks kanseri (NFK) olgularında, tedaviye sekonder kulak komplikasyonları; yüksek radyoterapi dozları, geniş ışınlanan alanlar, tedavi protokollerinde ototoksik kemoterapi ilaçlarının yer alması, genç hasta yaşı ve iyi prognoz nedeni ile sık görülür. Bu çalışmada; kliniğimizde takibi yapılan NFK olgularında, tedaviye sekonder kulak komplikasyonlarını ve bu komplikasyonların tedavi yöntemlerini değerlendirmek, bu konuda klinik bir bakış açısı sağlamak amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** NFK tanısıyla 1996-2016 yılları arasında, bir 3. basamak sağlık Merkezinin kulak-burun-boğaz hastalıkları, radyasyon onkolojisi ve medikal onkoloji kliniklerinde tedavi ve takipleri yapılan 61 hasta (122 kulak) çalışmaya dâhil edildi. Hastalar demografik özellikler, otoskopik muayene bulguları, odyometri testi ve tedavi yöntemleri yönünden değerlendirildi. **Bulgular:** Hastaların 44 (%72)'ü erkek, 17 (%28)'si kadın idi. Ortanca yaş 48 (yaş aralığı: 19-65) idi. Komplikasyonlar, en sık dış kulakta (n=107, %87,7); 2. sıklıkta orta kulakta (n=81, %66,4); en az sıklıkta iç kulakta (n=72, %59,0) izlendi. Dış kulak patolojilerinde en sık cilt atrofisi (n=101, %82,7); sonra sırasıyla kronik eksternal otit (n=5, %4,1), dış kulak yolu stenozu (n=2, %1,6) izlendi. Orta kulak patolojilerinde en sık adeziv otitis media (n=31, %25,4); sonra sırasıyla valsalva ile düzelen östaki tüp disfonksiyonu (n=30, %24,6), miringoskleroz (n=29, %23,8) izlendi. İşitme kaybı 89 (%72,9) kulakta izlendi. En sık işitme kaybı, mikst tip işitme kaybı (n=43, %35,2) idi. Takiben sırasıyla sensorinöral tip işitme kaybı (SNİK) (n=32, %26,2) ve iletim tipi işitme kaybı (n=14, %11,5) izlendi. SNİK, ayrıca 2 kHz sonrası kemik yolunda düşüş açısından değerlendirildiğinde, 40 (%32,8) hastada mevcuttu. Tedavi yöntemlerinde, sıklıkla konservatif yöntemler uygulandı. **Sonuç:** NFK olgularında, radyoterapiye sekonder otolojik komplikasyonlarda, tüm işitme yolağı etkilenebilir. Erken evre ve konservatif tedavi ile iyileşme sağlanabilecek kulak patolojileri daha sık görülmektedir. Orta kulak patolojileri, bu hasta grubunun uzun dönemde en temel problemlerindedir. Bu popülasyonda, kulak patolojilerini engellemek için erken önlemlerin alınması ve konservatif tedavi yaklaşımlarının uygulanması gerekmektedir.

**ABSTRACT Objective:** Due to the high radiotherapy doses, large irradiated areas, ototoxic chemotherapy drugs in treatment protocols, young patient age, and good prognosis; the complications secondary to the treatment in patients with nasopharyngeal cancer (NFC) are common. In this study; it was aimed to evaluate otologic complications secondary to NFC treatment and the treatment methods of these complications in NFC cases followed up in our clinic, and to provide a clinical perspective on this issue. **Material and Methods:** Between 1996-2016, 61 patients (122 ears) who were treated and followed at a tertiary clinic of otorhinolaryngology, radiation oncology and medical oncology clinic with the diagnosis of NFC were included in the study. The patients were evaluated in terms of demographic features, otoscopic examination findings, audiometry tests, and treatment methods. **Results:** Of the patients, 44 (72%) were male and 17 (28%) were female. The median age was 48 (age range: 19-65). The complications were most common in the outer ear (n=107, 87.7%), followed by the middle ear (n=81, 66.4%), and the inner ear (n=72, 59.0%), respectively. The most common pathology in the outer ear was skin atrophy (n=101, 82.7%), followed by chronic external otitis (n=5, 4.1%), and outer ear stenosis (n=2, 1.6%) were observed. Adhesive otitis media (n=31, 25.4%) is the most common in middle ear pathologies, then eustachian tube dysfunction (n=30, 24.6%), myringosclerosis (n=29, 23.8%), respectively. Hearing loss was observed in 89 (72.9%) ears. The most common hearing loss type was mixed type hearing loss (n=43, 35.2%). Subsequently, sensorineural hearing loss (SNHL) (n=32, 26.2%) and conductive type hearing loss (n=14, 11.5%) were observed, respectively. SNHL was also present in 40 (32.8%) patients when evaluated for a decrease in bone pathway after 2 kHz. Conservative methods were frequently used in the treatment. **Conclusion:** In cases of NFC, the entire hearing pathway may be affected in otological complications secondary to radiotherapy. Ear pathologies that can improve with conservative treatment and in early-stage are more common. In the long term, middle ear pathologies are the main problems of this group of patients. In this population, early precautions and conservative treatment approaches should be applied to prevent ear pathologies.

**Anahtar Kelimeler:** Kemoterapi; komplikasyon; nazofarenks kanseri; ototoksisite; radyoterapi

**Keywords:** Chemotherapy; complications; nasopharyngeal cancer; ototoxicity; radiotherapy

**Correspondence:** Ayca ANT

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, Ankara, TÜRKİYE/ TURKEY

E-mail: draycaant@gmail.com



Peer review under responsibility of Journal of Ear Nose Throat and Head Neck Surgery.

Received: 28 Feb 2020

Received in revised form: 18 May 2020

Accepted: 29 May 2020

Available online: ???

1307-7384 / Copyright © 2020 Turkey Association of Society of Ear Nose Throat and Head Neck Surgery. Production and hosting by Türkiye Klinikleri.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Nazofarenks kanseri (NFK), Güneydoğu Asya, Kuzey Afrika ve Akdeniz ülkelerinde sık görülen bir kanser türüdür. Yaş dağılımı göz önüne alındığında, bimodal bir dağılım göstermektedir; ilk pikini adolesan döneminde, 2. pikini ise 40-60 yaşları arasında yapar.<sup>1</sup>

Nazofarenks; kulak, burun ve orofarenksin birleştiği bölgedir. Bu anatomik lokalizasyon sebebiyle NFK hastaları, sıklıkla östaki tüpünün etkilenmesi sonucu oluşan seröz otitis medya (SOM) ve/veya boyunda kitle ile tanı alırlar. Kulak semptomları yalnızca tanı anında değil, tedavi ve takip döneminde de üzerinde durulması gereken bir noktadır. NFK, son derece radyosensitif ve kür edilebilir bir tümördür; radyoterapi (RT) ilk tedavi seçeneğidir.<sup>2</sup> Yüksek RT dozları, geniş ışınlanan alanlar, tedavi protokollerinde ototoksik kemoterapi (KT) ilaçlarının yer alması, genç hasta yaşı ve iyi prognoz; NFK olgularında, tedaviye sekonder kulak komplikasyonlarının sık görülmesine yol açar.

RT tekniklerindeki gelişmeler [3D konvansiyonel RT (3D-RT), yoğunluk ayarlı RT “intensity-modulated RT (IMRT)”, proton terapi], hedef olmayan organların daha düşük RT dozu alması ile doz dağılımında iyileşme sağlamıştır.<sup>3</sup> Teknik gelişmeler, tedavi yan etkilerinde azalma ve yaşam kalitesinde iyileşme sağlanmasına rağmen RT, KT vb. tedavilerin yan etkileri geri planda düşünülmektedir. Yan etki tedavisinde ise daha çok konservatif yöntemler tercih edilmektedir. Bu çalışmada; kliniğimizde takibi yapılan NFK olgularında, tedaviye sekonder kulak komplikasyonlarını ve bu komplikasyonların tedavi yöntemlerini değerlendirmek, bu konuda klinik bir bakış açısı sağlamak amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

NFK tanısıyla 1996-2016 yılları arasında, bir 3. basamak sağlık merkezinin kulak-burun-boğaz hastalıkları, radyasyon onkolojisi ve medikal onkoloji kliniklerinde tedavi ve takipleri yapılan 61 hasta (122 kulak) çalışmaya dâhil edildi. Hastalar demografik özellikler, (komplikeasyonlara yönelik bulgular özellikle kayıt altına alınarak) otoskopik muayene bulguları, odyometri testi ve timpanogram, endikasyonu olan olgularda temporal kemik bilgisayarlı tomografisi bulguları yönünden mevcut dosya bilgileri ile retrospektif olarak değerlendirildi.

Dosya bilgileri ve takip bulguları eksik olan, NFK tanı ve tedavisi öncesi sık kulak enfeksiyon öyküsü ve/veya odyometrik olarak tespit edilmiş işitme kaybı veya kulak patolojisi olan, NFK dışında kulak patolojisine sebep verecek ek hastalık ve ilaç kullanımını olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Temel olarak NFK tedavisinde RT, erken (1 ve 2.) evre olgularda tek başına uygulanırken; ileri (3 ve 4.) evre olgularda tedavi protokolüne KT de eklendi. Çalışmanın yapıldığı 3. basamak sağlık merkezinde, RT tekniği olarak 2008 yılına kadar 2D konvansiyonel RT (2D-RT), 2008 yılından sonra IMRT teknikleri kullanılmıştır.

Yerel etik kurul onayı alındı (Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Sağlık Uygulama Merkezi-Tıpta Uzmanlık ve Eğitim Kurulu Toplantı Karar Tutanağı-Toplantı no: 5, 5 Nisan 2017/3). Prosedürler, kurumsal inceleme kurulunun etik standartlarına ve 2008’de revize edilen Helsinki Bildirgesi’ne uygun olarak yapılmıştır.

Data analizi için “SPSS program for Windows, version 20.0 (SPSS, Inc. Illionis, ABD)” kullanıldı.

## BULGULAR

Hastaların 44 (%72)’ü erkek, 17 (%28)’si kadın idi. Ortanca yaş 48 (yaş aralığı: 19-65) idi. NFK evreleri açısından (8. American Joint Committee on Cancer Sınıflandırmasına göre); 48 (%78,6) hasta erken (1 ve 2.) evre, 13 (%21,4) hasta geç (3 ve 4.) evre idi. Tedavi sonrası ortalama değerlendirme süresi 5,5 (2-21) yıl idi.

Komplikasyon varlığı, anatomik lokalizasyon açısından 61 hastada, 122 kulakta değerlendirildiğinde; en sık dış kulakta (n=107, %87,7), 2. sıklıkta orta kulakta (n=81, %66,4), en az sıklıkta iç kulakta (n=72, %59,0) izlendi (Tablo 1).

Dış kulak patolojilerinde en sık cilt atrofisi (n=101, %82,7); sonra sırasıyla kronik eksternal otit (n=5, %4,1), dış kulak yolu (DKY) stenozu (n=2, %1,6), cilt ülserasyonu (n=2, %1,6) izlendi. Cilt atrofisi, DKY cildinde inceltme ve tüylerin kaybını içeren bir muayene bulgusudur. DKY stenozu da DKY ve kulak zarı muayenesine izin vermeyecek ölçüde darlığı ifade etmektedir.

**TABLO 1:** NFK hastalarının anatomik bölgelere göre kulak patolojileri ve işitme kaybı tipleri.

Kulak Patolojileri	n	%
<b>Dış Kulak</b>		
• Normal	15	12,2
• Cilt atrofisi	101	82,7
• Kronik eksternal otit	5	4,1
• Dış kulak yolu stenozu	2	1,6
• Cilt ülserasyonu	2	1,6
<b>Orta Kulak</b>		
• Normal	41	33,6
• Östaki tüp disfonksiyonu (valsalva ile düzelen)	30	24,6
• Seröz/sekretuar otitis media	11	9,0
• Adeziv otitis media	31	25,4
• Miringoskleroz	29	23,8
• Mukozal kronik otitis media	2	1,6
<b>İşitme normal sınırdadır</b>	<b>33</b>	<b>27,0</b>
<b>İşitme Kaybı</b>	<b>89</b>	<b>72,9</b>
<b>SNİK*</b>	<b>32</b>	<b>26,2</b>
1 Hafif	25	20,5
2 Orta	2	1,6
3 İleri	2	1,6
4 Çok İleri	3	2,5
<b>2 kHz sonrası kemik yolunda düşüş</b>	<b>40</b>	<b>32,8</b>
<b>İTİK**</b>	<b>14</b>	<b>11,5</b>
1 Hafif	9	7,4
2 Orta	5	4,1
3 İleri	0	0
4 Çok İleri	0	0
<b>Mikst Tip İK***</b>	<b>43</b>	<b>35,2</b>
1 Hafif	10	8,2
2 Orta	14	11,5
3 İleri	15	12,3
4 Çok İleri	4	3,3

SNİK\*: Sensörinöral işitme kaybı, İTİK\*\*: İletim tipi işitme kaybı, Mikst Tip İK\*\*\*: Mikst tip işitme kaybı.

Kemik nekrozu ve cilt kanseri hiçbir hastada izlenmedi. On beş (%12,2) dış kulak normal olarak değerlendirildi (Tablo 1).

Orta kulak patolojilerinde en sık adeziv otitis medya (n=31, %25,4); sonra sırasıyla valsalva ile düzelen östaki tüp disfonksiyonu (n=30, %24,6), miringoskleroz (n=29, %23,8), SOM (n=11, %9,0), mukozal kronik otitis medya (n=2, %1,6) izlendi.

Kolesteatomlu ve komplikasyonlu kronik otitis medya, hiçbir hastada izlenmedi. Kırk bir (%33,6) orta kulak normal olarak değerlendirildi (Tablo 1).

İşitme kaybı 89 (%72,9) kulakta izlendi, 33 (%27,0) kulakta işitme normal sınırdadır idi.

En sık işitme kaybı, mikst tip işitme kaybı (n=43, %35,2) idi. Takiben sırasıyla sensörinöral tip işitme kaybı (SNİK) (n=32, %26,2) ve iletim tipi işitme kaybı (İTİK) (n=14, %11,5) izlendi. SNİK, ayrıca 2 kHz sonrası kemik yolunda düşüş açısından değerlendirildiğinde 40 (%32,8) hastada mevcuttu (Tablo 1).

Tedavi yöntemlerinde; DKY’de cilt atrofisi ve pullanması mevcut olan 101 kulağa aralıklı gliserin vb. içerikli lubrikanlar ile lokal tedavi yapıldı. Kronik eksternal otiti mevcut olan 5 kulağa steroid içerikli damlalar, eau borique %4 vb. asidifikasyon ile enfeksiyon gelişimini önleyici lokal tedavi yöntemleri aralıklı uygulandı. DKY stenozu ve cilt ülserasyonu mevcut olan 1 hastaya (2 kulak) genel durum bozukluğu da mevcut olması sebebi ile cerrahi işlem uygulanamadı. Aktif enfeksiyon döneminde hospitalize edilerek, sistemik ve lokal antibiyoterapi ve pansumanla takibi yapıldı.

Orta kulak patolojilerinde; SOM mevcut olan 11 kulağa medikal tedavi ile takip sürecinde gerileme olmaması durumunda tekrarlayan miringotomiler yapıldı. İşitme kaybı, kulakta dolgunluk, “dizziness” vb. şikâyetleri devam eden 5 hastaya (7 kulağa) Paparella veya T tüp uygulaması yapıldı. Bir hastanın, 1 kulağında Paparella tüp tatbiki sonrası akıntı şikâyeti olması sebebiyle tüp çıkarıldı. Fakat bu hastada, kulak zarındaki tüp perforasyonunun kapanması sonrası kulakta dolgunluk, işitme kaybı, “dizziness” şikâyeti gelişmesi üzerine eksploratif timpanotomi, mastoidektomi ve Paparella tüp tatbiki yapıldı. Tüp tatbiki yapılan diğer hastalarda akıntı şikâyeti yoktu. Adeziv otitis medyası mevcut olan 31 kulak, 3-6 aylık aralıklarla takibe alındı. Bulgularında ilerleme olmaması sebebiyle cerrahi işlem yapılmadı. Saf ses ortalaması 35 dB ve üzerinde olan 45 kulağa işitme cihazı tatbiki yapıldı.

## TARTIŞMA

Radyum terapisi, 1920’lerden itibaren otitis medya, işitme kaybı vb. benign birçok hastalığın tedavisinde kullanılmıştır. Amerika Birleşik Devletleri’nde, çoğunluğunu çocukların oluşturduğu 800.000-2.000.000 hastaya, benign nedenler ile radyum terapisi uygulanmıştır. Nazofarengeal radyum tera-

pisii, özellikle rekürren akut otitis medya olgularında uygulanmakta, östaki tüpü orifisine 8-12 dk süresince radyum aplikatörleri tutularak yapılmaktaydı. Özellikle baş-boyun kanserlerinde görülen artış ile beraber işitme kaybı vb. yan etkilerin ortaya çıkması ile 1960'lerde nazofarengeal radyum terapisi yasaklanmıştır.<sup>4</sup>

Günümüzde RT uygulanan benign olgular azdır. Baş-boyun bölgesinin malign neoplazilerinde ise özellikle organ koruma protokolleri ile RT ve KT alan hasta sayısı, gün geçtikçe artmaktadır. Tedavide sağlanan başarılar ve artan sağkalım oranları yüz güldürücü olmasına rağmen tedavinin yan etkileri, önemli bir problem oluşturmaktadır.

RT, NFK olgularında 1. basamak tedavi yöntemidir. Bu yüzden RT, yan etkilerinin en sık görüldüğü hasta grubudur.<sup>3</sup>

RT ototoksitesisi üzerine yapılan çalışmalarda; ilk olarak 1905'te Ewald, güvercinlerde yaptığı çalışma ile radyum çubuklarının labirentite yol açtığını göstermiştir.<sup>5</sup> İnsanlarda RT ototoksitesisi ise 1962'de Borsanyi ve Blanchard tarafından 14 baş-boyun kanserli hastanın odyolojik değerlendirilmesi ile ortaya konmuştur.<sup>6</sup>

RT dış, orta, iç kulak ve santral işitme yolları da olmak üzere tüm işitme yolağını etkilemektedir. İletim, sensörinöral ve mikst tip işitme kayıplarının herhangi biri görülebilir.<sup>3</sup>

RT ve/veya KT'nin yan etkilerinin değerlendirilmesi, hasta takiplerinde kolaylık sağlanması ve klinik çalışmalarda değerlendirme yapılması açısından çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. RT'nin akut dönem kulak morbiditesinin değerlendirilmesinde Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu (The Radiation Therapy Oncology Group); kronik dönem kulak morbiditesinin değerlendirilmesinde ise "Late Effects of Normal Tissue/Somatic Objective Management Analytic" skorlama sistemleri kullanılmaktadır. "The Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute" skorlama sistemi daha çok KT alan hastaların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.<sup>3</sup> Bu çalışmada ise klinik muayene bulguları ve tetkiklerde görülen patolojiler açısından değerlendirme yapılmıştır.

RT'ye sekonder dış kulak komplikasyonları, akut ve kronik olarak sınıflandırılabilir. Akut komplikasyonlar arasında deskuamasyon, eritem, nadir olarak cilt ülserasyonu sayılabilir. Kronik komplikasyonlar ise sebaseöz ve apokrin bezlerin dejenerasyonu sonucu buşon miktarının azalması ve cilt atrofisi, eksternal otit, DKY stenozu, cilt ülserasyonu, kemik nekrozu ve cilt kanseridir.<sup>7</sup> Bu çalışmada; cilt atrofisi en sık görülen (n=101, %82,7) patolojidir. İkinci sırada kronik eksternal otit (n=5, %4,1) yer almaktadır. Bu patolojiler, kronik komplikasyonlar içinde erken evre olarak değerlendirilmektedir. Dolayısıyla bu çalışmada, tedaviye sekonder dış kulak patolojileri genel olarak lokal tedavi ile kontrol edilebilir seviyededir denebilir.

Orta kulak komplikasyonları değerlendirildiğinde; RT'nin akut hasarı ile oluşan geçici ödem ile %40 hastada östaki tüp disfonksiyonu sonucu otitis medya görülmektedir.<sup>3</sup> Hastaların önemli bir kısmı da tümörün yarattığı östaki tüp disfonksiyonu sonucu oluşan SOM ile tanı almaktadır. Östaki tüp disfonksiyonu ve orta kulaktaki negatif basıncın devam etmesi sonucu transüda, eksüda, inflamatuvar polip ve granülasyon dokusu gelişimi ve patolojinin çözülmesi durumunda timpanik membran perforasyonu gelişir. Fibrotik, atrofik otitis medya ve ileri olgularda kemikçik nekrozu sonucu İTİK oluşabilir.<sup>3,7</sup> Östaki tüpünün geç fibrozisi, farengeal orifiste veya mukozal atrofi sonucu patent tuba östaki de gelişebilir.<sup>8</sup> Bu çalışmada; en sık muayene bulgusu olarak 41 (%33,6) orta kulak normal olarak değerlendirildi. Patolojilerde en sık adeziv otitis medya (n=31, %25,4); sonra sırasıyla valsalva ile düzelen östaki tüp disfonksiyonu (n=30, %24,6), miringoskleroz (n=29, %23,8), SOM (n=11, %9,0), mukozal kronik otitis medya (n=2, %1,6) izlendi.

Kolesteatomlu ve komplikasyonlu kronik otitis medya hiçbir hastada izlenmedi. NFK olgularında, orta kulak patolojilerinin sıklığı diğer alt bölgelerle karşılaştırıldığında daha fazla olduğu görülmektedir. Orta kulaktaki negatif basıncın ve östaki tüp disfonksiyonunun oluşturduğu patolojinin, sıklıkla adeziv otitis medya aşamasında kaldığı izlenmektedir. Fakat kronik komplikasyonların seyri göz önüne alındığında; orta-ileri evre olarak değerlendirilmektedir.

İç kulak ve santral işitme yolu patolojileri nedeni ile oluşan SNİK ve vestibüler yetmezliklerin patofizyolojisi değerlendirildiğinde; hemoraji ve membranöz labirent ödemi, korti organında hücre kaybı, stria vaskulariste ödem ve atrofi, spiral ganglion ve koklear sinir atrofi, internal akustik kanalda 8. kraniyal sinirde inflamasyon sıralanabilir.<sup>9</sup>

Bu patolojilerin dışında mastoidit, osteoradyonekroz, kartilaj nekrozu, skuamöz hücreli kanser başta olmak üzere cilt kanserleri görülebilir.<sup>7</sup>

NFK hastalarında %42'ye varan oranlarda işitme kaybı izlenmektedir.<sup>10</sup> Bu çalışmada, işitme kaybı tipleri açısından en sık işitme kaybı tipi; mikst tip işitme kaybı (n=43, %35,2) idi. Takiben sırasıyla SNİK (n=32, %26,2) ve İTİK (n:14, %11,5) izlendi. SNİK ayrıca 2 kHz sonrası kemik yolunda düşüş açısından değerlendirildiğinde 40 (%32,8) kulakta mevcuttu. İşitme kaybı tipleri derecelerine göre incelendiğinde; SNİK hastalarının çoğunluğunu %20,5 (n=25) ile hafif dereceli işitme kayıpları oluşturmaktaydı. İTİK hastalarında %7,4 (n=9) ile yine en sık hafif dereceli İTİK izlenmekteydi. Mikst tip işitme kaybı olan hastalarda ise sırasıyla en sık ileri, orta ve hafif dereceli kayıplar (%12,3; %11,5; %8,2) izlenmiştir. Bu durum tek başına erken evre koklear ve retrokoklear patolojilerin ya da orta kulak patolojilerinin görülmesinde tedavinin toksik etkilerinin hafif derecede olduğunu göstermektedir. RT ve KT'nin ileri derecede toksik etki gösterdiği olgularda; orta kulak, iç kulak ve santral yollar birlikte etkilenmektedir.

2D-RT gibi geleneksel RT teknikleri, çevre organlarda ciddi yan etkilere neden olur. 3D-RT ve IMRT, çevre yapıları gereksiz radyasyon maruziyetini azaltarak, tümörü etkili bir şekilde hedefleyen tekniklerdir. Bu tekniklerle komplikasyon oranlarının azaldığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, üstaki tüpü patolojisinin kulağa etkisi ve kulak yapılarının nazofarenkse yakınlığı ototoksisteyi önlemeyi zorlaştırır.<sup>10</sup> Tümör kontrol oranını artırmanın yanı sıra 3D-RT ve IMRT'nin radyasyona bağlı komplikasyonları önlediği ve hastaların yaşam kalitesini iyileştirdiği bildirilmiştir.<sup>2</sup> Bununla birlikte, geliştirilmiş RT teknikleri ile radyasyona bağlı otolojik komplikasyonların önlenmesi tartışmalıdır. Ant ve ark.nın,

55 yaş altı hasta grubunda işitsel yaş faktörünün etkilerini elimine ederek yaptıkları çalışmada, otolojik komplikasyonlar açısından 2D-RT ve IMRT grupları arasında istatistiksel olarak fark izlenmemiştir.<sup>11</sup>

Östaki tüpü ve mastoidin mediyal kısmı IMRT'de ışınlamanın yüksek riskli bölgelerine dâhil edilir. Bu nedenle, bu bölge ışınlama dozlarının 2D-RT ile karşılaştırıldığında IMRT'de aynı veya daha yüksek olabileceği değerlendirilmiştir.<sup>12</sup> Orta kulak ve mastoidin tubal disfonksiyonu ve inflamatuvar süreci orta kulak bozukluğuna neden olur. Işınım dozunun IMRT'de sınırlandırılmasının otolojik komplikasyonları azaltmak için yeterli olmadığı düşünülmektedir.<sup>11</sup>

Orta kulaktaki mukozal patoloji sebebiyle yüksek frekanslarda İTİK mekanizması "kitle etkisi" ile açıklanabilir. Geç dönemde, kemikçik zincirdeki fibrozis nedeni ile düşük frekanslarda etkilenme eklenebilir; bu durum da "sertlik etkisi" ile açıklanabilir.<sup>11</sup>

RT ile indüklenen SNİK oranları, sensörinöral işitsel yolların hasar görmesi sonucu %0-60 arasında değişmektedir.<sup>13-16</sup> Retrokoklear işitsel yolların işlevsel olarak korunduğu kanıtlanmıştır. Ancak koklea ve iç kulak yolu önemli dozlar almaktadır.<sup>17</sup> RT'nin, sıklıkla yüksek frekanslı SNİK'ye sebep olduğu bildirilmiştir.<sup>16,18</sup> Prospektif bir çalışmada, yüksek frekanslı SNİK %95 olarak bildirilmiştir.<sup>13</sup> Bu çalışmada, SNİK 2 kHz sonrası kemik yolunda düşüş açısından değerlendirildiğinde 40 (%32,8) kulakta mevcuttu. Bu bulgu, 55 yaş üstü hastaların hepsinde (6 hasta, %10) mevcuttu, bu bulguda yaşa bağlı yüksek frekanslardaki işitme kaybının da etkisi olabileceği düşünülebilir. Geri kalan 55 yaş altı 34 (%31,8) hastada, 2 kHz sonrası kemik yolunda düşüşte, RT'nin etkisi yanında tedavide yer alan ototoksik KT ilaçlarının etkisi açısından da değerlendirilmelidir.

NFK tedavi protokolünde yer alan ototoksik KT ilaçlarının, kulak yan etkilerini artırdığı düşünülmektedir. Sisplatin gibi ototoksik ajanlar özellikle yüksek frekanslarda işitme kaybına neden olmaktadır. Sisplatin ototoksitesinin doza bağımlı olduğu bildirilmiştir ve limit doz 600-1.050 mg/m<sup>2</sup> olarak tespit edilmiştir.<sup>19,20</sup> Bu limit dozlar, genellikle hematolojik maligniteler gibi durumlarda aşılanır. Ancak NFK hastalarında kullanılan sisplatin dozları, genel-

likle bu aralığın altındadır. Ek olarak, değişken dozlarda sisplatin içeren KT protokolü esas olarak geç evre olan hastaların tedavisine eklenir.

Tedavi yöntemlerinde; akut ve kronik eksternal otit, topikal ve sistematik antiinflamatuvar ilaçlar ile tedavi edilir. Buşon salgısının azalması durumunda, lubrikanlar ve merhemler gerekli olabilir. Cerrahi, nadiren geç dönem cilt ülseri için gerekir.<sup>21,22</sup> Bu çalışmada da erken evre komplikasyon olarak değerlendirilen cilt atrofisi ve kronik eksternal otit için lokal tedaviler uygulanmıştır.

Orta kulak basıncının azalmasından kaynaklanan şikâyetler, vazokonstrüktör ilaçlar (burun spreyleri, tabletler) ile yönetilir. Konservatif tedavi etkisiz olduğunda; erken dönemde parasentez ve/veya ventilasyon tüpü (VT) tatbik edilebilir. Bu yaklaşım ağrıyı hafifletebilir ve işitmeyi düzeltebilir. Randomize yapılan bir çalışmada, VT tatbik edilen hastalarda işitmenin düzeldiği ve SNİK riskinin düştüğü gösterilmiştir.<sup>23,24</sup> Ancak sorun, östaki tüpü disfonksiyonunun neden olduğu düşük basınç ile sınırlı değilse, aynı zamanda orta kulak mukozası değişiklikleri (prodüktif mukoza, granülasyon dokusu) de eşlik ediyorsa VT tatbiki yetersiz ve hatta bazı yazarlara göre kontraendike olarak değerlendirilmiştir. Bu yazarlara göre; ventilasyon tedavisinin inflamatuvar süreci başlatabileceği ve persistan ağrı, tekrarlayan otore ve işitme bozukluğuna sebep olabileceği düşünülmektedir.<sup>25-27</sup> Bu olgularda tekrarlayan miringotomiler ile orta kulaktan efüzyon aspirasyonunun, VT yerine kullanılması önerilmektedir.<sup>28</sup> Bu çalışmada ise SOM mevcut olan 11 kulağa medikal tedavi ile takip sürecinde gerileme olmaması durumunda tekrarlayan miringotomiler yapıldı. Şikâyetleri devam eden 7 kulağa Paparella veya T tüp uygulaması yapıldı. Bir hastanın 1 kulağında Paparella tüp tatbiki sonrası akıntı şikâyeti olması sebebiyle tüp çıkarıldı. Fakat zar perforasyonunun kapanması sonrası kulakta dolgunluk, işitme kaybı, "dizziness" şikâyetinin tekrar etmesi üzerine eksploratif timpanotomi, mastoidektomi ve Paparella tüp tatbiki yapıldı. Tüp tatbiki yapılan diğer hastalarda akıntı şikâyeti yoktu. Bu çalışmada, VT tatbikinden sonra persistan akıntı oranı 1/7 olarak değerlendirilmiştir. Diğer hastalarda semptomatik iyileşme gö-

rülmüştür. Adeziv otitis medyası mevcut olan 31 kulağa ise bulgularında ilerleme olmaması sebebiyle cerrahi işlem yapılmadı.

Fonksiyonel kayıp (iletim veya mikst tip işitme kaybı) RT sonrası persistan orta kulak efüzyonu ve/veya eksternal otit ve /veya otore, kemik iletimli işitme cihazlarının (örneğin BAHA vb.) uygulaması ile etkili bir şekilde hafifletilebilir. BAHA'nın avantajı; bu tür işitme cihazlarında, işlevsiz dış ve orta kulağı atlayıp, akustik sinyali titreşime dönüştürerek kafatası kemiklerinden transfer ile iç kulağın doğrudan uyarılmasıdır. Bir başka avantajı da doğrudan kafatasına yerleşimi, dış ve orta kulağa teması olmaması ile bu yapılarıdaki patolojik süreci ağırlaştırmez ve bu süreçlerden etkilenmez.<sup>3</sup>

RT'yi takiben gelişen patent/patuloz östaki tüpü durumunda; parasentez ile VT tatbiki yapılabilir. Ancak bu gibi durumlarda sadece havalandırma genellikle yetersizdir ve genişlemiş östaki borusunun lümen obstrüksiyonunu sağlayan ilave prosedürler gereklidir.<sup>29</sup>

RT sonrası gelişen ani ve progresif tip SNİK, idiyoPATİK ani ve progresif tip SNİK gibi tedavi edilir, bu konuda bir standart yoktur. Kortikosteroid tedavisi, RT sonrası iç kulakta oluşan inflamasyon ve ödem ile indüklenen hasarı azaltabilir, ancak bazı olgularda iyileşme görülmemiştir.<sup>30-32</sup> Daha genç yaş, RT öncesi iyi işitme seviyesi ve işitme kaybının başlangıcı ile RT arasındaki sürenin kısa olması iyi prognoz faktörlerdir.<sup>28</sup>

Ek hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi veya karbojen tedavisinin, idiyoPATİK SNİK'de (hücreSEL ve vasküler tamir mekanizmaları ile) rejenerasyon kabiliyetlerini geliştirdiği, sirkülasyonu ve O<sub>2</sub> konsantrasyonlarını artırdığı görülmüştür.<sup>33,34</sup> Genç hastalarda (<50 yaş) etkisinin en fazla olduğu, diğer yaş gruplarında ise etkisinin olmadığı düşünülmektedir.<sup>33,34</sup>

Bazı yazarlar ise idiyoPATİK SNİK'de etkisinin olmadığını savunmaktadır.<sup>35</sup>

Orta dereceli SNİK'de klasik havayolu işitme cihazları kullanılır. RT kaynaklı vakalarda bilateral derin SNİK'de, koklear implant (KI) ile başarılı işitme sonuçları bildirilmiştir.<sup>36</sup> Ancak diğer postlingual işitme kayıplı olgulara göre; RT sonrası KI tat-

biki yapılan olgularda işitme sonuçlarının iyi olmadığı bildirilmiştir. Bu durum; ışınlama sonrası akustik sinirde toplam elektriksel işlevsizlik riskinin daha yüksek olmasına bağlanmaktadır. Bilateral akustik sinir disfonksiyonunda elde kalan tek yöntem beyin sapı implantıdır.<sup>37,38</sup>

RT'ye sekonder kokleada fibrozis gelişen olgularda, manyetik rezonans görüntülemeye fibrozis belirtileri görülmesi sonrası, 3-4 ay içinde koklear implantasyon yapılmalı, geciktirilmemelidir.<sup>39</sup> RT sonrası denge bozuklukları aktif vestibüler rehabilitasyon gerektirir.

Bu çalışmada ise saf ses ortalaması 35 dB ve üzerinde olan 45 kulağa işitme cihazı tıbbi yapıldı. Koklear implant endikasyonu mevcut olan bilateral ileri derece SNİK olan bir hastaya genel durum bozukluğu nedeni ile cerrahi işlem yapılmadı.

## SONUÇ

NFK olgularında, RT'ye sekonder otolojik komplikasyonlar, işitme yolağını dış kulaktan santral işitme yolağına kadar her seviyede etkileyebilir. Erken evre ve konservatif tedavi ile iyileşme sağlanabilecek kulak patolojileri daha sık görülmektedir. Orta kulak patolojileri bu hasta grubunun uzun dönemde en temel problemlerindedir. Bu popülasyonda kulak patolojilerini engellemek için erken önlemlerin alınması ve konservatif tedavi yaklaşımlarının uygulanması gerekmektedir.

Dolayısıyla kontrole gelen NFK hastalarına, nazofarenks muayenesi ile birlikte rutin olarak kulak muayenesi yapılması önemlidir.

## Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

## Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

## Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Ayça Ant, Arzubetül Duran, Pınar Atabey, Ömer Yazıcı, Ferit Ferhat Aslan, Samet Özlügedik; **Tasarım:** Ayça Ant, Arzubetül Duran; **Denetleme/Danışmanlık:** Ayça Ant, Pınar Atabey, Ömer Yazıcı, Ferit Ferhat Aslan; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Ayça Ant, Pınar Atabey, Ömer Yazıcı, Ferit Ferhat Aslan; **Analiz ve/veya Yorum:** Ayça Ant, Arzubetül Duran, Pınar Atabey, Ömer Yazıcı, Ferit Ferhat Aslan, Samet Özlügedik; **Kaynak Taraması:** Ayça Ant, Arzubetül Duran; **Makalenin Yazımı:** Ayça Ant, Arzubetül Duran, Pınar Atabey; **Eleştirel İnceleme:** Ayça Ant, Samet Özlügedik; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Ayça Ant, Arzubetül Duran; **Malzemeler:** Ayça Ant, Arzubetül Duran, Pınar Atabey.

## KAYNAKLAR

1. Brinkmeier JV, Heider A, Brown DJ. Pediatric head and neck malignancies. In: Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, Niparko JK, Robbins KT, Thomas JR, et al., eds. Cummings Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier, Saunders; 2015. p.3089.
2. Low WKC, Rangabashyam M. Ear-related issues in patients with nasopharyngeal carcinoma. In: Chen SS, ed. Carcinogenesis, Diagnosis, and Molecular Targeted Treatment for Nasopharyngeal Carcinoma. Croatia: In-Tech; 2012. p.155-78. Baskı no eksik.
3. Jereczek-Fossa BA, Zarowski A, Milani F, Orecchia R. Radiotherapy-induced ear toxicity. Cancer Treat Rev. 2003;29(5):417-30. PMID: 12972360 [https://doi.org/10.1016/S0305-7372\(03\)00066-5](https://doi.org/10.1016/S0305-7372(03)00066-5)
4. Veterans Affairs Fact Sheet. Nasopharyngeal Radium Therapy. VA Office of Public Affairs News Service, Washington DC, Feb. 1999. <https://www.intechopen.com/books/carcinogenesis-diagnosis-and-molecular-targeted-treatment-for-nasopharyngeal-carcinoma/ear-related-issues-in-patients-with-nasopharyngeal-carcinoma>
5. Sataloff RT, Rosen DC. Effects of cranial irradiation on hearing acuity: a review of the literature. Am J Otol. 1994;15(6):772-80. PMID: 8572091 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8572091/>
6. Borsanyi SJ, Blanchard CL. Ionizing radiation and the ear. JAMA. 1962;181:958-61. PMID: 13871468 <https://doi.org/10.1001/jama.1962.03050370026006>
7. Young YH. Irradiated ears in nasopharyngeal carcinoma survivors: a review. Laryngoscope. [www.va.gov](http://www.va.gov) (Link direkt makaleye ulaşılabilir şekilde verilmektedir.)

- 2019;129(3):637-42. PMID: 30194730 <https://doi.org/10.1002/lary.27303>
8. Takasaki K, Hirsch BE, Sando I. Histopathologic study of the human eustachian tube and its surrounding structures following irradiation for carcinoma of the oropharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126(4):543-6. PMID: 10772313 <https://doi.org/10.1001/archotol.126.4.543>
  9. Bohne BA, Marks JE, Glasgow GP. Delayed effects of ionizing radiation on the ear. *Laryngoscope.* 1985;95(7 Pt 1):818-28. PMID: 4010422 <https://doi.org/10.1288/00005537-198507000-00014>
  10. Wu LR, Liu YT, Jiang N, Fan YX, Wen J, Huang SF, et al. Ten-year survival outcomes for patients with nasopharyngeal carcinoma receiving intensity-modulated radiotherapy: an analysis of 614 patients from a single center. *Oral Oncol.* 2017;69:26-32. PMID: 28559017 <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.03.015>
  11. Ant A, Yazici Ö, Atabey P, Aslan FF, Duran A, Ozlugedik S, et al. Is intensity-modulated radiotherapy superior to conventional techniques to prevent late ear complications of nasopharyngeal cancer? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019;276(4):977-84. PMID: 30671602 <https://doi.org/10.1007/s00405-019-05299-7>
  12. Yao JJ, Zhou GQ, Lin L, Zhang WJ, Peng YL, Chen L, et al. Dose-volume factors associated with ear disorders following intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *Sci Rep.* 2015;5:13525. PMID: 26323586 <https://doi.org/10.1038/srep13525>
  13. Li JJ, Guo YK, Tang QL, Li SS, Zhang XL, Wu PA, et al. Prospective study of sensorineural hearing loss following radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *J Laryngol Otol.* 2010;124(1):32-6. PMID: 19840426 <https://doi.org/10.1017/S0022215109991435>
  14. Chen L, Zhang Y, Lai SZ, Li WF, Hu WH, Sun R, et al. 10-year results of therapeutic ratio by intensity-modulated radiotherapy versus two-dimensional radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Oncologist.* 2019;24(1):e38-45. PMID: 30082487 <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0577>
  15. Kaul A, Gupta R, Gupta N, Kotwal S. Auditory alterations following radiotherapy in patients with head and neck malignancy: a prospective study. *Indian J Otol.* 2015;21(2):119-23. <https://doi.org/10.4103/0971-7749.155298>
  16. Raaijmakers E, Engelen AM. Is sensorineural hearing loss a possible side effect of nasopharyngeal and parotid irradiation? A systematic review of the literature. *Radiother Oncol.* 2002;65(1):1-7. PMID: 12413668 [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(02\)00211-6](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(02)00211-6)
  17. Low WK, Burgess R, Fong KW, Wang DY. Effect of radiotherapy on retrocochlear auditory pathways. *Laryngoscope.* 2005;115(10):1823-6. PMID: 16222203 <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000175061.59315.58>
  18. Mujica-Mota M, Waissbluth S, Daniel SJ. Characteristics of radiation-induced sensorineural hearing loss in head and neck cancer: a systematic review. *Head Neck.* 2013;35(11):1662-8. PMID: 23280686 <https://doi.org/10.1002/hed.23201>
  19. Hwang CF, Fang FM, Zhuo MY, Yang CH, Yang LN, Hsieh HS. Hearing assessment after treatment of nasopharyngeal carcinoma with CRT and IMRT techniques. *Biomed Res Int.* 2015;2015:769806. PMID: 26351638 <https://doi.org/10.1155/2015/769806>
  20. Zuur CL, Simis YJ, Lansdaal PE, Hart AA, Rasch CR, Schornagel JH, et al. Risk factors of ototoxicity after cisplatin-based chemoradiation in patients with locally advanced head-and-neck cancer: a multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;68(5):1320-5. PMID: 17418969 <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.01.042>
  21. Mazon JJ, Ghalie R, Zeller J, Marinello G, Marin L, Raynal M, et al. Radiation therapy for carcinoma of the pinna using iridium 192 wires: a series of 70 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1986;12(10):1757-63. PMID: 3759527 [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(86\)90316-0](https://doi.org/10.1016/0360-3016(86)90316-0)
  22. Hayter CR, Lee KH, Groome PA, Brundage MD. Necrosis following radiotherapy for carcinoma of the pinna. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;36(5):1033-7. PMID: 8985024 [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(96\)00447-6](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(96)00447-6)
  23. Fitzpatrick PJ. Skin cancer of the head--treatment by radiotherapy. *J Otolaryngol.* 1984;13(4):261-6. PMID: 6433042 <https://europepmc.org/article/med/6433042>
  24. Chowdhury CR, Ho JH, Wright A, Tsao SY, Au GK, Tung Y. Prospective study of the effects of ventilation tubes on hearing after radiotherapy for carcinoma of nasopharynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1988;97(2 Pt 1):142-5. PMID: 3281542 <https://doi.org/10.1177/000348948809700210>
  25. Morton RP, Woollons AC, McIvor NP. Nasopharyngeal carcinoma and middle ear effusion: natural history and the effect of ventilation tubes. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1994;19(6):529-31. PMID: 7895386 <https://doi.org/10.1111/j.1365-2273.1994.tb01283.x>
  26. Young YH, Lu YC. Mechanism of hearing loss in irradiated ears: a long-term longitudinal study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2001;110(10):904-6. PMID: 11642420 <https://doi.org/10.1177/000348940111001002>
  27. Low WK, Fong KW. Long-term post-irradiation middle ear effusion in nasopharyngeal carcinoma. *Auris Nasus Larynx.* 1998;25(3):319-21. PMID: 9800000 [https://doi.org/10.1016/S0385-8146\(98\)00035-2](https://doi.org/10.1016/S0385-8146(98)00035-2)
  28. Sakamoto T, Shirato H, Sato N, Kagei K, Sawamura Y, Suzuki K, et al. Audiological assessment before and after fractionated stereotactic irradiation for vestibular schwannoma. *Radiother Oncol.* 1998;49(2):185-90. PMID: 10052885 [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(98\)00090-5](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(98)00090-5)
  29. Bluestone CD. Otitis media and related conditions. In: English GM, ed. *Otolaryngology.* Vol. 1. 1st ed. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1994. p.24-6.
  30. Sakamoto T, Shirato H, Takeichi N, Aoyama H, Kagei K, Nishioka T, et al. Medication for hearing loss after fractionated stereotactic radiotherapy (SRT) for vestibular schwannoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50(5):1295-8. PMID: 11483341 [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(01\)01574-7](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(01)01574-7)
  31. Chang SD, Poen J, Hancock SL, Martin DP, Adler Jr JR. Acute hearing loss following fractionated stereotactic radiosurgery for acoustic neuroma. Report of two cases. *J Neurosurg.* 1998;89(2):321-5. PMID: 9688131 <https://doi.org/10.3171/jns.1998.89.2.0321>
  32. Minoda R, Masuyama K, Habu K, Yumoto E. Initial steroid hormone dose in the treatment of idiopathic sudden deafness. *Am J Otol.* 2000;21(6):819-25. PMID: 11078070 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11078070/>
  33. Aslan I, Oysu C, Veyseller B, Baserer N. Does the addition of hyperbaric oxygen therapy to the conventional treatment modalities influence the outcome of sudden deafness? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;126(2):121-6. PMID: 11870340 <https://doi.org/10.1067/mhn.2002.121915>
  34. Fattori B, Berrettini S, Casani A, Nacci A, De Vito A, De Iaco G. Sudden hypoacusis treated with hyperbaric oxygen therapy: a controlled study. *Ear Nose Throat J.* 2001;80(9):655-60. PMID: 11579852 <https://doi.org/10.1177/014556130108000911>
  35. Kestler M, Strutz J, Heiden C. [Hyperbaric oxygenation in early treatment of sudden deafness]. *HNO.* 2001;49(9):719-23. PMID: 11593772 <https://doi.org/10.1007/s001060170043>
  36. Formanek M, Czerny C, Gstoettner W, Kornfehl J. Cochlear implantation as a successful rehabilitation for radiation-induced deafness. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1998;255(4):175-8. PMID: 9592673 <https://doi.org/10.1007/s004050050038>
  37. Marangos N, Stecker M, Sollmann WP, Laszig R. Stimulation of the cochlear nucleus with multichannel auditory brainstem implants and long-term results: Freiburg patients. *J Laryngol.*



- 
- gol Otol Suppl. 2000;(27):27-31. PMID: 11211433 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11211433/>
38. Slattery 3rd WH, Brackmann DE. Results of surgery following stereotactic irradiation for acoustic neuromas. Am J Otol. 1995;16(3):315-9. PMID: 8588625 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8588625/>
39. Peeters S, Van Immerseel L, Zarowski A, Houben V, Govaerts P, Offeciers E. New developments in cochlear implants. Acta Otorhinolaryngol Belg. 1998;52(2):115-27. PMID: 9651612 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9651612/>