臨床耳鼻：第 24 卷　第 1 號　2013　online © ML Comm
J Clinical Otolaryngol 2013;24:38-43
□종　설□

스테로이드 고실 내 주사요법

인제대학교 의과대학 해운대백병원 이비인후과학교실
백　무　진

Intratympanic Injection of Steroid Therapy

Moo-Jin Baek, MD, PhD
Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

서　론

스테로이드제제는 이비인후과 영역에서 발생하는 다양한 질환 들에서 그 사용이 증가 되고 있는 실정이며 효과와 함께 전신적 부작용이 항상 문제점으로 지적되고 있다. 합병증으로 피부의 병변, 체중증가, 고혈당, 위장 장애(위염, 위 궤양, 위출혈) 등이 초래되며 이들은 가역적이며 잘 알려진 것들이다. 그러나 더 심각한 부작용으로 영구적인 손상을 초래하는 것들로는 Avascular necrosis(AVN) of the femoral head, osteoporosis, osteonecrosis, cataracts 등이 올 수도 있다.[1] 이과영역에서 돌발성 난청, 자가면역성 내이질환, 특발성 안면마비, 메니에르병, 전정신경염 등에서 단기적으로 혹은 장기적으로 사용하고 있다. 스테로이드제는 경구, 정맥, 국소, 및 병변 내 주사 등 다양한 방법으로 사용 가능하다. 스테로이드제를 치료에 많이 이용하는 내이 질환의 경우 고실 내 주사요법은 전신적 약제 투여에 비해 부작용이 적어 최근 임상에서 적응증(indication)이 확대 되어 사용이 증가하고 있다.[2]

중이강 내로 약물을 주입하여 내이 질환을 치료하는 것은 다른 장기로 약물이 주입되는 것을 막을 수 있어 고농도의 약물 투여가 가능하고 신체의 다른 부위 합병증을 막을 수 있다는 장점이 있다. 중이강 내 약물 주입하여 내이 질환의 치료에 이용한 것은 1959년 Schuknecht가 메니에르병의 증상개선을 위하여 Aminoglycoside 항생제를 사용하여 치료하였고, 고실 내 스테로이드 주입(Intratympanic steroid injection, ITSI)는 1986년 Sakata 등이 메니에르병 환자에 처음으로 이용하였다.[3,4] 현재 사용되는 약물과 내이 질환은 주로 intractable vertigo를 호소하는 메니에르병에서 gentamycin을 사용하거나 sudden hearing loss, autoimmune inner ear disease, Meniere's disease 등의 질환에서 방법에는 다소 차이가 있지만 스테로이드제를 사용하여 좋은 효과를 보고하고 있다.[2] 투여방법이 간단하고 특별한 합병증이 없어 전신적 스테로이드투여 후 반응이 없었던 경우에도[5] 외래 base에서 간단하게 처치 후 사용 가능하여 그 빈도가 증가하고 있다. 동물실험을 통하여 투여 경로에 따른 약물의 내이 분포 등 어느 정도 규명되고 있으나 임상 연구들은 다양한 결과들을 보고하고 있어 스테로이드의 용량, 투여횟수, 투여방법, 투여기간, 투여빈도, 효과의 판정 등 여전히 많은 논란이 있다.

연구된 문헌 고찰을 토대로 각종 내이 질환에서 스테로이드 고실 내 주입의 방법과 이에 대한 효과와 문제점을 확인하여 내이 질환의 치료에 효과적이고 안전하게 사용할 수 있도록 하고자 한다.

교신저자 : 백무진, 612-030 부산광역시 해운대구 좌동 1435
인제대학교 의과대학 해운대백병원 이비인후과학교실
전화 : (051) 797-1460 · 전송 : (051) 797-2304
E-mail : mjbaek@inje.ac.kr

본 론

약물 주입에 따른 작용 기전

내이로의 이동

중이강 내로 주입된 약물은 정원창을 통하여 내이로 확산되어 들어가야 비로소 효과를 나타낼 수 있다. 따라서 입구에 해당하는 정원창의 해부학적 특성은 약물의 투과성과 함께 최근 활발한 연구들이 진행되고 있다.

정원창(round window)은 Outer epithelial layer/Inner layer of connective tissue/Inner epithelium의 3개의 layer로 구성되어있다. Blood-brain과 Blood-labyrinthine barrier는 외림프 내의 전해질 균형을 유지하기 위해 선택적으로 물질을 투과시킨다. 정원창의 투과도(permeability)는 물질의 크기, electric charge에 의해 결정되며 이는 histamine 과 같은 약물에 의해서 이동이 촉진된다.[6] 중이강 내로 주입된 스테로이드제는 수분 내 고실계(scala tympani)에 도달하고 곧 내측의 Rosenthal canal과 외측의 spiral ligament를 통해 전정계(scala vestibuli)에 도달하게 된다.[7] ITSI의 효과를 검증 위해서 hydrocortisone, methylprednisolone, dexamethasone 등 3가지 약제를 경구투여(po), 정맥주사(IV), 고실 내 주사(IT) 등 3가지 방법으로 투여한 후 내이에서의 농도를 측정하였다. IT로 투여한 약물이 내이 외림프에서 가장 높았으며 약제 중에는 methylpredinsolone이 가장 높은 농도로 장기간 지속하였다. Histamine은 ITSI시 주입된 약제의 투과도를 높여서 단독 투여 시 보다 내이에 높은 농도를 유지하게 하였다.

전신 투여한 경우와 고막 내 국소주입을 통한 내이 내 약물 농도는 정맥 주사를 한 경우보다 Dexamethasone SP인 경우는 45,000배, Dexamethasone인 경우는 260배 높은 농도가 측정되었다. 반면 혈중 농도는 정맥주사 했을 때 보다 Dexamethasone SP는 5배, Dexamethasone은 3배 낮았다.[8] 따라서 임상적으로 스테로이드 국소 주입은 약물의 전신순환을 감소시켜 부작용을 막고 내이에는 높은 농도를 유지 할 수 있는 장점이 있다.

적응증(Indications)

메니에르병(Meniere's disease)

메니에르병의 치료는 목적은 내이의 fluid volume을 줄여 hydrops를 교정하고 이와 연관된 증상을 완화 시켜 어지럼을 해소하는 것이다. 따라서 많은 환자들이 저염식과 이뇨제를 첫 치료로 사용한다. 항히스타민제, 항우울제, 스테로이드제 등을 전신투여하기도 하며 간혹 이들 약제에 의한 부작용도 발생한다. 수술적 요법 및 겐타마이신 국소 주입을 이용한 전정파괴 요법들이 사용되었지만 임상적으로 결과는 만족 서럽지는 못하였다. 반면 스테로이드 국소요법은 대부분의 연구들에서 좋은 효과를 보고하고 있다.[9-17] 메니에르병의 치료에 ITSI은 dexamethasone 4 mg/mL을 5일간 연속하여 투여하고 2년간 관찰한 결과 functional level은 90% 호전되었고, vertigo 조절이 82%로 placebo군 57%보다 높았다. 치료 실패는 치료군 0%, placebo군 14%였다. 기타 증상의 주관적 호전 정도는 청력 35%, 이명 48%, 이폐쇄감 48%였다.[9] 그러나 타 보고에서는 placebo 보다 나은 결과를 보여주지 못하였다.[18] 메니에르병에서 청력에 효과가 있음을 보고하였고,[19] Filipo 등[20]은 dexamethasone 12 mg/mL을 사용하여 2년간 관찰한 연구에서 ablation surgery를 받지 않아도 될 정도의 만족할 만한 어지럼 증상의 조절이 약 91% 가능하였고 보고하였다. 이들 연구들은 ITSI의 효과를 보여주었지만 약물 선택에서 dexamethasone 혹은 methylprednisolone의 사용, 12 mg/mL같은 고용량 사용, 반복투여 횟수 등 명확한 사용법의 지침은 없었다.

최근 액체 형태의 스테로이드제를 중이강 내 주입하여 내이에 일정한 농도에 도달 후 곧 없어지는 것을 보완하여 개발된OTO-104 제재는 glycol polymer(poloxamer 407)와 dexamethasone을 결합한 형태의 약제로 중이강 내 1회 주입 시 지속적으로 유리되어 효과가 오래 지속된다. 이를 일측성 메니에르병 환자에 사용하여 안정성, 순응도 및 효과에서 좋은 결과를 보고하였다.[21]

돌발성 난청(Idiopathic sudden sensorineural hearing loss)

메니에르병보다 돌발성 난청에서 ITSI가 더 많이 치료에 이용되고 있고 연구들도 많이 되어있다. 이는 이전부터 돌발성 난청 때 거의 대부분 전신적 스테로이드를 투

여하고 있었고 효과가 있었기 때문에 내이 질환 중 ITSI를 가장 먼저 시행할 수 있었을 것이다. ITSI의 치료 효과에 대한 연구 결과들은 전신적 스테로이드 단독 투여한 군과 ITSI를 병용 투여한 경우는 각각 73% 및 70%의 호전을 보여 ITSI의 효과가 없음을 보고하였고,[11] 다른 보고에서는 전신적 스테로이드 투여 후 반응이 없었던 환자에서 1~2주 내에 ITSI를 시행하여 40%의 환자에서 청력의 개선이 관찰되었으며,[22] ITSI을 1개월 후 시행한 경우는 30%, 2개월 후에 시행한 경우는 15%에서 청력의 회복이 관찰되어 늦게 시행한 경우 청력의 회복이 떨어져 ITSI의 조기 시행이 더 나은 회복을 나타낼 수 있다 하였다. 투여 방법에 따른 효과를 비교하기 위한 연구들에서,[13] 고용량 전신 스테로이드 및 dexamethasone ITSI 투여군, 전신 placebo와 ITSI 투여군, 전신 스테로이드 및 placebo ITSI(생리식염수) 투여군 에서 치료 효과를 비교한 결과 병합 요법이 스테로이드 전신투여 단독 요법에 비해 청력의 회복에 의미 있는 효과가 있었고, ITSI는 전신적 투여 요법의 실패 후 효과가 있었다.[23-25] ITSI에 methylprednisolone 과 dexamethasone을 사용한 경우 청력개선의 정도가 각각 67%[15]와 39%[17]로 약제에 따라 차이가 있음을 보고하였다.

이는 돌발성 난청에서 ITSI를 일차 치료로 사용하였거나 salvage 요법으로 사용하여도 좋은 효과가 관찰되었지만 병합요법(combined therapy)의 효과에는 논란이 많은 실정이다. 일차 치료로 ITSI를 사용한 경우는 중등도의 청력장애(moderate hearing loss), 수평형 청력도(flat audiogram)인 경우가 타 치료보다 효과가 좋다는 보고도 있다.[20]

청력개선과 연관된 주파수는 ITSI를 시행하였을 때 정원창을 통해 apex 보다는 basal turn에 더 많은 영향을 줄 것으로 생각되지만 실제 청력은 저음역에서 더 효과적이었고 이는 와우 기저부(basal turn)에 존재하는 세포들의 취약성(vulnerability)이 원인일 것으로 설명한다. 즉 이 부위의 세포가 free radical, 소음, 외상, 약물 등에 손상받기 쉽다. 이로 인하여 더 많은 손상을 받은 고음역대의 세포 기능은 회복이 어려워지고 저음역 대는 기능이 비교적 보존되어 있어 치료 효과가 좋을 수 있다.[26]

현재까지 보고되고 있는 ITSI의 치료 효과에 대한 결과들이 차이가 많다. 이는 각 연구에서 사용된 스테로이드제와 그 용량이 차이가 나기 때문일 것이다. Dexamethasone의 경우는 4~24 mg/mL까지 사용한 것이 보고되었고 methylprednisolone의 경우는 40 mg/mL까지 다양한 농도로 사용되었다. 고실 내 주사가 내이로 고농도로 약물을 투입가능 하고 약물의 농도가 높을수록 내이 분포가 증가 되지만(dose dependant) 현재 dexamethasone의 경우는 24 mg/mL가 가장 높은 제제이다. 동물실험에서 고실 내 주사를 했을 때 methylprednisolone은 dexamethasone 보다 내림프에 고농도로 유지됨이 확인되었다.[27] 스테로이드 제제 별 약물에 대한 많은 보고들이 제공하고 있지만 효과적인 측면에서는 dexamethasone이 더 나은 것은 stria 혹은 주위 조직으로의 흡수가 methylprednisolone 보다 빨라 일정 시간 내림프에서 유지되는 농도는 흡수가 느린 methylprednisolone이 더 고농도로 유지되지만 실제 스테로이드제는 혈관조(stria) 혹은 주위 조직에서 수동적 혹은 능동적으로 endocytosis에 의해 세포 내로 유입이 되야 작용이 나타나므로 endocytosis의 속도가 빠를수록 세포 내에서 더 효과적으로 작용한다. 따라서 내림프 내에서 methylprednisolone이 농도가 더 높게 유지됨은 약물의 효과에서는 반대의 결과를 초래하게 되고 dexamethasone이 더 효과적임을 보여준다. 그러나 Spear 등이 보고한 임상연구에서는 두 약제간 효과에서 차이가 없었다.[28]

약물이 중이강을 통해 내이로 전달되는 방법은 주사기를 이용하여 고실 내 주입하는 방법과 정원창에 microcatheter 혹은 microwicks 등을 이용하여 주입하는 방법이 있다. 대부분 가장 많이 사용되는 방법은 주사기를 이용하여 고실 내 약물을 주입하는 방법이다. 따라서 사용자의 방법에 따라 많은 차이가 날수 있는데 주입 때마다 주사기를 이용하는 경우, 환기관을 유치하여 시행하는 경우도 있고 중이강 내 매 10분마다 약을 채우는 경우도 있는 등 정립된 방법은 없다.

그러나 임상적으로 ITSI에서는 중이강 내 주입 후 약 30분 동안에는 충분한 양의 약제가 유지되는 것이 바람직하다. 30분이란 시간은 정원창의 막을 통하여 약이 확산되어 들어갈 수 있는 가장 적절한 시간임이 보고되었다.[29]

주입 방법은 결과에도 영향을 줄 수 있는데 치료에 반응이 없었던 돌발성난청환자에서 고막 내 주입을 한 경우 보다 pump를 이용하여 정원창으로 주입한 경우가 치

료 성적이 우수하였다.[30] 또한 스테로이드제를 이관을 통해 주입하여 돌발성 난청을 효과적으로 치료한 보고도 있다.[31] 최근 약물의 효과적인 이동에 관하여 입구에 해당하고 정원창의 미세 구조를 더 명확히 규명하고 약제 주입 후 고실계 내의 약물농도에 관한 연구들이 활발히 진행 중인데 이 요소들과 가장 밀접한 관계에 있는 것이 약물의 투여 방법이라 향후 ITSI의 미래는 적절한 약물을 선택하여 가장 효과적인 방법으로 내이에 전달하기 위한 delivery method의 개발에 주력될 것으로 생각된다.

ITSI의 치료 효과는 질환의 상태에 따라 달라 질 수 있다. 다른 치료법에서도 비슷하겠지만 조기에 치료를 한 경우가 성적이 좋다. 메니에르병 혹은 돌발성난청에서 병의 초기에 정도가 심하지 않은 경우가 더 나은 성적을 얻을 수 있다. 따라서 내이로 약물 주입도 병이 심해져서 내이의 영구적 손상이 초래되기 전에 시행하여야 한다. 메니에르병, 돌발성난청, 자가면역성 내이질환 등은 흔히 원인불명이다. 스테로이드 반응이 있는 자가면역성내이질환의 경우 내림프 전해질 불균형이 원인일 가능성이 많고 스테로이드는 stria vascularis의 기능을 정상화하여 이를 교정함으로써 치료효과를 나타내게 된다.[32] Dexamethasone은 내림프를 둘러싸고 있는 주위 조직들의 water channel(aquaporin)과 Na/K channel의 expression을 증가 시켜 내이의 항상성을 유지한다.[33]

자가면역성내이질환(Autoimmune Inner Ear Disease, AIED)

AIED에서 고실 내 스테로이드 주사(ITSI)에 대한 임상연구는 부족한 실정이다. 46명의 다양한 내이질환 환자를 대상으로 ITSI를 시행한 결과에서 AIED 환자 5명 중 4명에서 어음분별력이 8~20% 개선되었다. Corticosteroid에 반응이 없는 16명의 환자를 대상으로 8명은 ITSI (methylprednisolone 0.3~0.5 mL at 40 mg/mL 주 2회), 5명은 MTX(주 1회 15 mg), 3명은 MTX with ITSI를 시행하였다. MTX 단독 투여한 군에서는 10명 중 5명은 stable hearing, 4명은 악화, 1명은 호전되었다. 5명은 전정증상도 완화되었다. ITSI를 시행한 8명중 5명은 청력개선, 2명은 악화, 1명은 변화가 없었다. ITSI와 MTX를 병용한 경우 3명중 2명은 변화가 없었고 1명은 청력이 개선되었다.[6] 이 연구결과는 ITSI을 치료에 반응을 하지 않는 refractory AIED의 first-line treatment로 사용할 수 있고 스테로이드 전신투여에 치료 반응이 없어 cytotoxic therapy를 해야 하는 경우와 재발-악화-완하-재발을 반복해서 경우가 많고 이 때마다 전신 스테로이드의 투여는 여러 부작용을 유발할 가능성이 높아 이 경우 의 대체 치료법으로 유용하게 사용할 수 있을 것이다.

고막 내 주입은 스테로이드제뿐만 아니라 다양한 약제들이 이용되고 있다. Infliximab(human TNF-α monoclonal Ab.)의 local perfusion의 효과에 대한 연구에서 내이의 지속적인 염증 반응을 감소시켜 청력이 호전된다고 보고하였다. 그러나 ITSI의 효과를 보고한 결과는 연구자들 마다 매우 다양하게 나타난다.

사용된 steroid의 양과 종류의 차이의 영향이 있다. Dexamethasone도 용량이 4~20 mg/mL까지 다양하고 methylprednisolone인 경우는 40 mg/mL이다. 약제의 종류에서 Methylprednisolone이 고실 내 주사 시 더 고농도로 내림프에 존재하지만 세포 내로의 흡수는 dexamethasone이 더 빨라 세포 내에서 약물의 효과가 더 효율적이어서 고실 내 주사 시 더 효과적인 것으로 약제의 종류에 따라 결과에 차이가 날수 있다.

중이 내로 약제의 투여방법의 차이가 결과에 영향을 줄 수 있다. 직접 주사기로 주입하는 경우, microcatheter나 microwick을 이용하는 방법 등이 있고 현재 직접 주사하는 방법을 선호하고 있다.

치료를 하는 시점에서의 질환의 stage 즉 활성도가 다른 경우 결과가 달라질 수 있다 조기 진단으로 조기 치료를 시행한 경우는 결과가 좋게 보고될 수 있다. 따라서 언제 치료를 시작하였는지도 결과에 영향을 미칠 수 있다. IT injection의 시기는 조직이 영구적인 손상을 받기 전에 시행하는 것이 효과적이다.[6]

결 론

여러 가지 연구 결과를 종합해 보면 ITSI은 내이의 기능에 유지 및 향상시키는데 효과가 있고 임상적으로는 돌발성 난청에서 가장 많이 사용되며 메니에르병에도 사용이 증가하고 있다. 난청의 회복에 대한 확실한 근거는 아직 부족하며 메니에르병에서의 어지럼과 청력의 회복에 대한 효과에서도 일치된 결과는 없다.

그럼에도 불구하고 돌발성 난청 및 메니에르병에서 임

상에서 많이 사용되는 치료법이다. Randomized controlled clinical trial이 많이 시행되어 일반적인 치료법보다 치료적 효과가 있다는 것이 검증되어야 할 것으로 생각된다.

중심 단어 : 스테로이드 · 고실 내 주사.

REFERENCES

1) Alenxander TH, Weisman MH, Derebery JM, Espeland MA, Gantz BJ, Gulya AJ, *et al. Safety of high-dose corticosteroids for the treatment of autoimmune inner ear disease. Otology & Neurotology 2009;30(4):443-8.*
2) Cope D, Bova R. *Steroids in otolaryngology. Laryngoscope 2008;118(9):1556-60.*
3) Light JP, Silverstein H. *Transtympanic perfusions: indications and limitations. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2004;12(5):378-83.*
4) Hoffman KK, Silverstein H. *Inner ear perfusion: indications and applications. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2003;11(5):334-9.*
5) Wu HP, Chou YF, Yu SH, Wang CP, Hsu CJ, Chen PR. *Intratympanic steroid injections as a salvage treatment for sudden sensorineural hearing loss: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. Otol Neurotol 2011;32 (5):774-9.*
6) Hamid M, Trune D. *Issues, indications, and controversies regarding intratympanic steroid perfusion. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2008;16(5):434-40.*
7) Hargunani CA, Kempton JB, DeGagne JM, Trune DR. *Intratympanic injection of dexamethasone: time course of inner ear distribution and conversion to its active form. Otol Neurotol 2006;27(4):564-9.*
8) Bird PA, Murray DP, Zhang M, Begg EJ. *Intratympanic versus intravenous delivery of dexamethasone and dexamethasone sodium phosphate to cochlear perilymph. Otol Neurotol 2011;32(6):933-6.*
9) Philips JS, Westerberg B. *Intratympanic steroids for Meniere's disease or syndrome. Cochrane Database of Systemic Review;2011.*
10) Hoffer ME, Balough BJ, Gottshall KR. *Delivery of drugs to the inner ear. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2006;14(5):329-31.*
11) Ahn JH, Yoo MH, Yoon TH, Chung JW. *Can intratympanic dexamethasone added to systemic steroids improve hearing outcome in patients with sudden deafness? Laryngoscope 2008;118(2):279-82.*
12) Banerjee A, Parnes LS. *Intratympanic corticosteroid for sudden idiopathic sensorineural hearing loss. Otol Neurotol 2005;26(5):878-81.*
13) Battaglia A, Burchette R, Cueva R. *Combination therapy (intratympanic dexamethasone+high-dose prednisone taper) for treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Otol Neurotol 2008;29(4):453-60.*
14) El-Hennawi DM, El-Deen MH, Abou-Halawa AS, Nadeem HS, Ahmed MR. *Efficacy of intratympanic methylprednisolone acetate in treatment of drill-induced sensorineural hearing loss in guinea pigs. J Laryngol Otol 2005;119(1): 2-7.*
15) Fitzgerald DC, McGuire JF. *Intratympanic steroids for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. Ann Otol Rhinol Laryngol 2007;116(4):253-6.*
16) Gouveris H, Selivanova O, Mann W. *Intratympanic dexamethasone with hyaluronic acid in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss after failure of intravenous steroid and vasoactive therapy. Eur Arch Otorhinolaryngol 2005;262(2):131-4.*
17) Haynes DS, O'Malley M, Cohen S, Watford K, Labadie RF. *Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss after failure of systemic therapy. Laryngoscope 2007;117(1):3-15.*
18) Silverstein H, Isaacson JE, Olds MJ, Rowan PT, Rosenberg S. *Dexamethasone inner ear perfusion for the treatment of Meniere's disease: a prospective, randomized, double-blind, crossover trial. Am J Otol 1998;19(2):196-201.*
19) Selivanova OA, Gouveris H, Victor A, Amedee RG, Mann W. *Intratympanic dexamethasone and hyaluronic acid in patients with low-frequency and Meniere's-associated sudden sensorineural hearing loss. Otol Neurotol 2005;26(5): 890-5.*
20) Filipo R, Attanasio G, Russo FY, Viccaro M, Mancini P, Covelli E. *Intratympanic steroid therapy in moderate sudden hearing loss: a randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. Laryngoscope 2013;123(3):774-8.*
21) Lambert PR, Nguyen S, Kenneth SM, Tucci DL, Lustig LR, Fletcher M, *et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study to assess safety and clinical activity of OTO-104 given as a single intratympanic injection in patients with unilateral Meniere's disease. Otol Neurotol 2012;33(7):1257-65.*
22) Ahn JH, Han MW, Kim JH, Chung JW, Yoon TH. *Therapeutic effectiveness over time of intratympanic dexamethasone as salvage treatment of sudden deafness. Acta Otolaryngol 2008;128(2):128-31.*
23) Plaza G, Herraiz C. *Intratympanic steroids for treatment of sudden hearing loss after failure of intravenous therapy. Otolaryngol Head Neck Surgy 2007:137(1):74-8.*
24) Van Wijck F, Staecker H, Lefebvre PP. *Topical steroid therapy using the Silverstein Microwick in sudden sensorineural hearing loss after failure of conventional treatment. Acta Otolaryngol 2007;127(10):1012-7.*
25) Xenellis J, Papadimitriou N, Nikolopoulos T, Maraqoudakis P, Segas J, Tzaqaroulakis A, *et al. Intratympanic steroid treatment in idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a control study. Otolaryngol Head Neck Surgery 2006; 134(6):940-5.*
26) Seggas I, Koltsidopoulos P, Bibas A, Tzonou A, Sismanis A. *Intratympanic steroid therapy for sudden hearing loss: a review of the literature. Otol Neurotol 2011;32(1):29-35.*
27) Parnes LS, Sun AH, Freeman DJ. *Corticosteroid pharma-*

cokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application. Laryngoscope 1999;109(7 Pt 2): 1-17.

28) Spear SA, Schwartz SR. *Intratympanic steroids for sudden sensorineural hearing loss: a systematic review. Otolaryngol Head Neck Surg 2011;145(4):534-43.*
29) Plontke SK, Salt AN. *Simulation of application strategies for local drug delivery to the inner ear. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 2006;68(6):386-92.*
30) Li L, Ren J, Yin T, Liu W. *Intratympanic dexamethasone perfusion versus injection for treatment of refractory sudden sensorineural hearing loss. Eur Arch Otorhinolaryngol 2013;270(3):861-7.*
31) Zhang Q, Song H, Peng H, Yang X, Zhou J, Huang W. *Noninvasive intratympanic dexamethasone treatment for sudden sensorineural hearing loss. Acta Otolaryngol 2012;132 (6):583-9.*
32) Trune DR, Kempton JB, Gross ND. *Mineralcorticoid receptor mediates glucocorticoid treatment effects in the autoimmune mouse ear. Hear Res 2006;212(1-2):22-32.*
33) Ishiyama G, Lopez IA, Ishiyama A. *Aquaporines and Meniere's disease. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2006;14(5):332-6.*