

TİNNİTUSLU HASTALARDA BETAHİSTİN ve GİNGKO BİLOBA EKSTRESİNİN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF THE EFFICIENCY OF BETAHISTINE HYDROCHLORIDE AND GINKGO BILOBA EXTRACT IN TINNITUS PATIENTS

Dr. Selim ÇEKKAYAN(*), Dr. Levent ÖZLÜOĞLU(*), Saim YOLOĞLU(),
Selçuk SÖYLEMEZOĞLU(*), Gökhan ERPEK(*)**

ÖZET: Bu çalışmada Betahistin (Betaserc/Serc) ve Ginkgo biloba ekstrelerinin (Tebokan/Rökan), birbirlerine ve plaseboya karşı tinnituslu hastalardaki etkinliklerinin araştırılması amaçlandı. Çalışmaya subjektif tinnituslu 67 hasta dahil edildi. Hasta yaşları 14-70 arasında olup ortalama yaş 43.1 olarak bulundu. Ayrıntılı anamnezlerin yanında tüm hastalara, KBB muayenesi, hemogram, tam kan biokimyası, odiyolojik testler ve radyolojik tetkikler uygulandı.

Hastalar randomize olarak üç gruba bölündü. Birinci gruba betahistin hidroklorür (B), ikinci gruba ginkgo biloba ekstresi (G), üçüncü gruba plasebo (P) başlandı. Tedavi süresince oluşan değişiklikleri kaydedebilmek açısından ilk günkü tinnitus şiddeti 4 olarak kabul edildi. Her üç gruptaki hastalar onbeş günde bir kontrole gelmek şartıyla en az üç ay süre ile takip edildi. Her üç gruptaki hastalar onbeş günde bir kontrole gelmek şartıyla en az üç ay süre ile takip edildi. Bu süre içerisinde hastaların ifadesine dayanılarak tinnitus şiddeti 0 ile 4 arasında değerlendirildi. Elde edilen verilere göre; B grubunda % 35, C grubunda % 37.5, P grubunda ise % 13 azalma tespit edildi.

İstatistik olarak sonuçlar değerlendirildiğinde; her grupta tedavinin kendi içerisinde etkili olduğu, B ve G'nin Plaseboya göre üstün olduktan ancak birbirlerine karşı bir tedavi üstünlüklerinin olmadığı sonucuna varıldı. Tinnitus tedavisinde plasebo etkinliğinin de daima göz önünde bulundurulması gerektiği düşünüldü.

Anahtar Sözcükler: Tinnitus, Betahistin, Ginkgo Biloba Ekstresi

SUMMARY: This study had the purpose of comparing the efficacy of Betahistine hydrochloride (Betaserc/Serc) and ginkgo biloba extract (Tebokan/Rökan) in tinnitus patients. Sixty seven patients with subjective tinnitus were included in the study. The mean age was 43.1 years, with a range of 14 to 70 years old. All patients were underwent an evaluation that consisted of detailed history, a complete otolaryngological examination, hemogram, full blood chemistry, odiological test battery and radiological imaging.

Patients were randomly subdivided in three groups. Betahistin administered to first group (B), Ginkgo biloba extract second group (G) and placebo to third group (P). To evaluate the changes in the intensity of the tinnitus, the intensity was expected as 4 at the beginning of the treatment. All patients were controlled every fifteen days for at least three months. The changes in the intensity of the tinnitus were assessed from 0 to 4, dependign on the patients evaluation.

The effectiveness of the treatment were found to be statistically significant in all groups when changes in the intensity of the tinnitus is compared from the first day of the treatment to the last visit. An improvement was seen in all groups as; 35 % in group B, 37.5 % in group G and 13 % in group P. Group B and group G were superior to group P but there was found no statistical difference between the groups B and G. This study emphasized that placebo effects were significant and must be considered important in tinnitus therapy

Key Words: Tinnitus, Betahistine Hydrochloride, Ginkgo Biloba Extract

GİRİŞ

Tinnitus kulakta, çevresinde veya başın herhangi bir yerinde istemsiz olarak hissedilen seslerin tümü için kullanılan bir terimdir. Çeşitli hastalıkların ilk ve en önemli semptomlarından birisi olabilir. Psikojen orijinli ses halusiyasyonları, temporal lob epilepsisi veya diğer lokal lezyonlardan kaynaklanan ritmik ve melodik sesler bu terim içerisinde dahil edilemez. Tinnitus hastalar tarafından vızıltı, zil sesi, ıslık sesi gibi tanımlarla tarif edildi. Tinnitusun karakteri etyolojinin açıklanmasında bize yardımcı olabilir.

Unutulmaması gereken tinnitusun bir semptom olduğu bir hastalık olmadığıdır. Herhangi bir kulak hastalığı bulunanların % 85'inde tinnitus tespit edildiği bildirilmiştir. Tinnitusun subjektif ciddiyeti önemlidir. Hastaların çoğu sadece tinnitustan şikayetçi olmayıp, aynı zamanda bunun neyin işareti olduğunu bilememekten de rahatsızdırlar. Tedavisi mümkün olmadığında hasta ve yakın çevresi üzerinde olumsuz bir takım etkiler nedeniyle yaşam kalitesi bozulabilir. Bazı hastalarda bu etkiler intihar girişimlerine kadar gidebilir.

Tinnitus etyolojik olarak subjektif ve objektif olarak ikiye ayrılır. Buna göre objektif tinnitus nadirken, subjektif grup sık görülür. Subjektif tinnitusta etyolojik kaynağı bulmak pek mümkün değildir, objektif tinnitusta; vasküler

(*) İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, KBB Anabilim Dalı

(**) İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi biyoloji ve
Bioistatistik Anabilim Dalı MALATYA

bozukluklar, palatal miyoklonus, patent östaki temporo-mandibuler eklem sendromu, lokal enflamasyonlar muhtemel etyolojiji oluştururlar^{10,19,20}.

Tinnitusla ilgili pek çok tedavi yöntemleri denenmiştir. Betahistin hidroklorür ve ginkgo biloba eksteris vasküler etkileri nedeniyle tinnitus tedavisinde ülkemizde ve çeşitli ülkelerde sıkça kullanılan ilaçlardır. Bu çalışmada her iki ilacın tinnitusta etkinlikleri, birbirlerine ve plaseboya karşı üstünlüklerinin araştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Eylül 1993 ve Nisan 1994 tarihler arasında polikliniğimize tinnitus şikayeti ile başvuran hastalardan sadece subjektif tinnitusu olan 67 hasta dahil edildi. Tüm hastaların ayrıntılı anamnezleri alındı. Anamnezde tinnitusun süresi, yerleşimi, başlama şekli, sürekli mi yoksa fulük-tuan mı olduğu, uyku sırasında devam edip etmediği, uykudan uyandırıp uyandırmadığı veya hastanın uykuya dalmada güçlük çekip çekmediği dikkate alındı. Rutin Kulak Burun Boğaz muayeneleri yapıldı. Arıca, hemogram, tam kan bi-okimyası, tiroid fonksiyon testleri, pure tone odimetri, timpanometri muhtemel orta kulak ve internal akustik kanal patolojilerini ortaya koymak üzere radyolojik incelemeler yapıldı.

Çalışma hakkında bilgilendirilen hastalarla randomize gruplar oluşturuldu (Tablo; 1). Birinci gruba betahistin, ikinci gruba ginkgo biloba ekstresi ve üçüncü gruba da kontrol grubunu oluşturmak üzere plasebo başlandı. Betahistin grubu (B) 28 hastadan, ginkgo biloba ekstresi verilen grup (G) 26 hastadan, plasebo verilen kontrol grubu (P) 13 hastadan oluştu. B grubuna 8 mg. betahistin hidroklorür içeren tabletler (Betaseric tbl. /Serc) günde üç defa bir tablet olmak üzere başlandı ve aynı dozda devam edilerek üç aya tamamlandı.

Tablo 1: Grupların dağılımı

	Hasta Sayısı	Yaş Ort.	Kadın/Erkek	İlaç
Grup B	28	40.4	1.15	Betahistin
Grup G	26	38.8	1.16	Ginkgo biloba
Grup P	13	50.1	2.25	Plasebo

G grubuna ise her bir tabletinde 9.6 mg ginkgo glikozid içerecek şekilde standardize edilmiş ginkgo biloba ekstresinden hazırlanmış tabletler (Tebokan Fort tbl./Rökan/Tebonin) günde üç defa bir adet olarak başlandı ve üç ay süre ile aynı şekilde devam edildi. P grubuna ise kaşeler halinde hazırlanan plasebolar günde üç defa bir adet başlanarak üç ay süre ile kullanıldı.

Tüm hastalar onbeş günde bir kontrole çağrıldı. Bu kontrollerde hastaların rutin muayeneleri ve odolojik tetkikleri tekrarlandı. Hastalardan, tinnitusun şiddetini subjektif olarak tedaviye başladıkları ilk günlük duruma göre "4" üzerinden değerlendirmeleri istendi. Eğer tinnitus ta-

mamen kaybolmuşsa "0", çok azalmış ancak halen devam ediyorsa "1", yan yarıya azalmışsa "2", azalma çok hafifse "3", hiç bir değişiklik yoksa "4" olarak değerlendirildi (Tablo:2). Bu değerlerle üç aylık skalalar oluşturuldu. Sonuçta her hasta grubunun değerleri kendi içerisinde ve birbirlerine karşı ham değerler ve istatistiki analizlerle değerlendirildi. Kendi içlerinde "İki eş arasındaki farkın önemlilik testi", aralarındaki karşılaştırmalarda ise "iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi" kullanıldı.

Tablo 2: Hastaların tinnitus şiddetini değerlendirmede kullandıkları yöntemle ait tablo

Değerlendirme	İyileşme %	Başlangıç Değerine Göre Tinnitusun Durumu
0	100	Tinnitus semptomu tamamen kaybolmuş
1	75	Oldukça azalmış ancak halen devam ediyor
2	50	Yarı yarıya azalmış
3	25	BİR miktar azalma olmuş
4	0	Hiç bir değişiklik olmamış

SONUÇLAR

Çalışmaya dahil edilen 67 hastanın 38 (% 56.7)'i kadın, 29(% 43.3)'ü erkekti. Hasta yaşları 14 ile 70 arasında değişmekte ve ortalama yaş 43. 1'idi. B grubundaki 28(% 41.7) hastanın 13'ü erkek, 15'i kadın, yaşlar 17 ile 66 arasında olup ortalama yaş 40,4 idi. G grubundaki 26(% 38.8) hastanın 12'si erkek, 14'ü kadın, yaşlar 14 ile 63 arasında olup ortalama yaş 38.8 olarak tesbit edildi. P grubundaki 13 (% 19.4) hastanın ise 4'ü erkek, 9'u kadından oluşmakta ve yaşlar 26 ile 70 arasında olup ortalama yaş 50. 1'idi (Tablo: 1).

Hastalar toplu olarak değerlendirildiğinde; 28(% 41.8) hastada tinnitus bilateral, kalan 39(% 58.2) hastada tek taraflıydı. Tek taraflı tinnitus şikayeti olan hastaların 22(% 56.4)'sinde sağ kulak, 17(% 43.6)'sinde sol kulak tutulmuştu. Odiyolojik tetkikler neticesinde; 41(:61.2) hastada tek taraflı veya bilateral çok hafiften, total işitme kaybına kadar değişen oranlarda sensorinöral tipte işitme kaybı mevcuttu. Bu 41 hastanın 23(%56)'ünde işitme kaybı bilateral, 18(% 44)'inde işitme kaybı tek taraflıydı. 5 hastada başvuru sebebi ani işitme kaybıydı, bunlardan B grubunda olan bir hastada işitme kaybı ile birlikte tinnitusta düzeldi, ancak diğerlerinin durumunda bir değişiklik olmadı. Kullanılan ilaçlarla ilgili olarak hiç bir hastada yan etki görülmedi ve hiç bir hasta durumunun başlangıca göre daha kötü olduğunu belirtmedi.

Üç aylık tedavilerin sonunda veriler değerlendirildiğin; 0-4 arası değerlendirmeye göre, B grubunda 1 .39'luk bir kazanç sağlandığı, bununda tinnitus şiddetinde % 35'lik bir azalmayı gösterdiği gözlemlendi. G grubunda 1.5'lik azalma da % 37.5'e tekabül etmekteydi. P grubunda ise bu oranlar

0.53 ve % 13.5 olarak bulundu. Bu sonuçların gruplara göre dökümü tablo: 3'de görülmektedir.

Tablo 3: Sonuçlar

İyileşme (%)	Betahistin (28)	Ginkgo Biloba Eks. (26)	Plasebo (13)
100	4/28	2/26	-
75	4/28	7/26	-
50	5/28	4/26	2/13
25	1/28	3/26	3/13
0	14/28	10/26	3/13

TARTIŞMA

Tinnitus; cerrahi, maskeleme, biofeedback, hipnoz, akupunktur, psikoterapi, ilaçlar, galvanik akımla end organ silimulasyon gibi birçok tedavi şekli denenmiştir^{1,10,12,16}. Cerrahi tedavi, cerebellopontin köşe tümörleri, temporal lob neoplazileri, mikrovasküler dekompresyon amacıyla ve iletim tipi işitme kalplarında kullanılabilir. Sıklıkla otoskleroz ile birlikte olan tinnitusun oval pencere cerrahisinden sonra % 75 oranında düzeldiği bildirilmektedir.

Medikal tedavide end organda iskemiye çözümlenerek kan akımını artıran adrenarjik, antiadrenarjik, kolinerjik, kolin esteraz inhibitörleri, düz kas gevşeticileri ve vitaminler, kullanılmıştır^{11,17}. Çinko ve bakır gibi metal tedavileri de denenmiştir. Antihistaminik ve dekonjestanların da patent östakide faydalı olabileceği düşünülmüştür. Bazı durumlarda, trisiklik antidepressan ve benzodiazepinler anksiyete çözücü etkilerinden dolayı kullanılmışlardır. Lokal anestezi, merkezi seviyelerde duyarlılığı azaltıcı etkilerinden dolayı en çok denenilen grubu oluşturmaktadırlar. Bunlardan procain, lidocain çeşitli uygulamalar şeklinde sıkça denenmişlerdir^{3,4,15}. Bunların haricinde Jastreboff ve Hazell'in önerdikleri, tinnitusu karşı emosyonel ve davranışsal cevabın düzenlenerek, tinnitusla ilgili bilginin beyinde prefrontal ve limbik bölgelere geçişinin azaltulmasını amaçlayan "Retraining Therapy" halen denenmekte olan yöntemlerdir. Betahistin dihidroklorür'ün prekapiller sfinkterleri gevşetici etkisiyle iç kulağa giden kan akımını artırdığı öne sürülmektedir. Ginkgo biloba ekstresi ise PAF (trombosit aktive edici faktör) inhibitörüdür.

Burada belahistin hidroklorür ve ginkgo biloba ekstresinden hazırlanan İki ilacın etkinlikleri ve birbirlerine karşı üstünlükleri araştırıldı. Yapılan literatür incelemelerinde her iki ilacın ayrı ayrı etkinliklerince yönelik çalışmalar mevcutken^{7,8,9,14}, bu ilacı karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmadı. Bu yüzden konusunda ilk çalışma olduğu kanaatine varıldı. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar istatistik analizlerle değerlendirildiğinde; her bir grupta tinnitus şiddetindeki azalmalar kendi içerisinde anlamlı bulundu, birbirlerine karşılaştırıldıklarında ise B ve G gruplarının, P grubuna göre istatistik olarak üstün oldukları, ancak her iki grup arasında tedavi etkinlikleri açısından istatistik olarak anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edildi (Tablo4).

Tablo 4: Grupların istatistiki değerlendirilmesi

	Sayı (n)	Ortalama (x)	Standart Sapma (Sd)	Standart Hata (Sx)	(t)	(P)
BETAHİSTİN	28	1.39	1.57	0.29	0.26	>0.05
GINKGO BİLO.	26	1.50	1.42	0.27		
BETAHİSTİN	28	1.39	1.57	0.29	1.85	<0.07
PLASEBO	13	0.53	0.77	0.21		
GINKGO BİLO.	26	1.50	1.42	0.27		
PLASEBO	13	0.53	0.77	0.21	2.27	<0.05

Tinnitus yaşamın hemen her devresinde görülmekle birlikte daha çok kırk ve seksen yaşlar arasında yoğunlaşmaktadır. Pediatrik yaş grubunda daha önceleri bilinenden daha yaygın olarak görülebilir^{10,19}. Bizim çalışmamızdaki değerlere baktığımızda hasta yoğunluğunun dört ve beşinci dekatlarda, yaş ortalamasının da 43.1 olduğunu görmekteyiz. En küçük hastamız 14 yaşında olup pediatrik yaş grubundaki tek hastamızdı. Tinnitustan kadın ve erkeklerin eşit sıklıkta etkilendiği bildirilmektedir. Çalışma grubumuzdaki hastalarımızın kadın/erkek oranı 1.3 olarak bulundu. Bu da önceki bilgilerden anlamlı bir farklılık ifade etmiyordu. Literatürde hastaların yaklaşık % 50'sinin tinnitusu yalnızca bir kulağında, diğer % 50'sinin ise her iki kulağında da algıladığı bildirilmektedir¹⁰. 0 Hz ve 10.000 Hz arasındaki tüm frekanslarda görülmekle birlikte pik yaptığı frekanslar 3000 ve 4000 Hz'ler arasındadır. Hastalarımızın % 41.8'inde tinnitus bilateral, % 58.2'sinde tek taraflı idi. Sağ ve sol kulağın öncelikli tutulması yönünde de anlamlı bir farklılık yoktu.

Çeşitli çalışmalarda tedavi için kullanılan materyallerin etkinliği % 30-% 80 arasında bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz değerler de bu sınırlar içerisinde (% 35, % 37.5). Hemen her çalışmada plasebo etkinliği de vurgulanmıştır. Burada da plasebo etkinliği 9/13 olarak bulunmuş olup göz ardı edilmemesi gereken bir kriter olduğu ortaya konulmuştur.

Yazışma Adresi: Dr. Selim ÇEKKEYAN

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
KBB Anabilim Dalı 44300
MALATYA

KAYNAKLAR

1. ALSTER J, SHEMESH Z, ORNAN M, ATTIAS ., Sleep disturbance associated with chronic tinnitus. Biol Psychiatry 1993; 34 (1-2): 84-90.

2. BERRIOS GE. Musical hallucinations: a statistical analysis of 46 cases. *Psychopathology* 1991;24(6): 356-60.
3. COLES RR, THOMPSON AC, O'DONOGHUE GM. Intra-tympanic injections in the treatment of tinnitus. *Clin Otolaryngol* 1992; 17 (3): 240-2.
4. den HARGTIGH J, HILDERS CG, SCHOEMAKER RC, et. all, Tinnitus suppression by intravenous lidocaine in relation to its plasma concentration. *Clin. Pharmacol Ther.* 1993; 54: 415 - 20.
5. DOBIE RA, SAKAI CS, SULLIVEN MD, KATON WJ, RUSSO J. Antidepressant treatment of tinnitus patients: report of a randomized clinical trial and clinical prediction of benefit. *Am J Otol* 1993; 14(1): 24-30.
9. MARTINI A, DE DOMENICO F. Trimetazidine versus betahistkine in Meniere's disease. A double blind method. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1990; 107 (1): 20-7.
10. MEYERHOFF WL, COOPER JC. Tinnitus. In: Paparella MM- Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL, ed(s). *Otolaryngology*, WB Saunders, 1991; 2:1169-79.
11. MURAI K, TYLER RS, HARKEN LA, STOUFFER JL. Review of pharmacologic treatment of tinnitus. *Am J Otol* 1992; 13 (5): 454-64.
12. NILSSON S, AXELSSON A, LI DE G. Acupuncture for tinnitus management. *Scand Audiol* 1992; 4: 245-51.
13. PAASKE PB, PEDERSEN CB, KJEMS G, SAM IL. Zinc in the management of tinnitus. Placebo controlled trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991; 100(8): 647-9.
14. PARHENIADIS -STUMPF M, MAURER J, MANN W. Soffit laser therapy in combination with tebonin i.v. in tinnitus. *Laryngorhino otologie* 1993; 72 (1): 28-31.
15. PODOSHIN L, FRADIS M, DAVID YB. Treatment of tinnitus by intratympanic instillation of lignocaine (lidocaine) percent through ventilation tubes. *J Laryngol Otol* 1992; 106 (7): 603-6.
16. SCHLEUNING AJ. 2 d Management of the patient with tinnitus. *Med Clin North Am* 1991; 75 (6): 1225-37.
17. SHEMESH Z, ATTI AS J, ORNAN M. SHAPIRA N, SHAHAR A. VITAMIN B12 deficiency in patients with chronic-tinnitus and noise induced hearing loss. *Am J Otolaryngol* 1993; 14(2): 94-9.
18. TYLER RS, BABIN RW. Tinitus. In: Cummings CW, Frecirickson JM- Harekr LA- Krause JC, Schuler DE, ed(s). *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. Mosby Year Book, 1993;4:3031-53.
19. WILLINSKY RA Tinnitus: Imaging algorithms. *Can Assoc Radiol J* 1992; 43 (2): 93-%.