

Misoprostol'ün Tinnitusta Kullanımı

Dr. İsmail YILMAZ Yrd.Doç.Dr. Babür AKKUZU Yrd.Doç.Dr. Özcan ÇAKMAK
Prof.Dr. Levent N. ÖZLÜOĞLU

ÖZET

Amaç: Tinnituslu hastalarda misoprostolün farmakolojik ajan olarak etkinliği prospektif, plasebo kontrol-
lü, çift kör çalışma ile test edildi.

Olgular: 6 aydan fazla tinnitus yakınması olup herhangi bir sistemik (hipertansiyon, hipertiroidi, hipotiroi-
di, hiperkolesterolemi ve diabet gibi) ya da otolaringolojik (Meniere hastalığı, otoskleroz gibi) hastalığı
olmayan 40 olgu çalışma kapsamına alındı. 28 hasta deneysel guruba (Grup I), 12 hasta da kontrol
gurubuna (Grup II) rastgele yöntemle alındı. Hem aktif ilaç hem de plasebo 4 ay boyunca doz artırılarak
verildi.

Bulgular: Tinnitus şiddeti incelendiğinde grup I'de 28 hastanın 18'inde düzelme elde edildi. Düzelme oranı
%64 idi. Plasebo gurubunun tinnitus şiddetindeki düzelme oranı ise %33 bulundu (n=4). Tinnitus skorları
incelendiğinde grup I'de 28 hastanın 10'unda düzelme elde edildi. Düzelme oranı %36 idi. Plasebo
gurubunun tinnitus skorlarındaki düzelme oranı ise %17 bulundu (n=2). Düzelme elde edilen hastalarda-
ki etiyolojik nedenler incelendiğinde Grup I'de ani başlangıç öyküsü veren hastalarda en yüksek düzelenin
(%77) elde edildiği görüldü. Her ne kadar bazı hastalarda açık pozitif sonuçlar elde edilse de bizim
sonuçlarımız tinnitus tedavisinde misoprositolün etkinliğini araştıran çalışmalarını cesaretlendirmelidir.

Sonuç: Misoprostol bazı tinnituslu hastalarda tedavi edici yönü bulunan bir ilaçtır.

Anahtar Kelimeler

Misoprostol
Tinnitus

Key Words

Misoprostol
Tinnitus

Use of Misoprostol for Tinnitus

Objective: To systematically test the effectiveness of misoprostol as a pharmacological agent for patients
with tinnitus, a prospective, placebo-controlled, double-blind study was designed.

Materials and Method: Forty adult patients with tinnitus who had experienced their tinnitus for a minimum
of 6 months and who do not have systemic (e.g. hypertension, hyperthyroidism, hypothyroidism, hyper-
cholesterolemia and diabetes mellitus) or otolaryngologic (e.g. Meniere's disease, otosclerosis) disease.
Twenty-eight patients were randomly assigned to the experimental group (Group I) and 12 to the control
group (Group II). Both active drug and placebo were given in increasing doses for four months.

Results: In experimental group 18 of 28 patients showed improvement in the loudness of their tinnitus.
Improvement ratio was 64%. In control group improvement ratio in the loudness of tinnitus was found to
be 33%(n=4). Improvement ratio in the subjective score of tinnitus was 36%(10 of 28 patients). In control
group improvement ratio in the subjective score of tinnitus was found to be 17%(n=2). Improvement ratio
was found to be highest in sudden onset subgroup (77%) when experimental group was examined accor-
ding to etiologic factors. Although there is an obvious positive outcome for some patients, our findings
encourage continued investigation on the effectiveness of misoprostol for the treatment of tinnitus.

Conclusion: Misoprostol is a drug that will provide therapeutic relief for some patients with tinnitus.

KBB Anabilim Dalı,
Başkent Üniversitesi
ANKARA

GİRİŞ

Tinnitus kafa içinden köken alan bir sesin bi-
linçli bir şekilde algılanması olarak tanımla-
nabilir.¹ Genel populasyonun yaklaşık %17'sini,

yaşlı populasyonun ise %33'ünü etkileyen tinni-
tus, işitme sisteminin en yaygın hastalıkların-
dandır.¹ Tinnitus psikolojik etkileriyle hastanın

ve dolayısıyla ailesinin yaşam kalitesini ciddi ölçülerde bozabilir. Bazı hastalarda intihar girişimi bile gözlenmiştir. Toplumun önemli bir kesimini ve insanın psikolojik durumunu bu denli etkileyen tinnitusun tedavi edilebilir objektif nedenleri yanında henüz tedavisi bilinmeyen subjektif tinnitus konusu kulak burun boğaz doktorlarının üzerinde en çok çalıştığı konular arasında yer almaktadır. Bizim çalışmamıza konu olan da subjektif tinnitustur. Subjektif tinnitusun medikal tedavisi modern anlamda 20. yy ortalarında başlamıştır. Günümüze kadar pek çok tedavi modalitesi denenmiştir, ancak, belirsizlik devam etmektedir. Misoprostolün tinnitus tedavisinde denenmesi ise çok yakın zamanlarda (1993) olmuştur.² Prostaglandinler, salisilat ototoksitesisi ve kohlea metabolizması üzerine yapılan çalışmalar bu denemenin alt yapısını oluşturmuştur.³ Kohleada 3 farklı prostoglandinin (PGI₂, PGE₂, PGF₂) stria vaskularis ve spiral ligamentten sentez edildiği ayrıca PGI₂ ve PGF₂'nin perilenfte bulunduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir.⁴⁻⁶ Prostaglandinlerin kohleada nöromodülatör olarak afferent iletimi etkilediği, kohlea mikrovasküler akımının hormonal kontrolünde (PGI₂ ve PGE₂'nin vazodilatatör; PGF₂'nin vazokonstriktör etkileriyle) rol aldığı gösterilmiştir.^{7,8} Çalışmamızda bir sentetik prostoglandin E1 analogu olan "misoprostol"ün (Cytotec®) tinnitus tedavisindeki etkinliğini araştırmak üzere plasebo kontrollü, çift kör, prospektif bir çalışma planlanmış ve sonuçları tartışılmıştır. Çalışmamızda, misoprostolün tinnitus tedavisindeki başarısının objektif ve subjektif kriterlerle ortaya konulmasının yanında, benzer gruplara verilecek plasebo etkisi ile karşılaştırılması da hedeflenmiştir.

OLGULAR VE YÖNTEM

Haziran 2000 - Temmuz 2001 tarihleri arasında kliniğimize tinnitus yakınması ile başvuran 40 hasta çalışmaya alındı. Hasta seçiminde en az 6 aydır tinnitus yakınmasının olması, kulak burun boğaz muayenelerinin normal olması, herhangi bir sistemik hastalıklarının (hipertansiyon, diabet, hiperlipidemi, hipo-hipertiroidi), tinnitusa neden olabilecek KBB patolojilerinin (Meniere hastalığı, objektif tinnitus nedenleri ve otoskleroz gibi), bilinen bir nöropsikiyatrik hastalığının ve gebeliğin mevcut olmaması kriterleri göz önünde bulunduruldu. Olgular

sayıları saptanırken, yapılacak olan istatistik testlerinin güvenlik ya da anlamlılık sınırları içinde olması gerektiği gözardı edilmemiştir.

Kriterlere uyan her hastaya KBB muayenesi, tam kan sayımı ve biyokimya tetkikleri rutin olarak yapıldı. Gerekli görülen hastalardan ENG ve internal akustik MRI gibi ileri tetkikler istendi. Bu muayene ve tetkikler sonucunda kriterlere uymayanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalar hastalıkları ve uygulanacak tedavi modalitesi konusunda bilgilendirildi.

Araştırma ve kontrol gurubundaki hastalara tedaviye başlamadan önce ve takip eden her ay odyolojik tetkik yapıldı. Odyolojik tetkik içerisinde odyolojik muayene, yüksek frekans odyometri ve impedansmetrik testler bulunmaktaydı. Odyolojik muayene ve yüksek frekans odyometri Industrial Acoustics Company (IAC) standardında olan sessiz kabinde, Clinical Audiometer "AC40" odyometri cihazı (Interacoustics Co. Assens, Danimarka) ve alçak frekanslarda "TDH-39P" (Telephonics Co., Farmingdale, NY, A.B.D.), yüksek frekanslarda "HV/PRO Digital" (Koss Co., Milwaukee, WI, A.B.D.) kulaklıkları kullanılarak, impedansmetrik ölçümler Impedance Audiometer "AZ7" impedansmetre (Interacoustics Co., Assens, Danimarka) kullanılarak yapıldı. Havayolu işitme eşikleri 0.125-8 kHz arasında rutin odyolojik tetkik ile, 10-18 kHz arasında yüksek frekans odyometri tetkiki ile ölçüm yapılarak belirlendi. İşitme testi sonuçları alçak frekanslarda (125 Hz- 8 kHz) saf ses ortalaması (500+1000+2000/3) sonucu esas alınarak işitme kayıp dereceleri değerlendirildi.⁹ Hastaların tinnitus frekansı ve şiddeti belirlenip ay sonunda tekrarlandı. Frekans ve şiddeti belirleme perdesine uyarlanmış frekans (*pitch-match frequency*) ve şiddet eşlemesi (*loudness match-dB SL*) yöntemiyle yapıldı. Hastalardan tedavi öncesinde tinnitus şiddetini 10 not üzerinden belirlemesi istenip bu işlem her ay sonunda tekrarlandı. Bu değerlendirme için araştırmaya katılan doktorlardan biri tarafından her seferinde hastayla birebir konuşularak, "duyduğu sestene ne kadar rahatsız olduğu" soruldu ve bu rahatsızlık derecesini 0-10 puan (0=Hiç duymuyorum ve rahatsız olmuyorum; 10=duyduğum sestene dayanılmaz derecede rahatsız oluyorum) arasında bir notla belirlemesi istendi. Tinnitusun hastada

herhangi bir uyku problemi yaratıp yaratmadığı ve günlük işlerini yaparken dikkatini dağıtıp dağıtmadığı da bir mini anketle sorgulandı. Grup I'deki hastalara 200 mikrogram misoprostol içeren Cytotec® tabletler, orijinal kutularından çıkarıldıktan sonra plasebo ile aynı renk ve şekilde olan 15cc'lik kahverengi cam şişelere 28'er tane konarak etiketli bir şekilde verildi. Muhtemel yan etkiler göz önüne alınarak ilk hafta 200 mikrogr/gün (1 tb/gün) ile başlanıp, daha sonra her hafta 200 mikrogr/gün eklenmek üzere doz artırımı yapıldı. Gastroenterolojide kullanılan 800 mikrogram/gün (4x1 tb/gün) dozuna birinci ayın sonunda ulaşıp bu dozla 3 ay daha idame edildi. Grup II'deki hastalara da, aynı miktarda plasebo tablet eşit sürede verildi. Plasebo tabletler Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Bilim Dalı'nda %75 laktoz, %25 selüloz ve bu ikisinin toplam ağırlığının %1'i kadar Mg-stearat içerecek şekilde hazırlandı ve 15cc'lik kahverengi cam şişelere 28'er adet plasebo tablet konularak etiketlendi.

Çalışma kapsamına alınacak hastaların hangi grupta yer alacağı doktor tarafından basit rastgele örnekleme yöntemi ile belirlendi. Odyolojik tetkikleri yapan odyometristler hastanın hangi guruba dahil olduğu konusunda bilgilendirilmedi. Çalışmaya katılan hastalara araştırma süresince ek bir medikasyon uygulanmamasına özen gösterildi. Hastalar tedavi öncesinde muhtemel yan etkiler konusunda bilgilendirildikten sonra, Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Gönüllü Denek Bilgilendirme ve Onay Formu'nu doldurarak imzalamaları istendi. Hastalar yan etkilerin ortaya çıkması durumunda araştırmacılara başvurulmaları konusunda bilgilendirildi. Yukarıda anlatılan yöntemler hastanın ilk başvuru anından itibaren doldurulmaya başlanan "Misoprostol'ün Tinnitusta Kullanımı Formu"na işlendi. Bu formda tinnitus frekans ve şiddeti, subjektif skorlar, uyku paterni, dikkat yeteneği ve yan etki başlıkları yanında hastanın demografik özellikleri, tinnitusun ayrıntılı özellik sorgusu, etiolojik sorgu ve özgeçmiş sorgusu da bulunmaktaydı.

Çalışmanın düzelleme oranları sonuçların birey bazında değerlendirilmesiyle ortaya konuldu. Bunun için hastaların başlangıç ve çalışma sonunda ölçülen tinnitus şiddetleri arasında 15 dB ve üzerinde farkın olması (4. ay sonunda

ölçülen tinnitus şiddetinin en az 15 dB düşmesi) ile başlangıç ve çalışma sonunda ölçülen tinnitus skorları arasında 3 puan ve üzerinde farkın olması (tinnitusun hastaya verdiği rahatsızlık duygusu 10 üzerinden en az 3 puan gerilemesi) düzellemenin majör kriterleri olarak kabul edildi. Bunların yanında minör kriterler olarak uyku paterni ve dikkat yeteneğinin birey bazında değerlendirilmesi esas alındı. Tinnitus frekansı; perdeye uyarlanmış frekans (*pitch-match frequency*) güvenilirliğinin hastadan hastaya değişmesi, her iki hastadan birinde diğer bulgular aynı kalırken frekansın günden güne ya da aynı gün içinde değişiklik göstermesi yönleriyle "tanısal değeri olmadığı için" düzelleme kriterleri arasında kullanılmadı.¹

İstatistik değerlendirmede; plasebo ve ilaç gruplarının tinnitus frekansı, şiddeti, subjektif skorları, uyku paterni ve dikkat yeteneğine yönelik yapılan 5 ölçüm "tekrarlayan ölçümlerin varyans analizi" (genel doğrusal modelin tekrarlayan ölçümleri) ile değerlendirildi. Kategorik verilerin gruplar arasındaki dağılım farkını test etmek için X² testi kullanıldı. Non-parametrik verilerin ikili karşılaştırılmasında Mann Whitney-U testi kullanıldı. Parametrik verilerin ikili karşılaştırılması bağımsız gruplar arası farkın önemlilik testi olan Student-t test ile yapıldı. Eşleştirilmiş örnekler arasındaki farkın anlamlılık testi olan Paired-Samples T test kullanıldı. Değişkenlerin gruplardaki homojenitesini değerlendirmek için Levene testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi olarak p<0.05 kabul edildi.¹⁰

BULGULAR

Grup I'de 28, Grup II'de 12 hasta vardı. Toplam 40 hastanın 14'ü kadın, 26'sı erkekti. Çalışmaya katılan tüm hastaların yaş ortalamaları 51.17±13.14 idi (yaş aralığı = 19-70).

Grup I'deki hastaların 8'i kadın, 20'si erkekti. Hastalar 19-70 yaş aralığına ve 51.43±12.95 yaş ortalamasına sahipti. Hastaların 21'inde sağ, 20'sinde sol kulak etkilenmişti. Hastalar 6 ayla 120 ay arasında değişen ortalama 39.39±34.30 ay süreli tinnitusa sahipti. Tinnitus 24 hastada sürekli, 4 hastada aralıklı idi. 13 hasta ani başlangıç öyküsü veriyordu. 6 hastada akustik travma, 4 hastada ototoksisite (üçünde aspirin, birinde aminoglikozid kullanımına bağlı), 2 hastada mekanik travma, 3 hastada geçirilmiş KBB

TABLO 1. Hastaların alçak frekans saf ses ortalamaları (Stach-1998)

	Hastanın sağ kulağı		Hastanın sol kulağı	
Normal işitme (-10 ile 15 dB)	18	%45	21	%52.5
Çok hafif İK* (16-25 dB)	14	%35	8	%20
Hafif İK (26-40 dB)	6	%15	8	%20
Orta derecede İK (41-55 dB)	1	%2.5	3	%7.5
Orta-ileri derecede İK (56-70 dB)	0	-	0	-
İleri derecede İK (71-90 dB)	1	%2.5	0	-
Çok ileri derecede İK (91+ dB)	0	-	0	-

*İK: İşitme kaybı

operasyonu öyküsü (septoplasti) vardı. Onbeş hastada yan etki gözlemlendi. Bunlar; 8 hastada bulantı, 6 hastada karın ağrısı, 1 hastada diare şeklinde idi. Grup I'deki hastaların 13 tanesi bilateral, 15 tanesi unilateral idi.

Grup II'deki hastaların 6'sı kadın, 6'sı erkekti. Hastalar 23-70 yaş aralığına ve 50.58 ± 14.16 yaş ortalamasına sahipti. Hastaların 8'inde sağ, 8'inde sol kulak etkilenmişti. Hastalar 6 ayla 72 ay arasında değişen ortalama 26.08 ± 21.32 ay süreli tinnitusa sahipti. Tinnitus 8 hastada sürekli, 4 hastada aralıklı idi. 2 hasta ani başlangıç öyküsü veriyordu. 2 hastada akustik travma, 4 hastada ototoksiste (üçünde aspirin, birinde aminoglikozid kullanımına bağlı), 3 hastada mekanik travma mevcuttu. Plasebo grubundaki yan etkiler, 3 hastada gözlenen diare ve 1 hastada gözlenen bulantı idi. Grup II'deki hastaların 4 tanesi bilateral, 8 tanesi unilateral idi.

Yukarıdaki bulgular karşılaştırıldığında; görülen yan etkinin ne olduğunun dağılımı dışındaki veriler arasında istatistiksel dağılım farkı yoktu. Gruplar birbirleriyle karşılaştırıldıklarında ani başlangıçlı vakaların gruplar arasındaki dağılımının önemli ancak yeterli istatistiksel düzeyde olmadığı ($p=0.07$) saptandı.

Yaş, cins, meslek, etkilenen kulak, tinnitus tipi, süresi, akustik travma, vasküler hastalık öyküsü, tinnitus frekans-şiddet- skor dağılımları (iki değişken dışında), uyku paterni ve dikkat yeteneklerinin dağılımı, yan etki, bilateralite değişkenleri açısından gruplar arasında dağılım farkı olmadığı yani grupların homojen olduğu sonucu elde edildi.

Çalışmaya alınan bütün hastalara bakıldığında tinnitus süresi 1 yıldan az olanlar ($n=4$) %10,

tinnitus süresi 1-2 yıl arasında olanlar ($n=15$) %37.5, tinnitus süresi 2-5 yıl arası olanlar ($n=11$) %27.5 ve tinnitus süresi 5-10 yıl arası olanlar ($n=10$) %25 oranında bulundular.

Stach⁹ 1998'e göre bulunan saf ses ortalamalarının dağılımı **Tablo 1**'de verildi.

Tinnitus Frekanslarının Karşılaştırılması: Zamanın frekanstaki değişikliğe etkisi önemli ancak istatistiksel olarak yeterli anlamlılıkta bulunmadı ($p=0.075$). İki grup arasındaki etkileşim anlamlı çıktı ($p=0.029$). İki grup arasındaki frekans değerlerinde anlamlı fark olmadığı ($p=0.18$) bulundu.

Tinnitus Şiddetlerinin Karşılaştırılması: Zamanın şiddetteki değişikliğe etkisi istatistiksel olarak yeterli anlamlılıkta çıktı ($p=0.001$). İki grup arasındaki etkileşim anlamsız çıktı ($p=0.52$). İki grup arasındaki şiddet değerlerinde anlamlı fark olmadığı ($p=0.13$) bulundu.

Tinnitus Skorlarının Karşılaştırılması: Zamanın skordaki değişikliğe etkisi istatistiksel olarak yeterli anlamlılıkta çıktı ($p=0.001$). İki grup arasındaki etkileşim anlamsız çıktı ($p=0.66$). İki grup arasındaki skor değerlerinde anlamlı fark olmadığı ($p=0.34$) bulundu.

Uyku Paterni Değerlendirmesi: Grup I'de 20 hastanın uykusu normal, 8 hastanın uykuya dalmasında gecikme olduğu; Grup II'de 9 hastanın uykusunun normal, 3 hastanın uykuya dalmasında gecikme olduğu saptandı. Gruplar arasında başlangıç uyku durumu açısından anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ($X^2=0.05$, $p=1$). İzleyen aylarda gruplar arasında uykudaki değişiklikler açısından fark bulunmadı.

TABLO 2. Etiyolojik nedene göre düzelme oranlarının dağılımı

Etiyolojik neden	Tinnitus şiddetinde düzelme elde edilen hastalar	%	Tinnitus skorunda düzelme elde edilen hastalar	%
Ani başlangıç (n=13)	10	77	4	30
Akustik travma (n=6)	4	66	2	33
Mekanik travma / cerrahi (n=5)	1	20	2	40
Ototoksisite (n=4)	2	50	2	50
Toplam (N=28)	18		10	

Dikkat Yeteneği Değerlendirmesi: Grup I'de 23 hastanın gün içinde dikkatinin normal olduğu, 4 hastanın dikkatinin hafif etkilendiği ama işlerini yapabildiği, 1 hastada işlerini yapamayacak derecede dikkat bozukluğu yaptığı; Grup II'de 9 hastanın gün içinde dikkatinin normal olduğu, 3 hastanın dikkatinin hafif etkilendiği ama işlerini yapabildiği saptandı. Gruplar arasında başlangıç dikkat yeteneği açısından anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ($X^2=1.03$, $p=0.59$). İzleyen aylarda gruplar arasında dikkat yeteneğindeki değişiklikler açısından fark bulunmadı.

Misoprostol ve Plasebo Gruplarında Düzelme Oranları

Grup I'de tinnitus şiddetinin birey bazında incelenmesi: Grup I'de 28 hastanın 18'inde düzelme elde edilmiştir. Düzelme oranı %64'tür. Yine Grup I'de 20 dB ve üzerinde kazanç elde edilmiş hasta oranı %46'dır (n=13).

Grup I'de tinnitus subjektif skorlarının birey bazında incelenmesi: Grup I'de 28 hastanın 10'unda düzelme elde edilmiştir. Düzelme oranı %36'dır.

Etiyolojik nedenlerin düzelme oranları ile ilişkisi: Düzelme elde edilen hastalardaki etiyolojik nedenler incelendiğinde Grup I'de ani başlangıç öyküsü veren hastalarda en yüksek düzelmenin elde edildiği görülmektedir (**Tablo 2**).

Grup I'de iki hasta, Grup II'de bir hasta dört aylık tedavi sonunda kulak çınlaması yakınmalarının kaybolduğunu belirtmişlerdir. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı olmasa da misoprostol etkinliğinin dikkat çekici bir yönü olarak düşünülmüştür.

Plasebo gurubunda düzelme oranları: 12 hastanın 4'ünde (%33) tinnitus şiddeti 15 dB ve

üzerinde azalma göstermiştir. İki hastada ise (%17) tinnitus skorları 3 puan ve üzerinde düşmüştür.

TARTIŞMA

Tinnitus tedavisinde denenen medikal yöntemlerin tüm literatürdeki genel düzelme oranı %30 ile %80 arasında değişmektedir.¹¹ Hemen her çalışmada da plasebonun etkinliği vurgulanmıştır.¹¹

Tinnitus yaşam boyunca en fazla 40-80 yaşları arasında görülür.¹² Bizim çalışmamızda da tüm hastalar göz önüne alındığında ortalama yaş 51.2 olup, genel kabul gören sınırlar içindedir.

Her iki cins de tinnitustan eşit oranda etkilenir.¹² Çalışmamızda hastaların %35'i kadın, %65'i erkekti (erkek/kadın=1.85). Literatürde genel kabul gören %50 kadın, %50 erkek oranları ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark çıkmamaktadır ($X^2=0.92$, $p=0.33$). Yine de E/K oranında görülen dengesizliğin çalışma hasta sayısındaki kısıtlılıktan ileri geldiği düşünülmüştür.

Tinnitus %50 hastada bilateraldir.¹² Çalışmamızda bulduğumuz %42.5 bilateralite sonucu literatürü desteklemektedir.

Tinnitus süreleri yıllara oranlandığında ortaya çıkan sonuç (1 yıldan az=%10, 1-2 yıl arası=%37.5, 2-5 yıl arası=%27.5, 5-10 yıl arası=%25), Amerikan Tinnitus Birliğinin (ATA) 1986 yılında 13 bin hasta üzerinde yaptığı araştırma sonuçları (1 yıldan az=%4.1, 1-2 yıl arası=%11.7, 2-5 yıl arası=%23.1, 5-10 yıl arası=%23.3, 10-20 yıl arası=%20.7 ve 20 yıl üzeri=%17.2) ile karşılaştırıldığında bizim hastalarımızın daha kısa süreli tinnitusa sahip oldukları görülmektedir.¹³ Hastalarımızda tinnitus sürelerinin daha kısa olmasının son yıllarda

teknolojinin gelişmesiyle elektrofizyolojik çalışmalarda kaydedilen ilerlemelerden, tinnitusun tedavisinde artan sayıda ilacın denenmesinden ve son zamanlarda hastaların tinnitus konusunda daha bilinçli olarak erken dönemde tedavi yolları arama isteklerinden kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür.

İşitme kaybı olan bireylerde tinnitus görülme olasılığının arttığı çeşitli çalışmalarda savunulmuştur.^{8,14} İşitme kaybı olmayan bireylerde ise tinnitusun dış saçlı hücrelerin %30'dan fazlasının diffüz zararlanmasına bağlı olduğu ve bunun da saptanabilir işitme kaybına neden olmadığı öne sürülmüştür.¹⁵ Çalışmamızda alçak frekans hava eşiklerinin saf ses ortalamalarına göre orta derecede veya daha fazla işitme kaybı gösteren yalnızca 4 hasta (%10) vardı. Hastalarımızın %90'ında tinitusa belirgin işitme kaybının eşlik etmemesi Jastreboff ve Hazell'in sözü edilen teorisiyle açıklanabilir.¹⁵

Tinnitus frekansının genellikle 2000 Hz üzerinde olduğu, 3000 ile 4000 Hz'de pik yaptığı ve çoğunlukla da 4000 Hz'de bulunduğu otörler tarafından kabul edilmektedir.¹ Çalışmamızdaki frekans değerlerinden başlangıçta ölçülenlerin ortalaması $5796,67 \pm 3017,89$ idi (125 - 12000 Hz arasında). Başlangıç değerlerini temel almamızın nedeni her hangi bir tedaviden etkilenmemiş olması ve toplumda var olan değerleri yansıtması idi. Tinnitus frekans değeriyle literatürde kabul edilen değer arasındaki farkın, çalışmamızda yüksek frekans odometriinin etkin bir şekilde kullanılmış olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

ATA'nın anket sonuçlarında, hastaların 10 üzerinden değerlendirmesi sonucu belirlenen subjektif tinnitus skorları 4-6 arasında yığılma göstermiştir.¹³ Çalışmamızın misoprostol grubunda 5 ayrı ölçümün ortalamaları 4.9 ile 7.2 arasında değişirken plasebo grubunda 4.6 ile 6.6 arasında değiştiği görülmektedir. Bu sonuçlar literatürle uyumlu bulunmuştur.

Briner ve ark. tarafından PG analoglarının tinnitus üzerine olan etkilerini belirlemek için plasebo kontrollü *hemi-crossover* bir klinik araştırma yapılmıştır.² Bu çalışmada, gastroenterolojide yaygın olarak kullanılan ve piyasada ticari olarak elde edilen misoprositol kullanılmıştır. Tinitusta PG analogu kullanımı ile ilgili lite-

ratürde bulunabilen bu tek çalışmada misoprositol ilk hafta 200 mikrogram/gün olarak başlanmış ve her 5 günde bir 200 mikrogram artırılarak 800 mikrogram/gün'lük idame dozuna ulaşılmıştır (800 mikrogram/gün'lük dozaj gastroenterolojide de yaygın olarak kullanılan dozajdır). Doz-yanıt ilişkisini hesaplayabilmek için hastalara 1 ay boyunca her gün subjektif skor tayini yaptırılmış, hastaların ilacı 600 ve 800 mikrogram kullandıkları 16-20 ile 21-25. günler arasında anlamlı istatistiksel yanıtın alındığı saptanmıştır. Tedaviye yanıt veren grup ile yanıt vermeyen grubun toplam ilaç miktarları arasında fark olduğu ve bu durumun yarattığı kümülatif ilaç uygulamasının önemli bir faktör olabileceği belirtilmiştir. 12 hastalık misoprositol uygulanan grupta 3 hastada tinitusun bir aydan kısa sürede düzeldiği bildirilmiştir. Plasebo verildiğinde düzelme olmayan 12 hastalık kontrol grubuna misoprositol verildiğinde 5 hastada daha tinitusun düzeldiği bildirilmiştir.² Tinituslu hastaların %33 gibi yüksek bir oranında düzelme bildirilmesine rağmen, hasta sayısının yetersiz olması, grubun homojen olmaması, iyi düşünülmüş olan bu çalışmanın doğruluğu üzerinde şüpheler uyandırmaktadır.

Crinnion, Briner'in yukarıda sözedilen çalışmasına şu eleştirileri yöneltmiştir;¹⁶ (1) Hastaların tinnitus tipleri belirtilmemiş, (2) Örneklem gruplarının küçük oluşu sonuçları açıklamakta güçlük yaratır, (3) Misoprostolün dönem etkileri tartışılmamış, (4) Hastaların çalışmaya alınmamasında özel kriterler kullanılmamış, (5) Çalışma dizaynı ideal değildir, *hemi-crossover*'dan çok *full crossover* daha anlamlıdır, (6) İki randomize grubun homojenitesi hakkında bilgi verilmemiş, (7) Hastaların yan etkiler nedeniyle günlük ilaç dozlarında yaptıkları değişiklikler ve son ilaç dozları belirtilmemiş, (8) En sık görülen yan etki olan diare konusunda dokümantasyon yapılmamış, (9) Misoprostolün etkinliği çok fazla subjektif olan bir değerlendirme ile sunulmuş, (10) Tedaviye yanıt alınan grubun standardize olup olmadığı konusu belirsiz kalmış (aynı bireyin ilaç, plasebo, *hemi-crossover* gruplarının kaçında birden bulunduğu gibi), (11) Tinnitus şiddeti "*rating scala*" ile değerlendirilmiş. Crinnion yazısının sonuç bölümünde tinnitusun tam objektif bir şiddet

ölçümünün zorluğu nedeniyle tedavisinin güç olduğunu, misoprostolün tinnitus tedavisindeki etkinlik ve güvenilirliğini ortaya koymak için daha büyük hasta populasyonlarında çalışılması gerektiğini söylemiştir.¹⁶

Buna göre; tinnitusun tedavisi amacıyla misoprostolle yapılmış tek çalışma olan Briner'in çalışmasında "aldığınız ilacın cınlamanızın azalmasında etkili olduğunu düşünüyor musunuz?" sorusuna evet yanıtı verenlerin oranı olan %33 düzelme kriteri olarak kabul edilmişken, bizim çalışmamızda bu kriterle denk gelen subjektif skorların başlangıçtaki ve dördüncü ayın sonundaki ölçümleri sonucunda 3 puan ve üzerinde kazanç sağlamış (tinnitusun hastaya verdiği rahatsızlık duygusu 10 üzerinden en az 3 puan gerilemiş) 11 hastaya göre hesaplanan %39 oranı aynı kategorideki düzelme oranı olarak kabul edilmiştir. Bunun yanında tinnitusun şiddetine göre düzelme oranını gösterecek olursak; başlangıçtaki ve dördüncü ayın sonundaki şiddet ölçümleri sonucunda 15 dB ve üzerinde kazanç sağlamış (tinnitusun şiddeti 15 dB ve üzerinde azalmış) 18 hastaya göre %64, diğer taraftan 20 dB ve üzerinde kazanç sağlamış 13 hastaya göre de %46 oranlarına ulaşılacaktır. Bu sonuçlar çalışmamızda plasebo gurubu ile karşılaştırıldığında aradaki farkın önemli olduğu, misoprostolün plasebodan daha fazla etki yaptığı görülmüştür ($p < 0.05$). Bununla birlikte plasebo ile elde edilen başarının da azımsanmayacak düzeyde olması (tinnitus şiddetinde %33, skorda %17), psikolojik faktörlerin tinnitustaki etkinliğini göstermesi bakımından önemli bir gösterge olarak kabul edilmiştir.

Etiolojik nedene göre tedaviden yararlanma

oranlarına bakıldığında, Briner'in çalışmasında misoprostolden en fazla yararı akustik travma öyküsü olan hastalar görürken,² bizim çalışmamızda ani başlangıç öyküsü verenlerin en fazla yarar gördüğü sonucu elde edilmektedir. Akustik travma öyküsü olan hastalar bizim çalışmamızda ikinci sırada yer almaktadır.

SONUÇ

Misoprostolün tinnitulu hastalarda, tinnitusun şiddetinin (loudness match-dB SL) ve hastada yarattığı rahatsızlığın azaltılmasında güvenle kullanılabilir bir ajan olduğu kanısına varılmıştır.

Ancak hem ilacın daha uzun süreli kullanımı hem de tedavi sonrası uzun dönem sonuçlarının araştırılacağı geniş hasta gruplarında yapılacak çalışmalara gereksinim vardır.

AÇIKLAMA

Araştırma Başkent Üniversitesi Etik Kurulu'nun 21.3.2000 tarih ve 00-05 sayılı izni ve, Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'nün 20.04. 2000 tarihli ve 17236 sayılı izni ile yapılmıştır. Araştırma projesi Başkent Üniversitesi Vakfı tarafından desteklenmiştir.

Yazışma Adresi:

Prof. Dr. Levent N. ÖZLÜOĞLU
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
KBB Anabilim Dalı Başkanı
6.Cadde No:72/2 06490 Bahçelievler / ANKARA
Tel : 0 312 223 85 34
Fax : 0 312 215 75 97
e-mail : leventnaci@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Jastreboff PJ, Gray WC, Mattox DE. Tinnitus and hyperacusis. In: Cummings CW, eds. Otolaryngology Head and Neck Surgery. 3rd ed. Mosby-Year Book;1998. p. 3198-22.
2. Briner W, House J, O'Leary M. Synthetic prostaglandin E1 misoprostol as a treatment for tinnitus. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1993;119:652-4.
3. Myers EN, Bernstein JM. Salicylate ototoxicity. Arch Otolaryngol 1965;82:483.
4. Kawata R, Urade Y, Tachibana M, Mizokoshi O. Prostaglandin synthesis by the cochlea. Prostaglandins 1988;35:173-84.
5. Ferrary E, Bernard C, Sterkers O, et al. Prostaglandins in the semicircular canal of the frog. Hear Res, 1987;26:139-44.
6. Huy TB, Ferrary E, Escoubet B, et al. Strial prostaglandins and leukotrienes. Acta Otolaryngol, 1987;103:558-66.
7. Bobbin R, Thompson M. Effects of putative transmitters on afferent cochlear transmission. Ann Otol 1987;87:185-90.

8. Escoubet B, Amsellem P, Ferrary E, Huy TB. Prostaglandin synthesis by the cochlea of the guinea pig. Influence of aspirin, gentamycin, and acoustic stimulation. Prostaglandins 1985;29(4):589-99.
9. Stach BA. Clinical Audiology: An Introduction. San Diego: Singular Publishing Co, 1998;105-6.
10. Özdamar K. SPSS ile Biyoistatistik. Eskişehir: Kaan Kitabevi, 1999:95-371.
11. Çekkayan S, Özlüoğlu L, Yoloğlu S, et al. Tinnituslu hastalarda betahistin ve ginkgo biloba ekstresinin etkinliğinin karşılaştırılması. KBB ve BBC Dergisi,1996; 1:19-22.
12. Meyerhoff WL, Cooper JC. Tinnitus. In: Paparella M, eds. Otolaryngology. 3rd ed. WB Saunders;1991.p.1169-1179.
13. Tinnitus Patient Survey: Information from The American Tinnitus Association (ATA), Oregon, 1986.
14. Degoute C, Preckel M, Dubreuil C, Bansillon V, Duclaux R. Sympathetic nerve regulation of cochlear blood flow during increases in blood pressure in humans. Eur J Appl Physiol 1997;75:326-32.
15. Jastreboff PJ, Hazell JWP. A neurophysiological approach to tinnitus: clinical implications. Br J Audiol, 1993;27:7-17.
16. Crinnion CL, McCart GM. Misoprostol for tinnitus. Ann Pharmacother 1995;29:782-4.

OTOSKOP ÖDÜLLERİ

OTOSKOP Otoloji-Nörotoloji-Odyoloji Dergisi 2002 yılından başlamak üzere ilgi alanına giren konularla ilgili ödüller verecektir. Jüri üyeleri OTOSKOP Dergisi Danışma Kurulu üyelerinden seçilir. Ödül konuları şu şekilde sınıflandırılacaktır:

1. Özgün Bilimsel Araştırma

- a. Henüz herhangi bir yayım organında yayınlanmamış çalışmalar için geçerlidir.
- b. Tüm yazarların imzalayacağı bir dilekçe ile başvurulur.
- c. Son başvuru tarihi 30 Ağustos 2003'dür.
- d. Ödül kazanan eser III. OTOSKOP GRUBU SEMPOZYUMU'nda açıklanacaktır.
- e. Ödül kazanan çalışmanın yazarları III. OTOSKOP GRUBU SEMPOZYUMU'na özel davetli olarak katılabilir.
- f. Ödül kazanan çalışmanın birinci ismi yurtiçinde seçeceği herhangi bir bilimsel toplantıya tam sponsorlukla katılabilecektir.
- g. Ödül kazanan çalışma OTOSKOP dergisinde yayınlanacaktır.

2. Yayınlanmış En İyi Makale Ödülleri

- a. OTOSKOP Dergisinde daha önce yayınlanmış makaleler arasından seçilir.
- b. Bu yıl için 2000 ve 2001 yıllarında yayınlanmış makaleler değerlendirilecektir.
- c. Ödüller: En İyi Prospektif Çalışma, En İyi Retrospektif Çalışma, En İyi Olgu Sunumu ve En İyi Derleme alanında verilecektir.
- d. Ödül kazanan makalenin yazarları II. OTOSKOP GRUBU SEMPOZYUMU'na özel davetli olarak katılabilir.
- e. Ödüller OTOSKOP GRUBU SEMPOZYUMU'nda verilecektir.