



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

SUBJEKTİF TİNNİTUSLU HASTALARDA HİSTAMİN 1
RESEPTÖRÜ POLİMORFİZMLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE TEDAVİYE YANIT ETKİNLİĞİ
ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Gülçin UYSAL

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Elif KAYA ÇELİK

TOKAT

2025



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

SUBJEKTİF TİNNİTUSLU HASTALARDA HİSTAMİN 1
RESEPTÖRÜ POLİMORFİZMLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE TEDAVİYE YANIT ETKİNLİĞİ
ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Gülçin UYSAL

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Elif KAYA ÇELİK

TOKAT

2025

TEŞEKKÜR

Asistanlığımın her anında her zaman yanımda olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman yeni ufuklar açan, eğitimimin en zorlu kısmı olan tezimin tüm aşamalarında bana sabırla ve özveriyle yaklaşan, katkıda bulunan çok değerli tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Elif KAYA ÇELİK' e,

asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini paylaşıp, mesleğimde beni cesaretlendiren değerli anabilim dalı öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Emrah SAPMAZ, Sayın Prof. Dr. Figen KARABEKİROĞLU' na ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi İhsan DELİOĞLU' na,

kliniklerinde çalışmamı yürütmem konusunda olanak sağlayan, bilgilerinden faydalandığım Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Dr. Öğr. Üyesi Nihan BOZKURT' a ve Sayın Dr. Kübra ŞAHİN' e,

çalışma grubunun değerlendirilmesinde bilgi ve yardımlarını esirgemeyen Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Odyoloji Bölümü'nden Sayın Uzm. Ody. Meriç YILDIZ' a ve diğer tüm odyoloji bölümü çalışanlarına,

verilerin düzenlenmesi ve değerlendirilme sürecinde emeklerini esirgemeyen

Sayın Dr. Utku KASAPOĞLU ve Sayın Arş. Gör. Barış MİRGAN' a,

yoğun çalışma şartlarımızı daha keyifli ve zorlukların üstesinden gelinebilir kılan, birlikte geçirdiğimiz bütün süreçler gibi tez sürecimde de her konuda destek olan tüm çalışma arkadaşlarıma,

hayat boyu desteğini esirmeyen, bu yolda ilerlememi sağlayan ve beni her koşulda bir adım öne taşımak için emek veren sevgili aileme,

tüm zor anlarımda yanımda olup bana destek veren değerli dostlarıma,

çalışmama katılım sağlayan bütün hastalarıma,

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Gülçin UYSAL

ÖZET

Çalışmamız Histamin 1 (H1) reseptörü polimorfizmlerinin tinnitusa ve betahistin tedavisine yanıtındaki etkilerini Tinnitus Engellilik Envanteri (THI) ve tinnitus şiddet eşleme ölçümünü kullanarak değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Çalışmaya Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp fakültesi Kulak Burun Boğaz (KBB) polikliniğine tinnitus şikayetiyle başvurmuş ve çalışma kriterlerini sağlayan 18-65 yaş arasındaki subjektif tinnituslu 42 kadın, 33 erkek hasta dahil edildi. Çalışmaya Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Müdahale Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu (MOBAEK) 'ndan onay alındı. Kontrol grubu polikliniğimize başka sebeplerle başvuran aynı yaş grubundaki hastalardan seçildi. Hastalara ilk başvurularında odyometrik değerlendirme yapılarak tinnitus frekans ve şiddeti belirlendi, THI dolduruldu. Hastalara betahistin tedavisi başlanarak üç ay sonundaki kontrol başvurularında tinnitus frekans ve şiddet ölçümü ve THI tekrarlandı. THI'ye göre 7 puan ve üzeri düşmeler tedaviden fayda görme açısından anlamlı kabul edildi. Tinnitus şiddetinde ise 15 dB ve üzeri azalmalar tedaviden fayda görme açısından anlamlı kabul edildi. Tinnitus ve kontrol grubunun venöz kanlarından alınan örneklerinden Polimeraz Zincir Reaksiyonu ve Restriksiyon Parçası Uzunluk Polimorfizmi (PZR-RFLP) ile 1068-A/G (rs 2067468) ve Leu449Ser (rs 2067470) genotipleme yapıldı.

H1 reseptör 1068-A/G, Leu449Ser polimorfizmleri açısından tinnitus ve kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.448$, $p=0.511$). Tinnitus şiddet eşleme değerlerinde 1068-A/G (rs 2067468) polimorfizminde betahistin tedavisinden fayda gören ve görmeyen gruplar arasında anlamlı fark elde edildi ($p=0.014$). Aynı zamanda bu gende G alleleline sahip 5 hastanın hiçbiri betahistin tedavisinden fayda görmedi. THI için tedaviden fayda gören ve görmeyen gruplar arasında genotip ve allel frekansı açısından anlamlı fark yoktu ($p=1.000$).

Sonuç olarak, tedaviden fayda gören grupta G alleleline sahip hasta bulunmamasından yola çıkarak, H1 reseptör geninde G alleli varlığının betahistin tedavisine yanıtı olumsuz etkilediğini tespit ettik. Ancak, konunun daha kapsamlı ve ileri düzeyde araştırmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Tinnitus, H1 reseptör geni, 1068-A/G polimorfizmi, Leu449Ser polimorfizmi, betahistin

Destekleyen Kurumlar: TOGÜ-BAP 2024/91



ABSTRACT

This study aimed to investigate the effects of Histamine 1 (H1) receptor polymorphisms on tinnitus and the response to betahistine treatment, using the Tinnitus Handicap Inventory (THI) and Tinnitus Loudness Matching tests.

A total of 75 patients with subjective tinnitus (42 females, 33 males), aged 18-65 years, who presented to the Otolaryngology Outpatient Clinic of Tokat Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine and met the inclusion criteria were enrolled. Age-matched individuals without tinnitus were included as a control group. Ethical approval was obtained from the Ethics Committee for Non-Interventional Scientific Research of Tokat Gaziosmanpaşa University.

At baseline, audiometric evaluations were performed, tinnitus frequency and loudness were recorded, and the THI was administered. All patients received betahistine treatment and were re-evaluated after three months. A reduction of ≥ 7 points in THI or ≥ 15 dB in loudness matching was considered a significant treatment response.

Genotyping of the 1068-A/G (rs2067468) and Leu449Ser (rs2067470) polymorphisms in the H1 receptor gene was performed using PCR-RFLP analysis of venous blood samples.

There was no significant difference in genotype or allele distribution of the 1068-A/G and Leu449Ser polymorphisms between the tinnitus and control groups ($p=0.448$ and $p=0.511$, respectively). However, for the 1068-A/G polymorphism, a significant difference in loudness matching was found between treatment responders and non-responders ($p=0.014$). In addition, none of the five patients carrying the G allele benefited from betahistine treatment. No significant association was observed between genotype and treatment response based on THI scores ($p=1.000$).

In conclusion, based on the fact that there were no patients with the G allele in the group that benefited from treatment, we concluded that the presence of the G allele in the H1 receptor gene negatively affects the response to betahistine treatment. However, we believe that this issue should be supported by more comprehensive and advanced studies.

Keywords: Tinnitus, H1 receptor gene, 1068-A/G polymorphism, Leu449Ser polymorphism, betahistine

Supported by: TOGÜ-BAP 2024/91



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER	v
TABLolar.....	vi
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.Tinnitusun Tanımı.....	2
2.2.Tinnitusun Tarihçesi	2
2.3.Tinnitus Epidemiyolojisi	2
2.4.Tinnitus Etyolojisi ve Sınıflandırması.....	3
2.5.Tinnitus Patofizyolojisi.....	6
2.6.Tinnitus Tedavisi	6
2.6.1. Betahistin Dihidroklorür	7
2.7.Tinnituslu Hastanın Değerlendirilmesi.....	8
2.7.1.Anamnez	8
2.7.2.Fizik Muayene	9
2.7.3.Laboratuvar Değerlendirmesi	9
2.7.4.Radyolojik İnceleme	10
2.7.5.Odyolojik Değerlendirme	10
2.8.Histamin.....	14
2.8.1.Histamin 1 Reseptörleri (H1).....	14

2.8.2.Histamin 2 Reseptörleri (H2).....	16
2.8.3. Histamin 3 Reseptörleri (H3).....	16
2.8.4.Histamin 4 Reseptörleri (H4)	16
3.GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1.Çalışma Grubu.....	18
3.2.Klinik Değerlendirme Araçları	19
3.2.1.Sosyodemografik ve Klinik Veri formu	19
3.2.2 Tinnitus Engellilik Envanteri	20
3.3. Odyolojik Değerlendirme	20
3.3.1.Odyometrik İnceleme.....	20
3.3.2.Tinnitus Frekans ve Şiddet Eşleme Ölçümü.....	21
3.4.Genetik Analiz	21
3.4.1.Çalışmada Kullanılan Cihazlar	21
3.4.2. DNA İzolasyonu.....	22
3.4.3. DNA İzolasyonu Kit Protokolü.....	22
3.5. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)	23
3.5.1. H1 Reseptörleri	24
3.6. Agaroz Jel Elektroforezi	27
3.7. Restriksiyon Parçası Uzunluk Polimorfizmi (Restriction Fragment Lenght Polymorphism; RFLP) Analizi	27
3.8. İstatistiksel Analiz.....	29
4.BULGULAR	31
4.1.Sosyodemografik Veri Analizi	31
4.2.Laboratuvar Değerlendirilmesi.....	34
4.3.Tinnitus Engellilik Envanteri.....	35
4.4.Tinnitus Şiddet Eşleme	36
4.5.Genetik Analiz	37

5.TARTIŞMA.....	40
6.SONUÇ	44
KAYNAKLAR.....	45
EKLER.....	59
Ek 1: Etik Kurul Kararı	59
Ek 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu.....	60
Ek 3: Sosyodemografik Ve Klinik Veri Formu.....	64
Ek 4: Tinnitus Engellilik Anketi	65



KISALTMALAR

THI	<i>Tinnitus Handicap Inventory</i> , Tinnitus Engellilik Envanteri
THI-F	Tinnitus Engellilik Envanteri Fonksiyonel alt ölçeği
THI-E	Tinnitus Engellilik Envanteri Emosyonel alt ölçeği
THI-K	Tinnitus Engellilik Envanteri Katastrofik alt ölçeği
H1	Histamin 1
H2	Histamin 2
H3	Histamin 3
H4	Histamin 4
MH	Meniere Hastalığı
ABR	<i>Auditory Brainstem Response</i>
OAE	Otoakustik Emisyon
DPOAE	<i>Distortion Product Otoacoustic Emission</i>
MML	<i>Minimum Masking Level</i> , Minimal Maskeleye Seviyesi
dB	Desibel
Hz	Hertz
µl	Mikrolitre
PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RFLP	<i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i> , Restriksiyon Parçası Uzunluk Polimorfizmi
p.o.	per oral
KBB	Kulak Burun Boğaz
bç	Baz çifti
EDRF	Endothelium-Derived Relaxing Factor
DNA	Deoksiribonükleik Asit
EDTA	Etilendiamin tetrasetik asit
UV	Ultraviyole
TSH	Tiroid Stimüle Edici Hormon
T4	Serbest Tiroksin
GABA	gama aminobütirik asit

ŞEKİLLER

Şekil	No
Şekil 1.Histamin 1 reseptör geni 1068-A/G polimorfizmini içeren gen bölgesinin agaroz jel görüntüsü (1: AG-330 bç+186 bç+144 bç, 2: AA-330 bç, 3: GG:186 bç+144 bç, 4: 50 bç DNA marker)	29
Şekil 2.Histamin 1 reseptör geni Leu449Ser polimorfizmini içeren gen bölgesinin agaroz jel görüntüsü (1: LS-166 bç+141 bç+25 bç, 2: LL-166 bç, 3: 50 bç DNA marker).....	29

TABLOLAR

Tablo	No
Tablo 1.Tinnitus Sınıflandırması (43,44)	5
Tablo 2.İşitme Kaybı Dereceleri (116).....	21
Tablo 3. H1 Reseptör Geni 1068-A/G ve Leu449Ser Polimorfizmlerinin Amplifikasyonunda Kullanılan Primerler ve PCR Ürün Boyu	24
Tablo 4.H1 Reseptör Geni 1068-A/G Bölgesi İçin Kullanılan PCR Bileşen ve Miktarları.....	25
Tablo 5.H1 1068-A/G Bölgesi İçin Kullanılan PCR Programı.....	25
Tablo 6. H1 Reseptör Geni Leu449Ser Bölgesi İçin Kullanılan PCR Bileşen ve Miktarları.....	26
Tablo 7.H1 Leu449Ser Bölgesi İçin Kullanılan PCR Programı	26
Tablo 8.Kullanılan Restriksiyon Endonükleazlar ve Özellikleri.....	28
Tablo 9.RFLP İçin Kullanılan Komponentler ve Miktarları	28
Tablo 10.Tinnitus ve Kontrol Grubu Demografik Dağılımı	31
Tablo 11.Tinnitus Grubu Sosyodemografik ve Özgeçmiş Sorgulaması	32
Tablo 12. Tinnitus Grubu Tinnitus Semptom Sorgulaması.....	33
Tablo 13.Tinnitus Grubu Ek Semptom Sorgulaması	33
Tablo 14. Tinnitus ve Kontrol Grubu Kan Parametrelerinin İstatistiksel Karşılaştırılması	34
Tablo 15.Tinnitus Grubu Tedavi Öncesi ve Sonrası THI Ölçek Puan Ortalamaları ..	35
Tablo 16.Tedavi Öncesi Sonrası Tinnitus Şiddet Eşleme Değerleri	36
Tablo 17.Tinnitus ve Kontrol Grubunda Genotip ve Allel Dağılımı	37
Tablo 18.Gen Dağılımı ve THI Anketine Göre Tedaviden Fayda Görme İlişkisi.....	38
Tablo 19.Tinnitus Şiddet Eşlemeye Göre Tedaviden Fayda Görme ve Genotip Dağılımı Arasındaki İlişki	39

1.GİRİŞ

Tinnitus, dışarıdan herhangi bir uyarı olmadan kafadaki sesin bilinçli olarak işitilmesidir (1). Toplumun %10-17' inde, yaşlı nüfusun yaklaşık %30' unda görülen işitsel bir semptomdur (2-4). Şiddetli tinnitus ise yetişkin nüfusun %1-2' sini etkilemektedir (5). Tinnitus patofizyolojisi hakkında birçok çalışma yapılmış fakat henüz net olarak aydınlatılamamıştır (6-8).

Histamin, damar düz kaslarında gevşeme, allerjik ve inflamatuvar yanıt, gastrik salgıların düzenlenmesi, nörotransmisyon ve nöromodülatör etkileri bulunan endojen bir mediyatördür (9). Histamin ve reseptörleri, nörolojik ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok farklı hastalığın etyolojisinde araştırma konusu olmuştur (10-12). Histamin reseptörlerinin iç kulaktaki varlığı ise son zamanlarda yapılan hayvan deneyleri ile gösterilmiştir (13,14).

Tinnitus tedavisinde iç kulaktaki kanlanmayı artırmayı hedefleyen birçok farklı medikal tedavi denenmiştir (15,16). Betahistin dihidroklorür de tinnitus tedavisinde yaygın olarak kullanılan, zayıf H1 reseptör agonisti ve güçlü H3 reseptör antagonisti olarak etki gösteren bir moleküldür ve iç kulaktaki kanlanmayı artırarak çalıştığı düşünülmektedir (17,18). Ancak betahistin tinnitus semptomlarını nasıl azalttığı ve iç kulaktaki etki mekanizması henüz netlik kazanmamıştır (17).

Bu verilerle, H1 reseptörlerinin gen polimorfizmlerinin tinnitus etyolojisinde yeri olabileceğini ve aynı zamanda betahistin tedavisine yanıtın da H1 reseptör polimorfizmlerinin etkisine bağlı olarak değişiklik göstermesinin mümkün olabileceği akla gelmektedir. Bu çalışmada H1 reseptör polimorfizmlerinin ile tinnitus patofizyolojisindeki rolü ve betahistin tedavisine yanıt üzerine etkilerini araştırmak amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tinnitusun Tanımı

Tinnitus, kafa içinden kaynaklanan sesin bilinçli şekilde algılanması olarak tanımlanır ve aslında bir hastalık değil bir semptom olarak kabul edilir (1,4). Hastaların %25'inde saf ses karakterinde olduğu, %75'inde ise kompleks sesler şeklinde duyulduğu (rüzgar, uğultu sesi, dalga sesi, su sesi, zil sesi gibi) bilinmektedir ve seslerin tınısı ve frekansı farklılık gösterebilir. Sürekli, aralıklı, tek taraflı ya da bilateral olabilir. Sessiz ortamlarda ve stresle tetiklenebilir veya şiddetlenir (19,20). Tinnitus frekansı genel olarak 1-10 kHz arasında olup, en sık 3-5 kHz frekansları arasında olmak üzere düşük frekanslarda daha fazla görülür (21).

2.2.Tinnitusun Tarihçesi

Latince tinnire kelimesinde türemiş bir kavram olup, tarih boyunca birçok medeniyet tarafından tanımlanmış ve tedavi edilmeye çalışılmıştır (21–24). Tinnitusla ilgili ilk verilere Mısır yazıtlarında rastlanmıştır olup tedaviye yönelik ilk bilgiler ise M.Ö. 400' lerde Hipokrat tarafından kaleme alınmıştır (21,25). İbni-Sina, tinnitus hastalarında çılgık sesiyle korkuya sebep olarak tinnitus semptomlarının azalabileceğini raporlamıştır (23). Celsus 1.yüzyılda tinnitus ile sağırılık arasındaki ilişkiye değinmiş, 17. yy' da ise Duverney objektif ve subjektif tinnitus ayırımından bahsetmiştir (26).

2.3.Tinnitus Epidemiyolojisi

Tinnitus prevalans tahminlerinin dağılımı, yetişkin nüfusun %10 ile %17'i arasında gösterilmiştir (2). Görülme sıklığı yaşla artmaktadır ve en sık 40 ila 80 yaşları arasında olup yaşlı popülasyonun %33'ünde görülmektedir. Üçüncü dekatta tinnitus insidansı yaklaşık %7' yken, sekizinci dekatta bu oran %21'e yükselmektedir (2,3). Şiddetli tinnitus ise nüfusun %1–2'sini etkilemektedir (5). Erkekler ve kadınlar arasındaki prevalansın benzer olduğu belirtilse de bazı çalışmalar tinnitusun sıklığının etyolojiden bağımsız olarak cinsiyetler arası farklılık gösterebildiğini raporlamışlardır (2,3). Çocuklardaki prevalansı tahmin etmek zor olsa da mevcut çalışmaların sonuçları, tinnitusun çocuk yaş grubunda da yaygın olduğunu ve oranların yetişkinlerle benzer olduğunu göstermektedir (27). Tinnitus, hastaların

%50'sinde bilateral olarak işitilmekte olup bilateral tinnitus, kafa içinden gelen bir ses olarak tanımlanmıştır (3). Tek taraflı tinnituslar ise sol tarafta daha yaygındır ve bu taraf farkı etyolojik bir sebeple açıklanamamaktadır (24).

Heller, 17 yaş ve üzeri bireylerin %16 ila %19'unun, 5 dakikadan uzun süren spontan tinnitus şikayeti yaşadığını raporlamıştır (28).

Yetişkin popülasyonun yaklaşık %1- %3'ünde tinnitus hissi yaşam kalitesini etkileyebilecek derecede yüksektir. Britanya' da yetişkin nüfusun %1-2' si "gün boyu eziyet edercesine" veya "yaşam kalitesini şiddetli bir şekilde etkileyecek düzeyde " tinnitus şikayeti bildirmekte ve genel popülasyonun %5-15'i sürekli devam eden tinnitus şikayetiyle karşı karşıya kalmaktadır (28-30).

2.4.Tinnitus Etiyolojisi ve Sınıflandırması

Tinnitus etyolojisinde ileri yaş, kardiyovasküler hastalıklar gibi sistemik hastalıklar, Meniere hastalığı (MH), akustik ve mekanik travmalar, ototoksik ilaçlar gibi birçok sebep yer almaktadır.

Ototoksik ilaçlar kokleotoksik veya vestibülotoksik olabilirler. En bilinen ototoksik ilaçlardan aminoglikozidlerin bazal dış tüylü hücrelere ve stria vaskülarise, ayrıca spiral ganglion nöronlarına seçici olarak zarar verdiği gösterilmiştir (31,32). Ağır metallerin ise yüksek seviyelerinin oksidatif hasara bağlı olarak, krom ve selenyum düşük seviyelerinin ise azalmış antioksidan aktiviteye bağlı ototoksisiteye yol açtığı ve tinnitusla ilişkilendirildiği görülmüştür (33).

MH, tinnitusun en yaygın sebeplerinden biridir ve vertigo atakları, fluktuant işitme kaybı, tinnitus ve kulak dolgunluğu ile tanımlanır. MH'nda tinnitus prevalansına dair yeterli veri bulunmamaktadır (34). Herraiz ve ark. (35) 102 Meniere hastası ile yaptıkları çalışmada, hastaların %2' inde tinnitusun ilk semptom olduğunu raporlamışlardır.

Yüksek sese maruziyet koklear hasarla birlikte tinnitusa sebep olmakta, 85 dB'in üzerindeki ses yoğunluğu, gürültüye bağlı işitme kaybı oluşturmaktadır. Bu hastalarda, günlük aktiviteleri etkileyen derecede tinnitus görülebilmektedir (36). Imam ve Hannan (37) yaptıkları çalışmada, haftada 5 saatten fazla süreyle 89 dB'

den yüksek sese maruz kalan kişilerde zamanla kalıcı işitme hasarı gelişebileceğini bildirmişlerdir.

Tinnitus sınıflandırmasında, en çok kullanılan etyolojik sınıflama objektif ve subjektif tinnitustur. Objektif tinnitus daha nadir görülürken, subjektif tinnitus daha sık görülmektedir. Subjektif tinnitusun etyolojik nedenini bulmak her hastada mümkün değildir. Objektif tinnitusta; vasküler bozukluklar, palatal miyoklonus, patent tuba östaki, temporomandibuler eklem hastalıkları, lokal enflamasyonlar etyolojiyi oluşturan sebepler arasında yer almaktadır ve sesler yardımcı ekipmanla veya ekipmansız olarak başkaları tarafından da işitilebilmektedir (21,38,39). Sensorinöral subjektif tinnitusun fizyolojisi üstüne çok az şey bilinmektedir. Tinnituslu hastalarda nöronlarda istirahat halinde spontan aktivitede bir artış olduğu saptanmıştır ve etyolojide yeri olduğu görüşü kabul almıştır (29,40).

Tinnitus, kaynağına göre santral ve periferik veya süresine göre akut ve kronik olarak da sınıflandırılabilir (41,42). Tinnitus sınıflandırması Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1.Tinnitus Sınıflandırması (43,44)

Tinnitus Sınıflandırması	Tanımı
Subjektif Tinnitus	Sadece etkilenen birey tarafından işitilen tinnitusu tarifler
Objektif Tinnitus	Dışarıdan veya muayene eden kişi tarafından da algılanabilen tinnitustur (örneğin temporomandibüler eklemdaki krepitasyon, vasküler malformasyonun üfürümü)
Pulsatil Tinnitus	Düzenli pulsasyonlar şeklinde işitilen tinnitustur, subjektif veya objektif olabilir
Primer Tinnitus	Simetrik sensörinöral işitme kaybıyla ilişkili olan tinnitustur
Sekonder Tinnitus	Simetrik sensörinöral işitme kaybı dışında başka patolojilere bağlı gelişen tinnitus
Akut/ Yeni Başlangıçlı Tinnitus	6 aydan kısa süredir var olan tinnitus
Kronik Tinnitus	6 aydan uzun süredir var olan tinnitus
Periferik/Koklear Tinnitus	İşitsel sistemin periferinde, yani koklear sinir seviyesinde veya öncesinde meydana gelen anormal bir aktivitenin sonucunda ortaya çıkan bir tinnitustur
Santral Tinnitus	Koklear sinirde önceden mevcut olmayan sinirsel aktivitenin işitme merkezinde ortaya çıkmasıyla meydana gelen tinnitustur

2.5.Tinnitus Patofizyolojisi

1983 yılında Jastreboff ve ark. (6) tarafından tinnitus olarak algılanan nöronal aktiviteyi belirlemek amacıyla bir tinnitus hayvan modeli geliştirilmiş ve 1988'de yayınlanmıştır. Ortaya çıkan sonuç spontan aktivitenin işitsel yollar içinde artmasının, tinnitus algısına neden olduğudur. Tinnitus grubunda görülen epileptik aktiviteye benzer sinyaller de tinnitusun davranışsal belirtisiyle ilişkilendirilmiş ve tinnitus algısının ortaya çıkışı ve potansiyel mekanizmaların yolunu açmıştır (6–8,45).

Eggermont ve ark. (30) yaptıkları çalışmada, tinnitusu, duyuusal yoksunluğa karşı gelişen nöroplastik bir yanıtın sonucu olarak değerlendirilmiştir.

Başka bir çalışmada ise tinnitusun, merkezi işitsel sistemdeki nöronların artan spontan ateşleme oranındaki değişime bağlı olabileceği öne sürülmüş, koklear sinirdeki hasarın etkilenen periferik işitsel bölgedeki aktiviteyi azalttığı ve aşırı uyarılabilirliğe yol açtığı öne sürülmüştür (46).

Öne sürülen başka bir olası mekanizmada işitme kaybının, birincil işitsel kortekste tonotopikliğin bozulmasına yol açtığı; böylece, etkilenen bölgedeki frekanslara ait nöronların işlevinin daha az etkilenen nöronlar tarafından üstlenildiğini, bunun da tinnitusa sebep olabileceği bildirilmiştir (47,48).

Tinnitus patofizyolojisi, pek çok teori öne sürülmüş olmasına rağmen net olarak ortaya konulamamıştır.

2.6.Tinnitus Tedavisi

Tinnitus tedavisinde adrenarjik, antiadrenarjik, kolinerjik, kolin esteraz inhibitörleri, düz kas gevşeticiler ve vitaminler gibi birçok medikal ajan kullanılmıştır. Çinko ve bakır gibi metal tedavileri, lokal anesteziyelerin çeşitli formları, antihistaminikler, trisiklik antidepresanlar, anksiyolitikler de tinnitus tedavisinde kullanılan ajanlardandır (15,16).

Ginkgo biloba ekstresi ise trombosit aktive edici faktör inhibitörü olup yine tinnitus medikal tedavisinde kullanılmıştır. (49). Ani sensörinöral işitme kaybına

bağlı tinnitus semptomu olan hastalarda yapılan bir çalışmada, 20 seanslık akupunkturun tinnitus üzerine anlamlı düzeyde etkili olduğu bulunmuştur (50).

Subjektif tinnituslu hastalarda biyolojik geribildirim temelli uygulanan bilişsel davranışçı terapinin, tinnitus şikayetlerinde belirgin azalma olduğu tespit edilmiştir (51).

Bunların haricinde Jastreboff ve Hazell'in ortaya koydukları, tinnitusa karşı emosyonel ve davranışsal cevabın düzenlenerek, tinnitusla ilgili bilginin, beyinde prefrontal ve limbik bölgelere iletiminin azaltılmasını amaçlayan "Retraining Therapy" hala denenmekte olan bir yöntemdir (45,52).

2.6.1. Betahistin Dihidroklörür

Betahistin dihidroklörür, Histamin 1 (H1) reseptörleri için zayıf bir agonist ve Histamin 3 (H3) reseptörleri için bir antagonist görevi görerek, prekapiller sfinkterleri gevşetici etkisiyle iç kulağa giden kan akımını artırır. MH ve bu hastalıkla ilişkili baş dönmesi semptomları için onaylı bir tedavi seçeneğidir. Betahistin, vestibulokoklear kan akışını artırarak ve vestibüler hücrelerde histamin tarafından tetiklenen uyarıcı yanıtları azaltarak vestibüler kompensasyonunu iyileştirebileceği gösterilmiştir (18).

Histamin ile ilişkili ilaçlar, özellikle betahistin, vestibüler bozuklukların tedavisinde yaygın olarak kullanılmıştır (53). Yapılan çalışmalarda 90 günlük betahistin tedavisinin tinnitus semptomlarında anlamlı düzeyde iyileşme sağladığı ortaya konulmuştur (54,55).

Sensör vestibüler organların iyonizasyonunu ve yerel H3 heteroreseptörlerini antagonize ederek vestibulokoklear kan akışını artırmanın yanı sıra, santral olarak posterior hipotalamustaki tüberomamiller nükleuslarda histamin sentezini artırdığı ve vestibüler nükleuslarda H3 otoreseptörlerinin antagonizması yoluyla histamin salınımını teşvik ettiği gösterilmiştir. Bu mekanizma, betahistin beyin H1 reseptörleri aracılığıyla uyku-uyanıklık düzenlemesi üzerindeki etkileriyle birlikte, merkezi vestibüler kompensasyonu kolaylaştırmaktadır (18,53).

Betahistinin, histamin gibi, fare beyin korteks kesitlerinde işaretli glikojenin konsantrasyon-bağımlı hidrolizini tetiklemiş olduğu ve histaminden %20 kadar daha düşük seviyede de olsa impromidin (seçici bir Histamin 2 reseptör agonisti) tarafından uyarılan siklik adenosin monofosfat birikimini doz-bağımlı olarak teşvik ettiği gösterilmiştir (56).

Betahistin ve mepiraminin (H1 reseptör antagonist) farelerde serebellum hücre zarlarına bağlanmak için rekabet ettiği gösterilmiş ve mepiraminin fare beyin korteksine in vivo bağlanmasının, betahistin sistemik olarak uygulandıktan sonra inhibe olmasıyla betahistin kan-beyin bariyerini geçebileceği anlaşılmıştır (56–58).

Yine yapılan çalışmalarda H1 ve Histamin 2 (H2) reseptör uyarılması için gerekenden daha düşük dozlarda, H3 otreseptörü aracılığıyla, histamin tarafından indüklenen histamin ve diğer nörotransmitterlerin sinaptik salınımını doza bağımlı bir şekilde baskıladığı gösterilmiştir (59–61).

2.7.Tinnituslu Hastanın Değerlendirilmesi

Tinnitus, bir semptom olarak değerlendirilir ve karotis darlığı, vestibüler schwannom, intrakranial kitleler gibi alta yatan patolojilerin ilk habercisi olabilir. Bu nedenle tinnituslu hastanın değerlendirilmesi; iyi bir tıbbi anamnez, fizik muayene ve odyolojik testlerin yanı sıra etyolojiye dair laboratuvar tetkiklerini ve gerek görüldüğünde ise radyolojik ve psikiyatrik değerlendirmeyi de içermelidir (62).

Yapılan bir çalışmada tinnitustan muzdarip hastaların sağlıklı kontrollere göre Gözlerden Zihin Okuma Testi (*Reading the Mind in the Eyes Test*) performanslarının bozuk olduğu ve bu hastaların belli alanlarda daha fazla işlevsel olmayan üstbilişe sahip oldukları tespit edilmiştir. Tinnituslu hastalarda psikiyatrik değerlendirme ve destek sağlanması gerektiği önerilmiştir (63).

2.7.1.Anamnez

Tinnitus hastası, mutlaka yaş, meslek, kronik sistemik hastalıklar, kullandığı ilaçlar, geçirdiği operasyonlar gibi genel tıbbi anamnezi ile birlikte alkol ve sigara kullanımı, aile öyküsü, şikayetin ortaya çıktığı zaman, tinnitusun gün içerisindeki değişimi, odyolojik ve vestibuler belirtiler, nörolojik belirtiler, gürültüye maruziyet,

ototoksik ilaç maruziyeti ile intrakranial travma geçmişi açısından sorgulanmalıdır (64).

2.7.2.Fizik Muayene

Fizik muayenede en önemli adım otoskopik muayenedir.

Tinnitusun en yaygın nedenleri arasında, buşon, eksternal otit, otoskleroz, otitis media, kolesteatom, orta kulakta yer alan kitleler (glomus timpanicum, glomus jugulare), vestibüler schwannoma, MH, nörit, ototoksik ilaç kullanımı, hipertansiyon, stapes miyoklonusu sayılabilir (65).

Otoskopik muayenede, dış kulak yolunun durumu, timpanik membranda perforasyon, retraksiyon ya da skleroz varlığı, akut otitis media ya da efüzyonlu otitis media varlığı değerlendirilir.

Pulsatil tinnituslu hastalarda otoskopi, retrotimpanik kitle, kolesteatom veya efüzyon şüphesi oluşturan bulguları gösterebilir. Venöz kökenli tinnitus, jugüler vene basınç uygulandığında kaybolabilir veya azalabilir ve Valsalva manevrası ile kötüleşebilir (66). Pulsatil tinnituslu hastalarda internal juguler ven dilatasyonu da etyolojik nedenler arasında değerlendirilmelidir (67).

Her hastada mutlaka oral kavite palatal myoklonus açısından değerlendirilmelidir (68). Temporomandibuler eklemden hassasiyet krepitasyon varlığında veya dış problemlerinde hasta diş hekimliğine yönlendirilmelidir (69).

Hastaların endoskopik nazofarengeal ve larengeal muayeneleri ve tüm baş boyun muayeneleri dikkatle yapılmalıdır.

Hastaların genel nörolojik muayeneleri ve kranial sinir muayeneleri de santral patolojiler açısından değerlendirilmelidir.

2.7.3.Laboratuvar Değerlendirmesi

Hastalarda tinnitusa neden olabilecek etyolojik sebeplere yönelik laboratuvar testleri istenmelidir. Anemi, polisitemi, kronik böbrek ve karaciğer hastalıkları, tiroid hormon bozuklukları ve hiperlipidemi varlığı ilk başvuruda değerlendirilmesi gereken laboratuvar testleridir.

Yapılan bir çalışmada düşük tiroid-stimüle edici hormon düzeylerinin, normal kan tiroksin düzeylerinde bile tinnitus şiddetinde artmaya sebep olduğu gösterilmiştir (70).

2.7.4.Radyolojik İnceleme

Özellikle unilateral kulak semptomlarıyla başvuran hastaların değerlendirmesinde, manyetik rezonans görüntülemenin ana amacı, iç kulak ve retrokoklear lezyonları (vestibüler schwannom, meningiom vb.) ve anormal beyin bulgularını (multipl skleroz, vasküler lezyonlar vb.) ekarte edebilmektir (71–74).

İletim tipi işitme kayıplı hastalarda, otoskleroz, temporal kemik ya da kranial travma şüphesi bulunan hastalarda ise temporal kemik bilgisayarlı tomografisi ile değerlendirme önerilir (75)

2.7.5.Odyolojik Değerlendirme

Tinnitus hastalarında, işitme kaybı olasılığı göz önünde bulundurulduğunda işitme kaybı derecesi ve tipinin değerlendirilmesi amacıyla odyolojik değerlendirmeler tinnitus etyolojisini ortaya koymada önemli yer tutar.

Odyometrik İnceleme

Odyometri, kişilerin akustik uyarıları yorumlama yeteneğini değerlendiren, işitmenin psiko-fiziksel bir ölçümüdür (76).

Tinnitus, sensörinöral işitme kaybının bir belirtisi olabilmekte ve işitme kaybı olan hastaların %80'inde görülebilmektedir (65).

Otoakustik Emisyon (*Otoacoustic Emissions*; OAE)

Otoakustik emisyonlar, sağlıklı, kokleadan üretilen ve orta kulak yoluyla dış kulak kanalına iletilen seslerdir (77).

Kemp ve ark. (78) yaptıkları çalışmada, normal kulakların neredeyse her zaman emisyon ürettiğini, ancak 30 dB'nin üzerinde işitme eşiği olan kulakların emisyon üretmediklerini göstermişlerdir.

Alshabory ve ark. (79) tinnituslu hastalarda *Distortion Product Otoacoustic Emission* (DPOAE) ile yaptıkları çalışmada, dış tüylü hücrelerin aktivitesindeki azalmaya paralel olarak DPOAE seviyelerinde de azalma olduğunu ve hastalarda işitme eşiğinde bir değişiklik ortaya çıkmadan önce tinnitus oluşabileceğini belirtmişlerdir.

İşitsel Beyinsapı Yanıtları (*Auditory Brainstem Repsonse; ABR*)

Konuşma seslerinin nörojenik kodlaması koklear sinirden başlar ve işitsel beyin sapına doğru ilerler. ABR kaydı, akustik uyarıların sinirsel iletiminin bütünlüğünü değerlendirmek için geçerli ve güvenli bir araç olarak kabul edilmiştir (80).

Tinnitus hastalarının ABR sonuçlarını gösteren bir meta analizde; I. Dalga, III. Dalga ve V. Dalga latanslarının tinnitus hastalarında kontrol grubundan anlamlı derecede uzun olduğunu gösterilmiştir (81).

Psikoakustik ve Psikosomatik Değerlendirme

Tinnitus semptomuyla gelen hastalarda psikoakustik ölçümler, anketler, semptom değerlendirme skalaları ve hastadan alınan tedavi yanıtına dair bilgiler en sık başvuru değerlendirme yöntemleridir ancak uygulanan tedavinin başarısının hangi kriterlere göre değerlendirileceği konusunda ortak bir yaklaşım bulunmamaktadır (82). Tinnituslu hastaların değerlendirilmesi ve rehabilitasyon çalışmaları için psikoakustik ölçümlerden tinnitus frekans eşleme, tinnitus şiddet eşleme, minimum maskeleme seviyesi ve rezidüel inhibisyon testleri uygulanmaktadır (83). Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde bazı çalışmalarda tinnitus şiddeti ve minimal maskeleme seviyesinin daha faydalı olduğu belirtilmiştir (84,85).

Tinnitus Frekans Eşleme (*Tinnitus Pitch Matching*)

Tinnitusun saf bir sesle karşılaştırılarak, frekansının belirlenmesidir.

Tinnitus frekansı için standart ölçüm, tinnitus frekansı eşleştirmesidir. Frekans eşleştirmesinde, belirli şiddetteki sesin frekansı değiştirilir ve hasta, tinnitusunun frekansını en iyi şekilde eşleştiren tonu seçer (86).

Penner ve Bilger (87), tinnitus frekans eşlemenin güvenilirliğini artırmak için, hastaların tinnitus ile karşılaştırmalı bir stimulus sınıflandırmasını (daha yüksek ya da daha düşük frekansta) yapmaları açısından zorunlu seçimli çift merdiven yöntemini kullanmışlar ve frekans eşlemeye göre daha anlamlı sonuçlar elde etmişlerdir.

Tinnitus Şiddet Eşleme (*Tinnitus Loudness Matching*)

Tinnitus frekansının belirlenmesinin ardından işitme eşiğinden başlanarak 1 desibel (dB) artırımlarda tinnitus şiddetinin belirlenmesidir.

Tinnitus şiddetinin belirlenmesinde en çok kabul gören iki yöntem, şiddet eşleştirme ve şiddet derecelendirmeleridir. Şiddet derecelendirme hastanın tinnitusu algılama düzeyiyle ilişkili olup şiddet eşleme ise işitsel uyarının (genellikle saf ses) kulağa sunulmasını ve bireyden, uyarının "tinnitustan daha yüksek veya daha düşük olup olmadığını" belirtmesiyle değerlendirilir (88).

Şiddet eşleme, Fowler tarafından geliştirilmiş ve bir kulaktaki tinnitusun şiddetini, karşıt kulaktaki bir tonun şiddetiyle eşlemeye yönelik bir test olarak ortaya çıkmıştır (89).

Minimal Maskeleme Seviyesi (*Minimum Masking Level; MML*)

Maskeleme, tinnitus ile aynı frekans düzeyindeki saf ses ya da dar bant gürültüyle tinnitusun baskılanabilmesini ifade etmektedir. Tinnitusun maskelenebildiği en düşük seviye minimal maskeleme seviyesidir ve birimi *desibel sensation level* (dB SL)'dir (90). Tinnitusun şiddeti ve frekansı gibi ölçümler tinnitus algısının nicel sonuçlarını verirken, MML, sesin, tinnitus algısı üzerindeki etkisini bize göstermektedir (88).

Yapılan bir çalışmada, MML seviyesinin tüm gruplarda tinnitus şiddet eşleme, yaş, işitme seviyesi ve tinnitus frekansı ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (90).

Rezidüel İnhibisyon

Maskelenen tinnitusun, bir süreliğine kaybolması veya azalması olarak tanımlanmaktadır ve tamamen kaybolduğu seviye total rezidüel inhibisyon seviyesidir. İlk kez Vernon tarafından 1977’de kullanılmıştır (91). Saf ses ya da dar bant gürültü tinnitus frekansında, minimal maskeleme seviyesinin 10 dB üzerinde olacak şekilde 60 saniye süreyle uygulanır ve hastaya, tinnitusta azalma ya da kaybolma olup olmadığı sorularak belirlenir (75).

Tinnitus Engellilik Envanteri (*Tinnitus Handicap Inventory; THI*)

Tinnitus Engellilik Envanteri, tinnitusun emosyonel, katastrofik ve fonksiyonel yönlerini değerlendiren ve hastalarda günlük yaşama etkilerinin belirlenmesini amaçlayan 25 sorudan oluşan bir ankettir. THI, ilk olarak *British Association of Otolaryngologist* grubu tarafından 50 soruluk bir anket olarak geliştirilmiştir. 1996 yılında Amerika’da Newman ve arkadaşları tarafından yeniden düzenlenerek daha kolay uygulanan ve psikometrik olarak daha güvenilir 25 soruluk bir ankete çevrilmiştir. Anket fonksiyonel (THI-F), emosyonel (THI-E) ve katastrofik (THI-K) olmak üzere üç alt ölçekten oluşmaktadır. THI-F 12 sorudan oluşur ve hastanın günlük yaşamdaki fonksiyonel kısıtlamasını ölçer, THI-E 8 sorudan oluşan hastaların duygusal tepkilerini ölçen alt ölçektir ve THI-K ise 5 maddeden oluşan son alt ölçektir (92).

Bu testin standardizasyonu, öncelikli yakınması tinnitus olmayan ayaktan hasta grubuna uygulanmış ve geçerliliği yüksek iç tutarlılık göstermiştir. Aksoy ve ark. (93) tarafından 2006 yılında Türkçe’ye çevrilen THI’nın tinnituslu hastaların semptomlarını değerlendirmede yüksek oranda güvenilir ve tutarlı olduğu gösterilmiştir. Anket yanıtları ‘Evet’, ‘Hayır’ ve ‘Bazen’ şeklinde üç şıktan oluşmaktadır ve Evet yanıtı 4, Bazen yanıtı 2, Hayır yanıtı ise 0 puan olarak

değerlendirilir. En düşük 0, en yüksek 100 puan alınabilir. Karabulut ve ark. (94) yaptıkları çalışmada, THI'nin işitme eşiklerinden etkilendiğini, fonksiyonel ve emosyonel alt ölçekler ile işitme eşikleri arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermişlerdir.

2.8.Histamin

Histamin, 5(2-aminoetil)-imidazol veya β -imidazoliletilamin, dokularda histidinin dekarboksilasyonu ile oluşur. Histamin, imidazol-N-metiltransferaz enzimi ile metilhistamine çevrilerek ya da diaminoksidaz (histaminaz) tarafından oksidatif deaminasyon ile metabolize edilir (95).

İlk olarak ergot özlerinden uterin uyarıcı olarak tespit edilen kimyasal bir mediyatör olarak gösterilmiştir. Endojen histamin, esas olarak mast hücreleri ve bazofiller tarafından üretilen, klasik bir inflamatuvar ve immünolojik mediyatördür. Histamin, alerjik yanıt, gastrik salgının düzenlenmesi, merkezi sinir sistemindeki nörotransmisyon, nöromodülasyon ve kardiyovasküler fonksiyonlarda önemli bir rol oynar.

Histamin reseptörlerinin tipik G proteinine bağlı H1, H2, H3 ve Histamin 4 (H4) olmak üzere 4 alt tipi bulunmaktadır (9,96).

Histaminin vasküler etkileri, in vitro izole edilmiş kan damarı preparatlarında incelenmiş ve aktif tonus yokluğunda, vasküler düz kasların kasılmasını tetiklediği öne sürülmüştür. Histaminin gevşetici etkisinin ise genellikle önceden kasılmış kan damarlarında gözlemlendiği ve bu etkinin H1 reseptör antagonisti varlığında daha belirgin olduğu belirtilmiştir (9). Vazomotor etkisinin yanı sıra, histaminin düz kas hücrelerinde gen ekspresyonunu teşvik ettiği gösterilmiştir (97).

2.8.1.Histamin 1 Reseptörleri (H1)

H1 reseptörleri, beyinde, respiratuvar sistem düz kaslarında, gastrointestinal sistemde, ürogenital sistemde, kardiyovasküler sistemde, adrenal medullada ve endotel hücrelerinde bulunur. H1 reseptörü, düz kasların kasılmasına, damar geçirgenliğinin artmasına ve duyuşal sinir uçlarının uyarılmasına neden olur (98).

H1 reseptörleri, çoğunlukla endotel hücrelerinde bulunur ve bunların uyarılması, *Endothelium-Derived Relaxing Faktör* (EDRF) adı verilen, Nitrik Oksit (NO) olarak tanımlanan lokal vazodilatör bir maddesinin oluşumuna yol açar. EDRF, endotel hücrelerinden damar düz kası hücrelerine diffüze olur ve burada guanilat siklaz enzimini aktive eder. Bu, siklik guanozin monofosfat seviyesini artırır ve ardından damar düz kasının gevşemesine yol açar (99,100).

NO' in oluşumu ise sistemik direnç damarlarında bazal vazodilatasyonu sürdürür. Arterlerde kan akımı arttığında, endotel hücrelerinde NO üretimi artar ve bu da akışa bağlı vazodilatasyonu tetikler (101,102).

İnsan H1 reseptörü geni, kromozom 3p25 üzerinde bulunur 487 amino asitli G proteinine bağlı reseptörü kodlar. H1 reseptörü ağırlıklı olarak Gaq/11 proteinlerine bağlanarak fosfolipaz C'nin aktivasyonuna ve ardından ikinci haberciler inositol trisfosfat ve diaçilgliserolün salınmasına yol açar (103–105).

Diaçilgliserol aracılığıyla fosfokinaz C'yi aktive ederek mitojenle aktive olan protein kinazlar üzerinden hücre proliferasyonunu ve sitokin salgılanmasını tetikler. Diaçilgliserol, ekstrasellüler Ca^{2+} akışını başlatırken, inositol trifostat ise endoplazmik retikulumdan Ca^{2+} salınımını başlatır. Artan hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonu, spesifik fosfokinaz C' nin aktive olmasını, düz kas kasılmasını, NO sentazı ile vazodilatasyonu sağlar ve araşidonik asit üretmek için fosfolipaz A2'yi uyarır. Ca^{2+} 'un kalmodülinle bağlanması, transkripsiyon faktörlerini aktive ederek sitokin transkripsiyonunu artırır (106).

H1 reseptörleri, beyinde özellikle nöroendokrin, davranışsal ve beslenme durumu kontrolüyle ilişkili olan neokorteks (lamina V ve VI), hipokampus ve talamusta yoğun olarak bulunur. H1 reseptörler ayrıca nöronal olmayan elemanlarla (glia, kan hücreleri ve damarlar) da ilişkilidir (106).

Hatipoğlu ve ark. (107) yaptıkları çalışmada, insan endotel hücrelerinde H1 reseptörleri üzerinden anjiogeneze oluşumunu teşvik edebileceğini göstermişlerdir.

2.8.2.Histamin 2 Reseptörleri (H2)

H2 reseptörleri, çoğunlukla vasküler düz kas hücrelerinde bulunur ve bunların uyarılmasıyla ortaya çıkan vazodilatör etkiler, siklik adenozin monofosfat aracılığıyla iletilir (99).

Gastrik asid sekresyonunun uyarılmasıyla tanınır ancak bu reseptör aynı zamanda kan ve lenfovasküler sistem, immün sistem ve sinir sistemi gibi çeşitli doku tiplerinde de dağılmıştır (108).

2.8.3. Histamin 3 Reseptörleri (H3)

H3 reseptörleri, başlangıçta beyin içindeki histaminerjik nöronlardan histamin salınımını inhibe eden otoreseptörler olarak tanımlanmıştır. H3 reseptör uyarımı, histaminin sentezini ve salınımını inhibe eder (98). H3 reseptörlerinin aynı zamanda periferik ve merkezi sinir sistemlerinde asetilkolin, dopamin, gama aminobütirik asit (GABA), norepinefrin ve serotonin gibi birçok önemli nörotransmitterin salınımını düzenlediği gösterilmiştir (109).

H3 reseptörlerin G proteinlerine kenetlendikleri kalpte gösterilmiş olmasına rağmen sinyal transdüksiyonu mekanizması hala tam aydınlatılamamıştır. Bir bölümü beyindeki histaminerjik sinir uçlarında bulunan presinaptik otoreseptörler olarak görev yaparlar ve histaminin sentez ve salınımının histamin ile inhibisyonuna aracılık ederler (110,111).

2.8.4.Histamin 4 Reseptörleri (H4)

H4 reseptörü, son zamanlarda immün sistemin histamin reseptörü olarak tanımlanmış ve immün sistemde düzenleyici bir rol oynadığı, dendritik hücre aktivasyonu ve T hücresi farklılaşmasında yer aldığı gösterilmiştir (112).

Son zamanlardaki hayvan çalışmaları, H4 reseptör antagonistlerisinin memeli vestibüler nöron aktivitesi üzerinde belirgin bir inhibe edici etkisi olduğunu da belirtmiştir. Birçok çalışma, H4 reseptörlerinin immün sistem ve inflamatuvar bozukluklarda önemli bir rol oynadığını göstermiştir (113).

Yapılan çalışmalarda H4 reseptörlerinin periferik kan mononükleer hücrelerinde yüksek derecede eksprese edildiğini göstermişlerdir. Proinflamatuvar

sitokinlerin MH' nın patogeneğinde yer aldığı ve H4 reseptör polimorfizmlerinin MH' na katkı sağlayabileceğini öne sürmüşlerdir (113,114).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Çalışma Grubu

Bu retrospektif çalışma Ocak 2024-Ocak 2025 tarihlerinde Tokat Gaziosmanpaşa Üniversite Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi Ana Bilim Dalı'na tinnitus şikayetiyle başvurmış hastaları içermektedir. Çalışmaya Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Müdahale Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (25-MOBAEK-102) onay alındı (Ek 1).

Kliniğimizde tinnitus şikâyeti ile başvuran her hastaya rutin olarak, kliniğimiz tarafından hazırlanmış ayrıntılı tıbbi anamnez, özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri ile tinnitus şikâyetinin detaylı sorgulamasını içeren sosyodemografik klinik veri formu ve THI doldurulmaktadır. Hastaların altta yatan işitme kaybını dışlamak için her hastaya odyometrik değerlendirme ve odyometrik değerlendirme esnasında tinnitus şiddet ve frekans eşleme ölçümü yapılmaktadır.

Etyolojide yeri olabilecek sistemik hastalıklara dair hemogram, biyokimya ve sedimentasyon parametreleri için kan alınmaktadır. Kontrendikasyonu bulunmayan hastalara betahistin 24 mg tablet per oral (p.o.) günde 2 doz şeklinde tedavi başlanmaktadır.

Hastalar 3 aylık betahistin tedavisi sonrası kontrole çağrılmakta ve THI ve tinnitus şiddet eşleme ölçümü tekrarlanmaktadır. Her hastanın kan parametreleri tekrar değerlendirilmektedir.

Hastanemiz veri sisteminden ve hasta dosyalarından Ocak 2024-Ocak 2025 tarihleri arasında kliniğimize tinnitus yakınması ile başvuran hastalar tarandı ve 18-65 yaş arası, işitme kaybı olmayan, aktif oto-lojik ve/veya nörootolojik hastalığı bulunmayan, geçirilmiş oto-lojik ve/veya nörotolojik cerrahi öyküsü olmayan, ototoksik ilaç ve/veya akustik travma öyküsü olmayan ve betahistin tedavisini 3 ay süreyle düzenli kullanan subjektif tinnituslu 42'si kadın, 33'ü erkek 75 hasta çalışmaya dahil edildi.

Kontrol grubu ise tinnitus yakınması olmayan, kliniğimize başka sebeplerle başvurmuş 18-65 yaş aralığındaki hastalardan seçildi. 39 erkek, 35 kadın olmak üzere toplam 74 kişi çalışmaya dâhil edildi.

Hastalara ve kontrol grubuna genetik analiz için bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatıldı. (Ek 2) Hastaların ve kontrol grubunun rutin hemogram ölçümünden arta kalan EDTA' lı tüp içerisine alınan kanlar, genetik analiz için test yapılana kadar -20°C' de muhafaza edildi.

Çalışmaya dâhil edilmeme kriterleri:

- 18 yaşından küçük, 65 yaşından büyük olanlar
- Objektif tinnitus yakınması olanlar
- Saf ses ortalaması 15 dB ve üstü olan hastalar
- Yüksek frekans işitme kaybı olan hastalar
- Aktif otolojik ve/veya nörootolojik hastalığı olanlar
- Otolojik veya nötootolojik cerrahi öyküsü olanlar
- Ototoksik ilaç maruziyeti olanlar
- Akustik travma maruziyeti olanlar
- Düzenli betahistin tedavisi almamış olanlar

3.2.Klinik Değerlendirme Araçları

3.2.1.Sosyodemografik ve Klinik Veri formu

Kliniğimize ilk başvuruda kullanılan, hastaların isim- soyisim, yaş, cinsiyet, eğitim durumu, meslek, adres-telefon bilgileri bulunan sosyodemografik veri formu ve genel tıbbi özgeçmişleri ve soygeçmişleri, hastaların tinnitus şikayetleri ile ilgili detaylı sorgulamasını ve tüm otoskopik, endoskopik ve baş boyun muayeneleri ile diğer sistem muayenelerini içeren klinik veri formu dolduruldu (Ek 2).

3.2.2 Tinnitus Engellilik Envanteri

THI, Newman ve ark. (92) tarafından 1996 yılında yeniden düzenlenmiş, tinnitusun hastalardaki günlük fonksiyonlara etkisini ölçen bir formdur (Ek 3). 25 sorudan oluşur ve yanıtlar 'Evet', 'Hayır' ve 'Bazen' şeklinde üç şıktır. Evet, yanıtı 4, Bazen yanıtı 2, Hayır yanıtı ise 0 puan olup en düşük 0, en yüksek 100 puan alınmaktadır.

Her hastaya ilk poliklinik başvurularında ve 90. gün kontrol başvurularında THI anketini dolduruldu. Her hastanın anket alt ölçek puanları ve toplam ölçek puanları hesaplandı. 90 gün sonundaki toplam ölçek puanlarındaki 7 puan üstü düşmeler iyileşme açısından anlamlı kabul edildi (115).

3.3. Odyolojik Değerlendirme

3.3.1.Odyometrik İnceleme

Odyolojik testler Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı Odyoloji birimi tarafından Interacoustics AC40 Audiometer kullanılarak yapıldı.

Saf Ses Ortalaması; 125-8000 Hz aralığında hava yolu işitme eşikleri HB-7 supraaural kulaklık kullanılarak ve 500-4000 Hz aralığında, kemik yolu işitme eşikleri Radioear B71 vibrator kullanılarak ölçüldü ve saf ses ortalaması için 500-1000-2000-4000 Hz eşiklerinin ortalamaları alındı.

15 dB ve altı saf ses ortalamasına sahip hastalar normal işitmeye sahip olarak sınıflandırıldı (116).

Tablo 2.İşitme Kaybı Dereceleri (116)

İşitme Düzeyi	İşitme Kaybı Sınıflandırması
-10 dB-15dB	Normal işitme
16 dB-25 dB	Çok hafif dereceli işitme kaybı
26dB-40 dB	Hafif dereceli işitme kaybı
41dB-55dB	Orta derecede işitme kaybı
56dB-70 dB	Orta-ileri derecede işitme kaybı
71dB-90 dB	İleri derecede işitme kaybı
90 dB den fazla	Derin işitme kaybı

3.3.2.Tinnitus Frekans ve Şiddet Eşleme Ölçümü

Tinnitus eşiğini belirlerken her frekansta duyma eşliğinden 5 dB yüksek saf ses verilerek tinnitus frekansı belirlendikten sonra 1 dB lik artımlarla tinnitus şiddeti belirlendi.

Tinnitus şiddetindeki 15 dB ve üzeri azalmalar tedaviden fayda görme için anlamlı kabul edildi (117).

3.4.Genetik Analiz

3.4.1.Çalışmada Kullanılan Cihazlar

- 1.-20 Derin Dondurucu (Arçelik, 2052DY, Türkiye)
- 2.-20 Derin Dondurucu (Profilo)
- 3.Güç Kaynağı (Biorad, 1645070, ABD)
- 4.Mikrodalga (Arçelik, MD554, Türkiye)
- 5.PZR Thermal Cycler (Applied Biosystems™ MiniAmp™ Plus Thermal Cycler)
- 6.Mikrosantrifüj (Hettich, D78532, Almanya)
- 7.Vortex (Velp Scientifica, F20220176, İtalya)
- 8.Kern ABJ 220-4NM Analitik Terazisi 220 gr/0,0001 gr
- 9.Gel Imaging Device (Prizmalab)

10. Su Banyosu

11. Elektroforez Seti

3.4.2. DNA İzolasyonu

Tinnituslu hasta ve kontrol grubundan alınan kanlar etilendiamin tetrasetik asitli (EDTA) tüplerde izolasyon aşamasına gelene kadar -20 °C de saklandı. Deoksiribonükleik asit (DNA) izolasyonu PureLink™ genomik DNA mini kiti (Invitrogen, Lot 2996831) protokolüne uygun olarak yapıldı. DNA izolasyon protokolü aşağıda ayrıntılı olarak belirtilmiştir. DNA izolasyonu sonrasında her bir DNA örneğinden 5 µl alınarak %2'lik agaroz jelde yürütüldü ve elde edilen DNA'ların kalitesi incelendi.

3.4.3. DNA İzolasyonu Kit Protokolü

Lizat hazırlama

1.Su banyosu 55° C ye ayarlandı.

2.Steril bir mikrosantrifüj tüpüne 200 mikrolitre (µl) kan eklendi.

3.Üzerine 20 µl Proteinaz K eklendi.

4.Üzerine 20 µl RNase A eklendi, vortekslendi ve oda sıcaklığında 2 dakika (dk) inkübe edildi.

5.Üzerine 200 µl Lysis/binding buffer eklendi, homojenize etmek için vortekslendi.

6.55° C de 10 dk inkübe edildi (protein denatürasyonu için).

7.Lizatın üzerine 200 µl %96-100' lük etanol eklendi ve 5 saniye (sn) vortekslendi. Bağlama aşamasına geçildi.

Spin kolonlarla saflaştırma işlemi

Bağlama aşaması

1.Collection tüp ve içindeki spin kolonlar çıkarıldı.

2.Yaklaşık 640 µl lizat (200 µl lysis buffer, 200 µl binding buffer, 20 µl etanol ve 20 µl kan ile elde edilen) spin kolona eklendi.

3.Kolon oda sıcaklığında 10.000 devirde 1 dk santrifüj edildi.

4.Collection tüp atıldı ve spin kolon yeni bir collection tüpe yerleştirildi.

Yıkama aşaması

1.Kolona 500 µl Wash buffer 1 (etanolle hazırlanmış) eklendi.

2.Kolon oda sıcaklığında 10.000 devirde 1 dk santrifüj edildi.

3.Collection tüp atıldı ve spin kolon yeni bir tüpe yerleştirildi.

4.Kolona 500 µl Wash buffer 2 (etanolle hazırlanmış) eklendi.

5.Kolon oda sıcaklığında maximum 3 dk santrifüj edildi. Collection tüp atıldı.

DNA sulandırılması

1.Spin kolon steril 1.5 ml lik mikrosantrifüj tüpüne yerleştirildi.

2.Kolonun üzerine 200 µl Elution buffer eklendi.

3.Kolon oda sıcaklığında 1 dk inkübe edildi.

4.Kolonlar oda sıcaklığında maximum 1 dk santrifüj edildi. (Tüp saflaştırılmış DNA' yı içerecektir). Spin kolon atıldı.

5.DNA içeren tüpler -20° C de saklandı.

3.5. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

İlk olarak 1985' te tanımlanmış olup, DNA'da hedef alınan artırılabilir nükleik asit segmentinin in vitro replikasyonunu gerçekleştirmek için oligonükleotid yönlendirmeli DNA sentezi döngülerini tekrarlayarak spesifik nükleik asit dizilerinin çoğaltılması ve tespit edilmesini sağlamaktadır (118,119).

Bu çalışmada H1 reseptör geni 1068-A/G ve Leu449Ser polimorfizmlerinin belirlenebilmesi için PZR-RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*) yöntemi kullanıldı.

3.5.1. H1 Reseptörleri

Bu çalışmada H1 reseptör geni 1068-A/G ve Leu449Ser polimorfizmlerinin belirlenebilmesi için uygulanan klasik PCR yöntemine ait primerler Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. H1 Reseptör Geni 1068-A/G ve Leu449Ser Polimorfizmlerinin Amplifikasyonunda Kullanılan Primerler ve PCR Ürün Boyu

Gen Adı	Primer Dizileri	PCR Ürün Boyu
Histamin 1 A1068G (rs 2067468)	Primer F: 5' GTC CAC ATG CAG GCT GCG GCA 3' Primer R: 5' CAA CTG TTT GGC GGC CTT CCT T 3'	330 bp
Histamin 1 Leu449Ser (rs 2067470)	Primer F: 5' GCA AGA ACT GTT GCA ATG AGC ATT 3' Primer R: 5' GTT GCA CCC CTC AGA GCC TCC 3'	166 bp

Histamin 1 reseptör geni 1068-A/G polimorfizmi için kullanılan PCR bileşenleri;

1. 10X Taq Buffer (Thermo Scientific, Lot 00987929)
2. 25mM MgCl₂ (Thermo Scientific, Lot 0099695)
3. dNTP mix (Son konsantrasyon 12,5 mM) (GeneAll, Lot: DN015B04001)
4. Forward Primer
5. Revers Primer
6. Taq DNA Polymerase (Thermo Scientific, Lot 00991697)
7. dH₂O
8. DNA

Son hacim 25 µl olacak şekilde reaksiyon bileşenleri kullanılarak PCR işlemi gerçekleştirilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4.H1 Reseptör Geni 1068-A/G Bölgesi İçin Kullanılan PCR Bileşen ve Miktarları

PCR Bileşenleri	Miktar (µl)
Taq Buffer (10X)	2,5 µl
MgCl₂ (25 mM)	1,7 µl
dNTP mix (12,5 mM)	0,4 µl
Primerler (Forward, Revers) (20pmol/ µl)	0,6 µl
Taq DNA polimeraz	0,1 µl
Steril su (dH₂O)	16,1 µl
Genomik DNA	3 µl

Reaksiyon sonucunda 1068-A/G bölgesi için 330 bp uzunluğunda PCR ürünü beklenmektedir.

H1 1068A/G polimorfizminin belirlenmesi için kullanılan PCR programı Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5.H1 1068-A/G Bölgesi İçin Kullanılan PCR Programı

	Sıcaklık °C	Süre	Döngü Sayısı
Ön Denatürasyon	96 °C	3 dk	1
Denatürasyon	95 °C	45 sn	38
Hibridizasyon	67°C	45 sn	
Uzama	72°C	45 sn	
Son Uzama	72°C	10 dk	1

Verilen koşullara uygun olarak belirlenen H1 1068-A/G bölgesine ait PCR ürünleri %2,5 lik agaroz jel hazırlanarak jel görüntüleme sistemi yardımıyla görüntülendi.

H1 reseptör geni Leu449Ser Polimorfizmi için kullanılan PCR bileşenleri;

1. Hot start Master Mix (Solis Biodyne, Lot: 04251250430.1)
2. Forward Primer
3. Revers Primer
4. dH₂O

5. DNA

Son hacim 20µl olacak şekilde reaksiyon bileşenleri kullanılarak PCR işlemi gerçekleştirilmiştir (Tablo 6)

Tablo 6. H1 Reseptör Geni Leu449Ser Bölgesi İçin Kullanılan PCR Bileşen ve Miktarları

PCR Bileşenleri	Miktar (µl)
Mix	4 µl
Primerler (Forward, Revers) (20pmol/ µl)	0.6 µl
Steril su (dH₂O)	11,8 µl
Genomik DNA	3 µl

Reaksiyon sonucunda Leu449Ser bölgesi için 166 bp uzunluğunda PCR ürünü beklenmektedir.

H1 Leu449Ser polimorfizminin belirlenmesi için kullanılan PCR programı Tablo 7’ de verilmiştir.

Tablo 7.H1 Leu449Ser Bölgesi İçin Kullanılan PCR Programı

	Sıcaklık °C	Süre	Döngü Sayısı
Ön Denatürasyon	96 °C	3 dk	1
Denatürasyon	96 °C	45 sn	36
Hibridizasyon	58°C	45 sn	
Uzama	72°C	45 sn	
Son Uzama	72°C	10 dk	1

Elde edilen PCR ürünleri %2,5 lik agaroz jelde jel görüntüleme sistemi yardımıyla görüntülendi. Elde edilen ürünlerin doğruluğunu tespit etmek için 100 bp’lik Hydra marka marker kullanılmıştır (Lot: HY-1348).

3.6. Agaroz Jel Elektroforezi

Agaroz jel elektroforezi, 100 bp ile 25 kilobaz arasındaki farklı boyutlardaki DNA fragmentlerini ayırmak için kullanılan, DNA'nın elektrik akımı altında negatif yükü ile pozitif yöne hareketini kullanarak DNA'nın ayrışmasını sağlayan bir yöntemdir. Agaroz, Gelidium ve Gracilaria deniz yosunu cinslerinden izole edilerek tekrarlayan non-kovalan bağlarla bağlı agarobiyo (L- ve D-galaktoz) polimerlerinden oluşur (120).

Yapılan bu çalışmada H1 reseptörü 1068-A/G ve Leu449Ser bölgesine ait PCR ürünleri, Bromo Fenol mavisi (BBF, Lot: OLB00) içeren takip boyası ile %2,5'lik agaroz jelle yüklenerek sonuçların kontrolü sağlandı.

%2,5'lik Agaroz Jel Hazırlanırken;

2,5 gr agaroz (Prona Biomax, Lot:4C66758) hassas terazide tartılarak üzerine 100 ml 1x TBE (Thermo scientific, Lot: 01091115) eklendi ve mikrodalgada 4-5 dk ısıtılarak agarozun çözünmesi sağlandı. Çözünen agaroz oda sıcaklığında bir süre soğumaya bırakıldı ve üzerine 3 mikrolitre Ethidium Bromid (EtBr) (Serva, 090107) eklendi. Elde edilen ürünleri yükleyebilmek için jel kasetine taraklar yerleştirildi ve jelin donması için yaklaşık 30 dk beklendi. Hazır olan jelden taraklar çıkarılarak jel, elektroforez tankına yerleştirildi ve ürünlerin katoddan anoda doğru göçünü sağlamak için 120 Voltta 20 dk marker eşliğinde yürütüldü. Yürütme işlemi sonrası tanktan çıkarılan jel UV ışığı altında Quantum ST4 programı ile görüntülendi.

3.7. Restriksiyon Parçası Uzunluk Polimorfizmi (*Restriction Fragment Length Polymorphism; RFLP*) Analizi

RFLP, 1974 yılında Grodzicker ve arkadaşları tarafından oluşturulan bir yöntemdir ve farklı bireyler arasındaki DNA polimorfizmlerini tanımlamak için kullanılır. Tekniğin temeli, farklı bireylerden gelen genomik DNA'nın bilinen restriksiyon endonükleaz enzimleri kullanılarak farklı boyutlardaki DNA parçalarına kesilmesi, kesilen DNA parçalarının jel elektroforezi ile ayrılması ve UV ışığı altında bu parçaların görüntülenmesi esasına dayanır (121).

Bu çalışmada, H1 reseptör geninin 1068-A/G ve Leu449Ser polimorfik bölgelerinin genotiplendirilmesinde RFLP tekniği kullanılmıştır.

1068-A/G ve Leu449Ser polimorfizimleri için kullanılan restriksiyon enzimleri Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8.Kullanılan Restriksiyon Endonükleazlar ve Özellikleri

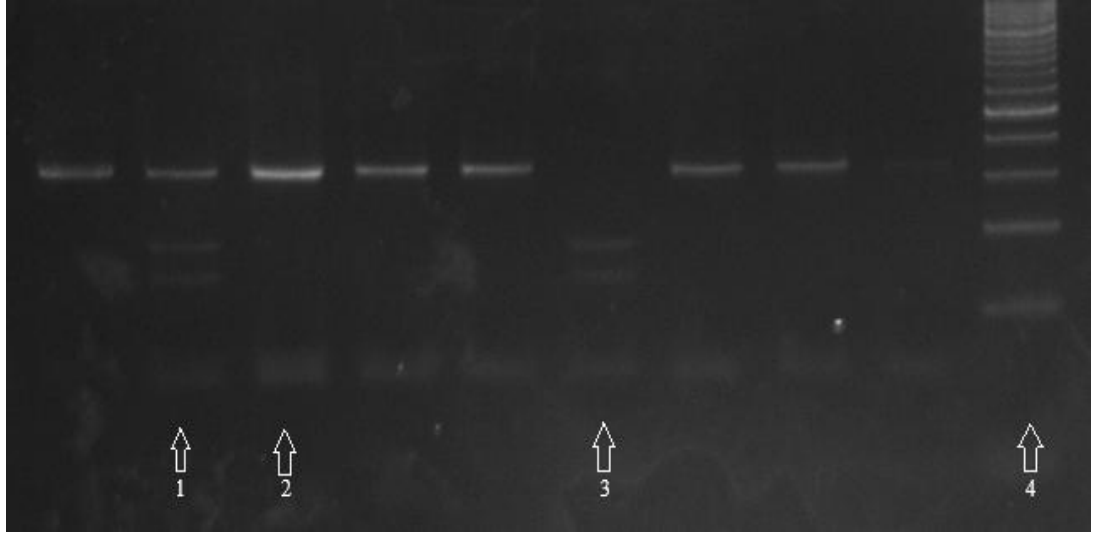
Gen varyantları	Enzim	Kesim dizisi	Kesim Boyları	Süre	Sıcaklık
1068-A/G	BseNI (BsrI)	5’-...ACTGGN↓...-3’ 3’-...TGAC↑CN...-5	A:330 bç G:186+144 bç	1.5 saat	37°C
Leu449Ser	BseNI (BsrI)	5’-...ACTGGN↓...-3’ 3’-...TGAC↑CN...-5	Leu:166 bç Ser:141+ 25 bç	2 saat	37°C

H1 reseptör geni 1068-A/G ve Leu449Ser polimorfizimlerini belirlemek için Tablo 8’ de belirtilen oranlarda BseNI restriksiyon enzimi, buffer, bölgeye özgü PCR ürünü ve total hacim 20 µl olacak şekilde dH₂O eklenerek karışım hazırlandı ve sırasıyla 1,5 saat ve 2 saat 37°C’ de etüvde bekletildi.

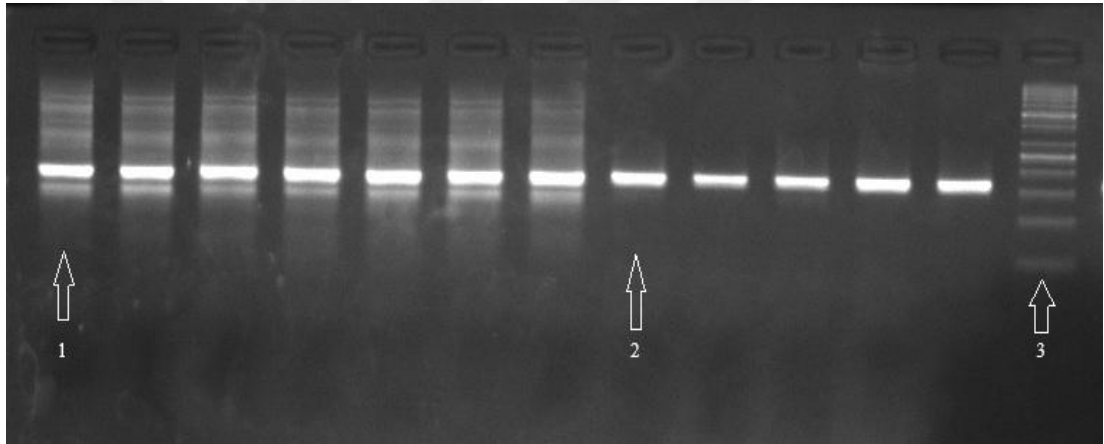
Tablo 9.RFLP İçin Kullanılan Komponentler ve Miktarları

Buffer	1.2 µl
Restriksiyon Enzimi	0.3 µl
PCR ürünü	10 µl
dH ₂ O	8.5 µl
Total hacim	20 µl

İnkübasyon sonrasında her iki polimorfizm için de total hacim 20µl olan kesim ürünlerinden 10µl alındı ve %2,5’luk agaroz jele yüklendi. Elde edilen ürünlerin doğruluğunu tespit etmek için 50 bç’lik Thermo marka marker kullanıldı (Lot:00372912). Ürünler 120V’da 45 dk yürütüldü ve yürütme sonrası UV altında görüntülendi.



Şekil 1.Histamin 1 reseptör geni 1068-A/G polimorfizmini içeren gen bölgesinin agaroz jel görüntüsü (1: AG-330 bç+186 bç+144 bç, 2: AA-330 bç, 3: GG:186 bç+144 bç, 4: 50 bç DNA marker)



Şekil 2.Histamin 1 reseptör geni Leu449Ser polimorfizmini içeren gen bölgesinin agaroz jel görüntüsü (1: LS-166 bç+141 bç+25 bç, 2: LL-166 bç, 3: 50 bç DNA marker)

3.8. İstatistiksel Analiz

Araştırmaya katılan katılımcılardan elde edilen verilere uygulanacak istatistiki işlemlerin belirlenmesinde IBM SPSS 24 SPSS Inc., (Chicago, USA) paket programından faydalanılmıştır. Elde edilen veriler istatistiksel işlemlere tabi olmadan önce eksik veya hatalı verilerin veri setinde olup olmadığı incelenmiştir. Verilere uygulanacak istatistiki işlemlerin belirlenmesi için çarpıklık ve basıklık değerleri referans alınmıştır. Çarpıklık ve basıklık değerlerinin ± 2 sınırları içerisinde yer aldığı tespit edilmiştir. Basıklık ve çarpıklık değerlerinin ± 2 sınırları içerisinde yer alması

veri setinin normal dağılımdan geldiğinin bir göstergesi olarak söylenebilir (122). Verilerin normal dağılımdan geldiği tespit edildikten sonra normal dağılıma uygun olan parametrik testler istatistiki analiz işlemleri olarak uygulanmıştır. Bu bağlamda verilere bağımsız örneklem t testi, Ki kare analizi ile Pearson korelasyon analizleri uygulanmıştır. Son olarak anlamlılık değeri için $p \leq 0.050$ değeri referans alınmıştır.



4.BULGULAR

Tinnitus ile H1 reseptörü arasındaki ilişkiyi inceleyen bu çalışmamızda PZR-RFLP yöntemi ile H1 reseptörü geni için 2 adet polimorfizm incelenmiştir.

4.1.Sosyodemografik Veri Analizi

Çalışmamızda 42 kadın (%56), 33 erkek (%44) tinnituslu bireyin ve 35 kadın (%47,3), 39 erkek (%52,7) kontrol grubu bireyin H1 reseptörü genotiplemesi yapılmıştır. Tinnitus ve kontrol grupları 18-65 yaş aralığında olup ortalama yaş tinnitus grubu için $47.93 (\bar{x} \pm Ss 7.93/13.594)$, kontrol grubu için 36.41 ± 14.595 ' dir (Tablo10).

Tablo 10.Tinnitus ve Kontrol Grubu Demografik Dağılımı

Tinnitus Grubu		
Cinsiyet	n	%
Kadın	42	56
Erkek	33	44
Toplam	75	100
Yaş	n	$\bar{x} \pm Ss$
Yaş	75	47.93/13.594
Kontrol Grubu		
Cinsiyet	n	%
Erkek	39	52.7
Kadın	35	47.3
Toplam	74	100
Yaş	n	$\bar{x} \pm Ss$
Yaş	74	36.41±14.595

75 hastanın 33'ü (%44) ilkokul, 13'ü (%17,3) ortaokul, 17'si (%22,7) lise ve 12'si (%16,0) üniversite mezunuydu. 25 (%66,7) hastada mesleksel gürültüye maruziyet mevcutken, 50 (%33,3) hastada mesleksel anlamda gürültüye maruziyet mevcut değildi. 69 hasta (%92) alkol kullanmadığını belirtirken 6 hasta (%8) ise (sosyal içici) alkol kullandığını belirtmiştir. Diğer yandan hastaların 45'inde (%60) kronik hastalık mevcut değilken ,10 hastada hipertansiyon (%13,3), 4 hastada diyabet

(%5,3) ve 6 hastada (%8,0) diğer (hiperkolesterolemi, astım, hipotiroidi, koroner arter hastalığı) kronik hastalıklar mevcuttu (Tablo 11).

Tablo 11.Tinnitus Grubu Sosyodemografik ve Özgeçmiş Sorgulaması

Eğitim Durumu	n	%
İlkokul	33	44
Ortaokul	13	17.3
Lise	17	22.7
Üniversite	12	16.0
Gürültüye Maruziyet/Meslek	n	%
Evet	25	33.3
Hayır	50	66.7
Ek Hastalık	n	%
Yok	55	73,3
Diyabet	4	5,3
Hipertansiyon	10	13,3
Diğer	6	8,0
Sigara	n	%
Yok	56	74.7
Var	19	25.3
Alkol	n	%
Yok	69	92
Var	6	8

Hastaların tinnitus semptom sorgulamasında 20 hastada (%26,7) 6 aydan kısa süredir var olan (akut), 55 hastada ise (%73,3) 6 ay ve daha uzun süredir var olan (kronik) tinnitus mevcuttu.

Hastaların gün içerisindeki tinnitus şikayetlerinde baktığımızda 49 hastada (%65,3) gün boyu var olan, 11 hastada (%14,7) sadece geceleri ortaya çıkan ve 15 hastada (%20) gün içerisinde ortaya çıkan tinnitus şikayeti mevcuttu.

31 hastada (%41,3) bilateral tinnitus mevcutken, 16 hastada (%21,3) sadece sağ kulakta, 28 hastada (%37,3) ise sadece sol kulakta tinnitus şikayeti mevcuttu (Tablo 12).

Tablo 12. Tinnitus Grubu Tinnitus Semptom Sorgulaması

Tinnitus Süresi	n	%
6 aydan kısa (akut)	20	26.7
6 aydan uzun (kronik)	55	73.3
Tinnitus Gün içi Semptom Zamanı	n	%
Sürekli	49	65.3
Geceleri	11	14.7
Gün içi	15	20
Çınlamanın tarafı	n	%
Bilateral	31	41.3
Sağ	16	21.3
Sol	28	37.3

Ek semptom sorgulamasına baktığımızda en çok eşlik eden semptom 13 (%17,3) hastada hasta tarafından tariflenen işitme kaybıydı. 6 hasta (%8) kulakta dolgunluk tariflerken, 11 hasta (%14,7) vertigo tariflemiştir. 3 hasta (%4) otalji şikayeti tariflerken 1 hasta (%1.3) ise otore tariflemiştir (Tablo 13).

Tablo 13. Tinnitus Grubu Ek Semptom Sorgulaması

İşitme kaybı	n	%
Yok	61	82.7
Sağ	1	1.3
Sol	2	2.7
Bilateral	10	13.3
Dolgunluk	n	%
Yok	69	92
Var	6	8
Vertigo	n	%
Yok	64	85.3
Var	11	14.7
Otalji	n	%
Yok	72	96
Var	3	4
Otore	n	%
Yok	74	98.7
Var	1	1.3

4.2.Laboratuvar Değerlendirilmesi

Tinnitus grubu ile kontrol grubunun laboratuvar değerleri incelendiğinde; Hemoglobin ($13.69 \pm 1.46 / 14.19 \pm 1.70$, $p=.012$), Hematokrit ($41.36 \pm 4.18 / 42.73 \pm 4.36$, $p=.011$) ve HDL ($47.48 \pm 12.90 / 49.22 \pm 11.47$, $p=.000$) değerlerinin tinnitus grubunda kontrol grubundan daha düşük olduğu bulunmuştur ($p<0.05$).

Her iki grup arasında diğer kan parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (Tablo 14).

Tablo 14. Tinnitus ve Kontrol Grubu Kan Parametrelerinin İstatistiksel Karşılaştırılması

Kan parametreleri	Tinnitus (75)	Kontrol (74)	p
Hemoglobin	13.69 ± 1.46	14.19 ± 1.70	.012*
Hematokrit	41.36 ± 4.18	42.73 ± 4.36	.011*
Beyaz küre sayısı	7.98 ± 2.56	7.86 ± 1.99	.911
Platelet	258.31 ± 61.20	265.27 ± 59.31	.111
Kan üre azotu	13.49 ± 3.92	11.30 ± 3.91	.418
Kreatin	0.81 ± 0.18	0.75 ± 0.13	.242
Aspartat Dehidrojenaz	19.62 ± 7.80	20.37 ± 12.29	.401
Alanin Dehidrojenaz	20.26 ± 9.86	16.86 ± 6.70	.788
Sodyum	140.29 ± 2.33	140.15 ± 2.23	.972
Potasyum	4.39 ± 0.52	4.47 ± 0.34	.197
Kalsiyum	9.69 ± 0.37	9.73 ± 0.49	.469
Tiroid Stimüle Edici Hormon (TSH)	1.61 ± 1.33	2.00 ± 1.40	.905
Serbest Tiroksin (T4)	1.21 ± 0.22	1.30 ± 0.39	.228
Glukoz	106.01 ± 33.86	91.61 ± 11.09	.893
Trigliserid	162.06 ± 74.67	113.85 ± 59.77	.210
HDL	47.48 ± 12.90	49.22 ± 11.47	.000*
LDL	117.83 ± 54.89	104.23 ± 38.61	.175
Eristrosit Sedimentasyon Hızı	11.59 ± 8.06	9.92 ± 8.70	.098

4.3.Tinnitus Engellilik Envanteri

Tablo 15.Tinnitus Grubu Tedavi Öncesi ve Sonrası THI Ölçek Puan Ortalamaları

Ölçek	Test	n	$\bar{x}$	Ss	t	p
THI	Tedavi öncesi THI	75	44.60	24.45	.856	.000*
	Tedavi sonrası THI	75	29.01	25.06		
	Tedavi öncesi THI-F	75	17.81	10.43	.151	.000*
	Tedavi sonrası THI-F	75	10.94	9.80		
	Tedavi öncesi THI-E	75	16.15	9.13	.643	.000*
	Tedavi sonrası THI-E	75	10.57	9.62		
	Tedavi öncesi THI-K	75	7.36	5.08	.577	.000*
	Tedavi sonrası THI-K	75	4.52	4.63		

Tinnitus grubunun sırasıyla tedavi öncesi ve sonrası THI-F alt ölçek puan ortalamaları 17.81 ± 10.43 ve 10.94 ± 9.80 , THI-E alt ölçek puan ortalamaları 16.15 ± 9.13 ve 10.57 ± 9.62 , THI-K alt ölçek puan ortalamaları 7.36 ± 5.08 ve 4.52 ± 4.36 son olarak tedavi öncesi ve sonrası THI toplam puan ortalamaları 44.60 ± 24.45 ve 29.01 ± 25.06 olarak tespit edilmiştir.

Bağımsız örneklem t-testi sonuçlar incelendiğinde tinnitus grubunun tedavi öncesi ve sonrası THI-F alt ölçek ($t=4.151$; $p=.000$), THI-E alt ölçek ($t=3.643$; $p=.000$), THI-K alt ölçek ($t=3.577$; $p=.000$) ile tedavi öncesi ve sonrası THI toplam puan ortalamaları arasında ($t=3.856$; $p=.000$) istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (Tablo 15).

4.4.Tinnitus Şiddet Eşleme

Tablo 16.Tedavi Öncesi Sonrası Tinnitus Şiddet Eşleme Değerleri

Ölçek	Test	n	$\bar{x}$	Ss	t	p
Tinnitus Şiddeti	Tedavi öncesi (unilateral) tinnitus şiddeti	44	39.62	21.43	4.369	.000*
	Tedavi sonrası (unilateral) tinnitus şiddeti	44	20.86	18.76		
	Tedavi öncesi bilateral (sağ kulak) tinnitus şiddeti	31	45.29	24.69	3.147	.003*
	Tedavi sonrası bilateral (sağ kulak) tinnitus şiddeti	31	25.82	24.01		
	Tedavi öncesi bilateral (sol kulak) tinnitus şiddeti	31	42.93	23.03	2.930	.005*
	Tedavi sonrası bilateral (sol kulak) tinnitus şiddeti	31	25.54	23.68		

Tinnitus grubunun sırasıyla tedavi öncesi ve sonrası tek taraflı tinnitus şiddeti puan ortalamaları 39.62 ± 21.43 ve 20.86 ± 18.76 , tedavi öncesi ve sonrası bilateral (sağ kulak) tinnitus şiddeti puan ortalamaları 45.29 ± 24.69 ve 25.82 ± 24.01 son olarak tedavi öncesi ve sonrası bilateral (sol kulak) tinnitus şiddet puan ortalamalarının 42.93 ± 23.03 ve 25.24 ± 23.68 olarak dağılım gösterdiği tespit edilmiştir.

Tedavi öncesi ve sonrası tek taraflı tinnitus şiddeti puan ortalamaları arasında ($t=4.369$; $p=.000$) istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası bilateral (sağ kulak) tinnitus şiddeti puan ortalamaları arasında ($t=3.147$; $p=.003$) ve tedavi öncesi ve sonrası bilateral (sol kulak) tinnitus şiddeti puan ortalamaları arasında ($t=2.930$; $p=.005$) istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmiştir (Tablo 16).

4.5.Genetik Analiz

H1 1068-A/G için;

Tinnitus grubu AA genotipi (%93.3), AG genotipi (%5.3), GG genotipi a(%1.3) olarak tespit edilmiştir. Tinnitus grubu için A alleli frekansı (%96) ve G frekansı (%4) olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubu AA genotipi (%86.5), AG genotipi (%13.5) ve GG genotipi (-) olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubu için A alleli frekansı (%93.2), G frekansı ise (%6.8) olarak tespit edilmiştir. Tinnitus ve kontrol grupları arasında H1 1068-A/G genotipi ve allel frekansı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.

H1 Leu449Ser için;

Tinnitus grubu LL genotipi (%60) ve LS genotipi (%30) olarak saptanırken, tinnitus grubu için L alleli frekansı (%80), S alleli frekansı (%20) şeklinde saptanmıştır. Kontrol grubu için LL genotipi (%56.8) ve LS genotipi ise (%43.2) şeklinde saptanırken kontrol grubu için L alleli frekansı (%78.4) ve S alleli frekansı ise (%21.6) olarak saptanmıştır. Tinnitus ve kontrol grupları arasında H1 Leu449Ser genotipi ve allel frekansı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (Tablo 17).

Tablo 17.Tinnitus ve Kontrol Grubunda Genotip ve Allel Dağılımı

		Histamin 1 1068 A/G				Allel Dağılımı		p
Grup		AA	AG	GG	Topla m	A	G	.448
Tinnitus	n	70	4	1	75	%96	%4	
	%	93.3	5.3	1.3	100			
Kontrol	n	64	10	-	74	%93.2	%6.8	
	%	86.5	13.5	-	100			
		Histamin 1 Leu449Ser				Allel Dağılımı		p
Grup		LL	LS		Topla m	L	S	.511
Tinnitus	n	45	30	-	75	%80	%20	
	%	60	40	-	100			
Kontrol	n	41	33	-	74	%78.4	%21.6	
	%	55.4	44.6		100			

Tinnitus grubunun gen dağılımları ile THI' ne göre betahistin tedavisinden fayda görme ilişkisine bakıldığında;

H1 Leu449ser gen dağılımında LL genotipinde n=31 hastanın tedaviden fayda gördüğünü, LS genotipinde n=16 hasta tedaviden fayda gördüğünü, LL genotipinde n=14 ve LS genotipinde n= 14 hasta ise tedaviden fayda görmediğini belirtmiştir (Tablo 18).

H1 Leu449Ser gen dağılımı ile hastaların tedavi görme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=.172).

H1 1068-A/G gen dağılımında AA genotipinde n=43, AG genotipinde n=3 ve GG genotipinde n=1 hasta tedaviden fayda gördüğünü bununla birlikte AA genotipinde n=27 ve AG genotipinde n=1 hasta tedaviden fayda görmediğini belirtmiştir.

H1 1068-A/G gen dağılımı ile hastaların tedavi görme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=1.000).

Tablo 18.Gen Dağılımı ve THI Anketine Göre Tedaviden Fayda Görme İlişkisi

		Tedavi Yanıtı				
		Fayda Gördü n=47		Fayda Görmedi n=28		
Genetik Varyant	Genotip	n	%	n	%	p
Histamin 1 Leu449Ser	LL	31	66	14	50	.172
	LS	16	34	14	50	
Histamin 1 1068-A/G	AA	43	91.5	27	96.4	1.000
	AG	3	6.4	1	3.6	
	GG	1	2.1	-	-	

Tinnitus grubunun gen dağılımları ile tinnitus şiddet eşlemeye göre tedaviden fayda görme ilişkisine bakıldığında;

H1 Leu449Ser gen dağılımında LL genotipinde n=27 ve LS genotipinde n=15 hastanın tedaviden fayda gördüğünü, LL genotipinde n=18 ve LS genotipinde n= 15 hastanın ise tedaviden fayda görmediğini saptadık (Tablo 19).

H1 Leu449Ser gen dağılımı ile hastaların tedaviden fayda görme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=.393$).

H1 1068-A/G gen dağılımında AA genotipinde $n=42$ hastanın tedaviden fayda gördüğünü bununla birlikte AA genotipinde $n=28$ ve AG genotipinde $n=4$ ve GG genotipinde $n=1$ hastanın tedaviden fayda görmediğini saptadık.

H1 1068-A/G gen dağılımı ile hastaların tedaviden fayda görme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=.014$).

Tablo 19. Tinnitus Şiddet Eşlemeye Göre Tedaviden Fayda Görme ve Genotip Dağılımı Arasındaki İlişki

		Tedavi Yanıtı				
		Fayda Gördü n=42		Fayda Görmedi n=33		
Genetik Varyant	Genotip	n	%	n	%	p
Histamin 1 Leu449Ser	LL	27	60	18	60	.393
	LS	15	50	15	50	
Histamin 1 1068-A/G	AA	42	60	28	40	.014*
	AG	0	0	4	100	
	GG	0	0	1	100	

5.TARTIŞMA

Histamin, ilk olarak 1911 yılında Barger ve Dale tarafından hayvan dokusundan izole edilmiş ve sonrasında etki mekanizması ve hastalıklardaki rolü incelenmeye başlanmıştır (123). Histaminin, memeli damar duvarında biyokimyasal olarak bulunduğu gösterilmiştir. İncelenen çoğu memeli türünde damar duvarında mast hücrelerinden bağımsız olarak histamin depolanan alanlar bulunduğu ve bu bölgelerinde düz kas hücreleri olabileceği savunulmuştur (124). Histamin reseptörlerinin keşfi ise antihistaminik ilaçların etkilerinin antagonize edilmesine dayanmaktadır. İlk olarak Arunlakshana ve Schild (125) tarafından, guinea-pig ileum ve bronşlarında keşfedilmiş olup H1 simgesi ile isimlendirilmişlerdir. Netter ve Bodenschatz (126) ise yaptıkları çalışmada, sıçan kan damarlarında H1 reseptörleri aracılığıyla düz kas hücrelerinde kasılma olduğunu göstermiştir.

Memeli iç kulaklarında, histamin reseptörlerini kodlayan mRNA'lara (H1, H2 ve H3), spiral ligament, stria vaskülaris, Korti organı ve modiolus dahil olmak üzere birçok farklı bölümde rastlanmıştır (13).

Takumida ve ark. (14) fare kokleasında yaptıkları çalışmada, stria vaskülaris, Korti organı, spiral ganglion hücresi sitoplazmasında ve bazı destek hücrelerinde H1 reseptörüne karşı immünoreaktivite gözlemlendiğini raporlamışlardır. Aynı zamanda vestibüler sistemde krista ampullariste, utrikul ve sakkül makulalarında, vestibüler ganglion sitoplazması ve sinir liflerinde de H1 reseptörüne karşı immünreaktivite gözlemlendiğini belirtmişlerdir.

Ayrıca H1 reseptörlerinin, beyinde özellikle nöroendokrin, davranışsal ve beslenme durumu kontrolüyle ilişkili olan neokorteks (lamina V ve VI), hipokampus ve talamusta yoğun olarak bulunduğu ve H1 reseptörlerinin nöronal olmayan elemanlarla da (glia, kan hücreleri ve damarlar) ilişkili olduğu gösterilmiştir (106).

Qin ve ark. (11) H4 reseptör genindeki rs77485247 polimorfizminin genotip ve allel frekansı dağılımında, MH hastaları ile kontrol hastaları arasında anlamlı fark bulmuşlardır.

Fransa’ da yapılan bir çalışmada, histamin ve reseptör alt tiplerinin, vestibüler nöronal ve inflamasyonel süreçte yer aldıkları ve H4 reseptör inhibitörlerinin tinnitus tedavisine yeni bir yol açabileceği öne sürülmüştür (127).

Betahistin dihidroklorür, zayıf bir histamin H1 agonisti ve güçlü bir H3 antagonisti olup hem iç kulakta hem de kan beyin bariyerini geçerek merkezi sinir sistemi düzeyinde etkili olabilen bir moleküldür. Betahistin, iç kulak sıvı mekaniklerini, stria vasküleristeki dolaşımı düzenler ve prekapşüler sfinkteri etkileyerek endolenfatik basıncı azaltır, vestibüler tüylü hücrelerin fonksiyonunu iyileştirir. Aynı zamanda ventromedial hipotalamik çekirdek, talamus ve serebral kortekste histamin içeren nöronların hücre gövdelerinin yer alır ve bu sayede betahistin bölgesel serebral kan akışını etkileyebilir (128).

Tinnitus için betahistin, iç kulaktaki belirli bölgelerdeki basıncı azaltarak ve kan akışını iyileştirerek çalıştığı düşünülse de tinnitus semptomlarını nasıl azalttığı, iç kulağı tam olarak nasıl etkilediği hâlâ tam olarak anlaşılmamıştır. Tinnitus üzerindeki etkinin, işitmenin iyileşmesine bağlı olarak ikincil bir etki olabileceği düşünülmüştür. Betahistin, işitme kaybı (veya vertigo) ile ilişkilendirilen, özgül olmayan tinnitus vakalarında etkili olacağı öne sürülmüştür (17).

Betahistin tedavisi altında, lazer Doppler ile guinea pig posterior kanal ampullasından kan akışı değerlendirilmiş ve betahistin infüzyonlarına yanıt olarak vestibüler kan akışında artış ve kan basıncında azalma gözlemlenmiştir. Betahistin uygulamasının vestibüler kan akışını artırdığı ve kan dolaşımının bozulduğu vestibüler bozuklukların tedavisinde kullanılabileceği raporlanmıştır (129).

Buna karşılık, James ve ark. (130) yaptıkları derlemede betahistin tedavisinin MH ve sendromu semptomları üzerine etkileri incelemiş ve yalnızca bir çalışmada betahistin tedavisi ile tinnitus düzeyinin azaldığını belirtmiştir.

Yapılan bir çalışmada 90 günlük 48 mg betahistin tedavisinin, tinnitus düzeyinde anlamlı iyileşme sağladığı söylenmiştir (55).

Buna karşılık subjektif idiyopatik tinnituslu yetişkinlerle yapılan beş çalışmayı (toplamda 303 ile 305 katılımcı) içeren bir derlemede plasebo grubu ile

betahistin grubu arasında tinnitus düzeyleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır (131).

Şizofreni hastalarında yapılan plasebo kontrollü çalışmada, betahistin ve plasebo gruplarındaki bilişsel işlevdeki değişikliklere bakılmış ve betahistin grubunda, 12 haftalık tedavi sonrasında verbal öğrenme ve görsel öğrenme konusunda plasebo grubuna kıyasla anlamlı fark bulunmuştur (132).

H3 reseptör ters agonisti olan tioperamidin sistemik uygulamasının, sıçanların prefrontal korteksinde serotonin, norepinefrin ve dopaminin ekstraselüler konsantrasyonlarını ve tüberomammiller nükleusta norepinefrin ile dopamin seviyelerini artırdığı gözlenmiştir. Bu bulgularla H3 reseptörünün dopaminerjik aktivitenin düzenlenmesinde rol aldığını ve dopamin metabolizması ile ilgili hastalıklar için terapötik potansiyele sahip olabileceği belirtilmiştir (133).

Ayrıca başka bir çalışmada, serotonin ile H1 ve H3 reseptörlerinin dopaminerjik sinyallemeyle etkilediği ve dolayısıyla bilişsel işlevleri doğrudan ve dolaylı olarak dopamin nörotransmisyonu aracılığıyla modüle edebileceği gösterilmiştir (134).

Çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmadan elde edilen veriler de betahistin bazı bilişsel işlev testleri üzerinde anlamlı etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur (17).

Yaptığımız çalışmada, vestibülokoklear sistem kanlanması düzenlenmesinde etkili olduğunu düşündüğümüz H1 reseptöründen yola çıkarak, H1 reseptör polimorfizmlerinin tinnitusa etkisini ve tinnitus tedavisinde yaygın olarak kullanılan betahistin tedavisine yanıt üzerindeki etkilerini değerlendirdik.

Çalışmamızda PZR-RFLP yöntemi ile H1 reseptörü geni için iki adet polimorfizm (1068-A/G, Leu449Ser) incelenmiş olup tinnitus ve kontrol grubu arasında genotip ve allel frekansı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.448$, $p=0.511$).

Çalışmamızda hastaların 90 günlük betahistin tedavisi sonrası THI tüm alt ölçek ortalama puanlarında ve toplam ölçek puan ortalaması ile tinnitus şiddetinde istatistiksel açıdan anlamlı azalma vardı ($p<0.05$).

Tinnitus şiddet eşleme yöntemine göre ise, H1 reseptörü 1068-A/G genotipi açısından tedaviden fayda gören ve görmeyen gruplar arasında ise anlamlı istatistiksel fark vardı ($p=0.014$). Ayrıca tedaviden fayda gören grupta G alleleline sahip hasta yoktu, G alleleline sahip 5 hastanın (AG genotipine sahip dört hasta ve GG genotipine sahip bir hasta) tedaviden fayda görmediğini saptadık.

Ancak THI ölçeğine göre ise tedaviden fayda gören ve görmeyen gruplar arasında genotip ve allel frekansı açısından anlamlı fark yoktu ($p=0.172$, $p=1.000$).

H1 reseptör geninde G alleli varlığı betahistin tedavisine yanıtı olumsuz etkiliyor olabilir. Tedavi yanıtını değerlendiren iki yöntem arasındaki farklılığın ise betahistin H3 reseptör antagonist etkisine bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Betahistin H3 reseptörleri üzerinden hastaların bilişsel işlevlerinde düzelme sağlayarak, hastalarda tinnitus duyarlılığını azaltıyor olabilir. Betahistin vestibülokoklear sistem kanlanmasını H1 reseptörü üzerinden artırdığını ve H3 reseptörü yolu ile hastaların bilişsel işlevlerine olumlu yönde etki ederek tinnitus duyarlılığında azalmaya sebep olduğunu düşünmekteyiz. Bu sayede THI' ne göre tedavi yanıtının H1 reseptörü genetik polimorfizminden etkilenmediği söylenebilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları, retrospektif olması, tek merkezli yürütülmüş bir çalışma olması, örneklem sayısının az olması, tedaviye yanıt değerlendirmesinde sadece psikoakustik ölçümlerin ve THI anketinin kullanılmış olması, plasebo grubunun bulunmaması ve betahistin kandaki derişimini etkileyecek etkenlerin dışlanmamasıydı.

6.SONUÇ

Histamin reseptörlerinin varlığı vestibükoklear sistemde gösterilmiş olup, iç kulak kanlanması ve endolenfatik sistemin regülasyonunda önemli etkileri bulunmaktadır. Betahistin dihidroklorür de endolenfatik sistem ve iç kulak kanlanmasının artırılması için kullanılan zayıf H1 reseptör agonisti ve H3 reseptör antagonisti moleküldür.

Bu çalışmada tinnitus etyolojisinde yeri olduğunu düşündüğümüz H1 reseptör gen polimorfizmini ve polimorfizm varlığının betahistin tedavisine etkisini ortaya koyduk. Ancak H1 reseptörü genetik polimorfizmi ile tinnitus varlığı arasında anlamlı ilişki yoktu.

Betahistin tedavisine yanıtta ise tinnitus şiddet eşleme değerlerinde, tedaviden fayda gören grupta G alleleline sahip hastanın olmadığını ve 1068-A/G geninde G alleleline (AG ve GG genotipi) sahip beş hastada tedaviye yanıt alınmadığını saptadık. Tedaviden yanıt alınan ve alınamayan iki grup arasında genotip açısından anlamlı istatistiksel fark vardı. THI alt ölçeklerine baktığımızda alt ölçek puan ortalamaları ve toplam ölçek puan ortalamalarında düşme görülmesine rağmen, bu değer istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Bu sonuçlar, H1 reseptörü 1068-A/G (rs 2067468) geninde G alleli varlığının betahistin tedavisine yanıtı olumsuz etkilediğini düşündürmektedir.

Buradan yola çıkarak, tinnitus etyolojisinde histamin ve reseptörlerinin yerini ortaya koymak ve betahistin etkinliğine dair daha net veriler elde etmek için daha büyük örneklemle yapılan prospektif ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. McFadden Dennis. Tinnitus : facts, theories, and treatments. National Academy Press; 1982. 150 p.
2. Møller AR. Epidemiology of tinnitus in adults. In: Textbook of Tinnitus. Springer New York; 2011. p. 29–37.
3. Coles RRA. Epidemiology of tinnitus: (2) Demographic and clinical features. *J Laryngol Otol*. 1984 Jun 27;98(S9):195–202.
4. Shaurya C, Ravichandran A, Kumar S. Transadaptation and standardization of tinnitus primary function questionnaire in Hindi. *International Tinnitus Journal*. 2018 Jun 1;22(1):23–9.
5. De Ridder D, Schlee W, Vanneste S, Londero A, Weisz N, Kleinjung T, et al. Tinnitus and tinnitus disorder: Theoretical and operational definitions (an international multidisciplinary proposal). *Prog Brain Res*. 2021 Jan 1;260:1–25.
6. Jastreboff PJ, Brennan JF, Coleman JK, Sasaki CT. Phantom Auditory Sensation in Rats: An Animal Model for Tinnitus. *Behavioral Neuroscience*. 1988 Dec;102(6):811–22.
7. Chen G di, Jastreboff PJ. Salicylate-induced abnormal activity in the inferior colliculus of rats. *Hear Res*. 1995 Feb 1;82(2):158–78.
8. Kwon O, Jastreboff MM, Hu S, Shi J, Jastreboff PJ. Modification of single-unit activity related to noise-induced tinnitus in rats. In 1999. p. 459–62.
9. Breunig E, Michel K, Zeller F, Seidl S, Weyhern CWH V., Schemann M. Histamine excites neurones in the human submucous plexus through activation of H1, H2, H3 and H4 receptors. *Journal of Physiology*. 2007 Sep 1;583(2):731–42.
10. Kitakaze M. Clinical Evidence of the Role of Histamine in Heart Failure*.

11. Qin D, Zhang H, Wang J, Hong Z. Histamine H4 receptor gene polymorphisms: A potential contributor to Meniere disease. *BMC Med Genomics*. 2019 May 27;12(1).
12. Shan L, Martens GJM, Swaab DF. Histamine-4 Receptor: Emerging Target for the Treatment of Neurological Diseases. In 2021. p. 131–45.
13. Kong L, Domarecka E, Szczepek AJ. Histamine and Its Receptors in the Mammalian Inner Ear: A Scoping Review. Vol. 13, *Brain Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
14. Takumida M, Takumida H, Anniko M. Localization of histamine (H1, H2, H3 and H4) receptors in mouse inner ear. *Acta Otolaryngol*. 2016 Jun 2;136(6):537–44.
15. Person OC, Puga ME, da Silva EM, Torloni MR. Zinc supplementation for tinnitus. Vol. 2016, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2016.
16. Bülow M, Best N, Brugger S, Derlien S, Loudovici-Krug D, Lemhöfer C. The effect of lidocaine iontophoresis for the treatment of tinnitus: a systematic review. Vol. 280, *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2023. p. 495–503.
17. Wegner I, Hall DA, Smit AL, McFerran D, Stegeman I. Betahistine for tinnitus. Vol. 2018, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2018.
18. Lacour M, Sterkers O. Histamine and Betahistine in the Treatment of Vertigo Elucidation of Mechanisms of Action.
19. Allgaier J, Schlee W, Langguth B, Probst T, Pryss R. Predicting the gender of individuals with tinnitus based on daily life data of the TrackYourTinnitus mHealth platform. *Sci Rep*. 2021 Dec 1;11(1).
20. Grevin P, Ohresser M, Kossowski M, Duval C, Londero A. First assessment of sophrology for the treatment of subjective tinnitus. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2020 May 1;137(3):195–9.

21. Meyerhoff WL, Cooper JC. Tinnitus. In: Paparella. 1991. p. 1169–79.
22. Singh A, Smith PF, Zheng Y. Targeting the Limbic System: Insights into Its Involvement in Tinnitus. Vol. 24, International Journal of Molecular Sciences. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
23. Hazell JWP, Wood SM, Cooper HR, Stephens SDG, Corcoran AL, Coles RRA, et al. A clinical study of tinnitus maskers. *Br J Audiol.* 1985 Jan 12;19(2):65–146.
24. Baguley D, McFerran D, Hall D. Tinnitus. *The Lancet.* 2013 Nov 9;382(9904):1600–7.
25. Stephens SDG. The treatment of tinnitus—a historical perspective. *J Laryngol Otol.* 1984 Oct 29;98(10):963–72.
26. Mihail RC, Fishburne J, Crowley JM, Reinwall JE, Walden BE, Zajtchuk JT. The Tricyclic Trimipramine in the Treatment of Subjective Tinnitus. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology.* 1988 Mar 1;97(2):120–3.
27. Baguley DM, McFerran DJ. Tinnitus in childhood [Internet]. Vol. 49, International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. 1999. Available from: www.elsevier.com/locate/ijporl
28. Heller AJ. Classification and epidemiology of tinnitus. *Otolaryngol Clin North Am.* 2003 Apr 1;36(2):239–48.
29. Dobie RA. A review of randomized clinical trials in tinnitus. *Laryngoscope.* 1999 Aug;109(8):1202–11.
30. Eggermont JJ, Roberts LE. The neuroscience of tinnitus. Vol. 27, Trends in Neurosciences. 2004. p. 676–82.
31. Kusunoki T, Cureoglu S, Schachern PA, Sampaio A, Fukushima H, Oktay MF, et al. Effects of aminoglycoside administration on cochlear elements in human temporal bones. *Auris Nasus Larynx.* 2004 Dec 1;31(4):383–8.

32. Hinojosa R, Nelson EG, Lerner SA, Redleaf MI, Schramm DR. Aminoglycoside ototoxicity: A human temporal bone study. *Laryngoscope*. 2001;111(10):1797–805.
33. Atila NE, Atila A, Kaya Z, Bulut YE, Oner F, Topal K, et al. The Role of Manganese, Cadmium, Chromium and Selenium on Subjective Tinnitus. 2011; Available from: <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02420-4>
34. Perez-Carpena P, Lopez-Escamez JA. Current Understanding and Clinical Management of Meniere's Disease: A Systematic Review. *Semin Neurol*. 2020 Feb 30;40(01):138–50.
35. Herraiz C, Tapia MC, Plaza G. Tinnitus and Ménière's disease: characteristics and prognosis in a tinnitus clinic sample. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2006 Jun 24;263(6):504–9.
36. Ding MT, Yan A. What is noise-induced hearing loss? 2019.
37. Imam L., Hannan SA. Noise-induced hearing loss: a modern epidemic? *Br J Hosp Med (Lond)* . 2017;286–90.
38. Akyıldız N. Tinnitus. In: *Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi II*. Ankara: Bilimsel tıp yayınevi; 2002. p. 68–80.
39. Willinsky RA. Tinnitus: imaging algorithms. *Can Assoc Radiol J*. 1992 Apr;43(2):93–9.
40. Meikle MB, Stewart BJ, Griest SE, Henry JA. Tinnitus Outcomes Assessment. *Trends Amplif*. 2008;12(3):223–35.
41. Vielsmeier V, Santiago Stiel R, Kwok P, Langguth B, Schecklmann M. From Acute to Chronic Tinnitus: Pilot Data on Predictors and Progression. *Front Neurol*. 2020 Sep 11;11.
42. Tunkel DE, Bauer CA, Sun GH, Rosenfeld RM, Chandrasekhar SS, Cunningham ER, et al. Clinical practice guideline: Tinnitus executive summary. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)*. 2014 Oct 12;151(4):533–41.

43. Noreña AJ. Revisiting the cochlear and central mechanisms of tinnitus and therapeutic approaches. In: Audiology and Neurotology. S. Karger AG; 2015. p. 53–9.
44. 206 Clinical A Review Of Tinnitus. 2018 [cited 2025 Mar 14]; Available from: 10.31128/AJGP-12-17-4420
45. Jastreboff PJ. Tinnitus retraining therapy. Prog Brain Res. 2007 Jan 1;166:415–23.
46. Noreña AJ, Eggermont JJ. Changes in spontaneous neural activity immediately after an acoustic trauma: implications for neural correlates of tinnitus. Hear Res. 2003 Sep 1;183(1–2):137–53.
47. Seki S, Eggermont JJ. Changes in spontaneous firing rate and neural synchrony in cat primary auditory cortex after localized tone-induced hearing loss. Hear Res. 2003 Jun 1;180(1–2):28–38.
48. Eggermont JJ, Komiya H. Moderate noise trauma in juvenile cats results in profound cortical topographic map changes in adulthood. Hear Res. 2000 Apr 1;142(1–2):89–101.
49. Sereda M, Xia J, Scutt P, Hilton MP, El Refaie A, Hoare DJ. Ginkgo biloba for tinnitus. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019 Dec 23;2019(12).
50. Çelik EK, Gülgönül N, Keseroğlu K, Mutlu M, Saylam G, Akın İ, et al. Acupuncture an alternative treatment for patients with refractory sudden sensorineural hearing loss. Turkish Journal of Ear Nose and Throat. 2020;30(4):140–6.
51. Prof D, Karabekiroğlu F. Subjektif Tinnituslu Hastalarda Biyolojik Geribildirim Hastası Şikayetleri Üzerine Etkisinin İncelenmesi Yüksek Lisans Tezi Büşra Yılmaz Ertürk.
52. Berry JA, Gold SL, Frederick EA, Gray WC, Staecker H. Patient- based outcomes in patients with primary tinnitus undergoing tinnitus retraining therapy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;1153–1153.

53. Chen ZP, Zhang XY, Peng SY, Yang ZQ, Wang YB, Zhang YX, et al. Histamine H1 receptor contributes to vestibular compensation. *Journal of Neuroscience*. 2019 Jan 16;39(3):420–33.
54. Çekkayan S, Özlüoğlu L, Yoloğlu S, Söylemezoğlu S, Erpek G. Tinnituslu Hastalarda Betahistin Ve Ginkgo Biloba Ekstresinin Etkinliğinin Karşılaştırılması Comparison Of The Efficiency Of Betahistine Hydrochloride And Ginkgo Biloba Extract In Tinnitus Patients. Vol. 4, Baş Boyun Cerrahisi Dergisi. 1996.
55. Castilho GL, Dias NH, Martins RHG. A triple blind, placebo controlled, randomised controlled trial of betahistine dihydrochloride in the treatment of primary tinnitus. *Clinical Otolaryngology*. 2023 Jan 1;48(1):50–7.
56. Arrang JM, Garbarg M, Quach TT, Tuong MDT, Yeramian E, Schwartz JC. Actions of betahistine at histamine receptors in the brain. *Eur J Pharmacol*. 1985 Apr 23;111(1):73–84.
57. Lombroso M, Nicosia S. 3H-mepyramine binding to histamine H1-receptors in guinea pig lung: Characteristics and regulation by ions. *Life Sci*. 1981 Feb 9;28(6):705–13.
58. Young R, Ganellin C, Griffiths R, Mitchell R, Parsons M, Saunders D, et al. An approach to the design of brain-penetrating histaminergic agonists. *Eur J Med Chem*. 1993 Jan 1;28(3):201–11.
59. Arrang JM, Garbarg M, Schwartz JC. Auto-inhibition of brain histamine release mediated by a novel class (H3) of histamine receptor. *Nature*. 1983 Apr;302(5911):832–7.
60. Arrang J, Devaux B, Chodkiewicz J, Schwartz J. H-3 Receptors Control Histamine Release in Human Brain. *J Neurochem*. 1988 Jul 5;51(1):105–8.
61. Serafin M, Khateb A, Vibert N, Vidal PP, Mühlethaler M. Experimental Brain Research Medial vestibular nucleus in the guinea-pig: histaminergic receptors I. An in vitro study. Vol. 93, *Exp Brain Res*. 1993.

62. Langguth B, Kreuzer PM, Kleinjung T, De Ridder D. Tinnitus: causes and clinical management [Internet]. Vol. 12, www.thelancet.com/neurology. 2013. Available from: www.thelancet.com/neurology
63. Kaya Çelik E, Özsoy F, Yılmaz Ertürk B. Turkish Archives of Otorhinolaryngology ORCID IDs of the authors: Tinnitus: Does it Lead to Impairments in Metacognitive Functions and the Theory of Mind Skills? *Turk Arch Otorhinolaryngol*. 2024;62(4):131–7.
64. Makar SK. Etiology and Pathophysiology of Tinnitus - A Systematic Review. *Int Tinnitus J*. 2021 Mar 1;25(1):76–86.
65. Shelesko E V., Chernikova NA, Fomochkina LA, Lebedeva MA, Nikonova SD, Doronina VA, et al. Printsipy diagnostiki i lecheniya shuma v ushakh. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2021;121(11):99–105.
66. Jain V, Markovic M, Agarwal M. Imaging of Pulsatile Tinnitus. *Semin Roentgenol*. 2024 Apr 1;59(2):203–14.
67. Meng Z, Chen F, Huo Y, Sun H, Zheng Y. Pulsatile Tinnitus Caused by Internal Jugular Phlebectasia in an Adult. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2020 Mar;31(2):e161–3.
68. Chari DA, Limb CJ. Tinnitus. *Medical Clinics of North America*. 2018 Nov 1;102(6):1081–93.
69. Didier HA, Cappellari AM, Sessa F, Gianni AB, Didier AH, Pavesi MM, et al. Somatosensory tinnitus and temporomandibular disorders: A common association. *J Oral Rehabil*. 2023 Nov 1;50(11):1181–4.
70. Kim SY, Min C, Kim HJ, Choi HG. Low Thyroid-stimulating Hormone Levels Are Associated with Annoying Tinnitus in Adult Women: Korea National Health and Nutrition Examination Surveys. *Otology and Neurotology*. 2021 Apr 1;42(4):E408–15.
71. O'Reilly BF, Murray CD, Hadley DM. The conservative management of acoustic neuroma: A review of forty-four patients with magnetic resonance imaging. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2000;25(2):93–7.

72. Basura GJ, Adams ME, Monfared A, Schwartz SR, Antonelli PJ, Burkard R, et al. Clinical Practice Guideline: Ménière's Disease. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* (United States). 2020 Apr 1;162(2_suppl):S1–55.
73. Tschudi DC, Linder TE, Fisch U. Conservative management of unilateral acoustic neuromas. *Am J Otol*. 2000 Sep;21(5):722–8.
74. Strasnick B, Glasscock ME, Haynes D, McMenomey SO, Minor LB. The natural history of untreated acoustic neuromas. *Laryngoscope*. 1994;104(9):1115–9.
75. Schwaber MK. Medical evaluation of tinnitus. *Otolaryngol Clin North Am*. 2003 Apr 1;36(2):287–92.
76. Huizing HC. Pure Tone Audiometry. *Acta Otolaryngol*. 1951 Jan 8;40(1–2):51–61.
77. Young A, Ng M. Otoacoustic Emissions. 2025.
78. Kemp DT, Bray P, Alexander L, Brown AM. Acoustic emission cochleography--practical aspects. *Scand Audiol Suppl*. 1986;25:71–95.
79. Alshabory HF, Gabr TA, Kotait MA. Distortion Product Otoacoustic Emissions (DPOAEs) In Tinnitus Patients. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2022 Jan 29;26(01):e046–57.
80. Johnson KL, Nicol TG, Kraus N. Brain Stem Response to Speech: A Biological Marker of Auditory Processing. Vol. 26, *Ear & Hearing*. 2005.
81. Bao J, Hawks J, Li S, Jacxsens L, De Pauw J, Cardon E, et al. Brainstem evoked auditory potentials in tinnitus: A best-evidence synthesis and meta-analysis [Internet]. Available from: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>
82. Langguth B, Kreuzer PM, Kleinjung T, De Ridder D. Tinnitus: causes and clinical management. *Lancet Neurol*. 2013 Sep;12(9):920–30.
83. Eğilmez OK, Kalcıoğlu MT, Kökten N. Questionnaire methods used in the psychosomatic evaluation of tinnitus. Vol. 24, *Kulak burun boğaz ihtisas dergisi : KBB = Journal of ear, nose, and throat*. 2014. p. 303–10.

84. Figueiredo RR, Rates MA, de Azevedo AA, de Oliveira PM, de Navarro PBA. Correlation analysis of hearing thresholds, validated questionnaires and psychoacoustic measurements in tinnitus patients. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2010 Jul 1;76(4):522–6.
85. Karatas E, Deniz M. The comparison of acoustic and psychic parameters of subjective tinnitus. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2012 Feb;269(2):441–7.
86. Meikle M, Taylor-Walsh E. Characteristics of tinnitus and related observations in over 1800 tinnitus clinic patients. *J Laryngol Otol*. 1984 Jun 27;98(S9):17–21.
87. Penner MJ, Bilger RC. Consistent Within-Session Measures of Tinnitus. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. 1992 Jun;35(3):694–700.
88. Henry JA. “measurement” of Tinnitus. *Otology and Neurotology*. 2016 Sep 1;37(8):e276–85.
89. Fowler EP. The use of threshold and louder sounds in clinical diagnosis and the prescribing of hearing aids. New methods for accurately determining the threshold for bone conduction and for measuring tinnitus and its effects on obstructive and neural deafness. *Laryngoscope*. 1938 Aug 6;48(8):572–88.
90. Yakunina N, Nam EC. What Makes Tinnitus Loud? *Otology and Neurotology*. 2021 Feb 1;42(2):235–41.
91. Vernon J, Schleuning A. Tinnitus: A new management. *Laryngoscope*. 1978;88(3):413–9.
92. Newman CW, Jacobson GP, Spitzer JB. Development of the Tinnitus Handicap Inventory. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 1996 Feb 1;122(2):143–8.
93. Aksoy S, Firat Y, Alpar R. The Tinnitus Handicap Inventory: A Study of Validity and Reliability. Vol. 13, *International Tinnitus Journal*. 2007.

94. Karabulut H, Acar B, Günbey E, Babademez Ma, Genç S, Karaşen Rm. Tinnitus Hastalarında Tinnitus Engellilik Anketi İle Odyometrik Bulgular Arasındaki İlişki . The Anatolian Journal Of Clinical Investigation . 2010;
95. Marquardt DL. Histamine. Vol. 343, Clin Rev Allergy. 1983.
96. Kayaalp O. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Vol. 2. Ankara: Taş Kitapçılık; 2000. 1471–1489 p.
97. Sasaguri Y, Tanimoto A. Role of Macrophage-derived Histamine in Atherosclerosis
— Chronic Participation in the Inflammatory Response — J Atheroscler Thromb. 2004;11(3):122–30.
98. Azuma H, Sawada S, Takeuchi S, Higashiyama K, Kakigi A, Takeda T. Immunohistochemical localization of histamine receptors in rat cochlea. Laryngoscope. 2004 Dec;114(12):2249–51.
99. Furchgott RF, Zawadzki J V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature. 1980 Nov;288(5789):373–6.
100. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Biosynthesis of nitric oxide from l-arginine: A pathway for the regulation of cell function and communication. Biochem Pharmacol. 1989 Jun 1;38(11):1709–15.
101. Van De Voorde J, Leusen I. Role of the endothelium in the vasodilator response of rat thoracic aorta to histamine. Eur J Pharmacol. 1983 Jan 28;87(1):113–20.
102. Schoeffter P, Dion R, Godfraind T. Modulatory role of the vascular endothelium in the contractility of human isolated internal mammary artery. Vol. 95, Br. J. Pharmacol. 1988.
103. Wang M, Wei X, Shi L, Chen B, Zhao G, Yang H. Integrative genomic analyses of the histamine H1 receptor and its role in cancer prediction. Int J Mol Med. 2014;33(4):1019–26.

104. Moniri NH, Booth RG. Role of PKA and PKC in histamine H1 receptor-mediated activation of catecholamine neurotransmitter synthesis. *Neurosci Lett*. 2006 Oct 30;407(3):249–53.
105. Noubade R, Saligrama N, Spach K, Del Rio R, Blankenhorn EP, Kantidakis T, et al. Autoimmune Disease-Associated Histamine Receptor H 1 Alleles Exhibit Differential Protein Trafficking and Cell Surface Expression 1 [Internet]. Vol. 180, *The Journal of Immunology*. 2008. Available from: <http://journals.aai.org/jimmunol/article-pdf/180/11/7471/1254368/zim01108007471.pdf>
106. Yuan H, Silberstein SD. Histamine and Migraine. *Headache*. 2018 Jan 1;58(1):184–93.
107. Hatipoglu OF, Nishinaka T, Nishibori M, Watanabe M, Toyomura T, Mori S, et al. Histamine promotes angiogenesis through a histamine H1 receptor-PKC-VEGF-mediated pathway in human endothelial cells. *J Pharmacol Sci*. 2023 Apr 1;151(4):177–86.
108. Pal S, Gashev A, Roy D. Nuclear localization of histamine receptor 2 in primary human lymphatic endothelial cells. *Biol Open*. 2022 Jul 1;11(7).
109. Dagli M, Goksu N, Eryilmaz A, Mocan Kuzey G, Bayazit Y, Gun BD, et al. Expression of histamine receptors (H1, H2, and H3) in the rabbit endolymphatic sac: an immunohistochemical study. *Am J Otolaryngol*. 2008 Jan 1;29(1):20–3.
110. Bongers G, Bakker RA, Leurs R. Molecular aspects of the histamine H3 receptor. *Biochem Pharmacol*. 2007 Apr 15;73(8):1195–204.
111. Chávez H, Vega R, Soto E. Histamine (H3) receptors modulate the excitatory amino acid receptor response of the vestibular afferents. *Brain Res*. 2005 Dec 7;1064(1–2):1–9.
112. Zampeli E, Tiligada E. The role of histamine H 4 receptor in immune and inflammatory disorders. Vol. 157, *British Journal of Pharmacology*. 2009. p. 24–33.

113. Desmadryl G, Gaboyard-Niay S, Brugeaud A, Travo C, Broussy A, Saleur A, et al. Histamine H₄ receptor antagonists as potent modulators of mammalian vestibular primary neuron excitability. *Br J Pharmacol*. 2012 Oct;167(4):905–16.
114. Gazquez I, Soto-Varela A, Aran I, Santos S, Batuecas A, Trinidad G, et al. High prevalence of systemic autoimmune diseases in patients with menière's disease. *PLoS One*. 2011;6(10).
115. Zeman F, Koller M, Figueiredo R, Aazevedo A, Rates M, Coelho C, et al. Tinnitus handicap inventory for evaluating treatment effects: Which changes are clinically relevant? *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2011 Aug;145(2):282–7.
116. Clark JG. Uses and abuses of hearing loss classification [Internet]. Asha: a journal of the American Speech-Language-Hearing Association. 1981. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/16145943>
117. Yilmaz I, Akkuzu B, Çakmak Ö, Özlüoglu LN. Misoprostol in the treatment of tinnitus: A double-blind study. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2004;130(5):604–10.
118. Persing DH. Minireview Polymerase Chain Reaction: Trenches To Benches. Vol. 29, *Journal Of Clinical Microbiology*. 1991.
119. Lorenz TC. Polymerase chain reaction: Basic protocol plus troubleshooting and optimization strategies. *Journal of Visualized Experiments*. 2012 May 22;(63).
120. Lee PY, Costumbrado J, Hsu CY, Kim YH. Agarose gel electrophoresis for the separation of DNA fragments. *Journal of Visualized Experiments*. 2012 Apr 20;(62).
121. Yang W, Kang X, Yang Q, Lin Y, Fang M. Review on the development of genotyping methods for assessing farm animal diversity [Internet]. 2013. Available from: <http://www.jasbsci.com/content/4/1/2>

122. George Darren, Mallery Paul. IBM SPSS statistics 23 step by step : a simple guide and reference. Routledge; 2016.
123. Green JP, Prell GD, Khandelwal JK, Blandina P. Aspects of histamine metabolism *. Vol. 22, Agents and Actions. 1987.
124. El-Ackad TM, Brody MJ. Evidence for Non-Mast Cell Histamine in the Vascular Wall. *J Vasc Res.* 1975;12(3):181–91.
125. Arunlakshana O, Schild Ho. Some Quantitative Uses Of Drug Antagonists. *Br J Pharmacol Chemother.* 1959;14(1):48–58.
126. Netter KJ, Bodenschatz K. Inhibition of histamine-N-methylation by some antihistamines. *Biochem Pharmacol.* 1967 Aug 1;16(8):1627–31.
127. Hagenow J, Stark H. Histamine H₄ Receptor Antagonists: A New Approach for Tinnitus Treatment? *Recent Pat CNS Drug Discov.* 2015 Jul 27;10(1):6–9.
128. Murdin L, Hussain K, Schilder AGM. Betahistine for symptoms of vertigo. Vol. 2016, *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley and Sons Ltd; 2016.
129. Dziadziola JK, Laurikainen EL, Rachel JD, Quirk WS. Betahistine increases vestibular blood flow. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery.* 1999;120(3):400–5.
130. James A, Burton MJ. Betahistine for Ménière's disease or syndrome. Vol. 2001, *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley and Sons Ltd; 2020.
131. Wegner I, Hall DA, Smit AL, McFerran D, Stegeman I. Betahistine for tinnitus. Vol. 2018, *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley and Sons Ltd; 2018.
132. Wang Y, Huang X, Fan H, An H, Ma T, Zhang Q, et al. High-Dose Betahistine Improves Cognitive Function in Patients With Schizophrenia: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Front Psychiatry.* 2021 Nov 1;12.

133. Flik G, Folgering JHA, Cremers TIHF, Westerink BHC, Dremencov E. Interaction Between Brain Histamine and Serotonin, Norepinephrine, and Dopamine Systems: In Vivo Microdialysis and Electrophysiology Study. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2015 Jun 8;56(2):320–8.
134. dela Peña IC, Figueroa JD, Shi WX. Hypothesis: Amelioration of obesity-induced cognitive dysfunction via a lorcaserin–betahistine combination treatment. *Pharmacol Res Perspect*. 2022 Jun 1;10(3).



EKLER

Ek 1: Etik Kurul Kararı



T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Müdahale Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : E-15235480-050.04-554493
Konu : 25-MOBAEK-102

25.03.2025

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Elif KAYA ÇELİK
Öğretim Üyesi

Etik Kurulumuzun 18.03.2025 tarihli toplantısında görüşülen 25-MOBAEK-102 kayıt numaralı **"Subjektif Tinnituslu Hastalarda Histamin-1 Reseptörü Polimorfizmlerinin Değerlendirilmesi ve Tedaviye Yanıt Etkinliği Üzerine Etkileri"** başlıklı çalışmanız gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Doç. Dr. Muzaffer KATAR
Etik Kurul Başkanı

Ek 2: Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırmacının/Hekimin Açıklaması

Subjektif tinnituslu hastalarda, Histamin 1 genlerinde polimorfizmin etyolojide yerini ortaya koymak ve tedavi verilen hastalarda tedavi etkinliğinde anlamlı farklılık oluşturup oluşturmadığını karşılaştırmak amacıyla bir bilimsel araştırma yapmayı planlamaktayız. Yapılması planlan araştırmanın ismi “**Subjektif Tinnituslu Hastalarda Histamin-1 Reseptörü Polimorfizmlerinin Değerlendirilmesi ve Tedaviye Yanıt Etkinliği Üzerine Etkileri**”dir.

Subjektif tinnitus tanısı konulan ve kliniğimizde daha önce takip ve tedavisi yapılmış olmak şartıyla ek hastalığı olmayan,daha önce otolojik cerrahi geçirmemiş,ototoksik ilaç kullanım öyküsü olmayan,akustik/mekanik travma öyküsü olmayan hastalarda uygulanacak olan bu çalışmaya tıbbi durumunuz bu koşullara uyduğu için sizi de davet ediyoruz. Ancak hemen belirtilmelidir ki araştırmaya katılıp katılmamak gönüllülük esasına dayalıdır. Bu bilimsel çalışmaya katılma kararını tamamen hür iradeniz ile vermelisiniz. Bu kararı verirken hiç kimse tarafından size telkin ve baskıda bulunulamaz. .

Kararınızdan önce söz konusu bilimsel araştırma ve bu araştırmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda yapılacak işlemler hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra bu bilimsel araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bilimsel çalışma hakkında bilgiler

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni, ...18...-...65....yaş aralığında, ...ek...rahatsızlığı bulunmayan, daha önce otolojik cerrahi geçirmemiş,ototoksik ilaç kullanım öyküsü olmayan,akustik/mekanik travma öyküsü olmayan subjektif tinnitus tanısı konmuş bir birey olmanızdır. Bu araştırma KBB Hastalıkları Anabilim Dalı,Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi ile gerçekleştirilecektir.

Bu çalışmada araştırılacak olan subjektif tinnitus hastalarında Histamin 1 reseptör polimorfizm varlığı ve hastalarda tedavi yanıtı üzerine etkilerini ortaya koymaktır.

Çalışma için sizden kan alınacak mı?*

Hayır (X)

Evet ()

Eğer araştırmayı kabul ederseniz sizden söz konusu çalışma için ilave kan alınmayacaktır. Bu çalışmaya davet edilmenize neden olan tıbbi durumunuz nedeniyle sizden rutin tetkik işlemleri nedeniyle alınacak ya da alınmış olan kandan artan kalan miktar üzerinde söz konusu analizler gerçekleştirilecektir. Hiçbir şekilde sizden bilimsel çalışma için kan alınmayacaktır.

Gen polimorfizm çalışmaları için açıklama**

Tıbbi durumunuz nedeniyle yapılmasını önerdiğimiz gen polimorfizm analizi için sizden daha önceden alınmış olan ya da tıbbi durumunuz nedeniyle rutin poliklinik kontrollerinizde sizden alınacak olan kan numunelerinden artan miktar üzerinde analizler gerçekleştirilecektir. Bu analizler için sizden kesinlikle ilave, rutin dışı bir kan alma işlemi olmayacaktır. Yukarıda belirtildiği gibi rutin tetkik kapsamında alınmış ya da alınacak olan kan numunelerinden genetik materyaliniz izole edilecek ve bu materyal üzerinde söz konusu analizler yapılacaktır. Söz konusu genetik materyal uzun süreler için uygun koşullarda saklanabilir ve gelecekteki bilimsel çalışmalar için de kullanılabilir. İzole edilen genetik materyalinizin bu çalışma dışında gelecekteki bilimsel çalışmalar için de kullanılabilmesi tamamen sizin vereceğiniz onaya bağlıdır.

Çalışma kapsamında bilinmesi gereken durumlar ve araştırmacılar ile gönüllülerin uyması gereken kurallar

Araştırmaya katılmanız durumunda;

1. Sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir.
2. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme yapılmayacaktır.
3. Hekim ile aranızda kalması gereken size ait bilgilerin gizliliğine büyük özen ve saygı gösterilecektir.

4. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgileriniz çok büyük bir hassasiyetle korunacaktır.
5. Çalışma sırasında meydana gelebilecek sağlınız ile ilgili ve diğer olumsuzlukların sorumluluğu araştırmacılara aittir.
6. Gönüllü olarak katıldığınız çalışmanın herhangi bir aşamasında araştırmadan ayrılabilirsiniz. Ancak ayrılmadan önce araştırmacılara bu durumu bildirmeniz önemlidir.
7. Çalışmaya katılmayı kabul etmemeniz durumunda tedavinizde ve klinik izlemlerinizde hiçbir değişiklik olmayacak, her zaman olduğu gibi aynı özen ve ihtimam ile hastalığınızın tedavisi sürdürülecektir.

Katılımcının (Gönüllü) / Hastanın Beyanı

Sayın Doç.Dr.Elif Kaya Çelik tarafından, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Laboratuvarı işbirliği ile bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler tarafıma aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam, hekim ile aramda kalması gereken, bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı gösterileceği, araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı kesin ve net bir şekilde belirtilmiştir.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Benden herhangi bir ücret talep edilmeyeceği ve bana da herhangi bir ödeme yapılmayacağı net ve kesin bir şekilde ifade edilmiştir.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğum bildirilmiştir. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağının da bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun, araştırma sürecinde araştırma ile ilgili ortaya çıkabilecek sağlık durumuyla ilgili olumsuzluklarda sorumluluk araştırmacılara ait olup parasal bir yük altına girmeyeceğim.

Araştırma sırasında araştırma ile ilgili bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; günün herhangi bir saatinde Doç. Dr.Elif Kaya Çelik e 05510822873,05548838943, numaralı telefonlardan ulaşarak danışabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı herhangi bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (gönüllü) olarak yer alma kararını tamamen hür iradem ile almış bulunuyorum. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllük içerisinde kabul ediyorum.

İzole edilen genetik materyalimin gelecekteki bilimsel çalışmalarda da kullanılmasına onay

Katılımcı “.....” kısmı “veriyorum” ya da “vermiyorum” şeklinde kendisi, vasisi veya görüşme tanığının el yazısı ile yazılması suretiyle yanıtlayacak ve yanına paraf atılacaktır. Not; Çalışma gen polimorfizm çalışması değil ise bu kutuyu ve içindeki açıklamayı formu bastırmadan önce kaldırınız.

Tarih

Katılımcı (Gönüllü)

ID :

Adres :

Telefon :

İmza :

Görüşme Tanığı

Adı, Soyadı :

Adres :

Telefon :

İmza :

Katılımcı (Gönüllü) ile Görüşen Araştırmacı

Adı, Soyadı, Ünvanı :

Adres :

Telefon :

İmza :

Ek 3: Sosyodemografik Ve Klinik Veri Formu

Sosyodemografik ve Klinik Bilgi Formu	
Sosyodemografik Veriler	Muayene
AD-SOYAD: DOSYA NO: TEL NO: YAŞ: CİNSİYET: ÖĞRENİM DURUMU: MESLEK : MESLEKSEL GÜRÜLTÜYE MARUZİYET:	KBB MUAYENE: OTOSKOPİ: RİNOSKOPİ: OROFARENKS: İNDİREKT LARENGOSKOPİ:
Anamnez ÖZGEÇMİŞ: EK HASTALIK: KULLANDIĞI İLAÇ: SİGARA: ALKOL: OPERASYON ÖYKÜSÜ: SOYGEÇMİŞ: ANNE: BABA: KARDEŞ: ANAMNEZ: TİNNİTUSUN BAŞLAMA ZAMANI: GÜN İÇİNDEKİ SEMPTOM ZAMANI: TARAFI: İŞİTME KAYBI: DOLGUNLUK: VERTİGO: OTALJİ: OTORE: AKUSTİK TRAVMA ÖYKÜSÜ: GEÇİRİLMİŞ OTOLOJİK CERRAHİ: GEÇİRİLMİŞ MEKANİK TRAVMA: OTOTOKSİK İLAÇ ÖYKÜSÜ:	BAŞ-BOYUN: KRANİAL SİNİR MUAYENELERİ: VESTİBÜLER SİSTEM MUAYENELERİ: DİĞER SİSTEM MUAYENELERİ:

Ek 4: Tinnitus Engellilik Anketi

No	Soru	Cevaplar		
1	Çınlamanız nedeniyle dikkatinizi toplamada güçlük çekiyor musunuz?	Evet	Bazen	Hayır
2	Çınlama sesinin yüksekliği nedeniyle insanları duymada güçlük çekiyor musunuz?	Evet	Bazen	Hayır
3	Çınlamanız sizi sinirlendiriyor mu?	Evet	Bazen	Hayır
4	Çınlamanız kafanızın karışması hissi uyandırıyor mu?	Evet	Bazen	Hayır
5	Çınlamanız nedeniyle umutsuzluk hissediyor musunuz?	Evet	Bazen	Hayır
6	Çınlamanızdan büyük oranda şikayetçi misiniz?	Evet	Bazen	Hayır
7	Çınlamanız nedeniyle gece uykuya dalmakta güçlük çekiyor musunuz?	Evet	Bazen	Hayır
8	Çınlamanızdan kurtulamayacağınız hissine kapılıyor musunuz?	Evet	Bazen	Hayır
9	Çınlamanız sosyal aktivitelerden keyif almanızı engelliyor mu?	Evet	Bazen	Hayır
10	Çınlamanız nedeniyle kendiniz engellenmiş hissediyor musunuz?	Evet	Bazen	Hayır
11	Çınlamanız nedeniyle felaket bir hastalığa yakalanmış hissine kapılıyor musunuz?	Evet	Bazen	Hayır
12	Çınlamanız hayattan zevk almanızı güçleştiriyor mu?	Evet	Bazen	Hayır
13	Çınlamanız işinize veya evinizle ilgili sorumluluklarınızı yerine getirmenizi engelliyor mu?	Evet	Bazen	Hayır
14	Çınlamanız nedeniyle kendinizi sıklıkla alıngan bulduğunuz oluyor mu?	Evet	Bazen	Hayır
15	Çınlamanız nedeniyle sizin için okumak güç oluyor mu?	Evet	Bazen	Hayır
16	Çınlamanız sizi üzüyor mu?	Evet	Bazen	Hayır
17	Çınlama probleminiz ailenizdeki bireylerle ve arkadaşlarınızla olan	Evet	Bazen	Hayır

ilişkilerinizde baskıya yol açtığını hissediyor musunuz?

18	Dikkatinizi, kulak çınlamasından uzaklaştırıp diğer şeylere odaklamayı güç buluyor musunuz?	Evet	Bazen	Hayır
19	Çınlamanız üzerinde hiçbir kontrolünüzün olmadığını hissediyor musunuz?	Evet	Bazen	Hayır
20	Çınlamanız nedeniyle sık sık kendinizi yorgun hissediyor musunuz?	Evet	Bazen	Hayır
21	Çınlamanız nedeniyle kendinizi çökkün hissediyor musunuz?	Evet	Bazen	Hayır
22	Çınlamanız sizi sinirli hissettiriyor mu?	Evet	Bazen	Hayır
23	Çınlamanızla artık başa çıkamadığınızı düşünüyor musunuz?	Evet	Bazen	Hayır
24	Çınlamanız sıkıntılıyken daha kötü oluyor mu?	Evet	Bazen	Hayır
25	Çınlamanız sizde güvensizlik hissi uyandırıyor mu?	Evet	Bazen	Hayır