T.C

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KULAK, BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI VE BAŞ-BOYUN CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

SUBJEKTİF TİNNİTUS TEDAVİSİNDE OZON TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Arş. Gör. Azra MEHRNOOSH

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Zülküf KAYA

ERZURUM – 2024

T.C

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KULAK, BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI VE BAŞ-BOYUN CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

SUBJEKTİF TİNNİTUS TEDAVİSİNDE OZON TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Arş. Gör. Azra MEHRNOOSH

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Zülküf KAYA

ERZURUM – 2024

ONAY

‘**Subjektif Tinnitus Tedavisinde Ozon Tedavisinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi**’ konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 06.07.2023 tarihi ve toplantı sayısı:5 karara no:45 sayılı kararı ile **Doç. Dr. Zülküf KAYA** denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. **Azra MEHRNOOSH** tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş olup ve onay verilmiştir.

TEŞEKKÜR

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları uzmanlık eğitimimdeki süreç boyunca bana örnek olan ve kendimi geliştirmek için bana ilham veren en başta Anabilim Dalı başkanı sayın Prof. Dr. Bülent AKTAN olmak üzere hocalarım Prof. Dr. Özgür YÖRÜK'e, Prof. Dr. Arzu TATAR'a, Prof. Dr. Sedat SAKAT'a, Doç. Dr. Vahit MUTLU'ya, Doç. Dr. Korhan KILIÇ'a ve Doç. Dr. Abdulkadir ŞAHİN'e derin saygı ve teşekkürlerimi arz ederim.

Bu tezin planlanmasında ve yazım sürecinde katkılarını esirgemeyen tez danışmanım saygıdeğer hocam Doç. Dr. Zülküf KAYA'ya bilgi ve yol göstericiliği için şükranlarımı sunmayı bir borç bilirim.

Hastalarımıza ozon terapisi uygularken bizden desteğini esirgemeyen aile Hekimliği Anabilim Dalı Öğretim Üyesi sayın Doktor Öğr. Üyesi İdeal Beraa YILMAZ KARTAL'a içtenlikle teşekkür ederim.

Bu çalışmayı TTU-2023-13071 proje numarasıyla destekleyen Atatürk Üniversitesi BAP birimine teşekkürlerimi arz ederim.

Son olarak beni hep destekleyen aileme sonsuz şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **İ**

TEŞEKKÜR ..... **İİ**

İÇİNDEKİLER ..... **İİİ**

KISALTMALAR ..... **İV**

ŞEKİL LİSTESİ ..... ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

TABLO LİSTESİ ..... **V**

ÖZET ..... **Vİ**

ABSTRACT ..... **Vİİ**

1.GİRİŞ VE AMAÇ **9**

2. GENEL BİLGİLER **10**

2.1. TINNITUS 10

2.1.1.Tinnitus Tanım *10*

2.1.2. Tinnitus Tarihçesi *11*

2.1.3. Tinnitus Patofizyolojisi *11*

2.1.4. Tinnitus Etyoloji ve Sınıflandırması *12*
2.1.5.Tinnituslu Hastanın Değerlendirilmesi *17*
2.1.6. Tedavi *23*
3. MATERYAL VE METOT **28**
4. BULGULAR **33**
5. TARTIŞMA **36**
6.SONUÇLAR **40**
KAYNAKLAR **41**

KISALTMALAR

ATP : Adenozin trifosfat

BDT : Bilişsel Davranışçı Terapi

BTA : Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi

BT : Bilgisayarlı Tomografi

CI : Güven Aralığı (Confidence Interval)

DSM-IV-TR : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision

FDA : Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRA : Manyetik Rezonans Anjiyografi

OAE : Otoakustik Emisyon

rTMS : Tekrarlayan Transkraniyal Manyetik Stimülasyon

SNHL : Sensörinöral İşitme Kaybı

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences

TEA : Tinnitus Engellilik Anketi

TRT : Tinnitus Retraining Therapy

TKS : Tam Kan Sayımı

TRQ : Tinnitus Reaction Questionnaire

VAS : Visual Analogue Scale

TABLO LİSTESİ

TABLO 1. OBJEKTİF TİNNİTUS ALT TİPLERİ (17). 15

TABLO 2. SUBJEKTİF TİNNİTUS ALT TİPLERİ (13)..... 17

TABLO 3. TİNNİTUS ENGELLİLİK ANKETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ (67) 30

TABLO 4. TİNNİTUS ENGELLİLİK ANKETİ (67)..... 30

TABLO 5. HASTALARIN ANKET SONUÇLARININ DAĞILIMI 33

TABLO 6. ANKET SKORLARININ DAĞILIMI..... 34

TABLO 7. ANKET SKORLARININ ZAMAN GÖRE DEĞİŞİM ANALİZİ..... 34

ÖZET

Subjektif Tinnitus Tedavisinde Ozon Tedavisinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Amaç; Bu çalışma ile tinnitus tedavisinde kullanılan Ozon tedavinin etkinliğinin belirlenmesi ve tinnitus tedavi algoritmasına katkı yapılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot; Çalışma için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 06.07.2023 tarihi ve toplantı sayısı:5 karara no:45 sayılı kararı ile onay alınmıştır. Prospektif tanımlayıcı bir çalışmadır. Bu çalışmada Atatürk üniversitesi araştırma hastanesi kulak, burun, boğaz hastalıkları Kliniği'ne kronik subjektif tinnitus şikayetiyle başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden **30** hasta dahil edilmiştir. Tüm hastaların kulak burun boğaz muayenesi ve laboratuvar testleri (tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri, biyokimyasal parametreler), saf ses odyometrileri değerlendirilmiştir.

Bulgular; Anket skorlarının zamana göre değişimi istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,042). Başlangıçta ortalama 63,37±25,62 (medyan:67), 4. Haftada 48,67±24,46 (medyan: 48), 5. Hafta 47±27,57 (medyan: 43) olarak saptanmıştır (Tablo 6).

Sonuçlar; Ozon terapisi, subjektif tinnitus semptomlarını önemli ölçüde azaltmıştır. Tedavi boyunca anket skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gözlenmiştir. Ozon terapisi, kısa vadede subjektif tinnitus tedavisinde etkili bir yöntem olabilir, tedavi sürecinde belirgin iyileşmeler kaydedilmiş ve hastaların yaşam kalitesinde gözle görülür bir iyileşme sağlanmıştır. Sonuçlar, literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur, ancak tedavinin etkinliğini ve uzun vadeli etkilerini daha iyi anlamak için daha fazla randomize kontrollü çalışma gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler; Tinnitus, Ozon tedavisi, KBB

ABSTRACT

Evaluation of the Effectiveness of Ozone Therapy in the Treatment of Subjective Tinnitus

Objective: This study aims to determine the effectiveness of ozone therapy used in tinnitus treatment and to contribute to the tinnitus treatment algorithm.

Materials and Methods: Approval was obtained from the Clinical Research Ethics Committee of Atatürk University Faculty of Medicine with the decision 06.07.2023 date and number of meetings: 5 decision no: 45numbered. This is a prospective descriptive study. A total of 30 patients who presented to the ENT Clinic of Atatürk University Research Hospital with complaints of chronic subjective tinnitus and agreed to participate in the study were included. All patients underwent ENT

examinations and laboratory tests (complete blood count, thyroid function tests, biochemical parameters), and pure tone audiometry evaluations.

Results: The change in questionnaire scores over time was found to be statistically significant (p=0.042). The mean score at baseline was 63.37±25.62 (median: 67), at the 4th week it was 48.67±24.46 (median: 48), and at the 5th week it was 47±27.57 (median: 43) (Table 6).

Conclusions: Ozone therapy significantly reduced subjective tinnitus symptoms. Statistically significant improvements were observed in questionnaire scores throughout the treatment. Ozone therapy may be an effective short-term method for treating subjective tinnitus, with notable improvements observed during the treatment process, and a visible enhancement in patients' quality of life. The results are consistent with other studies in the literature, but more randomized controlled trials are needed to better understand the effectiveness and long-term effects of the treatment.

Keywords: Tinnitus, Ozone therapy, ENT

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Tinnitus akustik, elektriksel ya da eksternal bir uyarı olmaksızın istemsiz olarak sesin algılanması olarak tanımlanır. Tinnitus latince'deki tinnire kelimesinden türetilmiştir ve çan çalmak, zil anlamına gelmektedir (1). Tinnitus bir kulakta, her iki kulakta ve bazen de başın içerisinde algılanır (2). Temel olarak objektif ve sübjektif olmak üzere iki grupta sınıflandırılabilir. Objektif tinnitus hasta tarafından duyulabileceği gibi steteskop ya da mikrofon gibi yardımcı yöntemleri ile başka biri tarafından da duyulabilir (3). Subjektif tinnitus dış uyaran yokluğunda sesin algılanması olarak tanımlanır. Tinnitus yaşam kalitesini önemli derecede etkiler (4). Tinnitus patofizyolojisi büyük ölçüde bilinmediği için tedavi planları semptomatik rahatlamaya odaklanmıştır (5, 6). Tinnitus tedavisinde amaç tinnitusun algısını azaltmak veya hastaya en az rahasızlığı vermesini sağlayarak yaşam kalitesini artırmayı sağlamaktır. Tedavide kullanılan Ozon terapi etiyolojisinde vasküler iskemik hasar, arteriyel dolaşım bozukluğu ve vasküler defektlerin olduğu tinnitus gibi iç kulak dolaşım bozukluklarında kullanılabilen bir tedavi yöntemidir. Üç atomlu oksijen atomundan oluşan ozon, alyuvar metabolizmasının aktivasyonu, ATP ve oksijen salınımını gibi etkilerinin yanı sıra ınterferonlar ve interlökinler gibi sitokinlerin regülasyonu ile immünmodülatör etkiler oluşturabilmektedir (7). Bu özellikleri sayesinde genel durumu daha hızlı düzelmesini, duymanın düzelmesine ve kulaktaki uğuldamanın kaybına, onarıcı proçeslerin artmasına ve antioksidanların intrasellüler sentezinin stimülasyonuna yardımcı olmaktadır (7, 8).

Bu çalışma ile tinnitus tedavisinde kullanılan Ozon tedavinin etkinliğinin belirlenmesi ve tinnitus tedavi algoritmasına katkı yapılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tinnitus

2.1.1.Tinnitus Tanım

Tinnitus, dış kaynaklı bir ses olmaksızın kulaklarda veya başın içinde ses algılama durumu olarak tanımlanır. Bu terim, Latince "çalmak" anlamına gelen "tinnire" kelimesinden türetilmiştir. Tinnitus, genellikle çınlama, zil sesi gibi çeşitli sesler olarak tecrübe edilir ve bazen de pulsatil (atım şeklinde), aralıklı veya kişinin kafasının içinde sesler duyması şeklinde hissedilebilir. Bu durum, psikiyatrik rahatsızlıklarda görülen işitsel halüsinasyonlar veya temporal lob epilepsisi sırasında meydana gelen seslerden ayrı tutulmalıdır (9).

Tinnitus, işitme sisteminin karşılaştığı en yaygın problemlerden biri olarak bilinir. 1982 yılında Mc Fadden tarafından “sahibine karşı kafada istemsiz oluşan hareketten orijin alan bir sesin bilinçli ifadesi” olarak tanımlanmış ve bu tanım büyük oranda kabul görmüştür (2).

Tinnitus, her yaş grubunda karşılaşılabilecek bir durum olmakla birlikte, yaş ilerledikçe görülme sıklığında artış gözlemlenir. Genel popülasyon içerisinde tinnitus prevalansı yaklaşık %17 iken, yaşlı nüfusta bu oran %33'e kadar çıkabilir. Hastaların yaklaşık yarısı (%52) tinnitusu her iki kulaklarında hissederken, %37'si tinnitusu sadece bir kulaklarında tecrübe ettiklerini belirtmiştir. Tinnitus, hasta tarafından unilateral (tek taraflı), bilateral (çift taraflı), kafa içinde veya dışında olarak algılanabilir (10).

Tinnitus, başlı başına bir hastalık değil, işitme sisteminde ortaya çıkan çok yaygın bir semptomdur. Tinnitusun sınıflandırılması, tedavi ve izlem sürecinde büyük önem taşır. Ancak, tinnitusun temelinde yatan mekanizma henüz tam olarak çözülemediği için, evrensel bir sınıflandırma sistemi mevcut değildir. Etiyolojik faktörlere, objektif veya subjektif oluş şekline, merkezi (santral) veya çevresel (periferik) olmasına ve süresine göre farklı sınıflamalar yapılmaktadır. Bu çeşitli sınıflamalar arasında en yaygın kullanılan ve genel kabul göreni, objektif ve subjektif tinnitus olarak ayrım yapılan sınıflandırmadır (11).

2.1.2. Tinnitus Tarihçesi

Tinnitus, eski çağlardan itibaren sanat, mitoloji ve edebiyat gibi çeşitli alanlarda merak konusu olmuş bir fenomendir. Fizyopatolojik ve patomekanik modeller üzerine yapılan tıbbi araştırmalar çeşitli teoriler ortaya koymuş, ancak bunlardan hiçbiri kesin olarak kanıtlanamamıştır. Tinnitusla ilgili ilk yazılı kayıtlar, M.Ö. 16. yüzyıla ait Mısır papirüslerinde bulunmuştur. Hipokrat, M.Ö. 4-5. yüzyıllarda, tinnitusun venlerin pulsasyonundan kaynaklandığını ve bir çeşit kollaps sendromuna yol açtığını öne sürmüştür. Celsus, M.S. 1. yüzyılda, tinnitus ve sağırlık arasında bir ilişki olduğunu, kulakların içinde 'zil çalar tarzda gürültü' ürettiğini ve bu durumun dış seslerin algılanmasını engellediğini iddia etmiştir. Galenus, M.S. 2. yüzyılda, tinnitusun etiyolojisinde viskoz sıvıların ve gaz buharlarının kulak kavitelerine girmesinin rol oynadığını belirtmiştir. Paracelsus, 1536 yılında, şiddetli seslerin tinnitusun bir nedeni olabileceğini ifade etmiştir. Duverney, 1683 yılında, tinnitusun gerçek ve yalancı olmak üzere iki türünün olduğunu, gerçek tinnitusun diğer kişiler tarafından da duyulabileceğini; yalancı tinnitusun ise bireyin subjektif olarak kulağında duyduğu sesler olduğunu belirtmiştir. Rivinus, 1717 yılında ve Cotugno, 1760 yılında, orta kulak kaslarının kasılmasının tinnitus oluşumuna katkıda bulunduğunu öne sürmüşlerdir (12).

Tarih boyunca, pek çok ünlü figürün yaşam öyküsünde kulak çınlamasıyla mücadele ettiklerine dair kayıtlar bulunmaktadır. Ludwig Van Beethoven (1770-1827), muhtemelen tinnitus ile mücadele etmiş en ünlü tarihi kişiliklerden biridir. Beethoven, zaten 1801 yılında, işitme kaybı ve kulaklarında sürekli bir uğultu olduğuna dair şikayetlerini tıp danışmanı FG Wegeler ve yakın arkadaşı K. Amenda'ya "Sefil bir hayat yaşadığımı itiraf etmeliyim" şeklinde aktarmıştır. Beethoven dışında, Jean-Jacques Rousseau ve Bedrich Smetana gibi tinnitus deneyimi yaşamış diğer tarihi ünlüler de bulunmaktadır (12).

2.1.3. Tinnitus Patofizyolojisi

Tinnitusun patofizyolojisi, günümüzde hala tam olarak anlaşılamamış bir alan olup, işitme sistemindeki anatomik ve/veya fonksiyonel değişikliklerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Tinnitus vakalarının büyük bir kısmı (%62)

idiopatik, yani altta yatan kesin bir nedeni belirlenemeyen türdendir. Bilinen en yaygın tetikleyici ise %20 oranla gürültüye maruz kalmaktır. Diğer önemli nedenler arasında %9 ile baş-boyun travmaları, %7 ile kulak problemleri ve soğuk havanın etkileri, %2 ile ototoksik ilaç kullanımı ve Meniere hastalığı yer alır (13).

Tinnitusun patofizyolojisine dair kabul gören en yaygın teori, "Jastreboff Nörofizyolojik Tinnitus Modeli"dir. Bu model, tinnitus etyolojisi ve patogenezinde rol oynayan çeşitli hipotezleri bütünleştirir ve tinnitusun başlaması ve sürdürülmesi sürecine kapsamlı bir açıklama getirir. Modelde, tinnitus, kulak, işitme siniri veya merkezi işitsel sistemdeki bir hastalığın belirsiz bir yansıması olarak görülür ve genellikle işitme kaybı ile ilişkilendirilir. Tinnitusun, işitme sistemindeki herhangi bir patolojiden kaynaklandığı ya da işitme sisteminde ses olmamasına rağmen var olan normal nöral aktivitenin anormal bir şekilde algılanması sonucu oluştuğu öne sürülür (14).

Tinnitusun altında yatan mekanizmalar, akustik bileşenin yanı sıra, duygusal, bilişsel ve bellek bileşenlerini de içerir. Bu bileşenler arasındaki etkileşim, tinnitusun algılanan şiddetini büyük ölçüde etkiler. Özellikle duygusal bileşen, tinnitusun hastalar üzerindeki etkisini belirleyen ana faktördür. Yapılan araştırmalar, tinnitusun duygusal etkileri ile hastaların ifade ettiği rahatsızlık arasında bir ilişki olduğunu ve bu durumun beyindeki ortak bir ağdan kaynaklanabileceğini göstermektedir (15).

2.1.4. Tinnitus Etyoloji ve Sınıflandırması

Tinnitusun altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak çözümlenemediğinden, etiyolojik faktörleri ve sınıflandırılmasını kapsayan bir çerçeve oldukça geniş ve çeşitlidir. Bilinen risk faktörleri arasında ileri yaş, gürültüye maruz kalmak, belirli farmakolojik ajanlar, Meniere hastalığı, akustik nöroma, kafa travması, vestibulokohlear sinir hasarı ve kardiyovasküler hastalıklar yer alır. Tinnitus genellikle yüksek ses maruziyeti, yaşa bağlı işitme kaybı (presbiakuzi) veya ototoksik ilaç kullanımı sonrasında gelişen işitme kaybı ile ilişkilendirilse de, bu durumlar tinnitus olmadan da meydana gelebilir. Benzer şekilde, tinnitus da işitme kaybı veya gürültüye maruziyet olmaksızın ortaya çıkabilir (16).

Tinnitusun sınıflandırılması, tedavi stratejilerinin belirlenmesinde önemli bir rol oynayabilir. Tinnitusun neden olduğu mekanizmaların çok çeşitli olması nedeniyle, sınıflandırmalar tek bir standartta toplanmamıştır ve birçok farklı sınıflandırma bulunmaktadır. Tinnitus için standart bir sınıflandırma sistemi geliştirmek, hastaların etiyolojisini ve tedavi yöntemlerini daha iyi anlamak için kritik öneme sahip olan ortak bir dilin oluşturulmasında hayati bir adımdır (17).

Davis ve Tyler, tinnitusun bir hastalık olmadığını, ancak bir semptom olduğunu ve altında yatan bir hastalık olmasa bile insanlarda görülebileceğini vurgulamışlardır (18). Tinnitus, patolojik ve non-patolojik olmak üzere iki ana kategori altında sınıflandırılabilir. Bir çalışmada, işitme kaybı eşlik etmeyen ve beş dakikadan az ile bir haftadan kısa süren tinnitus vakaları non-patolojik tinnitus olarak tanımlanırken; beş dakikadan fazla ve bir haftadan uzun süren tinnitus vakaları patolojik tinnitus olarak sınıflandırılmıştır (19).

Amerikan Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Akademisi, tinnitus tedavisinde yaklaşımların seçimi için tinnitusun birincil (primer) veya ikincil (sekonder) olarak sınıflandırılmasını önermektedir. Primer tinnitus, idiopatik olup sensörinöral işitme kaybı (SNHL) ile ilişkili olabilir veya olmayabilir. Sekonder tinnitus ise, belirli bir altta yatan neden (SNHL dışında) veya tanımlanabilir bir organik durumla ilişkilidir. Primer tinnitus tedavisinde amaç, semptomatik rahatlama sağlamaktır; sekonder tinnitus tedavisinde ise altta yatan sebebin tedavisi önceliklidir (20).

Tinnitusun süreye göre sınıflandırılmasında ise akut, subakut ve kronik tinnitus olarak üçe ayrılır. Akut tinnitus 3 aydan kısa, subakut tinnitus 3-12 ay, kronik tinnitus ise 12 aydan uzun süreli şikayetleri ifade eder (21).

Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan başka bir sınıflandırmada, tinnitusun hastanın günlük aktiviteleri ve yaşam kalitesi üzerindeki etkileri "yetersizlik", "bozukluk" ve "engellilik" kriterlerine göre değerlendirilmiştir (22).

Tinnitus, ayrıca periferik ve santral tinnitus olmak üzere iki farklı türde sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırma, patolojinin kaynağına göre yapılmıştır. Periferik

tinnitus, dış kulak, orta kulak, koklea ve iç kulak kanalındaki patolojilerden kaynaklanırken; santral tinnitus, korteks veya beyin sapındaki patolojilerden kaynaklanır. Periferik tinnitusta ses, tek kulaktan veya her iki kulaktan duyulabilirken, santral tinnitusta hastalar genellikle sesin nereden geldiğini tarif edemezler veya sesi "kafamın içinde" duyduklarını ifade ederler (19).

Tinnitus için yaygın olarak kullanılan bir sınıflandırma, etyolojik bir ayrım olan objektif (vibratuar) ve subjektif (non-vibratuar) tinnitus şeklindedir. Objektif tinnitus, vücudun herhangi bir yerinde üretilen ve doku iletimi yoluyla işitilebilen gerçek bir sesle karakterizedir. Bu tür tinnitus, muayene eden hekim veya başkaları tarafından da duyulabilir olmasıyla dikkat çeker. Objektif tinnitusun etyolojisi genellikle daha kolay saptanabilir ve çoğunlukla vasküler veya musküler yapıların kaynaklı olduğu belirlenir. Örneğin, vücudun bir yerindeki damarsal bir anomaliden kaynaklanan bir ses, objektif tinnitus kategorisine girer. Diğer yandan, subjektif tinnitus, bir ses kaynağının olmamasına rağmen yalnızca hasta tarafından duyulan seslerle ilgilidir. Hekimin muayene esnasında bu sesi duyması mümkün değildir. Bu, tinnitus vakalarının en yaygın tipidir ve genellikle işitme sistemindeki değişiklikler, işitme kaybı veya sinirsel anomaliler gibi nedenlere bağlı olarak ortaya çıkar. Subjektif tinnitus, etyolojisi ve tedavisi daha karmaşık olan ve hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilen bir durumdur (17).

2.1.4.1. Objektif Tinnitus

Objektif tinnitus, subjektif tinnitusa kıyasla daha az sık görülen bir durumdur ve duyulan sesler genellikle vasküler ya da kas kaynaklıdır. Bu tür tinnitus, pulsatil karakterde olabilir ve hastanın nabzıyla senkronize şekilde duyulabilir. Hekim, bu sesleri doğrudan duyamasa da bir stetoskop yardımıyla hastayı oskülte ederken sesleri duyabilir (20).

Objektif tinnitusun en yaygın nedenleri arasında vasküler patolojiler yer alır; bunlar arasında baş-boyun damarlarında aterosklerotik plak oluşumu ve sklerozdan kaynaklanan üfürümler, artmış kalp debisi, venöz hüm, arteriovenöz malformasyonlar ve şantlar, anevrizmalar, paragangliomalar; kas kaynaklı olarak ise en sık palatal ve

stapedial myoklonus sayılabilir. Objektif tinnitus nedenleri Tablo 1'de gösterilmiştir (17).

Tablo 1. Objektif tinnitus alt tipleri (17).

• Pulsatil
• Venöz nedenler
○ Venöz hum
○ Hipertansiyon
○ Psödotumor serebri
○ Sigmoid sinüs ve juguler bulb anomalileri
• Arteriyel nedenler
○ Paraganglioma (glomus tympanicum or jugulare)
○ Persistant stapedial arter
○ İntratimpanik karotis arter
○ Arteriyovenöz fistül veya malformasyon
○ Artmış kalp debisi (gebelik ve tirotoksikoz)
○ Karotis arter darlığı
○ 8. Kranial sinirin vasküler kompresyonu
○ İntraosseoz (paget hastalığı ve otoskleroz)
• Tensör timpani veya stapedial kas miyoklonusu
• Palatal miyoklonus
• Nonpulsatil
• Patuloz östaki borusu
• Spontan otoakustik emisyon
• İdiyopatik stapedial kas spazmı

Timpanik membranın otoskopi ile muayenesinde, membran arkasında kırmızı-mor renkli bir kitlenin görülmesi ve timpanogramda pulsasyon alınması, glomus tümörü ve diğer orta kulak vasküler oluşumları için özgüldür (10).

Pulsatil tinnituslu hastalarda en sık psödotümör serebri (benign intrakranial hipertansiyon) tanısı konmuştur. Bu hastalar genellikle baş ağrısı veya görme bozuklukları şikayetiyle kliniğe başvurur (23).

Objektif pulsatil tinnitus, bazen aterosklerotik karotis arter hastalığının ilk belirtisi olarak ortaya çıkabilir. İnternal karotis arterin fibromüsküler displazisi genellikle intrakranial iskemi ile kliniğe gelirken, tinnitus da sık görülen bir şikayettir. Hatta birçok hastada her iki belirti birlikte gözlenebilir (24).

Objektif tinnitusun bir diğer sebebi palatal myoklonustur. Bu durum, bir veya birden fazla orta kulak veya palatal kasın senkronize şekilde ve istemsiz olarak kasılması sonucunda oluşur. Oskültasyon sırasında, nabızla senkronize olmayan ritmik klik sesleri duyulur. Tanı, orofarenks ve damaktaki ritmik kasılmaların gözlenmesiyle konulabilir. Tedavisi, kas içine botulinum toksin enjeksiyonu yapılmasıdır (10).

2.1.4.2. Subjektif Tinnitus

Subjektif tinnitus, kulak çınlamasının en yaygın formudur ve objektif tinnitusun aksine, yalnızca hasta tarafından algılanabilir; başkaları tarafından duyulması mümkün değildir. Subjektif tinnitusun prevalansı %8 ile %30 arasında değişmektedir ve genellikle hastalarda altta yatan bir neden bulunamaz, bu nedenle bu duruma sıklıkla idiopatik tinnitus denir. Bu tür tinnitus, dışarıdan herhangi bir ses uyaranı olmaksızın meydana gelen anormal nöral aktivite sonucu oluştuğu düşünülmektedir (25).

Yapılan literatür çalışmalarına göre, subjektif tinnitusun saptanabilir etmenleri incelendiğinde, en sık rastlanan sebep %20 ile ses maruziyetidir. Bu durumu %9 ile baş-boyun yaralanmaları, %7 ile kulak problemleri, %2 ile ototoksik ilaç kullanımı ve Meniere hastalığı izlemektedir. Ancak, birçok hastada temel problem belirlenememekte ve sebebi bilinmeyen (idiyopatik) tinnitus, en büyük grubu oluşturmaktadır. Subjektif tinnitusa neden olan patoloji, dış kulak yolundan işitme merkezine kadar olan herhangi bir yerde bulunabilir. Subjektif tinnitus sebepleri Tablo 2'de özetlenmiştir (13).

Tablo 2. Subjektif tinnitus alt tipleri (13)

· Otolojik faktörler
· Presbiakuzi
· Gürültüye bağlı işitme kaybı
· Yüksek frekanslı işitme kaybı
· Dış saç hücresi disfonksiyonu
· Meniere hastalığı
· Somatik tinnitus
· Temporamandibuler eklem sendromu
· Daktilo tinnitus
· Psikolojik faktörler
· Anksiyete
· Depresyon
· Farmakolojik faktörler
· Aspirin bileşikleri
· Non steroid antiinflamatuar ilaçlar
· Aminoglikozidler
· Ağır metaller
· Metabolik faktörler
· Hipotiroidizm
· Hipertiroidizm
· Hiperlipidemi
· Vitamin eksikliği
· Nörolojik anormallikler
· Multiple skleroz
· Menenjitik etkiler
· Kafatası kırığı veya kapalı kafa travması

2.1.5.Tinnituslu Hastanın Değerlendirilmesi

Tinnitus, bir hastalık değil, çeşitli altta yatan nedenlere bağlı olarak gelişebilen bir semptomdur. Tinnitus şikayetiyle başvuran hastaların değerlendirilmesi, genel bir tıbbi inceleme ve baş-boyun muayenesi ile başlamalıdır. Bu aşamada, tinnitusun etyolojisini belirlemek, semptomu artıran, iyileştiren veya tetikleyen faktörleri tanımlamak ve tinnitusun psikoakustik özellikleri ile günlük yaşam üzerindeki etkilerini kapsayan kapsamlı bir değerlendirme yapılması önemlidir (26).

Tinnitus, bazı durumlarda kendiliğinden geçebilirken, bazı vakalarda kalıcı olabilir. Çok sayıda potansiyel sebep belirlenmiş olmasına rağmen, tinnitus vakalarının büyük bir kısmı idiopatik yani belirgin bir nedeni olmayan tinnitus olarak sınıflandırılmakta ve kronik bir seyir izleyebilmektedir. İdiopatik tinnitus vakalarında, çok sayıda tetkik ve tedavi yöntemi denenmiş olmasına rağmen, hala altın standart bir yöntem bulunamamıştır. Bu durum otoloji alanında tinnitusa "üvey evlat" muamelesi yapılmasına neden olmuştur. Yaygın tedavi yöntemleri arasında maskeleme cihazları, hipnoz ve psikoterapi bulunmaktadır, ancak bu yöntemlerin hiçbiri kesin çözüm sunmamaktadır (27).

Tinnitusun tanımlanması ve tedavisi, psikoakustik özelliklerini ve hastanın tinnitusa duygusal veya reaktif tepkilerini anlamak için önemlidir. Depresyon, uyku kalitesinde bozulma, konsantrasyon güçlüğü, üzüntü, endişe ve korku gibi duygusal veya reaktif bileşenler, tinnitusun hastanın yaşam kalitesi üzerindeki etkisini belirlemede önemli rol oynar. Bu bileşenlerin her hastada farklılık göstermesi, tinnitusun engellilik düzeyini ve hastanın tedaviye verdiği yanıtı etkileyebilir. Hekimin bu bileşenleri dikkatle değerlendirmesi, hastanın durumunu tam olarak anlamasına ve bireysel bir tedavi planı oluşturmasına olanak tanır (28).

2.1.5.1. Anamnez

Tinnituslu hastaların değerlendirilmesinde, anamnez almak temel bir öneme sahiptir. Tinnitusun objektif veya subjektif olup olmadığının belirlenmesine yardımcı olacak soruların sorulması, tanı ve tedavi sürecinin yönlendirilmesinde kritik rol oynar. Hastalardan sesleri tarif etmelerini istemek, bu ayrımı yapabilmek adına gereklidir. Örneğin, kalp atışı ile senkronize olan pulsatil tinnitus, genellikle vasküler bir kaynağa işaret ederken; klik sesleri, palatal miyoklonus, tensör timpani veya stapedius

kaslarının kasılmalarına dair ipuçları verebilir. Vasküler kaynaklı tinnitus, fiziksel egzersizle kötüleşebilir ve boyunun kompresyonu veya rotasyonuyla değişebilir, ancak subjektif tinnitus bu durumlardan etkilenmez (29).

Anamnez alınırken, tinnitusun lokalizasyonu, uyku üzerine etkisi, eşlik eden işitme kaybı ve baş dönmesi gibi diğer semptomlar, aile öyküsü, gürültüye maruziyet, meslek, sigara ve alkol kullanımı, varsa komorbid hastalıklar, kafa travması geçmişi ve ototoksik ilaç kullanımı gibi faktörler sorgulanmalıdır. Ayrıca, tinnitusun başlangıç zamanı, şiddeti, gün içindeki değişiklikler, hastanın hayatını nasıl etkilediği ve semptomların rahatsız edici olup olmadığı da detaylı bir şekilde değerlendirilmelidir. Tinnitusun hastanın yaşamını ne derece etkilediğinin anlaşılması, tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde önem taşır, çünkü tedavi yöntemleri, durumun algılanan ciddiyetine göre farklılık gösterebilir. Bu bağlamda, standartlaştırılmış anketler ve değerlendirme araçlarından yararlanmak, tinnitusun etkisinin objektif bir şekilde belirlenmesine yardımcı olur (30).

2.1.5.2 Fizik Muayene

Tinnitus tanısı ve yönetiminde fiziksel muayene, hastanın durumunun kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi için kritik öneme sahiptir. Bu muayene, otoskopik inceleme, kranial sinir muayenesi, diapazon testleri (Weber ve Rinne) ve vestibüler testleri kapsamalıdır. Pulsatil tinnitus şikâyeti olan hastalarda, vasküler bir kaynak olasılığını değerlendirmek adına mastoid proses, preauriküler bölge ve karotis arterler üzerinden stetoskopla oskültasyon yapılması önerilir. Otoskopik muayene ile dış kulak, dış kulak yolu, timpanik membran ve orta kulak patolojileri incelenir; bu, dış kulak ve orta kulakta olası anormalliklerin tespit edilmesinde önemlidir. Weber ve Rinne diapazon testleri, sensorinöral (iç kulaktan kaynaklanan veya sinir yoluyla ilgili) ve iletim tipi (dış veya orta kulakta bir engelden kaynaklanan) işitme kayıplarını ayırt etmekte kullanılır. Bu testlerin uygulanması, tinnitusun altında yatan nedenin belirlenmesinde ve uygun tedavi planının oluşturulmasında yardımcı olur. Vestibüler testler ise, özellikle tinnitusun dengesizlik veya vertigo ile birlikte görüldüğü durumlarda, vestibüler sistemin değerlendirilmesi için önemlidir (30).

2.1.5.3. Laboratuar İncelemeleri

Anamnez ve fizik muayene sonucunda ortaya çıkan bulgulara göre, tinnitus şikâyeti olan hastalarda, altta yatan metabolik veya sistemik bir hastalığın dışlanması amacıyla çeşitli laboratuvar testleri istenmelidir. Bu testler, tinnitusun potansiyel nedenlerini belirlemeye ve olası tedavi yöntemlerini daraltmaya yardımcı olabilir. İstenen temel tetkikler arasında (31);

- Tam kan sayımı (TKS): Enfeksiyon, inflamasyon ve anemi gibi durumları tespit etmeye yardımcı olabilir.

- Rutin biyokimya: Elektrolit dengesizlikleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozuklukları gibi durumları belirleyebilir.

- Lipit paneli: Kardiyovasküler hastalıkların risk faktörleri arasında yer alan kolesterol ve trigliserid seviyelerini ölçer.

- Tiroid fonksiyon testleri: Hipotiroidi veya hipertiroidi gibi tiroid hastalıklarını tespit eder.

Gerekli görüldüğü takdirde, vitamin ve mineral eksikliklerini (örneğin, B12 vitamini veya demir eksikliği), inflamasyonu gösteren sedimantasyon değeri ve şeker hastalığını (diyabet) dışlamak için oral glukoz tolerans testleri de istenebilir. Bu tetkikler, tinnitusun nedenlerini daha net bir şekilde anlamak ve buna yönelik etkili bir tedavi planı geliştirebilmek için önemlidir.

2.1.5.4. Radyolojik İnceleme

Radyolojik inceleme, özellikle objektif tinnitusu olan hastalarda kritik bir öneme sahip olabilir. Bu incelemeler, tinnitusun nedenini belirlemeye yardımcı olabilir ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde önemli rol oynar.

- Temporal Bilgisayarlı Tomografi (BT): Temporal BT, özellikle orta kulak ve temporal kemik yapılarını detaylı bir şekilde incelemek için tercih edilen bir tetkiktir. Objektif tinnitusun nedenlerini araştırmada ilk düşünülmesi gereken radyolojik inceleme olabilir. BT, kemik yapısındaki anormallikleri, kalsifikasyonları ve diğer patolojileri saptamada yüksek çözünürlüğe sahiptir (32).

- Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Unilateral (tek taraflı) tinnitusu olan hastalarda, özellikle internal akustik kanal ve serebellopontin köşe bölgesinde yer alan tümörlerin (örneğin vestibüler schwannoma veya diğer nöromalar) tespiti için MRG yapılması önerilir. MRG, yumuşak doku detaylarını ve nöral yapıları mükemmel bir şekilde gösterir, bu nedenle bu tür patolojilerin varlığında özellikle tercih edilir (33).

- Vasküler Görüntüleme: Özellikle pulsatil tinnitus şikâyeti olan hastalarda, vasküler kaynaklı tinnitusun saptanması amacıyla Doppler ultrasonografi, Manyetik Rezonans Angiografi (MRA) veya Bilgisayarlı Tomografi Angiografi (BTA) gibi vasküler görüntüleme yöntemleri önerilir. Bu yöntemler, damarsal anomalileri, arteriovenöz malformasyonları, anevrizmaları ve vasküler tümörleri detaylı bir şekilde değerlendirebilir (31).

2.1.5.5. Odyolojik İnceleme

Anamnez ve fizik muayenesinde herhangi bir anormallik saptanan tinnituslu hastaların odyometrik değerlendirme ile incelenmesi önemlidir. Özellikle tek taraflı veya asimetrik işitme kaybı tespit edilen hastalar, vestibüler schwannoma (akustik nöroma) gibi potansiyel nörolojik durumlar açısından detaylıca incelenmelidir. Odyometrik değerlendirme, hastanın işitme seviyesini ve işitme kaybının tipini belirlemeye yönelik bir dizi testi içerir (34):

- Saf Ses Odyometrisi: Hastanın farklı frekanslardaki en düşük işitme eşiğini belirler ve işitme kaybının derecesini ölçer.

-Konuşma Odyometrisi: Hastanın konuşma seslerini ne kadar iyi duyduğunu ve anladığını değerlendirir.

- Konuşmayı Ayırt Etme Yüzdesi: Hastanın konuşma seslerini ayırt etme yeteneğini ölçer.

- Otoakustik Emisyon (OAE): İç kulağın sağlığını ve özellikle kokleanın işlevselliğini değerlendirmek için kullanılır. İç kulaktan gelen ses emisyonlarını

ölçerek, kokleanın aktif olduğunu ve normal işitme yollarının çoğunun sağlam olduğunu gösterir.

- Beyin Sapı Odyometrisi (BSO) veya Odyolojik Beyin Sapı Yanıtları (ABR): İşitme yollarının ve beyin sapının işlevselliğini değerlendiren nörolojik bir testtir. İşitme sinirinin ve beyin sapının işitme ile ilgili bölümlerindeki elektriksel aktiviteyi kaydeder.

- Tinnitus Şiddeti ve Frekansı: Tinnitusun şiddetini ve hastanın duyduğu tinnitus sesinin frekansını belirlemeye yardımcı olur.

- Minimal Maskeleme ve Rezidüel İnhibisyon: Tinnitusu maskelemek için gereken en düşük ses seviyesini ve tinnitusun maskeleme sonrası ne kadar süreyle azaldığını belirler.

2.1.5.6. Tinnitusun Psikosomatik Değerlendirilmesi

Tinnitus kaynaklı şikayetlerin psikoakustik veya objektif ölçümlerle tam olarak ölçülmesi mümkün değildir, bu nedenle tinnitusun stres ve psikolojik olaylarla olan ilişkisini anlamak adına hastaların psikolojik değerlendirmeleri büyük önem taşır. Bu değerlendirmeler, psikolojik müdahaleye ihtiyaç duyan hastaların belirlenmesine yardımcı olur (35). Hastanın mevcut psikopatolojileri, kişilik özellikleri, sosyal uyum sorunları, aşırı duygusallığı ve stresle başa çıkamama gibi durumlar tinnitus algısını ve şiddetini etkileyebilir (36).

Tinnitus şiddeti ve algısını ölçmek amacıyla birçok standardize edilmiş anket geliştirilmiştir. Bu anketlerin kullanımı, klinik sonuçları belgelemek, klinik çalışmaların sonuçlarını rapor etmek ve tinnitusun subjektif etkisini değerlendirmek için önemlidir. Ayrıca, bu araçlar hastaları tinnitusun şiddetine ve etkilerine göre sınıflandırmaya, spesifik problemleri tanımlamaya ve hastanın profesyonel psikolojik destek ihtiyacını belirlemeye yardımcı olur (37).

Literatürde bu amaçla kullanılan form ve anketler arasında Tinnitus Handicap Questionnaire (THQ), Tinnitus Engellilik Anketi (TEA), Tinnitus Severity Questionnaire (TSQ), Tinnitus Severity Index (TSI), Tinnitus Reaction Questionnaire

(TRQ), Tinnitus Handicap/Support Scale (TH/SS), Tinnitus Questionnaire (TQ) ve Tinnitus Effects Questionnaire (TEQ) bulunmaktadır. Bu anketler arasında güvenilirlik ölçümleri net olmayanlar olmasına rağmen, en sık kullanılan anket Tinnitus Engellilik Anketi (TEA)'dir. TEA gibi anketler, tinnitusun günlük yaşam üzerindeki etkisinin yanı sıra hastaların yaşadığı zorlukların derecesini anlamada değerli bilgiler sunar (38, 39).

2.1.6. Tedavi

Tinnitus tedavisinde ilk adım, mümkünse altta yatan nedeni tedavi etmektir. Ancak, tinnitus hastalarının yalnızca yaklaşık %5'inde etiyolojik bir sebep saptanabildiği için, tedavi çoğunlukla semptomatik olmak zorundadır (40). Semptomatik tedavi yöntemleri arasında davranış terapisi, bilişsel davranışçı terapi, ses-müzik terapisi, işitme cihazları, koklear implantlar, farmakoterapi, lazer tedavisi ve beyin stimülasyonu gibi çeşitli yöntemler bulunur. Bu tedavi seçeneklerinin uygulanabilirliği, hastanın bireysel durumuna ve tinnitusun etkilerine göre belirlenir (41).

Tinnitus tedavisinde kullanılan yöntemlerin çoğu için kanıt düzeyleri genellikle yetersizdir, çünkü tinnitusun kesin sebebi çoğu zaman belirlenemez. Hastalar genellikle, tinnitus şikayetlerinin anlaşılmaya çalışılmasından ve psikosomatik değerlendirilmesi için yapılan testlerden memnun olurlar. Bu süreç, hastaların durumunu kabullenmelerine ve tedavi sürecine katılımlarını artırmalarına yardımcı olabilir (42).

Persistan (6 ay ve üzeri süren) tinnitusu olan hastalar için tedavi seçenekleri özellikle önemlidir. Tinnitus, çok boyutlu klinik özelliklere sahip olabileceğinden, tek bir tedavi seçeneğinin tüm hastalar için uygun olması beklenemez. Mevcut tedavi stratejilerinin ana hedefi, hastaların yaşam kalitesini artırmak ve tinnitus semptomlarının günlük yaşam üzerindeki etkisini azaltmaktır. Tedavi yaklaşımları, hastaların semptomlarını yönetmelerine yardımcı olmak ve mümkünse tinnitusun şiddetini azaltmak amacıyla kişiye özgü olmalıdır (43).

2.1.6.1. Psikolojik tedavi

Psikolojik faktörlerin tinnitus algısını önemli ölçüde etkileyebileceği bilinmektedir. Bu, tinnitusun yalnızca bir işitme sorunu olmadığını, aynı zamanda anksiyete, depresyon ve uyku bozuklukları gibi psikolojik sorunlara da yol açabileceğini gösterir. Bu nedenle, tinnitus tedavisinde psikolojik tedavilerin ve destekleyici yöntemlerin büyük bir önemi vardır. Danışmanlık ve psikoeğitim, tinnitus hastalarına semptomlarıyla başa çıkma konusunda rehberlik eder. Bu tedaviler, hastaların tinnitusun neden olduğu emosyonel stres, uyku bozukluğu ve yaşam kalitesindeki bozulmalar gibi olumsuz durumlarla etkili bir şekilde mücadele etmelerini sağlar. Danışmanlık, hastaların tinnitusla ilgili düşünce ve duygularını ifade etmelerine, anksiyete ve depresyon gibi psikolojik tepkilerini yönetmelerine yardımcı olur. Psikoeğitim ise, tinnitus hakkında bilgi sağlayarak hastaların durumlarını daha iyi anlamalarına ve tinnitusla ilgili yanlış inançları ve korkuları ele almalarına olanak tanır (44).

Bilişsel davranışçı terapi (BDT)

Tinnitus tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir psikolojik tedavi yöntemidir. BDT, hastaların tinnitusla ilişkili olumsuz düşünce ve davranış kalıplarını tanımalarına ve bu düşünce ve davranışları daha sağlıklı olanlarla değiştirmelerine yardımcı olur. Bu terapi, tinnitusun neden olduğu stres ve anksiyeteyi azaltmaya, uyku kalitesini iyileştirmeye ve genel olarak hastanın yaşam kalitesini artırmaya yöneliktir (37).

Tinnitus retraining therapy (TRT)

Maskeleme tedavisi, aynı zamanda Tinnitus Retraining Therapy (TRT) olarak da bilinir ve temel amacı, tinnitus sinyaline beyinin alışmasını sağlayarak bu sinyalin daha az fark edilmesini ve sonunda beyin tarafından önemsiz bir ses olarak kabul edilmesini sağlamaktır. Bu yöntem, beyni yeniden eğitme (retrain) prensibine dayanır ve tinnitus sesinin algılanmasını azaltmayı hedefler (45). TRT yöntemi ile ilgili yapılan bazı çalışmalar, bu tedavi yaklaşımının tinnitus şikayetlerinde yarar sağlayabildiğini göstermiştir. Ancak, bir Cochrane meta-analizine göre, randomize klinik çalışmaların yetersiz olması nedeniyle TRT'nin etkinliği hakkında kesin bir sonuca varmak zordur. Bu meta-analiz, mevcut araştırmaların kalitesi ve miktarı göz önüne alındığında,

TRT'nin tinnitus tedavisindeki etkinliğini destekleyecek yeterli kanıtın olmadığını belirtmektedir (46).

2.1.6.2. İşitsel Stimülasyon

İşitme Cihazları

Tinnitusu olan hastalarda işitme kaybının sık görülmesi göz önünde bulundurulduğunda, işitme cihazlarının tinnitus tedavisine katkıda bulunması mantıklı bir yaklaşımdır. İşitme cihazları, çevresel sesleri yükselterek tinnitus sesini maskeleyebilir ve böylece tinnitusun algılanan şiddetini azaltabilir. Özellikle tinnitus frekansı 6 kHz'den düşük olan hastalar, işitme cihazlarından daha fazla fayda görür. İşitme cihazlarının tinnitus üzerindeki etkiliğine dair yapılan araştırmalar net sonuçlar sunmasa da, işitme cihazlarının amplifikasyon aralığında tinnitusu olan hastaların bu tedaviden fayda gördüğüne dair kanıtlar bulunmaktadır (47).

Ses Terapisi, Maskeleme

Tinnitusun maskelenmesi, dışarıdan verilen bir sesin tinnitus sesini baskılayarak hastanın onu işitmemesini sağlama işlemidir. Maskeleme için seçilen sesler, tinnitus sesinden daha az rahatsız edici olmalı ve ideal olarak tinnitus algısını tamamen engellemelidir. Bu yöntem, tinnitus ile başa çıkmada sıkça başvurulan stratejilerden biridir, ancak sunulan çözüm geçicidir ve kalıcı bir rahatlama sunmaz. Maskeleme terapisinin kullanımı yaygın olmasına karşın, kontrol edilen çalışmalardan elde edilen verilere dayanarak bu yöntemin etkinliğine dair kanıt düzeyleri genellikle yetersizdir. Maskeleme için kullanılan çeşitli yöntemler arasında şunlar bulunur (42, 48):

- **Tinnitus Maskerlar:** Özellikle tinnitus sesini maskelemek için tasarlanmış cihazlardır. Genellikle, beyaz gürültü veya doğa sesleri gibi rahatlatıcı sesler sunarlar.
- **İşitme Cihazları:** Tinnitusun yanı sıra işitme kaybı olan hastalar için, çevresel sesleri yükselterek hem işitme kaybını gidermeye hem de tinnitus sesini maskelemeye yardımcı olabilirler.

- **Birleşik Tinnitus Cihazları:** Hem tinnitus masker hem de işitme cihazı özelliklerini bir arada sunan cihazlardır. Bu, işitme kaybı olan ve tinnitusu bulunan hastalar için özellikle faydalıdır.
- **Ses Yastığı ve Yastık Hoparlörleri:** Yatakta dinlenirken veya uyurken kullanılmak üzere tasarlanmıştır. Bu cihazlar, başın altına yerleştirilen yastıkların içine gömülü hoparlörler aracılığıyla maskeleme sesleri sunar.

Koklear İmplant

Koklear implantlar, özellikle bilateral sensörinöral işitme kaybı olan hastalarda tinnitusu iyi derecede baskılayabilme yeteneğine sahip olmalarıyla dikkat çekerler. İşitme sağlandıktan sonra, birçok hastada tinnitusun baskılandığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, tek taraflı işitme kaybı ve tinnitusu olan hastalarda da koklear implantların faydalı olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular, koklear implantların sensörinöral işitme kaybı olan hastalarda merkezi işitme sistemine işitsel uyarıyı yeniden sağlayarak tinnitus supresyonu sağladığına dair artan kanıtları desteklemektedir (49).

Farmakolojik Tedavi

Tinnitus tedavisinde çeşitli farmakolojik ajanlar üzerinde araştırmalar yapılmış olmasına rağmen, tekrarlanabilir ve uzun süreli bir tinnitus azalması sağlayacak bilinen bir farmakolojik tedavi bulunmamaktadır. Şu anda, primer ve idiyopatik tinnitus tedavisi için FDA tarafından onay almış bir ilaç yoktur (50).

Antidepresanların tinnitus tedavisindeki etkinliği üzerine yapılan çalışmalar farklı sonuçlar göstermektedir. Örneğin, Amitriptilin kullanımının plaseboya kıyasla tinnitus şikayetlerini ve tinnitus şiddetini anlamlı olarak azalttığı bulunmuştur (51). Sertralinin, tinnitusun yanı sıra depresyon ve anksiyetesi olan hastalarda tinnitus şiddetinde ve ciddiyetinde iyileşme sağladığı gözlemlenmiştir (52). Ancak, tüm çalışmalar antidepresanların tinnitus üzerinde faydalı olduğunu göstermemektedir; örneğin, komorbid depresyonu olmayan kronik tinnituslu hastalarda Paroksetin'in tinnitus semptomlarını iyileştirmede etkili olmadığı bulunmuştur (53). Bu bulgular, antidepresanların tinnitus ölçümlerinde iyileşme sağladığını gösterse de, metodolojik

kısıtlamalar ve genelleştirme eksikliği nedeniyle, antidepresanların tinnitus tedavisi için genel bir öneri olarak kabul edilmediğini göstermektedir (20).

Tinnitus tedavisinde denenen diğer ajanlar arasında, lokal anesteziklerden voltaj kapılı sodyum kanal bloke edici lidokain bulunur. Intravenöz uygulama sonrası hastaların önemli bir kısmında tinnitusun geçici olarak baskılandığı gözlemlenmiştir. Ancak, bu iyileştirici etkinin kalıcı olmaması ve potansiyel yan etki riskleri nedeniyle, bu tür tedaviler pratikte önerilmemektedir (54).

Ginkgo biloba, tinnitus tedavisinde sıklıkla denenmiş bitkisel bir destek ajanıdır. Bu bitkinin vazoaktif ve antioksidan özellikleri olan biyoaktif flavonoidler içerdiği bilinmektedir. Kısa süreli semptomları olan hastalarda Gingko biloba'nın tinnitus üzerinde iyileştirici etkileri olabileceğini öne süren çalışmalar mevcut olmasına rağmen, randomize kontrollü deneyler, Gingko biloba'nın tinnitus semptomlarını azaltmada plaseboya göre daha etkili olmadığını gösteren kanıtların arttığını belirtmektedir (55).

Tinnitus tedavisinde mikrosirkülasyonu arttırmayı hedefleyen diüretikler, antikoagülanlar ve vazodilatörler gibi ilaçlar da kullanılmıştır. Ancak bu ilaçların uzun vadeli etkinliği konusunda olumlu bulgular elde edilmemiştir (56, 57).

Betahistin ise, koklear kan akışını artırarak özellikle Meniere hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda, betahistinin Meniere hastalığındaki tinnitus dahil, tinnitus tedavisinde etkili olduğuna dair güçlü kanıtlar bulunmamaktadır (58).

Tinnitus tedavisinde çeşitli diyet bileşenlerinin de kullanımı araştırılmıştır. B vitamini, çinko ve magnezyum gibi bileşenlerin alımının artırılmasının tinnitus üzerinde iyileştirici bir etkisi olabileceği öne sürülmekle birlikte, mevcut kanıtlar düşük kaliteli ve çelişkilidir. Bununla birlikte, magnezyum ve diğer bazı vitamin ve minerallerin tinnitusun yönetiminde potansiyel bir koruyucu olarak değerlendirilmesi mümkündür (59, 60).

2.1.6.4 Beyin Stimülasyonu

Beyin stimülasyonu, tinnitus ile ilişkili anormal nöronal aktiviteyi normalleştirmeyi amaçlayan yenilikçi bir tedavi yöntemidir. Tekrarlayan transkraniyal manyetik stimülasyon (r-TMS), kortikal aktiviteyi modüle etmeyi hedefler ve kafa derisi üzerine yerleştirilen bir bobin aracılığıyla ritmik manyetik darbelerin uygulanmasıyla gerçekleştirilir. Bu yöntem, tinnitus şiddetinde azalma sağladığına dair bazı olumlu bulgular sunmasına rağmen, genel olarak etkisinin zayıf olduğu, hastalar arasında değişkenlik gösterdiği ve tedavinin etkisinin genellikle kısa süreli olduğu gözlemlenmiştir. Bu durum, r-TMS'nin mevcut haliyle uzun vadeli bir tinnitus tedavisi seçeneği olarak kabul edilmesi için yeterli verinin olmadığını göstermektedir (61).

rTMS ile yapılan bazı çalışmalar, tinnitus şiddetinde iyileşme sağlandığını bildirmiş olmasına rağmen (62), randomize kontrollü çalışmalar ve sistematik incelemeler, tinnitus algısı ve yaşam kalitesi üzerinde uzun vadeli bir iyileşme sağlanmadığını ortaya koymuştur (63).

2.1.6.5. Cerrahi Tedavi

Tinnitus tedavisinde cerrahi yaklaşımların rolü genellikle sınırlıdır. Vasküler malformasyonlar, otoskleroz, akustik nöroma ve temporomandibular eklem bozuklukları gibi belirli patolojilerin cerrahi ile tedavi edilmesi, subjektif tinnitus algısında iyileşme sağlayabilir. Ancak, tinnitus hastalarının büyük bir kısmında bu tür spesifik altta yatan patolojiler bulunmaz. House ve Brackmann'ın yürüttüğü bir çalışmada, akustik nöroma, otoskleroz, Meniere hastalığı ve Glomus jugulare gibi durumları olan hastalarda cerrahi uygulandığında, hastaların yarısında tinnitus şiddetinde azalma gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, bu tür müdahalelerin tinnitusun cerrahi tedavisi, bazı durumlarda başarılı olsa da, subjektif tinnitus için genel olarak kabul gören veya güvenilir bir tedavi yöntemi olmadığı anlaşılmaktadır (64).

3. MATERYAL ve METOT

Bu çalışmada Atatürk üniversitesi araştırma hastanesi kulak, burun, boğaz hastalıkları Kliniği'ne kronik subjektif tinnitus şikayetiyle başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden **30** hasta dahil edilmiştir. Tüm hastaların kulak burun boğaz muayenesi ve laboratuvar testleri (tam kan sayımı, tiroid fonksiyon testleri, biyokimyasal parametreler), saf ses odyometrileri değerlendirilmiştir.

Çalışma için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 06.07.2023 tarihi ve toplantı sayısı:5 karara no:45 sayılı kararı ile onay alınmıştır. Araştırma Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu esaslarına uygun biçimde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri; Bu çalışmaya 20-70 yaş arası en az 3 (üç) aydır subjektif tinnitus şikâyeti olan hastalar dahil edilmiştir. Hastaların orta kulak hastalığı, geçirilmiş kulak ameliyat veya kulak travma ve akustik tümör öyküsü, ozon terapi için kontrendikasyon (glikoz-6 fosfat dehidrogenaz eksikliği, kontrolsüz hipertiroidizm, hamileliğin ilk trimestri) oluşturan hastalıklar hipo/hipertiroidi, aktif nöropsikiyatrik hastalığı, odyolojik testlerin yapılmasına koordine olamayan, anket formunu dolduramayan, tedavi planına uymayan veya tedaviyi bırakan hastalar çalışma dışı bırakılacaktır.

Çalışmaya uygun olan 30 hastaya, haftada iki kez olmak üzere her seansta 30 gama(mikrogram/ml) dozunda toplamda 10 seans major otohemoterapi yöntemiyle ozon tedavisi uygulanmıştır. Çalışmaya onam formunu kabul edip imzalayan hastalar kabul edilmiştir. Hastalar çalışmanın başında, 4.haftada ve 5. Haftada olacak şekilde Tinnitus Engellilik Anketi (TEA) sonuçlarıyla değerlendirilmiştir.

Tinnitus Engellilik Anketi

Kulak çınlamasının bireylerin yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendiren yaygın olarak kullanılan bir öz değerlendirme anketidir. İlk olarak Newman ve ark. (65) tarafından geliştirilmiştir ve 25 sorudan oluşmaktadır. Bu anket, kulak çınlamasının bireyin sosyal (Katastrofik), duygusal (emosyonel) ve işlevsel (fonksiyonel) yaşamını ne derece etkilediğini ölçer. Sorular "Evet", "Bazen" ve "Hayır" şeklinde yanıtlanır ve buna göre her soruya 4, 2 veya 0 puan verilir.

Anketin içeriği şu şekildedir (66):

Fonksiyonel Alt Boyut: 10 madde (Madde 1,2,4,7,9,13, 15, 17, 18, 20) içerir ve tinnitusun hastaların işlevselliği üzerindeki etkilerini değerlendirir**.**

Emosyonel Alt Boyut: 8 madde (Madde 3, 12, 14, 16, 21, 22, 24, 25) içerir ve tinnitusun duygusal sonuçlarını ölçer.

Katastrofik Alt Boyut: 7 madde (Madde 5, 6, 8, 10, 11, 19, 23) içerir ve tinnitusun neden olduğu felaketvari etkileri değerlendirir.

TEA, tinnitusun şiddetini ve yaşam üzerindeki etkisini değerlendirmek, tedavi öncesi ve sonrası değişiklikleri ölçmek için kullanılır. Toplam puan aralığı 0 ile 100 arasında değişir. Daha yüksek puanlar, daha ciddi bir engellilik seviyesini gösterir. Bu anket, tinnitus tedavisi gören hastalarda, tedavi sürecindeki gelişmeleri izlemek amacıyla da yaygın olarak kullanılır.

Toplam puan, bireyin tinnitus nedeniyle yaşadığı engelliliğin derecesini gösterir. Puanlar şu şekilde değerlendirilir:

Tablo 3. Tinnitus Engellilik Anketinin değerlendirilmesi (67)

Derece	Puan	Sınıf ve yorum
1	0-16	Zayıf- (Sadece sessiz ortamda duyulur)
2	18-36	Orta- (Çevredeki gürültü ile kolayca maskelenebilir ve aktivite ile kolayca unutulabilir)
3	38-56	Ilımlı- (Arkadan gelen gürültüde fark edilmesine rağmen günlük aktiviteler hala yapılabilir)
4	58-76	Şiddetli- (Hemen hemen her zaman duyulur, uykuyu böler ve günlük aktivitelere engel olabilir)
5	78-100	Felaket- (Her zaman duyulur, uykuyu böler ve günlük aktivitelerde güçlük yaratır)

Tablo 4. Tinnitus Engellilik Anketi (67)

Soru	**Soru Metni**	**Alt Boyut**

1	Çınlama nedeniyle dikkatinizi toplamada güçlük çekiyor musunuz?	Fonksiyonel
2	Çınlama sesinin yüksekliği nedeniyle insanları duymada güçlük çekiyor musunuz?	Fonksiyonel
3	Çınlamanız sizi sinirlendiriyor mu?	Emosyonel
4	Çınlamanız kafanızın karışması hissi uyandırıyor mu?	Fonksiyonel
5	Çınlama nedeniyle umutsuzluk hissediyor musunuz?	Katastrofik
6	Çınlamanızdan büyük oranda şikayetçi misiniz?	Katastrofik
7	Çınlama nedeniyle gece uykuya dalmakta güçlük çekiyor musunuz?	Fonksiyonel
8	Çınlamanızdan kurtulamayacağınız hissine kapılıyor musunuz?	Katastrofik
9	Çınlama sosyal aktivitelerden keyif almanızı engelliyor mu?	Fonksiyonel
10	Çınlama nedeniyle kendinizi engellenmiş hissediyor musunuz?	Katastrofik
11	Çınlama nedeniyle felaket bir hastalığa yakalanmış hissine kapılıyor musunuz?	Katastrofik
12	Çınlama hayattan zevk almanızı güçleştiriyor mu?	Emosyonel
13	Çınlama işinize veya evinizle ilgili sorumluluklarınızı yerine getirmenizi engelliyor mu?	Fonksiyonel
14	Çınlama nedeniyle kendinizi sıklıkla alıngan bulduğunuz oluyor mu?	Emosyonel
15	Çınlama nedeniyle sizin için okumak güç oluyor mu?	Fonksiyonel
16	Çınlama sizi üzüyor mu?	Emosyonel
17	Çınlama probleminiz ailenizdeki bireylerle ve arkadaşlarınızla olan ilişkilerinizde baskıya yol açtığını hissediyor musunuz?	Fonksiyonel
18	Dikkatinizi, çınlamadan uzaklaştırıp diğer şeylere odaklamayı güç buluyor musunuz?	Fonksiyonel
19	Çınlama üzerinde hiçbir kontrolünüzün olmadığını hissediyor musunuz?	Katastrofik
20	Çınlama nedeniyle sık sık kendinizi yorgun hissediyor musunuz?	Fonksiyonel
21	Çınlama nedeniyle kendinizi çökkün hissediyor musunuz?	Emosyonel
22	Çınlama sizi sinirli hissettiriyor mu?	Emosyonel
23	Çınlamanızla artık başa çıkamadığınızı düşünüyor musunuz?	Katastrofik
24	Çınlama sıkıntılıyken daha kötü oluyor mu?	Emosyonel
25	Çınlama sizde güvensizlik hissi uyandırıyor mu?	Emosyonel

Örneklem büyüklüğü için G-Power 3.1 kullanıldı (11). Örnek büyüklüğü %95 güven aralığı, %80 güç, α hatası 0.05 ve etki büyüklüğü 0.696 alınarak hesaplandı

(12). %10 kayıp olabileceği varsayılarak çalışma için toplam katılımcı sayısı 30 kişi olarak bulundu.

Elde edilen veriler, IBM SPSS 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı kullanılarak istatistiksel analizler yapılmıştır. Bağımlı gruplar arsında anket skorlarının karşılaştırılması için, normal dağılım göstermeyen parametrelerde Friedman testi kullanılmıştır. $P<0.05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplamda 30 hasta dahil edilmiştir. Hastaların başlangıç, 4. Hafta ve 5. Hafta anket puanları Tablo 5'te sunulmuştur.

Tablo 5. Hastaların Anket Sonuçlarının Dağılımı

Hasta no	Başlangıç	4 hafta	5 hafta
1	88	68	76
2	82	64	60
3	48	32	26
4	66	50	68
5	86	36	34
6	70	54	50
7	48	46	34
8	94	38	26
9	100	100	100
10	36	40	52
11	96	100	100
12	13	8	4
13	68	60	70
14	38	34	30
15	40	32	40
16	36	48	46
17	14	10	6
18	90	94	100
19	30	36	34
20	58	68	56
21	72	74	76
22	82	68	72
23	34	30	36
24	44	48	32
25	64	52	66
26	70	66	48
27	60	48	36
28	88	20	12
29	100	24	12
30	86	12	8

Ankette değerlendirilern skor ortalamaları Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6. Tinnitus Engellilik Anketi Toplam Skorlarının Dağılımı

	n	ORT	SS	Median	Min	Max
Başlangıç	30	63,37	25,627	67	13	100
4. hafta	30	48,67	24,463	48	8	100
5. hafta	30	47	27,572	43	4	100

Anket toplam skorlarının zamana göre değişimi istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0,042). Başlangıçta ortalama 63,37±25,62 (medyan:67), 4. Haftada 48,67±24,46 (medyan: 48), 5. Hafta 47±27,57 (medyan: 43) olarak saptanmıştır (Tablo 7).

Tablo 7. Tinnitus Engellilik Anketi Toplam Skorlarının Zaman Göre Değişim Analizi

	n	ORT	SS	Median
Başlangıç	30	63,37	25,62	67
4. hafta	30	48,67	24,46	48
5. hafta	30	47	27,57	43
P		0,042		

Tablo 8 tinnitus hastalarının Tinnitus Engellilik Anketi (TEA) alt kategorilerindeki skorlarının başlangıç, 4. hafta ve 5. hafta sürelerindeki değişimini göstermektedir. Tabloda üç ana alt kategori (Fonksiyonel, Emosyonel ve Katastrofik) için başlangıçtaki, 4. haftadaki ve 5. haftadaki ortalama skorlar ve bu değişimlerin istatistiksel anlamlılık seviyeleri (p değeri) yer almaktadır.

Fonksiyonel alt boyutta, başlangıçta ortalama skor **23,40 ± 10,65**, 4. hafta sonunda **17,60 ± 10,58** ve 5. hafta sonunda **16,40 ± 12,49** olmuştur. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlıdır (p = 0,009), bu da tinnitusun günlük yaşam üzerindeki olumsuz etkilerinde önemli bir iyileşme olduğunu göstermektedir. Emosyonel alt

boyutta, başlangıçta ortalama skor **20,27 ± 9,11**, 4. ve 5. haftalarda ise **14,93 ± 8,99** ve **14,93 ± 9,52** olarak sabitlenmiştir. Bu düşüş de anlamlıdır (p = 0,002) ve tinnitusun hastaların duygusal durumu üzerindeki olumsuz etkilerinde belirgin bir azalma olduğunu işaret etmektedir. Katastrofik alt boyutta ise başlangıçta ortalama skor **18,60 ± 6,75**, 4. haftada **14,93 ± 7,66** ve 5. haftada **14,87 ± 7,82** olmuştur. Bu da anlamlı bir iyileşme göstermektedir (p = 0,036). Her 3 alt boyut ölçeklerinde de başlangıç ile 4. ve 5. hafta ölçümleri arasında anlamlılık vardır, 4 ve 5. Hafta ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 8. Tinnitus Engellilik Anketi Alt Kategorilerinin Zamana Göre Dağılımı

		N	Ort	SS	Medyan
Fonksiyonel	Başlangıç	30	23,40	10,65	26
	4. hafta	30	17,60	10,58	15
	5. hafta	30	16,40	12,49	15
p			0,009		
Emosyonel	Başlangıç	30	20,27	9,11	24
	4. hafta	30	14,93	8,99	14
	5. hafta	30	14,93	9,52	16
p			0,002		
Katastrofik	Başlangıç	30	18,60	6,75	18
	4. hafta	30	14,93	7,66	16
	5. hafta	30	14,87	7,82	15
p			0,036		

5. TARTIŞMA

Subjektif tinnitus, kişinin dış uyaran olmaksızın kulakta çınlama, uğultu veya farklı sesler duyma hissi ile karakterize bir durumdur ve dünya genelinde yaygın olarak görülmektedir. Bu durum, bireylerin yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir, işitme kaybı ile birlikte görülebilir ve psikolojik sıkıntılara yol açabilir (68, 69). Tinnitusun kesin bir tedavisi henüz bulunmamakla birlikte, farklı tedavi yöntemleri üzerine araştırmalar devam etmektedir. Ozon terapisi, bu tedavi seçeneklerinden biri olarak öne çıkmış ve çeşitli çalışmalarda tinnitus semptomlarını azaltmada potansiyel bir fayda sağlayabileceği öne sürülmüştür (70, 71).

Tinnitusun tedavisi, hastalığın altında yatan nedenlere göre değişiklik gösterebilir. Ses terapisi, ilaç tedavisi, bilişsel davranış terapisi gibi çeşitli yöntemlerle semptomların yönetilmesi amaçlanmaktadır. Ancak, bu yöntemlerin etkisi her zaman yeterli olmamakta ve tedaviye yanıt kişiden kişiye farklılık gösterebilmektedir (72, 73). Ozon terapisi ise, alternatif ve tamamlayıcı tıp yöntemleri arasında yer almakta, anti-inflamatuar ve oksijen artırıcı özellikleri sayesinde tinnitus semptomlarını hafifletmede kullanılma potansiyeline sahiptir (74).

Ozon terapisi, vücutta oksijenin artırılması, bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi ve antioksidan etkileri ile bilinir. Otohemoterapi yoluyla uygulanan ozon terapisi, kişinin kanının ozonla işlenip yeniden vücuda verilmesi ile yapılır ve birçok tıbbi durumun tedavisinde alternatif bir yöntem olarak kullanılmaktadır (75, 76). Fibromiyalji hastalarında ozon terapisi, ağrı ve yorgunluk semptomlarını hafifletmede etkili olmuştur. Çalışmalar, fibromiyalji hastalarında ozon tedavisinin yaşam kalitesini artırdığı ve inflamatuar belirteçleri düşürdüğünü göstermektedir (77). Ayrıca, periferik arter hastalığı olan hastalarda ozon tedavisi, oksijenlenmeyi artırarak dolaşımı iyileştirir ve ağrıyı azaltır. Ozonun, damar sertliği gibi vasküler bozukluklarda olumlu sonuçlar verdiği ve kan dolaşımını artırdığı gözlemlenmiştir (78). HIV/AIDS gibi bağışıklık sistemi hastalıklarında da uygulanmaktadır. Bağışıklık sistemini güçlendirme kapasitesi sayesinde, HIV/AIDS hastalarında viral yükün azalmasına ve CD4 hücrelerinin artmasına yardımcı olabilir (79). Kanser tedavisinde ozon terapisi, kemoterapi ve radyoterapi ile birlikte kullanılarak tümör

oksijenlenmesini artırabilir ve kanser hücrelerinin hassasiyetini artırarak tedavi etkinliğini yükseltebilir (80). Astım hastalarında yapılan çalışmalar, ozon tedavisinin inflamasyonu azaltarak ve oksijenlenmeyi artırarak akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiğini göstermektedir. Astım semptomları azalmış ve hastaların yaşam kalitesinde önemli iyileşmeler görülmüştür (81). Bunun yanı sıra, diyabetik ayak ülserleri gibi kronik yaralarda ozon tedavisi, antibakteriyel ve anti-enflamatuar özellikleri sayesinde yara iyileşmesini hızlandırmaktadır. Ozon, bakteriyel enfeksiyonlarla savaşarak yara tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır (75). Romatoid artrit ve osteoartrit gibi kronik eklem hastalıklarında da ozon tedavisi ağrıyı azaltmakta ve eklem fonksiyonlarını iyileştirmektedir. Anti-inflamatuar etkileri sayesinde eklem sertliği ve ağrılarında azalma sağlanmış, hastaların hareket kabiliyetlerinde iyileşmeler gözlemlenmiştir (74). Karaciğer hastalıkları da ozon tedavisinin kullanıldığı diğer bir alandır. Ozonun, hepatit gibi kronik karaciğer hastalıklarında karaciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği, inflamasyonu azalttığı ve karaciğer hücrelerinin rejenerasyonunu desteklediği gösterilmiştir (78). Ayrıca, diş tedavilerinde ozon tedavisi, ağız içi enfeksiyonları tedavi etmek ve diş eti hastalıklarını iyileştirmek amacıyla kullanılmaktadır. Antibakteriyel etkisi sayesinde diş hekimliğinde de giderek yaygınlaşmaktadır (82).

Tinnitus gibi işitme bozuklukları üzerinde de bu tedavinin etkileri incelenmiş, ozon tedavisinin tinnitus semptomlarını azaltabileceği iddia edilmiştir. Ozon terapisi ayrıca, hücresel oksijenlenmenin artması, serbest radikallerin etkisinin azaltılması ve iltihaplanmanın kontrol altına alınması gibi mekanizmalarla tinnitusun şiddetini hafifletme potansiyeline sahip olabilir (83). Bununla birlikte, ozon terapisinin etkinliğini kanıtlayan yeterli sayıda yüksek kalitede klinik çalışma bulunmamaktadır. Bazı çalışmalarda, ozon tedavisi gören tinnitus hastalarında iyileşme belirtileri gözlemlenmiş, ancak bu etkinin uzun vadede sürdürülebilir olup olmadığı hala araştırılmaktadır. Özellikle nörolojik ve oksidatif stres faktörlerinin devreye girdiği tinnitus durumlarında ozon terapisinin faydalı olabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, bu tedavi yöntemi her hastada aynı etkiyi göstermeyebilir ve kişiye özel tedavi planlaması yapılması gerekmektedir (74).

Bu çalışma ile tinnitus tedavisinde kullanılan Ozon tedavinin etkinliğinin belirlenmesi ve tinnitus tedavi algoritmasına katkı yapılması amaçlanmıştır.

Bu çalışmada, subjektif tinnitus tedavisinde ozon terapisinin etkinliği incelenmiş ve 30 hastaya haftada iki kez, toplamda 10 seans 30 gama (mikrogram/ml) dozunda major otohemoterapi yöntemiyle ozon tedavisi uygulanmıştır. Tedavi sürecindeki değişimler, TEA gibi anketler kullanılarak değerlendirilmiştir. Başlangıçta hastaların ortalama anket skorları 63,37 ± 25,62 (medyan: 67) olarak saptanırken, tedavinin 4. haftasında bu değer 48,67 ± 24,46 (medyan: 48) seviyesine düşmüştür. Tedavinin 5. haftasında ise ortalama skor 47 ± 27,57 (medyan: 43) olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, ozon tedavisinin tinnitus semptomlarını önemli ölçüde azalttığını göstermektedir. Literatürdeki benzer çalışmalarla kıyaslandığında, bizim çalışmamızın bulguları, ozon terapisinin tinnitus tedavisinde umut verici sonuçlar sunduğunu göstermektedir. Örneğin, De Faria ve ark.'ı (70) tarafından yapılan sistematik bir inceleme de ozon terapisinin tinnitus tedavisinde etkili olabileceğini belirtmiş, ancak daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç duyulduğu vurgulanmıştır. Ayrıca, Sönmez ve ark.'ı (83) tarafından yapılan bir çalışmada da ozon tedavisinin TEA skorlarında iyileşme sağladığı bildirilmiş, ancak ozon tedavisi ile kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Nocturnal tinnitus tedavisinde ozonun etkinliğini inceleyen Acosta ve ark.'nın (74) çalışması ise %100 başarı oranı bildirmiştir Ancak, bizim çalışmamızda tam iyileşme bildirilmemekle birlikte, semptomlarda belirgin bir azalma gözlenmiştir. Sonuç olarak, çalışmamız ozon terapisinin subjektif tinnitus tedavisinde etkili olabileceğini göstermektedir, ancak bu etkinliği kesin olarak doğrulamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, ozon tedavisinin tinnitus üzerindeki etkileri incelenmiş ve fonksiyonel, emosyonel ve katastrofik alt boyutlarda anlamlı iyileşmeler gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, ozon tedavisinin tinnitusun hem günlük yaşam hem de duygusal durum üzerindeki olumsuz etkilerini azaltmada etkili olduğunu göstermektedir. De Faria ve ark.'ı (70) tarafından yapılan bir sistematik inceleme, ozon terapisinin tinnitus tedavisinde umut verici bir yöntem olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda olduğu gibi, bu çalışmada da ozon tedavisinin tinnitus semptomlarını

azaltma potansiyeli olduğuna dair bulgular yer almaktadır. Ancak, randomize kontrollü çalışmalarla daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir. Sönmez ve ark.'ı (83), ozon ve betahistine tedavilerini karşılaştıran çalışmasında, her iki tedavi grubunda da tinnitus semptomlarında anlamlı iyileşmeler gözlemlemiştir. Çalışmamızda gözlemlenen fonksiyonel ve emosyonel alt boyutlardaki anlamlı iyileşmeler, bu çalışmada elde edilen sonuçlarla uyumludur. Bununla birlikte, ozon tedavisinin betahistin ile karşılaştırıldığında belirgin bir üstünlük sağlamadığı rapor edilmiştir. Acosta ve ark.'nın (74) tarafından yapılan çalışmada, ozon tedavisinin gece tinnitus (nocturnal tinnitus) tedavisinde %100 etkililik gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışma, ozon tedavisinin emosyonel ve katastrofik boyutlar üzerindeki etkisini destekler niteliktedir. Çalışmamızda da benzer şekilde emosyonel ve katastrofik alt boyutlarda anlamlı iyileşmeler gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar, çalışmamızın ozon tedavisinin tinnitus üzerindeki olumlu etkilerini destekler nitelikte olduğunu ve literatürdeki bulgularla uyumlu olduğunu göstermektedir.

Çalışmanın Limitasyonları

Çalışmamızın limitasyonları şu şekilde sıralanabilir:

1. **Örneklem büyüklüğünün sınırlı olması**: Yalnızca 30 hastanın dahil edilmesi, sonuçların genellenebilirliğini azaltmaktadır. Daha geniş katılımcı sayısına sahip çalışmalar gereklidir.
2. **Kontrol grubu eksikliği**: Tedavi gören gruplarla plasebo veya tedavi almayan bir kontrol grubu arasında karşılaştırma yapılmamıştır, bu da tedavinin etkinliğini daha net değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır.
3. **Uzun vadeli takip eksikliği**: Tedavi sonrası uzun dönem etkiler değerlendirilmemiştir, bu da ozon terapisinin uzun vadede ne kadar etkili olduğu hakkında bilgi eksikliğine yol açmaktadır.
4. **Öznel değerlendirme ölçütlerine dayanılması**: Çalışma, hastaların kişisel algılarına dayanan anketlerle değerlendirilmiştir. Daha objektif ölçümler (biyokimyasal veya işitme testleri gibi) yapılmamıştır.

6.SONUÇLAR

Çalışmamızda elde edilen verilerin sonuçları;

1. **Ozon terapisi, subjektif tinnitus semptomlarını önemli ölçüde azaltmıştır:** Tedavi öncesi TEA skorları ortalama 63,37 ± 25,62 (medyan: 67) iken, tedavinin 4. haftasında bu skor 48,67 ± 24,46 (medyan: 48) ve 5. haftada 47 ± 27,57 (medyan: 43) olarak saptanmıştır.
2. Çalışmamızda, ozon tedavisinin tinnitus üzerindeki etkileri incelenmiş ve fonksiyonel, emosyonel ve katastrofik alt boyutlarda anlamlı iyileşmeler gözlemlenmiştir.
3. **Tedavi boyunca anket skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gözlenmiştir:** Zamanla TEA skorlarında önemli bir azalma olduğu belirlenmiştir, bu da ozon terapisinin tinnitus semptomlarının hafifletilmesinde etkili olduğunu göstermektedir.
4. **Ozon terapisi, kısa vadede subjektif tinnitus tedavisinde etkili bir yöntem olabilir:** Tedavi sürecinde belirgin iyileşmeler kaydedilmiş ve hastaların yaşam kalitesinde gözle görülür bir iyileşme sağlanmıştır.
5. **Sonuçlar, literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur,** ancak tedavinin etkinliğini ve uzun vadeli etkilerini daha iyi anlamak için daha fazla randomize kontrollü çalışma gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Marsot-Dupuch K. Pulsatile and nonpulsatile tinnitus: a systemic approach. Semin Ultrasound CT MR. 2001;22(3):250-70.

2. Baguley DM. Mechanisms of tinnitus. British medical bulletin. 2002;63(1):195-212.

3. Davis PB, Paki B, Hanley PJ. Neuromonics Tinnitus Treatment: third clinical trial. Ear Hear. 2007;28(2):242-59.

4. Kumral TL, Yıldırım G, Berkiten G, Saltürk Z, Ataç E, Atar Y, et al. Efficacy of Trimetazidine Dihydrochloride for Relieving Chronic Tinnitus: A Randomized Double-Blind Study. Clin Exp Otorhinolaryngol. 2016;9(3):192-7.

5. Dobie RA. A review of randomized clinical trials in tinnitus. Laryngoscope. 1999;109(8):1202-11.

6. Peng S, Zhao M, Wan J, Fang Q, Fang D, Li K. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. Int J Cardiol. 2014;177(3):780-5.

7. Di Paolo N, Bocci V, Gaggiotti E. Ozone therapy. Int J Artif Organs. 2004;27(3):168-75.

8. Gc NCF, Vc VG, M SB, Jr FB. Efficacy of Ozone Therapy in the Treatment of Tinnitus: A Systematic Review. Int Tinnitus J. 2022;25(2):149-53.

9. Baguley D, McFerran D, Hall D. Tinnitus. Lancet. 2013;382(9904):1600-7.

10. Koç C. Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş-boyun cerrahisi: Güneş Tıp Kitabevleri; 2013.

11. Noell CA, Meyerhoff WL. Tinnitus. Diagnosis and treatment of this elusive symptom. Geriatrics. 2003;58(2):28-34.

12. Dietrich S. Earliest historic reference of 'tinnitus' is controversial. J Laryngol Otol. 2004;118(7):487-8.

13. Eggermont JJ. Central tinnitus. Auris Nasus Larynx. 2003;30:7-12.

14. Eggermont JJ, Roberts LE. The neuroscience of tinnitus. Trends Neurosci. 2004;27(11):676-82.

15. Vanneste S, Plazier M, der Loo E, de Heyning PV, Congedo M, De Ridder D. The neural correlates of tinnitus-related distress. Neuroimage. 2010;52(2):470-80.

16. Eggermont JJ. Pathophysiology of tinnitus. Prog Brain Res. 2007;166:19-35.

17. Heller AJ. Classification and epidemiology of tinnitus. Otolaryngol Clin North Am. 2003;36(2):239-48.

18. Tyler RS. Tinnitus handbook. (No Title). 2000.

19. Tyler RS, Noble W, Coelho C. Considerations for the design of clinical trials for tinnitus. Acta Oto-Laryngologica. 2006;126(sup556):44-9.

20. Tunkel DE, Bauer CA, Sun GH, Rosenfeld RM, Chandrasekhar SS, Cunningham ER, Jr., et al. Clinical practice guideline: tinnitus. Otolaryngol Head Neck Surg. 2014;151(2 Suppl):S1-s40.

21. Tyler RS, Aran J-M, Dauman R. Recent advances in tinnitus. American journal of audiology. 1992;1(4):36-44.

22. Stephens D, Hétu R. Impairment, disability and handicap in audiology: towards a consensus. Audiology. 1991;30(4):185-200.

23. Sismanis A. Pulsatile tinnitus. A 15-year experience. Am J Otol. 1998;19(4):472-7.

24. Sismanis A, Stamm MA, Sobel M. Objective tinnitus in patients with atherosclerotic carotid artery disease. Am J Otol. 1994;15(3):404-7.

25. Yilmaz YZ, Yilmaz M. Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Tinnitus. Transcranial Magnetic Stimulation in Neuropsychiatry: IntechOpen; 2018.

26. Crummer RW, Hassan GA. Diagnostic approach to tinnitus. Am Fam Physician. 2004;69(1):120-6.

27. Lee KJ, Liu K. Tinnitus: A Stepchild in Our Specialty. Otolaryngol Head Neck Surg. 2018;159(4):599-600.

28. Henry JA, Roberts LE, Caspary DM, Theodoroff SM, Salvi RJ. Underlying mechanisms of tinnitus: review and clinical implications. J Am Acad Audiol. 2014;25(1):5-22; quiz 126.

29. Cho YS, Park S, Kim G-Y, Jo M, Hong SH, Moon IJ. Effects of Transcutaneous Trigeminal Electrical Stimulation and Sound Therapy in Patients with Tinnitus. Yonsei Medical Journal. 2023;64(10):618.

30. Park CW. Tinnitus: Overview. Hanyang Medical Reviews. 2016;36(2):79-80.

31. Mundada P, Singh A, Lingam RK. CT arteriography and venography in the evaluation of Pulsatile tinnitus with normal otoscopic examination. Laryngoscope. 2015;125(4):979-84.

32. Forsting M. CTA of the ICA bifurcation and intracranial vessels. Eur Radiol. 2005;15 Suppl 4:D25-7.

33. Dietz RR, Davis WL, Harnsberger HR, Jacobs JM, Blatter DD. MR imaging and MR angiography in the evaluation of pulsatile tinnitus. AJNR Am J Neuroradiol. 1994;15(5):879-89.

34. Langguth B, Kreuzer PM, Kleinjung T, De Ridder D. Tinnitus: causes and clinical management. The Lancet Neurology. 2013;12(9):920-30.

35. Gasparre D, Pepe I, Laera D, Abbatantuono C, D'Erasmo D, Antonucci LA, et al. Cognitive functioning and psychosomatic syndromes in a subjective tinnitus sample. Frontiers in Psychology. 2023;14:1256291.

36. Hamed SA, Attiah FA, Fawzy M, Azzam M. Evaluation of chronic idiopathic tinnitus and its psychosocial triggers. World Journal of Clinical Cases. 2023;11(14):3211.

37. Hackenberg B, Döge J, O'Brien K, Bohnert A, Lackner KJ, Beutel ME, et al. Tinnitus and its relation to depression, anxiety, and stress—a population-based cohort study. Journal of clinical medicine. 2023;12(3):1169.

38. De Meulemeester K, Meeus M, Dhooge I, Taevernier A, Van Elslander M, Cagnie B, et al. Comparing tinnitus, pain, psychosocial and cognitive factors between patients with tinnitus and pain: A systematic review. Journal of Psychosomatic Research. 2023;168:111201.

39. Lee HY. Recent updates on tinnitus management. Journal of Audiology & Otology. 2023;27(4):181.

40. Peng Z, Chen XQ, Gong SS. Effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic tinnitus: a systematic review. Otolaryngol Head Neck Surg. 2012;147(5):817-25.

41. Hesser H, Weise C, Westin VZ, Andersson G. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cognitive-behavioral therapy for tinnitus distress. Clin Psychol Rev. 2011;31(4):545-53.

42. Hoare DJ, Kowalkowski VL, Kang S, Hall DA. Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials examining tinnitus management. Laryngoscope. 2011;121(7):1555-64.

43. Chari DA, Limb CJ. Tinnitus. Med Clin North Am. 2018;102(6):1081-93.

44. Zhang H, Ji L, Wang L, Yin Z, Cen J, Guo Y. Clinical characteristics and psychoacoustic analysis of acute and chronic subjective tinnitus. Laryngoscope Investigative Otolaryngology. 2023;8(2):546-53.

45. Bauer CA, Brozoski TJ. Effect of tinnitus retraining therapy on the loudness and annoyance of tinnitus: a controlled trial. Ear and hearing. 2011;32(2):145-55.

46. Phillips JS, McFerran D. Tinnitus Retraining Therapy (TRT) for tinnitus. Cochrane Database Syst Rev. 2010;2010(3):Cd007330.

47. McNeill C, Távora-Vieira D, Alnafjan F, Searchfield GD, Welch D. Tinnitus pitch, masking, and the effectiveness of hearing aids for tinnitus therapy. Int J Audiol. 2012;51(12):914-9.

48. Hobson J, Chisholm E, El Refaie A. Sound therapy (masking) in the management of tinnitus in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2012;11(11):Cd006371.

49. Van de Heyning P, Vermeire K, Diebl M, Nopp P, Anderson I, De Ridder D. Incapacitating unilateral tinnitus in single-sided deafness treated by cochlear implantation. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2008;117(9):645-52.

50. Langguth B, Elgoyhen AB. Current pharmacological treatments for tinnitus. Expert Opin Pharmacother. 2012;13(17):2495-509.

51. Robinson SK, Viirre ES, Stein MB. Antidepressant therapy in tinnitus. Hearing research. 2007;226(1-2):221-31.

52. Zöger S, Svedlund J, Holgers KM. The effects of sertraline on severe tinnitus suffering--a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychopharmacol. 2006;26(1):32-9.

53. Robinson SK, Viirre ES, Bailey KA, Gerke MA, Harris JP, Stein MB. Randomized placebo-controlled trial of a selective serotonin reuptake inhibitor in the treatment of nondepressed tinnitus subjects. Psychosom Med. 2005;67(6):981-8.

54. Trellakis S, Lautermann J, Lehnerdt G. Lidocaine: neurobiological targets and effects on the auditory system. Prog Brain Res. 2007;166:303-22.

55. Hilton MP, Zimmermann EF, Hunt WT. Ginkgo biloba for tinnitus. Cochrane Database Syst Rev. 2013(3):Cd003852.

56. Salvi R, Lobarinas E, Sun W. PHARMACOLOGICAL TREATMENTS FOR TINNITUS: NEW AND OLD. Drugs Future. 2009;34(5):381-400.

57. Mora R, Salami A, Barbieri M, Mora F, Passali GC, Capobianco S, et al. The use of sodium enoxaparin in the treatment of tinnitus. Int Tinnitus J. 2003;9(2):109-11.

58. James AL, Burton MJ. Betahistine for Menière's disease or syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2001;2001(1):Cd001873.

59. Singh C, Kawatra R, Gupta J, Awasthi V, Dungana H. Therapeutic role of Vitamin B12 in patients of chronic tinnitus: A pilot study. Noise Health. 2016;18(81):93-7.

60. Uluyol S, Kılıçaslan S, Yağız Ö. Relationship between serum magnesium level and subjective tinnitus. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg. 2016;26(4):225-7.

61. Meng Z, Liu S, Zheng Y, Phillips JS. Repetitive transcranial magnetic stimulation for tinnitus. Cochrane Database Syst Rev. 2011(10):Cd007946.

62. Kleinjung T, Eichhammer P, Langguth B, Jacob P, Marienhagen J, Hajak G, et al. Long-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in patients with chronic tinnitus. Otolaryngol Head Neck Surg. 2005;132(4):566-9.

63. Piccirillo JF, Garcia KS, Nicklaus J, Pierce K, Burton H, Vlassenko AG, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the temporoparietal junction for tinnitus. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2011;137(3):221-8.

64. House JW, Brackman D, editors. Tinnitus: surgical treatment. Ciba foundation symposium; 1981.

65. Newman CW, Jacobson GP, Spitzer JB. Development of the tinnitus handicap inventory. Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery. 1996;122(2):143-8.

66. Aksoy S, Firat Y, Alpar R. The Tinnitus Handicap Inventory: a study of validity and reliability. International tinnitus journal. 2007;13(2):94.

67. Aksoy S, Firat Y, Alpar R. The Tinnitus Handicap Inventory: a study of validity and reliability. Int Tinnitus J. 2007;13(2):94-8.

68. Erlandsson SI, Hallberg LR-M. Prediction of Quality of Life in Patients with Tinnitus. British Journal of Audiology. 2000;34:11 - 9.

69. Olze H, Ketterer MC, Péus D, Häußler SM, Hildebrandt L, Gräbel S, et al. Effects of auditory rehabilitation with cochlear implant on tinnitus prevalence and distress, health-related quality of life, subjective hearing and psychological comorbidities: Comparative analysis of patients with asymmetric hearing loss (AHL), double-sided (bilateral) deafness (DSD), and single-s. Frontiers in Neurology. 2023;13.

70. Gc NCDF, Vc VG, M SB, Jr FB. Efficacy of Ozone Therapy in the Treatment of Tinnitus: A Systematic Review. The international tinnitus journal. 2022;25 2:149-53.

71. Menéndez S, Del Cerro A, Alvarez T, Hernández F. Application of ozone therapy in the vestibulocochlear syndrome. Reviews on Recent Clinical Trials. 2012;7(4):321-8.

72. Liu H, Zhang J, Yang S, Wang X, Zhang W, Li J, et al. Efficacy of sound therapy interventions for tinnitus management. Medicine. 2021;100.

73. Martinez-Devesa P, Waddell A, Perera R, Theodoulou M. Cognitive behavioural therapy for tinnitus. The Cochrane database of systematic reviews. 2007;1:CD005233.

74. Acosta JCR, Moreno MMAC, Hurtado JDC, Delgado M, Sierra JMS, Hernandez D. Ozonetherapy In The Treatment Of Nocturnal Tinnitus. The international tinnitus journal. 2022;25 2:169-71.

75. Chirumbolo S, Valdenassi L, Tirelli U, Ricevuti G, Pandolfi S, Vaiano F, et al. The Oxygen–Ozone Adjunct Medical Treatment According to the Protocols from the Italian Scientific Society of Oxygen–Ozone Therapy: How Ozone Applications in the Blood Can Influence Clinical Therapy Success via the Modulation of Cell Biology and Immunity. Biology. 2023;12(12):1512.

76. Tahmasebi S, Qasim MT, Krivenkova MV, Zekiy AO, Thangavelu L, Aravindhan S, et al. The effects of oxygen–ozone therapy on regulatory T-cell responses in multiple sclerosis patients. Cell biology international. 2021;45(7):1498-509.

77. Moreno-Fernández A, Macías-García L, Valverde-Moreno R, Ortiz T, Fernández-Rodríguez A, Moliní-Estrada A, et al. Autohemotherapy with ozone as a possible effective treatment for Fibromyalgia. Acta reumatologica portuguesa. 2019;44(3):244-9.

78. Tylicki L, Niewęgłowski T, Biedunkiewicz B, Chamienia A, Dębska-Ślizień A, Aleksandrowicz E, et al. The Influence of Ozonated Autohemotherapy on Oxidative Stress in Hemodialyzed Patients with Atherosclerotic Ischemia of Lower Limbs. The International Journal of Artificial Organs. 2003;26:297 - 303.

79. Cespedes-Suarez J, Martin-Serrano Y, Carballosa-Peña MR, Dager-Carballosa DR. The immune response behavior in HIV-AIDS patients treated with Ozone therapy for two years. Journal of Ozone Therapy. 2018.

80. Zhao-ra L. Treatment for malignant tumors with medical Ozone. Medical Innovation of China. 2010.

81. Hernández Rosales FA, Calunga Fernández JL, Turrent Figueras J, Menéndez Cepero S, Montenegro Perdomo A. Ozone therapy effects on biomarkers and lung function in asthma. Archives of medical research. 2005;36 5:549-54.

82. Mehmet, ÖzlersonŞükrü, ÖtersonAhmet, Korkmaz. The Use of Ozone Gas for Medical Purposes. TAF Preventive Medicine Bulletin. 2009;8:69-74.

83. Sönmez O, Külahlı İ, Vural A, Şahin Mİ, Aydın M. The evaluation of ozone and betahistine in the treatment of tinnitus. European Archives of Oto-rhino-laryngology. 2013;270:1999-2006.