

T.C.  
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
MOLEKÜLER BİYOTEKNOLOJİ ANABİLİM DALI  
MOLEKÜLER BİYOTEKNOLOJİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**KRONİK TİNNİTUSTA BDNF (BEYİN KAYNAKLI  
NÖROTROFİK FAKTÖR) GENİNİ REGÜLE EDEN MIRNA  
POLİMORFİZMLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**GÜL DOĞAN**  
**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Doç. Dr. Seda ÖRENAY BOYACIOĞLU**

**Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi  
tarafından TPF-22008 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**Aydın-2022**

## **KABUL VE ONAY**

T.C Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Biyoteknoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde Gül DOĞAN tarafından hazırlanan “Kronik Tinnitusta BDNF (Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör) Genini Regüle Eden miRNA Polimorfizmlerinin Araştırılması” başlıklı tez, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 16 / 06 / 2022

**Üye:** Doç. Dr. Seda ÖRENAY BOYACIOĞLU Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

**Üye:** Prof. Dr. Gamze BAŞBÜLBÜL Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

**Üye:** Doç. Dr. Nur SELVİ GÜNEL Ege Üniversitesi

### **ONAY:**

Bu tez Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsünün ..... tarih ve ..... Sayılı oturumunda alınan ..... nolu Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

**Prof. Dr. Süleyman AYPAK**

**Enstitü Müdürü V.**

## TEŞEKKÜR

# İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
RESİMLER DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLOLAR DİZİNİ.....	xi
ÖZET.....	xii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Tinnitusun Tanımı.....	2
2.2.Tinnitus Patofizyolojisi.....	3
2.3.Tinnitusun Etiyolojisi.....	7
2.4.Tinnitusun Sınıflandırılması.....	10
2.5.Tinnitusun Epidemiyolojisi.....	13
2.6.Tinnitus Şiddetinin Değerlendirilmesi.....	14
2.7.Tinnitusun Değerlendirilmesi.....	15
2.8.Tinnitusta Tedavi Yöntemleri.....	18
2.8.1.Deneysel Terapiler.....	18
2.8.1.1.Tekrarlayan Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (rTMS).....	18
2.8.1.2.Transkraniyal Doğru Akım Stimülasyonu (tDCS).....	19
2.8.1.3.Derin Beyin Stimülasyonu (DBS).....	19
2.8.2.Beyin İmplantları.....	20
2.8.3.Koklea İmplantları.....	20
2.8.4.Vagus Sinir Stimülasyonu (VNS).....	20
2.8.5.Elektroterapi Yöntemleri.....	21
2.8.6.Maskeleme Tedavisi.....	22
2.8.7.Temporomandibular Eklem Tedavisi.....	23
2.8.8.Psikolojik Tedavi.....	23
2.8.9.Cerrahi Tedavi.....	24
2.8.10.Farmakolojik Tedavi.....	25

2.8.11. Tinnitusun Alternatif ve Tamamlayıcı Tedavileri.....	25
2.8.12. Tıbbi Beslenme Tedavisi.....	27
2.8.13. Tinnitus Yeniden Eğitim Terapisi .....	28
2.9. Tinnitus Genetiği.....	28
2.10. Nöroplastisite .....	34
2.10.1. BDNF'nin Kökeni.....	37
2.10.2. BDNF'nin Nörobiyolojisi .....	38
2.10.3. BDNF'yi Düzenleyen MikroRNA'lar .....	39
2.10.4. miRNA Biyogenezi .....	41
2.10.5. Klinik Uygulamada miRNA Tedavileri .....	44
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	46
3.1. Çalışma Tasarımı.....	46
3.2. Dışlanma ve Dahil Edilme Kriterleri .....	46
3.3. Yöntem .....	47
3.3.1. Örneklem Büyüklüğü .....	47
3.3.2. İstatistiksel ve Analitik Yöntemler.....	47
3.3. SNP Seçimi .....	47
3.4. Çalışmada Araştırılacak miRNA Polimorfizmleri .....	48
3.5. SNPTyp Assay İçin Primer Tasarımı .....	48
3.6. DNA izolasyonu .....	48
3.7. SNPTyp Assay.....	51
3.8. 10X SNPTyp Spesifik Target Amplifikasyon (STA) Primerlerinin Hazırlanması .....	51
3.9. STA Adımı .....	52
3.10. STA Protokolü.....	53
3.11. SNPTyp Primer Karışımının Hazırlanması: .....	53
3.12. 10X Assay Karışımının Hazırlanması: .....	53
3.13. Örneklerin Hazırlanması: .....	54
3.14. Dynamic Array'e Pipetlemelerin Yapılması .....	55
3.15. IFC Controller da Dynamic Array'in Load Edilmesi.....	55
3.16. Dynamic Array'in BioMark da Çalışılması .....	56
3.17. Data Analiz.....	57

3.18. Veri Analizi .....	57
4. BULGULAR .....	58
5. TARTIŞMA .....	62
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	67
EKLER .....	68
KAYNAKLAR.....	69
BİLİMSEL ETİK BEYANI .....	81
ÖZ GEÇMİŞ .....	82

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ABR</b>	: Auditory Brainstem Response
<b>AC</b>	: İşitsel Korteks
<b>AMPA</b>	: İzoksazolpropiyonik Asit Reseptörü
<b>ATA</b>	: American Tinnitus Association
<b>AVM</b>	:Arteriovenous Malformation
<b>BDNF</b>	: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
<b>BOS</b>	:Beyin Omurilik Sıvısı
<b>CA</b>	:Kanada
<b>CREB</b>	: cAMP Response Element-Binding Protein
<b>CT</b>	:Computed Tomography
<b>CTA</b>	:Computed Tomography Angiography
<b>DBS</b>	: Derin Beyin Stimülasyonu
<b>DCN</b>	:Dorsal Koklear Çekirdek
<b>DZ</b>	:Dizigotik İkizler
<b>Eeg</b>	:Elektroensefalografi
<b>ER</b>	:Endoplazmik Retikulum
<b>FDA</b>	:ABD Gıda ve İlaç Dairesi
<b>fMRI</b>	:Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>GABA</b>	:Gama aminobütirik asit
<b>GACT</b>	:Karmaşık Özelliklerin Genetik Analizi
<b>GDNF</b>	: Glial Hücre Kaynaklı Nörotrofik Faktör
<b>GWAS</b>	:Genome-Wide Association Studies
<b>HBOT</b>	:Hiperbarik Oksijen Tedavisi
<b>IHC</b>	: İç Tüy Hücreleri
<b>KBB</b>	:Kulak Burun Boğaz
<b>MD</b>	:Meniere Hastalığı
<b>MEMRI</b>	:Manyetik Rezonans Görüntüleme

<b>MiRNA</b>	:MikroRNA
<b>MRI</b>	:Magnetic Resonance İmaging
<b>MZ</b>	:Monozigotik İkizler
<b>NAc</b>	:Çekirdek Akumbenlerinde
<b>NMDA</b>	:N-Metil-D-Aspartat Reseptörü
<b>OS-DZ</b>	:Karşı Cins İkizleri
<b>PET</b>	:Pozitron Emisyon Tomografisi
<b>PTA</b>	:Saf Ses Odyogramı
<b>rTMS</b>	:Tekrarlayan Transkraniyal Manyetik Stimülasyon
<b>SNHL</b>	:Sensorineural Hearing Loss
<b>SNP</b>	:Tek Nükleotid Polimorfizmi
<b>TBH</b>	:Travmatik Beyin Hasarı
<b>tDCS</b>	:Transkraniyal Doğru Akım Stimülasyonu
<b>TENS</b>	: Transkütanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu
<b>TGN</b>	:Trans-Golgi ağı
<b>TME</b>	:Temporomandibular Eklem
<b>TRBP</b>	: Transactivation Response Element Rna-Binding Protein
<b>TRT</b>	:Tinnitus Yeniden Eğitim Tedavisi
<b>USA</b>	:United States of America
<b>Utr</b>	:Untranslated Region
<b>VAS</b>	:Görsel Analog Ölçekler
<b>vmPFC</b>	:Ventromedial Prefrontal Korteks
<b>VNS</b>	:Vagus Sinir Stimülasyon
<b>WHO</b>	:World Health Organization



## RESİMLER DİZİNİ

<b>Resim 1.</b> Nüve 120; Tüm örneklerin hazırlanması için kullanılan biogüvenlik kabini .....	49
<b>Resim 2.</b> Kandan DNA analizi için kullanılan tüpler .....	50
<b>Resim 3.</b> PhileKorea multi shaker, Ecomate Plate Santrifüj, İSOLAB Mixer vortex .....	50
<b>Resim 4.</b> Eppendorf Centrifuge 5810 .....	50
<b>Resim 5.</b> PhileKorea Heating Block Shaker .....	51
<b>Resim 6.</b> Biomark Dynamic Array .....	55
<b>Resim 7.</b> Fluidigm IFC Controller HX .....	56
<b>Resim 8.</b> Fluidigm Biomarks HD Real Time PCR .....	56

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 1.</b> İşitsel yollar ve Tinnitus .....	4
<b>Şekil 2.</b> Tinnitusta işitsel-limbik etkileşimlerin şematik bir modeli .....	10
<b>Şekil 3.</b> BDNF Varyantlarının Ekspresyonu.....	36

## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Tinnitusun Nedenleri (Adoga ve Obindo, 2013).....	12
<b>Tablo 2.</b> STA Primerlerinin Hazırlanmasında Kullanılan Primerler .....	52
<b>Tablo 3.</b> STA Reaksiyonu için Kullanılan Malzemeler .....	52
<b>Tablo 4.</b> SNPtype Primer Karışımının Hazırlanmasında Kullanılan Maddeler .....	53
<b>Tablo 5.</b> 10X Assay Karışımının Hazırlanmasında Kullanılan Maddeler .....	54
<b>Tablo 6.</b> Örneklerin Hazırlanmasında Kullanılan Malzemeler .....	54
<b>Tablo 7.</b> Dynamic Array'in BioMark'da çalışılması.....	57
<b>Tablo 8.</b> Tinnitus ve kontrol grubunun miRNA polimorfizmlerinin genotip dağılımının karşılaştırılması .....	60
<b>Tablo 9.</b> Tinnitus ve kontrol grubunun miRNA polimorfizmlerinin allel frekans dağılımının karşılaştırılması .....	61

## ÖZET

MikroRNA'lar (miRNA'lar), hedef mRNA'larının translasyonuna müdahale ederek gen ekspresyonunu transkripsiyon sonrası düzenleyen küçük kodlayıcı olmayan RNA'lardır. Tipik olarak miRNA'lar, baskı veya bozulmayı indüklemek için mRNA'ların 3' UTR'lerine bağlanır. Nöroplastisite açısından önemli faktörlerden birisi olan beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) nöronların büyümesi, farklılaşması, yaşamlarını sürdürmesinde ve iç kulak duyu epitelyumu dahil gelişmekte olan işitsel yolda anahtar rol oynayan nörotrofik faktörlerden biridir. Nörotrofik faktörler sadece miRNA'lar tarafından düzenlenmez, aynı zamanda miRNA ekspresyonunu da düzenlerler. Biriken veriler, BDNF ve miRNA'lar arasında düzenleyici bir negatif geri besleme döngüsü olduğunu gösterir. Yani, BDNF tedavisi nöronal miRNA ekspresyonunu uyarırken miRNA'lar genellikle BDNF ekspresyonunu inhibe etme işlevi görür. Bu negatif geri besleme döngüsü, normal hücrelerde bir denge durumunda korunur. Bu anlamda BDNF'yi regüle eden miRNA'lar da işitsel yolu etkileyebilir ve insanlarda işitme performansı üzerinde etkili olabilecek aday gen polimorfizmleri olabilir. Tinnitus ile BDNF arasındaki ilişki bilinirken, literatürde tinnitus ile BDNF'yi regüle eden miRNA polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi sorgulayan bir çalışma mevcut değildir. Bu nedenle bu çalışmada BDNF'yi regüle eden miRNA polimorfizmlerinin tinnitus patofizyolojisindeki yerini ortaya koymak amaçlanmıştır.

Bu amaçla çalışmaya, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi KBB polikliniğine başvuran en az 3 aydır tinnitus yakınması olan ve tinnitus tanısı almış 18-55 yaş aralığında 70 olgu ile yine KBB polikliniğine başvuran ve tinnitus semptomu ile bir sistemik hastalığı bulunmayan aynı yaş grubunda 70 kontrol grubu dahil edildi. Tinnitus değerlendirmesi için olgulara timpanometrik ve odyolojik değerlendirme, tinnitus parametreleri ile psikoakustik değerlendirmeleri yapıldı ve olgulardan 2cc periferik kan alındı. Alınan periferik kanlarda tinnitusla ilişkili BDNF genini regüle eden 5 adet miRNA SNPlerine mir30e (112439044), mir30e (rs10489167), mir206 (rs16882131), mir30a (rs1491500379), mir26b (rs565919718) SNPTyping metodu ile Fluidigm platformu kullanılarak Real Time PCR bakıldı. Data analizi Fluidigm SNP genotyping analysis version 4.1.3 (Fluidigm, South San Francisco, CA, USA) kullanılarak yapıldı.

Tinnitus ve kontrol grubu ile mir30e 112439044 C-T ve mir206 rs16882131 C-T polimorfizmi genotip dağılımı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklar

saptanmıştır (p=0,03 ve p=0,01). İki grup ile mir30e 112439044 C-T polimorfizmi allel frekansı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (p=0,05).

Sonuç olarak mir206 rs16882131 ve mir30e 112439044 polimorfizmleri işitsel yolu etkileyebilir ve bu etkiyi BDNF gen ekspresyonunu regüle ederek gösterebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik tinnitus, BDNF geni, BDNF geni regüle eden miRNA'lar

## ABSTRACT

microRNAs (miRNAs) are small non-coding RNAs that regulate gene expression post-transcriptionally by interfering with the translation of their target mRNAs. Typically, miRNAs bind to the 3' UTRs of mRNAs to induce repression or degradation. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), one of the important factors for neural plasticity, is one of the key neurotrophic factors in the growth, differentiation and survival of neurons and in the developing auditory pathway, including the inner ear sensory epithelium. Neurotrophic factors are not only regulated by miRNAs, they also regulate miRNA expression. Accumulating data indicates a regulatory negative feedback loop between BDNF and miRNAs. That is, BDNF treatment stimulates neuronal miRNA expression, while miRNAs generally function to inhibit BDNF expression. This negative feedback loop is maintained in normal cells in a state of equilibrium. In this sense, miRNAs regulating BDNF may also affect the auditory pathway and may be candidate gene polymorphisms that may affect hearing performance in humans. While the relationship between tinnitus and BDNF is known, there is no study in the literature questioning the relationship between miRNA polymorphisms regulating BDNF and tinnitus. Therefore, in this study, it was aimed to reveal the role of miRNA polymorphisms regulating BDNF in the pathophysiology of tinnitus.

For this purpose, 70 patients aged 18-55 years who applied to the ENT polyclinic of Aydin Adnan Menderes University Medical Faculty Hospital with tinnitus for at least 3 months and were diagnosed with tinnitus, and 70 controls in the same age group who applied to the ENT polyclinic and did not have any tinnitus symptoms and a systemic disease were included in the study. group was included. For tinnitus evaluation, tympanometric and audiological evaluation, tinnitus parameters and psychoacoustic evaluations were performed and 2cc of peripheral blood was taken from the subjects. 5 miRNA SNPs, mir30e (112439044), mir30e (rs10489167), mir206 (rs16882131), mir30a (rs1491500379), mir26b (rs565919718) regulating the tinnitus-related BDNF gene in the peripheral blood taken, were analyzed using the SNPTYPE method using the Fluidigm platform. Data analysis was performed using Fluidigm SNP genotyping analysis version 4.1.3 (Fluidigm, South San Francisco, CA, USA).

When the tinnitus and control groups were compared in terms of genotype distribution of mir30e 112439044 C-T and mir206 rs16882131 C-T polymorphism, a statistically significant difference was found ( $p=0.03$  and  $p=0.01$ ). When the two groups were compared in terms of mir30e

112439044 C-T polymorphism allele frequency, a statistically significant difference was found ( $p=0.05$ ).

In conclusion, mir206 rs16882131 and mir30e 112439044 polymorphisms may affect the auditory pathway and show this effect by regulating BDNF gene expression.

**Keywords:** Chronic tinnitus, BDNF gene, BDNF gene regulating miRNAs

# 1. GİRİŞ

Tinnitus yaygın olarak kulakta çınlama olarak bilinen, kişinin kulağının veya kafasının herhangi bir yerinde harici bir ses kaynağının yokluğunda tıslama, çınlama, uğultu veya kükreme olarak algılanabilen bir sesin algılanmasıdır. Tinnitusun etyopatogenezi halen tam anlaşılamamış olup etyolojik nedenler oldukça değişkendir.

MikroRNA'lar (miRNA'lar), hedef mRNA'larının translasyonuna müdahale ederek gen ekspresyonunu transkripsiyon sonrası düzenleyen küçük kodlayıcı olmayan RNA'lardır. Tipik olarak miRNA'lar, baskı veya bozulmayı indüklemek için mRNA'ların 3' UTR'lerine bağlanır. Nörotrofinler, nöronal hayatta kalma, sinaps oluşumu ve plastisite mekanizmaları için gerekli beyindeki büyüme faktörleridir. Nörotrofinler sadece miRNA'lar tarafından düzenlenmez, aynı zamanda miRNA ekspresyonunu da düzenlerler. Biriken veriler, her yerde bulunan bir nörotrofin, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF)'nin ve miRNA'lar arasında düzenleyici bir negatif geri besleme döngüsü olduğunu gösterir. Yani, BDNF tedavisi nöronal miRNA ekspresyonunu uyarırken miRNA'lar genellikle BDNF ekspresyonunu inhibe etme işlevi görür. Bu negatif geri besleme döngüsü, normal hücrelerde bir denge durumunda korunur.

İç kulak duyu epitelyumu dahil gelişmekte olan işitsel yolda da anahtar rol oynayan BDNF'yi regüle eden miRNA'lar da işitsel yola etki edebilir ve insanlarda işitsel performans üzerinde etkili olabilecek gen polimorfizmleri olabilir. Literatürde tinnitus ile BDNF gen polimorfizmleri ile arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar mevcutken, BDNF genini düzenleyen miRNA polimorfizmleri ile ilişkisini ortaya koyan bir çalışma bulunmamaktadır. Bu açıdan bu çalışmada BDNF genini regüle eden miRNA polimorfizmlerinin tinnitus patofizyolojisindeki yerini incelemek amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tinnitusun Tanımı

Tinnitus, herhangi bir uyarı olmadan kulaklarda veya kafa içinde algılanan ses olarak tarif edilmektedir (Baguley ve diğerleri, 2013a). Kişi, belirgin bir akustik uyarı yokluğunda sesi algılamaktadır. Çoğu hasta, bant genişliğine bağlı olarak duyduğu sesi sabit bir ton veya tıslama olarak tanımlamaktadır (Shore ve diğerleri, 2016). Çınlama gibi algılanan ses, uğultu, ısıklık sesi, makine gürültüsü, hışırtı, rüzgâr sesi veya nabız sesleri gibi değişik tonlarda ve özelliklerde tarif edilmektedir (Eggermont, 2012: 1).

Tinnitus, Latince çınlamak anlamına gelen “tinnire” kelimesinden türetilmiştir (Kellerhals ve Zogg, 1999: 1). İşitme sisteminde, çoğunlukla kokleada üretilmekte ve kortekste gürültü rahatsızlığı olarak algılanmaktadır. Sürekli hale gelen tüm uyarılarda olduğu gibi, tekrarlayan sese çoğu durumda duyuşal algı ile alışılmaktadır. Nadir durumlarda, çınlama nesnelleştirilmektedir. Daha çok vasküler süreçler veya kas kasılmaları gibi vücut tarafından üretilen veya algılanan sese karşılık gelen bu tip çınlama, nabız tarzında veya tıklama ve şapırdatma olarak tanımlanmaktadır (Hesse, 2016). Frekans ve ses yüksekliği farklılık gösteren sesler (Jastreboff ve diğerleri, 2003: 456), yumuşak veya sert, alçak veya yüksek perdeli olabilmekte ve genellikle kulakta unilateral ya da bilateral algılanmaktadır. Hastaların yaklaşık %20'si çınlamanın neye benzediğini tarif edememektedir (Aazh ve diğerleri, 2019).

Bazı hastalar, çınlamaların dış sesler düşük olduğunda (yani gece boyunca) belirgin olduğunu bazıları ise dış seslerin veya gürültünün varlığında bile çınlamaların yüksek olduğunu bildirmektedir. Ciddi vakalarda tinnitus, insanların konsantre olma ve uyuma güçlüğü çekmesine yol açmaktadır. Çınlama sesinin dış sesleri bastıran boyutlara vardığı vakalara da rastlanmaktadır. Kalıcı tinnitus, bazı kişilerde kaygı ve depresyona neden olabilmektedir. Anksiyete, uykusuzluk ve depresyon, özellikle çınlamanın erken evrelerinde sık görülen komorbiditelerdir (Shore ve diğerleri, 2016).

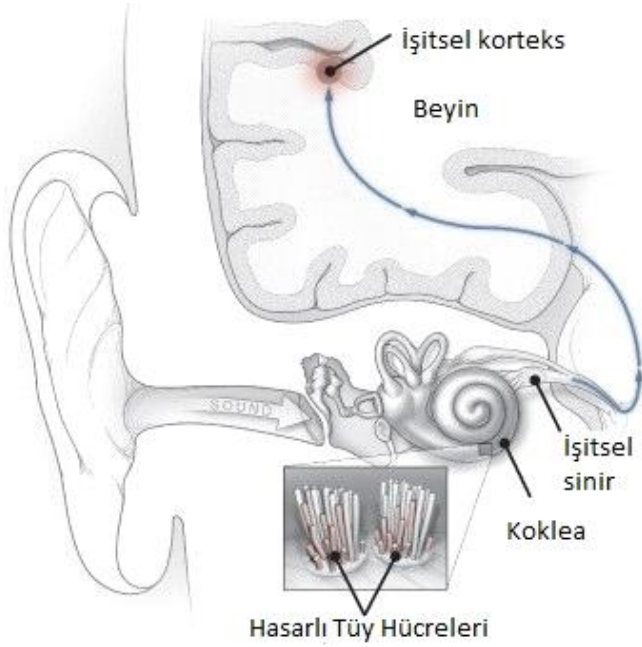
Tinnitus bireysel bazda yüksek bir sağlık maliyeti ile ilişkilendirilmektedir. ABD'de yapılan retrospektif bir çalışma tinnitusun sağlık bakım maliyetinin hasta başına yılda yaklaşık 660 ABD Doları olduğunu tahmin ederken, bir başka araştırma Hollanda'da hasta başına ortalama yıllık

sağlık bakım maliyetinin 1544 € olduğunu ortaya koymuştur (Stockdale ve diğerleri, 2017).

## **2.2.Tinnitus Patofizyolojisi**

Tinnitus patofizyolojisi, işitsel ve işitsel olmayan sistemleri içeren yapısıyla karmaşık ve çok faktörlüdür. İşitsel sistemdeki anatomik veya fonksiyonel bir değişiklik sonucu ortaya çıktığı varsayılmakla beraber çoğu zaman tıbbi olarak açıklanamayan bir durum olarak kalmaktadır (Burns-O'Connell ve diğerleri, 2019). Bununla beraber hiç bir işitsel patoloji olmadan da tinnitus ortaya çıkabilmektedir.

Ses dalgaları dış kulağa ulaştıktan sonra orta ve iç kulaktan geçerek beyne gönderilen anlamlı sinyallere dönüşür. Bir ses meydana geldiğinde, öncelikle kulak kepçesi olarak da adlandırılan dış kulağa girmektedir. Ardından, ses dalgaları kulak zarına çarparak onu harekete geçirmektedir. Kulak zarının arkasında orta kulak bulunur. Kulak zarı ses dalgalarına tepki olarak titreştiğinde, titreşimler oval pencereyi iter ve Corti organını içeren kokleada basınç dalgaları oluşturur. Şekil 1`de görüldüğü gibi, ses dalgaları kulak kanalından orta ve iç kulağa gitmektedir. Burada kokleanın bir kısmındaki tüy hücreleri ses dalgalarını elektrik sinyallerine dönüştürmeye yardımcı olmaktadır. Sonrasında sinyaller işitsel sinir yoluyla beynin işitsel korteksine gider. Yüksek gürültü veya ototoksik ilaçlar gibi nedenlerle tüy hücreleri hasar gördüğünde, beyindeki devreler bekledikleri sinyalleri alamamaktadır. Bu durum nöronlarda anormal aktiviteyi uyardığından ses yanılması veya çınlama ortaya çıkmaktadır (Burry, 2021; Harward Health, 2020).



**Şekil 1.** İşitsel yollar ve Tinnitus (Harward Health, 2020)

Tinnitus, muhtemelen yaşlanmadan veya gürültüye maruz kalmaktan kaynaklanan belirli bir frekans aralığında periferik bir lezyona (işitme kaybı) yetersiz veya uyumsuz yanıtta kaynaklanan, merkezi işitsel sistemdeki patolojik nöral aktivite ile ilişkilidir. Koklear tüy hücrelerinin kaybı bu frekans aralığında eşiklerin yükselmesine neden olurken, aynı zamanda birkaç işitsel yapının spontan aktivitesi artmaktadır. Artan spontan ateşleme hızı ve ani zamanlamaya bağlı plastisite, nöral düzenekler içinde ve arasında ateşlemenin artan senkronizasyonunu kolaylaştırmaktadır. Hem hiperaktivite hem de artan eşzamanlılık, tinnitusun nöral bağıntıları olarak öne sürülmüştür (Hoare ve diğerleri, 2016).

İç tüy hücreleri (IHC) ve birincil afferent nöronlar arasındaki sinaps glutamaterjiktir. AMPA ve ayrıca NMDA reseptörleri (NMDA-R'ler) eksprese ettirilir. AMPA reseptörleri, hızlı uyarıcı sinaptik aktarıma aracılık eder, NMDA-R'ler ise dinlenme potansiyelinde  $Mg^{2+}$  tarafından bloke edildiklerinden hızlı uyarıcı sinir iletiminde yer almazlar. Bunun yerine NMDA-R'ler, IHC'lerden aşırı nörotransmitter salınımı ile aktive edilir ve bu birincil işitsel nöron için eksitotoksik hale gelir. Bu eksitotoksik olaylar salisilata aşırı maruz kalma, gürültü travması veya ani sağırlıkla ilgili diğer olaylardan kaynaklanabilmektedir. Bu durum NMDA-R ve NMDA olmayan reseptörlerde aktivite dengesizliğine yol açabilir ve işitsel periferde tinnitus için bir

başlangıç noktası sağlayabilen işitsel sinirin aktivitesinin değişmesine yol açan önemli deşarj anormallikleri yaratabilmektedir. İşitme siniri aktivitesinde devam eden bir değişikliği telafi etmek için, dorsal koklear çekirdekdeki (DCN) subkortikal projeksiyon nöronlarının hiperaktif hale geldiği varsayılır. Bu, işitsel sinir liflerindeki değişikliklerin telafi edildiği en erken noktadır. Bununla birlikte, bu dengeleyici hiperaktivite, yalnızca kritik sayıda işitsel lif, koklear yaralanmadan sonra deşarj hızlarını yeterince artırmaya devam ettiğinde ortaya çıkabilir (Bing ve diğerleri, 2015).

Tinnitus yaşıyan çoğu insanda da bir dereceye kadar işitme kaybı vardır, ancak işitme kaybı olan herkeste tinnitus yoktur (Aazh ve diğerleri, 2019). Tinnitus hakkında bilinenlerin çoğu hayvanlarda işitme kaybı üzerine yapılan çalışmalardan elde edilmiştir (Baguley ve diğerleri, 2013b). Tinnitus başlı başına bir hastalık değil, daha çok altta yatan başka bir sağlık durumunun belirtisidir. Çoğu durumda, tinnitus, beyinde kulak ve işitsel sistemdeki hasara karşı bir sensörinöral reaksiyondur ve koklea veya koklear sinir seviyesindeki işitme kaybından ileri gelmektedir. Ancak tinnitus başka nedenlerden de kaynaklanabilmektedir. İnsan vücudu normalde dış sesleri dinlediğimiz için genellikle fark etmediğimiz sesler (somatik sesler) üretir. Normal işitmeyi engelleyen herhangi bir şey somatik seslere dikkatimizi çekebilir. Örneğin, kulak kirinin dış kulağı tıkaması tinnitusa neden olmaktadır (Harward Health, 2020).

Tinnitus patofizyolojisini anlaşılması adına, çok sayıda çalışma, merkezi işitsel sistemin hem içinde hem de dışında beyin bölgelerini içeren ağ düzeyinde rahatsızlıklara odaklanmaktadır (Leaver ve diğerleri, 2016). Bazı çalışmalar, tinnitusun, periferik işitsel sistemdeki değişikliklere yanıt olarak ortaya çıkan nöroplastik adaptasyonlar nedeniyle merkezi işitsel yapılarda başladığını göstermektedir (Nowaczewska ve diğerleri, 2021).

Tinnitusun altında yatan heterojenlik sorunu, sınırlı yöntemler ve insan ile hayvan yapısı arasındaki farklılık göz önüne alındığında, her şeyi kapsayan bir model önermek güçleşmektedir (Neff ve diğerleri, 2019). Bu gözlemlenen heterojenliğin mevcut yorumu, birkaç farklı tinnitus alt tipinin mevcut olabileceği ve bu farklı alt tiplerin farklı etiyojilere, farklı klinik profillere ve farklı tedavi yanıtlarına sahip olabileceğidir. Şimdiye kadar, potansiyel olarak var olan tinnitus alt tiplerinin sayısı ve bunları tanımlamaya yönelik tanı kriterleri bilinmemektedir. Birkaç alt tipin bir arada olduğu hastaları düşünüldüğünde durum daha da karmaşıklaşmaktadır (Cederroth ve diğerleri, 2019b). Örneğin tinnitus şikayeti olan, komorbiditesi olmayan, odyometrik olarak normal

işitme ve boyun problemleri olan bir kişi, komorbiditesi olmayan başka bir tinnituslu ve orta derecede işitme kaybı olan veya tinnitusu ve depresyonu olan bir kişiden farklı bir yaklaşım gerektirir. Benzer şekilde, bir araştırma ortamında amaç, altta yatan ortak patofizyolojiye sahip homojen popülasyonları tanımlamak olacaktır. Her iki durumda da, tinnitus patofizyolojisi ancak tinnitus mekanizmaları ve heterojenite hakkındaki sorular yanıtlandığında kesinleştirilebilir (Simoes ve diğerleri, 2021).

Tinnitus oluşumunun mekanizmaları ile ilgili çok sayıda hipotez bulunmaktadır. Günümüzde tinnitusun patofizyolojisi konusunda kabul gören hipotezlerden biri Jastreboff Tinnitus Modelidir. Bu model, tinnitusun gelişimine bütüncül olarak odaklanan bir yaklaşımdır. Nörofizyolojik model olarak da tanımlanan bu teoride tinnitus; kulak, işitme siniri ve merkezi işitme sistemini ilgilendiren hastalığın özgün olmayan bir yansımasıdır ve genellikle işitme kaybıyla beraber ele alınmaktadır. Bu modelde tinnitusun, işitme sistemi boyunca bir yerdeki patolojik lezyondan köken aldığı ya da işitme sisteminde sessizlik zamanında dahi bulunan normal sinir aktivitesinin anormal bir biçimde algılanmasıyla oluştuğu kabul görmektedir. Normal şartlarda bu tür sinyaller beyin sapında sinirsel bir filtreleme ağı ile baskılanmaktadır. Böylece sessiz bir ortamda çevreyi algılamamızı sağlamak üzere çalışır vaziyette olan sistemlerin çalışmasının ses olarak algılanması önlenmektedir. Ancak tinnitusu olanlarda filtreleme sistemi görevini tam olarak yerine getirmemekte ve olağan aktivitesinde çalışan sinirlerin faaliyeti beyin tarafından ses olarak algılanmaktadır (Kemaloğlu ve diğerleri, 2015).

Eggermont, işitsel periferdeki az sayıda lifin senkronize aktivitesinin bir ses hissine ve dolayısıyla tinnitusa yol açabileceğini öne sürmüştür (Baguley, 2002). Başka bir görüşe göre, tinnitusun azaltılmış duyuşal girdiyi, önleyici mekanizmaların azalması ve/veya kolaylaştırıcı mekanizmaların artmasıyla telafi etmeyi amaçlayan homeostatik mekanizmalardan kaynaklandığı öne sürülmüştür. Bu model, nöronal aktivitenin işlenmesindeki değişikliklerin ağırlıklı olarak azalmış duyuşal girdinin frekans aralığında meydana geldiğini ve bunun da nihayetinde devam eden artan nöronal aktivite ve/veya ilgili merkezi işitsel yollarda senkronizasyon ile sonuçlandığını ileri sürmektedir. Bu teoriye göre, tinnitus algısının frekansı, işitme kaybının sıklığına karşılık gelmelidir (Schecklmann ve diğerleri, 2012).

### 2.3.Tinnitusun Etiyolojisi

Tinnitusun patofizyolojisi ile ilgili çeşitli teoriler olmasına rağmen, oluşum mekanizması tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Vakaların büyük çoğunluğunda neden bilinmemektedir. Etiyoloji ve tedavi hakkında o kadar az şey bilinmektedir ki, hasta şikayetlerinde devam ettiği sürece, her türden müdahale yöntemi uygulamaya çalışılmaktadır (McFadden ve diğerleri, 1982). Tinnitus, bireyin öznel algısal deneyiminin içinde yer aldığından, nesnel fiziksel kayıtlarla ölçülememekte ve beyindeki veya başka bir yerde hastalık, yaralanma veya patolojiye dair izler takip edilmektedir (Cima ve diğerleri, 2020).

Vakalarda rastlanan en yaygın nedenler, işitme hasarı, gürültüye bağlı işitme kaybı veya presbiakuzi olarak bilinen yaşa bağlı işitme kaybıdır (Kang ve diğerleri, 2021: 1). Gürültüye maruz kalma hem işitme kaybı olan hem de olmayan tinnitus için bir risk faktörüdür ve etkisi yaştan bağımsızdır (Shargorodsky ve diğerleri, 2010). Diğer nedenler arasında kulak enfeksiyonları, kalp veya kan damarları hastalığı, kafa travması, felç gibi merkezi sinir sistemi sorunları, Ménière hastalığı, beyin tümörleri, akustik nöromlar (kulaktaki işitsel sinirlerdeki tümörler), migrenler, temporomandibular eklem rahatsızlıkları, belirli ilaçlara maruz kalma yer almaktadır (Chung ve Lee, 2016: 81; Anthou, 2011: 271; Behr, 2011: 369).

Tinnitus algısı genel olarak, işitsel sinir aktivitesinin anormal senkronizasyonu, işitme sinirindeki afferent liflerin birincil ve ikincil tiplerinin dengesizliği, ses dalgalarını sinir sinyallerine dönüştürmeye yardımcı olan iç ve dış tüy hücrelerinin hasar görmesi gibi anormallikler ile ilişkilendirilmektedir (Jastreboff ve Hazell, 2004). Birçok araştırmacı tinnitusun merkezi işitsel kökenine, limbik sistem de dahil olmak üzere diğer beyin bölgelerine işaret etmektedir (Leaver ve diğerleri, 2016). Mevcut kanıtlar, merkezi işitsel sistemdeki ve limbik sistem gibi işitsel olmayan merkezlerdeki uyum bozucu değişikliklerin, insanlarda ve hayvanlarda tinnitus algısı ve tinnitus benzeri davranışlarla ilişkili olduğunu göstermektedir. Örneğin, tinnitus hastalarında yapılan nörogörüntüleme çalışmaları, merkezi işitsel sistemde, koklear çekirdeklerde ve alt koliküllerde anormal sesle uyarılmış aktivitenin yanı sıra anormal beyin metabolizması, mikroyapısal bütünlük ve gri madde hacminde değişiklikler olduğunu ortaya koymaktadır (Ouyang ve diğerleri, 2017).

Tinnitus, beynin işitme bölümündeki veya yakınındaki bir anormallikten de kaynaklanabilir (Han ve diğerleri, 2020; Henrich ve diğerleri, 1995). Bunlar, kafa travmasından kaynaklanan hasar

veya akustik nöroma adı verilen iyi huylu bir tümör gibi yaygın olmayan bozuklukları içermektedir (Asghari, ve diğerleri, 2014). Arteriyal hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperinsulinemi gibi kardiyovasküler hastalık riski arttıran her türlü etken de tinnitus ile ilişkilendirilebilmektedir (Juan ve diğerleri, 2019). Son yıllarda yapılan araştırmalar, çoğu vakanın, hasarlı koklea tarafından yönlendirilen koklear sinirdeki artan aktiviteden kaynaklanmadığını, daha çok merkezi işitsel yollarda ve diğer beyin bölgelerinde meydana gelen değişikliklerin bir sonucu olarak geliştiğini göstermiştir (Shore ve diğerleri, 2016). Bazı vakalar, kulaktaki enfeksiyonlar veya tıkanıklıklardan kaynaklandığı için altta yatan neden tedavi edildiğinde tinnitus kaybolmaktadır. Bu yüzden, temel klinik değerlendirme sırasında tinnitusa eşlik eden başka odyovestibuler semptom olup olmadığı dikkate alınmaktadır.

Değişen somatosensoryel girdi işitsel yolları etkileyebileceğinden ve tinnitusa yol açabileceğinden veya yoğunluğunu değiştirebileceğinden, baş, boyun veya uzuvların hareketleri veya miyofasiyal tetik noktalarının palpasyonu tinnitusu modüle etmekte veya çoğaltmaktadır (Yew, 2014). Kulak kanalındaki tıkanıklıklar, kulak zarının çalışmasını etkileyerek iç kulakta basınç oluşmasına neden olabilir. Örneğin kulak zarına temas eden aşırı kulak kirinin, basınca neden olması ve kulak zarının titreşim şeklini değiştirmesi sonucu çınlama meydana gelebilir. Tıkanıklığın giderilmesi tinnitus semptomlarını hafifletecektir (Healthline, 2017). Bununla birlikte, bazı durumlarda tıkanıklık, kronik tinnitusa yol açan kalıcı hasara neden olmuş da olabilir.

Orta kulak enfeksiyonunda veya orta kulak kireçlenmesi olarak ta bilinen ve orta kulak kemiklerinden birinin etrafında kulak iletim sistemini sertleştiren yeni kemik oluşumlarının meydana gelmesine yol açan otoskleroz durumunda da tinnitus ortaya çıkabilmektedir (Deggouj ve diğerleri, 2009). Orta kulaktaki tinnitusun bir başka nedeni de orta kulak kemiklerine bağlı iki küçük kastan birinin kas spazmları olabilir (Keidar ve diğerleri, 2021). Bu durumda tinnitus aralıklı olabilir ve bazen muayene eden kişi hastanın seslerini de duyabilir.

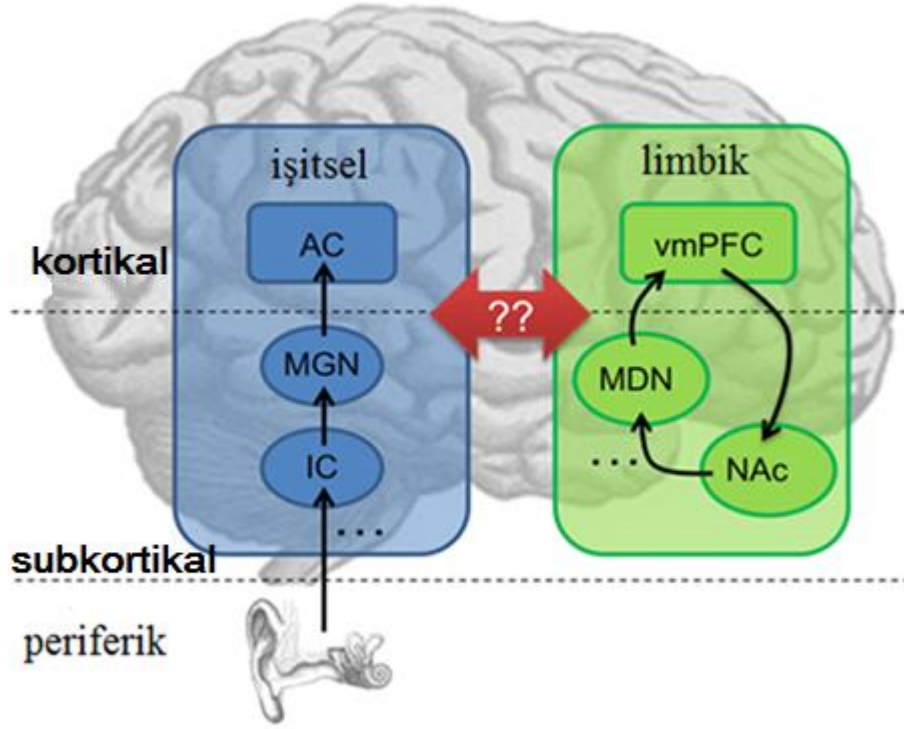
Başka bir çalışmada etiyolojik faktör olarak görülen ve tinnitus gelişimi için çeşitli risk faktörleri olarak, gürültü (%19,6), ototoksisite (%16,8), presbiakuzi (%16,3) ve artan yaş (%16,3) dikkate sunulmuştur (Makar, 2021). Başta aspirin olmak üzere, çeşitli antibiyotik türleri, antienflamatuarlar ve antidepresanlar, ayrıca kinin ilaçları gibi bazı reçeteli ve reçetesiz ilaçlarda tinnitus potansiyel bir yan etki olarak gösterilmektedir (Chaudhry, 2020: 189). Çoğu ilaç için tinnitus akut, kısa süreli bir yan etkidir; hasta ilacı almayı bırakırsa, tinnitus semptomları tipik

olarak azalmaktadır.

Tinnitusun heterojenliği, etiyojisinin anlaşılmasına yönelik hem temel hem de klinik araştırmaları engelleyen bir unsurdur. Vakaların çoğunda etiyojinin anlaşılamadığı ve hastaların, semptomları en az 3 ila 6 ay boyunca yaşadığı görölmektedir (Haider ve diğeri, 2018: 1). Heterojenlik, genel olarak, bir maddenin, organizmanın veya hastalığın tek tip olmayan bir görünümünün olduğu gerçeğini tanımlamaktadır. En az bir nitelikte tekdüzelik olmadığında, buna “heterojen” denmektedir. Tinnitus hastalarının, şikayetleriyle ilgili yaptıkları tanımlar en az dört boyutta farklılık göstermektedir: Birincisi, tinnitus hastaları algıya göre farklı klinik profiller sunmaktadır (tinnitus yanallığı, tinnitus perdesi, çınlama, vızıltı, tıslama veya cırcır böceği sesleri). Ek olarak, tinnitus ara sıra veya kalıcı, akut veya kronik, pulsatil veya sabit olması hastadan hastaya değişmektedir. İkincisi, tinnitusu algılamanın birden fazla yolu olsa da, işitme kaybı, temporomandibular eklem bozukluğu ve yaşlanma gibi birden fazla nedensel risk faktörünün görünmesidir. Ayrıca tinnitusun karmaşık klinik tablosuna eklenen çok sayıda ilişkili komorbidite vardır (örn. hiperakuzi, depresyon, uyku bozuklukları, baş ağrısı, konsantrasyon sorunları). Üçüncü bir boyut, devam edentinnitus algısına verilen psikolojik tepkinin hastalar arasında büyük ölçüde farklılık göstermesidir. Dördüncüsü, tinnitus hastalarının tedavi yanıtlarının büyük bir varyasyona sahip olmasıdır (Cederroth ve diğeri, 2019b).

Leaver ve diğeri (2016) geliştirdiği tinnitus modelinde, limbik sistemin belirli yapıları tarafından işitsel sistemin düzensizliği, subjektif tinnitusun kronikleşmesine neden olmaktadır. Şekil 2`de görüldüğü gibi, spesifik olarak, merkezi işitsel yolun (mavi ile gösterilen) periferik deafferentasyonu, lezyon kaynaklı plastisite yoluyla tinnitusa yol açan aktivite artışı ortaya çıkmaktadır. Tipik olarak, geçici tinnitus, limbik frontostriatal ağlar (yeşil) tarafından istenmeyen ve/veya alakasız bir uyarın olarak değerlendirilmektedir. Tinnitus şikayeti olan hastalarda bu düzenleyici mekanizma düzgün çalışmamaktadır. Ventromedial prefrontal kortekste sürekli olarak bir hacim kaybı bulunur (vmPFC) ve çekirdek akumbenlerinde (NAc) hiperaktivite gözlenir. Bununla birlikte, kırmızı oklarla gösterildiği gibi, tinnitus bağlamında işitsel ve limbik ağların tam olarak nasıl ve nasıl etkileştiği henüz belirlenmemiştir. İlk tinnitus sinyali, işitsel talamustan (MGN, medial genikulat çekirdek) ve/veya işitsel korteksten (AC) ventral striatumun bir parçası olan amigdala ve NAc'ye veya AC ve vmPFC arasındaki projeksiyonlar yoluyla limbik ağlara girebilir. Benzer şekilde, limbik yapılar vmPFC ve MGN talamik retiküler çekirdek yoluyla, işitsel aktiviteyi baskılayabilir.





Şekil 2. Tinnitusta işitsel-limbik etkileşimlerin şematik bir modeli (Leaver ve diğerleri, 2016)

#### 2.4.Tinnitusun Sınıflandırılması

Tinnitus alt tiplerinin tanımı hala bir tartışma konusudur. Semptoma çok sayıda katkıda bulunan faktör olması ve tinnitusun çok sayıda etiyoloji ve psikoakustik profilleri nedeniyle sınıflandırmaya yönelik bir fikir birliğine varılamamıştır.

Yayınlanmış klinik tedavi çalışmalarının çoğu, yalnızca nispeten küçük hasta örneklerini kaydetmiştir. Bu durum belirli yaklaşımlar için tedavi yanıtının öngörücülerini tanımlamayı zorlaştırmaktadır. Ayrıca, farklı tinnitus değerlendirme yöntemleri ve farklı sonuç parametreleri nedeniyle çalışmalar arası karşılaştırılabilirlik sınırlı kalmaktadır. Standart metodolojiye göre klinik deneyler yapılmaması ve verilerin bir veri tabanında toplanmaması, tinnitus türlerinin klinik alt sınıflandırmasını güçleştirmektedir (Landgrebe ve diğerleri, 2020).

Tinnitus sınıflandırması genel olarak başkaları tarafından algılanıp algılanmamasına dayanarak yapılmaktadır. Objektif tinnitus, seslerin hastanın yanı sıra diğer kişiler tarafından da

duyulabilmesi durumudur. Muayene eden kişi stetoskop kullanarak veya kulak tüpü ile dinleyebilir ve hastanın duyduğu sesleri duyabilir. Bu sesler genellikle vücudun dolaşım (kan akışı) ve somatik (kas-iskelet hareketi) sistemlerindeki i  işlevler tarafından üretilmekte ve tipik olarak kişinin kulağına yakın kasların hareketiyle oluşan veya kulaktaki kan akışıyla ilgili seslerin bir sonucu olan, kişinin kendi kas kasılmalarının veya nabzının seslerini duyması ile karakterize edilmektedir.

Objektif tinnitus çok nadirdir ve toplam tinnitus vakalarının %1'inden azını temsil etmektedir. Etiyolojisi subjektif tinitusa göre daha kolay tespit edilmektedir. Varlığı, hipertansiyon, vasküler anevrizmalar, orta kulak iltihabı, beyin tümörleri ve glomusjugulare tümörleri gibi ciddi bir altta yatan hastalığa işaret etmektedir. Bu durumların teşhis ve uygun tedavisi tinitusunu durdurmaktadır (Adoga ve Obindo, 2013).

Subjektif tinnitus, kişinin duyduğu seslerin doktorlar ve işitme teknisyenleri tarafından şu anda mevcut olan yöntemlerle algılanamadığı durumdur. Subjektif tinnitus genellikle işitme kaybına karşı işitsel ve nörolojik reaksiyonlara kadar izlenebilir, ancak bir dizi başka katalizörden de kaynaklanabilir. Rapor edilen tüm tinnitus vakalarının %99'undan fazlası subjektif çeşitliliğe sahiptir (American Tinnitus Association, 2022). Subjektif tinnitus, periferik ve merkezi tinnitus olarak alt bölümlere sınıflandırılmaktadır. Periferik tinnitus, iletken ve sensorinöral tinnitus olarak, merkezi tinnitus ise birincil ve ikincil merkezi tinnitus olarak ikiye ayrılmaktadır. Birincil merkezi tinnitus beyinden kaynaklanırken, periferik olarak tetiklenen ancak beyinde ortaya çıkan tinnitus algısı ikincil merkezi tinnitus olarak tanımlanır (Vahdatinia ve diğerleri, 2017).

Birçok formu olan ve farklı şiddetlerde ortaya çıkan subjektif tinitusun fiziksel belirtileri ve objektif bulgulara dayanan klinik tanı testleri yoktur. Teşhis, genellikle kişinin tanımına dayanmaktadır (M ller, 2011: 10). Sinir sistemindeki anormal nöral aktivitenin neden olduğu ve koklea içindeki herhangi bir titreşim aktivitesi ile bağlantılı olmayan i  sesler yalnızca kişi tarafından duyulabilmektedir (M ller, 2011: 9). Subjektif tinitusun işitsel korteksteki anormal nöronal aktiviteden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu aktivite, işitsel yoldan (koklea, işitsel sinir, beyin sapı çekirdekleri, işitsel korteks) gelen girdiler bozulduğunda veya değiştirildiğinde ortaya çıkmaktadır. Bu bozulma, içsel kortikal aktivitenin baskılanmasına ve yeni nöral bağlantıların yaratılmasına neden olmaktadır (Kaylie, 2021). Bazıları, olgunun amputasyondan sonra hayalet uzuv ağrısının gelişimine benzer olduğuna dikkat çekmektedir (M ller, 2011: 9; Kaylie, 2021).

Tablo.1'de tinnitus oluşumuna yol açan ve tinitusla ilişkili olan bazı durumlara yer

verilmiştir (Adoga ve Obindo, 2013). Tinnitus süresi de yaygın bir semptom sınıflandırmasıdır. Akut veya geçici tinnitus nispeten kısa süreler boyunca sürer (birkaç saniyeden birkaç güne kadar) ve genellikle yüksek seslere maruz kaldıktan hemen sonra ortaya çıkar. Kronik tinnitus aylar hatta yıllar sürebilir (WHO, 2015: 4). Başka bir nedensel sınıflandırma yöntemi, işitsel yoldaki bozulma yeri ile ilişkili olarak hastalığın kökenine dayanır ve tinnitüsü periferik ve merkezi tiplere ayırır (Henry ve diğerleri, 2016: 4).

**Tablo 1.** Tinnitusun Nedenleri (Adoga ve Obindo, 2013)

<b>Tinnitus Türü</b>	<b>Nedenleri</b>
Otolojik	Gürültüye bağlı işitme kaybı, presbiakuzi, otoskleroz, otit, etkilenmiş kulak kiri ani sağırlığı, Meniere hastalığı ve diğer işitme kaybı nedenleri
Nörolojik	Kafa travması, kamçı yaralanması, multipl skleroz, vestibüler schwannoma (akustik nörinomlar) veya diğer serebellopontin köşe tümörleri
Bulaşıcı	Otitis media ve Lyme hastalığı, menenjit, sifiliz ve işitmeyi etkileyen diğer enfeksiyöz veya inflamatuvar süreçler
İlaç ilişkili	Salisilatlar, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, aminoglikozid antibiyotikler gibi birçok ilacın ortak yan etkisi. Döngü diüretikleri ve kanser kemoterapötikleri (örneğin, sisplatin ve vinkristin)
Diğerleri	Temporomandibular eklem disfonksiyonu ve diğer diş bozuklukları
Pulsatil	Karotis darlığı, arteriyovenöz malformasyonlar, diğer vasküler anomaliler, vasküler tümörler (örneğin, glomusjugulare), kalp kapak hastalığı (genellikle aort darlığı), yüksek kalp debisi durumları (anemi ve ilaca bağlı yüksek çıktı) ve türbülanslı kan akışına neden olan diğer durumlar
Anatomik bir	Palatal miyoklonus, spazm (stapedius veya tensör timpani kası,

değişikliğe bağlı	patulous östaki borusu
Spontan	Spontan otoakustik emisyonlar

Pulsatil tinnitus, kulağın algıladığı fiziksel bir ses kaynağına sahiptir. Atardamarlarda dolaşan kanın güçlendirilmiş sesidir. Pulsatil tinnitusun ana semptomu, kulaklarda kalp atışı veya nabızla eşleşen bir ses duyulmasıdır. Kişi, sesi kulaklarında duyarken nabzını bile ölçebilmektedir (Healthline, 2017). En yaygın olanı, nabızları beyin omurilik sıvısı yoluyla aktaran yüksek kafa içi basıncının neden olduğu idiyopatik kafa içi hipertansiyonudur. Titreşimler kokleadaki sıvıya aktarıldığında çınlama duyulmaktadır. Arteriyel üfürümler ve venöz uğultular sonucu nabızla senkronize olarak ortaya çıkan tinnitus, kokleaya yakın damarlardaki türbülanslı kan akışının neden olduğu "vınlama" sesiyle ilişkilidir (Wu, 2018).

## 2.5.Tinnitusun Epidemiyolojisi

Yaygınlık çalışmaları genellikle belirli coğrafi bölgelerle veya belirli demografik özelliklerle sınırlandırılmış örnek popülasyonları içermektedir. Spesifik nüfus ve coğrafi özellikler göz önüne alındığında, bu tür çalışmalardan elde edilen sonuçların genelleştirilmesi yaygınlık tahminlerinde hatalara yol açabilmektedir. Bir çalışma örneklemini hedef kitleyi resmi olarak temsil etmediğinde (veya alternatif olarak, onunla aynı olmadığında), bir çalışma örneklemindeki gerçek nedensel etkinin popülasyondaki gerçek etkiyle aynı olması varsayılmaz (Westreich ve diğerleri, 2019).

Tinnitusun global bir sağlık problemi olup dünya nüfusunun %10-25'ini etkilediği ve prevalansın artma eğiliminde olduğu bilinmektedir. İnsanların %6 ila %17'sinde en az 5 dakika süreyle devam eden tinnitus deneyimi görülmektedir. Nüfusun yaklaşık %3 ila %7'si tinnitus şikayeti nedeniyle hastaneye başvurmuş, % 0,5 ila 2,5'i semptomun yaşamlarında önemli etkileri olduğunu bildirmiştir (Jastreboff ve diğerleri, 2003: 456). Cinsiyet değişkeni açısından tinnitus görülme sıklığı kadınlarda ve erkeklerde farklıdır. Genetik yatkınlığı işaret eden çalışmalara da rastlanmaktadır (Vona ve diğerleri, 2016).

Yaşa göre görülme sıklığı farklı olmakla beraber, tinnitus her yaşta görülebilmektedir.

Prevalansı yaş ve işitme bozukluğu ile artmaktadır. Erişkin popülasyonun prevalansı %10-15 civarındadır (Pupiü-Bakrac ve Pupiü-Bakrac, 2020: 14). Semptomun otolarenolojide görülme sıklığı, yaşla birlikte artmakla birlikte yüksek sese maruz kalmış ve daha önce geçirmiş kişilerde tinnitus vakaları daha sık görülmektedir. Yapılan çalışmalarda tinnitusun 50 yaş üstü bireylerde prevalansı %7,6 ile %20,1 arasında bulunmuştur (Møller, 2011: 9). 50 yaş altı hastalarda tinnitusun genel prevalansı %13,5 ve 67 yaş üstü hastalarda ise %34,4'tür (Makar, 2021). Epidemiyolojik çalışmalar Amerika Birleşik Devletleri nüfusunun tinnitus prevalansının %8 ila 25,3'ü arasında olduğunu ortaya koymuştur. Benzer şekilde, diğer ülkelerde yürütülen araştırmalar da %4,6 ila %30 arasında değişen benzer sonuçlara ulaşmıştır (Bhatt ve diğerleri, 2016: 960). Avustralya'da 49 yaş ve üzeri kişilerin %30'u en az beş dakika süren çınlamadan yakınmıştır (Yew, 2014). Tinnitusun Türkiye'deki epidemiyolojisine yönelik literatürde herhangi bir bilgiye rastlanmamaktadır.

## **2.6.Tinnitus Şiddetinin Değerlendirilmesi**

Tinnitusun şiddetini değerlendirmek için onaylanmış çok sayıda anket vardır. Psikolojik derecelendirme ölçekleri, klinik olarak anlamlı ve önemsiz tinnitus arasında ayırım yapılmasına yardımcı olmaktadır. Hasta sürekli veya sabite yakın bir tinnitus algısı bildirirse, durum kronik tinnitus olarak tanımlanmaktadır. Kronik tinnitusu patolojik olarak kabul edilmeyen geçici kulak seslerinden ayırt etmek önemlidir. Görsel analog ölçekler (VAS'lar), öznel tutum ve özelliklerin iyi bilinen psikometrik ölçümleridir. En yaygın olarak, bir VAS ölçeği ile hastalar, iki uç nokta arasındaki sürekli bir çizgi boyunca bir konum belirterek bir ifadeye katılma düzeylerini belirtirler. VAS, tinnitusun ses yüksekliğini, perdesini ve rahatsızlığını değerlendirmek için kullanılabilir. Tinnitus anketleri bir dizi soru içerir ve hastalar verilen seçeneklerden (genellikle dereceli bir ölçek) her soruya bir yanıt seçer. Örneğin, Tinnitus Handikap Envanteri ve Tinnitus Reaction Questionnaire gibi anketler, tinnitus şiddetini derecelendirmek için yararlıdır. Bununla birlikte, bu ve diğer tinnitus anketlerinin çoğu, tinnitus müdahalelerinin etkinliğini ölçmek için tasarlanmadıkları veya doğrulanmadıkları için sınırlıdır. Bu etkililik, etki büyüklüklerini, içerik geçerliliğini ve değişikliğin tespit edilmesini sağlayan yanıt ölçeklendirmesini vurgulayan “yanıt verebilirlik” olarak adlandırılır. Tinnitus Fonksiyonel İndeksi, hem tinnitusun şiddetini ve olumsuz etkisini ölçmek için tinnitusta tedaviye bağlı değişiklikleri ölçmek için geçerliliği

belgelenmiş yeni bir öz bildirim anketidir (AHRO, 2012).

## 2.7.Tinnitusun Değerlendirilmesi

Tinnitus teşhisi, karakteristik semptomların tanımlanmasına, ayrıntılı bir hasta öyküsüne, kapsamlı bir klinik değerlendirmeye ve eksiksiz bir odyolojik teste dayanır. Bu adımlar ritmik tinnitusun ritmik olmayan tinnitustan ayırt etmeye yardımcı olacaktır. Tinnitusun başlı başına bir tanı değil, altta yatan başka bir durumun semptomu olduğu ne kadar vurgulansa azdır. Tinnitusun altında yatan nedenlerin çok sayıda olması nedeniyle, belirli nedeni saptamak için çeşitli özel testler gerekli olabilir. Bir hastalığın ancak, etiyojisi ve patofizyolojisi bilindiğinde, bozukluk tedavi edilebilir. Tinnitusun altında yatan nedeni belirlemeye çalışmak, tinnitusu olan bir kişiyi değerlendirmenin ilk adımıdır.

Teşhis aşaması, tinnitusun doğal seyri hakkında bilgi toplanması ve fiziki muayene ile başlamaktadır. Fiziksel muayene kulak ve sinir sistemine odaklanmaktadır. Kulak kanalı, akıntı, yabancı cisim ve kulak kiri açısından ele alınmaktadır. Kulak zarı, akut enfeksiyon (kızarıklık, şişkinlik), kronik enfeksiyon (perforasyon, kolesteatom) ve tümör (kırmızı veya mavimsi kitle) belirtileri açısından incelenmektedir (Kaylie, 2021).

İlk değerlendirme, hastanın tam bir geçmiş değerlendirmesini içerir. Uzman hekim öncelikle aşağıdaki gibi sorular soracaktır:

- Ne tür bir gürültü duyuldu?
- Bir veya iki kulakta mı?
- Gürültü ritmik mi yoksa zonklama mı?
- Başka belirtiler var mı?

Tinnitusun altında yatan nedenleri saptamak için yapılan testler şunlardır (Mandal, 2019):

- Odyoloji veya odyometri: İşitme kaybını değerlendirmek için yapılır.
- Beynin CT taraması görüntüleri: Beyindeki hastalık sürecini değerlendirmeye olanak tanır.
- Beynin MRI taraması: Tinnitusa neden olabilecek hastalık sürecini, tümörü veya

anevrizmayı ayrıntılı olarak gösterir.

- Anjiyografi: anevrizmaları veya kan damarı anormalliklerini arayan bir kan damarı çalışmasıdır.
- X ışını incelemesi: Tinnitusun, çene eklemi veya Temporomandibular eklemdaki anormallikten kaynaklanıp kaynaklanmadığını ortaya koyar.
- Denge testleri: Kokleanın iç kulaktaki performansını ve fonksiyonlarını kontrol etmek için yapılır. Koklea dengenin korunmasından sorumludur.
- Spinal musluk veya lomber ponksiyon: Beyin omurilik sıvısını veya BOS'u değerlendirmek için bir yapılabilir.
- Spinal BOS: Tinnitusun bir beyin tümörü veya başka bir beyin patolojisinden kaynaklanıp kaynaklanmadığını ortaya koyar.
- İşitsel Beyin Sapı Tepkisi veya ABR testi. Bu, beyni kulağa bağlayan sinir yollarına bakan bilgisayarlı bir testtir.

Tinnitus ile başvuran tüm hastalar için ilkin resmi bir odyoloji değerlendirmesi önerilir. Bunun nedeni, tinnitüslü hastaların büyük bir kısmında bir dereceye kadar işitme kaybı olmasıdır. Resmi bir odyolojik değerlendirme, saf ses odyogramı (PTA) ve timpanogram sağlayacaktır. Bir PTA, hastanın iletim tipi işitme kaybı veya Sensorineural Hearing Loss (SNHL) olup olmadığı hakkında bilgi sağlamaktadır. İletim tipi işitme kaybı neredeyse her zaman tinnitus için ikincil bir nedene işaret eder. SNHL, birincil veya ikincil bir nedeni gösterebilir. Timpanogram, orta kulak durumu ve östaki borusu işlevi hakkında bilgi sağlar (Esmaili ve Renton, 2018).

Tinnitusun bireysel ses özelliklerini belirleyebilecek nesnel bir ölçüm mevcut değildir. Bu nedenle ses özelliklerinin değerlendirilmesi, hastanın algıladığı çınlamayı harici bir sesle eşleştiren öznel tanımına dayandırılmaktadır. Sesin kesin olarak eşleştirilmesi, tinnitus algısının altında yatan genel ve nöronal mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına yönelik araştırmalar için önemli bir ölçü olduğu gibi, ses algısını bastırmak veya azaltmak için geliştirilmiş olan kişiselleştirilmiş ses tedavilerinin etkili olmasında da rol oynamaktadır (Neff ve diğerleri, 2019b).

Klinik yönetim çoğunlukla danışmanlığa veya bilişsel terapiye, işitme cihazı amplifikasyonu ile ilişkili işitme güçlüklerinin yönetilmesine veya işitme cihazları veya ses

üreteçleri gibi ses cihazları kullanılarak tinnitus algısının maskelenmesine dayanmaktadır (Stockdale ve diğerleri, 2017).

Tinnitusu incelemek için kullanılabilir umut verici bir araç, manganez ile güçlendirilmiş manyetik rezonans görüntülemesidir (MEMRI). MEMRI, voltaj kapılı kalsiyum kanalları yoluyla aktif nöronlarda biriken aktiviteye bağlı paramanyetik kontrast maddesi olarak manganez kullanır. MEMRI'nin temel avantajları, hücrelerden yavaş manganez akışını ölçmesi, hayvanların bilinçli olarak değerlendirilmesini sağlaması ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI)'den daha yüksek uzaysal çözünürlüğe sahip olmasıdır. Daha da önemlisi, manganez birikimi MRI taramasından önce gerçekleştiğinden, toplanan veriler MRI tarayıcısı tarafından üretilen yüksek gürültüyle baskılanmaz (Ouyang ve diğerleri, 2017).

Tinnitusun değerlendirilmesinde, nadir görülen objektif tinnitus vakalarını daha yaygın olan subjektif tinnitus vakalarından ayırt etmek önemlidir. Pulsatil veya aralıklı olan tinnitus, bir darbe ile ilişkili olduğu gibi hemen hemen her zaman nesnedir (her ne kadar muayene eden tarafından her zaman tespit edilemese de). Pulsatil tinnitus neredeyse her zaman iyi huyludur. Sürekli tinnitus genellikle subjektiftir (Kaylie, 2021). Pulsatil, objektif tinnitus olan ve muayene veya odyolojide kulak anormalliği olmayan hastalar, vasküler sistemin (karotis, vertebral ve intrakraniyal damarlar) daha fazla araştırılmasını gerektirir. Olağan test dizisi BT anjiyografi (CTA) ile başlamaktır. Bununla birlikte, CTA dural AVM (Arteriovenous Malformation)'ler için çok hassas olmadığı için, birçok klinisyen daha sonra bir MR anjiyogramı veya geleneksel arteriyogram yapmayı düşünür. Dural AVM'ler nadir olduğundan, arteriyografinin önemli riskleri, bu vasküler anomalinin teşhis ve tedavisinin (embolizasyon ile) potansiyel yararına karşı tartılmalıdır (Kaylie, 2021).

Kranial sinirler, özellikle vestibüler fonksiyon, periferik güç, duyu ve reflekslerle birlikte test edilir. Karotis arterler ve juguler damarlar boyunca ve kulağa bitişik ve üzerinde vasküler gürültüyü dinlemek için bir stetoskop kullanılmaktadır.

Belirsiz patogenezi nedeniyle, mevcut tinnitus tedavileri çeşitlenmiştir ve şimdiye etkili bir ilaç bulunamamıştır (Nowaczewska ve diğerleri, 2021). Hastaların çoğu, çınlamanın, sessiz ortamlarda daha belirgin bir algı olduğunu bildirmektedir. Bu nedenle, sessiz bir ortamda dinlenme durumu ölçümleri, çınlama ile ilişkili anormal beyin aktivitesini araştırmak için yararlı bir araç olarak görülmektedir (Schlee ve diğerleri, 2014).



Tinnitus hastalarında elektroensefalografi (EEG), fMRI ve pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi nörogörüntüleme çalışmaları, semptomun patofizyolojisinden sorumlu olduğuna inanılan merkezi sinir sistemindeki yapıların tanımlanmasına yardımcı olmaktadır (Adoga ve Obindo, 2013).

## **2.8.Tinnitusda Tedavi Yöntemleri**

Tinnitusu ortaya çıkaran nedenlerin ve semptomun hangi özelliğinin daha yoğun olduğu kişiden kişiye farklılık göstermektedir. Dolayısıyla tüm tinnitus hastaları için tek tip etkili bir tedavi olası değildir. Her bir hasta için, tinnitus profili, komorbiditeleri, psikolojik sıkıntıları ve hastanın önceki tedavi deneyimleri dikkate alınarak kişiye özel bir tedavi planı geliştirilmesi gerekmektedir (Cederroth ve diğerleri, 2019b).

Tinnitus birçok farklı etiyolojik durumun sonucu olduğu için tinnitus biçimlerinin patofizyolojilerinde ve ayrıca spesifik tedavilere yanıtlarında farklılık görüldüğü gözden kaçırılmamalıdır. Ayrıca, küçük bir alt gruptaki pozitif sonuçlar numunenin geri kalanındaki negatif sonuçlarla seyreltilirse, homojen olmayan hasta popülasyonlarıyla yapılan klinik deneyler yanlış negatif sonuçlar ortaya çıkarabilmektedir. Bu nedenle, tinnitus tedavisinde "herkese uyar" yaklaşımı uygulanabilir değildir (Landgrebe ve diğerleri, 2010).

### **2.8.1.Deneysel Terapiler**

Deneysel terapiler, tekrarlayan transkraniyal manyetik stimülasyon, transkraniyal doğru akım stimülasyonu ve derin beyin stimülasyonu şeklinde üç gruba ayrılmaktadır.

#### **2.8.1.1.Tekrarlayan Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (rTMS)**

Güçlü elektromanyetik stimülasyonun nöral aktiviteyi azalttığı bilinmektedir. Tinnitusun beynin nöral korteksindeki hiperaktivitenin bir işlevi olduğuna inanıldığından, birçok araştırmacı

bu tür bir uyarının tinnitus algısını ve şiddetini azaltabileceğine inanmaktadır. Tekrarlayan Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (rTMS`da, altta yatan beyin dokusuna elektromanyetik darbeler iletmek için hastanın başına dikkatlice yerleştirilmiş güçlü, invaziv olmayan bir manyetik bobin kullanılmaktadır. rTMS ile ilgili ön araştırma verileri, özellikle rTMS hastaları bir plasebo test grubundaki hastalarla karşılaştırıldığında, karışık sonuçlar vermiştir. rTMS'nin klinik etkinliğini iyileştirmek için araştırmacıların ideal bobin yerleşimi, stimülasyon frekansı, stimülasyon yoğunluğu ve hasta tedavilerinin sıklığı gibi tedavi protokollerini daha da optimize edilmesi gerekmektedir (American Tinnitus Association, 2022).

### **2.8.1.2. Transkraniyal Doğru Akım Stimülasyonu (tDCS)**

Transkraniyal Doğru Akım Stimülasyonu (tDCS), araştırmacıların tinnitusun altında yatan nöral hiperaktiviteyi en aza indireceğini umdukları, invazif olmayan elektromanyetik tedavinin başka bir şeklidir. Hastalar kafa derisine elektromanyetik darbeleri kafatasından alttaki beyin dokusuna ileten bir dizi elektrot takarlar. Elektrik stimülasyonunun miktarı, her elektrotun altındaki sinirsel uyarılabilirliğe bağlı olarak değişir. tDCS üzerine yapılan araştırmalar umut vericidir. Bazı çalışmalar, hastaların %40'ına kadarının tedaviden bir miktar fayda gördüğünü göstermektedir. Bununla birlikte, bu prosedürün tam yararı tam olarak doğrulanmadan önce daha büyük randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (American Tinnitus Association, 2022).

### **2.8.1.3. Derin Beyin Stimülasyonu (DBS)**

Derin Beyin Stimülasyonu (DBS), beynin elektromanyetik enerji ile uyarılması kavramına dayanmaktadır. Bununla birlikte, rTMS ve tDCS'den farklı olarak, DBS, elektrotların doğrudan beyne cerrahi implantasyonunu içeren invaziv bir prosedürdür. Yüksek frekanslı derin beyin stimülasyonunda geri dönüşümlü lezyon benzeri bir etki taklit edilir. Aynı zamanda tinnitus olan ve DBS ile tedavi edilen Parkinson hastalarındaki bulgulardan, stimülasyonun tinnitus algısını değiştirebileceği hatta tamamen azaltabileceği bilinmektedir. Karmaşık tinnitus yolları içindeki belirli yapıların modülasyonunun patolojik nöronal aktiviteyi bozabilmesi ve böylece tinnitus

algısını veya bu fantom duyusunun neden olduğu sıkıntıyı değiştirmesi beklenebilir. Araştırmacılar, hayvan çalışmalarında merkezi işitsel yoldaki DBS'nin gerçekten de tinnitus benzeri davranışı önemli ölçüde azaltabildiğini buldular. Bir anket çalışmasında, araştırmacılar, hastaların yaklaşık beşte birinin invaziv tedavileri kabul etmeye makul ölçüde istekli olacağını ve beşte birinin DBS gibi invaziv tedavi görmeye tamamen istekli olacağı saptanmıştır. Klinik ncesi çalışmalara ve insan vaka çalışmalarına dayanarak, araştırmacılar merkezi işitsel yolun DBS'sinin tinnitus algısını ve bu fantom duyusunun neden olduğu sıkıntıyı engelleyeceğini ummaktadır (Devos ve Smit, 2019).

### **2.8.2.Beyin İmplantları**

Beyin implantları olarak da adlandırılan nöral implantlar, kafatasının altına, beyin yüzeyine yerleştirilmek üzere tasarlanmış tıbbi cihazlardır. Genellikle bir aspirin kadar kk olan implantlar, beyin aktivitesini “dinlemek” ve bazı durumlarda beyindeki aktiviteyi uyararak için ince metal elektrotlar kullanmaktadır (Omicsonline, 2022).

### **2.8.3.Koklea İmplantları**

Koklear implantlar, işitme cihazına benzer bir dijital sinyal işlemcisi ve koklear içine yerleştirilen çoklu elektrot dizisini içeren cerrahi akustik-elektrik dönüştürücülerdir. İşitme cihazı amplifikasyonunun işitmeyi iyileştirmek için yetersiz olacağı durumlarda, dizi tonotopik elektrot dizisi aracılığıyla işitsel sinirin doğrudan uyarılmasını sağlamaktadırlar. Koklear implantlar, ses kalıplarına dayalı olarak elektrik stimülasyonu sunmakla birlikte işitsel yolları harekete geçirdikleri için bir ses terapisi cihazı olarak kabul edilmektedirler (Searchfield ve diğerleri, 2021).

### **2.8.4.Vagus Sinir Stimülasyonu (VNS)**

Vagus Sinir Stimülasyonu (VNS) tarafından yapılan nöromodülasyon, tinnitus için yeni bir tedavi seçeneği olarak ortaya çıkmıştır. Altta yatan mekanizma, soliter traktın çekirdeğini aktive

etmeyi içermektedir. Böylece lokus coeruleus ve nükleus bazalis aktive olacak ve korteksteki nöronları modüle edilerek plastisite regülasyonu üzerinde etkileri olan nöromodülatörler serbest kalacaktır. Tinnitus, işitsel nöronların artan senkron ateşlemesine yol açabilecek uyarma ve inhibisyon arasındaki bir dengesizlikle ilişkili olduğundan, VNS tarafından yapılan nöromodülasyonun bu süreç üzerinde olumlu bir etkisi olabileceği umulmaktadır. Geleneksel olarak VNS, vagus sinirinin servikal dalı boyunca yer alan bir elektrota bağlı bir cihazın implantasyonu ile gerçekleştirilir. VNS, tinnitus semptomlarını hafifletmek, frekans seçiciliğini artırmak ve kortikal senkronizasyonu azaltmak için ses uyaranları gibi diğer müdahalelerle kombinasyon halinde de uygulanmaktadır (Stegeman ve diğerleri, 2021).

### **2.8.5.Elektroterapi Yöntemleri**

Çok sayıda araştırmada, iç kulağın elektrikle uyarılmasının tinnitusu azaltabileceği ve bazı durumlarda ortadan kaldıracabileceği üzerinde durulmaktadır. Tinnitusun işitsel yoldaki bazı noktalarda beyin tarafından yanlış bir şekilde gerçek bir ses olarak yorumlanan anormal nöral aktiviteden kaynaklandığı düşünülür. Bu nedenle, bu anormal aktiviteye bir düzeyde müdahale eden nörostimülasyon terapileri, tedaviye yönelik etkili bir yaklaşım olarak gösterilmektedir. Patolojik nöronal aktivite, beynin işitsel ve diğer alanlarıyla ilişkili olabileceğinden ötürü, tedavi olarak elektromanyetik, elektriksel veya akustik uyaranları veya eşleştirilmiş elektrik ve akustik uyaranları kullanan müdahaleler önerilmiştir. Nörostimülasyon terapileri, anormal salınımlı kortikal aktivite seviyelerini kesmek ve tipik aktivite seviyelerini eski haline getirmek için gerekli olan nöroplastik değişiklikleri yönlendirerek tinnitus algısında kalıcı bir azalma sağlamak için nöral aktiviteyi modüle etmektedir. Aktivitedeki bu değişiklik, tinnitus algısını (azalma veya yok olma) değiştirmekte veya kesintiye uğratarak daha az rahatsız edici hale getirmektedir (Hoare ve diğerleri, 2016).

Son yıllarda, TMS, tDCS, transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu ve neurofeedback gibi invaziv olmayan nöromodülasyonların yanı sıra invaziv nöromodülasyon teknikleri kullanılmaktadır. Bunlar, işitsel ve dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC) üzerine implante edilebilir kortikal elektrotların yanı sıra subkutan oksipital sinir stimülasyonunu ve özellikle inatçı tinnitus vakaları için derin beyin stimülasyonunu içermektedir (Song ve diğerleri, 2012).

Tinnitus ile santral nöropatik ağrı arasındaki benzerlikler nedeniyle Transkütanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TENS), tinnitusun somatik bileşenlerine müdahale ederek faydalı bir tedavi olabilir. Bir çalışmada, 18-65 yaşları arasındaki 20 sağlıklı birey, 70 Hz'de 2 ay boyunca haftada bir 60 dakika InteriX (cilt potansiyelindeki farkı algılamak ve aşırı uyarımı önlemek için buna göre adapte olmak üzere modifiye edilmiş bir TENS ünitesi) ile tedavi edildi. Tinnitus handicap envanteri (THI) endeksi 15,1 puan azaldı (-%27,  $p<0,0007$ ); görsel analog skoru (VAS) 1,45 puan azaldı ( $p<0,006$ ). Yaşam kalitesi arttı (2,4 puanlık azalma;  $p<0,0006$ ). Bununla birlikte, diğer çalışmalarda semptomlarda hem iyileşme hem de kötüleşme olmuştur. Bunun nedeni stimülasyon ve/veya yerleştirme için kullanılan parametreler olabilir (Vahdatinia ve diğerleri, 2017).

### **2.8.6.Maskeleme Tedavisi**

Maskeleme, istenmeyen gürültüyü azaltmaya veya maskelemeye yardımcı olabilecek tıbbi olmayan çeşitli seçeneklerden bir tanesidir. Ses maskeleme cihazları, tinnitusun iç sesini kısmen bastıran hoş veya iyi huylu bir dış gürültü sağlamaktadır. Geleneksel ses maskeleme cihazı bir masa üstü ses makinesidir, ancak kulağa oturan küçük elektronik cihazlarda vardır. Bu cihazlar beyaz gürültü, pembe gürültü, doğa sesleri, müzik veya diğer ortam seslerini çalabilmektedir. Çoğu insan, çınlamadan biraz daha yüksek olan bir dış ses seviyesini tercih ederken, bazıları da, çınlamayı tamamen bastıran bir maskeleme sesine ihtiyaç duymaktadır (Healthline, 2017).

İşitme cihazları veya ses üreteçleri biçimindeki ses terapisi, birçok tinnitus yönetim programının temel bileşenidir. Potansiyel fayda mekanizmaları arasında tinnitusu daha az fark edilir kılmak, alışkanlığı teşvik etmek, dikkati tinnitustan uzaklaştırmak, gevşemek ve işitsel sistem içinde nöroplastik değişiklikleri teşvik etmek yer alır. Ses terapisi, işitme cihazları, giyilebilir ses üreteçleri, kombinasyon işitme cihazları veya yatak başı veya masa üstü ses üreteçleri dahil olmak üzere bir dizi ortam tarafından sağlanabilir (Sereda ve diğerleri, 2019). Rahatsız edici sensörinöral işitme kaybı varlığında, hasta işitme cihazı değerlendirmesi için sevk edilmektedir. Belirgin bir işitme kaybı olmasa bile, işitme cihazları bir miktar rahatlama sağlamaktadır. İşitme cihazları, çevresel ve objektif sesleri yükseltir ve hastanın kulak çınlamasını daha az fark edilir hale getirerek tedavi etmektedir (Esmaili ve Renton, 2018).

### **2.8.7.Temporomandibular Eklem Tedavisi**

Tinnitus, vertigo ve otalgia, temporomandibular eklem (TME) hastalığına bağlı semptomlardır. TME hastalığı, temporomandibular eklemi, çiğneme kaslarını ve/veya bitişik yapıları etkileyen ve ağrı ve hassasiyete neden olan, en sık olarak çene ve şakakta, aynı zamanda kulak ve çevresinde de hissedilen tıbbi ve dişsel rahatsızlıklardan oluşur. TME hastalığının tedavisi, diş ortezinin kullanımından ve kişisel bakım talimatlarından çene yaralanmasının altında yatan neden olduğu durumlarda cerrahiye kadar değişebilir. TME bozukluklarının tedavisinin tinnitusun etkilerini azaltma yeteneğine ilişkin kanıtlar belirsiz olsa da, bu yaklaşım bazı hastalarda yardımcı olabilmektedir (AHRO, 2012).

### **2.8.8.Psikolojik Tedavi**

Tinnitus fiziksel bir durum olmasına rağmen, psikolojik faktörler genellikle tinnitusun şiddetini (yani seslerin daha yüksek ve rahatsız edici olarak algılanması) ve kişinin yaşamı üzerindeki etkisini artırmaktadır. Psikolojik terapinin amacı, bireyleri tinnitusla yaşamalarına yardımcı olacak stratejilerle donatmaktır. Tinnitus için en yaygın ve etkili psikolojik müdahale, Bilişsel Davranış Terapisidir. Hastanın tinitusa karşı duygusal tepkisine odaklanan davranışsal terapiler, en etkili tedaviler arasındadır. Bu yaklaşımların, tinnitus ile ilişkili sıkıntı, kaygı ve depresyonu azalttığı ve hastaların genel yaşam kalitesini iyileştirdiği yönünde bulgular azımsanamayacak ölçüdedir.

Kronik tinnitusu iyileştirmek için mevcut spesifik bir farmakolojik tedavi bulunmadığından, şu anda terapötik stratejiler tinnitus ile başa çıkma, stres yönetimi oluşturma ve eşlik eden semptomları tedavi etme sürecini desteklemektedir. Bilişsel davranışçı müdahaleler, multimodal terapilere ek olarak en yaygın kullanılan tedavi stratejileridir. Bağımsız meta-analizler ve sistematik incelemeler, bilişsel davranışçı terapilerin tinnitus ile ilgili sıkıntıyı azaltmadaki etkinliğine dair ikna edici kanıtlar ortaya koymuştur (Moschen ve diğerleri, 2019).

Davranışsal tedavilerin mantığı, “şiddetli” tinnitusun akustik özellikleriyle değil, duygusal

etkileriyle tanımlanmasıdır. (Araştırmalar, tinnitusun şiddeti/perdesi ile hasta tarafından bildirilen sıkıntı arasında çok az ilişki olduğunu göstermektedir.) Durumu daha da zorlaştıran etken, hastaların algıladıkları sese yönelik gösterdikleri olumsuz psikolojik ve bilişsel tepkilerdir. Başka bir deyişle, hastanın duygusal tepkisi, kulak çınlamasının rahatsız edici veya duygusal olmayan olumsuz etkilerinin önüne geçmektedir. Davranışçı terapilerin amacı, hastaların kulak çınlamasına karşı davranışsal tepkilerini kontrol etmelerine yardımcı olmak ve böylece durumun algılanan etkisini azaltmaktır (American Tinnitus Association, 2022).

Bir psikoterapi türü olan bilişsel davranışçı terapi, ilaçlar, diyet takviyesi ve akupunktur tinnitusun tanı ve tedavisinde uygulanmaktadır (Bhatt ve diğerleri, 2016: 960). Bilişsel davranışçı terapi kullanımı, tinnitus algısından ziyade tinitusa verilen tepkiye yönelik bir müdahale şeklidir. Tinnitusu gidermek için bilişsel davranışçı terapi uygulayan klinisyen, olumsuz otomatik düşünceleri belirleme ve bunlara karşı koyma kapasitesinin geliştirilmesine yardımcı olmak için hastayla işbirliği içinde çalışır ve iyi zihinsel sağlık için yıkıcı olduğu düşünülenleri yeniden yapılandırır. Terapist ayrıca daha önce zevk veren aktivitelerde azalma ve korkulan uyaranlara maruz kalmaktan kaçınma gibi uyumsuz davranışlara da dikkat eder. Araştırma kanıtları, tinnitus ile ilgili sıkıntı, depresyon ve yaşam kalitesini iyileştirmek için klinik psikolog tarafından verilen bilişsel davranışçı terapinin diğer tedaviler ve bekleme listesi kontrol koşullarına göre üstünlüğünü tutarlı bir şekilde göstermektedir (Thompson ve diğerleri, 2016).

### **2.8.9.Cerrahi Tedavi**

Tinnituslu hastalarda cerrahi tedavi çok nadiren kullanılmakta, iyileşme süreci cerrahi olmayan tedavi yöntemleriyle yürütülmektedir. Ancak tinitusa neden olan başka bir hastalığa müdahalede cerrahi yöntem gereklidir. Akustik nöroma veya diğer beyin sapı veya serebellopontin açılı tümörlerinin ve lezyonlarının cerrahi rezeksiyonu, Ménière hastalığı için endolenfatik kese şantı veya otoskleroz için stapedektomi gibi operasyonlar tinitusa yol açan rahatsızlıklara müdahalede kullanılan cerrahi işlemlerdir (Wu, 2018).

Stereotaktik radyocerrahi yöntemleri ve mikrovasküler dekompresyonlar, vestibüler schwannomlar veya vestibulokoklear sinirin beyin sapı seviyesindeki nörovasküler çatışmaları gibi altta yatan patolojilerin neden olduğu tinnitus için endikedir. Ancak sonradan işitme kaybı ve

ikincil tinnitus meydana gelebilir. Subjektif tinnitus ve eşlik eden sensörinöral işitme kaybı olan hastalarda koklear implantasyon endikedir. Koklea, vestibulokoklear sinir veya dorsal koklear çekirdeğin cerrahi ablasyonu, daha önce literatürde tinnitus için uygun tedavi seçenekleri olarak önerilmiş olsa da, etkisiz ve kontrendike olduğu gösterilmiştir (Süleymani ve diğerleri, 2011).

### **2.8.10.Farmakolojik Tedavi**

ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından tinnitus tedavisi için hiçbir ilaç onaylanmamıştır. Bununla birlikte, tinnitus için antidepresanlar, anksiyolitikler, vazodilatörler ve vazoaaktif maddeler ve intravenöz lidokain dahil olmak üzere çeşitli farmakolojik tedaviler reçete edilmiştir. Bu tedaviler, depresyon, stres veya uyku bozukluğu gibi tinnitus ile ilişkili semptomlara odaklandıkları için dolaylı çözümler olmuştur. Bununla birlikte, pramipeksol gibi merkezi işitme yollarını modüle etmeye çalışan ilaç araştırmaları devam etmektedir (AHRO, 2012).

### **2.8.11.Tinnitusun Alternatif ve Tamamlayıcı Tedavileri**

Farmakolojik ve cerrahi tedaviler tinnitus semptomlarını tedavi etmede büyük ölçüde başarısız kaldığından, hastaların yanı sıra birçok hekimde hastaların acılarını azaltmak ve yaşam kalitelerini iyileştirmek için alternatif tedavi seçeneklerine yönelmektedir. Tamamlayıcı/bütünleştirici tıp araştırmaları kıt ve sonuçsuz kalmaya devam etse de çalışmalar akupunktur, bitkisel ilaçların, diyet takviyelerinin, antioksidanların, melatonin ve hipnozun tinnitus üzerindeki olumlu etkilerine işaret etmektedir. Bu tedavilerin etkinlikleri tutarsız olmasına ve hastanın benzersiz koşullarına bağlı olmasına rağmen, alternatif tedavilere olan ilgi her geçen gün artmaktadır (Luetzenberg ve diğerleri, 2020).

*Gingko biloba* özleri, akupunktur ve hiperbarik oksijen, tamamlayıcı ve alternatif tıp tedavisi olarak öne çıkmaktadır. *G. biloba*, anksiyete, astım, diyabet, erektil disfonksiyon, yorgunluk, glokom, yüksek tansiyon gibi çeşitli sağlık durumlarını tedavi etmek için alternatif tıpta kullanılan bir bitkidir. *G. biloba* yapraklarından elde edilen özler, kan akışını artırmak, trombosit aktive edici faktörü engellemek, nöron metabolizmasını değiştirmek ve serbest radikallerin hücre



zarlarına zarar vermesini önlemek için kullanılan geleneksel bir Çin tıbbi tedavisidir. Bu iyileştirmelerin yanı sıra tinnitusu rahatlatmanın bazıları tarafından *G. biloba* bitkisinde bulunan flavonoid ve terpenoid kimyasal bileşiklere atfedildiği iddia edilmektedir. Tinnitus, *G. biloba*'nın tedavi ettiği söylenen semptomlar arasında yer almaktadır. Bu bitkinin kan akışını iyileştirebileceği, iltihabı azaltabileceği ve sinir hücrelerinin çalışma şeklini değiştirebileceği öne sürülmektedir (Wong, 2021; AHRA, 2012).

Akupunkturun bir tinnitus tedavisi olarak kullanımı Doğu Asya ülkelerinde ortaya çıkmıştır. Akupunktur, iğnelerin vücuda yerleştirilmesini ve manipülasyonunu içeren terapötik bir tekniktir. Akupunkturun tinnitus semptomlarını tedavi etmek için kullanılması, ağrı kesici kullanımına benzerdir. Akupunktur kullanımının mantığı, bir iğne uyarısının, nörofizyolojik sistemi veya olivokoklear çekirdeğin işlevini yeniden dengelemek için aksiyon potansiyellerini tetikleyen bir elektrik yükü ortaya çıkarabilmesi ilkesidir (Kim ve diğerleri, 2012).

Hiperbarik oksijen tedavisi, oksijenin kulaklara ve beyne taşınmasını arttırmak için, işitme şikayeti olan kişilere normal atmosfer basıncının çok üzerinde oksijen verilmesidir. Bu yöntem 1960'lı yıllardan bu yana kullanılmaktadır (Desloovere, 2007). Hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT) sırasında hasta bir basınç odasında oturur. Bu odalar bir veya daha fazla kişi için tasarlanmıştır. Hasta daha sonra maskeden saf oksijeni içine çeker. Odadaki hava her zaman sağlıklı bir bileşime sahiptir. Tipik HBOT seansı 1 veya 2 saat sürer ve birbirini izleyen günlerde 10 veya 15 kez tekrarlanır. Odadaki artan basınç nedeniyle, kanda normal koşullara göre daha fazla oksijen çözülür. HBOT ile kandaki oksijen içeriği, normalden 20 kat daha yüksek olan %7'ye ulaşabilir. Yetersiz oksijen kaynağı nedeniyle hasar görmüş vücut kısımları artık önemli miktarlarda açığa çıkmaktadır. Oksijene bağlı biyolojik süreçlerin başlatılmasını sağlar. Vakaların %40'ında, tedavi durdurulduktan sonra bile hastanın durumu iyileşmeye devam eder. Tinnitus tedavisinde HBOT, iç kulaktaki oksijen basıncını artırır. Oksijen, yüksek basınç alanlarından düşük basınç alanlarına doğru akar. Kokleaya oksijen verilmesinin akustik basınç sırasında ve sonrasında ve akut işitme kaybı ile keskin bir şekilde azaldığı gösterilmiştir. HBOT maruziyeti sırasında kokleadaki oksijenlenme %60'a yükselir ve tedavi kesildikten sonraki bir saat boyunca hala normalden %60 daha yüksektir. İç kulaktaki duyu hücreleri, kokleadaki artan oksijen basıncından etkilenebilir. Bu hücrelerin doğrudan vasküler kaynağı yoktur ve tamamen difüzyonla sağlanan oksijene bağımlıdır. Artan oksijen basıncı, travmanın neden olduğu oksijen eksikliğini telafi edebilir ve fonksiyonel iyileşmede yer alan biyolojik mekanizmalara yol açar (Drsaxena, 2020).

## 2.8.12. Tıbbi Beslenme Tedavisi

Yiyecekler tıbbi müdahalenin yerini almasada, sağlıklı ve besleyici yönleriyle vücudun kendini iyileştirmesine yardımcı olmakta ve tinnitus semptomlarını hafifletmeye yardımcı olmaktadır. Tinnitus hastaları ve diğer tüm hastalar için lif açısından zengin sağlıklı beslenme düzenleri ve düzenli fiziksel aktivite önerilmektedir. Bu şekilde vücuda, bozulmamış iç kulak biyokimyası ve işlevi açısından önem taşıyan gıda bileşenleri sağlanmaktadır. Örneğin, günlük tam tahıllı yulaf porsiyonu sadece kan şekeri seviyelerini stabilize etmekle kalmaz, aynı zamanda nöral ve merkezi işitsel yollarda önemli bir rolü olan iki mineral olan bol miktarda magnezyum ve çinko içermektedir (Hofmeister, 2019).

Bir gıda maddesinin tinnitusu etkileyip etkilemediğini belirlemenin tek yolu, onu diyetten çıkarmak ve ardından yeniden eklemektir. Bazen semptomu tetikleyen etkeni belirlemek zordur. Bu durumlarda, ne yenildiği ve içildiğine dair bir günlük tutmak ve tinnitus dönemleri ile bireysel yiyecek ve içecekler arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını test etmek gerekir. Örneğin, belirli bir sebze türü tinnitusu kötüleştirebilirken, diğerlerinin hiçbir etkisi olmadığı için, ne tür et, sebze, peynir, balık vb. tüketilmesi gerektiği bireysel deneyimle belirlenmektedir.

Sağlıklı bir diyetin vücut üzerinde tinnitusun etkisini azaltabilecek sayısız faydalı etkisi olduğu görülmektedir. Sağlık bilincine sahip bir diyet, hipertansiyonu ve ağırlığı azaltmakta, kan akışını artırmakta, enerji seviyelerini yükseltmekte ve motivasyon sağlamaktadır (American Tinnitus Association, 2022). Diyetle alınan tuz alımının kısıtlanması (sodyum alımı 3 g/gün'den az) birçok klinisyen tarafından Ménière hastalığı için birinci basamak tedavilerden biri olarak önerilmektedir. Tuz, sıvı tutulması ile ilişkilidir ve şu anda düşük tuzlu bir diyetin plazma aldosteron konsantrasyonunda bir artışa neden olabileceğine, muhtemelen endolenf regülasyonunu etkileyerek ve iç kulak homeostazının korunmasına yardımcı olabileceğine inanılmaktadır (Hofmeister, 2019).

### **2.8.13.Tinnitus Yeniden Eğitim Terapisi**

Tinnitus yeniden eğitim tedavisi (TRT), beynin merkezi sinir sisteminin ve işitsel sistemin, sesi alma, işleme ve yorumlama şeklini "yeniden eğitmeye" çalışan bir tedavi seçeneğidir. TRT, bu seslerin neden duyulduğunu kapsamlı bir şekilde ele almaya ve gelecekte benzer seslerin oluşmasını önlemek için dahili sistemleri yeniden kalibre etmeye çalışmaktadır.

Tinnitus yeniden eğitim tedavisi 1993 yılında Jastreboff ve Hazell tarafından Hallam ve Hinchcliffe tarafından önerilen alışma ve öğrenmenin nörofizyolojik ilkelerinden türetilen yeni bir tinnitus yönetimi yaklaşımı olarak bilinmektedir. Teknik, sübjektif duyuma duygusal tepkiyi görünürde ortadan kaldırarak tinnitus algısına alışmayı kolaylaştırmak için akustik zenginleştirme ve yönlendirici danışmanlığı birleştirmektedir. Akustik zenginleştirme, beyaz gürültü üreteçleri, işitme cihazları veya kombinasyon cihazları (işitme cihazları ve ses üreteçleri) ile uygulanmaktadır. Terapi, işitme uzmanlarıyla yakın işbirliği gerektirir. Yönlendirici danışmanlık, tinnitus ile ilgili yanlış algıları, duygusal tepkileri ve bilişsel çarpıklıkları ele almak için tasarlanmış TRT'nin kritik bir bileşenidir (Bauer ve diğerleri, 2017).

### **2.9.Tinnitus Genetiği**

Genler, doğum, yaşlanma, hastalık ve ölüm dahil yaşamın tüm yönlerini etkileyen biyolojik özellikleri kontrol eden temel kalıtsal birimlerdir. Sağlığı belirleyen içsel faktörlerdir. Bu nedenle, genetik özelliklerin, bazı risk faktörlerine maruz kalındığında tinnitüsü geliştirip geliştirmediği merak konusudur. Genom dizileme teknolojisinin hızlı ilerlemesi ve biyoinformatik ile büyük veri biliminin çapraz uygulanmasıyla birlikte, genler ve insan hastalıkları arasındaki ilişki ilgi çekmektedir (Li ve diğerleri, 2021). Bir tinnitus fenotipinin herhangi bir genetik bileşeninin spesifik olup olmadığı veya bunun yerine, işitsel sistemde gürültüye bağlı hasara karşı artan duyarlılık nedeniyle ikincil bir fenotipi temsil edip etmediği tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Tinnitusa dahil olan genetik varyantların tanımlanması, tedavilerin geliştirilmesi için bir ön koşul olan işitme kaybından sonra tinnitus oluşumunda yer alan mekanizmaların doğasını ortaya çıkarmaya yardımcı olacaktır. Günümüze kadar gerçekleştirilen genom düzeyinde ilişkilendirme çalışmaları ve aday gen çalışmaları spesifik genetik risk

faktörlerini oluşturmak için yeterli güce sahip değildir. Ancak bulgularla desteklenen nispeten yüksek kalıtsallık, altta yatan mekanizmaları ortaya çıkarmak için bu tür yaklaşımları kullanmanın yararlarını göstermektedir (Wells ve diğerleri, 2021).

Tinnitus üzerine yapılan en eski gen ekspresyonu çalışması, Wallhäusser-Franke tarafından yapılan bir hayvan modeli deneyini içeriyordu. Çalışma, deney hayvanına salisilik asit enjeksiyonundan sonra, orta beyin su kemeri etrafındaki gri madde olan locus coeruleus ve lateral parabrakial çekirdek gibi basınca bağlı beyin sapı bölgesinde c-fos ekspresyonunun arttığını bulmuştur. Salisilik asidin neden olduğu tinnitusun işitsel ve işitsel olmayan sinir çekirdeklerinin birleşik hareketiyle üretildiğine inanılıyordu. c-fos sadece salisilik asit enjeksiyonundan sonra çekirdeklerin aktivasyon durumunu yansıtmak için bir belirteç olarak kullanılmasına rağmen, tinnitus üzerine gen ekspresyonu perspektifinden yapılan bu çalışma gelecekteki keşiflerin temelini atmıştır. Sonraki yıllarda, tinnitus ile ilgili genler üzerine araştırmalar artış göstermiştir (Li ve diğerleri, 2021).

Tinnitusun kalıtsal bir durum olup olmadığına yönelik uzun süredir devam eden tartışmalar, tinnitus ve genler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için dört farklı tipte genetik çalışma modeli kullanmıştır. Bunların her biri, tinnitusun genetik olarak yatkın bir durum olduğu konusundaki anlayışı desteklemektedir. Hem ikiz hem de aile çalışmaları, hipotezlerini yürütmek için moleküler bir mekanizmaya ihtiyaç duymadan kalıtım konusunu araştırmaktadır. Bu araştırma tarzları, tinnitusun daha yüksek genetik akrabalığa sahip bireyler arasında kalıtsal olup olmadığına odaklanır. Her iki tip modelde, tinnitusun kalıtsal bir durum olduğuna dair, nispeten zayıf da olsa kanıtlar sağlamıştır. Ek olarak, Bogo ve ark. (2017), tinnitusdaki fenotipik varyasyonun yaklaşık %40'ını genetik etkilerin oluşturduğunu, ancak çevrenin tinnitus başlangıcını ve şiddetini belirlemede daha büyük bir rol oynadığını bulmuştur. Alternatif olarak, Cederroth ve ark. (2019), biyolojik ebeveynleri tinnitustan etkilenen evlat edinilen bireylerin, tinnituslu biyolojik ebeveynleri olmayan bireylere göre önemli ölçüde daha yüksek bir olasılıkla tinnitusa maruz kaldığını ortaya koyarak, tinnitus için genetik bir temele işaret etmişlerdir. Bu tür çalışmaların birleşik sonuçları, tinnitus geliştirme eğiliminin bireyin genlerinde yatabileceğini, ancak diğer faktörlerin, durumu gerçekten tetiklemede büyük olasılıkla kilit rol oynadığını göstermektedir. Alternatif olarak, aday gen çalışmaları, bir hastalığın bilinen mekanizmalarında rol oynadığı varsayılan genleri araştırmaktadır. Tinnitus vakalarında da serotonin ve GABA reseptörlerini kodlayan genlerde, voltaj kapılı potasyum kanallarında ve nörotrofik faktörlerdeki birkaç genin

daha yüksek ekspresyonu bulunmuştur. Tinnitusu incelemek için kullanılan dördüncü bir çalışma türü, hastalıklı hastalarla daha sık ilişkili olan tek nükleotid polimorfizmlerini (SNP'ler) tanımlamayı amaçlayan tarafsız taramalar olan genom düzeyinde ilişki araştırmalarıdır (GWAS) (Urbanek ve Zuo, 2021).

Tinnitusta genetik faktörlere atıfta bulunan unsurlar, etnik kökene göre prevalans farklılıkları, ailesel kümelenme ve monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre daha yüksek uyumdur (Lopez-Escamez ve diğerleri, 2016). Monozigotik ikizlerde bir hastalığın uyumunun dizigotik ikizlerle karşılaştırılması, genetik ve çevresel faktörlerin hastalık etiyojisine nispi katkısı hakkında önemli bilgiler vermektedir. İkizleri içeren çalışmalar, ailesel etkilerin (genetik ve paylaşılan erken çevre) araştırılması için güçlü bir araç sunmaktadır. Ayrıca monozigotik (MZ) ikizler ve dizigotik (DZ) ikizler arasındaki farklılıklar hem genetik hem de çevresel etkiler hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır. MZ ikizler tüm alellerini paylaşırlarken, DZ ikizler ortalama olarak alellerinin yarısını paylaşır. Sonuç olarak, eğer MZ`de DZ'ye göre daha büyük bir tinnitus uyumu bulunursa, bu, tinnitus etiyojisinde genetik faktörlerin önemli olduğu anlamına gelir. Ayrıca, karşı cinsten ikizlerin dahil edilmesi, iki cinsiyette farklı gen setlerinin veya farklı ortak ortamların çalışıp çalışmadığını belirlemek için gerekli olmaktadır (Maas ve diğerleri, 2017).

Urbanek ve Zuo (2021), 49.960 tam ekzom dizileme katılımcısı üzerinde gerçekleştirdikleri genom düzeyinde ilişkilendirme çalışmasında, çeşitli genlerdeki çoklu mutasyonlar yoluyla tinnitusa yatkınlığın birden fazla genomik lokusa yayılabileceğini ve dorsal koklear çekirdek içindeki zayıflamış nöronal devreler ve uyumsuz hücre iskeleti değişiklikleri tarafından oluşturulabileceğini ortaya koymuştur. Hispanik olmayan beyazlarda, ABD'deki diğer ırk veya etnik gruplara göre daha yüksek bir tinnitus prevalansı bildirmiştir (Shargorodsky ve diğerleri, 2010).

Xie ve ark. (2021) Çin'de, gürültüye bağlı tinnitus riskiyle ilgili yeni lokusları belirlemek için bir GWAS gerçekleştirmiştir. Çalışmada, 65 gürültüye bağlı tinnitus hastası ve benzer bir gürültü ortamına maruz kalmış normal işiten 233 denekten ve ardından 34 vaka ve 379 kontrolden oluşan bağımsız bir örneklem setinde bir replikasyon yapılmıştır. Gürültü kaynaklı tinnitus duyarlılığına katkıda bulunan yeni lokuslar için güçlü kanıtlar bulunmuştur. Bu bulgular, tinnitusa genetik yatkınlık konusundaki yaklaşımları desteklemektedir (Xie ve diğerleri, 2021).

Tinnitus yalnızca çevresel etkilerden kaynaklanan bir semptom olarak kabul edilir. Ancak

bazı çalışmalar, genetik etkileri ortaya koymaya çalışmıştır. Tinnitusun aile kümelemesi, karma model, ailesel korelasyon ve risk tahmini dahil olmak üzere çeşitli yöntemlerin kullanılarak analiz edildiği bir çalışma, yedi Avrupa ülkesinden seçilen 198 aile ile yapılan bir çalışma, ailenin başka bir üyesi tinnitüslü olduğunda tinnitus olma riskinin 1,7 olduğunu göstermiştir (Hendrickx ve diğerleri, 2007).

Cederroth ve ark. (2019a), ailesel kümeleme genetiğini çevresel faktörlerden ayırtmak için İsveç ülke çapındaki kayıtlardan yararlanarak evlat edinenlerden ve onların biyolojik ve evlat edinen ebeveynlerinden alınan verileri kullanmışlardır. Toplamda 11.060 evlat edinen, 19.015 evlat edinen ebeveyn ve 17.025 biyolojik ebeveyn üzerine yaptıkları araştırmada, evlat edinenler arasında tinnitüslü genetik ve genetik olmayan faktörleri incelemek için bir kohort tasarımı ve bir vaka kontrol yaklaşımı kullanmışlardır. Bulgular, genetik faktörlerin, klinik olarak anlamlı, tinnitusun ortak çevre ilişkisi olmaksızın ailesel kümelenebilmesi ile ilişkili olduğunu ve ihmal edilebilir şiddetli tinnitüslü geçişin genetik faktörlerle ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır.

Maas ve ark. (2017), belirli tinnitus biçimlerinin cinsiyete özgü bir şekilde daha fazla kalıtılabilirliğe sahip olduğunu bulmuşlardır. Tinnitus vakalarının lateraliteye göre (tek taraflı ve bilateral) alt tiplere ayrılması, bilateral tinnitusun kalıtsallığının 0,56 olduğunu ortaya çıkarırken tek taraflı tinnitus için kalıtsallık 0,27 bulunmuştur. İki kulakta (bilateral) algılanan tinnitus dikkate alındığında, kalıtım derecesi kadınlarda 0,41, erkeklerde ise 0,68'e ulaşmıştır. Bununla birlikte, 40 yaşından küçük kadın çiftler seçildiğinde, paylaşılan ortamın ihmal edilebilir etkileri ile 0,62 kalıtım derecesi elde edilmiştir. Çalışmanın bulgularına göre, tek taraflı tinnitusun aksine, çift taraflı tinnitus genetik faktörlerden etkilenmektedir ve dolayısıyla genetik bir alt tip oluşturabilmektedir (Maas ve diğerleri, 2017). DZ ile karşılaştırıldığında MZ çiftlerde daha yüksek bir uyum oranı rapor edilmiştir. Dolayısıyla bu çalışma, MZ ikizlerinin DZ ikizlerine göre daha yüksek tinnitüslü sahip olduğunu (0,32'ye 0,20) ve kalıtımın alt tipe (çift taraflıya karşı tek taraflı) ve cinsiyete bağlı olabileceğini ve bu nedenle bazı durumlarda genetik faktörlerin, çevresel faktörlerin yanı sıra tinnitüsü etkilediğini göstermektedir.

Clifford ve ark. (2020), Avrupa kökenli toplam 260.832 kişiye tinnitus ve işitme kaybı ile ilgili genomik analiz uygulamışlardır. Çalışmada, tinnitus ile işitme kaybı ve nöropsikiyatrik bozukluklar arasında bağlantı-dengesizlik skoru regresyonu ve mendelian randomizasyon yapılmıştır. Tinnitus ile işitme kaybı, uykusuzluk ve nöropsikiyatrik bozukluklar arasında genetik

korelasyonlar belirlenmiştir. Büyük ölçekli genom düzeyinde ilişkilendirme analizi, 6 bağımsız genom çapında anlamlı lokus ve 27 anlamlı gen tanımlanmış ve keşfedilen 6 lokustan 3'ünün ve 27 genin 8'inin kopyalandığını gözlemiştir. Dolayısıyla tinnitus ile güçlü bir şekilde bağlantılı olabilen sekiz gen ve üç lokus (bir kromozom üzerinde belirli sabit pozisyonlar) saptanmıştır.

Bogo ve ark. (2016), 1914 ve 1958 yılları arasında doğan erkek MZ ve DZ ikiz çiftlerini dahil ettikleri çalışmalarında, yaşa göre ayarlanmış işitme eşiği kaymalarının karşılaştırılması için karma modeller kullanmışlar ve genetik\çevresel faktörlerin göreceli etkisini, genetik modelleme ile tahmin etmişlerdir. Çalışmada MZ ikizlerinin DZ ikizlerinden daha yüksek tinnitus oluşumuna sahip oldukları ortaya konmuştur. Buna göre, tinnitustaki fenotipik varyasyonun yaklaşık %40'ı genetik faktörlerle açıklanmıştır.

Kvestad ve ark. (2010), tinnitusun kalıtsallığını bildiren ilk büyük popülasyona dayalı aile çalışmasıdır. Norveç'in Nord-Trøndelag sağlık taramasından elde edilen anket verileri (örneklem büyüklüğü 51.574), tinnitusun kalıtsallığını tahmin etmekte kullanılmıştır. Geliştirilen aile korelasyon modelinde, akrabaların tinnitus durumlarının yaşa göre düzeltilmiş polikorik korelasyonları hesaplanmıştır. Analize bir yapısal eşitlik modeli eklenmiş, genlerin nispi katkıları ve benzersiz çevresel etkiler tahmin edilmiştir. Çeşitli cinsiyet kombinasyonları için ebeveyn-yavru korelasyonları 0,01 ila 0,07 arasında, kardeş korelasyonu 0,06 ila 0,14 arasında ve eş korelasyonu 0,04 bulunmuştur. Modelde, kalıtım tahminlerinde cinsiyet farkı olmaksızın 0,11'lik bir kalıtım üst sınırı hesaplanmıştır. Bu sonuç, çevresel faktörlerinin çıkarılmasından sonra kalıtımın tinnitus oluşumunda önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Gilles ve ark. (2017), 167 bağımsız tinnitus denekten oluşan küçük bir kohortta ve kesitsel bir çalışmanın parçası olarak toplanan 749 tinnitus dışı kontrolde tinnitustla ilgili bir pilot GWAS hazırlamıştır. Genotipleme, atama ve kalite kontrolünden sonra, tinnitus fenotipi ile 4.000.000 SNP arasındaki ilişki test edilmiş ve ardından gen seti zenginleştirme analizi yapılmıştır. Karmaşık Özelliklerin Genetik Analizi (GACT) yazılımı kullanılarak, GWAS'taki tüm SNP'ler tarafından açıklanan varyansın yüzdesinin %3,2 olduğu tahmin edilmiştir. Bu da ilave genetik etkilerin tinnitus fenotipinin yalnızca küçük bir kısmını açıkladığını göstermektedir.

Amanat ve ark. (2021), şiddetli tinnitus olan hastalarda ekzom dizileme ile sinaptik genlerdeki nadir varyantları belirlemek için Avrupa kökenli üç farklı kohort kullanılmıştır (İspanyol Meniere hastalığı (MD), İsveç tinnitusu ve Avrupa genelleştirilmiş epilepsisi). Meniere

hastalığı ve epilepsi kohortları için tam ekzom dizilimi ve tinnitus olan İsveçlilerde tam genom dizilimi yapılmıştır. Bulgular, ANK2, TSC2 ve AKAP9 genlerindeki nadir varyasyonun şiddetli tinnitus ile ilişkisini bildirmektedir. İspanyol kohortunda 24 sinaptik gende nadir yanlış anlamlı varyantların zenginleştiği görülmektedir. Referans veri kümeleriyle karşılaştırıldığında, bunların en önemlileri PRUNE2, AKAP9, SORBS1, ITGAX, ANK2, KIF20B ve TSC2'dir ( $p < 2E -04$ ). Bu yük, ANK2 geni için 97 tinnitus bireyli bir İsveç kohortunda ve ANK2, AKAP9 ve TSC2 genleri için şiddetli tinnitus olan 34 İsveçli hastadan oluşan bir alt grupta tekrarlanmıştır ( $p < 2E -02$ ). Bununla birlikte, bu ilişkiler, tinnitus olmayan 701 jeneralize epilepsi bireyinden oluşan üçüncü bir kohortta anlamlı değildir.

Tinnitus'u yönetmeyi etkileyen genler şunlardır (Duncan, 2021):

- BDNF (birincil varyant: rs6265): Bu gen, beyindeki nöronların büyümesine ve gelişmesine yardımcı olur ve uyku, ruh hali ve stres ile ilgilidir. Tinnitus ile ilgili olarak, bu varyant potansiyel olarak tinnitus semptomlarını daha da kötüleştirilmektedir.
- MTRR (birincil değişken: rs1532268): Bu gen, B12 seviyelerini de etkileyebilen folat (B6) metabolizmasına yardımcı olan bir enzimi kodlar. Tinnitus sinir sorunlarıyla ilişkili olabileceğinden ve sinir sağlığı B12 vitamininden etkilendiğinden, bu varyant tinnitus riskini artırabilmektedir.
- IL6 (birincil varyant: rs1800795): Bu gen, bağışıklık tepkisi ile ilgilidir ve iltihabı teşvik edebilir veya engelleyebilir. Gürültüye maruz kalma, bir pro-inflamatuar yanıtı indükleyebileceğinden, bu varyant, yüksek gürültüye maruz kalma yoluyla bireyi tinnitusa daha duyarlı hale getirebilmektedir.
- SLC12A2 (birincil varyant: rs10089): Bu gen, hücrelerin tuzlu su dengesinde yer alır ve ürünü iç kulakta bulunabilir. Bu varyant, bireyi yüksek gürültüye maruz kalma yoluyla tinnitusa daha duyarlı hale getirmektedir.
- COMT (birincil varyant: rs4680): Bu gen, dopamin ve serotonin gibi kimyasal habercileri parçalamaya yardımcı olan bir enzimi kodlar. Bu mekanizma, ağrıyla nasıl başa çıkıldığıyla ilgilidir ve varyant, tinnitusu yönetmek için bireyi terapiye daha uygun hale getirebilmektedir.



## 2.10. Nöroplastisite

Nöralplastisite veya beyin plastisitesi olarak da bilinen nöroplastisite, beyinde uyarlanabilir yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri içeren bir süreçtir. İnme veya travmatik beyin hasarı (TBH) gibi yaralanmalardan sonra sinir sisteminin yapısı, işlevleri veya bağlantıları yeniden düzenlenir ve beyin hasarından sonra sinir ağları en uygun şekilde getirilir. Nöroplastisite, içsel veya dışsal uyaranlara yanıt olarak beyin yapısı veya fizyolojik değişikliklere uğrama yeteneğidir (Puderbaugh ve Emmady, 2021). Nöronların temel bir özelliği, tipik olarak sinaptik plastisite olarak adlandırılan çeşitli sayıda aktiviteye bağlı mekanizma yoluyla sinaptik iletimin gücünü ve etkinliğini değiştirme yetenekleridir.

Beynin temel yapısı doğumdan önce genler tarafından oluşturulmaktadır. Ancak devam eden gelişimi, büyük ölçüde gelişimsel süreçlerin nöronları ve sinaptik bağlantıları değiştirdiği, gelişimsel plastisite adı verilen bir sürece dayanmaktadır. Olgunlaşmamış beyinde bu, sinaps oluşturmayı veya kaybetmeyi, nöronların gelişmekte olan beyinden geçişini veya nöronların yeniden yönlendirilmesini ve filizlenmesini içermektedir (Banks, 2016). Beynin yeniden düzenlenmesi, zarar görmemiş aksonların bağlantıları yaralanmış veya kopmuş nöronları yeniden bağlamak için yeni sinir uçları yetiştirdiği "aksonal filizlenme" gibi mekanizmalarla gerçekleşmektedir. Hasar görmemiş aksonlar ayrıca sinir uçlarını filizlendirebilir ve diğer hasar görmemiş sinir hücreleriyle bağlantı kurarak gerekli bir işlevi gerçekleştirmek için yeni sinir yolları oluşturabilir (Marks, 20201).

Huntington hastalığı ve nöron ölümüne neden olan diğer hastalıklar, birçok hücrenin ölümü, beyni düzeltici bağlantıları yeniden düzenleyemez hale getirebilmektedir. Onarım şansına sahip olmak için, belirli sayıda nöronun sağlam kalması gerekmektedir. Bu nedenle, çok özelleşmiş bir beyin "devresi" tamamen yok edilirse, ilişkili zihinsel işlev kaybolabilir. Şu anda, kaybedilen bir işlevin kurtarılıp kurtarılamayacağını kesin olarak belirlemenin bir yolu yoktur. Ancak, son araştırmalar, beyin sadece yeni bağlantılar değil, bazen yeni nöronlar üretebildiğini ve bu yeni nöronların bazen beyin içinde "göç edebildiğini" göstermiştir. Bu, belirli koşullar altında yeni nöronların hasarlı bölgelere göç etme, yeni bağlantılar oluşturma ve bazı veya tüm kayıp işlevleri geri yüklemesine imkan tanımaktadır (Liou, 2010b).

Sinir sisteminin erken başlangıçlı hastalıkları sıklıkla, birden fazla beyin bölgesi ve

fonksiyonel alanda tekrarlanan ve nöroplastisitenin önemli modülatörleri olan spesifik hücre tiplerini veya nörotransmitter sistemlerini etkilemektedir. Örneğin, Down sendromu genel bir kolinerjik fonksiyon eksikliği ile ilişkilidir. Bazı motor bozukluklar dopaminerjik devre değişikliklerini, epilepsi ise GABAerjik fonksiyondaki eksiklikleri içerebilmektedir. Benzer şekilde, hormonal (örneğin tiroid hastalığı) ve metabolik (örneğin fenilketonüri) bozuklukların gelişmekte olan beyin üzerinde yaygın etkileri gözlenmektedir (Cramer ve diğerleri, 2011).

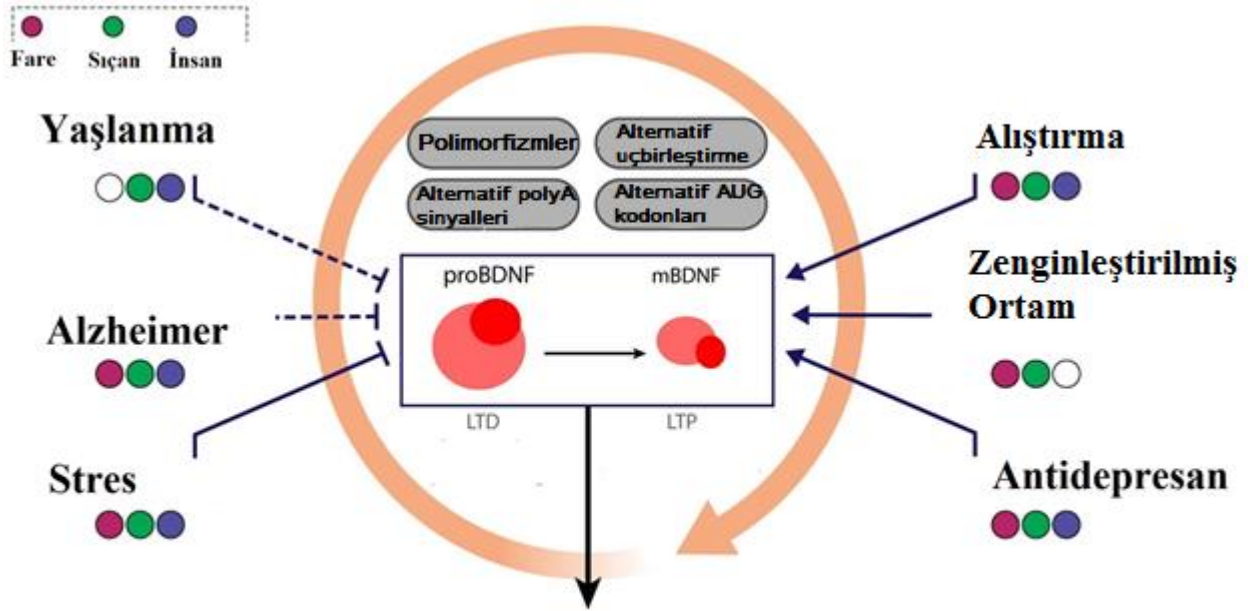
Nörotrofinler, benzer moleküler ağırlıklar (13,2–15,9 kDa), izoelektrik noktalar (9–10 aralığında) ve birincil yapıda ~%50 özdeşlik dahil olmak üzere bir dizi ortak özelliğe sahiptir. Çözültide kovalent olmayan bağlı dimerler olarak bulunurlar. Aynı nispi pozisyonlarda korunan altı sistein tortusu, üç zincir içi disülfid bağına yol açar. Nörotrofinler, düşük afiniteli P75 reseptörü olan iki hücre yüzeyi reseptörü ve yüksek afiniteli tirozin kinaz reseptörlerinin Trk ailesiyle etkileşime girer. NGF, tercihen TrkA, BDNF ve NT4/5, TrkB'yi bağlar ve NT-3, TrkC'yi (ve daha az ölçüde TrkA'yi) bağlar (Mowla ve diğerleri, 2001).

Nörotrofik faktörler, merkezi işitsel yolun tonotopik organizasyonunda, beyindeki nöronların gelişiminde, farklılaşmasında, sinaptogenezinde ve hayatta kalmasında ve ayrıca dış etkilere adaptasyon sürecinde kilit rol oynar. Serotonerjik (5-HT) sistem, beyin gelişimi ve nöroplastisitesinde bir başka önemli faktördür. BDNF ve GDNF, 5-HT sistemi ve nörotrofik faktörleri içeren kompleksin otoregülasyonu ile ilgili geri bildirim mekanizmaları yoluyla beyin 5-HT sistemi ile etkileşime girmektedir. BDNF'nin yanı sıra GDNF, 5-HT nöronlarının büyümesini uyarır ve beyin 5-HT sisteminin anahtar genlerinin ekspresyonunu etkilemektedir. 5-HT ise beyin yapılarında BDNF ve GDNF'yi kontrol eden genlerin ekspresyonuna etki etmektedir. BDNF ve GDNF arasındaki fark, farklı düzeylerde ve bu faktörlerin beyin yapılarında (BDNF ekspresyonu hipokampus ve kortekste, GDNF ekspresyonu striatumda) nispi dağılımında, 5-HT2A'nın değişen reaksiyonlarında ortaya çıkmaktadır (Popova ve diğerleri, 2017).

Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), merkezi işitsel yolun ve iç kulak duyu epitelinin erken gelişiminde öne çıkmaktadır. BDNF, iç kulağı travmadan korur ve BDNF ekspresyon kalıpları, travmatik akustik uyarıyı takiben merkezi ve periferik işitsel sistemlerde dinamik olarak yanıt vermektedir (Jeong ve diğerleri, 2021).

BDNF'nin, hem sinaptik öncesi hem de sinaptik sonrası membranlarda lokalize olan daha büyük Trk reseptörleri ailesinin bir üyesi olan tropomisin reseptör kinaz B'yi (TrkB) bağlayarak ve

aktive ederek nöronların hayatta kalmasına ve farklılaşmasına aracılık ettiği bilinmektedir. BDNF'nin TrkB'ye bağlanması, reseptörün hücre içi alanındaki tirozin kalıntılarının dimerizasyonuna ve otofosforilasyonuna ve ardından mitojenle aktive olan protein kinaz, fosfolipaz C-y ve fosfatidilinositol-3 kinaz dahil sitoplazmik sinyal yollarının aktivasyonuna yol açmaktadır. Nörotrofik etkilere ek olarak, BDNF-TrkB sinyali, sinaptik gelişimin çeşitli aşamalarında proteinlerin transkripsiyonu, translasyonu ve ticaretinde yer alır ve farklı beyin bölgelerinde çeşitli nöroplastisite biçimleriyle ilişkilendirilmiştir. Artan kanıtlar, psikiyatrik bozukluklar da dahil olmak üzere beyinle ilişkili hastalıkların patofizyolojisinde BDNF'nin rolüne dikkat çekmektedir (Cattaneo ve diğerleri, 2016).



**Şekil 3.** BDNF Varyantlarının Ekspresyonu (Miranda ve diğerleri, 2019).

Genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşim, BDNF varyantlarının ekspresyonunu modüle etmektedir. BDNF gen ekspresyonu birçok düzeyde kontrol edilir. Belirli ekzonların dahil edilmesi ve poliadenilasyon bölgelerinin ve/veya başlangıç kodonlarının farklı kullanımı, yalnızca BDNF varyantını değil, aynı zamanda BDNF mRNA'nın stabilitesinde olduğu gibi BDNF'nin

zamansal dinamiklerini de değiştirmektedir. Bu düzenleme seviyelerinin herhangi birindeki değişkenlik, sağlıklı veya hastalıklı deneklerde farklı düzeylerde olgun BDNF'ye yol açabilir. Bu farklılıklar genetik (yani, Val66Met ve diğer polimorfizmler) veya çevresel faktörler (kronik stres, egzersiz ve diğerleri) ile ilgili olabilir. İnsanlarda yapılan korelasyonel çalışmalara ek olarak, özellikle kemirgen modellerinin kullanılmasıyla, bu faktörler arasında yukarıda şematize edilen belirli ilişkilerin kurulmasına yol açabilir. Kr oklar BDNF düzeyindeki azalmayı, keskin oklar ise zıt durumu simgelemektedir. Yaşlanmanın, Alzheimer hastalığının gelişiminin ve kronik strese maruz kalmanın BDNF seviyelerindeki düşüşlerle ilişkili olduğu konusunda fikir birliği olmasına rağmen, bazı çalışmalar bunun tersini ortaya koymuştur (Öte yandan, egzersiz, zenginleştirilmiş ortam ve antidepresanlar gibi bazı dış müdahaleler BDNF düzeyini geliştirmektedir. Bu nedenle, yukarıda bahsedilen müdahaleler, düşük BDNF ekspresyonuna bağlı bilişsel bozukluklar için potansiyel tedaviler olabilir. Dış faktörler birbirleriyle etkileşime girebildiğinden, bu değişkenlerden herhangi birinin BDNF ifadesi üzerindeki etkileri arasındaki nedensel bağlantıları belirlerken tüm bu potansiyel etkileşimleri hesaba katmak önemlidir (Miranda ve diğerleri, 2019).

### **2.10.1. BDNF'nin Kökeni**

BDNF, sinir büyüme faktörü (NGF) ile birlikte NGF, NT-3 ve NT-4/5'i içeren nörotrofin büyüme faktörleri ailesinin bir üyesidir. Bu aile muhtemelen ortak bir atadan gelen genden türetilmiştir ve benzer dizileri ve ortak bir sistein düğüm yapısını paylaşır. Nörotrofinler-3 (NT-3), NT4/5 ve NT-6. BDNF, Golgi aygıtı ve trans-Golgi ağı (TGN) boyunca hareket eden 32-35 kDa nc protein (pro BDNF) olarak endoplazmik retikulumda (ER) sentezlenir. Lipid sal ilişkili sınıflandırma reseptörü karboksi peptidaz E (CPE) varlığında, pro-BDNF veziküller tarafından sınıflandırılır ve daha sonra sinaptik sonrası dendritler tarafından aktiviteye bağlı salgıya taşınır. Pro-BDNF'nin terminal alanı, 13 kDa biyolojik olarak aktif olgun BDNF (mBDNF)oluşturmak için ayrı bir protein dönüştürücü enzim tarafından bölünür (Bathina ve Das, 2015).

BDNF, ~27 kDa'lık bir moleküler ağırlığa sahiptir ve bir homodimer olarak bulunur. BDNF, proBDNF olarak bilinen bir nc peptit içerir ve işleme sırasında bölünen n etki alanı paketlenir ve olgun BDNF formu ile birlikte salgılanır. ProBDNF'nin etkileri, olgun BDNF formunun etkilerine göre daha az tanımlanmıştır. BDNF'nin etkilerine çoğunlukla TrkB reseptörü

aracılık eder, ancak p75 olarak bilinen bir pan-nörotropin reseptörüne de bağlanabilir. BDNF, sinir sisteminin hemen hemen tüm yönleriyle ilişkilidir, nöronal hayatta kalmayı ve farklılaşmayı teşvik eder, sinaptik plastisiteyi, sinaps oluşumunu, nöronal uyarılabilirliği, LTP'yi vb. modüle eder. Sinir sisteminin yetişkinliğe dönüşmesinde önemli rollere sahiptir (Quanterix, 2022).

Beyinde, BDNF ya bir sinir hücresi ya da bir astrosit gibi bir destek hücresi tarafından salgınır ve daha sonra yakındaki bir sinir hücresindeki bir reseptöre bağlanır. Bu bağlanma, alıcı sinir hücresinin çekirdeğine taşınabilen bir sinyalin üretilmesiyle sonuçlanır. Orada, sinir hücresinin fonksiyonlarını yerine getirmesi ve işlevi ile ilişkili artan protein üretimini destekler (Liou, 2010a).

### **2.10.2. BDNF'nin Nörobiyolojisi**

BDNF geni, kromozom 11, bölge p13–14 üzerinde bulunur ve ~70 kb'yi kapsar. Gen, 5' ucunda 11 ekzondan (I-IX, artı Vh ve VIIIh) ve özellikle doku ve beyin bölgelerinde kullanılan dokuz fonksiyonel promotörden, yani ekzon I, II'den (ekzon ile birlikte) oluştuğu için karmaşık bir yapıya sahiptir. İnsan BDNF geninin yapısı, birçok farklı transkript ile birleşen 11 ekzon (I-IX, artı Vh ve VIIIh) içerir. Kodlama DNA dizisi (CDS) ekzon IX'dadır. BDNF geni dokuz ekzon içermesine rağmen, kodlama dizisi, bölgesel ve hücre tipine özgü ekspresyonu düzenleyen promotörleri kodlayan sekiz yukarı akış ekzonu ile ekzon 9'da bulunur. Bunlar arasında, ekzon IV, en kapsamlı şekilde karakterize edilendir, çünkü bu ekzon, promotör elementler içerir, aktiviteye bağlı BDNF ekspresyonunu düzenler. Her 5' ekzon, alternatif ekleme yoluyla, tümü 3' ucunda ortak bir kodlama bölgesinin varlığı ile karakterize edilen spesifik bir transkript veya izoform üretebilir. Ekzon IX içinde yer alan bu 3' kodlama bölgesi, pro-BDNF proteinini kodlayan ortak diziyi içerir. Buna göre, alternatif promotörlerin ve ekleme mekanizmalarının kullanılması yoluyla, hepsi aynı pro-BDNF protein ürününü kodlayan farklı BDNF transkriptleri oluşturulabilir (Cattaneo ve diğerleri, 2016).

Periferik sinir sisteminde BDNF, düzenlenmiş hücre ölümünü önleme yeteneğine sahiptir. Beyinde, BDNF esas olarak bir hayatta kalma faktörü olarak hareket etmez, bunun yerine sinaptik fonksiyon ve nöronal morfoloji üzerinde bölgeye özgü etkilere aracılık eder. Striatal BDNF sinyalinin kaybı, GABAerjik striatal orta dikenli nöronların dendritik karmaşıklığındaki kusurların

neden olduğu bir spinal atrofiye neden olur. GABAerjik striatal nöronlar BDNF üretmezler ancak kortikostriatal projeksiyonların presinapslarından önemli miktarlarda aksonal BDNF alırlar. Karşılık gelen aksonal projeksiyonlardan BDNF'nin spesifik tükenmesi, kortikostriatal sinapslarda LTP'yi ortadan kaldırır. Otozomal dominant bir nörodejeneratif bozukluk olan Huntington hastalığında, BDNF'nin striatuma anterograd aksonal taşınmasında bozukluk, striatal dejenerasyondan sorumlu olduğu düşünülen kortikal BDNF arzının azalmasına neden olur. Bununla birlikte, bir Huntington hastalığı modelinde, kortikostriatal plastisitedeki kusurlar, postsinaptik BDNF reseptörü TrkB'nin azalmış katılımından kaynaklanır. Bu, sinaptik plastisitedeki kusurların, en azından Huntington hastalığının erken döneminde, striatal dikenli projeksiyon nöronları üzerinde BDNF'nin kortikal sunumuna bağlı olmadığını göstermektedir. Yakın zamanda başka bir hastalık modelinde, mutant Huntington düzeylerini düşürmenin, striatal nöronlar üzerindeki kortikal BDNF arzını iyileştirmek ve trofik kusurları kurtarmak için yeterli olduğu gösterilmiştir (Sasi ve diğerleri, 2017).

### **2.10.3. BDNF'yi Düzenleyen MikroRNA'lar**

MikroRNA'lar (miRNA'lar), yaklaşık 22 nükleotit içeren ve hedef mRNA'ların bölünmesini teşvik ederek veya translasyonlarını baskılayarak transkripsiyon sonrası seviyede farklı genlerin ekspresyonunu düzenleyen endojen küçük kodlayıcı olmayan RNA'lardır. MiRNA'ların, gelişme, hücre çoğalması, büyüme kontrolü ve apoptoz dahil olmak üzere çeşitli biyolojik süreçleri yönettiği görülmektedir. Normal beyin gelişimi için miRNA ifadesinin hassas bir şekilde düzenlenmesi gerekmektedir (Eyileten ve diğerleri, 2021; Cattaneo ve diğerleri, 2016; Caputo ve diğerleri, 2011). Çoğu genin ifadesi miRNA kontrolü altında olduğundan, biyolojik süreçler belirli bir dereceye kadar miRNA'lar tarafından düzenlenmektedir. Bu nedenle, hastalık gelişiminin miRNA'ların aktiviteleri ile yakından ilişkili olduğu varsayılmaktadır. Diabetes mellitus, kanser, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıkların patogenezinin çeşitli miRNA'larla ilişkili olduğu tespit edilmiş ve bazı miRNA'lar terapötik hedefler olarak kabul edilir olmuştur (Han ve diğerleri, 2021).

İlk mikroRNA olan Lin-4 1993 yılında Ambros ve Ruvkun grupları tarafından bir yuvarlak solucan olan *Caenorhabditis elegans*'ta keşfedilmiştir. Belli bir zamana kadar Lin-4, Horvitz'in

laboratuvarı tarafından *C. elegans* larvalarının zamansal gelişimini düzenleyen genlerden biri olarak tanımlanmıştır. 1987'de, aynı grup Lin-4'teki bir mutasyonun başka bir gendeki, Lin-14'teki bir mutasyona zıt bir fenotipe sahip olduğunu, ancak bir null-Lin-4 hattındaki Lin-14 baskılayıcı mutasyonun vahşi tip olduğunu bulmuştur. Hem Ambros hem de Ruvkun, Horvitz'in laboratuvarından ayrıldıktan sonra Lin-4 ve Lin-14'ü incelemeye devam etmişlerdir. Araştırmacılar lin-4'ün protein kodlayan bir RNA olmadığını, aslında kodlama yapmayan küçük bir RNA olduğunu keşfetmişlerdir. Ayrıca Lin-14'ün 3'UTR (untranslated region) aracılığıyla transkripsiyon sonrası olarak aşağı regüle edildiğini ve Lin-4'ün Lin-14'ün 3' UTR'sinde tamamlayıcı bir diziyeye sahip olduğunu bulmuşlardır. Bu nedenle, Lin-4'ün Lin-14'ü transkripsiyon sonrası düzeyde düzenlediğini öne sürdüler. O zamandan beri, tüm hayvan model sistemlerinde miRNA'lar tespit edildi ve bazılarının türler arasında yüksek oranda korunduğu gösterildi. Yeni miRNA'lar hala keşfedilmektedir ve gen düzenlemesindeki rolleri daha iyi anlaşılmaktadır (O'Brien ve diğerleri, 2018).

Lin-4 RNA'nın keşfinden yedi yıl sonra Let-7 RNA bulunmuştur. Lin-4 ve Let-7 RNA'ları, bu türden ek düzenleyici RNA'ların keşfedileceği beklentisiyle küçük geçici RNA'lar (stRNA'lar) olarak adlandırılmıştır. Gerçekten de bir yıldan kısa bir süre sonra, sineklerden, solucanlardan ve insan hücrelerinden küçük RNA'ları klonlayan üç laboratuvar, küçük kodlamayan RNA'lar için *Drosophila*'da 20, insanda 30 ve solucanlarda 60 yeni gen olmak üzere, toplamda yüzün üzerinde ek gen bildirmiştir. Bu genlerin RNA ürünleri, potansiyel olarak bir kök döngü öncüsünün bir kolundan işlenen ~22 nt endojen olarak eksprese edilen RNA'lar olmaları bakımından Lin-4 ve Let-7 stRNA'larına benziyordu. Bu nedenle mikroRNA terimi, stRNA'ları ve benzer özelliklere sahip ancak işlevleri bilinmeyen diğer tüm küçük RNA'ları belirtmek için kullanılmıştır. Yoğunlaştırılmış klonlama çabaları, memelilerde, balıklarda, solucanlarda ve sineklerde çok sayıda ek miRNA genini ortaya çıkarmıştır (Bartel, 2004).

Tipik olarak miRNA'lar, baskı veya bozulmayı indüklemek için mRNA'ların 3' UTR'lerine bağlanır. Bununla birlikte, miRNA'ların 5' UTR, kodlama dizisi ve gen promotörleri dahil olmak üzere diğer bölgelerle etkileşimi de gözlenmiştir. Belirli koşullar altında miRNA'lar ayrıca translasyonu aktive edebilir veya transkripsiyonu düzenleyebilir. miRNA'ların hedef genleri ile etkileşimi dinamiktir ve miRNA'ların hücre içi yerleşimi, miRNA'ların ve hedef mRNA'ların bolluğu ve miRNA-mRNA etkileşimlerinin afinitesi gibi birçok faktöre bağlıdır. miRNA'lar hücre dışı sıvılara salgılanabilir ve eksozomlar gibi veziküller yoluyla veya Argonautlar dahil proteinlere

bağlanarak hedef hücrelere taşınabilir. Hücre dışı miRNA'lar, hücre-hücre iletişimine aracılık etmek için kimyasal haberciler olarak işlev görmektedir (O'Brien ve diğerleri, 2018).

Gen ekspresyonunun transkripsiyon sonrası kontrolüne özgüllük kazandıran mekanizmalar tam olarak tanımlanmamıştır. mRNA düzenleyici elementler ve bağlayıcı proteinler, spesifik transkriptler için önemli kontrol örnekleri sağlar, ancak mRNA gruplarındaki uyumlu değişiklikler için açıklamalar büyük ölçüde eksiktir. Translasyonun kontrolü, gen ekspresyonunda temel bir düzenleme kaynağıdır. BDNF tarafından protein sentezinin uyarılması, sinaptik fonksiyonun kalıcı modifikasyonlarına kritik olarak katkıda bulunur, ancak BDNF'nin seçici olarak eksprese edilen mRNA'ların yalnızca bir azınlığını nasıl etkilediği tam olarak anlaşılmamıştır. BDNF'nin Dicer'ı hızla yükselttiğini, olgun miRNA seviyelerini artırdığını ve nöronlarda RNA işleme gövdelerini indüklediğini biliyoruz. BDNF ayrıca Lin28'i hızla indükleyerek, Lin28 tarafından düzenlenen miRNA'ların seçici kaybına ve hedef mRNA'larının translasyonunda karşılık gelen bir yukarı regülasyona neden olur. Lin28 tarafından düzenlenen miRNA'lar için bağlanma bölgeleri, bir transkripte BDNF tepkisi vermek için gerekli ve yeterlidir. Lin28 eksikliği veya Lin28'e dirençli Let-7 öncüsü miRNA'nın ifadesi, BDNF çeviri özgüllüğünü ve BDNF'ye bağlı dendrit ağaçlandırmasını inhibe etmektedir (Huang ve diğerleri, 2012).

BDNF ile miRNA'lar arasındaki etkileşim, son zamanlarda odaklanılan bir alandır. BDNF gibi nörotrofinler, hayatta kalma, sinaptik plastisite ve merkezi sinir sisteminde nörojenez dahil olmak üzere birçok nöronal fonksiyonda kilit oyuncular olduğundan, miRNA'lar da çoğu nörotrofin etkisinde yer almaktadır (Shi, 2015).

#### **2.10.4. miRNA Biyogenezi**

miRNA biyogenezi, RNA polimeraz II/III transkriptlerinin transkripsiyon sonrası veya birlikte transkripsiyonel olarak işlenmesiyle başlamaktadır. miRNA'ların yaklaşık yarısı intrageniktir ve çoğunlukla intronlardan ve nispeten az sayıda protein kodlayan gen ekzonundan işlenirken, geri kalanı intergeniktir. Bir konakçı genden bağımsız olarak kopyalanmakta ve kendi promotörleri tarafından düzenlenmektedirler (O'Brien ve diğerleri, 2018). Biyoinformatikte yaşanan gelişmelerle, insan genomunda 1000'den fazla miRNA tespit edilmiştir. İnsan genomunun %30'dan fazlası bu miRNA'lar tarafından modüle edilebilir. miRNA'lar, hücre proliferasyonu,



farklılaşma, inflamasyon ve apoptoz dahil olmak üzere çeşitli biyolojik düzenleme süreçlerine katılmaktadır (Song ve diğerleri, 2020). miRNA'lar, hem hayvanlarda hem de bitkilerde metabolizma, farklılaşma ve apoptoz dahil olmak üzere farklı hücresel süreçler için gereklidir (Li ve diğerleri, 2013). Hayvanlarda miRNA'lar öncelikle genomda bireysel genler veya kümeler olarak kodlanmaktadır (Lai ve diğerleri, 2019).

miRNA genleri genom içinde kodlanmıştır, bu da onların transkripsiyonunun, miRNA'ların kaynağı veya hedefleri olarak hizmet eden protein kodlayan genler dahil olmak üzere diğer genlerin transkripsiyonu ile sıkı bir şekilde koordine edilebileceğini düşündürür. miRNA'ların genomik orijini, protein kodlayan genlerin ve miRNA'ların eşzamanlı ekspresyonunu destekleyen veya bunlara karşı ayırım yapan mekanizma hakkında soruyu gündeme getirmektedir. Spesifik protein kodlayan genler ve miRNA geni arasındaki transkripsiyonel ayrışmanın en yaygın mekanizması, memeli miRNA kodlayan genlerin yaklaşık % 50'sinin intergenik boşluk içinde lokalizasyonuna dayanır. İntergenik miRNA'ların çoğu otonom olarak eksprese edilir ve kendi güçlendirici ve promotör elementlerine sahiptir. Protein kodlayan genlere benzer şekilde, çoğu miRNA geni, RNA Polimeraz II (RNA PolII) tarafından kopyalanır. Bu nedenle miRNA ve protein kodlayan gen ekspresyonundaki zamansal ve soya özgü farklılıkların, spesifik transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonu ve translasyon sonrası kromatin modifikasyonları tarafından kontrol edilmesi muhtemeldir. Bu olasılık, birkaç miRNA geninin küme organizasyonu nedeniyle özellikle akla yatkındır. Birbirinden 0,1-50 kb mesafe içinde kümelenen miRNA genleri ortak ekspresyon paternleri sergiler. miR-17-92 ve miR-23-27a-24 kümesinden miRNA'lar gibi kümelenmiş miRNA'ların ortak ekspresyon kalıpları, bunların tek bir PolII'ye bağımlı polisistronik transkriptten üretilmesini yansıtır. Koordineli miRNA gen ekspresyonu, miR-17-92 kümesinden türetilen bireysel miRNA'ların proapoptotik protein Bim'i hedefleyerek hücre sağkalımının düzenlenmesine ortak olarak katkıda bulunma yeteneği ile önerildiği gibi işlevsel bir öneme sahip olabilir. Proksimal olarak yerleştirilmiş miRNA genlerinin aksine, 50 kb'den daha fazla aralıklı olan miRNA genleri, koordineli olmayan bir şekilde ifade etme eğilimindedir (O'Carroll ve Schaefer. 2012).

MiRNA genleri genellikle bireysel veya kümelenmiş genler olarak intergenik veya intronik bölgelerde bulunur. Birincil miRNA'ların (pri-miRNA'lar) transkripsiyonu, öncü miRNA'ların oluşumu (ön miRNA'lar), miRNA'nın çekirdekten dışarı taşınması ve miRNA olgunlaşması dahil miRNA'ların işlev görebilmesi için birkaç adım gerçekleşmelidir. RNA polimeraz II, Drosha,

Exportin 5, Dicer ve Argonaute dahil olmak üzere birçok enzim bu süreçlerde yer almaktadır (Shi, 2015).

Son yıllarda miRNA'lar potansiyel biyofarmasötikler olarak ortaya çıkmış ve ilk miRNA tabanlı tedaviler klinik denemelere girmeye başlamıştır. Birçok çalışma, miRNA'ların, şu anda yalnızca kodlama dizisindeki mutasyonlara bağlı olduğu düşünülen genetik hastalıkların patolojisinde de önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Örneğin, F8 geninde missense mutasyonu olan birçok hastada genetik bozukluk hastalığının ciddiyetini tam olarak açıklamamaktadır. Pıhtılaşma faktörlerini kodlayan mRNA'ları hedefleyen miRNA'ların düzensizliğinin, gen ekspresyonunu bozduğu görülmektedir. miRNA'ların aracılık ettiği pıhtılaşma kademesinde yer alan protein seviyelerindeki değişiklikler, kanama bozukluklarına veya tromboza neden olabilmektedir (Jankowska ve diğerleri, 2020).

Nörotrofinler, nöronal hayatta kalma, sinaps oluşumu ve plastisite mekanizmaları için gerekli beyindeki büyüme faktörleridir. Nörotrofinler sadece miRNA'lar tarafından düzenlenmez, aynı zamanda miRNA ekspresyonunu da düzenlerler. Bir nörotrofin, BDNF ve miRNA'lar arasında düzenleyici bir negatif geri besleme döngüsü olduğunu gösterir. Yani, BDNF tedavisi nöronal miRNA ekspresyonunu uyarırken miRNA'lar genellikle BDNF ekspresyonunu inhibe etme işlevi görür. Bu negatif geri besleme döngüsü, normal hücrelerde bir denge durumunda korunmaktadır (Keifer ve diğerleri, 2015).

Nörotrofinlerin miRNA'ları en az üç şekilde düzenlediği görülmektedir (Shi, 2015):

(1) ERK stimülasyonu, TRBP (transactivation response element RNA-binding protein) (HIV-1 TAR RNA-bağlayıcı protein) ve Dicer'in aktivasyonunu artırarak miRNA biyogenezinin yukarı regülasyonuna yol açar.

(2) Lin28a'nın (RNA bağlayıcı proteinler) ERK'ye bağlı yukarı regülasyonu, seçili miRNA biyogenezini bloke eder.

(3) CREB (cAMP response element-binding protein) ve NF-KB dahil olmak üzere transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu yoluyla miRNA ekspresyonunun transkripsiyonel regülasyonu. Bu düzenleyici süreçler, nörotrofin ve miRNA sinyal yollarındaki pozitif ve negatif düzenleyici döngüleri bütünleştirir ve ayrıca nörotrofinlerin ve miRNA'ların işlevini genişletmektedir.

Her bir miRNA, birden fazla genin ifadesini düzenlediğinden, miRNA'lar, hücrel büyüme ve çoğalma ile ilişkilidirler. Ayrıca çoklu hücrel yolları ve süreçleri verimli bir şekilde düzenleyebilir ve koordine edebilirler (Lai ve diğeri, 2019).

### **2.10.5. Klinik Uygulamada miRNA Tedavileri**

İlk miRNA'nın keşfinden bu yana, miRNA biyolojisi alanı önemli ölçüde genişlemiştir. Ancak sınırlı sayıda çalışma, BDNF-miRNA etkileşimlerini ve miRNA'lar tarafından BDNF sinyalleme sinin modülasyonunu göstermiştir. Terapötik olarak miRNA mimikleri ve miRNA inhibitörlerinin kullanımı umut verici görünse de şimdiye kadar sadece az sayıda miRNA terapötüğü klinik gelişimde ilerlemiştir.

miRNA genlerinin ekspresyon seviyelerindeki mutasyonlar ve polimorfizmler veya epigenetik mekanizmalarındaki değişiklikler kötü huylu tümörlerin oluşumunda da rol oynayabilmektedir. Artan kanıtlar, anormal miRNA ekspresyon profillerinin çeşitli kanserlerde mevcut olduğunu göstermektedir. Öyleyse, bu profillerin farklı tümör tiplerinin teşhisi ve sınıflandırılması için faydalı olabileceği ve bu küçük RNA'ların gelecekteki miRNA tabanlı tedavilerin geliştirilmesi için önemli fırsatlar sağlayabileceği öne sürülmektedir (Varol ve diğeri, 2010).

miRNA bazlı tedaviler iki farklı yaklaşıma ayrılır: (i) antisens oligonükleotitler, antagomirler ve miRNA süngerleri gibi miRNA antagonistleri tarafından oncomiR'lerin inhibisyonu ve (ii) çift iplikli sentetik miRNA'lar ve miRNA ekspresyon vektörleri gibi miRNA taklitleri kullanılarak tümör baskılayıcı miRNA'ların ekspresyonunun artırılması. MiRNA tedavilerinin seçimi, hastalığın mekanizmasına ve gen fonksiyonuna bağlıdır (Lai ve diğeri, 2019).

miRNA'lar, Parkinson hastalığının patofizyolojisinin çoklu yolları ile de ilişkilendirilmiştir. Parkinson hastalığında miR-132, BDNF ve MeCP2'nin yanı sıra diğeri miRNA'lar ve faktörlerin düzenleyici döngüsü mevcuttur. Hastalığın epigenetik değişikliklerinde miR-132, miR-184 ve miR-34a dahil olmak üzere birkaç miRNA rapor edilmiştir (Sih, 2015). MiR-939 ve miR-26a'nın, parkinson hastalığı ile ilişkili nöroinflamasyonun patogenezini etkileyen oksidatif stres ile ilintili

olduğu gösterilmiştir. Lösin bakımından zengin tekrar kinaz 2 (LRRK2), parkinson hastalığının etiyojisinde yer alan önemli bir faktördür, LRRK2 mutasyonları kalıtsal ve sporadik Parkinson hastalığının ana nedenidir ve miR-205'in aşırı ekspresyonu, Parkinson hastalığının beyinlerinde LRRK2'nin anormal yukarı regülasyonu ile bir ilişki göstermiştir (Eyiletten ve diğerleri, 2021).

Li ve diğerleri (2013), BDNF'nin ve onun varsayılan düzenleyici miRNA'larının depresyondaki rollerini tanımlamayı ve karakterize etmeyi amaçlamıştır. İlk olarak, miR-182'nin biyoinformatik çalışmalarla BDNF seviyelerini düzenleyen varsayılan bir miRNA olabileceğini belirlemişler ve miR-132 ile yan yana hücre bazlı çalışmalar kullanarak miR-182'nin BDNF seviyeleri üzerindeki etkilerini karakterize etmişlerdir. MiR-132 ve miR-182'nin tedavisinin, bir insan nöronal hücre modelinde sırasıyla BDNF protein seviyelerini azalttığını, miR-132 ve miR-182'nin BDNF ekspresyonu üzerindeki düzenleyici rollerini desteklediğini ortaya koymuşlardır.

Diğer birçok büyüme faktörüne benzer şekilde, BDNF sinyali birçok kanserde rol oynamakta ve tropomiyozin ile ilişkili kinaz reseptör aktivasyonu, tümör büyümesini artırabilmekte veya bastırabilmektedir. Birçok kanserde miRNA ekspresyon seviyeleri değişmekte, bu da anormal artışlara veya azalmalara neden olmaktadır. Transkripsiyon sonrası düzenleyiciler olarak miRNA'lar, onkogenler veya tümör baskılayıcı genler olarak işlev görebilir. Nörotrofinler ve miRNA'lar arasındaki karmaşık ilişki, kanser araştırmalarında yeni tanı ve tedavi yöntemlerini belirlemek için çok ilginç bir konu olacaktır. Örneğin, BDNF/TRKB yolu, nöroblastom, yumurtalık, meme, prostat ve akciğer kanserleri dahil olmak üzere çeşitli tümörlerde çoğalmayı, farklılaşmayı, anjiyogenezi ve istilacılığı teşvik ederek tümör oluşumunda kritik bir role sahiptir (Sih, 2015).

BDNF ile miRNA'lar arasındaki etkileşim göz önüne alındığında gelişmekte olan işitsel yolda da anahtar rol oynayan BDNF ve BDNF ile etkileşim içinde olan, BDNF` yi regüle eden miRNA'lar da işitsel yola etki edebilir ve insanlarda işitsel performans üzerinde etkili olabilecek gen polimorfizmleri olabilir. Literatürde tinnitus ile BDNF gen polimorfizmleri ile arasındaki ilişki gösterilirken, BDNF genini regüle eden miRNA polimorfizmleri ile ilişkisini ortaya koyan bir çalışma bulunmamaktadır. Bu açıdan bu çalışmada BDNF genini regüle eden miRNA polimorfizmlerinin tinnitus patofizyolojisindeki yerini incelemek amaçlanmıştır.

## 3. GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1.Çalışma Tasarımı

Çalışma, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak-Burun-Boğaz Hastalıkları polikliniğine başvuran en az 3 aydır tinnitus şikayeti devam eden tinnitus tanısı almış 18-55 yaş aralığındaki 70 kronik tinnitus hastası ile KBB polikliniğine başvuran ve tinnitus semptomu ile birlikte herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan aynı yaş grubundaki 70 kişiden meydana gelen kontrol grubu ile yürütülmüştür. Dahil edilen tinnutus hastaları çeşitli sosyodemografik özellikler ve klinik değişkenler açısından incelenmiştir. Hastalarla sağlıklı kontrol grubu arasında miRNA polimorfizmleri açısından fark olup olmadığı araştırılmıştır.

### 3.2. Dışlanma ve Dahil Edilme Kriterleri

Dahil Edilme Kriterleri:

- En az 3 aydır devam eden kulak çınlama yakınmasına sahip olmak
- Tinnitus tanısı almış olmak
- Olgu ve kontrol grubunun 18-55 yaş aralığında olması
- Çalışmaya katılmayı kabul etmek

Dışlanma Kriterleri:

- 3 aydan daha az süredir tinnitus şikayeti olması
- Tinnitusa sebep olacak organik bir neden olması
- Olgu ve kontrol grubunun 18 yaş altı ve 55 yaş üstü olması
- Geçirilmiş kulak ameliyatı hikayesi
- Endokrin hastalığı olan olgular
- Nörootolojik müdahale yapılan olgular
- Nöropskiatrik hastalığı olan olgular
- Dış kulak, orta kulak ile ilgili anatomik problemi olan olgular

- Otoskleroz hikayesi olan olgular
- Kronik otitis media hikayesi olan olgular
- Saf ses ortalaması normal sınırlarda olan olgular
- Akustik tümör hikayesi olan olgular
- Yazılı izin alınmamış olgular

### **3.3.Yöntem**

Çalışmada seçilen olgular değerlendirmeye alınarak, klinik muayeneleri ve laboratuvar çalışmaları ardından timpanometrik/odyolojik değerlendirme ve tinnitus frekansının ölçümü, tinnitus şiddetinin ölçümü, minimal maskeleme seviyesinin tespiti, rezidüel inhibisyon olmak üzere dört aşamadan oluşan tinnitus parametreleri ile psikoakustik değerlendirmeleri yapıldı. Sonrasında tinnitusun psikosomatik etkilerini değerlendirmeye yönelik TEA (Tinnitus engellilik Anketi), BDA (Beck Depresyon Anketi) uygulandı. Rutin incelemeler için alınan venöz kanlar kullanılarak miRNA gen polimorfizmlerine bakıldı.

#### **3.3.1.Örnekleme Büyüklüğü**

Güç analizi, G-Power kullanılarak yapılmıştır. Bu konu ile ilgili literatürde benzer bir çalışmaya ulaşılamadığı için orta etki büyüklüğü düşünülerek 0,05 tip 1 hata ile her iki gruba 64 denek alınması gerekmektedir. Çalışmamızda 70 hasta ve 70 kontrol olgusu dahil edilmiştir.

#### **3.3.2.İstatistiksel ve Analitik Yöntemler**

İstatistiksel işlemler: Sıklık analizleri, ki-kare analizi, sayısal değişkenler için student's t-test korelasyon analizleri, lineer regresyon testi uygulanmıştır.

#### **3.3.SNP Seçimi**

Çalışmada, kronik tinnitusta ile BDNF genini regüle eden miRNA polimorfizmleri GWAS ve EXac veri tabanlarından seçilmiştir.

### **3.4.Çalışmada Araştırılacak miRNA Polimorfizmleri**

Çalışmada 5 adet miRNA gen polimorfizmleri (mir206 (r16882131), mir30e (rs10489167), mir126 (rs199992070), mir30a (rs1491500379), mir26b (rs565919718)) bakılmıştır.

### **3.5.SNPType Assay İçin Primer Tasarımı**

SNP type yöntemi için primerler meydana getirilmesinde aşağıda sıralanmış olan hedef dizi kriterlerinden faydalanılmış ve SNP'lerin primer uygunluğu gözden geçirilmiştir.

1-Hedef sekansların uzunluğu: minimum 60 bp (hedef SNP sahasının hem yukarı hem de aşağı akışı dahil) ve maksimum 250 bp.

2-SNP'ler için, hedef sekansta yalnızca tek SNP olması

3-İnsersiyon / delesyon işlemleri için (In / Dels), In / Del uzunluğu 10 bp'den küçük olması

4-Hedef dizinin G / C içeriği <%65 olması

5-Primerler D3 Testi kullanılarak tasarlanacaktır. Tasarım (<https://d3.fluidigm.com/>; Fluidigm, South San Francisco, CA, ABD).

Her test üç tür primerden meydana gelir: spesifik bir hedef amplifikasyon (STA) primeri, lokusa özgü (LS) primer ve allelik spesifik (AS) primer

Çalışmada mir126 rs199992070 SNP'sinin primer uygunluğu sağlanamadığı için bu SNP'nin yerine primer uygunluğu saptanan mir30e rs112439044 SNP'si çalışılmıştır.

### **3.6.DNA izolasyonu**

Çalışma kapsamına giren tinnituslu bireylerin kanları EDTA'lı tüplere alındı. Hemen

çalışma yapılmadığı için -20°C'de bekletildi. Kandan DNA izolasyonu hazır kit (Diagnovital RTA genomik izolasyon) kullanılarak yapıldı.

Donmuş kan örneğini, 37°C'deki su banyosunda çözdürüldü. 1,5ml Ependorf tüpü içerisine 20 µl Proteinaz K ve üzerine 200 µl kan örneği eklendi. Fazla beklemeden 200 µl Solüsyon B eklendi ve 20 saniye vurum-vorteks yapılarak karıştırıldı. Kısa santrifüjden sonra her 3 dakikada bir karıştırılarak 65°C'de 15 dakika inkübe edildi. 260 µl etanol (%96-100) eklenip, 20 saniye vurum-vorteks yapılarak karıştırıldı. Kısa santrifüjden sonra karışım, toplama tüpünün içine yerleştirilmiş spin kolona aktarıldı ve 5.000 x g'de 1 dakika santrifüj yapıldı. Sıvı içeren alttaki tüp atılıp ve kolon yeni bir toplama tüpüne yerleştirildi. 700 µl Solüsyon W1 eklenip 5.000 x g'de 1 dakika santrifüj yapıldı. Toplama tüpündeki sıvı atılıp ve kolon yeni bir toplama tüpüne yerleştirildi. 700 µl Solüsyon W2 eklenip 16.000 x g'de 1 dakika santrifüj yapıldı. Toplama tüpündeki sıvı atılıp ve kolon yeni bir toplama tüpüne yerleştirildi ve 16.000 x g'de 3 dakika santrifüj yapıldı. Spin kolon, steril 1,5 ml'lik bir mikrosantrifüj tüpüne transfer edildi. 200 µl 70°C'ye ısıtılmış Solüsyon E eklenip, kolonun kapağı kapatılıp ve oda sıcaklığında 3 dakika inkübe edildi ve 5.000 x g'de 1 dakika santrifüj yapıp 16.000 x g'de 30 saniye daha santrifüj yapıldı. Spin kolon atıldı, mikrosantrifüj tüpünün içindeki elüsyon tamponunda genomik DNA bulundu.



**Resim 1.** Nüve 120; Tüm örneklerin hazırlanması için kullanılan biogüvenlik kabini





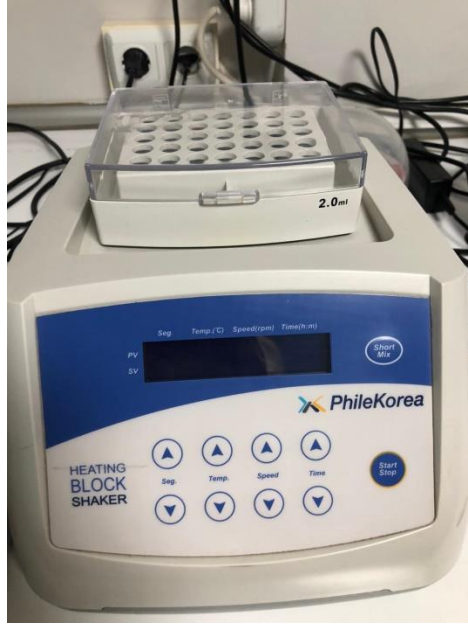
**Resim 2.** Kandan DNA analizi için kullanılan tüpler



**Resim 3.** PhileKorea multi shaker, Ecomate Plate Santrifüj, İSOLAB Mixer vortex



**Resim 4.** Eppendorf Centrifuge 5810



**Resim 5.** PhileKorea Heating Block Shaker

### **3.7.SNPTypAssay**

SNPler, SNiP paneli yardımıyla Fluidigm platformunu sunan Real-Time PCR (Biomark HD System, Fluidigm) ile incelenmiştir. Üretici firmanın sunmuş olduğu proplar tekli baz uyumsuzluklarını saptayarak, polimorfizmlerin analizine imkan verdi. SNPler, amplifikasyonun bitiminde bir erime eğrisi analizi ile değerlendirmeye alındı.

### **3.8.10X SNPTyp Specific Target Amplifikasyon (STA) Primerlerinin Hazırlanması**

SNP hazırlama aşamasında 12 farklı primer kullandık. 12 primer için aşağıdaki karışım hazırlandı;

**Tablo 2.** STA Primerlerinin Hazırlanmasında Kullanılan Primerler

Lokus spesifik primer (LSP) (Fluidigm, Cat.No: ASY-GT-XS)	24 µl
STA primer (Fluidigm, Cat.No: ASY-GT-XS)	24 µl
DNA suspension buffer (Teknova, Cat.No: T0223)	352 µl
TOPLAM	400 µl

Tüp vortekslenir ve kullanılına kadar -20/-80°C’de muhafaza edildi.

### 3.9.STA Adımı

Aşağıdaki karışım hazırlandı. Bu karışım 72 örneğin STA reaksiyonu için yeterli oldu.

**Tablo 3.** STA Reaksiyonu için Kullanılan Malzemeler

Multiplex PCR Master Mix (Qiagen, Cat.No: 206143)	212,5 µl
10X SNPtype STA Primer Pool (Fluidigm, Cat.No: ASY-GT-XS)	42,5 µl
RNase-DNase free water (Qiagen, Cat.No: 129114)	63,75 µl
TOPLAM	318,75 µl

Bu karışım bir 6’lı strip tüpün 6 kuyusuna 53 µl olarak transfer edildi. Buradan 6 kanallı pipetyardımları ile 3,75 er µl alınarak steril bir 96’lık piko plate’in tüm kuyularına pipetlendi.

Karışım üzerine DNA örneklerinden her kuyuya 1,25 er µl olmak üzere pipetlendi ve plate, film ile kaplandı, plate karıştırıcıda 2.000 rpm de 3 dakika karıştırıldı. Vortex ile 2 saniye karıştırıldı. MPlate santrifüjde 1 dakika santrifüj edildi ve Plate Thermal Cyclers’da aşağıdaki termal protokole alındı.

### 3.10.STA Protokolü

95°C 15 dakika

95°C 15 saniye 14 döngü

60°C 4 dakika 14 döngü

4°C ∞

Plate, deney bitiminde yüzeyi sıcak olduğu için oda sıcaklığına gelmesi beklendi. Plate santrifüj de 1 dakika santrifüj edilir, tüm STA DNA örnekleri 1:100 oranında DNA suspension buffer ile dilüe edildi.

### 3.11. SNPtype Primer Karışımının Hazırlanması:

Tüm primerler için aşağıda verilen karışım hazırlandı.

**Tablo 4.** SNPtype Primer Karışımının Hazırlanmasında Kullanılan Maddeler

ASP 1 /ASP 2 primer karışımı (Fluidigm, Cat.No: ASY-GT-XS)	3,0 µl
LSP Primer (Fluidigm, Cat.No: ASY-GT-XS)	8,0 µl
DNA suspension buffer (Teknova, Cat.No: T0223)	29,0 µl
TOPLAM	40 µl

### 3.12.10X Assay Karışımının Hazırlanması:

Tüm primerler için aşağıda verilen karışım hazırlandı.

**Tablo 5.** 10X Assay Karışımının Hazırlanmasında Kullanılan Maddeler

2x Assay Loading Reagent (Fluidigm, Cat.No: 100-7611)	2,5 µl
RNase-DNase free water (Qiagen, Cat.No: 129114)	1,5 µl
TOPLAM	4,0 µl

Bu karışım üzerine, her primerin SNPtype primer karışımından 1.0 µl pipetlendi. Bu şekilde tüm primerler için hazırlanan Assay Plate film ile kaplandı. Plate karıştırıcı üzerine plate konuldu ve el ile bastırılarak 10 saniye vortekslendi. Bu işlem 3 kez her defasında 4-5 saniye ara verilerek tekrarlandı. Plate santrifüjde 2 dakika santrifüj edildi.

### 3.13.Örneklerin Hazırlanması:

Aşağıdaki karışım hazırlandı. Bu karışım bir set (72 örnek) için yeterli oldu.

**Tablo 6.** Örneklerin Hazırlanmasında Kullanılan Malzemeler

2X Fast Probe Master Mix (Biotium, Cat.No: 31005)	255 µl
20X SNPtype Sample Loading Reagent (Fluidigm, Cat.No:100-7608)	25,5 µl
60X SNPtype Reagent (Fluidigm, Cat.No:100-7607)	8,5 µ
ROX (Biotium, Cat.No: 29052)	3,06 µl
RNase- DNase free water	5,44 µl
TOPLAM	297,5 µl

Bu karışım 8’li strip tüpün 6 kuyusuna 49,5  l olarak transfer edildi. Bu karışımdan 3,5  l temiz bir 96’lık plağın tüm kuyularına pipetlendi. Her bir STA DNA örneğinden 2,5’şer  l buplate’e transfer edildi. Plate yeni bir film ile kaplandı. Plate, plate karıştıricıda 2000 rpm’de 3 dakika karıştırdı. Vortex ile karıştırdı.

### 3.14.Dynamic Array’e Pipetlemelerin Yapılması

Assay pipetlemeleri için Viaflo Voyager (12,5  l) de şu program yapılır. 4,25  l alındı 4,00  l verildi. Tüm kuyulardaki Assayler bu şekilde Dynamic Array’e transfer edildi.  rnek pipetlemeleri için Viaflo Voyager (12,5  l) de Assay için 5,25  l alındı, 5,00  l verildi. Tüm kuyulardaki örnekler bu şekilde Dynamic Array e transfer edildi.



**Resim 6.** Biomark Dynamic Array

### 3.15.IFC Controller da Dynamic Array’in Load Edilmesi

Dynamic Array IFC Controller’a yerleştirildi ve LOAD tercih edilerek LOAD işlemi başladı. Bu işlem başladıktan sonra BioMark Data Collection yazılımı başlatılıp “Double Click to Turn Lamp On” kısmından BioMark lambası çalıştırıldı. Lambanın ısınması 20 dakika sürdü.

### 3.16. Dynamic Array'ın BioMark da Çalışılması

Dynamic Array IFC Controller'dan alındı. Chip yüzeyinin temiz olup olmadığı kontrol edildi. Dynamic Array BioMark'a barcode kısmı dışarı bakacak şekilde yerleştirildi. BioMark Data Collection yazılımı yardımı ile Dynamic Array çalıştırıldı. Verilerin kaydedileceği yer ve Dosya adı seçildikten sonra diğer sayfada. "Genotyping" seçildi. Passive Reference Dye olarak "ROX" seçildi. "Probe Type" kısmında "SNPtype-FAM" ve "SNPtype-HEX" seçildi. Sonraki ekranda Prokoller arasından "SNPtype E FLEXsix v1." seçildi ve Program başlatıldı.



**Resim 7.** Fluidigm IFC Controller HX



**Resim 8.** Fluidigm Biomark HD Real Time PCR

**Tablo 7.** Dynamic Array'in BioMark'da çalışılması

Tip				Sıcaklık	Zaman
Ramp Rate: Normal 2 C/S	Thermal Mix			25	30 dk
				70	60 dk
	Hot Start			95	5 dk
	PCR Döngüsü	1 döngü	Denatürasyon	95	15 sn
			Annealing	64	45 sn
			Extension	72	15 sn
	PCR Döngüsü	1 döngü	Denatürasyon	95	15 sn
			Annealing	63	45 sn
			Extension	72	15 sn
	PCR Döngüsü	1 döngü	Denatürasyon	95	15 sn
			Annealing	62	45 sn
			Extension	72	15 sn
	PCR Döngüsü	1 döngü	Denatürasyon	95	15 sn
			Annealing	61	45 sn
			Extension	72	15 sn
	PCR Döngüsü	34 döngü	Denatürasyon	95	15 sn
Annealing			60	45 sn	
Extension			72	15 sn	
EndPoint		Capture	20	30 sn	

### 3.17.Data Analiz

Her SNPtype assayda 2 tip floresan FAM (red, Y axis) ile HEX (green, X axis) kullanıldı. Floresanların her biri SNP'ye bağlanacaktır. Fluidigm SNP genotyping analysis version 4.1.3 (Fluidigm, South San Francisco, CA, USA) kullanılarak 3 farklı genotip (A, H, and B) belirlendi. A ve B spesifik homozigotları, H spesifik heterozigotları ifade etmektedir.

### 3.18.Veri Analizi

Yapılan istatistiksel işlemler şunlardır: Sıklık analizleri, ki-kare analizi, sayısal değişkenler için student's t-test ve korelasyon analizleri.



## 4. BULGULAR

Projede tinnituslu hasta grubu %42,9 (30)'u kadın, %57,1 (40)'i erkek bireyden oluşmaktadır. Kontrol grubu ise %64,3 (45)'ü kadın, %35,7 (25)'si ise erkek olgulardan oluşmaktadır. İki grup cinsiyet dağılımı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,76$ ).

Tinnitus grubunun yaş ortalaması  $53,4\pm 12,42$ ; kontrol grubu yaş ortalaması  $49,7\pm 11,63$  olarak saptandı. İki grup arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel bir fark saptanmamıştır ( $p=0,48$ ).

Tinnitus grubunda tinnitus lokalizasyonu %43,3'ünde sağ tarafta, %40,6'sında sol tarafta, %16,1'inde bilateral olarak tinnitus lokalizasyonu saptandı.

Tinnitus grubunda tinnitus süre dağılımı 1 yıldan az %29,4; 1-2 yıl %32,7; 2-3 yıl %22,3; 3 yıl ve üzeri %15,6 olarak saptandı. Tinnituslu hastaların tinnitus şiddetleri incelendiğinde %70,6'sında normal işitme olduğu, %20,4'ünde çok hafif işitme kaybı, %9'unda hafif derecede işitme kaybı olduğu bulundu. Ortalama tinnitus frekans  $5757,22\pm 564,15$  olarak saptanmıştır.

Tinnituslu grubun, tinnitus engellilik anketi (TEA) sonuçları; %11,45 zayıf, %33,55 orta, %31 ılımlı, %13 şiddetli ve %11'i felaket olarak saptanmıştır.

mir30e 112439044 C-T polimorfizmi genotip dağılımı tinnitus grubunda %91,43 CC; %7,14 CT; %1,43 TT olarak, kontrol grubunda %75,71 CC; %22,86 CT ve %1,43 TT olarak saptandı. İki grup ile mir30e 112439044 C-T polimorfizmi genotip dağılımı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p=0,03$ ) (Tablo 2). İlgili polimorfizm için allel frekans dağılımı tinnitus grubunda %95 C alleli ve %5 T alleli olarak, kontrol grubunda %87,14 C alleli ve %12,86 T alleli olarak saptandı. Bu polimorfizm için allel frekansları iki grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p=0,05$ ) (Tablo 3).

mir30e rs10489167 A-G polimorfizmi genotip dağılımı tinnitus grubunda %71,43 AA; %27,14 AG; %1,43 GG olarak, kontrol grubunda %78,54 AA; %20 AG ve %1,43 GG olarak saptandı. İki grup ile rs10489167 A-G polimorfizmi genotip dağılımı açısından karşılaştırıldığında

istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,61$ ) (Tablo 2). İlgili polimorfizm için allel frekans dağılımı tinnitus grubunda %85 A alleli ve %15 G alleli olarak, kontrol grubunda %88,57 A alleli ve %11,43 G alleli olarak saptandı. Bu polimorfizm için allel frekansları iki grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,45$ ) (Tablo 3).

mir206 rs16882131 C-T polimorfizmi genotip dağılımı tinnitus grubunda %51,43 CC, %40 CT ve %8,57 TT olarak, kontrol grubunda %58,57 CC ve %41,43 CT olarak saptandı. İki grup ile rs16882131 C-T polimorfizmi genotip dağılımı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p=0,01$ ) (Tablo 2). İlgili polimorfizm için allel frekans dağılımı tinnitus grubunda %19,41 C alleli ve %80,59 T alleli olarak, kontrol grubunda %71,43 C alleli ve %28,57 T alleli olarak saptandı. Bu polimorfizm için iki grup ile allel frekansları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,20$ ) (Tablo 3).

mir30a rs149150037 A-G polimorfizmi genotip dağılımı tinnitus grubunda %1,43 AA; %2,86 AG; %95,61 GG olarak, kontrol grubunda %1,43 AA, %1,43 AG ve %97,14 GG olarak saptandı. İki grup ile rs149150037 A-G polimorfizmi genotip dağılımı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,84$ ) (Tablo2). İlgili polimorfizm için allel frekans dağılımı tinnitus grubunda %2,86 A alleli ve %97,14 G alleli olarak, kontrol grubunda %2,14 A alleli ve %97,86 G alleli olarak saptandı. Bu polimorfizm için allel frekansları iki grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,75$ ) (Tablo 3).

mir 26b rs565919718C-T polimorfizmi genotip dağılımı tinnitus grubunda %94,29 CC; %4,29 CT; %1,43 TT olarak, kontrol grubunda %97,14 CC ve %2,86 CT olarak saptandı. İki grup ile rs565919718 C-T polimorfizmi genotip dağılımı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,54$ ) (Tablo 2). İlgili polimorfizm için allel frekans dağılımı tinnituslu grubunda %96,43 C alleli ve %3,57 T alleli olarak, kontrol grubunda %98,57 C alleli ve %1,43 T alleli olarak saptandı. Bu polimorfizm için allel frekansları iki grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0,33$ ) (Tablo 3).

**Tablo 8.** Tinnitus ve kontrol grubunun miRNA polimorfizmlerinin genotip dağılımının karşılaştırılması

miRNA-SNP ve genotipler	Tinnitus Grubu	Kontrol Grubu	Df	p	X <sup>2</sup>
<b>mir30e 112439044C-T</b>					
CC	64 (%91,43)	53(%75,71)	2	0,03*	6,80
CT	5(%7,14)	16(%22,86)			
TT	1(%1,43)	1(%1,43)			
<b>mir30e rs10489167A-G</b>					
AA	50(%71,43)	55(%78,54)	2	0,61	1,42
AG	19(%27,14)	14(%20)			
GG	1(%1,43)	1(%1,43)			
<b>mir206 rs16882131 C-T</b>					
CC	36 (%51,43)	41(%58,57)	1	0,01*	6,02
CT	28(%40)	28(%41,43)			
TT	6(%8,57)	0(%0)			
<b>mir30a rs149150037 A-G</b>					
AA	1(%1,43)	1(%1,43)	2	0,84	0,34
AG	2(%2,86)	1(%1,43)			
GG	67 (%95,61)	68(%97,14)			
<b>mir 26b rs565919718 C-T</b>					
CC	66(%94,29)	68(%97,14)	2	0,54	1,23
CT	3(%4,29)	2(%2,86)			
TT	1(%1,43)	0(%0)			

**Tablo 9.** Tinnitus ve kontrol grubunun miRNA polimorfizmlerinin allel frekans dağılımının karşılaştırılması

miRNA – SNP ve Allel Frekansları	Tinnitus Grubu	Kontrol Grubu	Df	p	X <sup>2</sup>
<b>mir30e 112439044 C-T</b>					
<b>C</b>	%95	%87,14	3,80	0,05*	1
<b>T</b>	%5	%12,86			
<b>mir30ers10489167A-G1,66</b>					
<b>A</b>	%85	%88,57	0,56	0,45	1
<b>G</b>	%15	%11,43			
<b>mir206rs16882131 C-T</b>					
<b>C</b>	%71,43	%79,29	1,66	0,20	1
<b>T</b>	%28,57	%20,71			
<b>mir30ars149150037 A-G</b>					
<b>A</b>	%2,86	%2,14	0,11	0,75	1
<b>G</b>	%97,14	%97,86			
<b>mir 26b rs565919718 C-T</b>					
<b>C</b>	%96,43	%98,57	0,94	0,33	1
<b>T</b>	%3,57	%1,43			

Tinnitus lokalizasyonu, tinnitus şiddeti, TEA verileri ile miRNA polimorfizmleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

## 5. TARTIŞMA

BDNF, mevcut nöronların hayatta kalmasını desteklerken ve nörojenezi başlatırken sinir sisteminin gelişiminde çok önemli bir rol oynayan nörotrofin büyüme faktörleri ailesinin bir üyesidir. Hem dolaşımdaki hem de merkezi sinir sistemindeki (CNS) değişen BDNF seviyelerinin, Alzheimer hastalığı (AD), Parkinson hastalığı (PD), amyotrofik lateral skleroz (ALS) dahil olmak üzere nörodejeneratif hastalıkların ve tinnitusun patogenezinde yer aldığı bildirilmiştir miRNA'lar, periferik kan ve beyin omurilik sıvısı gibi vücut sıvılarında bulunan kodlamayan RNA'ların bir sınıfıdır. Birkaç farklı miRNA ve bunların hedef genleri, nörodejeneratif hastalıkların ve işitmenin patofizyolojisinde yer aldığı kabul edilmektedir. Bu nedenle, bu umut verici biyobelirteçler CNS bozuklukları için yeni bir tedavi yaklaşımı olarak sunulurlar. Şu anda, sınırlı çalışmalar, BDNF'nin miRNA aracılı transkripsiyon sonrası düzenlemesinin geçerli kanıtlarını sunmaktadır. Bu çalışmanın amacı, BDNF ekspresyonunu etkileyen miRNA'ların potansiyel tanısal/prognostik değerlerini saptamak ve işitsel yolda biyobelirteç olarak rolünü göstermek amaçlanmıştır.

Tinnitus sıklığında cinsiyetin etkisi değerlendirildiğinde, cinsiyetler arasında fark olmadığını gösteren araştırmaların aksine kadınlarda tinnitus sıklığının erkeklere göre daha sık rastlanılan bir durum olduğu gözlenmektedir. Gürültülü iş yerlerinde çalışma gibi çevresel faktörlerin etkisi ile özellikle 65 yaş üstü erkeklerde sıklık kadınlara göre daha fazla bulunmuştur (Coskunoglu ve diğerleri, 2017). Çalışmamızda hasta grubu 18-55 yaş arası bireyler olup, literatürden farklı olarak tinnitüslü hastalar %57,1'lik oranla erkek bireyden oluşmaktadır.

Tinnitusun lokalizasyonu ile yapılan çalışma sonuçları her iki kulak arasında fark göstermemesine rağmen bazı çalışmalarda sol kulakta daha yüksek lokalizasyon gözlemlenmiştir (Koester ve diğerleri, 2004). Bu çalışmada, tinnitus hastalarımızda %43,3'lük oranla daha çok sağ kulak lokalizasyonu saptanmıştır.

Başlangıç ortalama tinnitus frekansını  $5796,67 \pm 3017,89$  Hz olarak bildirmiştir (Yılmaz ve diğerleri, 2002). Çalışmamızda ortalama tinnitus frekansını literatüre benzer şekilde  $5757,22 \pm 564,15$  olarak saptanmıştır.

Çalışmamızdaki tinnitüstan yakınma süresi en yüksek 1-2 yıldır. American Tinnitus Association'ın (ATA) yaptığı araştırmada, hastalar 5-20 yıl arasında tinnitüstan yakınmıştır. Bu

farklılık tinnitus tedavisinde kullanılan ilaçların sayısının artması ve elektrofizyolojik araştırmalardaki gelişmeler olabilir.

Farklı çalışmalar, tinnitus için potansiyel bir moleküler belirteç olarak kabul edilen BDNF için tutarsız sonuçlar göstermiştir. BDNF'nin allel frekansları tinnitus hastaları ve normal kontroller arasında önemli ölçüde farklılık göstermez (Sand vd., 2012; Coskunoglu vd., 2017), ancak BDNF ve GDNF genotiplerinin kombinasyonu, kadın tinnitus hastalarında semptom şiddeti için belirli bir prediktif değere sahip olabilir (Orenay-Boyacioglu vd., 2016). BDNF CpG6 ve GDNF'de önemli farklılıklar tespit edildi. Kontrol grubu ile kronik tinnitus hastaları arasındaki CpG3-5-6 metilasyon oranları, BDNF/GDNF genlerinin promotör metilasyonları ile tinnitus arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (Orenay-Boyacioglu vd., 2019). Ancak, BDNF ekspresyonu ile tinnitus şiddeti arasındaki ilişki halen tartışmalıdır. Bazı çalışmalar tinnitus grubundaki BDNF konsantrasyonunun normal kontrol grubundan daha yüksek olduğunu bulmuştur (Goto vd., 2013), ancak diğer çalışmalar aksini bulmuştur (Coskunoglu vd., 2017). Bazı çalışmalar BDNF düzeylerinin tinnitus şiddeti ile ilişkili olmadığını bulmuştur (Sand vd., 2012), bazıları ise hafif tinnitus grubundaki BDNF konsantrasyonunun şiddetli tinnitus ve normal kontrol gruplarına göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bildiğimiz gibi işitsel sinir sistemine verilen hasar, tinnitusun önemli bir patolojik temelidir. BDNF nöronal hasarı ve apoptozu önler, nöronların patolojik durumunu iyileştirir ve yaralanmadan sonra nöronların yenilenmesini ve farklılaşmasını destekler. Tinnitus hastalarındaki BDNF'deki ekspresyon değişiklikleri bir işitsel sistem yaralanmasından sonraki onarım sürecini yansıtabilir. Nörotrofinler, nöronal hayatta kalma, sinaps oluşumu ve plastisite mekanizmaları için gerekli beyindeki büyüme faktörleridir. BDNF gibi nörotrofinler miRNA'lar tarafından düzenlenir, aynı zamanda miRNA ekspresyonunu da düzenlerler. BDNF ve miRNA'lar arasında düzenleyici bir negatif geri besleme döngüsü olduğu bilinmektedir. Yani, BDNF tedavisi nöronal miRNA ekspresyonunu uyarırken miRNA'lar genellikle BDNF ekspresyonunu inhibe etme işlevi görür. Bu negatif geri besleme döngüsü, normal hücrelerde bir denge durumunda korunmaktadır (Keifer ve diğerleri, 2015).

Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, tinnitusun sadece bir tane değil, çoklu tek nükleotid polimorfizmlerinden (SNP'ler) etkilendiğini ve birçok önde gelen SNP'nin kodlama yapmayan bölgelerde bulunduğunu öne sürdü (Gilles vd., 2017) ancak tinnitusla ilgili mevcut

çalışmalar esas olarak RNA kodlayan SNP'lere odaklanmıştır. Kodlamayan RNA (ncRNA), kodlayıcı RNA'nın ekspresyonunu da etkileyerek normal biyolojik fonksiyonları etkilediğinden, ncRNA'ların tinnitusun oluşumu, gelişimi ve kalıcılığındaki rolü gelecekteki araştırmalarda dikkate alınmalıdır. Bu yüzden çalışmamızda BDNF ekspresyonunu düzenleyen ncRNA'lar olarak miRNA polimorfizmleri araştırılmıştır.

Literatürde tinnitusta BDNF'yi düzenleyen miRNA larla ilgili bir çalışma yoktur. İlk kez, Lee ve ark. miR-206'nın AD farelerinde BDNF'yi ve hafıza fonksiyonunu modüle ettiğini ve Tg2576 farelerinde bir antagomir miR-206'nın (miR-206'nın bir inhibitörü) intraserebral uygulamasını gösterdi. miR-206'nın inhibisyonu, hipokampal sinaptik yoğunluğun ve nörojenezin iyileştirilmesi de dahil olmak üzere gelişmiş BDNF seviyeleri ve hafıza performansı gösterdi. Antagomir miR-206 tedavi olarak kullanıldı ve intranazal olarak uygulandı. AD hayvan modelinde antagomir miR-206'nın intranazal uygulaması beyne ulaşmış ve BDNF seviyelerini arttırmış ve hafıza bozukluğunu iyileştirmiştir. Toplu olarak, bu sonuçlar miR-206'nın BDNF ekspresyonunu inhibe ederek AD patogenezinde yer alabileceğini göstermiştir. Antagomir miR-206'nın kullanılması BDNF seviyelerini arttırdı ve AD'de BDNF ekspresyonunu düzenlemek için umut verici bir tedavi yaklaşımı olabilir (Lee vd., 2012). Aynı araştırma grubu, sonuçlarını daha da doğruladı ve olfaktör mukozal miR-206 seviyesinin belirlenebileceğini ve erken AD'nin tanısal bir biyobelirteç olarak sunulabileceğini gösterdi (Moon vd., 2016; Tian vd., 2014). Ayrıca, Tian ve ark. ayrıca miR-206'nın AD patogenezi sürecinde BDNF'yi değiştirip değiştiremeyeceğini değerlendirmeyi amaçladı. İlginç bir şekilde, miR-206 ekspresyonu, APP/PS1 farelerinin hipokampus, plazma ve BOS'unda vahşi tip (WT) farelere kıyasla daha yüksekti, oysa BDNF seviyesi APP/PS1'in hipokampal dokusu, plazması ve BOS'unda daha düşüktü. Çalışma, miR-206'nın 3'UTR'yi bağlayarak doğrudan BDNF'yi hedefleyebileceğini bildirdi. MiR-206 uygulamasının taklidi BDNF düzeylerini düşürürken, antagomir-206 kullanımı hem hücre içi hem de salgılanan BDNF düzeylerini artırmıştır (Tian vd., 2014). Hafıza bozukluğu olan transgenik APP/PS1 fareleri, WT kontrolüne kıyasla hem hipokampusta hem de kortekste önemli ölçüde artmış miR-206 seviyeleri gösterdi. Donepezil'in kronik kullanımı, miR-206 ekspresyonunu düşürürken hafıza işlevini ve BDNF işlev bozukluğunu iyileştirdi. Buna karşılık, miR-206 agonisti (agomiR-206-3p), donepezilin anti-demans etkilerini önemli ölçüde zayıflattı. Bu bulgular, BDNF fonksiyonunun donepezil tedavisi ile yakından ilişkili olduğunu ve miR-206 seviyeleri ile ters orantılı olduğunu göstermektedir (Wang vd., 2017). Daha sonra, amnestik hafif bilişsel bozukluğun

(aMCI) AD'ye ilerlemesinin potansiyel bir prognostik belirtecini bulmak için miR-206 değerlendirildi. Çalışma, MASHB çalışmasından (Hebei eyaletinde hafif bilişsel bozukluk ve Alzheimer hastalığı çalışması) alınan 458 hastanın klinik verilerini analiz etti: başlangıçta ve 5 yıllık takipte AD dönüşümü olan hastalarda miR-206 düzeylerinin daha yüksek, BDNF düzeylerinin ise daha düşük olduğu bulundu. Çok değişkenli regresyon analizine göre, miR-206'nın daha yüksek konsantrasyonları ve daha düşük BDNF seviyeleri, aMCI'den AD'ye dönüşüm ile önemli ölçüde ilişkiliydi; bu nedenle, bağımsız bir prognostik biyobelirteç olarak hareket edebilirler (Xie vd., 2016). MiR-206, miR-1 ailesine aittir ve son zamanlarda birçok çalışma miR-206'nın nörodejeneratif hastalığıdaki etkisini analiz etmiştir. AD'de en iyi çalışılmış miRNA'lardan biridir. Birkaç rapor, miR-206'nın beyindeki BDNF ekspresyonunun baskılanması nedeniyle AD'nin patofizyolojisinde yer aldığını göstermiştir. Çalışmalar, AD ve AD hayvan modellerine sahip hastaların beyin dokusunda miR-206 düzeylerinin arttığını, bunun da hem BDNF protein düzeylerini hem de CNS'deki gen ekspresyonlarını azaltarak hafıza kaybına neden olduğunu bulmuştur (Moon vd., 2016; Tian vd., 2014; Xie vd., 2014). MiR-206, AD'de yoğun olarak çalışılan umut verici bir biyobelirteçtir. Hem hayvan hem de insan çalışmaları, BDNF ile hedeflenen AD'deki önemini göstermiştir. Sonuç olarak, hayvan çalışmalarında antagomiR-206 tedavi olarak kullanılmış ve farelerde hafıza kaybı ve BDNF eksikliğini daha da iyileştirmiştir. Birlikte ele alındığında, yayınlanmış veriler miR-206 inhibitörünün AD için potansiyel yeni bir terapötik yaklaşım olabileceğini ve daha fazla analiz edilmesi gerektiğini önerebilir.

Benzer şekilde miR-30e, PD'de yoğun olarak çalışılmıştır. miR-30e agomir, özellikle protein kodlayan gen NLRP3'ün iltihaplanma aktivitesini hedefleyerek ve azaltarak motor işlevini önemli ölçüde iyileştirdi ve dopamin nöronlarının tükenmesini engelledi. Ayrıca gen, COX-2, TNF-a ve iNOS gibi inflamatuvar sitokinleri arttırdı. Daha da önemlisi, miR-30e agomir tedavisi, SNpc'de azaltılmış BDNF üretimini geri yükledi. Sonuçta bu, miR-30e'nin PD'de BDNF'yi hedefleyerek nörodejenerasyona karşı koruyucu bir işlevi olabileceğini düşündürebilir (Li vd., 2018).

Croce ve ark. (2013) AD'nin *in vitro* modellerini kullanarak AD'den etkilenen nöronlardaki miRNA değişikliklerini inceledi. Nöropeptid Y (NPY) ile önceden tedavi edilmiş sıçan kortikal nöronları A $\beta$ 25-35'e maruz bırakıldı ve protein ekspresyonu 24 ve 48 saat sonra miR-30a-5p (miR-30a ailesinin bir üyesi ve BDNF'nin bir hedefi) ile birlikte ölçüldü. Sonuçlar, miR-34a, miR-30a-5p ve Let-7d'nin aşırı ekspresyonunun BDNF ekspresyonunu aşağı regüle ettiğini, NPY ise



koruyucu bir mekanizma gösterdiğini gösterdi. Bu nedenle, bu çalışma, NPY'nin, in vitro A $\beta$  maruziyeti nedeniyle NPY'nin nöroprotektif etkisine daha fazla katkıda bulunan bir mekanizma ile miR-30a-5p ekspresyonunu inhibe ederek BDNF ekspresyonunu değiştirdiğini ileri sürmüştür (Croce vd., 2018).

Caputo ve ark. (2011) yaptıkları bir çalışmada miR-26a ve miR-26b'nin BDNF ekspresyon düzenlemesine aracılık ettiğini ve miRNAs- *BDNF* bağlanmasını değiştiren ilk BDNF 3'UTR fonksiyonel varyantlarının (rs1130100 ve rs11030099) tanımlanmasına yol açtığını göstermiştir. Bu polimorfizmler, SNP kodlayan rs6265 ile neredeyse tam bağlantı eşitsizliği gösteren bir haplotipik bağlamda değerlendirilmiştir.

Bizim çalışmamızda da literatürdeki çalışmaları destekler şekilde mir206 rs16882131 C-T ve mir30e 112439044 C-T polimorfizmleri tinnitusla ilişkili bulunmuştur. Bu bağlamda, mir206 rs16882131 ve mir30e 112439044 polimorfizmleri işitsel yolu etkileyebilir ve bu etkiyi BDNF gen ekspresyonunu regüle ederek gösterebilir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda mir206 rs16882131 ve mir30e 112439044 polimorfizmleri tinnitusla ilişkili bulunmuştur. Sonuç olarak, mir206 rs16882131 ve mir30e 112439044 polimorfizmleri işitsel yolda etkili olabilir ve tinnitus patofizyolojisinin altında yatan nedenleri açıklayabilir. Tinnitus işitsel yol hasarının ilk belirtisi olabileceğinden, BDNF ve miRNA ilişkisi, işitme kaybı gibi işitsel yollarda gelecekte oluşabilecek hasarları önlemek için önemlidir.

Sınırlı sayıda çalışma, BDNF-miRNA etkileşimlerini ve miRNA'lar tarafından BDNF sinyalleme sinin modülasyonunu göstermiştir. Protein-RNA etkileşimi analiz araçları ve teknikleri, BDNF ve miRNA'ların tinnitus patofizyolojisinin çözülmesinde etkili olacaktır. BDNF-miRNA etkileşimlerinin rolünü ve sinir sistemindeki sinir dokusunun yeniden büyümesini veya onarımını nasıl modüle ettiklerini anlamak faydalı olacaktır. Çok sayıda çalışma, birkaç miRNA'nın nörodejeneratif ve nörovasküler hastalıklarda umut verici tanısal ve prognostik biyobelirteçler olarak ortaya çıkabileceğini göstermiştir. Sınırlı çalışmalar umut verici miRNA tabanlı yeni tedaviler sağlamaktadır. Kolektif literatürün şimdiye kadarki sınırlaması, BDNF ve miRNA'ların moleküler düzeyde tam olarak nasıl etkileşime girdiğidir. Ayrıca, birçok miRNA henüz incelenmemiştir. (i) Bu etkileşim, birbirinin transkripsiyonunu karşılıklı olarak etkinleştiriyor/etkisizleştiriyor mu? (ii) BDNF hedefli miRNA'lar tarafından hangi sinyal yolu aktive edilebilir? Bu nedenle, bu soruları açıklamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

# EKLER

## Ek 1. Etik Belgesi

ADÜ Evrak Tarih ve Sayısı: 14.02.2022-137121



T.C.  
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : E-53043469-050.04.04-137121  
Konu : Kararlar

Sayın Doç. Dr. Seda ÖRENAY BOYACIOĞLU  
Öğretim Üyesi

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 10.02.2022 tarihinde yapılan olağan toplantısında çalışmanızla ilgili alınan 01 nolu karar ekte sunulmuştur. Bilgilerinize sunarım.

Karar no:01

Protokol no: 2022/22

Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr. Seda ÖRENAY BOYACI'nın "**Kronik tinnitusta bdnf (beyin kaynaklı nörotrofik faktör) genini regüle eden mikrorna polimorfizmlerinin araştırılması**" konulu yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde (ADÜBAP başvuru onay belgesi ile kurum izin onay belgesinin alınıp dosyaya konulmak üzere gelmeleri şartıyla) gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Yine sorumlu araştırmacıya; Form 2'nin 14.1.'in son bölümünde taahhüt edilen çalışma bittikten sonra nihai raporun, [Sonuç Raporu (web'te), BGOF (Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu-gönüllüler tarafından bizzat kendilerinin kendi adı-soyadını yazması ve imzalamasının sağlanması ile adreslerinin eksiksiz olarak formlara yazılmasına dikkat edilmelidir.) ve ORF (Olgu Rapor Formu/Anket)] gönderilmesi gerektiğinin hatırlatılmasına ve sorumlu yürütücülerinin bu hususa özen göstermesi gerektiğinin bir kez daha vurgulanmasına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Prof. Dr. Hatice ERTABAKLAR  
Kurul Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BS9LVHPB87

Belge Takip Adresi : <https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5740&eD=BS9LVHPB87&eS=137121>

Adres:ADÜ Merkez Kampüs Aytepe Mevkii 09100 Efeler/AYDIN  
Telefon:0256 225 31 66 / 4224 / 4225 Faks:0256 212 31 69  
e-Posta:goetik@adu.edu.tr Web:akademik.adu.edu.tr/fakulte/med/  
Kep Adresi:adnanmenderesuniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için: Tuğba BOĞA  
Unvanı: Bilgisayar İşletmeni



Bu belge güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

## KAYNAKLAR

- Aazh, H., Landgrebe M., Danesh, A. A., ve Moore B. CJ (2019). Cognitive behavioral therapy for alleviating the distress caused by tinnitus, hyperacusis and misophonia: Current perspectives, *Psychology Research Behaviour Management*, 12, 991–1002.
- Adoga, A. A., ve Obindo, T. J. (2013). The association between tinnitus and mental illnesses, in mental disorders- theoretical and empirical perspectives, Edited by Robert Woolfolk, p.3472, IntechOpen.
- AHRO (2012). Evaluation and treatment of tinnitus: a comparative effectiveness review, Research Protocol, <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/products/tinnitus/research-protocol>
- Aliperti, V.ve Donizetti A. (2016). Long non-coding rna in neurons: New players in early response to bdnf stimulation, *Front. Mol. Neurosci*, 9(e1004217).
- Amanat, S., Gallego-Martinez, Al., Sollini, J., Perez-Carpena, P., Espinosa-Sanchez, J. M., Aran, I., Soto-Varela, A., Batuecas-Caletrio, A., Canlon, B., May, P., Cederroth, C. R., Lopez-Escamez J. A. (2021). Burden of rare variants in synaptic genes in patients with severe tinnitus: An exome based extreme phenotype study, *EBioMedicine*, 66.
- American Tinnitus Association (2022). Understanding the Facts, <https://www.ata.org/understanding-facts>
- Anthou, G. E. (2011). Tinnitus from the perspective of a patient, textbook of tinnitus, (ed: Aage R. Møller, Berthold Langguth, Dirk DeRidder, Tobias Kleinjung): 271-276, Springer: New York.
- Asghari, A., Omidian, P., Emamjomeh, H., Daneshi, A., Rajaeih, S., Jalessi, M. ve Kamrava, S. K. (2014). Tinnitus pre and post translabyrinthine acoustic neurinoma surgery, *The Mediterranean Society of Otolaryngology and Audiology*, 10(1): 56-59.
- Baguley, D., Andersson, G., McFerran, D., McKenna L. (2013). Tinnitus a multidisciplinary approach, Wiley-Blackwell: UK.
- Baguley, D. (2002). Mechanisms of tinnitus, *British Medical Bulletin*, 63(1), 195–212.
- Baguley, D., McFerran, D., Hall D. (2013) Tinnitus, *Lancet*, 382, 1600–1607.

- Banks, D. (2016). What is brain plasticity and why is it so important?, <https://theconversation.com/what-is-brain-plasticity-and-why-is-it-so-important-55967>
- Bartel, D. P. (2004). MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function, *Cell*, 116(2):281-97.
- Bathina, Siresha ve Undurti N. Das (2015) Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications, *Archives Medical Science*, 11(6): 1164–1178.
- Bauer, C. A., Berry, J. L. ve Brozoski T. J. (2017). The effect of tinnitus retraining therapy on chronic tinnitus: A controlled trial, *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2(4), 166–177.
- Behr, M. (2011). Tinnitus and the masticatory System, *Textbook of Tinnitus*, (ed: Aage R. Møller, Berthold Langguth, Dirk DeRidder, Tobias Kleinjung), 369-374, Springer: New York.
- Bhatt, J. M., Lin, H. W., Bhattacharyya, N. (2016). Prevalence, severity, exposures, and treatment patterns of tinnitus in the united states, *JAMA Otolaryngol Head Neck Surgery*, 142(10), 959–965.
- Bing, D., Lee, S. C., Campanelli, D., Xiong, H., Matsumoto, M., Panford-Walsh, R., Singer, W. (2015). Cochlear NMDA receptors as a therapeutic target of noise-induced tinnitus, *Cell Physiol Biochemistry*, 35, 1905-1923.
- Bogo R, F. A, Karlsson K.K., Pedersen, N. L., Svartengren M., Skjönsberg Å. (2017). Prevalence, incidence proportion, and heritability for tinnitus: a longitudinal twin study, *Ear Hear*. 38(3), 292-300.
- Bohnsack, J. P., Teppen, T., Kyzar, E. J., Dzitoyeva, S.ve Subhash, C. (2019). The lncRNA BDNF-AS is an epigenetic regulator in the human amygdala in early onset alcohol use disorders, *Transl Psychiatry*, 9: 34.
- Burns-O'Connell, G., Stockdale, D.ve Hoare, D. J. (2019). Soldiering on: a survey on the lived experience of tinnitus in aged military veterans in the UK, *Medical Humanities*, 45(4), 408–415.
- Burry, M. (2021). *How We Hear: A Step-by-step Explanation*, <https://www.healthyhearing.com/report/53241-How-we-hear-explainer-hearing>
- Caputo, V. L. S., Fiorentino, A., Parisi, C., Catalanotto, C., Pasini, A., Cogoni, C., Pizzuti, A.

- (2011). Brain derived neurotrophic factor (BDNF) expression is regulated by MicroRNAs miR-26a and miR-26b Allele-Specific Binding, *PLoS One*, 6(12), e28656.
- Cattaneo, A., Cattane, N., Begni, V., Pariante, C. M.ve Riva, M. A. (2016). The human BDNF gene: peripheral gene expression and protein levels as biomarkers for psychiatric disorders, *Translational Psychiatry*, 6, e958.
- Cederroth, C. R., Pirouzi, Fard, M., Trpchevska, N., Idrizbegovic, E., Canlon, B., Sundquist, J., ...Zöller, B. (2019a). Association of genetic vs environmental factors in swedish adoptees with clinically significant tinnitus, *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 145(3), 222-229.
- Cederroth, C. R., Gallus, S., Hall, D. A., Kleinjung, T., Langguth, B., Maruotti, A., ... Schlee, W. (2019b). Editorial: Towards an understanding of tinnitus heterogeneity, *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11(53).
- Chaudhry, S. (2020). Pharmacotherapy of tinnitus, *International Journal of Pharmaceutical Chemistry and Analysis*, 7(4), 188–191.
- Cima, R. F. F., Kikidis, D., Mazurek, B., Haider, H., Cederroth, C. R., Norena, A., ... Hoare, D. J. (2020). Tinnitus healthcare: a survey revealing extensive variation in opinion and practices across Europe, *BMJ Open*. 10(1), e029346.
- Clifford R.E., Maihofer, A.X., Stein, M.B., Ryan A.F., Nievergelt, C.M., (2020). Novel risk loci in tinnitus and causal inference with neuropsychiatric disorders among adults of european ancestry, *JAMA Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 146(11), 1015-1025.
- Coskunoglu, A., Orenay-Boyacioglu, S., Deveci, A., Bayam, M., Onur, E., Onan, A. ve Cam, F. S. (2017). Evidence of associations between brain-derived neurotrophic factor (BDNF) serum levels and gene polymorphisms with tinnitus. *Noise and Health*, 19(88), 140–148. doi:10.4103/nah.NAH\_74\_16.
- Cramer, S. C., Sur, Mriganka, Dobkin, B. H., O'Brien, C., Sanger, T. D., Trojanowski, J. Q., ... Vinogradov, S. (2011). Harnessing neuroplasticity for clinical applications, *Brain*, 134(6), 1591–1609.
- Croce, N., Gelfo, F., Ciotti, M.T., (2013). NPY modulates miR-30a-5p and BDNF in opposite direction in an in vitro model of Alzheimer disease: a possible role in neuroprotection?, *Mol Cell Biochem*, 376:189–195.

- Dalrymple, S. N., Lewis, S. H. ve Philman, S. (2021). Tinnitus: diagnosis and management, *American Family Physician*, 103(11), 663-671.
- Deggouj, N., Castelein, S., Gerard, J. M., Decat, M., Gersdorff, M. (2009). Tinnitus and otosclerosis, *B-ENT*, 5(4):241-4.
- Desloovere, C. (2007). Hyperbaric oxygen therapy for tinnitus, *B-ENT*, 7, 71-74
- Devos, J. ve Smit, J. (2019). *Deep Brain Stimulation for Tinnitus*, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03976908>
- Drsaxena (2020). *Hyperbaric Oxygen Therapy For Tinnitus*, <https://www.draxenaclinic.com/hyperbaric-oxygen-therapy-for-tinnitus/>
- Duncan, J. (2021) *Is Tinnitus Genetic? Causes And How To Deal*, <https://resources.selfdecode.com/blog/is-tinnitus-genetic-causes-and-how-to-deal/>
- Esmaili, A. A ve Renton, J. (2018). A review of tinnitus, *AJGP*, 47(4).
- Eyileten, Ceren, Sharif, L., Wicik, Z., Jakubik, D., Jarosz-Popek, J., Soplinska, A., Postula, M., Czlonkowska, A., Kaplon-Cieslicka, A. ve Mirowska-Guzel, D. (2021) The Relation of the Brain-Derived Neurotrophic Factor with MicroRNAs in Neurodegenerative Diseases and Ischemic Stroke, *Molecular Neurobiology*, 58, 329–347.
- Gilles, A., Camp, G., Van de Heyning, P. ve Fransen, E. (2017). A pilot genome-wide association study identifies potential metabolic pathways involved in tinnitus, *Frontiers in Neuroscience*, 11(MAR), 1–10. doi:10.3389
- Goto, F., Saruta, J., Kanzaki, S., (2012) Various levels of plasma brain-derived neurotrophic factor in patients with tinnitus, *Neurosci Lett.*, 510:73–7.
- Güntensperger, D., Kleinjung, T., Neff, P., Thüring, C. ve Meyer, M. (2020). Combining neurofeedback with source estimation: Evaluation of an sLORETA neurofeedback protocol for chronic tinnitus treatment, *Restorative Neurology Neuroscience*, 38(4), 283–299.
- Haider, H. F., Bojić, T., Ribeiro, S. F., Paço, J., Hall, D. A. ve Szczepek, A. J. (2018). Pathophysiology of subjective tinnitus: triggers and maintenance, tinnitus pathophysiology, *Front Neurosci*, 12, 866.
- Han, L., Pengfei, Z., Chunli, L., Zhaodi, W., Xindi, W., Qian, C., Shusheng, G. ve Zhenchang, W.

- (2020). The effects of sound therapy in tinnitus are characterized by altered limbic and auditory networks, *Brain Communications*, 2 (2), 1-11.
- Han, K., Cho, H., Han, K., Mun, S., Kim, Y., Park, I., Chang, M. (2021). Role of microRNA-375-3p-mediated regulation in tinnitus development, *International Journal of Molecular Medicine*, 48(1), 136.
- Harvard Health (2020). Tinnitus: Ringing in the ears and what to do about it, <https://www.health.harvard.edu/diseases-and-conditions/tinnitus-ringing-in-the-ears-and-what-to-do-about-it>
- Healthline (2017). *Pulsatile Tinnitus*, [https://www.healthline.com/health/pulsatile-tinnitus#TOC\\_TITLE\\_HDR\\_1](https://www.healthline.com/health/pulsatile-tinnitus#TOC_TITLE_HDR_1)
- Hendrickx, J.J., Huyghe, J.R., Demeester, K., Topsakal, V., Van Eyken, E., Fransen, E.,... Tropitzsch, A. (2007). Familial aggregation of tinnitus: A European multicentre study, *BENT*, 3 (Suppl. 7), 51–60.
- Henrich, D. E., Hill, C., McCabe, B. F. (1995). Tinnitus and acoustic neuromas: analysis of the effect of surgical excision on postoperative tinnitus, *ENT Journal*, 74(7), 462-466.
- Henry, J. A., Roberts, L. E., Caspary, D. M., Theodoroff, S. M., and Salvi, R. J. (2014). Underlying mechanisms of tinnitus: review and clinical implications, *J. Am. Acad. Audiol.* 25, 5–22.
- Hesse, G. (2016). Evidence and evidence gaps in tinnitus therapy, *GMS Current Topics Otorhinolaryngol Head Neck Surgery*, 15: Doc04.
- Hoare, D. J., Adjamian, P. ve Sereda, M. (2016). Electrical stimulation of the ear, head, cranial nerve, or cortex for the treatment of tinnitus: a scoping review, *Neural Plasticity*, (1), 1-15
- Hofmeister, M. (2019). Do dietary factors significantly influence tinnitus?, *AJGP*, 48(3).
- Huang, Y. A., Ruiz, C. R., Eyler, E. C.H., Lin, K., Meffert, M. K. (2012) Dual Regulation of miRNA Biogenesis Generates Target Specificity in Neurotrophin-Induced Protein Synthesis, *Cell*, 148, 933–946.
- Jastreboff, P. J. ve Hazell, J. W. P. (2004). Tinnitus retraining therapy, Cambridge University Press, New York.
- Jastreboff, P. J. (2003). *Tinnitus and Hyperacusis*, in Ballenger's otorhinolaryngology head and neck



surgery, 16th Edition, BC Decker, Madrid, 456-475.

Jankowska, K. I., Sauna, Z. E. ve Atreya, C. D. (2020). Role of microRNAs in hemophilia and thrombosis in humans, *International Journal Molecul Sciences*, 21(10), 3598.

Jeong, J., Jeon, S. Han, J. S., Cho, E. Y., Hong, K. S., Park, S. N. Ve Kim, J. J. (2021). The mediating effect of psychological distress on the association between BDNF, 5-HTTLPR, and tinnitus severity, *Psychiatry Investig*, 18(3): 187–195.

Juan, Y., Hsu, C. ve Hwang, J. (2019). Outcomes of triple-combination therapy for chronic tinnitus, *In Vivo*, 33, 1707-1712.

Kang, H. J., Kang, D. W., Kim, S. S, Oh, T. I., Kim, S. H. ve Yeo, S. G. (2021). Analysis of chronic tinnitus in noise-induced hearing loss and presbycusis, *Journal of Clinical Medicine*, 10, 1779.

Kaylie, D. M. (2021). *Tinnitus*, <https://www.msdmanuals.com/professional/ear,-nose,-and-throat-disorders/approach-to-the-patient-with-ear-problems/tinnitus>

Keidar, E., Jong, R. D., Kwartowitz, G. (2021). *Tensor Tympani Syndrome, Treasure Island (FL)*, StatPearls Publishing.

Keifer, J., Zheng, Z., Ambigapathy, G. (2015). A MicroRNA-BDNF negative feedback signaling loop in brain: Implications for alzheimer's disease, *Mikrorna*, 4(2), 101-8.

Kellerhals B., Zogg R (eds): *Tinnitus Rehabilitation by Retraining. A Workbook for Sufferers, Their Doctors and Other Health Care Professionals* Basel, Karger, 1999, pp 1-15.

Kemaloğlu, Y. K., Tutar, H., Yılmaz, O. ve Turhan, S. (2015). Tinnitus, *Türkiye Klinikleri J E.N.T.-Special*, 6(1), 71-84.

Kim, J., Choi, J., Lee, D., Choi, T., Lee, M. S. ve Ernst, E. (2012). Acupuncture for the treatment of tinnitus: a systematic review of randomized clinical trials, *BMC Complement Altern Med*, 12: 97.

Koester, M., Storck, C., ve Zorowka, P. (2004) Tinnitus--classification, causes, diagnosis, treatment and prognosis, *MMW Fortschr Med.*, 146(1-2):23-4, 26-8; quiz 29-30.

Kvestad E., Czajkowski, N., Engdahl, B. (2010). Low heritability of tinnitus: results from the second Nord-Trøndelag health study, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 136, 178-82.

- Lai, X., Eberhardt, M., Schmitz U.ve Vera, J. (2019) *Nucleic Acids Research*, 47,15, 7753–7766.
- Landgrebe, M., Zeman, F., Koller, M., Eberl, Y., Mohr, M., Reiter, J., et al. (2010). The Tinnitus research initiative (TRI) database: a new approach for delineation of tinnitus subtypes and generation of predictors for treatment outcome, *BMC Med. Inform. Decis. Mak.* 10, 42. doi: 10.1186/1472-6947-10-42.
- Leaver, A. M., Seydell-Greenwald, A. ve Rauschecker, J. P. (2016). Auditory-limbic interactions in chronic tinnitus: challenges for neuroimaging research, *Hearing Research*, 334, 49–57.
- Lee, S.T., Chu, K., Jung, K.H., (2012) miR-206 regulates brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer disease model, *Ann Neurol.*, 72:269–277. doi: 10.1002/ana.23588.
- Li, Zhi-cheng, Fang, B., Yuan, L., Zheng, K., Wu, S., Zhong, N., Zeng, X. (2012) Analysis of studies in tinnitus-related gene research, *Noise and Health*, 23(111), 95-107.
- Li, Y., Xu, M., Gao, Z., Wang, Y., Yue, Z., Zhang, Y., Li, X., Zhang, C., Xie, S., Wang, P. (2013) Alterations of Serum Levels of BDNF-Related miRNAs in Patients with Depression, *Plos One*, 8, 5.
- Li, D., Yang, H., Ma, J., (2018). MicroRNA-30e regulates neuroinflammation in MPTP model of Parkinson's disease by targeting Nlrp3, *Hum Cell.* 31:106–115.
- Liou, S.(2010a).*Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)*, <https://hopes.stanford.edu/brain-derived-neurotrophic-factor-bdnf/>
- Liou, S.(2010b) *Neuroplasticity*, <https://hopes.stanford.edu/neuroplasticity/>
- Lopez-Escamez J. A., Bibas, T., Cima, R. F., Heyning, P. Van de, Knipper, M, Mazurek, B, (2016). Genetics of tinnitus: An emerging area for molecular diagnosis and drug development, *Front Neurosci*,10, 377.
- Luetzenberg, F. S., Babu, S., Seidman, M. D. (2020). Alternative treatments of tinnitus: alternative medicine, *Otolaryngol Clin North Am*, 53(4), 637-650.
- Maas, I. L., Brüggemann, P., Requena, T., Bulla, J., Edvall, N. K., Hjelmberg, ...Cederroth C. R. (2017). Genetic susceptibility to bilateral tinnitus in a Swedish twin cohort, *Genetics in Medicine*, 19, 1007–1012.
- Makar, S. K. (2021). Etiology and pathophysiology of tinnitus - A systematic review, *International*

*Tinnitus Journal*, 25(1), 76-86.

Mandal, A. (2019). *Diagnosis of Tinnitus*, <https://www.news-medical.net/health/Diagnosis-of-Tinnitus.aspx>

Marks, J. W. (2021). *Medical Definition of Neuroplasticity*, <https://www.medicinenet.com/neuroplasticity/definition.htm>

McFadden, D. (1982). *Tinnitus: Facts, Theories, and Treatments*, National academies press, Washington (DC).

Miranda, M., Morici, J. F., Zanoni, M. B. ve Bekinschtein, P. (2019). Brain-derived neurotrophic factor: A key molecule for memory in the healthy and the pathological brain, *Front. Cell. Neurosci*, 13(363).

Møller, A. R. (2011). Different forms of tinnitus, tinnitus and the masticatory system, *Textbook of Tinnitus*, (ed: Aage R. Møller, Berthold Langguth, Dirk DeRidder, Tobias Kleinjung): 9-12, Springer: New York

Moon, J., Lee, S.T., Kong, IG (2016). Early diagnosis of Alzheimer's disease from elevated olfactory mucosal miR-206 level, *Sci Rep*, 6. 10.1038/srep20364.

Moschen, R., Fioretti, A., Eibenstein, A., Natalini, E., Chiarella, G., Viola, P., Cuda, D., Cassandro, C., Scarpa, A., Rumpold, G. ve Riedl D. (2019). Validation of the chronic tinnitus acceptance questionnaire (CTAQ-I): The italian version, *Acta Otorhinolaryngol Italica*, 39(2), 107–116.

Neff, P., Zielonka, L., Meyer, M., Langguth, B., Schecklmann, M. ve Schlee W. (2019a). Comparison of amplitude modulated sounds and pure tones at the tinnitus frequency: residual tinnitus suppression and stimulus evaluation, *Trends in Hearing*, 23, 1–16.

Neff, P., Langguth, B., Schecklmann, M., Hannemann, R. ve Schlee, W. (2019b). Comparing three established methods for tinnitus pitch matching with respect to reliability, matching duration, and subjective satisfaction, *Trends in Hearing*, 23.

Nowaczewska, M., Osiński S., Marzec, M., Wiciński, M., Bilicka, K., Kaźmierczak, W. (2021). The role of vitamin D in subjective tinnitus—A case-control study, *PLoS One*, 16(8), e0255482.

O'Carroll, D. ve Schaefer, A. (2013). General principals of miRNA biogenesis and regulation in

the brain, *Neuropsychopharmacology*, 38, 39–54

Omicsonline, (2022). *Brain Implants*, <https://www.omicsonline.org/scholarly/brain-implants-journals-articles-ppts-list.php>

Orenay-Boyacioglu, S., Coskunoglu, A., Caki Z., (2016) Relationship between chronic tinnitus and glial cell line-derived neurotrophic factor gene rs3812047, rs1110149, and rs884344 polymorphisms in a Turkish population, *Biochem Genet.*, 54:552–63.

Orenay-Boyacioglu, S., Caliskan, M., Boyacioglu, O., (2019) Chronic tinnitus and BDNF/GDNF CpG promoter methylations: a case-control study, *Mol Biol Rep.*, 46:3929–3936.

Ouyang, J., Pace, E., Lepczyk, L., Kaufman, M., Zhang, J., Perrine, S. A. ve Zhang, J. (2017). Blast-Induced tinnitus and elevated central auditory and limbic activity in rats: A manganese-enhanced MRI and behavioral study, *Scientifict Report*, 7, 4852.

Poole, Kerry (2010). A review of the current state of knowledge on tinnitus in relation to noise exposure and hearing loss, <https://www.hse.gov.uk/research/rrpdf/rr768.pdf>

Popova, N. K., Ilchibaeva, T. V., Naumenko, V. S. (2017). Neurotrophic factors (BDNF and GDNF) and the serotonergic system of the brain, *Biochemistry (Mosc)*, 82(3), 308-317.

Puderbaugh, M. ve Emmady, P. D. (2021). Neuroplasticity, in: StatPearls [internet], *Treasure Island (FL)*, StatPearls publishing.

Pupiü-Bakrac, J. ve Pupiü-Bakrac, A. (2020). Comorbidity of chronic tinnitus and psychological stress - which came first, the chicken or the egg?, *Medicina Academica Mostariensia*, 8(1-2), 14-21.

Quanterix (2022). *BDNF*, <https://www.quanterix.com/simoa-assay-kits/bdnf/>

Sand, P. G., Langguth, B, Schecklmann, M, (2012). GDNF and BDNF gene interplay in chronic tinnitus. *Int J Mol Epidemiol Genet.*,3:245–51.

Sasi, M., Vignoli, B., Canossa, M., Blum R. (2017). Neurobiology of local and intercellular BDNF signaling, *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 469, 593–610

Schecklmann, M., Vielsmeier, V., Steffens T., Landgrebe, M., Langguth, B., Kleinjung T. (2012). Relationship between audiometric slope and tinnitus pitch in tinnitus patients: Insights into the mechanisms of tinnitus generation, *PLoS One*, 7(4), e34878.

- Schlee, W., Schecklmann, M., Lehner, A. Kreuzer, P. M., Vielsmeier, V., Poepl, T. B. ve Langguth, B. (2014). Reduced variability of auditory alpha activity in chronic tinnitus, *Neural Plast*, 2014, 436146.
- Searchfield, G. D., Sanders, P. J., Doborjeh, Z., Doborjeh, M., Boldu, R., Sun K.ve Barde A. (2021). A State-of-Art review of digital technologies for the next generation of tinnitus therapeutics, *Front. Digit. Health*, <https://doi.org/10.3389/fdgth.2021.724370>.
- Sereda, M., Smith, S., Newton, K. ve Stockdale D. (2019). Mobile apps for management of tinnitus: users' survey, quality assessment, and content analysis, *JMIR Mhealth Uhealth*, 7(1).
- Shargorodsky, J, Curhan, GC, Farwell, WR. (2010). Prevalence and characteristics of tinnitus among US adults, *The American Journal of Medicine*, 123(8), 711-718.
- Shi, J. (2015) Regulatory networks between neurotrophins and miRNAs in brain diseases and cancers, *Acta Pharmacologica Sinica*, 36, 149–157.
- Shore, Susan E., Larry E. Roberts and Berthold Langguth (2016). Maladaptive plasticity in tinnitus-triggers, mechanisms and treatment, *Nat Rev Neurol*, 12(3): 150–160.
- Shore, Susan and Calvin Wu (2019). Mechanisms of noise-induced tinnitus: Insights from cellular studies, *Neuron*, 103(1): 8–20.
- Simoës, J. P., Daoud, E., Shabbir, M., Amanat, S., Assouly, K., Biswas, ...ve Genitsaridi E. (2021). Multidisciplinary tinnitus research: challenges and future directions from the perspective of early stage researchers, *Front Aging Neurosci*, 13, 647285.
- Song, G., Yang, Z., Guo, J., Zheng, Y., Su, X.ve Wang X. (2020). Interactions among lncRNAs/circRNAs, miRNAs, and mRNAs in neuropathic pain, *Neurotherapeutics*, 17, 917–931.
- Stockdale, D., McFerran, D., Brazier, P., Pritchard, C., Kay, T., Dowrick, C.ve Hoare D. J. (2017). An economic evaluation of the healthcare cost of tinnitus management in the UK, *BMC Health Service Research*, 17, 577.
- Stohler, N. A., Reinau, D., Jick, S. S., Bodmer, D., Meier C. R. (2019). A study on the epidemiology of tinnitus in the United Kingdom, *Clinical Epidemiology*, 11, 855–871.
- Stegeman I., Velde, H. M., Robe, P. A. J. T., Stokroos, R. J., Smit A. L. (2021). Tinnitus treatment

by vagus nerve stimulation: A systematic review, *PLoS One*, 16(3), e0247221.

Soleymani, T., Pieton, D., Pezeshkian, P., Miller, P., Gorgulho, A. A., Pouratian, N. Ve Salles, A. A.F. De (2011). Surgical approaches to tinnitus treatment: A review and novel approaches, *Surgical Neurology International*, 2, 154.

Thompson, D. M., Hall, D. A., Walker, D. ve D. J. Hoare (2016). Psychological therapy for people with tinnitus: A scoping review of treatment components, *Ear & Hearing*, 2, 149–158.

Tian, N., Cao, Z., Zhang, Y. (2014) MiR-206 decreases brain-derived neurotrophic factor levels in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease, *Neurosci Bull.*, 30:191–197. doi: 10.1007/s12264-013-1419-7.

Xie, B., Liu, Z., Jiang, L. (2016) Increased serum miR-206 level predicts conversion from amnesic mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a 5-year follow-up study. *J Alzheimers Dis.*55:509–520.

Xie, C., Niu, Y., Ping, J., Wang, Y., Yang, C., Li, Y., Zhou G. (2021). Genome-wide association study identifies new loci associated with noise-induced tinnitus in Chinese populations, *BMC Genomic Data*, 22, 31.

Urbanek, M. E. ve Zuo J.(2021).Genetic predisposition to tinnitus in the UK Biobank population, *Scientific Reports*, 11, 18150.

Vahdatinia, R., Keane, J., Troncoso V. Ve Goldstein L. B. (2017). Tinnitus: Diagnosis and treatment options, *Heighpubs Otolaryngology and Rhinology*, 1, 053-059.

Varol, N., Konac E., Gurocak, O. S. ve Sozen S. (2011) The realm of microRNAs in cancers, *Molecular Biology Reports*, 38,1079–1089

Vona, B., Nanda, I., Shehata-Dieler W. ve Haaf T. (2016). Genetics of tinnitus: Still in its infancy, *Front. Neurosci*, 11, 236.

Wang, C.N., Wang, Y.J., Wang, H., (2017) The anti-dementia effects of donepezil involve miR-206-3p in the hippocampus and cortex, *Biol Pharm Bull.*, 40:465–472. doi: 10.1248/bpb.b16-00898.

Wells, H. R. R., Abidin, F. N. Z., Freidin, M. B., Williams, F. M. K. ve Dawson S. J. (2021). Genome-wide association study suggests that variation at the RCOR1 locus is associated

with tinnitus in UK Biobank, *Scientific Reports*, 11: 6470.

Westreich D., Edwards J. K., Lesko C. R., Cole S. R., Stuart E. A. (2019). Target validity and the hierarchy of study designs, *Am. J. Epidemiol*, 188, 438–443. 10.1093/aje/kwy228.

WHO (2015). Hearing Loss Due To Recreational Exposure to Loud Sounds: A Review, World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/154589>

Wong, C. (2021). Natural Remedies for Tinnitus, <https://www.verywellhealth.com/natural-remedies-for-tinnitus-89317>

Wu, V. (2018). Approach to Tinnitus Management, *Can Fam Physician*, 64(7), 491–495.

Yew, K. S. (2014). Diagnostic approach to patients with tinnitus, *American Family Physician*, 89(2), 106-13.

Yılmaz, Y., Akkuzu, B., ve Çakmak, Ö. (2002). Misoprostol'ün Tinnitusta Kullanımı, *Otoskop*, 2, 49–56.

Zhang, Le, Hao Feng, Yanwu Jin, Yufeng Zhan, Qi Han, Xin Zhao and Peilong Li (2021). Long Non-coding RNA LINC01119 Promotes Neuropathic Pain by Stabilizing BDNF Transcript, *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 14: 673669.

**T.C.**  
**AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BİLİMSEL ETİK BEYANI**

“Kronik Tinnitusda BDNF (Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör) Genini Regüle Eden miRNA Polimorfizmlerinin Araştırılması” başlıklı Yüksek Lisans tezindeki bütün bilgileri etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yaptığımı bildiririm. İfade ettiklerimin aksi ortaya çıktığında ise her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Gül DOĞAN

15 / 06 / 2022



## ÖZ GEÇMİŞ

**Soyadı, Adı** : DOĞAN, Gül  
**Uyruk** : T.C.  
**Doğum yeri ve tarihi** : K.maraş/1994  
**Telefon** : 5423526366  
**E-mail** : guldogan7@yahoo.com  
**Yabancı Dil** : İngilizce

### EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet tarihi
Lisans	Necmettin Erbakan Üniversitesi (Moleküler Biyoloji ve Genetik)	2019

### İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer/Kurum	Unvan
2018	SGS İstanbul	Moleküler Biyolog

### AKADEMİK YAYINLAR

#### 1. PROJELER

Kronik Tinnitusta BDNF (Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör) Genini Regüle Eden Mirna Polimorfizmlerinin Araştırılması, BAP projesi, TPF-22008, 2022 (Araştırmacı).

#### 2. BİLDİRİLER