الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم أمراض الأذن و الأنف و الحنجرة و الرأس و العنق و جراحتها

دور الكلونازيبام في علاج الطنين والسيطرة عليه

The Role of Clonazepam in The Treatment and Control of Tinnitus

رسالة مقدّمة لنيل درجة الماجستير في أمراض الأذن و الأنف و الحنجرة و الرأس و العنق و جراحتها

إعداد طالب الدراسات العليا

مرار وهب رومية

إشراف

الأستاذ الدكتور
محمد نبيل دندشلي

المشرف المشارك

الدكتورة
فطمة الطّراب

2023 م

الإهداء والشكر

يُستوجب منّي التوجه بالشكر الجزيل والامتنان لمن حمل على عاتقه مشاركتي هذه الرحلة ورسم لي طريقاً أضمن فيه الوصول إلى أرضٍ خصبةٍ واعدة بعلمِه الكثير ووقته الثمين...

أستاذي الجليل: أ.د.محمد نبيل دندشلي

كما يجدربي التقدم بالشكر والعرفان لمن كانت رحبة الصدر، مقدمةً للعون والمعارف لتجاوز العقبات التي واجهت هذه الرحلة....

الدكتورة: فطمة الطراب

والشكر موصول لمن خاض مثل هذه الرحلة سابقاً ووصل لأرضه الخصبة فأحسن زراعتها وأغناها وأصبحت منهلاً للعلم، فتكرم بقبول تقييم هذه الرسالة من الأساتذه الأفاضل...

الأستاذ أحمد مصطفى والأستاذ سامر محسن

تصريح

أصرح بأن البحث الموصوف في هذه الرسالة بعنوان (دور الكلونازيبام في العلاج والسيطرة على الطنين) لا يوجد أي جزء منه أخذ بالكامل من عمل آخر، أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في هذه الجامعة أو أي جامعة أخرى، أو أي معهد تعليمي. وأن الأعمال والنتائج المذكورة كافة هي نتيجة جهودي الشخصية، وبتوجيه من المشرفين، وأنّ أية معلومات أو نتائج أخرى ذكرت قد نسبت إلى مصدرها ومؤلفها في النص، وفي قائمة المراجع.

شهادة المشرف

نشهد بأن العمل الموصوف في هذه الرسالة أو الأطروحة نتيجة عمل قام به المرشح تحت إشراف الأستاذ الدكتور محمد نبيل دندشلي: جامعة دمشق، كلية الطب البشري، قسم أمراض الأذن والأنف و الحنجرة وجراحة الرأس والعنق.

فهرس المحتويات

الإطار العام للبحث	
القسم النظري	
أدبيات البحث.	**1**
الفصل الأول: لمحة عن تشريح الأذن.	**3**
1-1 الأذن الخارجية.	3
1-2 الأذن الوسطى.	6
1-3 الأذن الباطنة.	9
1-4 السبل السمعية العصبية.	16
الفصل الثاني: فيزيولوجيا الأذن.	**21**
2-1 الجهاز الناقل للصوت.	21
2-2 الجهاز المستقبل للصوت.	22
الفصل الثالث: الطنين: أنواعه وأشكاله والنظريات المختلفة له.	**27**
3-1 تعريف الطنين.	27
3-2 أنواع الطنين.	27
3-3 عوامل الخطورة.	28
3-4 انتشار الطنين.	29
3-5 أسس الطنين الفيزيولوجية.	30
3-6 الطنين على المستوى الجزيئي الحيوي.	34
3-7 نموذج إشارة الطنين في الفيزياء.	34
3-8 تشخيص الطنين.	36
3-9 علاجات الطنين.	38
القسم العملي	
الفصل الرابع: منهجيّة البحث و طرائقه.	**45**
4-1 خلفية وهدف الدراسة .	45
4-2 تصميم الدراسة.	45
4-3 معايير الدخول والاستبعاد.	45
4-4 أدوات البحث.	46
4-5 طريقة الدراسة.	47
4-6 التحليل الإحصائي.	48
4-7 الاستبيان.	48
الفصل الخامس: النتائج.	**52**
5-1 توزع العينة وخصائصها.	52
5-2 نتائج المجموعة الأولى.	53
5-3 نتائج المجموعة الثانية.	60
5-4 دراسة النتيجة عند كلتا المجموعتين، والمقارنة بين نتائجهما.	65
5-5 الأعراض الجانبية للكلونازيبام.	70
الفصل السادس: المناقشة والاستنتاجات.	**71**
الفصل السابع: التوصيات ومحددات البحث.	**77**
المراجع.	**81**

فهرس الأشكال	
1-1 مقطع سهمي للعظم الصدغي.	5
2-1 تشريح غشاء الطبل.	6
3-1 جوف الأذن الوسطى.	8
4-1 تشريح مبسط للأذن الداخلية وعلاقتها مع المجاورات.	9
5-1 تشريح الأذن الداخلية وظيفياً.	12
6-1 صورة توضيحية للأذن الداخلية والأعضاء الحسية التي تسكنها.	13
7-1 مقطع في الحلزون يوضح عضو كورتي والسقالات.	13
8-1 رسم لعضو كورتي ومكوناته.	14
9-1 رسم توضيحي للخلايا المشعرة.	15
10-1 رسم مجسم لعضو كورتي.	15
11-1 رسم توضيحي للسبيل السمعي الصاعد والمراكز المتعلقة به.	17
12-1 السبيل السمعي النازل والبنى المتعلقة به.	20
13-1 رسم السبيل الزيتوني القوقعي.	20
14-2 الموجة الصوتية والموجة العابرة في الحلزون.	23
15-2 آلية عمل الخلايا المشعرة.	24
16-3 رسم توضيحي لأماكن تواجد الأنفاق الكمومية على طول السبيل السمعي.	35
فهرس المخططات	
1-5 توزع نتائج مقياس THI عند المجموعة الأولى بالنسبة للكلونازيبام.	54
2-5 توزع نتائج مقياس THI عند المجموعة الأولى بالنسبة للجينكو بيلوبا.	54
3-5 مخطط توزع المتوسطات الحسابية لمراحل المجموعة الأولى على مقياس THI.	56
4-5 توزع نتائج مقياس VAS عند المجموعة الأولى بالنسبة للكلونازيبام.	57
5-5 توزع نتائج مقياس VAS عند المجموعة الأولى بالنسبة للجينكوبيلوبا.	57
6-5 مخطط توزع المتوسطات الحسابية لمراحل المجموعة الأولى على مقياس VAS.	59
7-5 توزع نتائج مقياس THI عند المجموعة الثانية بالنسبة للجينكو بيلوبا.	60
8-5 توزع نتائج مقياس THI عند المجموعة الثانية بالنسبة للكلونازيبام.	60
9-5 مخطط توزع المتوسطات الحسابية لمراحل المجموعة الثانية على مقياس THI.	62

10-5 توزع نتائج مقياس VAS عند المجموعة الثانية بالنسبة للجينكو بيلوبا.	**62**
11-5 توزع نتائج مقياس VAS عند المجموعة الثانية بالنسبة للكلونازيبام.	**63**
12-5 مخطط توزع المتوسطات الحسابية لمراحل المجموعة الثانية على مقياس VAS.	**64**
فهرس الجداول	
1-3 جدول أبحاث التراكيب الدوائية المستخدمة لعلاج الطنين.	**43**
2-5 توزع الجنس بالنسبة للمجموعة الأولى.	**52**
3-5 توزع الجنس بالنسبة للمجموعة الثانية.	**53**
4-5 جدول مقارنة المتوسطات الحسابية THI مع الاستبيان الأساسي للمجموعة الأولى.	**55**
5-5 جدول مقارنة المتوسطات الحسابية VAS مع الاستبيان الأساسي للمجموعة الأولى.	**58**
6-5 جدول مقارنة المتوسطات الحسابية THI مع الاستبيان الأساسي للمجموعة الثانية.	**61**
7-5 جدول مقارنة المتوسطات الحسابية VAS مع الاستبيان الأساسي للمجموعة الثانية.	**64**
8-5 جدول اختبار T للعينات المزدوجة بالنسبة لمقياس THI عند المجموعة الأولى.	**65**
9-5 جدول اختبار T للعينات المزدوجة بالنسبة لمقياس VAS عند المجموعة الأولى.	**66**
10-5 جدول اختبار T للعينات المزدوجة بالنسبة لمقياس THI عند المجموعة الثانية.	**67**
11-5 جدول اختبار T للعينات المزدوجة بالنسبة لمقياس VAS عند المجموعة الثانية.	**68**
12-5 جدول نتائج اختبار ANOVA للمقارنة بين المجموعتين.	**69**
13-5 الأعراض الجانبية للكلونازيبام.	**70**

ملخص الدراسة

خلفية الدراسة وأهميتها: يعد الطنين من الحالات الشائعة و المنتشرة بين مرضى العيادة الأذنية والعيادة العصبية، وهو إدراك حسي لمحرض صوتي غير حقيقي. تقارب نسبة انتشاره30% في المجتمع،2% منهم يشكون من حالة مضنية تؤثر على نوعية حياتهم، وقد تفضي إلى الانتحار. وعلى الرغم من ذلك لايوجد حتى الآن معيار تشخيصي ذهبي متفق عليه بخصوص الطنين، أو علاج نوعي. وتبقى محاولات العلاج اجتهاداً من الطبيب المتابع، وتعتمد على بروتوكولات مختلفة بحسب كل مريض.

تهدف هذه الدراسة إلى البحث في استخدام الكلونازيبام كعلاج فعال للطنين، أو السيطرة على شدة تأثيره على المرضى كي يستعيدوا نمط الحياة الخاص بهم قبل الاصابة.

المواد والطرائق: هذه دراسة عبور "دراسة تناوبية"، استهدفت 80 مريضاً من مرضى الطنين المراجعين للعيادة الأذنية في مشفى المواساة الجامعي الذين حققوا معايير الدخول، ووافقوا على المشاركة ضمن هذه الدراسة. وقد قُسِموا مجموعتين عبر السحب من قرعة. أُعطيت المجموعة الأولى الكلونازيبام لمدة شهر، وتمَّت متابعتهم حسب الاستبيان المرفق لمدة 3 اشهر، ثم أعطيت نفس المجموعة "الجنكة" لمدة شهر، وتمت المتابعة بعد ايقافه لمدة أسبوعين. وكانت معالجة المجموعة الثانية معاكسة لمعالجة المجموعة الأولى، فقد بدأت بالجنكة في المرحلة الأولى والكلونازيبام في المرحلة الثانية. وقد صُمّمت هذه الدراسة على نحو يمكننا من دراسة كل مريض بوصفه "حالة – شاهد" على نفسه.

النتائج: لوحظ تحسّن هام لدى المرضى عند استخدام الكلونازيبام مقارنة بحالاتهم قبل الدراسة مباشرة، فقد كانت القيم الإحصائية $p\ value<0.05$ عند المجموعتين على المقياسين المستخدمين: THI+VAS.

بينما لم يلاحظ أي تغيير مهم إحصائياً في القيم عند استخدام الجنكة لعلاج الطنين.

الاستنتاجات: يمكن اعتبار الكلونازيبام من الأدوية الفعالة في علاج الطنين الشخصي بمختلف مراحله وشدّاته، كما يجب البدء بتقليل الاعتماد على الجنكة لمحاولة السيطرة على الطنين.

الكلمات المفتاحية: طنين،THI، VAS، كلونازيبام، جينكوبيلوبا، حلزون، خلايا مشعرة خارجية،GABA .

الإطار العام للبحث

مقدمة: يعد الطنين من المشاكل الأكثر مشاهدة لدى المرضى، ويصنف بصفته عَرَضاً، لا بصفته مرضاً. وقد ذُكِر الطنين منذ بدء تسجيل الأدب الطبي في التاريخ البشري. ولكن إلى الآن لم يتم التوصل إلى علاج نوعي للطنين، أو معيار تشخيصي ذهبي لقياس مدى تأثير الطنين على المريض.

تساؤلات البحث:هل يمكن للكلونازيبام أن يعالج الطنين، أو أن يخفف من تأثيره على مختلف جوانب حياة المريض؟

الهدف من البحث: إيجاد دواء يمكن أن يستخدم كعلاج للطنين الشخصي، ويكون ذا فائدة لمجموع المرضى، وليس لنسبة محددة منهم.
أهمية البحث: تكمن أهمية هذا البحث بدراسته لفائدة استخدام الكلونازيبام، ودراسة النتائج طويلة الأمد لتطبيقه على مرضى الطنين.

مبررات البحث: في ظل عدم وجود دواء شافٍ للطنين الشخصي، وآثاره السلبية المختلفة على حياة المرضى، تم البحث في استخدام الكلونازيبام كعلاج غير شائع، أو للسيطرة على الطنين الشخصي، وتحسين حياة المرضى في الجوانب المتعلقة بالطنين.

منهج البحث وأدواته: هذه دراسة عبور "دراسة تناوبية"، استهدفت 80 مريضاً من مرضى الطنين المراجعين للعيادة الأذنية في مشفى المواساة الجامعي الذين حققوا معايير الدخول، ووافقوا على المشاركة في هذه الدراسة. وقد قُسِموا مجموعتين بشكل عشوائي عبر السحب من قرعة، فأُعطيت المجموعة الأولى الكلونازيبام لمدة شهر، وتمّت متابعتهم حسب الاستبيان المرفق لمدة 3 أشهر، ثم أعطيت نفس المجموعة الجنكة "وهو مستحضر عشبي يشيع استخدامه عند مرضى الطنين" لمدة شهر، وتمت متابعتهم بعد إيقافه لمدة أسبوعين. وكانت معالجة المجموعة الثانية معاكسة لمعالجة المجموعة الأولى، فقد بدأت بالجنكة في المرحلة الأولى لمدة شهر، والكلونازيبام في المرحلة الثانية لمدة شهر أيضاً وثم متابعتهم لمدة 3 أشهر. وقد صُمّمت هذه الدراسة على نحو يمكننا من دراسة كل مريض بوصفه "حالة – شاهد" على نفسه.

القسم النظري

أدبيات البحث:

يشكل التواصل بين الكائنات اللبنة الأساسية في تطور الجنس الواحد، وإنشاء مجتمع متعايشٍ لكلِّ فردٍ فيه مهامه الخاصة لضمان استمرارية هذا النوع. ويمكن مشاهدة الكثير من أنواع التواصل في الطبيعة، من فرمونات المحار المنتشرة في المياه إلى رقص النحل للدلالة على أماكن الرحيق، والخطر المهاجم،..... وتستمر الأمثلة في التطور والتعدد إلى أن نصل إلى استخدام الأصوات المختلفة سواءٌ كانت لبثِّ الخوف في قلب الخصم كزئير الأسد، أو للتعبير عن العشق والهيام في قلب المحبوب ضمن قصائد موزونة بلغات متطورة.

يعتمد الإنسان الحديث على حاسة السمع في مختلف نواحي حياته: من التعلم إلى التواصل الاجتماعي إلى الراحة النفسية و تقبل الفن الموسيقي وربطه بالحالة النفسية للشخص. وربما لايمكننا معرفة أهميتها الحقيقية إلا عند مشاهدة من تضطرب لديه الوظيفة السمعية، ومعرفة مقدار المعاناة المرافقة لها، مثل التحدي المتشكل لدمج الأطفال ذوي الإعاقة السمعية ضمن المجتمع لتشكيل فرد فعال. كما تُعَدُّ أذنُ "فانسنت فان كوخ" المقطوعة من أهم الأمثلة على الحالة النفسية لمن تضطرب لديهم الوظيفة السمعية، فقد رأى في فعلته {قطع أذنه} السبيل الوحيد للتخلص من الأصوات لديه.

يعد الطنين من أشيع الإضطرابات السمعية التي تشاهد عند المراجعين للعيادات الأذنية، لما له من تأثير على حياة المريض الاجتماعية، وصحته النفسية، فتبدأ الشكوى من عدم فهم الكلام الخافت الصوت إلى الحرمان من النوم.

وقد ذُكِر الطنين في أقدم المخطوطات الطبية الفرعونية عند "ابرس بيبيروس" عندما كتب عن "الأذن المسحورة" كما ورد في "معجم كمال التاريخي عن الطب الفرعوني". وعقد "ابن سينا" أبو الطب والفلسفة في زمانه، في كتابه "القانون في الطب" فصلاً تحدّث فيه عن الدويّ والطنين والصفير، فعرّفها، وذكر أسبابها المختلفة، وأعراضها، وأدوية علاجها.

وتلاهما عدد من الأطباء و الاختصاصيين النفسيين الغربيين مثل :جوناس مولر و ماكنكتون جونس.

ولم يأت الطنين على أذن فان كوخ الرسام الهولندي المشهور وحسب، بل كان لعنةً أصابت العديد من المبدعين على مختلف الأزمان: فحاول غويا الفنان الإسباني إبراز هذا الصفير المستمر في أعماله الفنية ولوحاته. وكان الصوت الوحيد للعبقري الألماني بيتهوفن بعد إصابته بالصمم، ومثله المؤلف الموسيقي التشيكي بدرخ سامينثا.

وبالطبع يجب أن نذكر مؤسس طب الأذن في انكلترا الطبيب جوزيف توينبي، الذي قضى أثناء إختباره مزيجاً من حمض البروسيك مع الكلوروفورم كعلاج للطنين، الذي اعتبر "شهيد الطنين" بحسب كتاب "الجوانب التاريخية للطنين" لدافيد ستيفان.

وعلى الرغم من قدم الطنين وشيوعه وعلاقته بنسبة كبيرة من الأمراض الأذنية والعصبية إلا أن الأبحاث الموثقة والمنشورة عنه فيما يتعلق بالعلاجات الدوائية العصبية تعد قليلة مقارنة ببقية الإضطرابات الأخرى المدروسة بشكل موسع ومكرر كثيراً.

وقد ولدت فكرة هذا البحث لمحاولة إيجاد مايخفف عن هؤلاء المرضى، وللتشجيع على البحث في المجالات التي لم تلقَ رواجاً ضمن الأدب الطبي.

الفصل الأول: لمحة عن تشريح الأذن:

تتحد الأذن بشكل رئيسي بالجزء الخشائي من العظم الصدغي للجمجمة. ويمكن تقسيم الأذن تشريحياً إلى ثلاثة أجزاء: خارجية، ووسطى، وأذن داخلية.

1-1 الأذن الخارجية External ear :

الأذن الخارجية هي الجزء المرئي والغضروفي الوحيد في الأذن.[1]

وتقع وحشياً لبقية الأقسام و للجمجمة ككل، ويدخل ضمنها كل ما هو وحشي لغشاء الطبل، أي مجرى السمع الخارجي، والصيوان.[2]

- الصيوان Auricle : يتشكل من غضروفٍ ايلاستيني، وتظهر عليه تعرجات تشريحية واضحة ومعرَّفة، أهمها:

الوتدة Tragus، الحتار Helix ، مقابل الحتار Anti-helix ، مقابل الوتدة Anti-tragus ، الفصيص اوشحمة الأذن Lobule والمحارة Concha التي تتمادى مع الفتحة الخارجية لمجرى السمع الخارجي.[3]

وظيفة هذه التضاريس التقاط الموجة السمعية من مختلف الإتجاهات، وتحويلها باتجاه مجرى السمع الخارجي.

- مجرى السمع الخارجي External auditory canal: يتشكل من جزء غضروفي خارجي يتمادى مع غضروف الصيوان، وجزء عظمي داخلي يتمادى مع عظم الصدغ. ويمتد حتى يصل إلى غشاء الطبل. بمتوسط طول 3.5 سم عند الإنسان البالغ، وقطر 1سم.[2]

يمتاز جلد الجزء الخارجي من مجرى السمع الخارجي بسمكه، ويحتوي على أشعار وغدد صملاخية وزهمية، على عكس الجزء الداخلي الذي يكون رقيقاً وخالياً من الغدد والأشعار.[3]

- التروية الدموية:

يعتمد الصيوان في ترويته بشكل رئيس على الشريان السباتي الظاهر، وخاصةً على فرعيه : الأذني الخلفي، والصدغي الأمامي، كما يشارك فرع من الشريان القذالي بتغذيته.[3]

- غشاء الطبل Tympanic membrane:

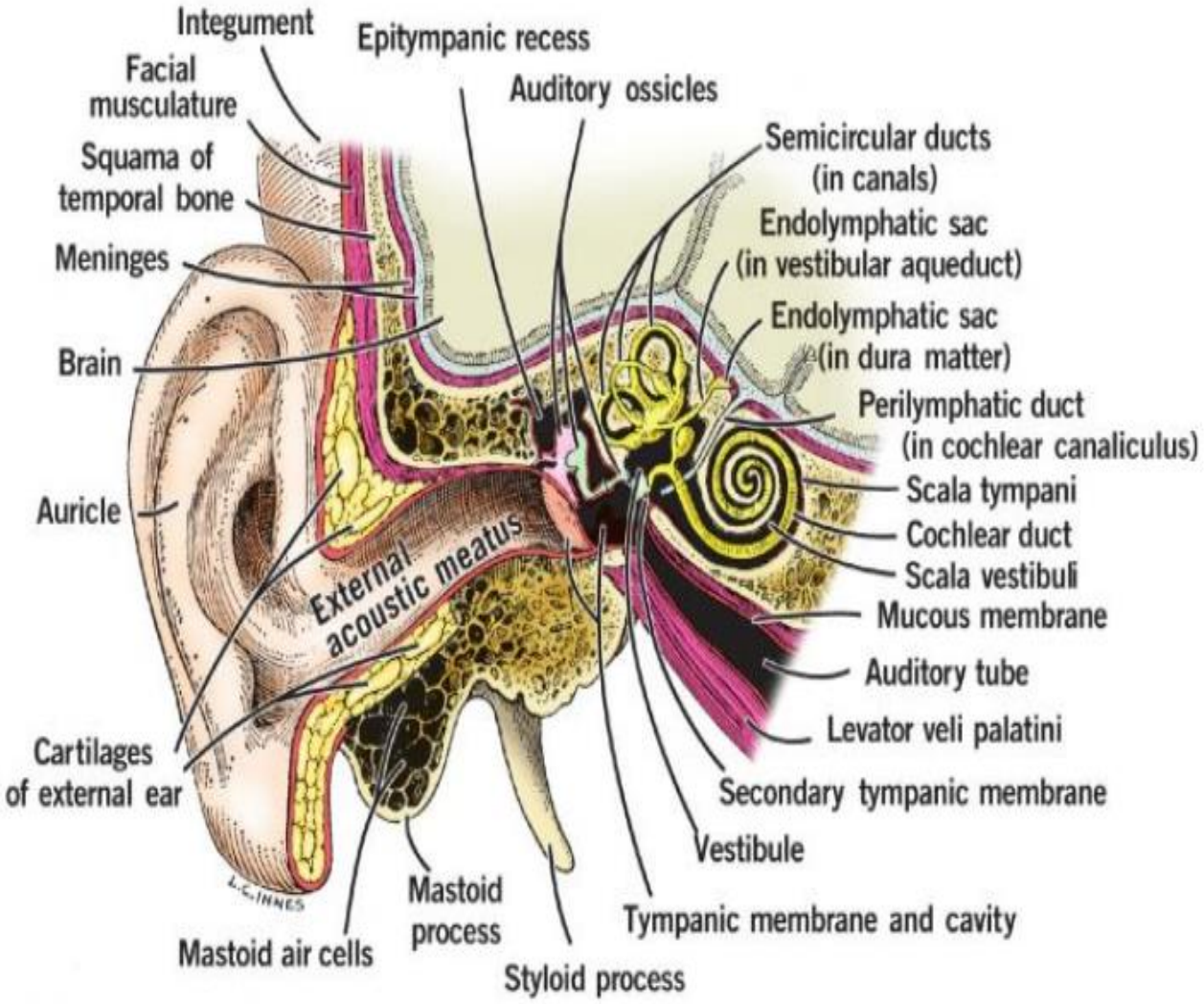
يتكون غشاء الطبل من ثلاث طبقات: طبقة بشروية خارجية مؤلفة من خلايا حرشفية مطبقة متمادية مع بشرة المجرى، وطبقة ليفية وسطى، وطبقة داخلية مخاطية تتمادى مع مخاطية الأذن الوسطى.[3]

تنقسم الطبقة الليفية الوسطى إلى نوعين من الألياف: ألياف شعاعية: تمتد من قبضة المطرقة إلى الحوية، وألياف دائرية تتركز على محيط الغشاء. ولهذه الطبقة الدور الأهم في إعطاء غشاء الطبل شكله وتماسكه. فهي تغيب في الجزء العلوي من الغشاء بين الطيتين: المطرقية الأمامية، والمطرقية الخلفية ليتشكل لدينا الجزء الرخو من الغشاء، أو ما يدعى بـ غشاء شرابنل.[3]

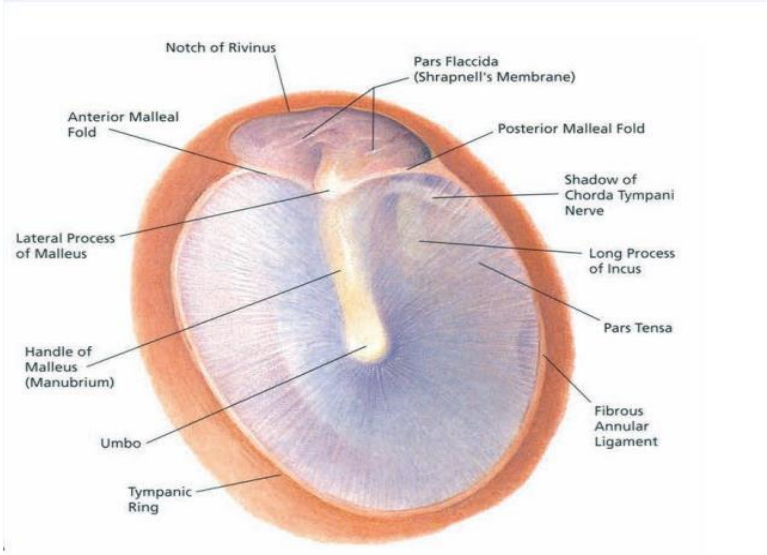
كما تتحد هاتان الطبقتان في محيط الغشاء لتشكلا حلقة غضروفية تستقر بالثلم الطبلي، وتسمى"الحويّة Annulus ".

كما تضع المطرقة علاماتها المميزة على الغشاء بحيث يمكن تمييز النتوء الوحشي للمطرقة في الجزء العلوي، وقبضة المطرقة في المركز.[1, 2]

يعتمد السطح الخارجي من الغشاء في ترويته على الشريان الأذني العميق، وهو فرع الشريان الفكي، بينما يتغذى السطح الداخلي للغشاء من الشريان الطبلي الخلفي متفرعاً من الأذني الخلفي و الطبلي الأمامي فرع الفكي.[1]



الشكل 1-1 مقطع سهمي للعظم الصدغي.



شكل 1-2 تشريح غشاء الطبل.

1-2 الأذن الوسطى Middle ear:

وهي جوف يقع بين الأذن الداخلية والخارجية، مسكونٌ من قبل العظيمات السمعية الثلاث، مبطنٌ بغشاء مخاطي.[4]

ويمكن تشبيه هذا الجوف بالمكعب سداسي الجدران[1]:

- الجدار الوحشي: يتكون من الدرع Scutum و غشاء الطبل.
- الجدار العلوي: يعتبر سقف الطبل tegmen tympani .
- الجدار الأمامي: تتوضع عليه فوهة نفير أوستاش.
- الجدار السفلي: هو الأضيق، وهو على علاقة وثيقة مع الشريان السباتي و الوريد الوداجي.
- الجدار الخلفي: وهو مفتوح على مدخل الغار antrum في الأعلى، وعليه نتوء بمستوى الركابة يسمى بالبارزة الهرمية. وتسمّى المساحة وحشي هذا النتوء بالردب الوجهي facial recess ، وإلى الأنسي منه بالجيب الطبليsinus tympani .

- الجدار الأنسي: يعد الخرشوم promontory المعلم الأساسي لهذا الجدار، كما توجد بنيتان عظميتان هما الركيزة والجسير subiculum – ponticulus .

عظيمات السمع: المطرقة والسندان والركابة.

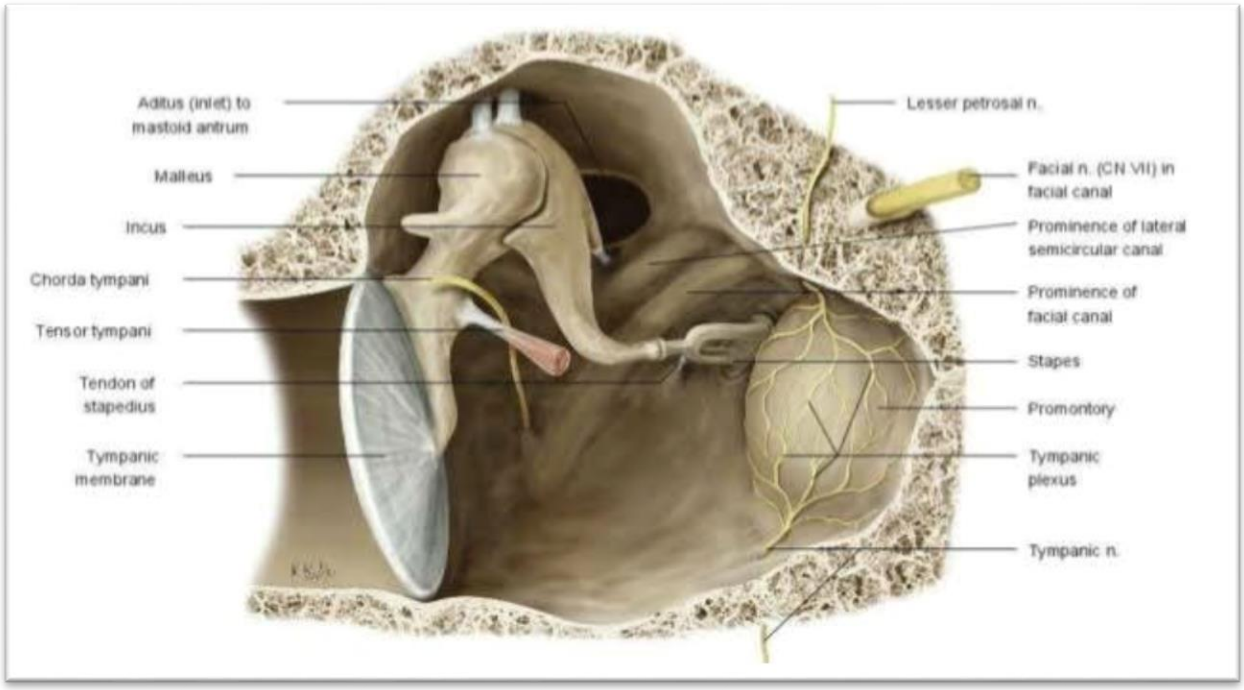
- المطرقة Malleus : يبلغ طولها 8 مم، رأسها يتوضع بالعلية، والعنق وهو مرتكز العضلة الموترة لغشاء الطبل، ونتوء أمامي وهو مرتكز الرباط المطرقي الأمامي، وقبضة المطرقة ضمن الغشاء.
- السندان Incus : يبلغ طول الناتئ القصير 5مم وطول الناتئ الطويل 7مم، يتمفصل مع المطرقة بجسمه ويتثبت هذا التمفصل بالرباط السنداني الأنسي والوحشي ، ومع رأس الركابة بالنتوء العدسي.
- الركابة Stapes : يبلغ طولها 3.5مم وهي أصغر عظم عند الإنسان، رأسها يتمفصل مع الناتئ العدسي، ولها سويقتان: الأمامية أقصر وأكثر استقامة من السويقة الخلفية، ترتكزان على قاعدة " الصفيحة القدمية foot plate" التي تتوضع في النافذة البيضية تبلغ مساحتها 3,2مم^2.، ولها وجه سفلي مستقيم وعلوي محدب.

ويوجد ضمن جوف الأذن الوسطى أيضاً عضلتان[4]:

- عضلة الركابة: تنشأ أليافها من الناتئ الهرمي على الجدار الخلفي لجوف الأذن الوسطى، لتتثبت على رأس الركابة، وتتعصب بالعصب السابع. تساهم بحماية الأذن الداخلية من الأصوات المرتفعة عبر تقلصها عند التعرض للأصوات ذات الشدة الأكبر من 80 ديسبل لمدة زمنية تزيد عن (10 ميلي ثانية)، كما أنها تؤمن تروية السلسلة العظمية , وتقلل من الضجيج الناجم عن المضغ والكلام .
- عضلة موترة الطبل Tensor tympani : تنشأ أليافها ضمن قناة موترة الطبلة، ويرتكز وترها على عنق المطرقة، وتتعصب بالفرع الثالث لمثلث التوائم.

تروية الأذن الوسطى[4]:

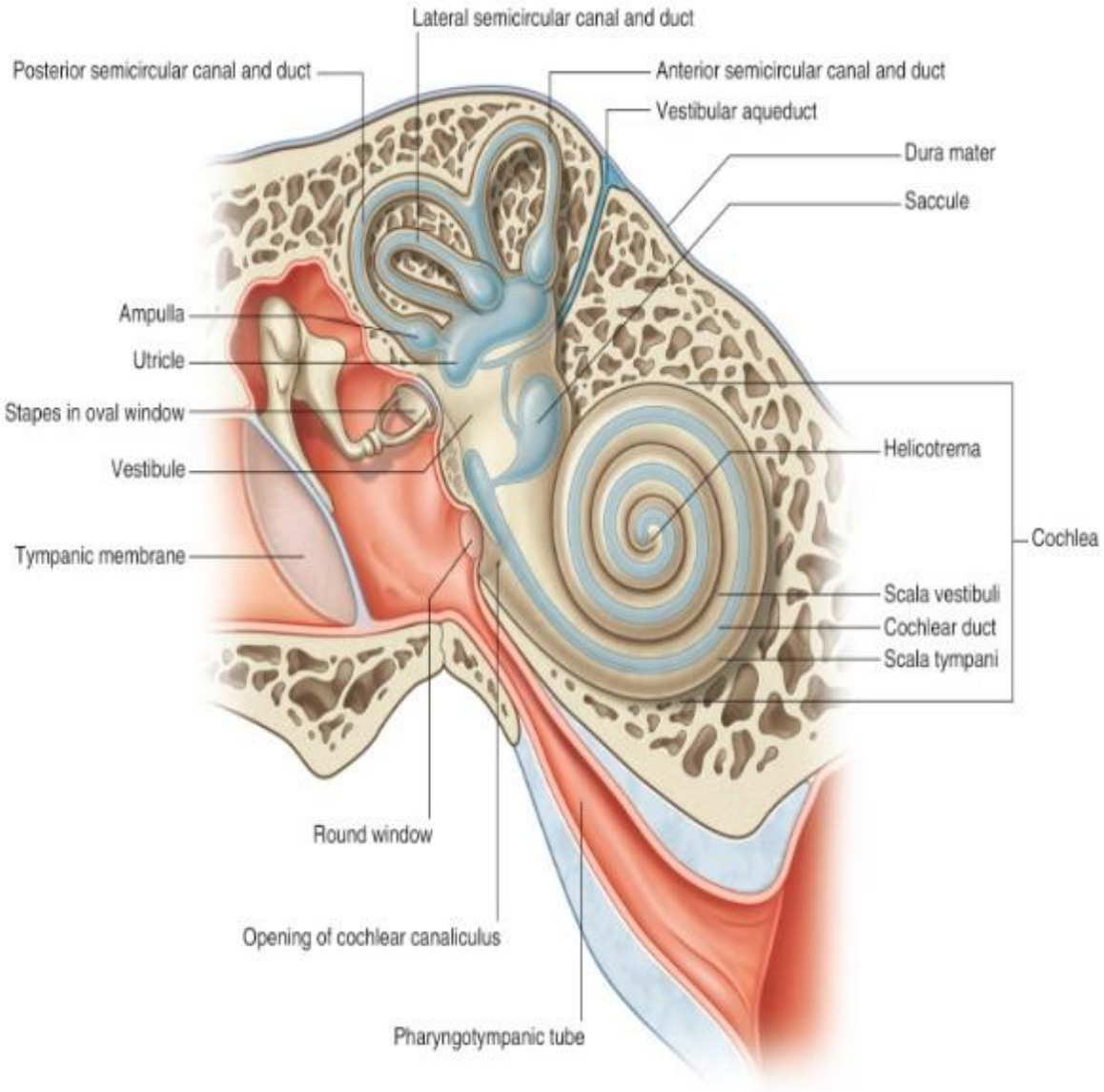
يقوم الشريان الطبلي الأمامي بتغذية المطرقة والسندان والجزء الأمامي من جوف الطبل، بينما يتولى الشريان الإبري الخشائي تروية الجزء الخلفي من جوف الطبل مع تروية عضلة الركابة. كما يغذي الشريان الطبلي العلوي المطرقة والسندان أيضاً و العضلة موترة الطبل. ويوجد فروع طبلية من السباتي الباطن تقوم بتغذية جوف الطبل المتوسط و السفلي.



الشكل 1-3 جوف الأذن الوسطى.

1-3 الأذن الباطنة Inner ear:

تحوي الأعضاء الحسية للسمع والتوازن، وتتوضع ضمن صخرة العظم الصدغي petrous portion of temporal bone. وتتألف من أنبوب غشائي يدعى بالتيه الغشائي membranous labyrinth ضمن أنبوب عظمي يدعى بالتيه العظميbony labyrinth . **[3]**



الشكل 1-4 تشريح مبسط للأذن الداخلية وعلاقتها مع المجاورات.

- التيه العظمي: يقسم إلى:

الدهليز vestibule : و هو الحجيرة المركزية للتيه العظمي، أنسي جوف الطبل، ويتصل مع الأذن الوسطى عبر النافذتين المدورة و البيضية oval and round windows .

يوجد على الجدار الأنسي والخلفي للدهليز ثلاثة ردوب:

1- الرّدب الإهليلجي: الذي يحتوي القريبة، ويتوضّع في الأعلى والخلف.

2- الرّدب الكروي: الذي يحتوي الكييس، ويتوضّع في الأسفل والأمام.

3- الرّدب القوقعي: الذي يتوضّع في الأسفل والخلف على الجدار الأنسي، والذي يحتوي البداية القاعدية للقناة القوقعية.

القنوات نصف الهلالية Semicircular canals : وهي ثلاث قنوات متعامدٌ بعضها على بعض، تنشأ في الجدار خلف الدهليز، وهي: الجانبية، العلوية، الخلفية.

القوقعة Cochlea : تتوضع أمام وأسفل الدهليز، وهي قناة حلزونية الشكل ذات 2.5 دورة حول محور يدعى العميّد. تتجه ذروته نحو الأمام والأسفل والوحشي.

- التيه الغشائي:

يتشكل من عدد من الظهارات التي تؤلف القنوات والحجرات التالية: قناة وكيس اللمف الباطن، القريبة والكييس، والأقنية نصف الدائرية، والقناة القوقعية، وجميعها متصلة فيما بينها عبر قنوات القريبة و الكييس و رينيونس reunions. يحتوي التيه الغشائي على اللمف الباطن endolymph داخل الحجرات، ومحاط باللمف الظاهر perilymph ضمن التيه العظمي.

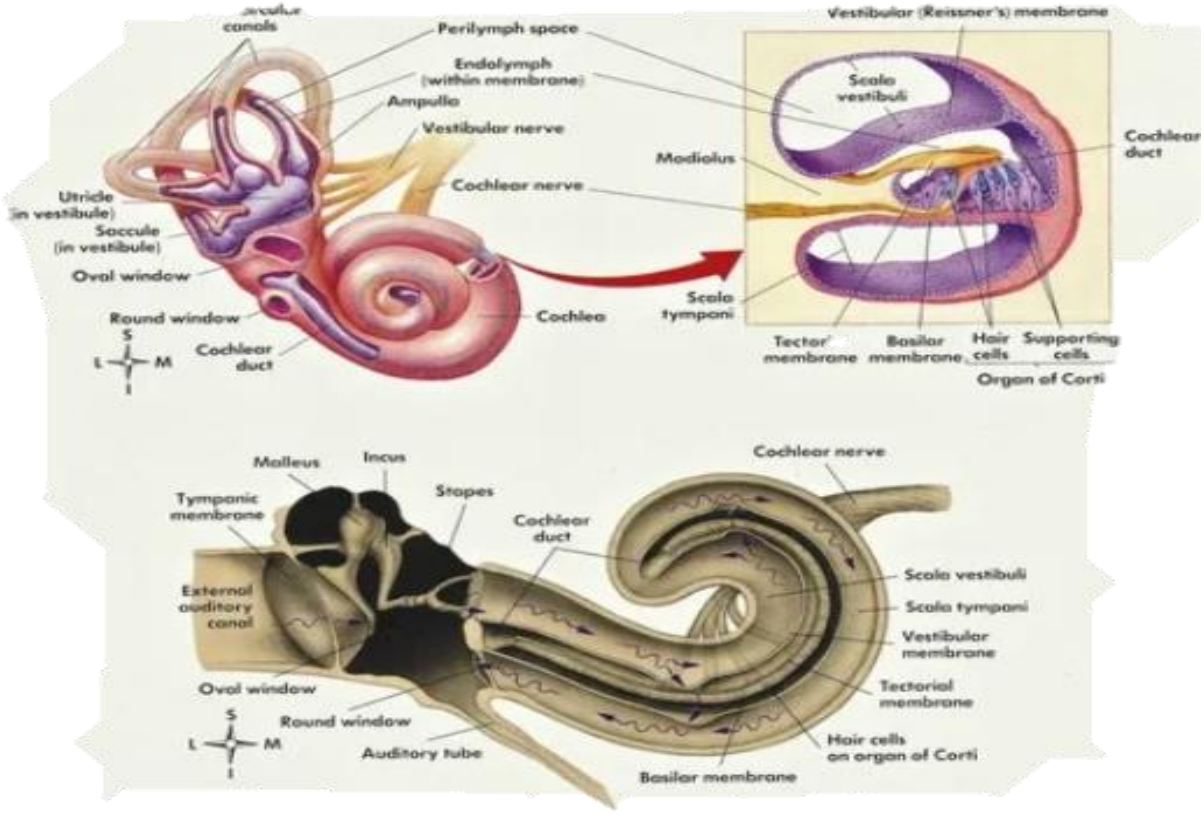
القريبة Utricle: أنبوب إهليلجي يتوضّع ضمن الرّدب الإهليلجي. مُثبَّت في مكانه ضمن الدهليز بعناصر من العصب القريبي وألياف مجدولةٍ من نسيجٍ ليفيّ تمتدّ إلى قناة القريبة قادمة من الوجه السفلي للقريبة. وتكون لطخة القريبة ذات توضّع أفقّي.

الكييس Saccule: كيس إهليلجي مسطّح، يتوضّع في الرّدب الكروي، ويتثبّت في مكانه ضمن الدهليز بواسطة نسيج ضام مع عناصر من عصب الكييس، وتكون لطخة الكييس Macula ذات توضّع عمودي.

القنوات الهلالية الغشائية : ثلاث قنوات غشائية تمتد على طول الجدران الداخلية للقنوات نصف الهلالية العظمية، و بالتالي فإنها تقع في مستويات متعامدة، و تتّسع نهاية كل قناة لتشكّل ما يُعرف بالمجل Ampulla، الذي يحوي لطخة تضم العناصر الحسّاسة للتوازن ضمن تشكيلة تسمّى القُديح Cupula. و تفتح القنوات الثلاث على الدهليز بخمسة مجلات بدلاً من ستة، حيث تشترك النهاية الخلفيّة للقناة العلوية مع النهاية العلوية للقناة الخلفيّة بمجلٍ واحد.

تميل القناة الجانبية بزاوية قدرها 30 درجة عن الأفق، وتكون القناة الخلفيّة في إحدى الجهتين بالمستوى نفسه مع القناة العلوية في الجهة الأخرى، ولهذا أهمية كبيرة في الحفاظ على التوازن ووضعيّة الرأس.

يمكن تقسيم الأذن الباطنة وظيفياً إلى ثلاثة أجزاء بحسب توزع الأعضاء الحسية "الأشكال –6+5–" داخلها: القنوات الهلالية، والقريبة، والكييس، تتوزع بها الأعضاء الحسية للتوازن، والحلزون حيث يوجد عضو كورتي المسؤول عن السمع.



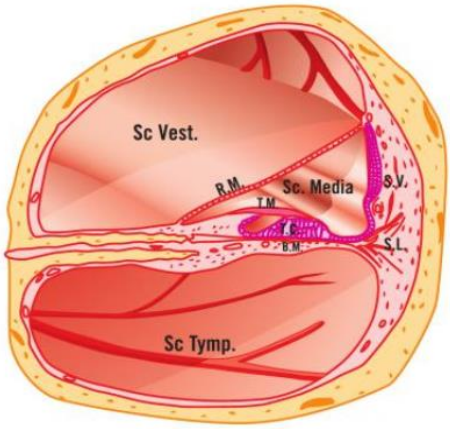
شكل 1-5 تشريح الأذن الداخلية وظيفياً.

يمتلك الحلزون تشريحاً مميزاً يناسب نقل الموجة الصوتية تماماً، ومن خلال مقطع عرضي به "الشكل -7-" يمكننا التعرف على البنى الحسية والعظمية المشكلة له:

يقسم التيه الغشائي المساحة ضمن التيه العظمي للقوقعة إلى ثلاث حجرات: السقالة الدهليزية Scala vestibuli، والسقالة الطبلية Scala tympani اللتان تتصلان عند ذروة القوقعة helicotrema، والسقالة الوسطى Scala media التي هي مسكن عضو كورتي والبنى الأخرى المساعدة له.[5]

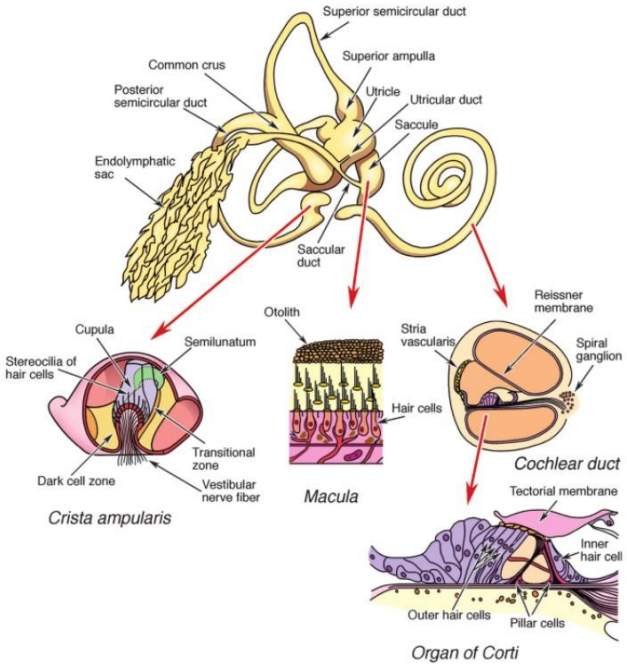
تحتوي السقالتان الطبلية والدهليزية على اللمف الخارجي المتصل مع السائل الدماغي الشوكي في الحيز تحت العنكبوتي عبر القناة المائية القوقعية، وتعد شوارد الصوديوم والكلور الشاردتان الأساسيتان للمف الخارجي.[6]

السقالة الوسطى هرمية الشكل، وتحتوي على اللمف الداخلي الغني بشاردة البوتاسيوم على عكس اللمف الخارجي. يفصلها عن السقالة الدهليزية غشاء رقيق يدعى غشاء رايسنر Reissner membrane ، وعن السقالة الطبلية الغشاء القاعدي، و يشكل الشريط الوعائي stria vascularis القاعدة الخارجية لها.[6]



Section (diagrammatic) through the cochlea. Sc Vest = scala vestibuli; RM = Reissner membrane; Sc Media = scala media; TM = tectorial membrane; OC = organ of Corti; BM = basilar membrane; SV = stria vascularis; SL = spiral ligament; OSL = osseous spiral lamina; Sc Tymp = scala tympani.

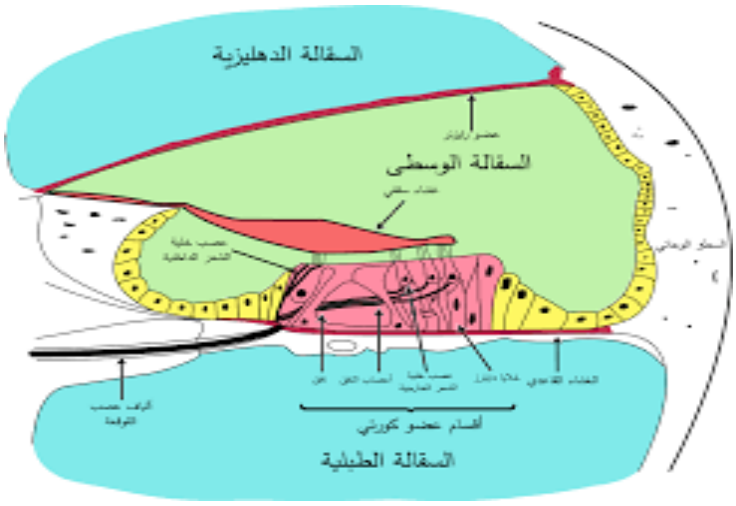
الشكل 1-7 مقطع للحلزون يوضح عضو كورتي والسقالات.



الشكل 1-6 صورة توضيحية للأذن الداخلية والأعضاء الحسية التي تسكنها.

يتشكل الشريط الوعائي من ثلاث طبقات من الخلايا تستند على الرباط الحلزوني، وهو مسؤول بشكل رئيسي عن التوازن الشاردي ضمن اللمف الباطن، حيث يضمن استقطاب يقدر ب+80mV وهو ما يميز هذا السائل عن بقية السوائل خارج الخلوية لدى الكائنات.[3]

يستند عضو كورتي "الشكل-8-" على الغشاء القاعدي basilar membrane، بحيث تكون أشعار الخلايا المكونة له متبارزة نحو لمعة السقالة الوسطى، مع خلايا داعمة لها، وتتغطى جميعها بالغشاء السقفي tectorial membrane.[1]



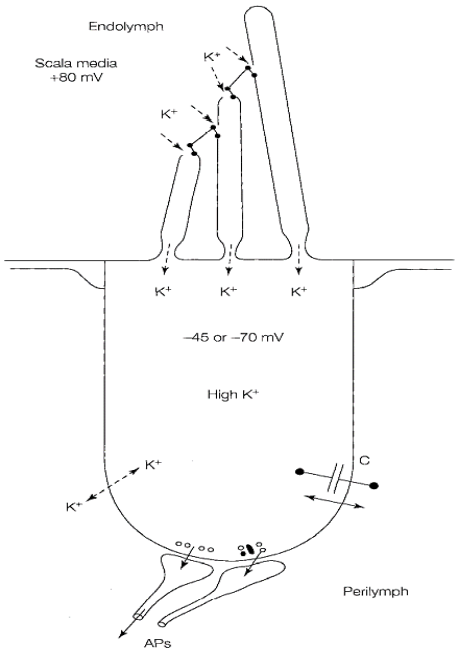
الشكل 1-8 رسم لعضو كورتي ومكوناته.

تقسم الخلايا المشعرة لعضو كورتي "الشكل-9-" إلى خلايا مشعرة خارجية outer hair cells أقرب أن تكون اسطوانية الشكل متكونة من ثلاثة إلى خمسة صفوف يقابل كلّ مجموعة منها ليف عصبي، وتحاط بشكل جزئي بالخلايا الداعمة، وتكون الأهداب الساكنة stereo cilia الخاصة بها على تماس مع الغشاء السقفي مصفوفة على شكل W مقلوبة.[7]

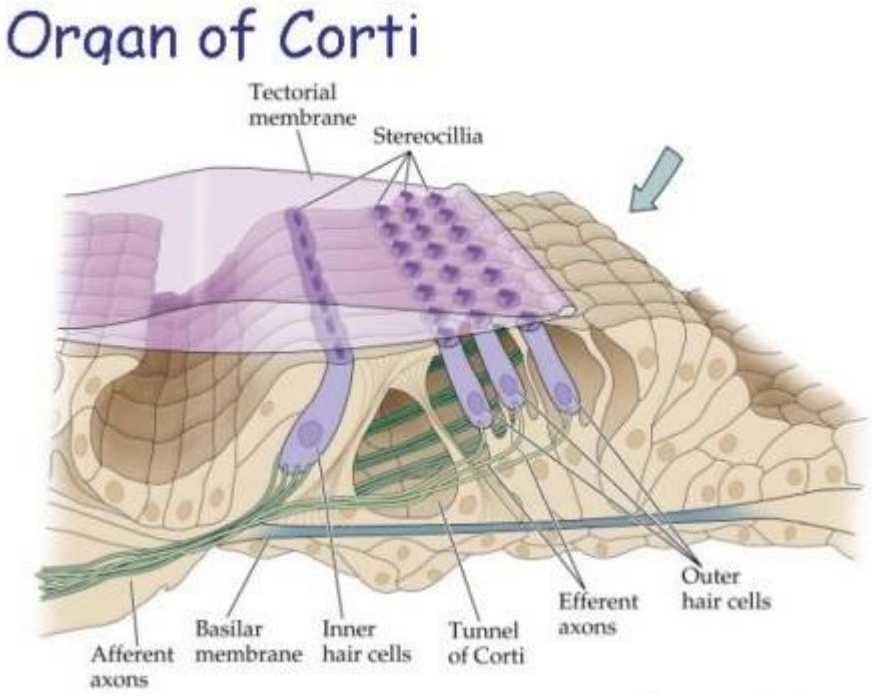
بينما يوجد صفٌ واحدٌ فقط من الخلايا المشعرة الداخلية inner hair cells قمعية الشكل محاطةٌ تماماً بالخلايا الداعمة. ولكل خلية ضمن هذا الصف عدة ألياف عصبية مقابلة، أهدابها الساكنة stereo cilia مصفوفة بشكل خطي لا تتلامس مع الغشاء السقفي إلا عند ورود موجة اهتزاز صوتية.[3, 5]

يحتوي عضو كورتي على مايقارب ال16000 خلية مشعرة، 3500 منها داخلية والباقي خارجية.[3]

يهتز الغشاء القاعدي و الغشاء السقفي بشكل عامودي عند ورود الموجة الصوتية.



شكل 1–9 رسم توضيحي للخلايا المشعرة.



شكل 1–10 رسم مجسم لعضو كورتي.

1-4 السبل السمعية العصبية neuroauditory pathways:

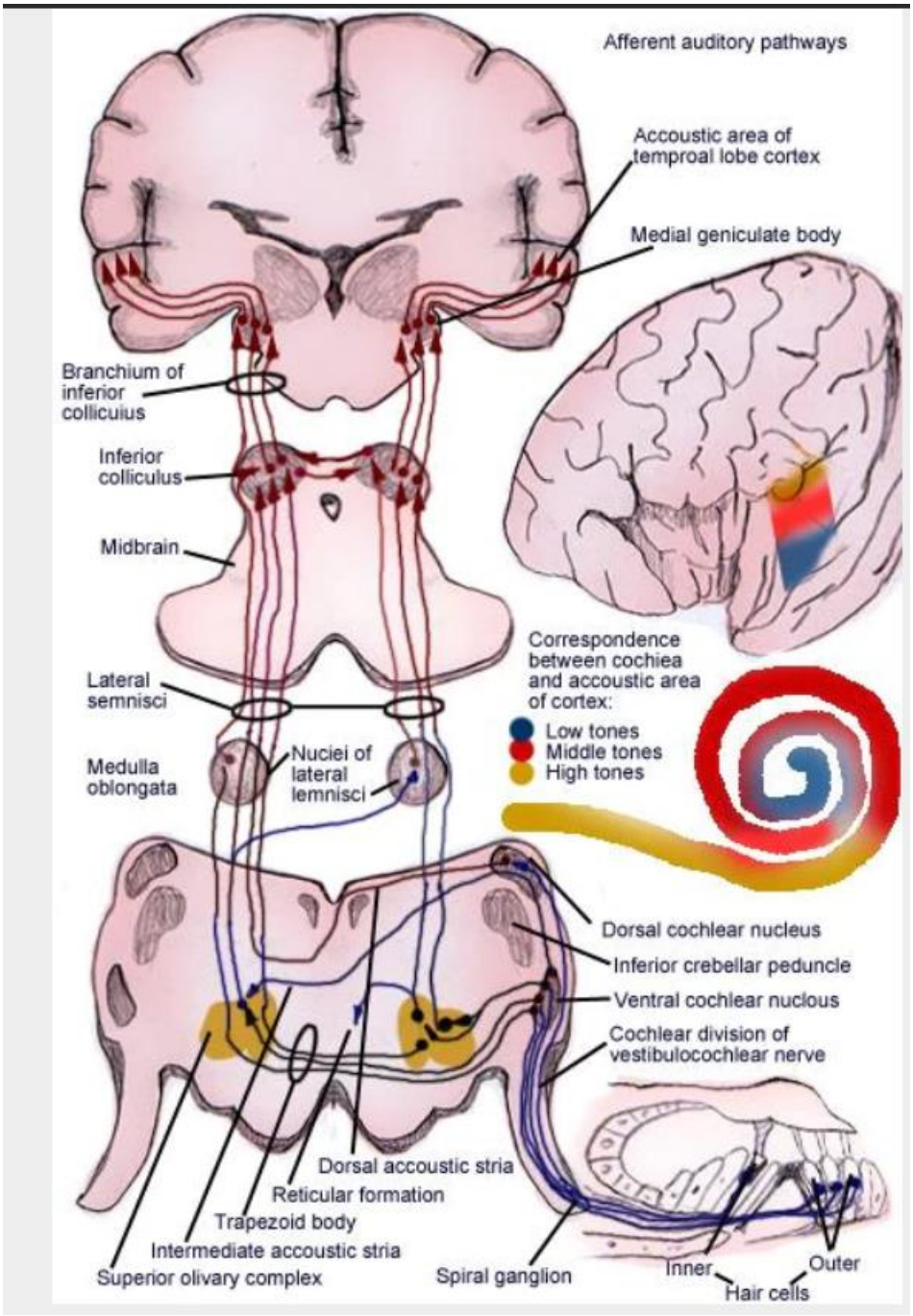
تم الكشف في دراسات جديدة عن وجود نظامين عصبيين متوازيين ضمن السبيل السمعي: صادر ووارد. السبيل الوارد "الصاعد" afferent الذي يحمل الإشارة السمعية من الحلزون باتجاه الباحة السمعية في قشر الدماغ. و السبيل الصادر "النازل" efferent من قشر الدماغ إلى الأعضاء الانتهائية في الحلزون، وهو يحمل تعليمات للخلايا المشعرة الخارجية تتعلق بشدة المقاومة الميكانيكية والمطاوعة للموجة الواردة مما يغير من حساسية الأذن لشدة الأصوات المتلقاة. [3, 5]

يبدأ السبيل السمعي الوارد الموضح بالشكل رقم -11- بخلايا ثنائية القطب من النمط الأول تتوضع في قناة روزنثال ضمن العميّدmodulus ، وتعرف بالعقدة الحلزونية، تتشكل من 30000من الخلايا الضخمة والمغمدة، ويمتد أحد قطبيها مع استطالات الخلايا المجاورة نحو الخلايا المشعرة الداخلية، حيث يقابل كل خلية داخلية مابين 10 الى 20 عصبون.[4, 7, 8]

كما يوجد ضمن العقدة الحلزونية عصبونات من النمط الثاني أصغر وأقل عدداً وغير مغمَّدة، لها استطالات نحيلة تعبر نحو الخلايا المشعرة الخارجية لتعصّب كل استطالة منها عدداً من الخلايا المشعرة الخارجية.[7]

الخلاصة المبسطة للسبيل السمعي الوارد هي أن المعلومات تنتقل من عضو كورتي إلى الخلايا العقدية الحلزونية spiral ganglion cells الواردة للعصب الثامن في الأذن، ثم إلى النواة القوقعية الظهرية dorsal cochlear nucleus، والعديد منها يعبر في الجسم شبه المنحرف trapezoid body إلى النواة الزيتونية العلوية superior olive nucleus في جذع الدماغ. ثم تصعد عبر الفتيل الوحشي lateral lemniscus نحو الأكيمة السفلية inferior colliculus حيث تتوقف جميع الألياف الصاعدة في الدماغ المتوسط والجسم الركبي الإنسي medial geniculate body في المهاد thalamus، قبل أن تصل إلى القشرة في التلفيف الصدغي العلوي. تتصالب

معظم الوصلات السمعية في مستوى الجسم شبه المنحرف، ويتم توزيع المؤثرات على فصي الدماغ بشكل عام، لذا فإن الضرر الأحادي على أي مستوى لا يؤدي عادةً إلى الصمم في أي من الأذنين.[3, 6, 9–11]



شكل 1–11 رسم توضيحي للسبيل السمعي الصاعد والمراكز العصبية المتعلقة به.

أما السبيل السمعي الصادر أو النازل الموضح بالشكل –12– فيقسم إلى قسمين أساسيين: القسم المركزي وهو يتألف من السبل: القشري المهادي corticothalamic و القشري الأكيمي corticocollicular، والقسم الزيتوني القوقعيolivocochlear .[12, 13]

–القسم المركزي: ينشأ هذا القسم من عدة مراكز في القشر السمعي، ويتم تصدير المعلومات الصادرة عنه إلى عدة أنوية في المهاد وجذع الدماغ مثل الجسم الركبي الأنسي والأكيمة السفلية.[9, 13]

وهنا نتبين وجود دور حيوي هام للجسم الركبي الأنسي لكونه مركز تواصل بين السبيل الصاعد والنازل للإشارة السمعية. وعلى الرغم من أن المهمة الأساسية للقسم المركزي الصادر هي تعديل معلومات المسارات الواردة والمساعدة في المعالجة السمعية في الظروف السمعية السيئة، إلا أنه لايوجد معلومات مفصلة ومنشورة عن وظيفة هذا القسم.[13, 14]

وفي السنوات الأخيرة، تم العثور على اتصالات بين المراكز الرئيسية للسبل القشرية المهادية والقشرة الأكمية والجسم الركبي الأنسي والأكمة السفلية. كما تم العثور على اتصالات للإشارات الصادرة من القشر السمعي إلى المراكز غير السمعية الأخرى مثل الجسرpons، والجسم المخطط striatum ، والمخيخ cerebellum واللوزة amygdala أيضًا.[15–17]

–القسم الزيتوني القوقعي: تمت دراسة هذا القسم بشكل موسع لدى البشر على عكس القسم المركزي موضحاً بالشكل –13–. يتشكل هذا القسم من حزمتين أساسيتين: الحزمة الزيتونية القوقعية الوحشية، والحزمة الأنسية. وتتم الإشارة إليهما بالحزمة الصادرة الوحشية والحزمة الصادرة الأنسية أيضاً.[13]

وللحزمة الصادرة الوحشية ألياف غير مغمّدة تنشأ من المعقد الزيتوني العلوي الوحشي، وتنتهي عند استطالات السبيل السمعي الوارد. وأحياناً تنتهي عند الخلايا المشعرة الداخلية بذاتها، وتحديداً في منتصف أو قاعدة الحلزون حيث توجد مستقبلات الترددات العالية.[18]

وتتشكل الحزمة الصادرة الأنسية من المعقد الزيتوني العلوي الأنسي، وتكون مغمدة بالميلانين، فهي تنتهي عند القطب السفلي للخلايا المشعرة الخارجية للجهة المعاكسة من المعقد المنشأ.[19]

إن المهمة الأساسية للسبيل السمعي النازل –كما أوردنا من قبل– هي تعديل الرسائل الصادرة من مراكز السمع المحيطية نحو القشر السمعي في المستويات التي تسبقه، عبر عدة سلاسل متداخلة تربط بين النوى، وتسيطر النواقل العصبية المثبِّطة على هذا السبيل. ويمكننا القول: إن السبيل النازل يحسّن حدّة السمع ضمن الضجيج.

كما أن تحريض المعقد الزيتوني الأنسي يحفّز الخلايا المشعرة الخارجية لزيادة قساوة وعدم مطواعية هذه الخلايا، فتنقص شدة الإشارة المتولدة من الحلزون باتجاه القشر.[15, 19, 20]

تتروى الأذن الداخلية من الفرع التيهي للشريان المخيخي الأمامي السفلي فرع الشريان القاعدي، وينشأ غالباً الشريان السمعي الداخلي من الشريان القاعدي مباشرة. ويعدّ الشريان السمعي الداخلي من الشرايين الانتهائية لأنه لا يتلقى أي روافد بعد تشكله.[3]

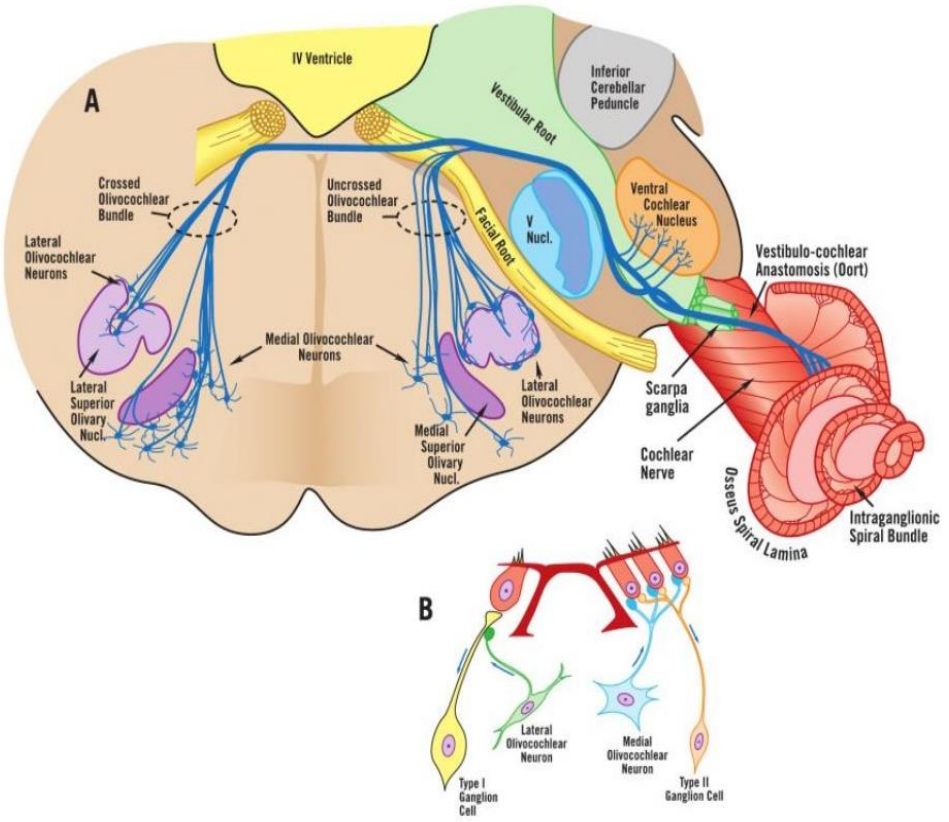
وينقسم الشريان السمعي الداخلي بعد دخوله ضمن مجرى السمع الباطن إلى ثلاثة أقسام:

1–الشريان الدهليزي الأمامي: يغذي القنوات الهلالية الثلاث، والقريبة، والكييس.

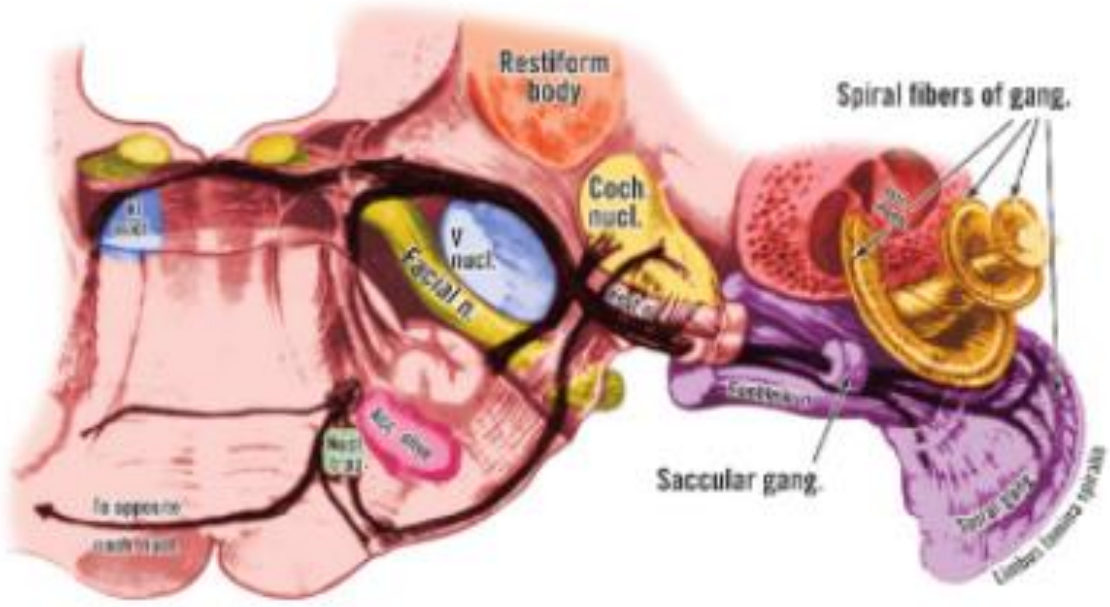
2–الشريان الدهليزي القوقعي: يغذي أيضاً القريبة، والكييس، والقناة الهلالية الخلفية، واللفة القاعدية للحلزون.

3–الشريان القوقعي: وهو الفرع الأخير، يدخل هذا الشريان إلى العميّد، ويتفرع بداخله إلى الحزمة الوعائية الحلزونية، معطياً الحزمة الخارجية والداخلية من الأوعية الشعاعية.

يتغذى عضو كورتي من الحزمة الشعاعية الداخلية بشكل رئيسي مع الغشاء القاعدي. بينما تغذي الحزمة الخارجية الشريط الوعائي.[21]



شكل 1–12 السبيل السمعي النازل والبنى المتعلقة به.



شكل 1–13 رسم للسبيل الزيتوني القوقعي.

الفصل الثاني: فيزيولوجيا الأذن:

2-1 الجهاز الناقل للصوت:

تبدأ رحلة الموجة الصوتية من مصدر تشكيل الصوت، و تنتقل بالوسط المحيط بها "غالباً الهواء".

يتم التقاط الموجة الصوتية من الهواء وتمريرها إلى غشاء الطبل عبر صيوان الأذن ومجرى السمع الظاهر، ومن ثم تمريرها إلى الأذن الباطنة عبر عظيمات السمع في الأذن الوسطى[7].

وتخضع هذه الموجة للتضخيم عبر آليتين هما: تأثير الرافعة، وتأثير المساحة.[18, 21]

- **تأثير الرافعة:**

إن فرق الطول بين قبضة المطرقة و النتوء الطويل للسندان يقدر ب 1.3 مرة، وهذا الفرق هو الذي يعطي كسباً قدره 2-3 ديسبل.

- **تأثير المساحة:**

تبلغ مساحة القسم الفعال في نقل الصوت في غشاء الطبل 55مم²، وهو يعادل 17 ضعفاً من مساحة النافذة البيضية التي تبلغ 3.2مم²، وهذا يعطي كسباً يقارب ال27 ديسبل للموجة الصوتية كاملة.

أي أنّ مقدار التضخيم الحاصل بالآليتين يقارب ال30 ديسبل مما يساعد في انتقال الموجة من الوسط الهوائي إلى الوسط السائل ضمن الأذن الداخلية دون ضياع أو تخامد لشدتها.

كما يؤدي غشاء الطبل دوراً هاماً في منع وصول الموجة إلى النافذة المدورة مع النافذة البيضية في وقت واحد مما يسمح بتشكل ما يدعى بـ "فرق الصفحة": إذ تسمح هذه الظاهرة للغشاء القاعدي في الأذن الوسطى بالاهتزاز بما يتوافق مع الإشارة الواردة عبر النافذة البيضية دون وجود إشارة معاكسة قادمة عبر النافذة المدورة.[2]

2-2 الجهاز المستقبل للصوت:

تتسلم الأذن الداخلية الإشارة عبر النافذة البيضية عن طريق الحركة البستونية للركابة في معظم الأحيان، ولكن قد تتحول إلى حركة بستونية اهتزازية في الأصوات العالية "110-100ديسبل" نتيجة لتغير محور الحركة بفعل الرباط الحلقي، وتقلص عضلة الركابة.[1, 9]

يتلقف اللمف الظاهر ضمن السقالة الدهليزية هذه الموجة من النافذة البيضية عبر قناة رينيولز، لتصل إلى السقالة الطبلية عبر ثقبة في قمة الحلزون عند الهيلوكتريما. يتولد إثرها "موجة عابرة" على طول الغشاء القاعدي للحلزون في الأذن الداخلية، وتتحرك هذه الموجة محركة معها الخلايا المشعرة لعضو كورتي، الذي ينبه العصب السمعي إلى وجود محرض سمعي.[3, 5, 22, 23]

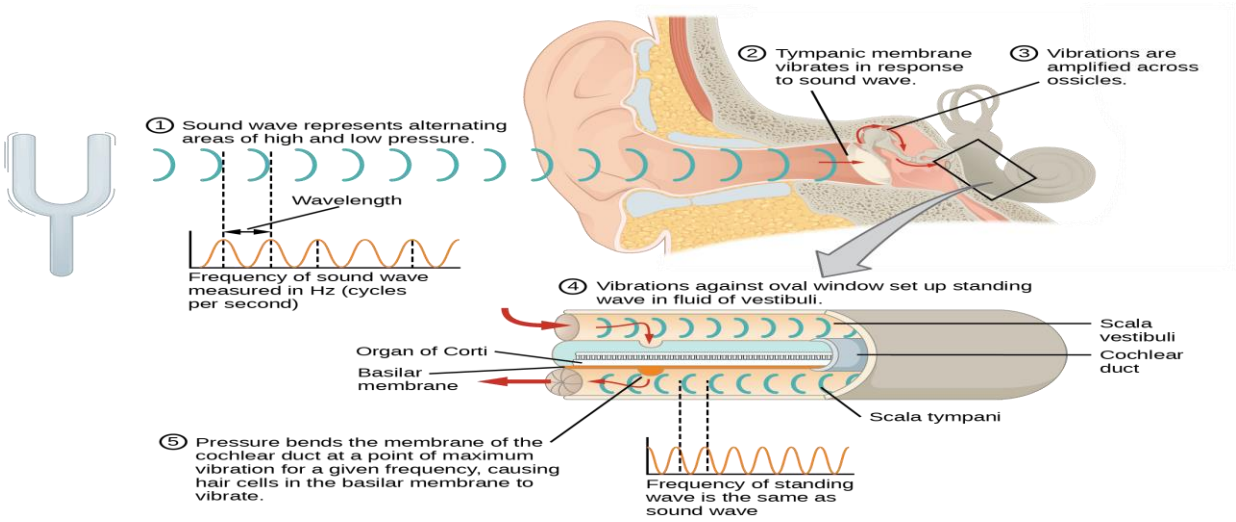
يهتز الغشاء القاعدي بحسب "بيكسي G.Von Bekesy" وفقاً لتواتر الموجة الواردة، فتصل التواترات المنخفضة إلى قمة الحلزون بينما التواترات المرتفعة تهز الغشاء القاعدي الأقسى عند قاعدة الحلزون. أي أن الموجة العابرة تتحرك باتجاه قمة الحلزون إذا كانت التواترات المنخفضة، وعند قاعدة الحلزون إذا كانت التواترات المرتفعة.[9, 23]

واقعياً يتحرك كل من غشاء رايسنر، والغشاء القاعدي، وكل ماهو محصور بينهما كوحدة عمل متكاملة، فينتقل جزء من الموجة الواردة عبر غشاء رايسنر إلى السقالة الوسطى، ومنها إلى السقالة الطبلية، لتكمل بقية الموجة مسيرها نحو السقالة الطبيلية، فيحدث فرق صفحة للموجة الميكانيكية على طرفي السقالة الوسطى ممايتيح مجال حركة أكبر للخلايا المشعرة، ومما يثبت الدور الأساسي لغشاء رايسنر في ظاهرة التوافق المكاني للتواترات في الحلزون.[24-26]

وعلى الرغم من مطواعية غشاء رايسنر ومرونته فإنّ ظاهرة الموجة العابرة لا تتشكل عليه، وإنما تتشكل فقط على الغشاء القاعدي، وذلك بسبب الألياف الشعاعية التي تمتد على طول الغشاء القاعدي ناقلة الموجة الحركية المتشكلة

على طول هذا الغشاء. ويفتقد غشاء رايسنر هذه الألياف، فيتحرك فقط عند أقصى سعة للموجة الميكانيكية القادمة.[24]

ويمكن التثبت من دور غشاء رايسنر في نقل الموجة الميكانيكية بدراستها بعد تطبيق الفورسمايد "مدِرّ عروة، والذي له تأثير في تثبيط حركة غشاء رايسنر عبر تقليل حجم اللمف الباطن"، حيث نجد إنخفاضاً بسعة اهتزاز الغشاء القاعدي وضعف الإشارة السمعية الناتجة.[25]



شكل 2-14 الموجة الصوتية والموجة العابرة ضمن الحلزون

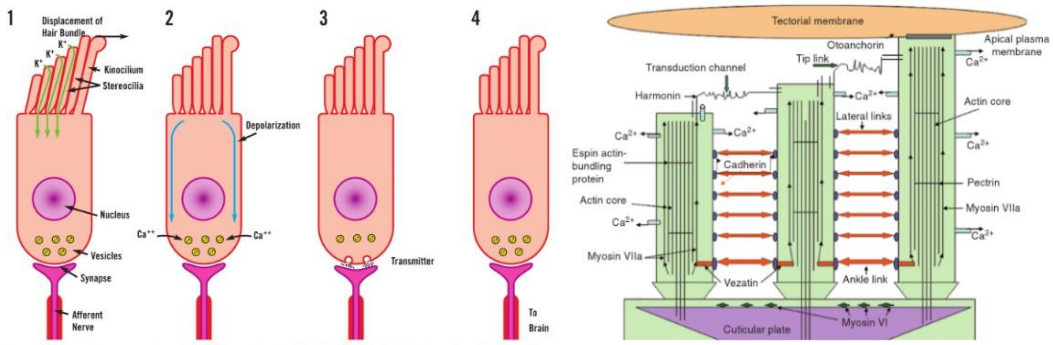
تحوّل التحريضات الميكانيكية المترافقة إلى معلوماتٍ عصبيّة ضمن عضو كورتي لأجل نقلها إلى الدماغ.

وللحلزون وظيفتان رئيسيتان: تحويلية و تشفيرية، فهو يحوّل طاقة الموجة الصوتية إلى طاقة ضغوط قادرة على تحفيز النهايات العصبية للعصب الثامن. ومن ثم يقوم بتشفير الإشارات المولدة لتلائم الجملة العصبية.[3]

وتشكل الأهداب المجسمة stereo cilia على قمم الخلايا المشعرة حزماً متصلةً فيما بينها، فتصطف كاستطالات إصبعية من الأطول إلى الأقصر، وغالباً ماتكون الحزمة الأطول للخلايا المشعرة الخارجية الملاصقة للجسم التكتوني مدفونةً ضمن صفيحة مسطحة صلبة، وتتحرك هذه الحزم من الأقصر إلى الأطول بشكل ميكانيكي محرضةً إطلاق

كمون عمل، وبالعكس فإن تحرك هذه الاستطالات من الأطول إلى الأقصر يثبط ويمنع تشكيل الإشارة السمعية.[27–29]

أكثر النظريات المنتشرة والمقبولة عن التحويل الحلزوني قادمة وقائمة على أعمال ودراسات "هودسبيث Hudspeth"[30] التي تقترح أن اهتزاز الغشاء القاعدي يؤدي إلى تحرك حزم الخلايا المشعرة بشكل متوافق معه بحسب التواتر الوارد تماماً، وإن هذه الحركة مسؤولة عن فتح القنوات الموجودة على رؤوس الأهداب المجسمة –الستيريوسيليا– للخلايا المشعرة عندما تتحرك باتجاه الأهداب المجسمة الأطول مما يسمح بدخول شوارد البوتاسيوم إلى داخل الخلية مؤدياً إلى إزالة استقطابها "الشكل–15–". مع ملاحظة فرق الكمون الخلوي بين الخلايا المشعرة الداخلية –mv45 والخلايا المشعرة الخارجية –mv70.[6, 27, 31]



شكل 2–15 آلية عمل الخلايا المشعرة.

وتحفّز هذه الألية على فتح قنوات الكالسيوم عند قاعدة الخلايا المشعرة والدخول السريع لشوارد الكالسيوم الذي يؤدي إلى تحرير النواقل عند المشبك العصبي، وإطلاق كمون عمل في الليف العصبي الموافق لهذا التردد.[28, 32, 33]

بينما انحناء الحزمة في الاتجاه المعاكس ـ يؤدي إلى إغلاق هذه القنوات ما يؤدي إلى فرط استقطاب ونقص معدل تواتر النبض ضمن الليف العصبي الوارد. [28, 32, 33]

تتحرر النواقل الحلزونية بشكل رئيس على العصبونات الواردة عند قاعدة الخلايا المشعرة الخارجية والداخلية. وقد أثبتت الدراسات في هذا المجال وجود عدد من النواقل والمعدلات العصبية. ومع ذلك فإن دلائل التعرف على هذه النواقل ضمن الحلزون هي أقل بكثير من تلك المستخدمة للتعرف عليها ضمن الجملة العصبية المركزية.[3, 8, 33]

ويُعدّ الغلوتاميت أكثر ناقل يحقق المعايير والشروط المطلوبة ضمن الألياف العصبية الواردة، ويُعتقد اعتقاداً قوياً أن الأستيل كولين هوالناقل الرئيس في الألياف الصادرة.[34] [35]

كما أثبتت دراسات النسج الكيميائية وجود مستقبلات الغابا GABA والناقل "غاما امينو–بيوتارك اسيد" GABAa تحديداً في الألياف الصادرة للخلايا المشعرة الخارجية و بعض الألياف الواردة للخلايا المشعرة الداخلية.[16, 28, 36]

وتم إثبات أن تحفيز مستقبلات غابا على الخلايا المشعرة الخارجية يؤدي إلى فرط استقطاب على غشائها وتطاولها، مما يثبت دور هذا الناقل في إخماد الوظيفة التحويلية والتشفيرية للحلزون ميكانيكياً وكهربائياً.[36]

من الجلي أن للخلايا المشعرة الداخلية والخارجية وظائف مختلفة فيما بينها، حتى إن الخارجية منها هي حديثة تطورياً، ولا تظهر إلا عند الثدييات، ولا تتشكل إلا في المراحل المتأخرة جنينياً، كما أنها أكثر عرضة للخلل بكثير من العوامل المضرة.[7, 37]

إن مفهومنا عن عمل الخلايا المشعرة الخارجية يتطور، فقد بدأنا بالتخلي عن فكرة أن نظام الخلايا المشعرة الداخلية مسؤول عن الاستقبال المحدد للتواترات، وأن الخلايا المشعرة الخارجية تحمل مستشعرات بسيطة وغير موجهة للصوت. ويبدو أن المقترحات التي جاء بها "كيم" هي التي تلقى رواجاً وقبولاً، وهي تنص على أن للخلايا المشعرة الخارجية القدرة على تحويل الإشارات الكهربائية العصبية إلى ميكانيكية وبالعكس، فهي تستجيب عن طريق السبيل السمعي الصاعد والنازل كما تستجيب للموجة الصوتية الواردة. [3, 28, 30, 38]

أي أن للخلايا المشعرة الخارجية القدرة على تعديل الموجة الصوتية الواردة، وتحسين استجابة الخلايا الداخلية لها، إذ يمكن مشاهدة انخفاض المنحنيات السمعية عند إصابة الخلايا الخارجية بالخاصة.[27]

بعد تحرر هذه النواقل الحلزونية في المشابك بين الخلايا المشعرة والعصبونات ينطلق كمون العمل action potential على طول العصب السمعي، إذ تطلق هذه النواقل في طور إزالة الإستقطاب depolarization للخلايا المشعرة الداخلية، فينطلق كمون العمل بالتزامن مع الموجة السمعية، وخصوصاً عند التواترات المنخفضة، وتتراجع هذه الظاهرة عند ارتفاع التردد فوق kHz1 لتهمل نهائياً عند kHz5.[7, 9, 39]

وتؤدي ألياف العصب السمعي دوراً تشفيرياً أيضاً بالإضافة للخلايا المشعرة ضمن الحلزون، وكما وجدنا فإن لكل تردد بقعة خاصة من الخلايا المشعرة أكثر استجابة له، وإنّ كل خلية من هذه الخلايا مرتبطة مع ليف عصبي مفرد وخاص بها، مما يجعل ألياف العصب السمعي متخصصة بنقل الترددات الصوتية بشكل متميز، فكل ليف على حدة.[28]

أي أن الألياف العصبية والخلايا المشعرة الداخلية مضبوطة صوتياً –" tuned "– فيما بينها لتنقل البيانات السمعية لكل تردد موجي للتنبيه السمعي بشكل فريد.[11, 20]

فلكلّ موجة صوتية تواترٌ معين، يحفز منطقة معينة من الحلزون، ليحرر النواقل السمعية بشكل ترددي موافق لهذه التواترات تحديداً، ويطلق كمون عمل على طول الليف العصبي للعصب السمعي، بشكل ترددي متوافق تماماً مع تواتر الصوت الوارد إلى الأذن، لينتقل عبر السبيل السمعي الصاعد إلى المراكز السمعية في القشر الدماغي التي تبدي أيضاً ذات الخصوصية في استقبال تواترات معينة لكل منطقة منها.[3, 8, 11, 18, 38, 40]

الفصل الثالث: الطنين: أنواعه وأشكاله والنظريات المختلفة له:

3-1 تعريف الطنين:

لا يعد الطنين tinnitus مرضاً بذاته، وإنما يصنف على أنه اضطراب وعرض ك: الصداع، أو الألم أو إرتفاع الحرارة. وغالباً ما يختلف وصف الأصوات المسموعة بين المرضى. وبحسب المركز الوطني البريطاني للأمراض فإن 96% من البشر يسمعون الطنين في إحدى مراحل حياتهم، ولكنه لايزمن إلابنسبة 20% منهم. كما يترافق الطنين غالباً باضطراب الوظيفة السمعية، ونقص السمع، والحساسية الزائدة للأصوات.[3, 41, 42]

وتوجد دلائل كثيرة على البحث في الطنين ومشاكله وأسبابه منذ بدء تشكل المجتمعات الحديثة، فقد ذُكِرَ في بعض البرديات الهيروغليفية والرقم البابلية، وكان يشار إليه ب"الصفير"، كما أن الرومان أشاروا إليه بـ "وزيز الشيخوخة"، وجمعه ابن سينا في كتابه "القانون في الطب" مع الدويّ والصفير. ويعد هذا من المفارقات الواضحة، لأننا حتى اليوم لا نملك للطنين تعريفاً واضحاً، أو آلية قياس محددة. بل يكتفى عادة بتوصيف المرضى للطيف الواسع من الأصوات المسموعة كجزء من التعريف به: من أصوات الرنين، الضجيج، الوزيز، صوت صرصار الليل، صوت هروب البخار، الهمهمة أو الهسهسة.[7]

ولذا يمكن القول: هو إدراك سمعي لمحرض غير موجود (عدم وجود منبه حقيقي للصوت المدرك) من قبل المريض.

3-2 أنواع الطنين:

يقسم الطنين عملياً إلى طنين شخصي subjective وطنين موضوعي objective ، ونتج هذا التقسيم عن مصدر الأصوات المحرضة له، إذ إن للطنين الموضوعي مؤثراً حقيقياً، ويمكن سماعه من قبل الطبيب الفاحص في بعض الأحيان، وقد يكون مصدر الصوت ناتجاً عن الدوران الدموي في الأوعية الرئيسية المجاورة، أو عن تشنج عضلات

الأذن الوسطى، أو ضزز bruxism (صرير) الأسنان، أو حتى من انحشار إحدى الحشرات ضمن مجرى السمع الخارجي. مما يجعل هذا النوع من الطنين قابلاً للعلاج في معظم الأحيان. وهو خارج مجال هذا البحث.[3, 42]

وعلى العكس فإن الطنين الشخصي هو الذي يسمعه المريض فقط بغياب أي مؤثر صوتي خارجي، ويعدُّ أحد الأعراض المرضية في أكثر من 75٪ من الاضطرابات المتعلقة بالأذن، كما إن المرضى الذين يشتكون من نقص السمع، بغض النظر عن السبب، غالباً ما يتطور لديهم طنين الأذن. وهذا النوع هو ماتبحث به هذا البحث.[3, 43]

3-3 عوامل الخطورة Risk factors :

أكثر الفئات المعرضة لتطوير مشاكل الطنين الشخصي[43] هي:

1) المعرضون لسماع أصوات الضجيج المرتفعة خصوصاً من فئة الشباب "الحفلات واستخدام سماعات الأذن" أو الانفجارات الشديدة (الرضوض الصوتية):

أثبتت دراسات مختلفة حدوث فقد لخلايا شوان المغمدة للعصب السمعي بعد التعرض للرضوض الصوتية المتوسطة لفترة طويلة من الزمن، أو فقد للمشابك العصبية عند الرضوض الصوتية الشديدة، مما يؤثر على جودة الإشارة السمعية، وسرعة انتقالها نحو القشر السمعي. مع ترافق هذه الإصابات مع الضرر الحاصل على الأهداب المجسمة –الستيروسيليا– ضمن عضو كورتي.[44, 45]

2) الشيخوخة:

هنالك علاقة وطيدة بين نقص السمع الشيخي presbycusis وتطور الطنين، إذ تصل نسبة انتشار الطنين عند المصابين بنقص السمع الشيخي إلى حدود 35%، وقد يُفسَّرُ ذلك بغياب التوازن بين الإشارات السمعية الصاعدة والنازلة الناتج عن تنكس الخلايا المشعرة لعضو كورتي.[43] [46-48]

3) تناول بعض الأدوية التي تُلحق الضرر بالأذن –السمية السمعية– :

إن الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs تتنافس مع شوارد الكلور على جدار الخلايا المشعرة الخارجية مما يفقدها التأثير على الموجة الصوتية المتشكلة. وعلى عكس الأمينوغليكوزيدات فإن الضرر الناتج عن مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية عكوس، ويزول تأثيره على الأذن خلال 48 إلى 72 ساعة.[49]

بينما تعد الأمينوغليكوزيدات Aminoglycosides ذات سمية أذنية دائمة لما تسببه من ضرر فيزيائي على الشريط الوعائي، وعلى خلايا عضو كورتي لأنها تعطل العمليات الاستقلابية للميتوكوندريا، وتزيد من الجذور الحرة ضمن اللمف الباطن التي تهاجم الخلايا المشعرة و الأغشية الداعمة لها.[50, 51]

4) المصابون بداء منيير Meniere disease :

من ضمن الآليات الإمراضية في داء مونيير في الأذن حدوثُ استسقاء ضمن اللمف الباطن الذي يؤدي إلى اضطراب في شوارد اللمف الباطن، وبالتالي إلى اضطراب في الاستجابة السمعية للأصوات، سواء بسبب صعوبة انتقال الموجة العابرة عبر اللمف المستسقي، أو بسبب اختلال التوازن الشاردي حول الخلايا المشعرة.[52, 53]

3-4 انتشار الطنين:

تبلغ نسبة انتشار الطنين في المجتمع 15 الى 30% ، لدى 2% منهم أعراض شديدة قد تفضي بهم إلى الانتحار.[3, 54]

لقد حاولت أبحاث كثيرة البحث عن صلة بين الطنين وعوامل مختلفة لدى الفئات الأكثر عرضة له، ولم يُبدِ التدخين أو استهلاك الكافيين أوالكحول أي صلة بتطور الطنين أو الإصابة به بشكل مباشر[7]، على عكس الحمل الذي رفع

احتمال الإصابة بالطنين بشكل ملحوظ. كما تم إثبات صلة مباشرة بين الإصابة بالطنين وشدته من جهة والاكتئاب واضطراب الشدة واضطراب مابعد الشدة من جهة أخرى.[7]

3-5 أسس الطنين الفيزيولوجية:

إنّ المعارف الحالية بما يتعلق بآلية تشكل الطنين وتطوره هي معارف بسيطة ومبنية على الفرضيات النظرية المدعومة ببعض الأبحاث السريرية البسيطة. ولكن بات من المثبت أن للسبيل السمعي العصبي دوراً هاماً جداً في تطوير الطنين على عكس ما كان شائعاً في السابق إذ كان يعتبر مشكلة في الجهاز السمعي المحيطي فقط.[43, 55, 56]

وإن كلاً مما يلي متّهم بالاشتراك بالطنين وتطويره سواء أكان معيباً بذاته أم بالاشتراك مع الأطراف المذكورة الأخرى [3, 43]:

آ- السبيل السمعي المحيطي peripheral auditory system .

ب- السبيل السمعي المركزي central auditory system .

حـ- ازدياد النشاط الذاتي للخلايا cellular auto-firing .

د- اضطراب المزامنة ضمن السبل السمعية desynchronization .

هـ- غياب أو نقص القدرة على تخميد الكمونات ضمن السبل.

و- أذية الخلايا المشعرة الخارجية و الداخلية في الحلزون.

ز- إفراز غير متوازن للنواقل العصبية للخلايا المشعرة الداخلية.

ح- قلة عمل خلايا الألياف العصبية الصادرة ضمن الحلزون.

ط- أذية ميكانيكية لعضو كورتي.

ي- اضطراب شوارد الكالسيوم ضمن اللمف الباطن.

ك- نقص الأكسجة أو التروية في الحلزون.

وقد أفضت البيانات الحديثة للدراسات المنشورة إلى دعم النظرية الفيزيولوجية العصبية للطنين والاضطراب العصبي المحرض بالطنين: فهي تفرق بين الإحساس بالطنين وبين التفعيل المحرَّض بإشارة الطنين للبنى الدماغية غير السمعية. إذ تنشأ إشارة الطنين في النواة القوقعية الظهرية نتيجة لعدم توازن التفعيل القادم من الحلزون عندما تكون الخلايا المشعرة الخارجية مصابة في منطقة معينة من الحلزون، والخلايا المشعرة الداخلية سليمة، مما يؤدي إلى غياب الدور التخميدي للنواة، وإلى تشكل موجة الطنين وبدء انتقالها إلى المراكز العليا في الدماغ.[3, 56]

بطريقة أبسط: تؤدي إصابة القوقعة الناتجة عن التعرض المفرط للضوضاء، أو الناتجة عن العوامل السامة للأذن مثلاً، إلى "ارتفاع معدل إطلاق كمونات العمل" أو بالأحرى "حدوث إطلاق تلقائي" في بنى مختلفة، بما في ذلك نواة القوقعة الظهرية ونواة القوقعة البطنية والنواة المركزية لـ الأكيمة السفلية والقشر السمعي الثانوي[48][57].

وفي دراسة نشرت عام 2012، تم تقييم النشاط الذاتي للمناطق السمعية بين نصفي الدماغ الأيمن والأيسر مع طنين الأذن وبدونه: تم قياس درجات الاتصال الوظيفي بين مجموعتين. كانت نتائج (متوسط درجات الاتصال) أقل بشكل ملحوظ في المناطق السمعية من نصفي الكرة الأيمن والأيسر للأفراد المصابين بطنين الأذن. وأظهر الأفراد المصابون بطنين الأذن أيضاً زيادة في الاتصال في اللوزة اليسرى amygdala وقشرة الفص الجبهي الأنسي medial prefrontal cortex.[58, 59]

قارنت دراسة أخرى بين مدى علاقة الإعاقات الاجتماعية وخصائص الطنين مثل ارتفاع الصوت والمدة أثناء حالة الراحة باستخدام الرنين المغناطيسي الوظيفي لبيان الارتباطات المحتملة في التوصيل الوظيفي. أظهرت النتائج نمط

اتصال وظيفي مختلف في التلفيف المجاور للحصين Para hippocampal region لدى مرضى الطنين بالإضافة إلى المنطقة الحزامية الخلفية posterior cingulate / الطليعة –الطلل– precuneus region وتم العثور على ارتباط مع درجة مشعر إعاقة الطنين Tinnitus Handicap Inventory.[60] [61–63]

هذا وتُظهر معظم الدراسات زيادة في المادة الرمادية الدماغية في المسارات السمعية المركزية، الموجودة في المهاد، وفي المقابل، تُظهر انخفاضاً في المادة الرمادية الدماغية خارج المسار السمعي المركزي في المنطقة تحت الجسم الثفني subcallosal، وتحديداً في نواة الفطنة nucleus acumens . مما يوضح وجود تداخل واضح ومتبادل بين المناطق العاطفية والحسية.[64–67]

يعد انخفاض المادة الرمادية تحت الثفنة subcallosal (بما في ذلك نواة الفطنة nucleus acumens) أمراً مثيراً للاهتمام لعدة أسباب[56, 67]:

آ– ترتبط هذه المنطقة ارتباطاً مباشراً بالمشاعر غير السارة المحرَّضة بالنشاز الموسيقي.

ب– يتم تفعيل هذه المنطقة من خلال الأصوات غير المرغوبة أو البغيضة.

حـ– تؤدي هذه المنطقة دوراً حاسماً في توليد الاستجابات السلوكية التكيفية وفقاً للمحفزات البيئية.

د– في البشر: يتم تنشيط هذه المنطقة أثناء تحفيز منعكس بافلوف.

هـ– في الحيوانات: تتداخل في ظاهرة تسمى "المكافأة المستهدفة" و"تعلم المجتنبات".

و– الحيوانات المصابة بهذه المنطقة، تقل استجابتها للمخاطر التي يسبقها صوت تحذير صوتي.

ز– تستقبل نواة الفطنة إشارة عن طريق الغلوتامات واردة من نواة اللوزة amygdala و أنوية الرفاء السيريتونية serotonergic raphe nucleus لهياكل جذع الدماغ التي تشارك في تنظيم النوم وحالة الإثارة.

ح- بين النواة والمهاد، توجد دارات متوازية مترابطة (النواة الشبكية المهادية reticular thalamic nucleus)

بحيث تثبط الداراتُ الأولى الداراتِ الثانية.

ولهذا، فإن نقص حجم المادة الرمادية في النواة يقلل من تأثيرها المثبط على المهاد.

ولذا فإن فرضية التعود الدائم الذي تتوسطه منطقة التلفيف تحت الثفني (النواة الفطنة) ، والتي تساعد عادةً على إلغاء إشارة الطنين في المهاد، تمنع انتقال الإشارة إلى القشرة السمعية. وبالتالي، فإن انخفاض حجم المنطقة تحت الثفنية يؤدي إلى طنين مزمن نتيجة لنقص التثبيط.[55]

تؤكد دراسات التصوير العصبي الوظيفية للدماغ أن مناطق الدماغ المتأثرة بطنين الأذن تمتد إلى ما وراء المراكز السمعية، بما في ذلك مناطق الدماغ المشاركة في المعالجة المعرفية في المراكز العليا. تم توصيف مناطق الدماغ التي تختلف لدى الأفراد المصابين بطنين الأذن، والذين لا يعانون منه بالتفصيل. وتبيّن أن مناطق الدماغ المصابة (قشرة الفص الجبهي prefrontal cortex ، والقشرة الجدارية parietal cortex ، والجزيرة والتلفيف الحزاميinsula) في المرضى الذين يعانون من طنين الأذن هي نفس المناطق التي تظهر نشاطاً متزايداً أثناء أداء المهام المعرفية التي تتطلب الانتباه لدى الأفراد العاديين. [68-71]

وتظهر الأبحاث المعرفية العصبية أيضاً أن تنشيط هذه الشبكة العصبية يرتبط ارتباطاً وثيقاً بظاهرة الوعي أو الإدراك.[56, 68, 70]

وثمّة حقيقة أخرى مثيرة للاهتمام، وهي أن النشاط العصبي الشاذ، في المسارات السمعية فقط، لا يكفي لتوليد الطنين. بل من الضروري أن يكون النشاط الشاذ مشتتاً في الشبكة العصبية جمعاء. إذ أن إدراك المحفزات يتم من خلال الترابط بين الأنظمة العصبية.[56, 68, 70]

3-6 الطنين على المستوى الجزيئي الحيوي:

يُعدُّ حمض جاما أمينوبوتيريك GABA الناقل العصبي الرئيسي المثبط في جسم الإنسان. عندما يرتبط GABA بمستقبلات GABAa الموجودة في المشابك العصبية، يتم نقل أيونات الكلوريد عبر أغشية الخلايا العصبية بوساطة قناة أيونية في المستقبلات. وعند انتقال ما يكفي من شوارد الكلور، يحدث فرط استقطاب hyperpolarization لغشاء الخلايا العصبية المحلية المرتبطة بها، مما يجعل من الصعب أو قليل الاحتمال إطلاق كمونات العمل، مما يؤدي في النهاية إلى تقليل إثارة الخلايا العصبية.[20, 36, 72, 73]

وجدت دراسة أجرتها كلية الطب، جامعة زيورخ (UZH، زيورخ ، سويسرا في 4 مارس 2022) انخفاضاً في GABA في القشرة السمعية اليسرى لمرضى طنين الأذن مع عدم وجود ضعف كبير في السمع مقارنةً بالشاهد، وانخفاضاً في مستويات تركيز الغلوتامات Glutamate في القشرة السمعية اليمنى. وتعدُّ هذه النتائج جديدة نظراً لكونها أول دراسة من نمط "حالة-شاهد" تحدد تراكيز الغلوتامات القشرية لدى البشر. (أي مرضى طنين الأذن مقابل أشخاص سليمين).[34]

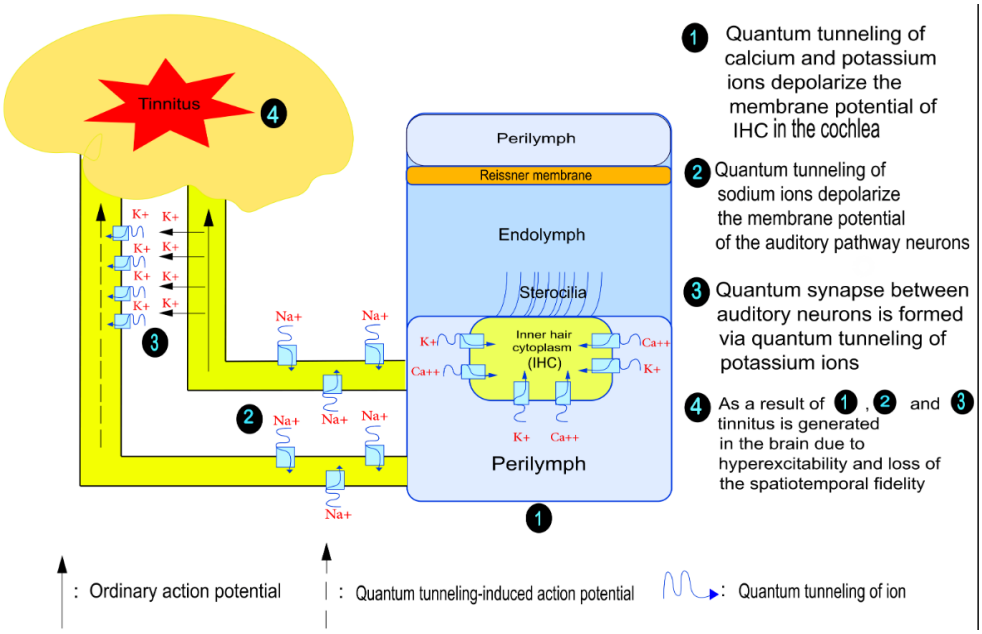
3-7 نموذج إشارة الطنين في الفيزياء[74]:

في بحث نُشِر في مجلة brain sciences ضمن منصة MDPI في شهر آذار 2022 تم الكشف عن تفسير فيزيائي كمومي لحالة التحفيز الذاتي للخلايا المشعرة ضمن الحلزون، بما يعرف بظاهرة النفق الكمومي Quantum tunneling.

فكما نعلم أن للبنى عديمة الكتلة "مثل الإلكترونات والفوتونات" طوراً ثنائياً في الفيزياء الكمومية، أي أنها تتصرف على هيئة جسيمات particles أحياناً وعلى شكل موجة wave أحياناً أخرى بحسب الطاقة الكامنة potential energy المتوفرة لها، ومقدارِ مقاومة الحاجز لهذا الانتقال. وبناءً عليه يمكن لشوارد البوتاسيوم والكالسيوم والكلور الانتقال بين داخل وخارج جدار الخلية المضعَف نتيجة التعرض لعوامل الخطر، مطلقةً كمون عمل عبر هذا النفق

الكمومي دون الاعتماد على القنوات الشاردية الخاصة بها، ويؤدي هذا إلى إزالة استقطاب الغشاء الناجم عن النفق الكمومي للخلايا المشعرة الداخلية والخلايا العصبية السمعية، ويزيد من النشاط التلقائي للقوقعة والخلايا العصبية، ويمكن أيضاً ملاحظة الآثار المثبطة لهذا الاستقطاب. في حالة حدوث إزالة استقطاب كبيرة، وهو ما يمكن توقعه وفقاً للنموذج الكمي، فمن المتوقع أن ينخفض تدفق شوارد البوتاسيوم عبر غشاء الأهداب الساكنة stereo cilia، ويزداد عدد قنوات الكالسيوم المعطلة، ويحدث الحمل الزائد للكالسيوم داخل الخلايا بسبب التدفق المستمر لشوارد الكالسيوم إلى الخلايا المشعرة الداخلية عبر النفق الكمومي. كل هذه التأثيرات تثبط النشاط الذاتي لقوقعة الأذن، وهو ما يفسر أيضاً فقدان السمع المرتبط بطنين الأذن.[75]

من ناحية أخرى، تساعد إزالة الميلانين –نتيجة الرضوض السمعية – في تكوين المشابك الكمية بين الخلايا العصبية في المسار السمعي. ويؤدي تكوين المشابك الكمومية إلى إضعاف الدقة الزمكانية للإشارات الصوتية التي يتم إرسالها إلى الدوائر السمعية المركزية، مما يؤدي إلى ضعف تشفير الإشارات الصوتية، التي يفسرها الدماغ على أنها طنين.[44, 76]



شكل 3–16 رسم توضيحي لأماكن تواجد الأنفاق الكمومية على طول السبيل السمعي.

3-8 تشخيص الطنين Tinnitus diagnosis:

كل ماسبق يجعل الطنين مشكلة غير قابلة للقياس باختبارات موضعية حقيقية "حتى وقتنا الحالي"،إذ ليس لدينا أي مقياس ذهبي معتَمَد golden standard للتشخيص أو للتقييم [41]، وعلى الفاحص الاعتماد على وصف المريض لأعراضه والأصوات المرافقة، كما يحتم عليه البحث عن جميع الأمراض القابلة للعلاج التي قد يتظاهر الطنين كعرض من أعراضها، ومنها:

آ- نقص السمع النقلي.

ب- الاضطرابات الهرمونية.

حـ- استخدام بعض الأدوية.

د- أصوات ذاتية.

وبعد استبعاد هذه الأمراض يمكن توصيف مايعاني منه المريض بأنه "اضطراب الطنين".[3, 7, 42]

وقد تمَّ تطوير عدد من الإستبيانات والمقاييس لمقاربة الطنين عند المرضى psychometrics measurements [42, 77] مثل:

آ- VAS: Visual Analog Scale وهو مقياس شاع استخدامه في مختلف الإصابات والحالات التي لا تملك مقياساً خاصاً بها، ويعتمد على مايقدّره المريض من إزعاج أو ألم أو إعاقة. وعادة ما يكون من 1 إلى 10. ويستخدم هذا المقياس في الطنين للسؤال عن شدة الطنين، وعن مقدار إزعاج الطنين للمريض في حياته.

ب- TRQ: Tinnitus Reaction Questionnaire استجواب رد الفعل عن الطنين، وهو مجموعة من الأسئلة مخصصة لمعرفة تأثير الطنين على الحالة النفسية للمريض، ومقدار الاضطراب المرافق له.

حـ- TFI: Tinnitus Functional Index الفهرس الوظيفي لمرضى الطنين: وهو ثماني سلالم مختلفة تقيس مدى شدة الطنين، ومقدار السيطرة التي يملكها المريض على الطنين، واضطرابات النوم المرافقة، ومشاكل السمع، والراحة، والشدة النفسية، ونوعية الحياة، واضطرابات الإدراك الناتجة عنه.

د- THI: Tinnitus Handicap Inventory وهو مقياس مؤلف من 25 سؤالاً، يبحث في مختلف مجالات تأثير الطنين على حياة المريض من الناحية الشخصية والنفسية والاجتماعية.

كما توجد اختبارات سمعية أكثر تطوراً تساعد في تحديد سبب الطنين، والمقاربة المتبعة مع المريض psychoacoustics measurments [3, 7, 42] مثل:

آ- تخطيط السمع بالنغمة الصافية pure tune audiometry : يساعد بالكشف عن مقدار نقص السمع المترافق غالباً مع الطنين، ويساعد بالكشف عن الطنين المحدث بالضجيج.

ب- اختبار مطابقة طبقة الطنين (PMT) pitch matching of tinnitus: تقديم وعرض لأصوات الطنين الشائعة عند المرضى، لمساعدتهم على تحديد الصوت الذي يدركونه. وقد يقوم اختصاصيّو السمعيات بضبط طبقة الصوت، أو طبقات أصوات متعددة، لإعادة إنشاء صوت دقيق لطنين الأذن. وتوفر مطابقة الصوت أساساً مهماً لتدبير الحالة بشكل خاص ومناسب لكل مريض.

حـ- مستوى حجم وارتفاع صوت الطنين (LMT) loudness matching of tinnitus: يوضح هذا القياس ارتفاع صوت الطنين لدى المريض عند طبقة الطنين التي حددت، ولها أهمية في العلاج الصوتي والإخفاء والمعينات السمعية كخيارات محتملة في علاج طنين الأذن.

د- الحد الأدنى لمستوى الإخفاء أو التقنيع(minimum masking level (MML: المستوى الصوتي الذي تُخفي فيه الضوضاء الخارجية (أو تغطي) إدراك المريض لصوت الطنين. ويوفر تحديد الحد الأدنى لمستوى الإخفاء مقياساً تقريبياً لمدى ارتفاع صوت الطنين. ويمكن استخدامه في إخفاء طنين الأذن والعلاجات الصوتية اللاحقة.

هـ- التثبيط المتبقي (Residual inhibition (RI: وهي ملاحظة إختفاء أو انخفاض صوت الطنين لمدة من الزمن بعد تطبيق الحد الأدنى من التقنيع أو المحفزات السمعية.

وتبقى كل هذه الطرق والمقاييس تجريبية، وغير معتمدة بشكل عالمي، ويبقى الخيار للطبيب المعالج في اختيار ما يراه مناسباً في ضوء ممارسته.

3-9 علاجات الطنين Treatments:

شاع استخدام عدة طرق لمقاربة علاج مرضى اضطراب الطنين لدى الممارسين الطبيين[41]، أهمها:

آ- "تقبُّل وجوده" Acceptance: هذه الطريقة هي الأكثر شيوعاً إلى اليوم، والأكثر فائدة بتحويل المريض من شخص يسمع الطنين إلى مريض يعاني في حياته من الطنين.[54]

ب- الجراحة: ضمن حالات معينة مثل مرضى منيير، أو الأصوات الذاتية الناتجة عن اضطرابات المفصل المجاور، أو آفات الأوعية المجاورة، أو ضمن الجراحات المتطرفة كقطع العصب السمعي لدى المرضى الذين يعانون معاناة شديدة دون الاستفادة من باقي العلاجات المتاحة. مع وجود إحتمالٍ عالٍ لزيادة مستوى الطنين بعد الجراحة بسبب حرمان القشر السمعي من السيالات السمعية الحقيقية.[3]

حـ- العلاج الصوتي والعلاج المعرفي السلوكي: وهو طيف واسع من الممارسة المختصة عبر تعريض المريض لأصوات مثل الموسيقا الكلاسيكية، أو الضوضاء الزهرية، أو التواتر المعاكس لتواتر الطنين عند المصاب مع بعض المعززات السلوكية. وقد أبدت نسبة جيدة من المرضى تحسناً عليه.[42, 78]

د- التقنيع Masking: هو إخفاء صوت الطنين بأصوات أخرى باستخدام أجهزة توليد للمحرّضات السمعية المختلفة مثل صوت الأمواج عند النوم، أو استخدام الراديو خلال اليوم، أو عبر جهاز يشبه المعينات السمعية يوضع خلف الأذن، ويضبط بعد إجراء تخطيط السمع، وقياس الحد الأدنى للإخفاء مما يؤمن تحريضاً صوتياً مستمراً لإخفاء صوت الطنين خلال اليوم.[42] [79]

هـ- التحريض الكهربائي عبر القحف transcranial: وقد تطور حالياً إلى عدة أنماط سواء عبر القحف، أو على القشر الدماغي بشكل مباشر، أو التحريض الكهرومغناطيسي عبر القحف. يقوم مبدؤه على أن التيار المقدَّم للقشر الدماغي سوف يفعِّل قسماً من الخلايا العصبية المتوافقة مع درجة محور الملف المغناطيسي، وفي الوقت نفسه تبقى الخلايا المجاورة له خارج حقل التفعيل. وقد استخدم في علاج بعض الحالات النفسية سابقاً، ويحتاج لمزيد من الأبحاث في المجال الأذني.[3, 80]

و- العلاج النفسي: ترتبط الحالة النفسية ارتباطاً وثيقاً بالطنين، ويُسهِم العلاج النفسي في التخفيف من تأثير الطنين على حياة المصاب بشكل واضح، ويكسر حلقة الشدة المُحدثة عند المرضى.[54]

ز- العلاج بتدريب الطنينTRT : وهو نموذج علاجي يقوم على العلاج الصوتي بالمشاركة مع العلاج النفسي counselling، إذ يقارب العلاج النفسي التجارب الشخصية المحرضة بالطنين وكيفية مجابهتها، وفي الوقت نفسه يقوم العلاج الصوتي بمحاولة التلاعب على إشارة الطنين إلى أن يعتادها المريض. أي أن هذا النوع من العلاج يهدف إلى الحد والتقليل من أثر الطنين على الفرد أكثر من علاج الطنين بشكل أساسي.[3, 7, 42]

ح- العلاج الدوائي: تم اللجوء الى الكثير من التراكيب الدوائية مختلفة التأثير لمواجهة الطنين، من موسعات الأوعية لتحسين التروية للبنى الدماغية والحلزون مثل الجينكوبيلوبا ومشابهات الهيستامين. والأدوية مضادة الاكتئاب بأنواعها المختلفة للحد من التأثير النفسي على شدة الطنين. ولكن أسباباً كثيرة أدّت إلى إخفاق جميع التراكيب الدوائية: ابتداءً من عدم التزام المرضى ببروتوكولات العلاج الموصوف إلى إحجام الأطباء عن وصف بعض هذه الأدوية لغياب

الفهم الدقيق عن آليات نشوء الطنين أو آليات تأثير الأدوية على الطنين إضافة للخوف من اعتياد المرضى عليها.[81]

ومن هذه الأدوية:

آ- الجنكة (الجنكو بيلوبا) Ginkgo biloba [82]: هي أحد أقدم أنواع الأشجار الحية. تصنع معظم منتجات الجنكة بمستخلص محضر من أوراقها التي تتخذ شكل مروحة.

ويُعتقد أن أكثر المكونات المفيدة في الجنكة هي مركبات الفلافونويدات التي لها خصائص قوية مضادة للأكسدة، والتربينويدات التي تساعد على تحسين الدورة الدموية عن طريق توسيع الأوعية الدموية، والحد من "التصاق" الصفائح الدموية.

وتتوفر الجنكة عادةً في شكل قرص يؤخذ عن طريق الفم، أو خلاصة، أو كبسولة، أو شاي. ولا تؤكل بذور الجنكة النيئة أو المحمصة، لأنها سامة.

ويعتقد أن لها دوراً في توسيع الأوعية الشعرية المغذية للأذن الداخلية، والمراكز السمعية في القشر الدماغي، الذي يعتقد أنه يحسن من أداء البنى المختلفة ضمن السبيل السمعي.[83]

ب- البيتاهستين Betahistin: وهو مقلد الهيستامين الوحيد المتاح للاستخدام الطبي. يؤخذ هذا الدواء عن طريق الفم، ويمتص كلياً في الأمعاء بسرعة[43].

يميل هذا الدواء إلى التأثير على مستقبلات H3 ، وأحياناً كثيرة على مستقبلات H1 ، ويبدو أنه يعمل على تمدد الأوعية الدموية في الأذن الوسطى مما يجعل الإنسان يشعر بالراحة نظراً لقلة الضغط بسبب تجمع السائل المتزايد، وهو يعمل على مستقبلات H1 الموجودة في الأوعية الدموية في الأذن الداخلية، فيؤدي إلى توسع الأوعية الدموية، وزيادة النفوذية في الأوعية الدموية، مما يحسن من تروية الأذن الداخلية. ولكن له آثاراً جانبية متعددة مثل

الاضطرابات الهضمية، وإحداث القرحات الفموية والهضمية بسبب زيادة تفعيل مستقبلات الهيستامين. كما يمكن أن يحرض تفاعلات تآقية عند عدد لابأس به من المرضى[43].

حـ- الستيروئيدات القشرية Corticosteroids :

وتعد من العلاجات المنتشر استخدامها سواءً بالطريق الفموي أو حقناً ضمن جوف الطبل وذلك في المرحلة الحادة من الطنين ويستبعد استخدامها في الطنين المزمن[84].

ويعد الديكساميتازون dexamethasone من أكثر الستيروئيدات القشرية استخداماً ودراسة لهذه الحالات. ولكن معظم الدراسات المنشورة لم تجد اختلافاً هاماً عند المرضى المحقونين بالديكساميتازون مقارنةً بالمرضى المحقونين بالمصل الفيزيولوجي. باستثناء دراستين إحداهما أثبتت فاعلية عند 63% من المرضى، ولكن لم يتم تحديد وجود أية أمراض أذنية مرافقة لديهم قد تحرض الطنين. وأبدت الدراسة الثانية انخفاضاً لقيم الTHI بعد 6 أشهر من الحقن المتكرر لدى مرضى الطنين المزمن.[84]

د- الليدوكائين Lidocaine :

يستخدم حقناً ضمن الوريد أو في جوف الطبل. ويعد من الأدوية الوحيدة المتوفرة التي أثبتت قدرتها على إخفاء صوت الطنين عند المرضى، وذلك بسبب قدرته على إيقاف دخول شوارد الصوديوم إلى داخل العصبونات، وبالتالي إيقاف تشكل كمونات العمل المطلقة باتجاه القشر السمعي. ولكن بسبب تأثيراته الجانبية، وقصر عمره النصفي، وعمر تأثيره على الطنين، فإنه لا يُعدُّ من العلاجات الفعالة الممكن استخدامها فعلياً. [85]

هـ – كلونازيبام Clonazepam :

هو البنزوديازيبين طويل المفعول، معروف على نطاق واسع، يرتبط بمستقبلاته التي هي جزء من عائلة مستقبلات GABAa المتنوعة. يعمل هذا الارتباط على تعزيز تأثيرات GABA عن طريق زيادة ألفة GABA لمستقبلات GABAa ، والذي يؤدي في النهاية لتعزيز ارتباط GABA بالمستقبلات.[86]

إن هذا الارتباط المحسّن بالرابط للناقل العصبي المثبط GABA للمستقبلات يزيد من توصيل أيون الكلوريد المذكور أعلاه (ربما عن طريق زيادة تواتر فتح قناة الكلوريد)، مما يؤدي إلى فرط استقطاب غشاء الخلية مما يمنع المزيد من الإثارة للخلايا العصبية المرتبطة. ونظراً لأن مستقبلات البنزوديازيبين المرتبطة بمستقبلات GABAa موجودة في الجهاز العصبي المركزي والمحيطي، فإن هذا النشاط يسهل بالتالي التأثيرات المختلفة مثل التخدير، والتنويم المغناطيسي، واسترخاء العضلات الهيكلية، والنشاط المضاد للاختلاج، والتأثير المزيل للقلق الذي يرتبط ارتباطاً وثيقاً بالتكرار غير المنضبط للتنشيط العصبي المفرط.[86, 87]

على وجه الخصوص، يُقترح أن الجهاز العصبي يصبح مفرط التحفّز عند إطلاق عدد من الإشارات الكهربائية السريعة والمتكررة العادية في الجهاز العصبي المركزي، وتتعطل الوظائف العادية، مما يؤدي إلى نشاط غير طبيعي. ويُعتقد أن الكلونازيبام – من خلال تعزيز النشاط المثبط للأعصاب لـ GABA – يمكن أن يساعد في تقليل أي نشاط عصبي كهربائي مفرط في الجهاز العصبي المركزي.[88]

في الوقت نفسه، يُعتقد أيضاً أن دور الكلونازيبام في تعزيز تأثيرات GABA قد يمنع النشاط العصبي المقترح حدوثه في دارات الخوف التي تتركز في اللوزة، وبالتالي يساعد في إدارة القلق أو الذعر.

وبالتالي، فمن المنطقي تماماً التحقيق في دور هذا الدواء في علاج حالة مثل طنين الأذن، والسيطرة عليها. ونقترح أن هذا الدواء بآليات تأثيره المختلفة سيعزز الدور التثبيطي للخلايا المشعرة الخارجية من جهة، وعلى الموجة الصادرة

عن الخلايا المشعرة الداخلية من جهة أخرى، ويزيد السيطرة على حالة اللتحفيز المفرط للمراكز السمعية الثانوية، والسبيل السمعي النازل.[89]

يوضح الجدول التالي معظم التراكيب الدوائية المستخدمة في علاج الطنين، والأبحاث التي تناولتها مع نتائجها[41, 81, 84, 88, 90–101]:

جدول 3–1 أبحاث التراكيب الدوائية المستخدمة لعلاج الطنين

الدواء	الباحث	النتائج
ليدوكائين	ميلدنج وزملاؤه 1978	ذو فاعلية عالية
كاربامازيبين	دونالسون 1981	لا يوجد فرق بينه وبين الدواء الغفل
ايميبرامين	تاندون 1987	تحسن الاكتئاب المرافق دون تغير للطنين
نورتريبتلين	سوليفان 1989	تناقصت شدة وإزعاج الطنين
البرازولام	جونسون 1993	تحسن طفيف بشدة الأعراض
ايميتربتلين	بودوشين 1995	تحسن عند أكثر من40%من المرضى
لاموترجين	سيمبسون 1999	لا يوجد فرق بينه وبين الدواء الغفل

باروكسيتين	روبينسون 2005	لا يوجد أي فرق بينه وبين الدواء الغفل.
سيرتالين	زوجر 2006	تحسن في شدة صوت الطنين
غابابينتين	بوار 2006	انخفاض في مستوى إزعاج الطنين
البرازولام	جلالي وزملائه 2009	لا يوجد أي فرق أو تحسن
سيمفاستاتين	كانيس 2011	زيادة في صوت الطنين و شدة الأعراض
فيتامين ب12	بيركيتين 2013	لا يوجد تحسن عند المرضى
زنك	كويلو 2013	لا تحسن يذكر عند المرضى
بيتاهيستين	سونميز 2013	تحسن في لحن صوت الطنين
نالتركسون	فانسيت 2013	شعور بالارتياح عند المرضى دون تغيير في خصائص الطنين

القسم العملي

الفصل الرابع: منهجية البحث وطرائقه:

4-1 خلفية وهدف الدراسة:

يعد الطنين من الحالات الشائعة و المنتشرة بين مرضى العيادة الأذنية والعيادة العصبية، تقارب نسبة انتشاره 30% في المجتمع، 2% منهم يشكون من حالة مضنية تؤثر على نوعية حياتهم، وقد تفضي إلى الانتحار. وعلى الرغم من ذلك لايوجد حتى الآن معيار تشخيصي ذهبي متفق عليه بخصوص الطنين، أو علاج نوعي. وتبقى محاولات العلاج اجتهاداً من الطبيب المتابع، وتعتمد على بروتوكولات مختلفة بحسب كل مريض.

تهدف هذه الدراسة إلى البحث في استخدام الكلونازيبام كعلاج فعال للطنين مجهول السبب، أو السيطرة على شدة تأثيره على حياة المرضى.

4-2 – تصميم الدراسة:

الدراسة في هذا البحث هي دراسة عبور سريرية "تناوبية" cross-over.

-مجموعة الدراسة:

مرضى الطنين الشخصي المراجعون لمشفى المواساة الجامعي، بدون أسباب قابلة للعلاج.

-مكان إجراء البحث :

قسم أمراض الأذن والأنف والحنجرة والرأس والعنق وجراحتها في مستشفى المواساة الجامعي بدمشق .

4-3 – معايير الدخول:

المرضى المراجعين بشكوى طنين ثنائي الجانب مزمن، وغير مرتبط بأمراض قابلة للعلاج، بين 20 و60 عاماً.

-معايير الاستبعاد:

آ- مرضى الطنين مع أمراض أذنية مرافقة.

ب- المرضى الموضوعون على معالجات بأدوية نفسية أو عصبية سابقاً.

حـ- عدم المتابعة بالبروتوكول الموصوف.

د- رفض المشاركة بالبحث.

هـ- حالات الحساسية على الكلونازيبام.

و- الحمل أو التخطيط لحمل قريب.

4-4 أدوات البحث:

الجينكوبيلوبا: تتوافر الجينكوبيلوبا بالأسواق السورية عبر عدد كبير من الشركات المنتجة، وبأشكال مختلفة: كبسولات أو مضغوطات فموية بعيار 120مج "جينكوميت، جيلوبا" أو بشكل زهورات "شامين أو العطار بيلوبا"، مصرح باستخدامها دون الحاجة لوصفة طبية، لايوجد مضادات استخدام صريحة له سوى التحسس على العشبة الأساسية أو وجود بعض المشاكل الخثارية[82].

ألية التأثير: غير مدروسة بشكل علمي دقيق، يدعى بأنه يساعد في توسيع الأوعية الدقيقة للجهاز العصبي المركزي والمحيطي، وأن له دوراً مضاداً لتجمع الصفيحات، ومضاداً للأكسدة في الخلايا العصبية. هو المركب الوحيد الذي تم التصريح للإستخدامه دون الحاجة لتصريح طبي من قبل هيئة الدواء الأوروبية لعلاج الطنين[82].

تم إستخدامه للمقارنة مع الكلونازيبام من حيث الفاعلية على الرغم من وجود عدة دراسات تشير على عدم فاعليته، ولكن لايوجد اي دراسة تشير إلى أنه اساء للحالة الأساسية للمريض.

الكلونازيبام: وهو بنزوديازيبين طويل الأمد، عمره النصفي 17ساعة للجرعة الوحيدة–40 ساعة للجراعت المتكررة يرتبط ببروتينات اللبلازما بنسبة85%، يستقلب عن طريق الكبد، ويطرح عن طريق الكلية مع البول. [86]

يتوفر في الصيدليات السورية عبر عدة شركات بأسماء تجارية مختلفة "لونازيم، كلوبام، كلوناريل، دوفاكين..." على شكل مضغوطات بعيارات 0.5، 1، 2 مج أو على شكل معلق فموي بعيار 2.5مج لكل 1مل، يصرف حصرا بموجب وصفة طبية نظامية ممهورة بختم طبي معتمد.

ألية التأثير: يزيد الكلونازيبام من إلفة مستقبلات غابا لنواقل غابا ألفا مما يساعد في تثبيط الخلايا العصبية المركزية أو المحيطية، مما يمنع أو يقلل من تشكل سيالات عصبية سريعة ومتكررة وشديدة مثل السيالة المتشكلة عن الطنين .[86]

4–5 طريقة الدراسة:

أُجريت هذه الدراسة باتباع الخطوات المتتالية التالية:

- تقييم المرضى من ناحية القصة السريرية، والفحص السريري وتحري وجود أمراض اذنية مرافقة. وتم جمع المعلومات الشخصية والسوابق المرضية وبيانات الفحص السريري وإضافتها للاستبيان المعتمد
- تعبئة الاستبيان المخصص للدراسة والمتابعة وتحديد شدة تأثير الطنين على حياة المرض ومقدار إزعاج شدة صوت الطنين للمريض عبر استخدام مقياس THI باللغة العربية ومقياس VAS.[102]
- تقسيم المرضى إلى مجموعتين عشوائيتين معمَّيتين : وُضِعت الأولى على الكلونازيبام لمدة 4 أسابيع، ووضِعت الثانية على الجينكوبيلوبا. ثم نقاهة ومتابعة لمدة 3 أشهر للمجموعة الأولى، ولمدة أسبوعين للمجموعة الثانية، ثم عُكست المجموعتان بالنسبة للأدوية لمدة 4 أسابيع أيضاً.

- متابعة المرضى باستخدام الاستبيان المعتمد Tinnitus Handicap Inventory و Visual Analog Scale قبل وبعد كل مرحلة من مراحل الدراسة، والمتابعة حتى 4 أشهر.
- ثم مقارنة نتائج دراستنا مع نتائج دراسات عالمية مشابهة، ووضع التوصيات المناسبة.

الجرعة: تم تحميل الكلونازيبام بجرعة 0.5 مغ مساءً لمدة يومين، ومن ثم زيادتها بمقدار 0.5 مغ كل يومين للوصول إلى جرعة 2 مغ يومياً أو أقل عند ظهور أعراض جانبية شديدة. لم يتم احتساب أسبوع التحميل ضمن أسابيع العلاج، لعدم وصول الدواء للتراكيز العلاجية المطلوبة.

4-6 التحليل الاحصائي:

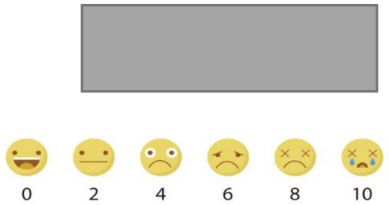
تم تحليل البيانات باستخدام برنامج التحليل الإحصائي SPSS، وحساب المتوسطات الحسابية لنتائج قيم المقياسات المختارة في المراحل المختلفة للدراسة، ومقارنتها ببعضها باستخدام T test للعينات المزدوجة ضمن المجموعة الواحدة، و ANOVA للمقارنة بين نتائج المجموعتين على مقياس THI.

4-7 الاستبيان :

استبيان جمع البيانات في البحث العلمي: "دور الكلونازيبام في العلاج والسيطرة على الطنين"

اسم المريض	الهاتف	السكن
الجنس	موبايل	المهنة
العمر	العادات ومدتها	
السوابق الجراحية	السوابق المرضية	السوابق الدوائية

ما مقدار إزعاج الطنين لك على سلم من 1 الى 10



The Tinnitus Handicap Inventory (THI–L) [102]

إن هدف هذه الأسئلة هو تحديد المشاكل التي يسببها لك طنين الأذن. لملء هذه الإستمارة، عليك الإجابة بـ: "نعم"، أو: "أحياناً"، أو: "كلا" بجانب كل سؤال.

هل من الصعب عليك التركيز بسبب طنين الأذن؟	□ نعم □ أحياناً □ كلا
هل ارتفاع صوت طنين الأذن لا يساعدك على سماع الآخرين؟	□ نعم □ أحياناً □ كلا
هل يجعلك طنين الأذن عصبياً؟	□ نعم □ أحياناً □ كلا
هل يجعلك طنين الأذن مرتبكاً أو حائراً؟	□ نعم □ أحياناً □ كلا
هل أنت مكتئب بسبب طنين الأذن؟	□ نعم □ أحياناً □ كلا
هل تشتكي بنسبة كبيرة من طنين الأذن؟	□ نعم □ أحياناً □ كلا
هل تعاني من الأرق خلال الليل بسبب طنين الأذن؟	□ نعم □ أحياناً □ كلا
هل تشعر بأنه لا يمكنك أن تتخلص من طنين الأذن؟	□ نعم □ أحياناً □ كلا

هل لطنين الأذن أي تأثير على قدرتك على الاستمتاع بحياتك الاجتماعية (كالذهاب إلى العشاء أو إلى السينما)؟	□ نعم □ أحياناً □ كلا
هل يسبب لك طنين الأذن الإحباط؟	□ نعم □ أحياناً □ كلا
هل تظن أن طنين الأذن مرض مريع؟	□ نعم □ أحياناً □ كلا
هل يمنعك طنين الأذن من الإستمتاع بالحياة؟	□ نعم □ أحياناً □ كلا
هل لطنين الأذن أي تأثير على واجباتك في العمل والمنزل؟	□ نعم □ أحياناً □ كلا
هل تجد أن طنين الأذن يجعلك سريع الإنزعاج في أكثر الأوقات؟	□ نعم □ أحياناً □ كلا
هل من الصعب عليك القراءة بسبب طنين الأذن؟	□ نعم □ أحياناً □ كلا
هل يجعلك طنين الأذن تعيساً؟	□ نعم □ أحياناً □ كلا
هل أضاف طنين الأذن العصبية على علاقتك بأفراد العائلة و الأصدقاء؟	□ نعم □ أحياناً □ كلا
هل تظن أنه من الصعب أن تتوقف عن التفكير بطنين الأذن و تقوم بأي عمل آخر؟	□ نعم □ أحياناً □ كلا
هل تظن أنك لا تستطيع السيطرة على طنين الأذن؟	□ نعم □ أحياناً □ كلا
هل تشعر غالباً بالتعب بسبب طنين الأذن؟	□ نعم □ أحياناً □ كلا
هل يشعرك طنين الأذن بالإحباط؟	□ نعم □ أحياناً □ كلا
هل يشعرك طنين الأذن بالتوتر أو القلق؟	□ نعم □ أحياناً □ كلا
هل تشعر بأنك لا تستطيع التأقلم مع طنين الأذن بعد الآن؟	□ نعم □ أحياناً □ كلا

هل تسوء حالة طنين الأذن عندما تكون تحت الضغط؟	□ نعم □ أحياناً □ كلا
هل تشعر بعدم الاطمئنان و الارتياح بسبب طنين الأذن؟	□ نعم □ أحياناً □ كلا

0 – 16	درجة 1
18 – 36	درجة 2
38 – 56	درجة 3
58 – 76	درجة 4
78 – 100	درجة 5

مجموع THI–L(نعمX4)+(أحياناX2)=

القياس رقم	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**
النتيجة								

الفصل الخامس: النتائج:

تم إدخال 80 مريضاً، حقق 63 مريضاً منهم معايير الدخول، واستمروا بالمتابعة حتى المرحلة الأخيرة من الدراسة، وتم تقسيم المشتركين بالدراسة إلى مجموعتين بشكل عشوائي عبر السحب من قرعة، الأولى 27 مريضاً والثانية 36 مريضاً.

10 من المرضى استُبعِدوا من الدراسة بسبب عدم قدرتهم على الاستمرار والمتابعة. 3 من المرضى انقطعوا عن البروتوكول الموصوف لهم " اثنان من المجموعة الأولى، ومريض من المجموعة الثانية" بدون تبرير سبب الانقطاع. 3 مرضى رفضوا إكمال الدراسة بسبب الأعراض الجانبية للدواء "من المجموعة الثانية". مريض وحيد تم استبعاده من المجموعة الأولى على الرغم من إكماله للدراسة، وكان ذلك بسبب استخدام المريض دواء من الفئة المشابهة للكلونازيبام أثناء فترة المتابعة، بغرض الوقاية من نوبات الشقيقة "amitriptyline".

5-1 توزع العينة وخصائصها:

تألفت المجموعة الأولى من 27 مشاركاً 9 منهم من الإناث بنسبة 33.3% من المشاركين ضمن هذه المجموعة، و 18 من الذكور يشكلون نسبة 66.7% من المجموعة. بأعمار تراوحت بين ال22 عاماً وال65 بمتوسط قدره 41 سنة، وإنحراف معياري بقيمة 9سنوات كما هو موضح في الجدول التالي:

جدول 5-2

الجنس للمجموعة الأولى		
	التكرار	النسبة المئوية
ذكر	18	66.7%
انثى	9	33.3%
المجموع	27	100.0%

بينما تألفت المجموعة الثانية من 36 مشاركاً كان منهم 27 ذكراً بنسبة 75% من المجموعة، و 9 إناث بنسبة 25% من المشاركين ضمن المجموعة الثانية. بمتوسط أعمار يقدر ب39 سنة وانحراف معياري قدره 8.1 سنة حيث تراوحت أعمار المشاركين بين ال60 وال20 عاماً. وذلك حسب الجدول التالي:

جدول 5-3

الجنس للمجموعة الثانية

	التكرار	النسبة المئوية
ذكر	27	75.0%
انثى	9	25.0%
المجموع	36	100.0%

مما سبق يتبين لدينا انتشار الطنين بشكل أكبر عند الذكور في العينة ضمن المجموعتين. وفي العقدين الرابع والخامس من العمر.

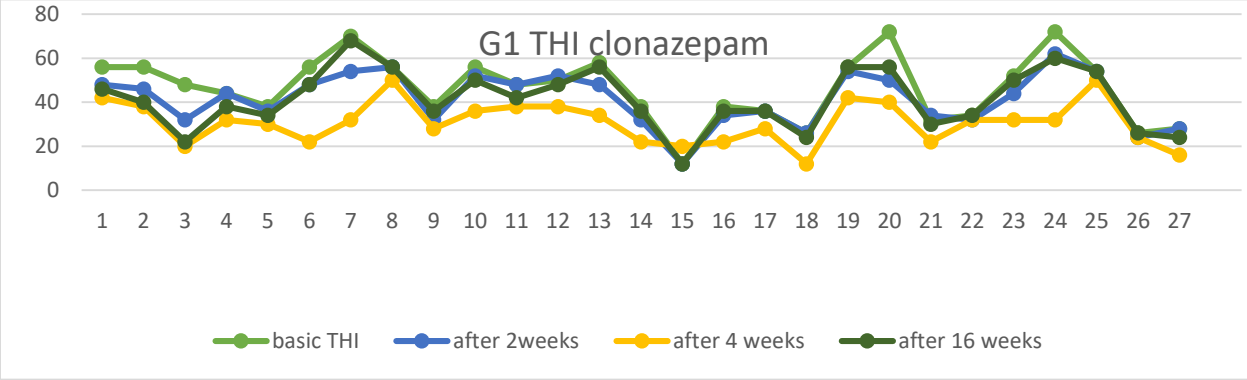
- تمت مقارنة نتائج الإستبيان لدى المجموعتين في كل مرحلة من المراحل مع نتائج الاستبيان الأولي المحصل عند دخولهم بالدراسة. وكانت التنائج على الشكل التالي:

5-2 نتائج المجموعة الأولى:

بعد ملء الاستبيان الأولي للدراسة تضمنت المرحلة الأولى لهذه المجموعة استخدام الكلونازيبام لمدة شهر، ثم إيقافه و المتابعة مع المرضى لمدة 3 أشهر بدون أي دواء. ثم الدخول بالمرحلة الثانية: حيث تم استخدام الجينكوبيلوبا لمدة شهر وإيقافه والمتابعة مع المرضى لمدة أسبوعين بعدها. وعند كل خطوة أعاد المرضى ملء الإستبيان المرفق.

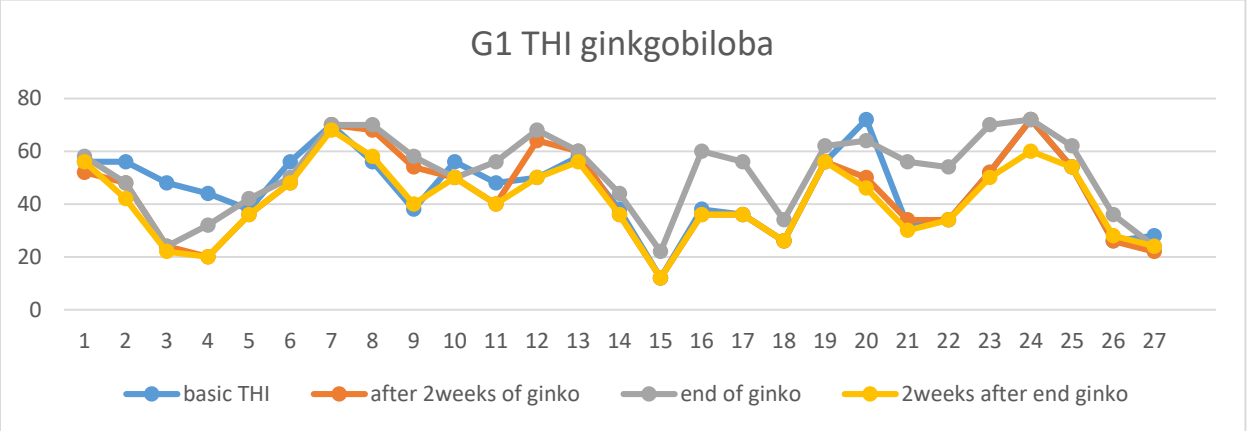
نتائج الTHI:

يقيس هذا الاستبيان مدى تأثير الطنين على مختلف الجوانب الشخصية والنفسية والاجتماعية على المريض وعلاقته بمحيطه الحيوي.



مخطط 5-1: توزع نتائج مقياس THI عند المجموعة الأولى بالنسبة للكلونازيبام

يبين المخطط السابق نتائج مرضى المجموعة الأولى ضمن المرحلة الأولى، حيث أن المحور الأفقي يمثل المرضى و المحور العامودي يمثل نتائج الاستبيان، وتوزع القيم عند البدء بالدراسة، وبعد أسبوعين من وصول الدواء إلى الجرعة المناسبة، وبعد شهر، و بعد 3 أشهر من إيقاف الدواء. ويمكن ملاحظة انخفاض قيم المقياس دون قيم الاستبيان الأساسي في جميع المراحل تقريباً عند معظم المرضى، خصوصاً بعد 4 اسابيع من الاستخدام، ولكن عادت النتائج بعد الانقطاع لمدة 3 أشهر للارتفاع لقيم تقارب القيم الأساسية عند الدخول بالدراسة.



مخطط 5-2: توزع نتائج مقياسTHI عند المجموعة الأولى بالنسبة للجينكو بيلوبا.

بينما يشير المخطط 2 لنتائج نفس المرضى ضمن المرحلة الثانية، وكما يبدو فإن نتائج هذا المقياس عند استخدام الجينكوبيلوبا لم تختلف كثيراً بعد أسبوعين من الاستخدام، بل وارتفعت إلى أعلى من قيم الاستبيان الأساسي بعد مضي شهر على استخدام هذا الدواء. لتعود إلى قيم تقارب نتائج الاستبيان الأساسي بعد أسبوعين من إيقافه.

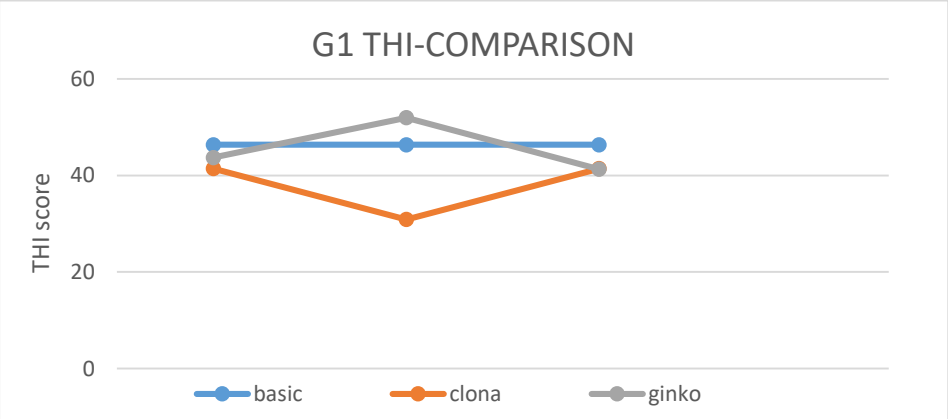
بالتالي وبحسب المخططات السابقة نلاحظ انخفاض قيم المقياس عند معظم المرضى إلى دون مستوى الاستبيان الأساسي، وذلك بالنسبة للكلونازيبام. في حين نشاهد ارتفاعاً واضحاً عند استخدام الجينكوبيلوبا.

ويمكننا مشاهدة ذلك أيضاً عند استخدام المتوسطات الحسابية لقيم النتائج الصادرة عن المرضى، ومقارنتها مع متوسط قيمة الاستبيان الأساسي كما يلي:

جدول 5-4

جدول مقارنة المتوسطات الحسابية لمقياسTHI مع الاستبيان الأساسي للمجموعة الأولى

		المتوسط الحسابي	الإنحراف المعياري
Pair 1	الأساسيTHI	46.30	14.902
	بعد أسبوعين من الكلونازيبام	41.41	11.972
Pair 2	الأساسيTHI	46.30	14.902
	بعد 4 أسابيع من الكلونازيبام	30.89	9.709
Pair 3	الأساسيTHI	46.30	14.902
	بعد 3 أشهر من إيقاف الكلونازيبام	41.41	13.551
Pair 4	الأساسيTHI	46.30	14.902
	بعد أسبوعين من الجنكة	43.70	16.255
Pair 5	الأساسيTHI	46.30	14.902
	بعد شهر من الجنكة	51.93	15.013
Pair 6	الأساسيTHI	46.30	14.902
	بعد نهاية الجنكة بأسبوعين	41.26	14.056

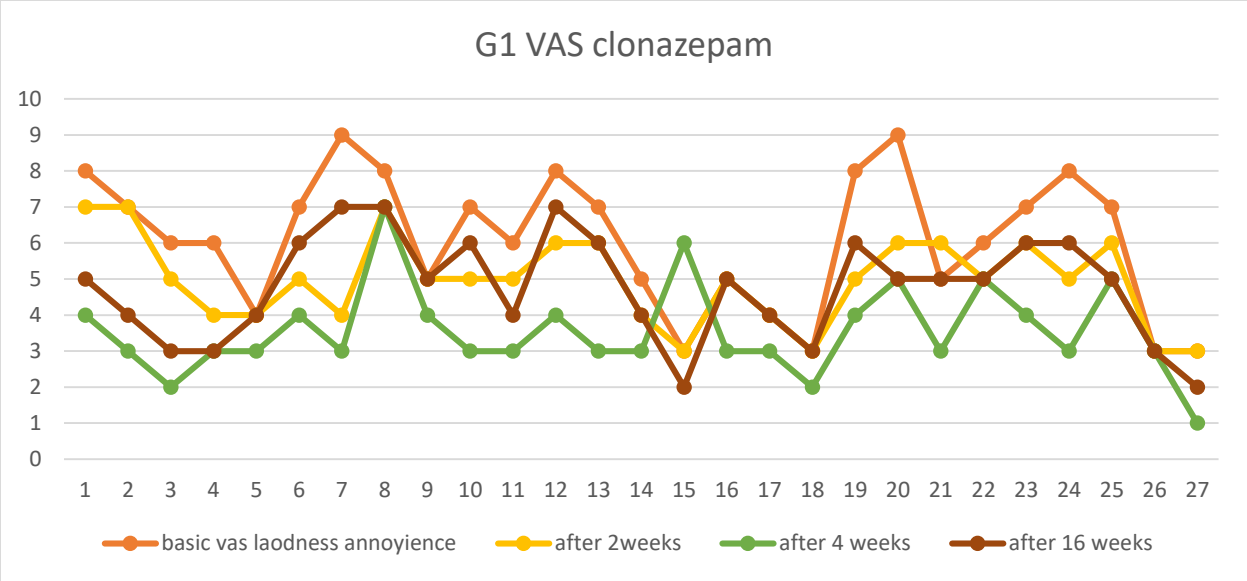


مخطط 5-3: مخطط توزع المتوسطات الحسابية لمراحل المجموعة الأولى على مقياس THI.

نلاحظ من المخطط 3 والجدول4 السابقين انخفاض المتوسطات الحسابية عند المجموعة في جميع فترات المرحلة الأولى من الدراسة مقارنة مع المتوسط الأساسي للمجموعة، وعودة ارتفاعها بعد إيقاف الكلونازيبام ب3 أشهر، واستمرار ارتفاعها في أثناء المرحلة الثانية لمستوى أعلى من المتوسط الأساسي، وعودة انخفاضها بعد إيقاف الجينكوبيلوبا.

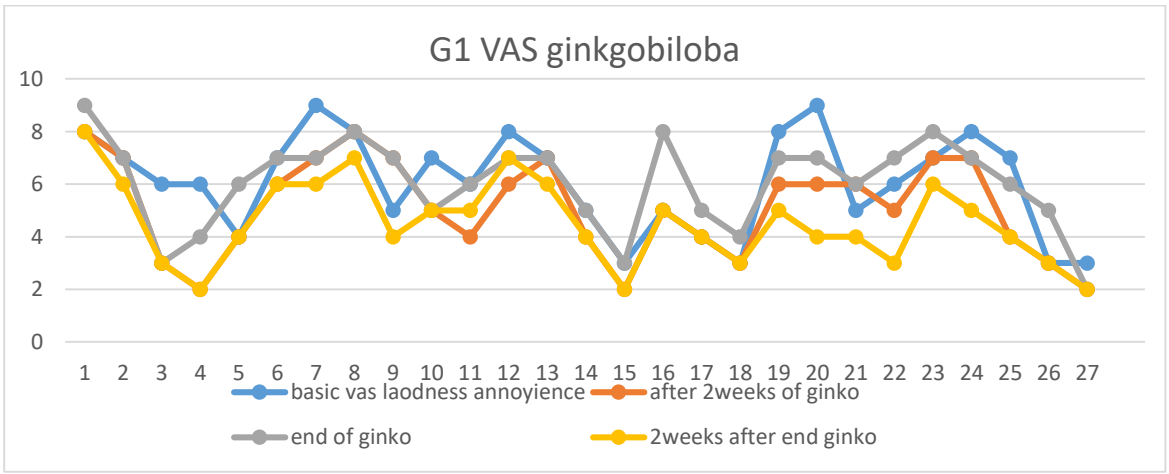
نتائج الVAS:

تم تحصيل هذا المقياس لسهولة الحصول عليه من المرضى ولتدعيم البحث، وهو يقيس مدى إحساس المريض بالطنين، ومقدار الإزعاج المسبب منه. حيث أتت النتائج على الشكل التالي:



مخطط 5-4: توزع نتائج مقياس VAS عند المجموعة الأولى بالنسبة للكلونازيبام.

يمثل المخطط رقم 4 توزع نتائج المرضى على مقياس VAS ضمن فترات المرحلة الأولى من الدراسة حيث يشير المحور الشاقولي لقيمة المقياس و المحور الأفقي يمثل المرضى، ويبين انخفاض قيم هذا المقياس لدى المرضى مقارنة بالقيم الأساسية لديهم عند الدخول بالدراسة، وخصوصاً بعد شهر من استخدام الكلونازيبام، وكما المقياس السابق نلاحظ عودة ارتفاع هذه القيم بعد الانقطاع لمدة 3 أشهر.



مخطط 5-5 توزع نتائج مقياس VAS عند المجموعة الأولى بالنسبة للجينكوبيلوبا.

بينما يمثل المخطط رقم 5 نتائج المرضى ذاتهم في فترات المرحلة الثانية من الدراسة لدى المجموعة الأولى حيث نرى انخفاضاً بالنتائج لدى بعض المرضى بعد أسبوعين من بدء استخدام الجنكة وثباته لدى البقية، ولكن ارتفاع هذه القيم لدى معظم المرضى بعد شهر من الاستخدام، ومن ثم عودة انخفاضها بعد إيقاف الاستخدام بأسبوعين.

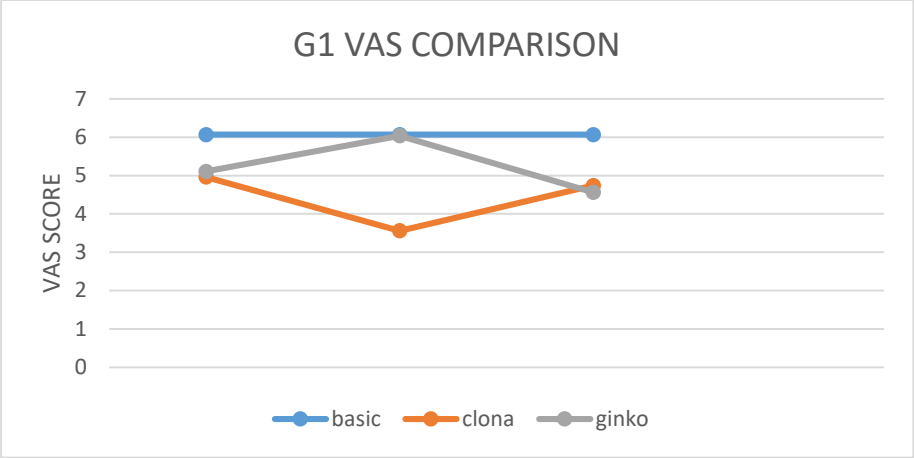
أي أن قيم الVAS انخفضت عند المرضى في أثناء استخدام الكلونازيبام عن القيمة الأساسية التي ابتدؤوا بها. ولكن عادت القيم لترتفع بعد استخدام الجينكوبيلوبا بأسبوعين إلى مستوى يقرب من القيمة التي دخلوا بها إلى الدراسة.

وبحساب المتوسطات الحسابية للبيانات السابقة ومقارنتها مع متوسط القيم الأساسية لل VAS نجد ما يلي:

جدول 5-5

مقارنة المتوسطات الحسابية VAS مع الاستبيان الأساسي للمجموعة الأولى

		المتوسط الحسابي	الإنحراف المعياري
Pair 1	vas loudness annoyance الأساسي	6.07	1.880
	بعد أسبوعين من استخدام الكلونازيبام	4.96	1.224
Pair 2	vas loudness annoyance الأساسي	6.07	1.880
	بعد 4 أسابيع من استخدام الكلونازيبام	3.56	1.251
Pair 3	vas loudness annoyance الأساسي	6.07	1.880
	بعد 3 أشهر من إيقاف الكلونازيبام	4.74	1.457
Pair 4	vas loudness annoyance الأساسي	6.07	1.880
	بعد أسبوعين من استخدام الجنكة	5.11	1.867
Pair 5	vas loudness annoyance الأساسي	6.07	1.880
	بعد شهر من استخدام الجنكة	6.04	1.720
Pair 6	vas loudness annoyance الأساسي	6.07	1.880
	بعد أسبوعين من إيقاف الجنكة	4.56	1.601



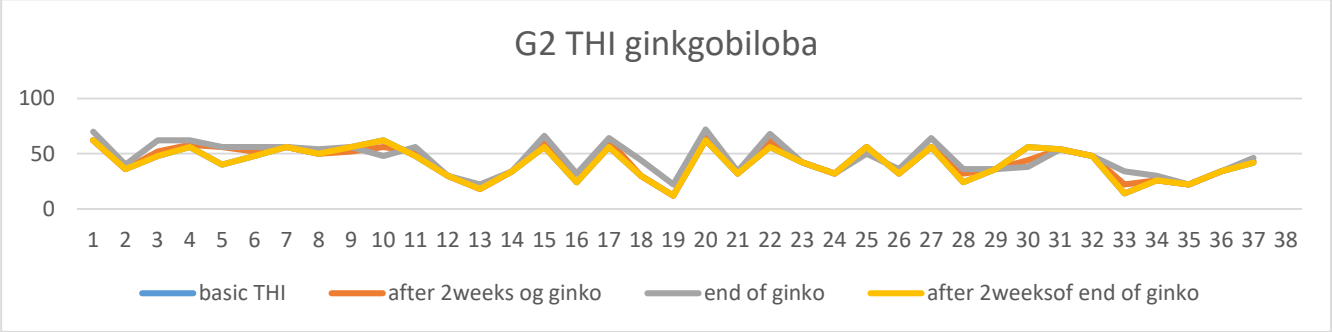
مخطط 5-6 مخطط توزع المتوسطات الحسابية لمراحل المجموعة الأولى على مقياس VAS.

نجد من المخطط 6 والجدول 5 وبشكل متناسق مع قراءة المخططات السابقة انخفاضاً بقيم المتوسطات أثناء المرحلة الأولى بالمقارنة مع المتوسط الأساسي للمجموعة، ثم نشهد ارتفاعاً بها بعد البدء بالمرحة الثانية بأسبوعين، لتعود وتنخفض عند إيقاف الجينكوبيلوبا.

5-3 نتائج المجموعة الثانية:

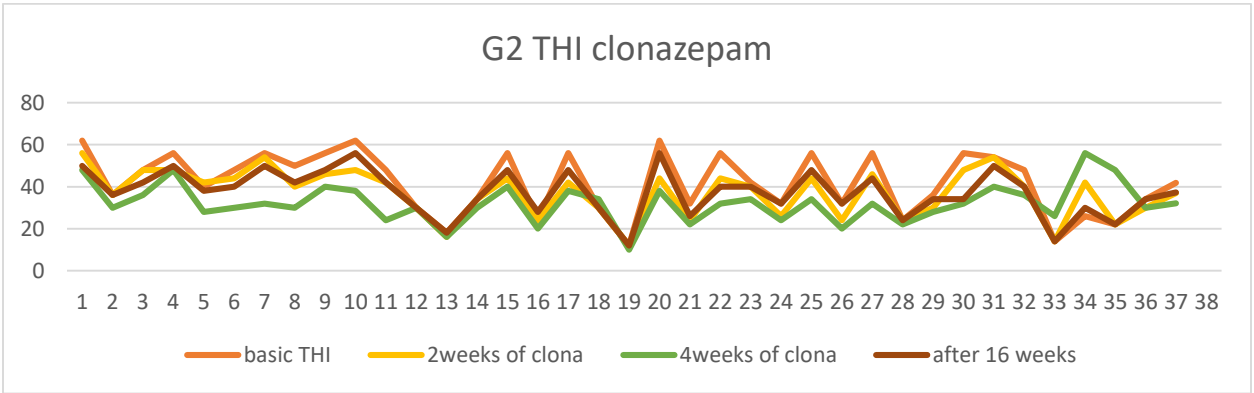
على عكس المجموعة الأولى بدأت المجموعة الثانية باستخدام الجينكوبيلوبا لمدة شهر في المرحلة الأولى، وإيقافه لمدة أسبوعين، ثم البدء بالكلونازيبام للمرحلة الثانية لمدة شهر، والمتابعة لمدة 3 أشهر بعد إيقافه. وكانت النتائج على الشكل التالي:

بالنسبة لل THI:



مخطط 5-7 : توزع نتائج مقياس THI عند المجموعة الثانية بالنسبة للجينكو بيلوبا.

يمثل المخطط 7 توزع نتائج المرحلة الأولى من الدراسة لدى المجموعة الثانية أثناء استخدام الجنكة على مقياس THI، ويمكننا مشاهدة أن النتائج لم تتغير كثيراً لدى معظم المرضى في أثناء الفترات المختلفة لهذه المرحلة، بل إنها عادت لتتطابق بشكل شبه تقريبي بعد ايقاف الجينكة بأسبوعين.



مخطط 5-8: توزع نتائج مقياس THI عند المجموعة الثانية بالنسبة للكلونازيبام.

بينما يمثل المخطط 8 نتائج المرحلة الثانية لدى مرضى المجموعة الثانية على المقياس نفسه، ويمكننا مشاهدة انخفاضٍ بالقيم لدى المرضى عن قيمة الاستبيان الأساسي عند دخولهم بالدراسة، خصوصاً بعد 4 أسابيع من بدء استخدام الكلونازيبام، وعودة ارتفاعها بعد إيقاف الكلونازيبام ب3 أشهر.

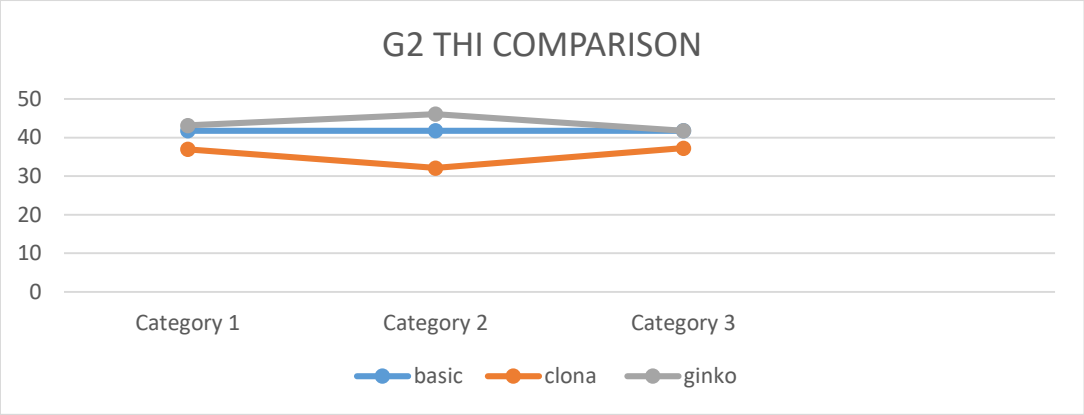
أي أن نتائج المجموعة الثانية لم تختلف كثيراً عند استخدام الجينكوبيلوبا عن النتيجة البدئية للاستبيان الأساسي على هذا المقياس، ولكن انخفضت بشكل واضح في أثناء استخدام الكلونازيبام، وتحديداً بعد شهر من الاستخدام.

ويمكن توضيح ذلك أكثر عند مقارنة المتوسطات الحسابية للقيم السابقة مع متوسط المقياس الأساسي لهذه المجموعة كما يلي:

جدول 5-6

مقارنة المتوسطات الحسابية THI مع الاستبيان الاساسي للمجموعة الثانية

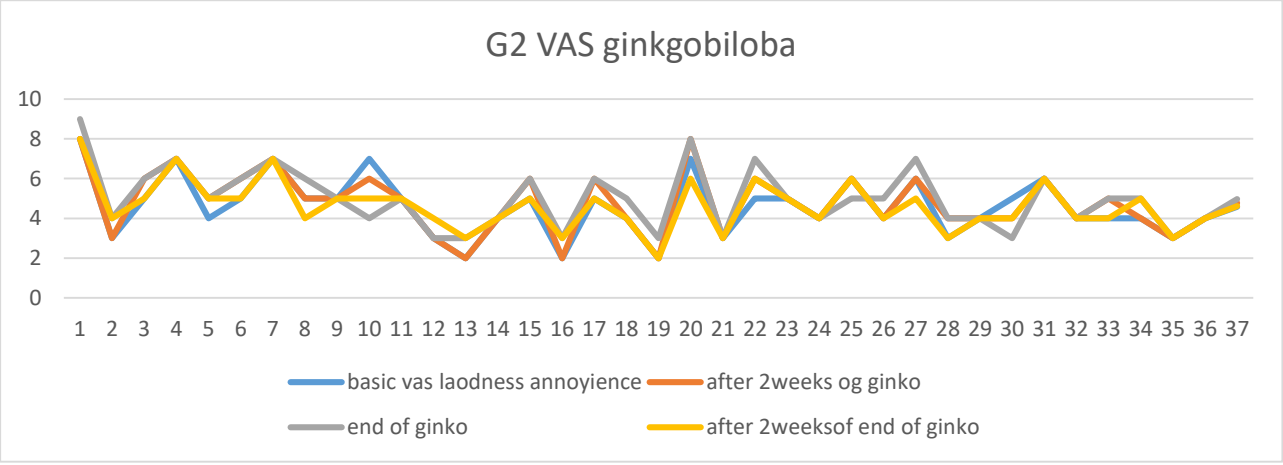
		المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
Pair 1	الأساسي THI	41.78	14.804
	بعد أسبوعين من استخدام الجنكة	43.17	15.084
Pair 2	الأساسي THI	41.78	14.804
	بعد شهر من استخدام الجنكة	46.11	14.712
Pair 3	الأساسي THI	41.78[a]	14.804
	بعد أسبوعين من إيقاف الجنكة	41.78[a]	14.804
Pair 4	الأساسي THI	41.78	14.804
	بعد أسبوعين من استخدام الكلونازيبام	37.00	11.686
Pair 5	الأساسي THI	41.78	14.804
	بعد شهر من استخدام الكلونازيبام	32.11	9.465
Pair 6	الأساسي THI	41.78	14.804
	بعد 3 أشهر من إيقاف الكلونازيبام	37.28	11.193



مخطط 5-9: مخطط توزع المتوسطات الحسابية لمراحل المجموعة الثانية على مقياس THI.

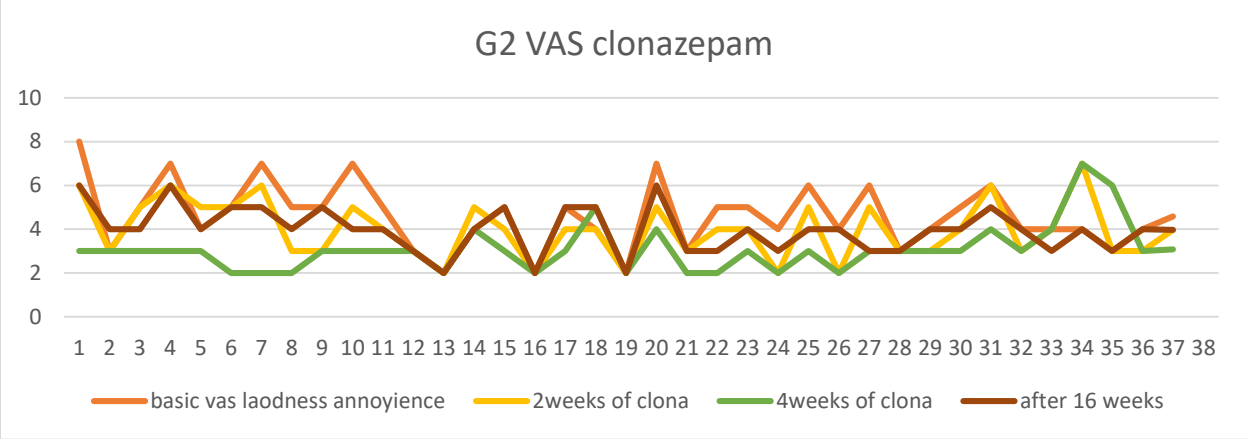
نرى بحسب المخطط 9 والجدول 6 ارتفاعاً في المتوسطات الحسابية مقارنة مع المتوسط الأساسي للمجموعة في المرحلة الأولى، وعودتها إلى القيمة الأساسية ذاتها بعد إيقاف الجينكوبيلوبا بأسبوعين. لتنخفض في أثناء استخدام الكلونازيبام بشكل جيد، ونرى استمرار انخفاض قيمته تحت قيم الاستبيان الأساسي حتى بعد إيقاف الدواء.

بالنسبة للVAS:



مخطط 5-10: توزع نتائج مقياس VAS عند المجموعة الثانية بالنسبة للجينكو بيلوبا.

بشكل مماثل للبيانات السابقة نجد على المخطط 10 – الذي يمثل نتائج المجموعة الثانية ضمن المرحلة الأولى من الدراسة على مقياس VAS – وجود ارتفاع بسيط بقيم هذا المقياس عند المرضى في أثناء استخدام الجنكوبيلوبا عن النتائج الأساسية التي حصلو عليها عند الدخول بالدراسة، وعودة انخفاضها بعد إيقاف هذا الدواء.



مخطط 5–11: توزع نتائج مقياس VAS عند المجموعة الثانية بالنسبة للكلونازيبام.

بينما يوضح المخطط 11 انخفاضاً ملحوظاً عند المرضى ذاتهم في أثناء المرحلة الثانية من الدراسة، حيث انخفضت نتائجهم عن القيم الأساسية عند دخولهم للدراسة بعد أسبوعين من استخدام الكلونازيبام، وحققت انخفاضاً أكبر بعد شهر من الاستخدام، ولكن عادت لترتفع إلى قيم قريبة من قيم الاستبيان الأساسي بعد إيقاف الكلونازيبام ب3 اشهر.

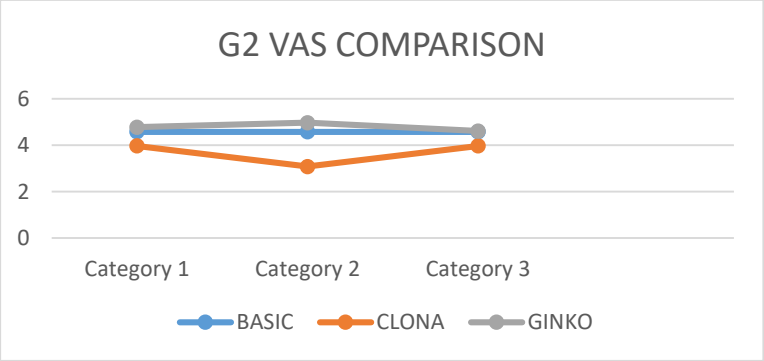
أي أن الجينكوبيلوبا أبدى نتائج غير جيدة على مقياس VAS عند المجموعة الثانية حيث أتت معظم القيم أعلى من القيمة الأساسية التي دخل بها المرضى إلى الدراسة. في حين كانت نتائج الكلونازيبام أخفض بشكل جيد من قيم الجينكوبيلوبا و القيمة الأساسية للمقياس.

ويمكن مشاهدة ذلك بشكل أوضح بعد مقارنة المتوسطات الحسابية فيما بينها:

جدول 5-7

مقارنة المتوسطات الحسابية **VAS** مع الإستبيان الأساسي للمجموعة الثانية

		المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
Pair 1	vas loudness annoyance الأساسي	4.58	
	بعد أسبوعين من الجنكة	4.78	1.570
Pair 2	vas loudness annoyanceالأساسي	4.58	1.500
	بعد شهر من الجنكة	4.97	1.540
Pair 3	vas loudness annoyance الأساسي	4.58	1.500
	بعد أسبوعين من إيقاف الجنكة	4.61	1.271
Pair 4	vas loudness annoyanceالأساسي	4.58	1.500
	بعد أسبوعين من استخدام الكلونازيبام	3.97	1.341
Pair 5	vas loudness annoyanceالأساسي	4.58	1.500
	بعد شهر من استخدام الكلونازيبام	3.08	1.105
Pair 6	vas loudness annoyanceالأساسي	4.58	1.500
	بعد 3 أشهر من إيقاف الكلونازيبام	3.97	1.055



مخطط 5-12 مخطط توزع المتوسطات الحسابية لمراحل المجموعة الثانية على مقياس VAS.

نجد من الجدول7 والمخطط 12 نتيجة مشابهة لسابقاتها، حيث تزداد قيمة المتوسطات الحسابية للعينة في أثناء المرحلة الأولى، لتنخفض بعد البدء بالكلونازيبام وحتى بعد إيقافه.

5-4 دراسة النتيجة عند كلتا المجموعتين، والمقارنة بين نتائجهما:

تم إجراء مقارنة إحصائية باستخدام البرنامج الإحصائي SPSS : إختبار T للعينات المزدوجة، لمعرفة إن كانت هذه الفروقات الموجودة بين المتوسطات ذات قيمة إحصائية هامة، وكانت النتائج بحسب التالي:

بالنسبة لمقياس THI عند المجموعة الأولى:

جدول 5-8

اختبار T للعينات المزدوجة بالنسبة لمقياس THI عند المجموعة الأولى

		Paired Differences		T	Sig. (2-tailed)
		المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري		
Pair 1	THIالأساسي – أسبوعين من استخدام الكلونازيبام	4.889	6.110	4.158	.000
Pair 2	THIالأساسي – شهر من استخدام الكلونازيبام	15.407	11.406	7.019	.000
Pair 3	THIالأساسي – 3 أشهر بعد إيقاف الكلونازيبام	4.889	6.284	4.043	.000
Pair 4	THIالأساسي – أسبوعين من استخدام الجنكة	2.593	9.508	1.417	.168
Pair 5	THIالأساسي – شهر من استخدام الجنكة	-5.630-	11.885	- 2.461-	.021
Pair 6	THIالأساسي – أسبوعين بعد إيقاف الجنكة	5.037	8.327	3.143	.004

حيث يلاحظ أن قيمة p value < 0.05 أثناء المراحل الأولى، وهذا يدل على وجود فروق إحصائية هامة تدل على فاعلية الكلونازيبام احصائياً، كما نلاحظ أنه أثناء المرحلة الثانية كانت P value > 0.05 وهذا يشير إلى عدم وجود فرق إحصائي مهم بالنسبة للجينكوبيلوبا.

بالنسبة لمقياس ال VAS loudness annoyance عند المجموعة الأولى:

وبشكل مماثل تم استخدام اختبار T للعينات المزدوجة لتبيان إن كانت هذه الفروق ذات أهمية إحصائية، وكانت النتائج على الشكل التالي:

جدول 5-9

جدول اختبار **T** للعينات المزدوجة بالنسبة لمقياس **VAS** عند المجموعة الأولى

		Paired Differences		T	Sig. (2-tailed)
		المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري		
Pair 1	vas loudness annoyance – الأساسي بعد أسبوعين من استخدام الكلونازيبام	1.111	1.311	4.405	.000
Pair 2	vas loudness annoyance – الأساسي بعد شهر من الكلونازيبام	2.519	1.847	7.084	.000
Pair 3	vas loudness annoyance – الأساسي بعد 3 أشهر من إيقاف الكلونازيبام	1.333	1.144	6.059	.000
Pair 4	vas loudness annoyance – الأساسي بعد أسبوعين من استخدام الجنكة	.963	1.372	3.646	.001
Pair 5	vas loudness annoyance – الأساسي بعد شهر من الجنكة	.037	1.480	.130	.898
Pair 6	vas loudness annoyance – الأساسي بعد أسبوعين من إيقاف الجنكة	1.519	1.369	5.763	.000

لنجد أن p value <0.05 في كل المراحل عدا عند استخدام الجينكوبيلوبا لمدة شهر، وعودة انخفاضها بعد إيقافه بأسبوعين. وهذا يشير إلى أن الجينكوبيلوبا كان من العوامل المسيئة لشدة الطنين.

مقياس THI عند المجموعة الثانية:

وبتطبيق الاختبارات الإحصائية على برنامج الSPSS لمعرفة إن كانت هذه التغيرات ذات قيمة إحصائية هامة ظهرت النتائج التالية:

جدول 5-10

جدول اختبار T للعينات المزدوجة بالنسبة لمقياس THI عند المجموعة الثانية

		Paired Differences		T	Sig. (2-tailed)
		المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري		
Pair 1	THI الأساسي- أسبوعين من استخدام الجنكة	-1.389-	4.581	-1.819-	.077
Pair 2	THI الأساسي -شهر من استخدام الجنكة	-4.333-	7.597	-3.422-	.002
Pair 4	THI الأساسي- أسبوعين من استخدام الكلونازيبام	4.778	6.311	4.542	.000
Pair 5	THI الأساسي- شهر من استخدام الكلونازيبام	9.667	12.948	4.479	.000
Pair 6	THI الأساسي- 3 أشهر بعد إيقاف الكلونازيبام	4.500	5.501	4.909	.000

نلاحظ هنا أن P value <0.05 في المقارنة الثانية لصالح الاستبيان الأساسي، وهو ما يشير إلى أن الجينكوبيلوبا قد أساء لحالة المريض، وتأثير الطنين على حياته. كما كانت P value <0.05 بالنسبة للمقارنات الرابعة حتى السادسة لصالح الكلونازيبام وهذا يشير إلى وجود فوارق إحصائية هامة لصالح الكلونازيبام.

مقياسloudness annoyance VAS عند المجموعة الثانية:

جدول 5-11

جدول إختبار T للعينات المزدوجة بالنسبة لمقياس VAS عند المجموعة الثانية

		Paired Differences		T	Sig
		المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري		
Pair 1	vas loudness annoyance الأساسي – بعد أسبوعين من الجنكة	-.194-	.525	-2.223-	.033
Pair 2	vas loudness annoyance الأساسي -بعد شهر من الجنكة	-.389-	.934	-2.497-	.017
Pair 3	vas loudness annoyance الأساسي – بعد إيقاف الجنكة بأسبوعين	-.028-	.654	-.255-	.800
Pair 4	vas loudness annoyance الأساسي – أسبوعين من استخدام الكلونازيبام	.611	1.050	3.494	.001
Pair 5	vas loudness annoyance الأساسي – بعد شهر من الكلونازيبام	1.500	1.844	4.881	.000
Pair 6	vas loudness annoyance الأساسي– بعد 3 أشهر من إيقاف الكلونازيبام	.611	.964	3.802	.001

وجدنا P value <0.05 فقط بالمرحلة الثانية من الدراسة مما يبدي وجود فرق إحصائي بالنتائج لصالح الكلونازيبام.

بعد الانتهاء من الدراسة بزغ سؤال عن مقارنة الفائدة بالنسبة للكلونازيبام بين المجموعتين، وإن كان يوجد دور بالنسبة للبدء به أولاً أو بعد الجينكوبيلوبا، فتمت مقارنة التنائج بين المجموعتين باستخدام اختبار ANOVA ضمن ال SPSS: وكان الجدول كالتالي:

جدول 5-12

جدول نتائج اختبار ANOVA للمقارنة بين المجموعتين

		Levine's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means		
		F	Sig.	T	df	Sig. (2-tailed)
الأساسي	Equal variances assumed	.161	.690	1.196	61	.237
بعد أسبوعين من استخدام الكلونازيبام	Equal variances assumed	.053	.818	1.466	61	.148
بعد شهر من استخدام الكلونازيبام	Equal variances assumed	.232	.632	-.502-	61	.618
بعد 3 أشهر من إيقاف الكلونازيبام	Equal variances assumed	1.557	.217	1.324	61	.191

حيث نرى عدم وجود فروق إحصائية ذات قيمة هامة بين المجموعتين بالنسبة لتوقيت استخدام الكلونازيبام أو بالنسبة لزيادة فائدته بعد أو قبل استخدام الجينكوبيلوبا.

5-5 الأعراض الجانبية للكلونازيبام وشيوعها عند مرضى الدراسة:

جدول 5-13

العرض	عدد المرضى المشتكين منه	النسبة المئوية	استمراره "بالأيام"
ميل إلى النوم	50	%79	8 أيام وسطياً
النوم بشكل قاهر	1	%1.5	يوم واحد انقطع المريض بعدها عن متابعة الدراسة
دوار	13	%20	10 أيام
شواش ذاكرة	9	%14	يومان وسطياً
اضطرابات حركية	5	%8	يومان وسطياً
زيادة إلعاب	46	%73	يومان وسطياً
اضطراب الوظيفة الجنسية	3	%4.7	طيلة فترة الاستخدام
أعراض هضمية	23	%36.5	7 أيام وسطيا

ولم يرد أي عرض خارج ما تم ذكره سابقاً.

الفصل السادس: المناقشة والاستنتاجات :

تلخيصاً للنتائج التي وردت في الفصل السابق:

- **بالنسبة للمجموعة الأولى :**

وجدنا بحسب الجداول و المخططات (G1 thi+ G1 vas) انخفاض قيمة المتوسطات الحسابية أثناء استخدام الكلونازيبام، وارتفاعها بعد إيقافه، وارتفاعها بشكل أكبر عند استخدام الجينكوبيلوبا.

وبعد تطبيق الاختبارات الإحصائية تبين وجود فروق إحصائية هامة لصالح الكلونازيبام، وعدم وجود أي فرق بالنسبة للجينكوبيلوبا.

- **بالنسبة للمجموعة الثانية:**

بحسب الجداول والمخططات G2 THI و G2 VAS وجدنا ارتفاعاً بقيم المتوسطات الحسابية أثناء استخدام الجينكوبيلوبا، لتعود إلى مستوياتها السابقة بعد إيقافه، ثم شهدنا انخفاضاً بتلك القيم أثناء استخدام الكلونازيبام.

وعند تطبيق الاختبارات الإحصائية تبين وجود فرق إحصائي هام سلبي القيمة عند استخدام الجينكوبيلوبا لمدة شهر يشير إلى أنه كان من العوامل المسيئة لشدة الطنين وإزعاج المرضى. كما وجدنا فروقاً إحصائية هامة وجوهرية أثناء استخدام الكلونازيبام تشير إلى فاعليته وتأثيره على الطنين على المقياسين المختبرين.

وعند مقارنة المجموعتين معاً أثناء استخدام الكلونازيبام لم يرد أي فرق احصائي هام بما يتعلق بمدى الاستفادة من الدواء، مما يشير إلى عدم تأثير الجينكوبيلوبا على نتائج المجموعة الثانية.

إن هذه النتائج تشير إلى صحة الفرضة البحيثة التي طرحناها في بداية البحث، **فعند استخدام الكلونازيبام:** لوحظ تحسن ذا أهمية إحصائية لدى المرضى عند استخدام الكلونازيبام مقارنة بحالتهم قبل الدراسة مباشرة ($P<0.05$) عند المجموعتين على المقياسين المستخدمين.

كما تم ملاحظة فاعلية الكلونازيبام سريرياً في قدرته على تخفيض شدة الطنين عند المرضى، وتقليل أثره على حياة المريض الاجتماعية وصحته النفسية. وبالتالي يمكننا الاستنتاج أن للكلونازيبام فاعلية عند المرضى فيما يتعلق بمدى تأثير الطنين على حياة المريض، وعلى شدة صوت الطنين، وإزعاجه للمريض.

بينما عند باستخدام الجينكوبيلوبا:

لم يُظهر الجينكوبيلوبا أي فائدة لدى المرضى، بل قد أساء إلى شدة الطنين عند البعض منهم، وتم إثبات أن نسبة المتضررين كانت هامة إحصائياً، وهو مالم يذكر بالدراسات المنشورة عن استخدامه سابقاً.

المقارنة بين ماتحصلنا عليه من نتائج مع الدراسات العالمية المنشورة:

-الدراسة المرجعية:

Clonazepam Quiets tinnitus: a randomized crossover study with *Ginkgo Biloba*

Seon-Sook Han, Eui-Cheol Nam, Jun Yeon Won, Kang Uk Lee, Wanjoo Chun, Hyun Kyung Choi, Robert Aaron Levine, Correspondence to Dr Eui-Cheol Nam, Department of Otolaryngology, School of Medicine, Kangwon National University, 1 Kangwondaehak-gil, Chuncheon, Kangwon-do 200-701, Republic of Korea; birdynec@kangwon.ac.kr

قارنت هذه الدراسة بين استخدام الكلونازيبام والجينكوبيلوبا عند 38 مريضاً خلال فترة 3 أسابيع لكلا المستحضرين.[103]

حيث أبدى الكلونازيبام استجابة عند 74% من المرضى بخفض صوت الطنين، وعند 61% من خفض قيم الTHI و79% منهم إنخفض لديهم الإزعاج من الطنين. دون وجود تحسن يذكر على الجينكوبيلوبا.

وهو ما يتوافق مع نتائج دراستنا بشكل كبير.

كانت هذه الدراسة هي البحث المرجعي الذي قامت عليه دراستنا، وكانت الفروقات بين الدراستين على الشكل التالي:

آ- تمت متابعة المرضى لدينا لفترة 3 أشهر بعد الإنتهاء من استخدام الكلونازيبام لمعرفة تأثيراته طويلة الأمد.

ب- العينة المحصلة لدينا كانت أكبر ومحددة بمرضى الطنين غير المترافق مع أعراض أذنية أخرى، أو أمراض جهازية قد تحرض الطنين.

حـ- لم يتم اعتبار أسبوع تحميل الدواء من الأسابيع العلاجية "لعدم وصول تراكيز الكلونازيبام للمستوى المطلوب دموياً". بعكس الدراسة السابقة حيث اعتمد الباحثون على 3 أسابيع من الكلونازيبام كان أولها أسبوع التحميل. وهو ما قد يفسر الفرق بمستوى الاستجابة بين الدراستين.

-في دراسة ثانية:

Administration of the Combination Clonazepam-Deanxit as Treatment for TinnitusMeeus, Olivier; De Ridder, Dirk; Van de Heyning, Paul Otology & Neurotology: doi: 10.1097/MAO.0b013e31820e737c

هدفت هذه الدراسة للبحث في استخدام الكلونازيبام بالمشاركة مع مضاد ذهاني، ومضاد اكتئاب ثلاثي الحلقة لدراسة مدى تأثيرها على الطنين، بالمقارنة مع دواء غفل. حيث وجدت تحسناً بسيطاً في مستويات الطنين عند المرضى أثناء استخدام هذه المشاركة، ولم تجد أي تحسن عند استخدام الكلونازيبام وحده.

نقاط الخلاف مع دراستنا:

تم نشر العديد من الأبحاث عن تأثير الانقطاع المفاجئ لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة على الطنين، وهو ما تم تفاديه بدراستنا عبر إقصاء المرضى المستخدمين لزمر الأدوية النفسية المختلفة قبل الدخول بالدراسة بأي مرحلة سابقة.

كما لم يتم استبعاد مرضى الطنين الموضوعي بالدراسة السابقة، بل تم إدخال مرضى طنين الأذن الناتج عن تشنج العضلات ضمن الدراسة، وهو ما يفسر التحسن عند استخدام الديأنكسيد Deanxit بسبب تأثيراته المرخية للعضلات.

-الدراسة الثالثة:

The use of benzodiazepines for tinnitus: systematic review

Published online by Cambridge University Press: 10 April 2015

وهي دراسة مرجعية هدفت لمراجعة كل الأبحاث المنشورة فيما يتعلق باستخدام البنزوديازيبينات لعلاج الطنين، ضمن قواعد البيانات المتاحة لجامعة كامبريدج، وأتى ضمن نتائج هذه الدراسة أن الكلونازيبام كان صاحب أحسن النتائج المحصلة بمايتعلق بالطنين، وأكثرها أماناً من حيث خطر الاعتياد بسبب عمره النصفي الطويل. مع التوصية بالمراقبة الوثيقة على الرغم من ذلك.

وهذا يتفق مع نتائج دراستنا من حيث المضمون. ولكن لم نبحث في استخدام البينزوديازيبينات الأخرى.

-الدراسة الرابعة:

International Tinnitus Journal, Vol. 8, No.1, 50-53 (2002) Clonazepam in the Pharmacological Treatment of Vertigo and Tinnitus **Mauricio Malavasi Heloisa Helena Caovilla, Fernando Freitas Cristina Freitas Mario Sergio Lei Munhoz, Maria Leonor Garcia da Silva, and Flavio Serafini Division of Neurootology, Department of Otorhinolaryngology and Communicative Disorders, Universidade Federal de Sao Paulo-Escola Paulista de Medicina, Sao Paulo, Brazi**

بحثت هذه الدراسة في الملفات العائدة ل3357 مريضاً بشكاوي الطنين، أو الدوار بسبب أذني، أو بشكوى الاثنين معاً، تم وضعهم على بروتوكول علاجي بالكلونازيبام بجرعة 1مج يومياً لمدة بين 60 إلى 180 يوماً.

وكانت نتائج هذا البحث أن الكلونازيبام حسَّن أعراض الدوار بنسبة بلغت 71% ، وحسَّن الطنين بنسبة 32% دون تبيان ما نوع الطنين الذي كان يعاني منه المريض، أو عدد مرضى الطنين بشكل مستقل.

بالخلاف مع دراستنا حيث اعتمدنا على الطنين غير المترافق مع حالات أذنية أخرى – قد تؤدي دوراً هاماً بتشكيل الطنين– كمعيار للدخول بالدراسة.

-الدراسة الخامسة:

Can GABAkines quiet the noise? The $GABA_A$ receptor neurobiology and pharmacology of tinnitus, Version of Record 20 May 2022.

وهي الدراسة الأحدث ضمن نطاق علاج الطنين دوائياً، كما تعتمد على نوع محسَّن من الكلونازيبام و هو الدواء الرئيسي المستخدم بدراستنا. تبحث هذه الدراسة في استخدام أحد المشتقات المطورة من الكلونازيبام المرتبطة مع الستيروئيدات العصبية، التي تؤثر على مستقبلات غابا خارج المشبكية، وتبيين دور هذه المستقبلات في التأثير على عمل الخلايا المشعرة الخارجية، وتحسين التأثير التثبيطي للإشارة السمعية عبر السبيل السمعي النازل.

تتشابه هذه الدراسة مع دراستنا في الاعتماد على نظرية اضطراب الأثر التثبيطي في الحلزون والسبيل السمعي كسبب أساسي لظهور الطنين.

-الدراسة السادسة:

A Comparative Study of Treatment Outcomes of Music Therapy, Tinnitus Maskers and Pharmacotherapy in Chronic Subjective Tinnitus, volume 74, pages185–189 (2022)

وهي دراسة حديثة أيضاً تقارن بين العلاج بالموسيقا بالمقارنة مع الجينكوبيلوبا والمعينات السمعية المقنّعة لصوت الطنين.

وقد تم تقسيم المرضى المشاركين بالبحث إلى ثلاث مجموعات، وضعت كل واحدة منها على بروتوكول علاجي مختلف، وتمت متابعتهم لمدة شهرين، باستخدام المقياسين THIو VAS قبل الدخول بالدراسة، وأثناءها، وعند الإنتهاء منها.

وأتت نتائج هذه الدراسة لصالح العلاج الموسيقي حيث كانت قيمة P value= 0.002 و 0.0006 لل THI و ال VAS على الترتيب. بينما لم يُبدِ العلاج بالجينكوبيلوبا أي تأثير إحصائي مهم.

وهذا أيضاً يتوافق مع نتائج دراستنا من حيث استخدام الجينكوبيلوبا.

- وتجدر الإشارة إلى أن معظم الأبحاث المنشورة التي تبدي فائدة للجينكوبيلوبا في علاج الطنين قادمة من مراكز دوائية لها مستحضرات من خلاصة الجنكة، أو من جامعات ضمن مقاطعة زهيجيانغ شرق الصين الموطن الأصلي والأكثر زراعة للجينكوبيلوبا، ذات معدل تأثير يتراوح بين 1.5و2 فاكتوريال. وفي العدد الصادر ب6 شباط 2001 ل"نيوإنجلاند جورنال أوف ميدسن"– 91.24 فاكتوريال– كان أحد العناوين الرئيسة" الجينكوبيلوبا لمواجهة الطنين.... إبحث عن خيار آخر".[104]

الفصل التاسع:التوصيات ومحددات البحث:

التوصيات:

آ- التشجيع على استخدام الكلونازيبام عند مرضى الطنين المزمن المعند، أو بدون أسباب قابلة للعلاج، وتقليل الخوف من ظاهرة الاعتياد.

ب- البحث في الاستخدام المستمر المتقطع للكلونازيبام ضمن بروتوكولات قد تكون ذات أفضلية على البروتوكول المستخدم ضمن الدراسة.

حـ- البحث في إشراك الكلونازيبام ضمن العلاج السلوكي المعرفي لعلاج الطنين لأهميته في تعزيز السلوك الفيزيولوجي المرجو ضمن العلاج.

د- عدم تشجيع المرضى على التعايش مع الطنين لما له من آثار سلبية على مختلف نواحي الحياة.

هـ- تقليل الاعتماد على الجينكوبيلوبا ضمن خطة علاج الطنين، وإلغاؤه كلياً عند مرضى ارتفاع الضغط المترافق مع الطنين، أو مرضى الآفات الوعائية.

محددات البحث:

أ- شكل تأمين المادة الدوائية التحدي الاساسي للبحث، حيث أنه يخضع للكثير من التقييد والقوننة وهو ماسبب الكثير من العراقيل والتخوفف لدى قسم من المرضى قبيل إستخدامه.

ب-لم تتم متابعة الجنكوبيلوبا بعد الإنقطاع لمدة 3 أشهر بعد الإنقطاع مثل الكلونازيبام، وذلك لوجود تخوف من إنقطاع المرضى عن المتابعة بالبروتوكول أولا، وبسبب عودة المقاييس المستخدمة إلى قيمها الأساسية عند بدء الدراسة بعد الإنقطاع عن الجنكوبيلوبا بفترة اسبوعين، فلم نجد جدوى من المتابعة لمدة 3 أشهر.

ت- وجدنا صعوبة في تحيد الشبكات العصبية الداخلة في إحداث اشارة الطنين لدى المرضى الداخلين في الدراسة، لذلك نشجع على البحث المشترك مع أطباء العصبية عن الشبكات العصبية المركزية ودورها في استقبال الموجة السمعية، وتأثيرها على عمل الخلايا المشعرة ضمن الحلزون، ودور التحفيز الكهربائي عبر القحف لعلاج الطنين.

ث- إن وجود عدم تجانس في المجموعات المدروسة في بعض معايير الطنين يستدعي إجراء المزيد من الأبحاث على مجموعات أكثر تجانساً، قبل تعميم نتائج هذه الدراسة.

جامعة دمشق
كلية الطب
لجنة أخلاقيات البحث العلمي

الموافقة المستنيرة للبحث العلمي

اسم الباحث: د مرار وهب رومية

1- عنوان البحث:

دور الكلونازيبام في العلاج الطنين والسيطرة عليه

2- هدف البحث:

تطبيق علاج جديد للسيطرة على الطنين المزمن المعند على المعالجات المعروفة سابقاً. بقياس شدة الاستجابة لدى المريض واستمراريتها حتى 4 أشهر باستخدام مقياس: tinnitus handicap inventory

3- الفوائد المحتملة:

الحصول على نتيجة حول الاستجابة طويلة الأمد لاستخدام الكلونازيبام في علاج الطنين والسيطرة عليه.

4- البدائل المتاحة: ___

5- سرية المعلومات:

سوف تعامل معلوماتك بسرية تامة، ولن يطّلع عليها سوى المسؤول الرئيس في البحث. وسوف يتم إخبارك بنتيجة البحث والنتائج المتعلقة بك.

6- التعويض في حال حدوث أذية بسبب البروتوكول البحثي:

في حال حدوث أي اختلاط سيتم متابعة حالة المريض، وتقديم كل الإمكانات العلاجية الجراحية والدوائية حتى حدوث الشفاء التام.

7- **في حال وجود أي استفسار:** بإمكانك الاتصال بالأرقام التالية:

المسؤول الرئيسي: الأستاذ الدكتور محمد نبيل دندشلي 0944494474

نائبه: طالب الدراسات العليا مرار رومية 0944871207

8- شروط المشاركة:

- يتم الحصول على موافقة المريض على الدخول في هذه الدراسة مع التأكيد على سرية البيانات.
- للمريض الحرية التامة في الانسحاب من الدراسة في أي وقت يشاء دون إبداء الأسباب، ودون أي عواقب.

اسم المشارك في البحث:

أقر أني اطّلعت وفهمت الإجراءات التي ستتم من خلال البحث ووافقت عليها

التوقيع:

البصمة:

References:

1. Lee, K.J., *Essential Otolaryngology : Head and Neck Surgery*. 9th ed. 2008, New York London: McGraw-Hill Medical McGraw-Hill distributor.
2. Kelly, K.E. and D.C. Mohs, *The external auditory canal. Anatomy and physiology.* Otolaryngol Clin North Am, 1996. **29**(5): p. 725-39.
3. Ballenger, J.J. and J.B. Snow, *Ballenger's Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery*. 2003: BC Decker.
4. Musiek, F.E. and J.A. Baran, *The Auditory System: Anatomy, Physiology, and Clinical Correlates; Second Edition*. 2018: Plural Publishing, Incorporated.
5. Donaldson, J.A., *Surgical anatomy of the temporal bone*. 4th ed ed. 1992, New York: Raven Press.
6. Casale, J. and A. Agarwal, *Anatomy, Head and Neck, Ear Endolymph*, in *StatPearls*. 2022, StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
7. Graham, S.-B.W., et al., *Scott-Brown's Otorhinolaryngology, head and neck surgery. Volume 3*. 7th edition ed. 2008, London: Hodder Arnold.
8. Vanderah, T.W. and D.J. Gould, *Nolte's the human brain : an introduction to its functional anatomy*. 8th ed. 2021: Elsevier.
9. Abbas, P.J. and C. Miller, *Physiology of the auditory system.* Otolaryngology head & neck surgery, 1998. **3**: p. 2831-74.
10. Biacabe, B., et al., *Functional anatomy of auditory brainstem nuclei: application to the anatomical basis of brainstem auditory evoked potentials.* Auris Nasus Larynx, 2001. **28**(1): p. 85-94.
11. Wallace, M.N. and A.R. Palmer, *Laminar differences in the response properties of cells in the primary auditory cortex.* Exp Brain Res, 2008. **184**(2): p. 179-91.
12. Gacek, R.R., *Book Review: Surgical Anatomy of the Temporal Bone and Ear.* Annals of Otology, Rhinology & Laryngology, 1973. **82**(6): p. 898-898.
13. Javanbakht, M., *Auditory Efferent System; A Review on Anatomical Structure and Functional Bases.* Global Journal of Otolaryngology, 2019. **21**(1).
14. Pickles, J.O., *Auditory pathways: anatomy and physiology.* Handbook of clinical neurology, 2015. **129**: p. 3-25.
15. Aedo, C., et al., *The Corticofugal Effects of Auditory Cortex Microstimulation on Auditory Nerve and Superior Olivary Complex Responses Are Mediated via Alpha-9 Nicotinic Receptor Subunit.* PLoS One, 2016. **11**(5): p. e0155991.
16. Wallace, M.N., P.W. Johnston, and A.R. Palmer, *Histochemical identification of cortical areas in the auditory region of the human brain.* Exp Brain Res, 2002. **143**(4): p. 499-508.
17. Oertel, D. and E.D. Young, *What's a cerebellar circuit doing in the auditory system?* Trends Neurosci, 2004. **27**(2): p. 104-10.
18. Pickles, J.O., *Auditory pathways: anatomy and physiology.* Handb Clin Neurol, 2015. **129**: p. 3-25.
19. Paul, M.S. and M.D. J, *Neuroanatomy, Superior and Inferior Olivary Nucleus (Superior and Inferior Olivary Complex)*, in *StatPearls*. 2022: Treasure Island (FL).
20. Lee, C.C. and S.M. Sherman, *Topography and physiology of ascending streams in the auditory tectothalamic pathway.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2010. **107**(1): p. 372-7.
21. Spector, G.J., *Developmental temporal bone anatomy and its clinical significance: variations on themes by H. F. Schuknecht.* Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl, 1984. **112**: p. 101-9.

22. Milenkovic, I., et al., *[Anatomy and physiology of the auditory pathway].* Ophthalmologe, 2020. **117**(11): p. 1068-1073.
23. Ruggero, M.A., *Cochlear delays and traveling waves: comments on 'Experimental look at cochlear mechanics'.* Audiology, 1994. **33**(3): p. 131-42.
24. Fuhrmann, E., W. Schneider, and M. Schultz, *Wave propagation in the cochlea (inner ear): Effects of Reissner's membrane and non-rectangular cross-section.* Acta Mechanica, 1987. **70**(1): p. 15-30.
25. Reichenbach, T., et al., *Waves on Reissner's membrane: a mechanism for the propagation of otoacoustic emissions from the cochlea.* Cell Rep, 2012. **1**(4): p. 374-84.
26. Palmer, A.R., Q. Summerfield, and D.A. Fantini, *Responses of auditory-nerve fibers to stimuli producing psychophysical enhancement.* J Acoust Soc Am, 1995. **97**(3): p. 1786-99.
27. Ricci, A., *Active hair bundle movements and the cochlear amplifier.* J Am Acad Audiol, 2003. **14**(6): p. 325-38.
28. Fettiplace, R., *Hair Cell Transduction, Tuning, and Synaptic Transmission in the Mammalian Cochlea.* Compr Physiol, 2017. **7**(4): p. 1197-1227.
29. Wang, D. and J. Zhou, *The Kinocilia of Cochlear Hair Cells: Structures, Functions, and Diseases.* Front Cell Dev Biol, 2021. **9**: p. 715037.
30. Hudspeth, A.J. and D.P. Corey, *Sensitivity, polarity, and conductance change in the response of vertebrate hair cells to controlled mechanical stimuli.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1977. **74**(6): p. 2407-11.
31. Sobkowicz, H.M., S.M. Slapnick, and B.K. August, *The kinocilium of auditory hair cells and evidence for its morphogenetic role during the regeneration of stereocilia and cuticular plates.* Journal of Neurocytology, 1995. **24**(9): p. 633-653.
32. Sidi, S., R.W. Friedrich, and T. Nicolson, *NompC TRP channel required for vertebrate sensory hair cell mechanotransduction.* Science, 2003. **301**(5629): p. 96-9.
33. Eatock, R.A., *Auditory physiology: listening with K+ channels.* Curr Biol, 2003. **13**(19): p. R767-9.
34. Isler, B., et al., *Lower glutamate and GABA levels in auditory cortex of tinnitus patients: a 2D-JPRESS MR spectroscopy study.* Scientific Reports, 2022. **12**(1): p. 4068.
35. Tang, Z.Q. and Y. Lu, *Anatomy and Physiology of Metabotropic Glutamate Receptors in Mammalian and Avian Auditory System.* HSOA Trends Anat Physiol, 2018. **1**.
36. Carroll, B.J., R. Bertram, and R.L. Hyson, *Intrinsic physiology of inhibitory neurons changes over auditory development.* J Neurophysiol, 2018. **119**(1): p. 290-304.
37. Peck, J.E., *Development of hearing. Part I: Phylogeny.* J Am Acad Audiol, 1994. **5**(5): p. 291-9.
38. Peck, J.E., *Development of hearing. Part III. Postnatal development.* J Am Acad Audiol, 1995. **6**(2): p. 113-23.
39. McLellan, G., *Algorithms for the generation of complex sounds for auditory physiology studies.* Biomed Sci Instrum, 2001. **37**: p. 69-74.
40. Kim, Y., J.-S. Kim, and G.-W. Kim, *A Novel Frequency Selectivity Approach Based on Travelling Wave Propagation in Mechanoluminescence Basilar Membrane for Artificial Cochlea.* Scientific Reports, 2018. **8**(1).
41. Tyler, R.S., *Tinnitus Treatment: Clinical Protocols*. 2006: Thieme.
42. Luxon, L.M., *Tinnitus: its causes, diagnosis, and treatment.* BMJ, 1993. **306**(6891): p. 1490-1491.
43. Shaikh, A.G., *A journey of tinnitus: myths, models, membranes and medicines.* Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2012. **83**(8): p. 765.
44. Wan, G. and G. Corfas, *Transient auditory nerve demyelination as a new mechanism for hidden hearing loss.* Nat Commun, 2017. **8**: p. 14487.
45. Peck, J.E., *Noise-induced hearing loss in shooters of shoulder firearms.* Am Fam Physician, 2001. **63**(6): p. 1053.

46. Negrila-Mezei, A., R. Enache, and C. Sarafoleanu, *Tinnitus in elderly population: clinic correlations and impact upon QoL.* J Med Life, 2011. **4**(4): p. 412-6.
47. Zhang, W., Z. Yu, and Q. Ruan, *Presbycusis-Related Tinnitus and Cognitive Impairment: Gender Differences and Common Mechanisms*. 2020, IntechOpen.
48. Song, B.N., Y.X. Li, and D.M. Han, *Effects of delayed brain-derived neurotrophic factor application on cochlear pathology and auditory physiology in rats.* Chin Med J (Engl), 2008. **121**(13): p. 1189-96.
49. Wallace, M.N., et al., *Salicylate decreases the spontaneous firing rate of guinea pig auditory nerve fibres.* Neurosci Lett, 2021. **747**: p. 135705.
50. Selimoglu, E., *Aminoglycoside-induced ototoxicity.* Curr Pharm Des, 2007. **13**(1): p. 119-26.
51. Fu, X., et al., *Mechanism and Prevention of Ototoxicity Induced by Aminoglycosides.* Frontiers in Cellular Neuroscience, 2021. **15**.
52. Havia, M., E. Kentala, and I. Pyykkö, *Hearing loss and tinnitus in Meniere's disease.* Auris Nasus Larynx, 2002. **29**(2): p. 115-119.
53. Al-Mana, D., et al., *Hormones and the auditory system: a review of physiology and pathophysiology.* Neuroscience, 2008. **153**(4): p. 881-900.
54. Czornik, M., et al., *Psychophysiological treatment of chronic tinnitus: A review.* Clinical Psychology & Psychotherapy, 2022.
55. Hu, J., et al., *The Neural Mechanisms of Tinnitus: A Perspective From Functional Magnetic Resonance Imaging.* Frontiers in Neuroscience, 2021. **15**.
56. Oiticica, J. and P. Simonetti, *Tinnitus Neural Mechanisms and Structural Changes in the Brain: The Contribution of Neuroimaging Research.* International Archives of Otorhinolaryngology, 2015. **19**(03): p. 259-265.
57. Eggermont, J.J. and L.E. Roberts, *The neuroscience of tinnitus: understanding abnormal and normal auditory perception.* Front Syst Neurosci, 2012. **6**: p. 53.
58. Kim, J.-y., et al., *Alteration of functional connectivity in tinnitus brain revealed by resting-state fMRI?: A pilot study.* International Journal of Audiology, 2012. **51**(5): p. 413-417.
59. Hall, D.A., et al., *Modulation and task effects in auditory processing measured using fMRI.* Hum Brain Mapp, 2000. **10**(3): p. 107-19.
60. Maudoux, A., et al., *Connectivity graph analysis of the auditory resting state network in tinnitus.* Brain Res, 2012. **1485**: p. 10-21.
61. Burton, H., et al., *Altered networks in bothersome tinnitus: a functional connectivity study.* BMC Neurosci, 2012. **13**: p. 3.
62. Hall, D.A., et al., *"Sparse" temporal sampling in auditory fMRI.* Hum Brain Mapp, 1999. **7**(3): p. 213-23.
63. Mohsen, S., et al., *Correlation Analysis of the Tinnitus Handicap Inventory and Distress Network in Chronic Tinnitus: An EEG Study.* Basic Clin Neurosci, 2019. **10**(5): p. 499-514.
64. Mühlau, M., et al., *Structural brain changes in tinnitus.* Cereb Cortex, 2006. **16**(9): p. 1283-8.
65. Leaver, A.M., et al., *Cortico-limbic morphology separates tinnitus from tinnitus distress.* Front Syst Neurosci, 2012. **6**: p. 21.
66. Kaltenbach, J.A. and D.A. Godfrey, *Dorsal cochlear nucleus hyperactivity and tinnitus: are they related?* Am J Audiol, 2008. **17**(2): p. S148-61.
67. Berger, J.I., et al., *Gap-induced reductions of evoked potentials in the auditory cortex: A possible objective marker for the presence of tinnitus in animals.* Brain Res, 2018. **1679**: p. 101-108.
68. Husain, F.T., et al., *Discrimination task reveals differences in neural bases of tinnitus and hearing impairment.* PLoS One, 2011. **6**(10): p. e26639.
69. Langguth, B., et al., *Neuroimaging and neuromodulation: complementary approaches for identifying the neuronal correlates of tinnitus.* Front Syst Neurosci, 2012. **6**: p. 15.

70. Hall, D.A., et al., *Spectral and temporal processing in human auditory cortex.* Cereb Cortex, 2002. **12**(2): p. 140-9.
71. Samer, M. and P. Akram, *An overview of the tinnitus network activity and its clinical implications.* Auditory and Vestibular Research, 2018. **27**(4).
72. Nobre, M.J., *Changes on auditory physiology in response to the inactivation of amygdala nuclei in high anxiety rats expressing learned fear.* Physiol Behav, 2013. **118**: p. 80-7.
73. Goldstein, B.A. and A. Shulman, *Tinnitus outcome profile and tinnitus control.* The international tinnitus journal, 2003. **9**(1): p. 26-31.
74. Al-Rawashdeh, B.M., et al., *The Quantum Tunneling of Ions Model Can Explain the Pathophysiology of Tinnitus.* Brain Sciences, 2022. **12**(4): p. 426.
75. Barjas Qaswal, A., *Quantum Tunneling of Ions through the Closed Voltage-Gated Channels of the Biological Membrane: A Mathematical Model and Implications.* Quantum Reports, 2019. **1**(2): p. 219-225.
76. Barjas Qaswal, A., *The Myelin Sheath Maintains the Spatiotemporal Fidelity of Action Potentials by Eliminating the Effect of Quantum Tunneling of Potassium Ions through the Closed Channels of the Neuronal Membrane.* Quantum Reports, 2019. **1**(2): p. 287-294.
77. Choi, I.S., et al., *Psychological Analysis with Symptom Check List-90-Revision in Patients with Tinnitus.* Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg, 2003. **46**(6): p. 475-480.
78. Sruthi, N., et al., *A Comparative Study of Treatment Outcomes of Music Therapy, Tinnitus Maskers and Pharmacotherpy in Chronic Subjective Tinnitus.* Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery, 2022. **74**(2): p. 185-189.
79. Gilbert, H.J., et al., *The neural substrate for binaural masking level differences in the auditory cortex.* J Neurosci, 2015. **35**(1): p. 209-20.
80. Mohsen, S., et al., *The efficacy and safety of multiple sessions of multisite transcranial random noise stimulation in treating chronic tinnitus.* Brazilian Journal of Otorhinolaryngology, 2019. **85**(5): p. 628-635.
81. Wright, M.L., *Are Medications Effective in Managing Tinnitus?: A Review of the Literature*. 2022, The University of Arizona.
82. Hilton, M.P., E.F. Zimmermann, and W.T. Hunt, *Ginkgo biloba for tinnitus.* Cochrane Database Syst Rev, 2013(3): p. Cd003852.
83. Rejali, D., A. Sivakumar, and N. Balaji, *Ginkgo biloba does not benefit patients with tinnitus: a randomized placebo-controlled double-blind trial and meta-analysis of randomized trials.* Clin Otolaryngol Allied Sci, 2004. **29**(3): p. 226-31.
84. Yener, H.M., et al., *The Efficacy of Intratympanic Steroid Injection in Tinnitus Cases Unresponsive to Medical Treatment.* J Int Adv Otol, 2020. **16**(2): p. 197-200.
85. Sakata, E., H. Nakazawa, and N. Iwashita, *[Therapy of tinnitus. Tympanic cavity infusion of lidocaine and steroid solution].* Auris Nasus Larynx, 1984. **11**(1): p. 11-8.
86. Basit, H. and C.I. Kahwaji, *Clonazepam*, in *StatPearls*. 2022: Treasure Island (FL).
87. Soltanpour, S., et al., *Solubility of Clonazepam and Diazepam in Polyethylene Glycol 200, Propylene Glycol, N-Methyl Pyrrolidone, Ethanol, and Water at (298.2 to 318.2) K and in Binary and Ternary Mixtures of Polyethylene Glycol 200, Propylene Glycol, and Water at 298.2 K.* Journal of Chemical & Engineering Data, 2013. **58**(2): p. 307-314.
88. Witkin, J.M., et al., *Can GABAkines quiet the noise? The GABAA receptor neurobiology and pharmacology of tinnitus.* Biochemical Pharmacology, 2022. **201**: p. 115067.
89. Schmidt, S.A., et al., *Default mode, dorsal attention and auditory resting state networks exhibit differential functional connectivity in tinnitus and hearing loss.* PLoS One, 2013. **8**(10): p. e76488.
90. Meeus, O., D. De Ridder, and P. Van de Heyning, *Administration of the Combination Clonazepam-Deanxit as Treatment for Tinnitus.* Otology & Neurotology, 2011. **32**(4): p. 701-709.

91. Lechtenberg, R. and A. Shulman, *Benzodiazepines in the treatment of tinnitus.* The Journal of Laryngology & Otology, 1984. **98**(S9): p. 271-276.
92. Gananca, M.M., et al., *Clonazepam in the pharmacological treatment of vertigo and tinnitus.* Int Tinnitus J, 2002. **8**(1): p. 50-3.
93. Staab, J.P., *Comment on Administration of the combination clonazepam-Deanxit as treatment for tinnitus.* Otol Neurotol, 2012. **33**(4): p. 685; author reply 685-6.
94. Szczepaniak, W.S. and A.R. Moller, *Effects of (-)-baclofen, clonazepam, and diazepam on tone exposure-induced hyperexcitability of the inferior colliculus in the rat: possible therapeutic implications for pharmacological management of tinnitus and hyperacusis.* Hear Res, 1996. **97**(1-2): p. 46-53.
95. Mahmoudian-Sani, M.R., et al., *Ginkgo biloba in the treatment of tinnitus: An updated literature review.* The International Tinnitus Journal, 2017. **21**(1).
96. Beebe Palumbo, D., et al., *The Management and Outcomes of Pharmacological Treatments for Tinnitus.* Current Neuropharmacology, 2015. **13**(5): p. 692-700.
97. Albertino, S., A.R. Assuncao, and J.A. Souza, *Pulsatile tinnitus: treatment with clonazepam and propranolol.* Braz J Otorhinolaryngol, 2005. **71**(1): p. 111-3.
98. Castillo-Felipe, C., et al., *Response to Treatment with Melatonin and Clonazepam versus Placebo in Patients with Burning Mouth Syndrome.* J Clin Med, 2022. **11**(9).
99. Jufas, N.E. and R. Wood, *The use of benzodiazepines for tinnitus: systematic review.* J Laryngol Otol, 2015. **129 Suppl 3**: p. S14-22.
100. Kim, S.H., et al., *Review of Pharmacotherapy for Tinnitus.* Healthcare, 2021. **9**(6): p. 779.
101. Brozoski, T.J., T.J.D. Spires, and C.A. Bauer, *Vigabatrin, a GABA Transaminase Inhibitor, Reversibly Eliminates Tinnitus in an Animal Model.* Journal of the Association for Research in Otolaryngology, 2007. **8**(1): p. 105-118.
102. Barake, R., et al., *Adaptation of the Arabic Version of the Tinnitus Handicap Inventory.* Otolaryngol Head Neck Surg, 2016. **154**(3): p. 508-12.
103. Han, S.S., et al., *Clonazepam quiets tinnitus: a randomised crossover study with Ginkgo biloba.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012. **83**(8): p. 821-7.
104. Marton, K., *Gingko biloba for Tinnitus? Try Something Else.* New Eng. J. Med., 2001.

Abstract

Background and objectives:

Tinnitus is considered one of the most prevalent complaints among patients viewed at the E.N.T and neurological clinics. It's defined as the perception of phantom sound, originated in the head. It's estimated that 30% of population suffer tinnitus, 2% of which have severe symptoms affecting their quality of life, and may lead to suicide. In spite of that, there is no "golden stander" test for tinnitus nor an agreed upon treatment or cure. Leaving practitioner trying with different protocols and medications for each patient.

This paper search in the use of clonazepam as an effective treatment for tinnitus or at least as a tamer for the affects it has on patient's quality of life.

Methods:

This is a cross-over study, conducted on 80 patients who completed the inclusion criterion and signed the informed consent paper. They were divided into 2 groups by lotting. The 1^{st} group had clonazepam for 1 month as the 1^{st} stage then they were followed using the attached survey for 3 months, for the 2^{nd} stage they had gingko biloba "herbal medication usually used on tinnitus cases" for 1 month then were followed for 2 weeks with the same survey. The 2^{nd} group were reversed for the medications "ginkgo biloba for the 1^{st} stage- clonazepam for the 2^{nd}". This study was designed for each patient to serve as their own case-control.

Results:

A significant improvement was found during the use of clonazepam "p value < 0.05" compared to their basic status on both scales THI+VAS.

No improvement was seen during the use of gingko biloba. "p value >0.05"

Conclusion:

Clonazepam can be considered one of the effective medication for the treatment of subjective tinnitus, no matter how severe or chronic was it. It's also advised to start to rely less on gingko biloba for the treatment of tinnitus.

Key words:

Tinnitus, THI, VAS, GABA, cochlea, OHC, clonazepam, gingko biloba.

Syrian Arab Republic

Damascus University
Faculty of Medicine
Department of Otorhinolaryngology, head and neck surgery

The Role of Clonazepam in The Treatment and Control of Tinnitus

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery

By

Mirar W. Roumieh

Supervisor

Prof. Mohammad Nabil Dandashli

Assistant Supervisor

Dr. Fatma Tarrab

2023