

## Tinnituslu hastalarda trimetazidin, betahistin ve ginkgo biloba ekstresi etkinliğinin karşılaştırılması

An efficacy comparison of betahistine, trimetazidine and ginkgo biloba extract in patients with tinnitus

Dr. İsrail Orhan, Dr. Salih Aydın, Dr. Gökhan Altın, Dr. Fahrettin Yılmaz

Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Amaç:** Bu çalışmada trimetazidin, betahistin ve ginkgo biloba ekstresinin tinnitus tedavisindeki etkinlikleri araştırıldı.

**Hastalar ve Yöntemler:** Üç ay süreyle trimetazidin, betahistin ve ginkgo biloba ekstresi kullanmış ve kayıtları eksiksiz tutulmuş 90 hastanın (48 erkek, 42 kadın; ort. yaş 52.3±15.1 yıl; dağılım 20-61 yıl) klinik verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar uygulanan tedaviye göre her bir grupta 30 kişi olmak üzere üç gruba ayrıldı. Tedavi öncesi ve sonrası tinnitus engellilik anketi skorları, istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Tedavi öncesi her üç grubun tinnitus engellilik anketi skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmazken ( $p>0.05$ ), tedavi sonrası gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlandı ( $p=0.019$ ;  $p<0.05$ ). Üç aylık tedavi sonrası ortalama tinnitus engellilik anketi skorlarında tedavi öncesine kıyasla, trimetazidin grubunda 19.7±15.5, betahistin grubunda 12.2±12.7 ve ginkgo biloba ekstresi grubunda 3.80±5.9 birimlik düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulundu ( $p=0.002$ ;  $p<0.01$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızın bulguları trimetazidin, betahistin ve ginkgo biloba ekstresinin tinnitus semptomlarını azalttığını göstermektedir. Bununla birlikte, semptomatik rahatlama en fazla trimetazidin tedavisi ile sağlanabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Betahistin; ginkgo biloba ekstresi; tinnitus; trimetazidin.

**Objectives:** This study aims to investigate the efficacy of trimetazidine, betahistine and ginkgo biloba extract in the treatment of tinnitus.

**Patients and Methods:** Complete clinical data of 90 patients (48 males, 42 females; mean age 52.3±15.1 years; range 20 to 61 years) who received betahistine, trimetazidine and ginkgo biloba extract for three months were retrospectively analyzed. The patients were divided into three groups including 30 in each group according to treatments received. Pre-treatment and post-treatment scores of tinnitus disability questionnaire were compared statistically.

**Results:** There was no statistically significant difference between pre-treatment scores of tinnitus disability questionnaire among all three groups ( $p>0.05$ ), while there was a statistically significant difference among the groups following treatment ( $p=0.019$ ,  $p<0.05$ ). After a three-month treatment, a decrease of 19.7±15.5 units in trimetazidine group, 12.2±12.7 units in betahistine group, and 3.80±5.9 units in ginkgo biloba extract group were found to be statistically significant, compared to the mean pretreatment tinnitus disability questionnaire scores ( $p=0.002$ ,  $p<0.01$ ).

**Conclusion:** Our study results suggest that trimetazidine, betahistin and ginkgo biloba extract reduce tinnitus symptoms. However, symptomatic relief can be mostly achieved with trimetazidine treatment.

**Key Words:** Betahistine; ginkgo biloba extract; tinnitus; trimetazidine.



Toplumda yaygın olarak görülen tinnitus, dışarıdan herhangi bir uyarı olmaksızın kulakta duyulan ses olarak tarif edilir.<sup>[1,2]</sup> Tinnitus bir hastalık değil, bir belirti olarak ele alınıp değerlendirilir. Hastalar çınlama olarak algıladıkları sesleri farklı şekillerde ifade etmektedir. Bunlar vızıldama, hızlı bir akımın geçmesi, zil çalması, kükreme ve ıslık sesi şeklinde tanımlanmaktadır.<sup>[2,3]</sup> İşitme sistemi; korti organı, spiral laminanın periferik lifleri, multipl afferent ve efferent yollar ve santral sinir sisteminin üst merkezlerindeki kompleks integrasyonu sağlayan pek çok santral nükleusu kapsayan karmaşık bir yapıdır.<sup>[4]</sup> Bu karmaşık yapı nedeniyle tinnitus tedavisinde cerrahi, maskeleme, hipnoz, akupunktur, psikoterapi veya ilaç tedavisi gibi birçok tedavi şekli denenmiştir. Tinnitus oluşum teorilerinden birisi kokleada oluşan iskemidir. İskemi teorisine dayanarak kokleada kan akımını artıran ilaçların tinnitus tedavisinde faydalı olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>[5]</sup>

Trimetazidin, betahistin hidroklorür ve ginkgo biloba ekstresi vasküler etkileri nedeniyle tinnitus tedavisinde dünyada sıkça reçete edilen ilaçlardır. Günlük pratiğimizde çok sık reçete ettiğimiz bu ilaçlardan hangisi daha çok tercih etmeliyiz? Bu sorunun yanıtı araştırmaya değerdir. Bu amaçla bu yazıda, trimetazidin, betahistin ve ginkgo biloba ekstresinin tinnitus tedavisindeki etkinlikleri ve birbirlerine karşı üstünlükleri araştırıldı.

## HASTALAR VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Şubat 2012 - Kasım 2012 tarihleri arasında İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniği'ne subjektif tinnitus yakınması ile başvuran, üç ay boyunca düzenli olarak günde iki kez trimetazidin 20 mg tablet, günde iki kez betahistin 24 mg tablet ve günde iki kez 60 mg ginkgo biloba ekstresi içeren tablet kullanmış ve kayıtları düzenli olarak tutulmuş 90 hasta (48 erkek, 42 kadın; ort.

yaş 52.3±15.1 yıl; dağılım 20-61 yıl) dahil edildi. Tüm hastaların ayrıntılı öyküleri, yaş, cinsiyet, muayene bulguları, hemogram, tam kan biyokimyası, tiroid fonksiyon testleri, saf ses odyometri ve timpanometri sonuçları, muhtemel orta kulak ve internal akustik kanal patolojilerini ortaya koymak üzere çekilen radyolojik incelemeleri ve tinnitus engellilik anket (TEA) sonuçları hasta kayıtlarından retrospektif olarak araştırıldı.

Orta kulak hastalığı, geçirilmiş kulak ameliyatı veya travma öyküsü, akustik tümör öyküsü, endokrinolojik ve nöropsikiyatrik hastalığı olanlar, odyolojik testlerin yapılamadığı veya anket formunu doldurmayanlar, ilaçlarını üç ay boyunca düzenli olarak kullanmamış olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalar kullandıkları ilaçlara göre 30'ar kişilik üç gruba ayrılarak tedavi öncesi ve tedavi sonrası TEA sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 & PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama, standart sapma, frekans, oran) yanı sıra niceliksel verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında one-way ANOVA test ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Tukey HSD test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Parametrelerin grup içi takipteki değişimlerini değerlendirmek için Paired samples testi kullanıldı. Anlamlılık p<0.05 ve p<0.01 düzeylerinde değerlendirildi.

## BULGULAR

İstatistiksel analiz sonrası üç grup arasında yaş ve cinsiyet açısından farklılık saptanmadı (p>0.05) (Tablo 1). Bu da gruplar arasında tedavi

**Tablo 1.** Kullanılan ilaçlara göre hastaların yaş ortalamaları ve cinsiyet oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0.05)

	Trimetazidin			Betahistin			Ginkgo biloba			p
	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	Sayı	Yüzde	Ort.±SS	
Yaş			50.6±14.6			51.6±15.7			54.6±14.9	0.565*
Cinsiyet										
Kadın	12	40.0		16	53.3		14	46.7		0.585**
Erkek	18	60.0		14	46.7		16	53.3		

Ort.±SS: Ortalama ± standart sapma; \* Oneway ANOVA test; <sup>b</sup> Ki-kare test.

**Tablo 2.** Tedavi öncesi ve sonrası yapılan tinnitus engellilik anket ölçümüne ilişkin değerlendirmeler

	Trimetazidin	Betahistin	Ginkgo biloba	<sup>a</sup> p
	Ort±SS	Ort±SS	Ort±SS	
Tinnitus engellilik anketi öncesi	48.1±21.7	50.5±20.6	47.9±21.1	0.870
Tinnitus engellilik anketi sonrası	28.4±22.5	38.3±22.1	44.1±21.2	0.023*
<sup>b</sup> p	0.001**	0.001**	0.002**	

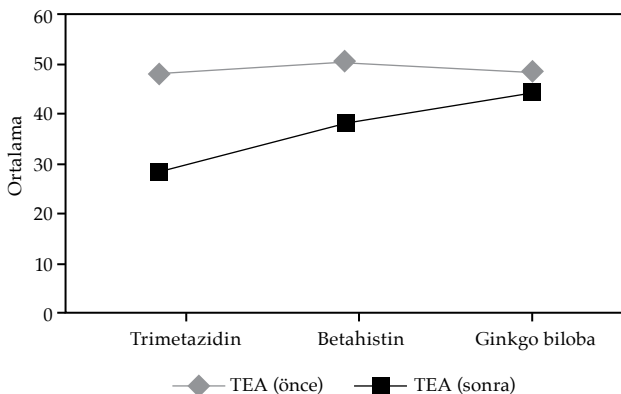
Ort±SS: Ortalama ± standart sapma; <sup>a</sup>Oneway ANOVA test; <sup>b</sup>Paired samples test; \* p<0.05; \*\* p<0.01.

sonuçlarının değerlendirilmesinde yaş ve cinsiyet açısından eşit dağılım olduğunu göstermektedir.

Trimetazidin, betahistin ve ginkgo biloba kullanan hastaların TEA puanları tedavi öncesinde istatistiksel olarak benzerken (p=0.870) tedavi sonrası farklı bulundu (p=0.023). Trimetazidin grubunda tedavi öncesine göre tedavi sonrası TEA puanlamasındaki 19.7±15.5 birimlik düşüş istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulundu (p=0.001). Betahistin ve ginkgo biloba gruplarında tedavi sonrası TEA puanlamasındaki düşüş sırasıyla 12.2±12.7 ve 3.8±5.9 olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.01) (Tablo 2). Tedavi sonrası TEA puanlarındaki düşme dikkate alınarak yapılan ikili karşılaştırmalarda ise trimetazidin diğer iki gruba göre daha üstündü. Bunu betahistin ve ginkgo biloba grubu izliyordu (Şekil 1).

## TARTIŞMA

Tinnitus, son yılların nörotooloji alanında üzerinde en çok çalışma yapılan konularından biri olup beraberinde hastaların yaşam kalitelerinde düşüşe yol açan bir semptomdur. Tinnitus fizyopatolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamış tartışmalı bir konudur.<sup>[6]</sup> Kronik tinnitus prevalansı erişkinlerde %10-15 arasında değişmektedir.<sup>[7]</sup>



**Şekil 1.** Tedavi öncesi ve sonrasına göre tinnitus engellilik anket (TEA) ölçümü değişimi.

Subjektif tinnitus farklı patolojik durumlar sonucu oluşsa da oluşum mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Tinnitus patogenezi açıklamak için ileri sürülen teorilerin birçoğu sinirdeki spontan aktivite artışını esas kabul etmektedir. Koklear tüylü hücrelerin tinnitus kaynağı olabileceği öne sürülmüştür. Eksitator nörotransmitter salınımı, glutamat, stres oluşturan durumlar, kalsiyum dengesizliği ve iskemi, tüylü hücrelerin fonksiyon bozukluğu, koklear N-metil-aspartat reseptörlerinin aktivasyonu teorileri tinnitus kaynağının tüylü hücreler olduğunu öne sürmektedir.<sup>[8-11]</sup>

Tinnitusu konu alan çalışmaların bazıları erkek ve kadınların tinnitustan eşit oranda etkilendiğini gösterirken, diğer bazı çalışmalar erkeklerde biraz daha sık görüldüğünü ortaya koymaktadır.<sup>[12-14]</sup> Bununla birlikte Meric ve ark.<sup>[15]</sup> ayrıntılı bir anket uygulaması ile tinnitusun yaşam kalitesi üzerine olan etkisini araştırdıkları çalışmalarında, tinnitus ile cinsiyet arasında bağlantı bulamamışlardır. Bizim çalışmamızda ise hastaların %46.7'sini kadınlar, %53.3'ünü erkekler oluşturuyordu.

Meikle ve Taylor-Walsh'ın<sup>[14]</sup> çalışmalarında tinnitus olgularının ağırlıklı olarak 50-70 yaşları arasında olduğu ve özellikle 20 yaş altındaki hasta sayısının oldukça az olduğu belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada yaşa göre kadın erkek oranına bakıldığında 30-50 yaşları arasında ağırlıklı olarak erkeklerin, 50 yaş üstü olan grupta ise ağırlıklı olarak kadınların yer aldığı görülmüştür. Bir başka çalışmada 50-59 yaş grubundaki erkeklerin oranı %30.2 iken kadın oranı %21.9 olarak bildirilmiştir.<sup>[16]</sup> Bizim çalışmamızdaki yaş ve cinsiyet dağılımı literatür ile uyumludur.

Yapılan klinik çalışmalar ile tinnitusun tanısı ve tedavisinin takibinde sadece akustik testlerin uygulamasının yeterli olmadığı, psikosomatik olarak tinnitusun nasıl algılandığının da değerlendirilmesi gerekliliği görülmüştür.<sup>[17,18]</sup> Tinnitusla ilgili psikosomatik algılamayı değerlendiren pek çok test ve anket mevcuttur. En yaygın olarak

kullanılan anketin TEA olduğu bilinmektedir.<sup>[17]</sup> Tinnitus engellilik anketi, Newman ve ark.<sup>[18]</sup> tarafından geliştirilmiş yirmi beş sorudan oluşan bir anket olup, Aksoy ve ark.<sup>[17]</sup> tarafından Türkçe'ye çevrilmiştir. Bu anketin Türkçe uyarlamasının tinnitus hastalarının semptomlarını değerlendirmede yüksek oranda tutarlı ve güvenilir bir ölçek olduğu ortaya konulmuştur.<sup>[17]</sup> Yaptığımız çalışmada tedavi öncesi ve sonrası tinnitus değerlendirilmesinde TEA kullanıldı. Tedavi öncesi grupların TEA puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.819$ ;  $p>0.05$ ). Tedavi öncesi grupların TEA puanlarının birbirine yakın olması ve istatistiksel olarak farklılık olmaması grupların karşılıklı değerlendirmesinde güvenilirliği artırmıştır. Tedavi sonrası her üç grupta da TEA puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p=0.019$ ;  $p<0.05$ ).

Tinnitus tedavisinde birçok medikal ajan kullanılmıştır. Bunlar arasında trimetazidin, betahistin ve ginkgo biloba ekstresi iskemik tarafından oluşturulan hemostaz bozukluğunu azaltarak ve serbest radikallere bağlı zararları sınırlandırarak etki eden ilaçlardır. Yapılan birçok çalışmada bu ajanların tinnitus tedavisindeki etkinlikleri ortaya konulmuştur.<sup>[19-21]</sup> Morgon<sup>[19]</sup> yapmış olduğu çalışmayla iskemik hücredeki enerji metabolizmasını düzenleyerek, iskemik tarafından oluşturulan hemostaz bozukluğunu azaltarak ve serbest radikallere bağlı zararları sınırlandırarak etki eden trimetazidin tinnitus tedavisinde istatistiksel olarak anlamlı fayda sağlamasından dolayı tinnitus etyolojisinde iskeminin de bir etyolojik faktör olduğunu savunmuştur. Betahistin prekapiller sfinkterleri gevşetici etkisiyle iç kulağa giden kan akımını artırdığı öne sürülmektedir.<sup>[22]</sup>

Ginkgo biloba ekstresi ise antioksidan ve serbest radikal temizleyici özelliği olan aynı zamanda trombosit aktive edici faktör inhibisyonu yapan nöroprotektif bir ajandır.<sup>[23,24]</sup> Ginkgo biloba ekstresinin özellikleri bilinse de tinnitus tedavisindeki etkinliği tartışmalıdır. Han ve ark.<sup>[25]</sup> klonazepamın tinnitus üzerindeki etkinliğini araştırdıkları çalışmada ginkgo biloba etkinliğini plaseboyla eşdeğer bulmuşlardır. Yine Rejali ve ark.<sup>[26]</sup> yaptıkları plasebo kontrollü çalışmada ginkgo bilobanın tinnitus tedavisinde etkisiz olduğunu vurgulamışlardır. Ancak bizim çalışmamızda trimetazidin ve betahistin kadar olmasa da ginkgo bilobanın tinnitus semptomlarını azaltıcı etkinliği olduğu görüldü.

Çalışmada trimetazidin, betahistin ve ginkgo biloba ekstresi verilenlerde bu ilaçların tinnitus tedavisindeki etkinlikleri ve birbirlerine karşı üstünlükleri araştırıldı. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar istatistiksel analizlerle değerlendirildiğinde; her bir grupta tinnitus şiddetindeki azalmalar kendi içerisinde anlamlı bulundu. Tedavi öncesine göre üç aylık tedavi sonrasındaki TEA puanlarındaki azalma trimetazidin için  $19.7\pm 15.5$ , betahistin için  $12.2\pm 12.7$  ve ginkgo biloba ekstresi için  $3.8\pm 5.9$  olarak hesaplandı. Tedavi sonrasındaki TEA puanındaki azalmalar istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulundu ( $p=0.002$ ;  $p<0.01$ ). Gruplar birbirleriyle karşılaştırıldıklarında ise trimetazidin verilen grupta istatistiksel olarak en iyi sonuçlar alınırken, betahistin grubu ve ginkgo biloba grubu bunu izliyordu.

Literatür incelemelerinde her ilacın ayrı ayrı etkinliklerine yönelik birçok çalışmaya rastlarken, bu üç ilacı birlikte karşılaştıran bir çalışmaya rastlamadık. Prospektif, tinnitus frekans ve şiddetinin tayin edildiği, plasebo kontrollü olmaması bu çalışmanın eksik yönüdür. Bundan sonraki çalışmalarda bu ilaçların etkinliğinin daha iyi tayin edilebilmesi için bu faktörlere dikkat edilmelidir.

Sonuç olarak, Kulak Burun Boğaz polikliniğinde tinnitus oldukça sık bir başvuru nedenidir. Bu yakınma ile gelen hastaların tedavisinde tercih ettiğimiz üç ilacın faydalı olduğunu bilmekteyiz. Bizim çalışmamıza göre tinnitus tedavisinde bu ilaçlardan hangisini daha sık tercih etmeliyiz sorusunun yanıtında en faydalı ilacın trimetazidin olduğu bunu sırasıyla betahistin ve ginkgo bilobanın takip ettiği bulundu.

#### Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

#### Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

#### KAYNAKLAR

1. Jastreboff PJ, Hazell JW. A neurophysiological approach to tinnitus: clinical implications. Br J Audiol 1993;27:7-17.
2. Møller AR. Pathophysiology of tinnitus. Ann Otol Rhinol Laryngol 1984;93:39-44.
3. Noell CA, Meyerhoff WL. Tinnitus. Diagnosis and treatment of this elusive symptom. Geriatrics

- 2003;58:28-34.
4. Salvi RJ, Ahroon WA. Tinnitus and neural activity. *J Speech Hear Res* 1983;26:629-32.
  5. Murai K, Tyler RS, Harker LA, Stouffer JL. Review of pharmacologic treatment of tinnitus. *Am J Otol* 1992;13:454-64.
  6. House JW. Tinnitus: evaluation and treatment. *Am J Otol* 1984;5:472-5.
  7. Zöger S, Svedlund J, Holgers KM. Psychiatric disorders in tinnitus patients without severe hearing impairment: 24 month follow-up of patients at an audiological clinic. *Audiology* 2001;40:133-40.
  8. Levine SB, Snow JB Jr. Pulsatile tinnitus. *Laryngoscope* 1987;97:401-6.
  9. Sahley TL, Nodar RH. A biochemical model of peripheral tinnitus. *Hear Res* 2001;152:43-54.
  10. Kaltenbach JA, Rachel JD, Mathog TA, Zhang J, Falzarano PR, Lewandowski M. Cisplatin-induced hyperactivity in the dorsal cochlear nucleus and its relation to outer hair cell loss: relevance to tinnitus. *J Neurophysiol* 2002;88:699-714.
  11. Guitton MJ, Caston J, Ruel J, Johnson RM, Pujol R, Puel JL. Salicylate induces tinnitus through activation of cochlear NMDA receptors. *J Neurosci* 2003;23:3944-52.
  12. Quaranta A, Assennato G, Sallustio V. Epidemiology of hearing problems among adults in Italy. *Scand Audiol Suppl* 1996;42:9-13.
  13. Rosenhall U, Karlsson AK. Tinnitus in old age. *Scand Audiol* 1991;20:165-71.
  14. Meikle M, Taylor-Walsh E. Characteristics of tinnitus and related observations in over 1800 tinnitus clinic patients. *J Laryngol Otol Suppl* 1984;9:17-21.
  15. Meric C, Gartner M, Collet L, Chéry-Croze S. Psychopathological profile of tinnitus sufferers: evidence concerning the relationship between tinnitus features and impact on life. *Audiol Neurootol* 1998;3:240-52.
  16. Sanchez L, Stephens D. A tinnitus problem questionnaire in a clinic population. *Ear Hear* 1997;18:210-7.
  17. Aksoy S, Firat Y, Alpar R. The Tinnitus Handicap Inventory: a study of validity and reliability. *Int Tinnitus J* 2007;13:94-8.
  18. Newman CW, Jacobson GP, Spitzer JB. Development of the Tinnitus Handicap Inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;122:143-8.
  19. Morgon A. A multicenter double blind versus placebo study of trimetazidine in tinnitus. Results obtained after 2 months of treatment. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1990;107 Suppl 1:77-81. [Abstract]
  20. Ganaça MM, Caovilla HH, Gazzola JM, Ganaça CF, Ganaça FF. Betahistine in the treatment of tinnitus in patients with vestibular disorders. *Braz J Otorhinolaryngol* 2011;77:499-503. [Abstract]
  21. von Boetticher A. Ginkgo biloba extract in the treatment of tinnitus: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011;7:441-7. doi: 10.2147/NDT.S22793.
  22. Kluyskens P, Lambert P, D'Hooge D. Trimetazidine versus betahistine in vestibular vertigo. A double blind study. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1990;107 Suppl 1:11-9. [Abstract]
  23. Oberpichler H, Sauer D, Rossberg C, Mennel HD, Krieglstein J. PAF antagonist ginkgolide B reduces postischemic neuronal damage in rat brain hippocampus. *J Cereb Blood Flow Metab* 1990;10:133-5.
  24. Bilia AR. Ginkgo biloba L. *Fitoterapia* 2002;73:276-9.
  25. Han SS, Nam EC, Won JY, Lee KU, Chun W, Choi HK, et al. Clonazepam quiets tinnitus: a randomised crossover study with Ginkgo biloba. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:821-7. doi: 10.1136/jnnp-2012-302273.
  26. Rejali D, Sivakumar A, Balaji N. 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;29:226-31.