ISSN 0035-1334

EUROPEAN REVIEW

OF ENT

Revue de

LARYNGOLOGIE OTOLOGIE

RHINOLOGIE

www.revue-laryngologie.com www.ent-review.com

Improving quality of life in subjective tinnitus patients with

3 Audistim[®]. Van Becelaere T, Zahti H, Polet T, Glorieux P, Portmann D, Rigaudier F, Herpin F, Decat M. (Bruxelles)

Article received: 03/04/20 Accepted: 05/02/20

0 T O L O G Y

MAIN ARTICLE

Améliorer la qualité de vie des patients souffrant d'acouphènes subjectifs avec Audistim®

Improving quality of life in subjective tinnitus patients with Audistim®

Van Becelaere T. ¹
Zahti H. ²
Polet T. ³
Glorieux P. ³
Portmann D. ⁴
Rigaudier F. ⁵
Herpin F. ⁵
Decat M. ¹
(Bruxelles)

Résumé

Objectifs : cette étude vise à améliorer la qualité de vie des patients atteints d'acouphènes subjectifs chroniques avec Audistim[®]. **Methodologie** : il s'agit d'une étude prospective réalisée dans une population cible belge, d'une université et d'un hôpital régional, souffrant d'acouphènes subjectifs chroniques. La qualité de vie a été mesurée par le Tinnitus Handicap Inventory (THI), la qualité du sommeil par le Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) et le stress par la Psychological Stress Mesure (MSP-9). **Résultats** : on constate une amélioration significative de la qualité de vie avec le traitement Audistim[®] en comparant le score THI initial et le score THI après 3 mois de traitement (valeur p 0,0000 ; valeur p < 0,0001). Le score PSQI initial et le score post-traitement montrent une amélioration significative (test T 8,7, valeur p < 0.01). Dans les scores PSQI, en particulier la latence du sommeil (test T 15,1, valeur p < 0,001), et le dysfonctionnement diurne (test T 10,6, valeur p < 0.01) se sont améliorés. Il y avait tion significative (test T 7,6, valeur p < 0.01). Conclusions : il y a une amélioration générale de la qualité de vie lorsque Audistim[®] est pris régulièrement pendant 3 mois.

Mots-clés: Acouphènes, qualité de vie, pharmacothérapie.

Summary

Objectives: This study aims to improve the quality of life of chronic subjective tinnitus patients with Audistim. Methodology: It is a prospective study carried out in a Belgian target population, from one university and one regional hospital, suffering from chronic subjective tinnitus. Quality of life was measured by the Tinnitus Handicap Inventory (THI), the quality of sleep by the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and stress by the Psychological Stress Mesure (MSP-9). Results: There is a significant improvement of the quality of life with Audistim. Treatment when comparing the initial THI score and the THI score after 3 months of treatment (p-value 0.0000; p-value <0.0001). The initial PSQI score and the post treatment <0.01). Within the PSQI scores, especially the latency of sleep (T-test 15.1, p-value <0.001), and the daytime dysfunction (T-test 10.6, p-value <0.001) improved. There was also a slight improvement in sleep disturbance (T-test 4.0, p-value <0.05). The initial MSP-9 score (D0) and the score after Audistim. treatment (M3) show a significant improvement (T-test 7.6, p-value <0.01). Conclusions: There is a general improvement of quality of life when Audistim. is taken on a regular basis for 3 months.

Key-words: Tinnitus, quality of life, drug therapy.

INTRODUCTION

- 1. ENT Department, University Clinic Saint-Luc, Avenue Hippocrate 10, 1200 Brussels, Belgium.
- 2. Audiology student, Institut Marie Haps, Rue d'Arlon 11, 1050 Brussels, Belgium.
- 3. ENT Department, Grand Hôpital de Charlerois, Grand'Rue 3, 6000 Charlerois, Belgium.
- 4. ENT Department, G. Portmann Institute, 114 avenue d'Ares, 33074 Bordeaux cedex, France.
- CEN Nutriment, Impasse Françoise Dolto, 21000 Dijon, France.

Correspondence address: Dr M. Decat, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Avenue Hippocrate 10, 1200 Brussels, Belgium.

Article received: 03/04/20 accepted: 05/02/20

Les acouphènes sont un problème répandu qui affecte la qualité de vie de millions de personnes dans le monde. Selon les meilleures estimations pour la Belgique, $10 \grave{a} 30 \%$ de la population souffrent d'acouphènes temporaires, voire d'acouphènes persistants [1]. Un patient sur 6 (15 %) juge ses acouphènes très gênants et pénibles dans la mesure où ils affectent sa qualité de vie.

Peu de traitements se sont avérés être efficaces contre les acouphènes subjectifs et améliorer la qualité de vie de façon significative. Aucune source sonore externe ou endogène n'intervient dans le processus des acouphènes subjectifs. Les acouphènes sont, en revanche, provoqués par une activité bioélectrique, biomécanique ou biochimique anormale dans l'oreille interne et/ou le système nerveux central.

Il est difficile d'établir le rôle précis des nombreuses structures extra-auditives qui contribuent à la physiopathologie des acouphènes. Certaines d'entre elles participent à l'apparition ou à la chronicisation des acouphènes et d'autres interviennent dans les réactions psychologiques qu'ils suscitent [2].

Audistim® est un complément alimentaire à base d'ingrédients dont la composition spécifique est fondée sur la théorie causale multifactorielle impliquant les systèmes auditif, attentionnel, mémoriel et émotionnel [3]. Ces

Amélioration de la qualité de vie des patients atteints d'acouphènes subjectifs avec Audistim® · Van Becelaere T, Zahti H, Polet T, Glorieux P, et al

différents systèmes sont ciblés par les ingrédients et leur dosage spécifique. La théorie des antioxydants est également à l'origine du développement d'Audistim[®]. Cette théorie part du principe que les dérivés réactifs de l'oxygène jouent un rôle microcirculatoire important dans la pathologie de l'oreille interne et des voies de conduction centrale et périphérique[4]. Ces composants permettent de traiter la multitude de facteurs causaux et, ainsi, d'améliorer la qualité de vie.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Étude d'observation d'Audistim® menée dans un hôpital universitaire belge et un hôpital régional. Audistim® a été mis au point par le laboratoire Audistimpharma basé à Pessac, en France. Des patients atteints d'acouphènes continus ont été inclus dans cette étude sur décision de leur otologue. La sélection des patients s'est faite de façon aléatoire. Les 110 premiers patients venus en consultation externe d'otologie qui se plaignaient principalement d'acouphènes ont été inclus dans l'étude, même s'ils avaient déjà vu le spécialiste et reçu des traitements au préalable. Les patients devaient être âgés de 18 à 75 ans et souffrir d'acouphènes depuis au moins 3 mois. Les acouphènes devaient être de nature subjective. Le traitement a été proposé aux patients qui étaient libres de participer, après signature d'un formulaire de consentement. Les critères d'exclusion se limitaient (I) aux patients atteints de maladies graves ou en cours, (II) aux patients sous psychotropes ou ayant été traités par psychotropes au cours des 2 mois précédents, (III) aux patients participant à une autre étude d'observation ou (IV) aux patients connus pour présenter une sensibilité à l'un des composants du produit à l'étude.

Les patients ont reçu 3 mois de traitement, puis ont fait l'objet d'un suivi. La surveillance a été assurée au moyen du questionnaire THI (Tinnitus Handicap Inventory, Inventaire du handicap acouphénique)[5]. Le niveau de stress psychologique a été mesuré au moyen du questionnaire MSP-9 (Mesure du stress psychologique)[6] et la qualité du sommeil au moyen du questionnaire PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index, Indice de qualité du sommeil de Pittsburgh)[7]. La tolérance au traitement a également été testée.

Constitué de différents compléments alimentaires, Audistim[®] doit être pris par voie orale le matin (gélule jour : rouge) et le soir (gélule nuit : bleue) 30 à 60 minutes avant le coucher.

La gélule jour contient les ingrédients suivants : oxyde de magnésium marin, maltodextrine, extrait de feuilles et de fleurs d'aubépine (Crataegus monogyna et Crataegus laevigata), L-théanine, extrait de feuilles de Ginkgo biloba, quercétine, nicotinamide (vitamine B3), anti-agglomérants : sels de magnésium des acides gras, cyanocobalamine (vitamine B12), chlorhydrate de pyridoxine (vitamine B6), chlorhydrate de thiamine (vitamine B1). Gélule : gélatine, colorants : E171, E172, E122.

La gélule nuit contient les ingrédients suivants : maltodextrine, Tryptocétine® (complexe L-tryptophane, quercétine), oxyde de magnésium marin, extrait de feuilles de mélisse (Melissa officinalis), extrait des parties aériennes du pavot de Californie (Eschscholzia californica), citrate de zinc, extrait de feuilles de Ginkgo biloba, anti-agglomérants : sels de magnésium des acides gras, silice, mélatonine.

RÉSULTATS

Cent sept patients ont été inclus dans l'étude. Une personne n'a pas pris le traitement et a été exclue. Cinq autres n'ont pas rempli le questionnaire THI à la fin du traitement. Soixante patients étaient des hommes (59,4 %) et l'âge moyen était de 53,3 ans (fourchette de 23 à 75 ans).

L'ancienneté moyenne des acouphènes était de 7,5 mois (fourchette de 4 à 420 mois) (Tableau I).

Tableau I : Ancienneté des acouphènes	N	%
6 mois ou moins	2	2,0
De 6 mois à 2 ans	25	24,8
De 2 à 10 ans	55	54,5
Plus de 10 ans	19	18,8
Total	101	100,0

Soixante-treize patients (73,3%) avaient reçu un traitement contre les acouphènes par le passé: médicaments (78,5%), relaxation (1,8%), séances d'acupuncture (1,2%), thérapeutique manuelle (1,8%), procédures électromagnétiques (11,9%), générateurs de bruit blanc (1,8%), oxygène hyperbare (1,8%) et autres (traitement dentaire, tubes de ventilation) (1,2%).

Parmi les produits pharmaceutiques utilisés par la population de patients figuraient la bétahistine (3,0 %), les antidépresseurs (3,7 %), les anxiolytiques (1,5 %), les corticoïdes oraux (5,3 %), les antiépileptiques (1,5 %), le piracétam (11,3 %), le Ginkgo biloba (37,6 %), le magnésium (31,6 %), les antiinflammatoires non stéroïdiens (0,8 %) et le zinc (3,7 %). L'inefficacité était le principal motif d'arrêt des traitements antérieurs (94,5 %).

Le score THI initial moyen était de 49,8 sur 100 (fourchette de 8 à 98). Le score THI final moyen était de 39,9 sur 100 (fourchette de 0 à 100). La répartition des scores THI avant et après le traitement Audistim[®] est indiquée dans la première figure (Fig. 1).

Une amélioration significative de la qualité de vie des patients sous Audistim® a été observée lors de la comparaison du score THI initial (J0) et du score THI après 3 mois de traitement (M3) (valeur p 0,0000; valeur p < 0,0001). Plus de 50 % des patients ont pu constater une amélioration de leur score THI après 3 mois de traitement (Tableau II). Le score PSQI initial (J0) et le score post-traitement (M3)

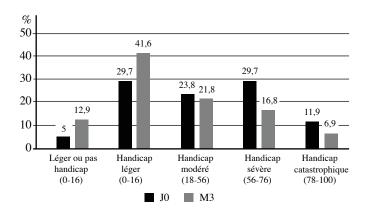


Fig. 1: Évolution du score THI général entre J0 et M3

Tableau II: Amélioration du score THI				
	N	%		
Diminution du score THI d'au moins 20 points (<= -20)	23	22.8		
Diminution du score THI d'au moins 10 points (] -20 ; -10])	21	20.8		
Diminution du score THI d'au moins 5 points (] -10 ; -5])	13	12.9		
Stabilité du score THI (] -5 ; 5 [)	31	30.7		
Augmentation du score THI (>= 5 points)	13	12.9		
Total	101	100.0		

témoignent également d'une amélioration significative (test T 8,7, valeur p 0 < 0,01). Parmi les scores PSQI, les améliorations les plus notables concernaient la latence du sommeil (test T 15,1, valeur p < 0,001) et la dysfonction diurne (test T 10,6, valeur p < 0,01). Une légère amélioration des troubles du sommeil a également été observée (test T 4,0, valeur p < 0,05) (Fig. 2).

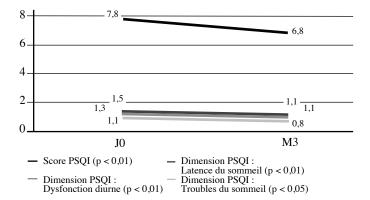
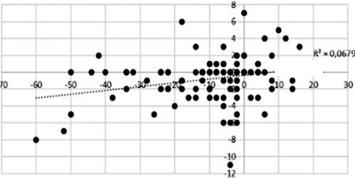


Fig. 2: Évolution du score PSQI entre J0 et M3

Aucune amélioration significative n'a été observée pour les autres composantes individuelles du score PSQI. Une corrélation significative a été établie entre l'évolution du score THI et l'évolution du score PSQI de J0 à M3 (r 0,06, valeur p < 0,01) (Fig. 3).



X= Variation du score THI entre J0 et M3 Y = Variation du score PSQI entre J0 et M3

Fig. 3: Variation du score THI entre J0 et M3 en fonction de la variation du score PSQI entre J0 et M3 (valeur p < 0,01)

Le score MSP-9 initial (J0) et le score post-traitement Audistim $^{\$}$ (M3) témoignent également d'une amélioration significative (test T 7,6, valeur p < 0,01) (Fig.4). Les effets indésirables signalés pour Audistim $^{\$}$ étaient les suivants : douleurs dans les articulations temporomandibulaires (1 %), augmentation des acouphènes (1 %), vertige positionnel paroxystique bénin (1 %) et érythème facial (1 %).

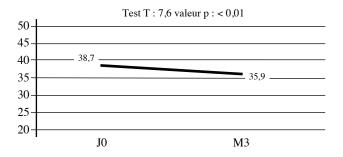


Fig. 4: Évolution du score MSP-9 entre J0 et M3 (valeur p < 0,01)

Cette étude prospective vise à améliorer la qualité de vie de patients atteints d'acouphènes chroniques dans une population cible belge avec Audistim[®]. Amélioration de la qualité de vie des patients atteints d'acouphènes subjectifs avec Audistim[®]

DISCUSSION

Divers traitements ont été mis à l'essai et se sont avérés inefficaces pour le traitement des acouphènes chroniques. Différents médicaments (antihistaminiques, barbituriques, anesthésiques, inhibiteurs calciques, vasodilatateurs, myorelaxants, anticonvulsifs) ainsi que diverses méthodes de psychothérapie et divers masqueurs d'acouphènes ont été utilisés pour réduire la sévérité des acouphènes. Toutefois, ils ont peu d'effets et ne donnent pas de meilleurs résultats qu'un placebo [4].

Tableau III: Composants d'Audistim® et leurs propriétés respectives

Composant	Dosage	Effet
Ginkgo biloba	31,5 mg (63 mg au total)	Améliore l'ischémie ; a des propriétés antiplaquettaires et des effets modulateurs vasculaires ; a également un effet antioxydant et protecteur sur les cellules nerveuses du cerveau [9]
Magnésium	75 mg (matin) 37,5 mg (soir)	Lors d'une étude comparative entre des patients souffrant d'acouphènes subjectifs et des patients témoins, le taux de magnésium sérique était bien inférieur chez les patients souffrant d'acouphènes. D'où un éventuel lien de cause à effet entre un déficit en magnésium et les acouphènes [10]
Aubépine	37,5 mg	Antioxydant naturel, a des propriétés antiinflammatoires et vasodilatatrices [11], [12]
L-théanine	50 mg	A des propriétés relaxantes, peut améliorer la concentration et les capacités d'apprentissage [13]
Quercétine	25 mg (50 mg au total)	Flavonoïde, augmente les taux d'enzymes antioxydantes, atténue les troubles cognitifs induits par le stress imprévisible chronique, a partiellement résorbé les troubles de l'apprentissage et de la mémoire induits par l'ischémie chez les rats [14]
Nicotinamide	16 mg	La réduction de l'apport en vitamines B2 et B3, en eau et en protéines peut être associée aux acouphènes et aux troubles occasionnés [15]
Cyanocobalamine	2,5 μg	Il existe un lien entre le déficit en cobalamine et les acouphènes, ce qui impliquerait que la vitamine B12 joue un rôle thérapeutique chez les patients atteints d'acouphènes et présentant une carence en cobalamine [16]
Chlorhydrate de pyridoxine	1,4 mg	Un excès de pyridoxine peut provoquer une neuropathie auditive [17]
Chlorhydrate de thiamine	1,1 mg	Une carence néonatale en thiamine peut provoquer une neuropathie auditive chez l'Homme [18]
L-tryptophane	40 mg (dans la Tryptocétine)	Une carence peut entraîner des troubles cognitifs [19]
Melissa Officinalis	60 mg	Forte activité antioxydante [20], traitement de l'insomnie [21]
Eschscholzia californica	40 mg	Léger effet sédatif chez les souris [22]
Citrate de zinc	10 mg	Corrélation significative entre le taux de zinc et la sévérité ou l'intensité des acouphènes ; une carence en zinc était également associée à une détérioration des seuils d'audition [23]
Mélatonine	0,3 mg	Traitement de l'insomnie ²³ , protège des lésions cochléaires induites par un traumatisme sonore et des agents ototoxiques ; des études cliniques démontrent la capacité de la mélatonine à minimiser la sévérité des acouphènes [24]

Audistim[®] a pour objectif de traiter une grande variété de causes et de facteurs contributifs des acouphènes. Ses composants ont différents effets au vu de l'origine multifactorielle des acouphènes (Tableau III).

Dans notre étude, 37,5 % des patients ont reçu du Ginkgo biloba, pour la plupart en association avec du magnésium administré par voie orale. Selon de précédentes études, le Ginkgo biloba peut être considéré comme une solution prometteuse pour lutter contre les acouphènes [25]. Étant donné que les acouphènes résultent de dysfonctionnements multifactoriels, l'association des autres composants pourrait être déterminante dans l'élaboration d'un traitement naturel de qualité.

Plusieurs composants d'Audistim[®] ont des propriétés antioxydantes et des effets modulateurs vasculaires, améliorant ainsi la microcirculation de l'endothélium de l'oreille interne [4].

Le chlorhydrate de pyridoxine, le chlorhydrate de thiamine et le L-trypthophane visent à renforcer les réseaux neuronaux non auditifs impliqués dans les acouphènes [2]. L'insomnie et le stress sont tous deux des facteurs causaux et contributifs des acouphènes [26]. En mettant en oeuvre des composants relaxants et induisant le sommeil, Audistim® entend en tenir compte. Les améliorations des scores MSP-9 et PSQI sont le reflet de cette efficacité. En outre, la corrélation significative entre l'amélioration de la qualité de vie évaluée par le THI et l'amélioration du sommeil évaluée par le PSQI démontre l'importance de traiter les problèmes de sommeil.

Parmi les effets indésirables signalés par les patients, l'érythème facial pourrait résulter d'une sensibilité à l'un des composants. L'augmentation des acouphènes pourrait avoir une origine multifactorielle, mais nous ne pouvons pas écarter la responsabilité de l'un des composants d'Audistim[®]. Les autres effets indésirables ne sembleraient pas être liés à Audistim[®].

Une étude similaire sur Audistim[®] menée en France a également démontré une amélioration de la qualité de vie, du niveau de stress et du sommeil du groupe de patients examinés [27].

REV LARYNGOL OTOL RHINOL. 2019;140,1:3-7.

CONCLUSION

Audistim® permet une amélioration générale de la qualité de vie du patient lorsque le traitement est pris régulièrement pendant 3 mois. Plusieurs théories peuvent être appliquées à cet effet. Il convient de noter en particulier l'amélioration du sommeil conduisant à une amélioration de la qualité de vie. Les différents questionnaires amènent tous à cette conclusion. Il s'agit de la deuxième étude révélant ces résultats. Dans un second temps, il conviendra de procéder à une étude en double aveugle.

REMERCIEMENTS: Nous souhaitons remercier le laboratoire Audistimpharma de Pessac qui a fourni Audistim® aux patients de cette étude. La situation ne présentait pas de conflit d'intérêt.

RÉFÉRENCES

- Health Council. Prevention, diagnosis and therapy of tinnitus. Health effects of recreational sound in children and young adults. Brussels: SHC; 2017. Report 9332.
- HAIDER HF, BOJIC T, RIBEIRO SF, PACO J, HALL DA, SZCZEPEK AJ. Pathophysiology of subjective tinnitus: Triggers and maintenance. FRONT NEUROSCI. 2018:12.
- KALTENBACH JA. Tinnitus: models and mechanisms. HEAR RES. 2011 Jun;276(1-2):52-60.
- 4. NERI S, MAUCERI B, CILIO D, BORDONARO F, MESSINA A. Tinnitus and oxidative stress in a selected series of elderly patients. ARCH GERON TOL GERIATR SUPPL. 2002;8:219-223.
- NEWMAN CW, JACOBSON GP, SPITZER JB. Development of the tin nitus handicap inventory. ARCH. OTOLARYNGOL. HEAD NECK SURG. 1996;122:143-148.
- LEMYRE L, TESSIER R. Mesure de Stress Psychologiqye (MSP): Se sentir Stresse-e. CAN J BEHAV SCI. 1988;20(3):302-321.
- BUYSSE DJ, REYNOLDS CF, 3RD, MONK TH, BERMAN SR, KUPFER
 DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric
 practice and research. PSYCHIATRY RES. 1989;28:193-213.
- 8. SAVAGE J, WADDEL A. Tinnitus. BMJ Clin Evid. 2012;0506.
- 9. MAHMOUDIAN-SANI MR, HASHEMZADEH-CHALESHTORI M, ASADI-SAMANI M, YANG Q. Ginkgo biloba in the treatment of tinnitus: An updated literature review. INT TINNITUS J 2017;21 (1):58-62.
- ULUYOL S, KILICASLAN S, YAGIZ O. Relationship between serum magnesium level and subjective tinnitus. KULAK BURUN BOGAZ IHTIS DERG. 2016;26(4):225-227.
- ARSLAN R, BEKTAS N, BOR Z, SENER E. Evaluation of the antithrom botic effects of cratagus monogyna and cratagus davisii in the carragee nan-induced tail thrombosis model. PHARM BIOL. 2015;53(2):275-9.
- MARTINO E, COLLINA S, ROSSI D, BAZZONI D, GAGGERI R, BRACCI F, AZZOLINA O. Influence of the extraction mode on the yield of hy peroside, vitexin and vitexin-2 -O- rhamnoside from Crataegus monogyna Jacq (Hawthorn). PHYTOCHEM ANAL. 2008;19(6): 534-540.

- 13. VUONG QV, BOWYER MC, ROACH PD. L-Theanine: Properties, synthesis and isolation. J SCI FOOD AGRIC. 2011;91: 1931-1939.
- BABAEI F, MIRZABABAEI M, NASSIRI-ASL M. Quercetin in foor: Possible mechanisms of its effect on memory. J FOOD SCI. 2018;83(9):2280-2289.
- LEE DY, KIM YH. Relationship between diet and tinnitus: Korea National Health and Nutrition examination survey. CLIN EXP OTORHINOLA RYNGOL. 2018;11(3):158-165.
- 16. SINGH C, KAWATRA R, GUPTA J, AWASHTI V, DUNGANA H. Therapeutic role of vitamin B12 in patients of chronic tinnitus: A pilot study. NOISE HEALTH. 2016;18(81):93-97.
- 17. PARK C, LIM H, MOON SK, PARK R. Pyridoxine preferentially induces auditory neuropathy through mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis. ANN OTOL RHINOL LARYNGOL. 2019;128(6 suppl):117S-124S.
- 18. MAISON SF, YIN Y, LIBERMAN LD, LIBERMAN MC. Perinatam thiamine deficiency causes cochlear innervation abnorma lities in mice. HEARING RESEARCH. 2016;335:94-104.
- 19. RAMOS-CHAVEZ LA, ROLDAN-ROLDAN G, GARCIA-JUAREZ B, GONZALEZ-ESQUIVEL D, PEREZ DE LA CRUZ G, PINEDA B, RA MIREZ- ORTEGA D, GARCIA MUNOZ I, JIMENEZ HERRERA B, RIOS C, GOMEZ- MANZO S, MARCIAL-QUINO J, SANCHEZ CHAPUL L. CARRILLO MORA P, PEREZ DE LA CRUZ V. Low Serum Tryptophan Levels as an Indicator of Global Cognitive Performance in Nondemented Women over 50 Years of Age. OXID MED CELL LONGEV. 2018.
- MIRAJ S, RAFIEIAN-KOPAEI, KIANI S. Melissa officinalis L: A review study with an antioxidant prospective. J EVID BASED COMPLEMENTARY ALTERN MED. 2017 Jul;22(3):385-394.
- LEMOINE P, BABLON JC, DA SILVA C. A combination of melatonin, vitamin B6 and medicinal plants in the treatment of mild-to-moderate insomnia: A prospective pilot study. COMPLEMENT THER MED. 2019;45:104-108.
- FEDURCO M, GREGOROVA J, SEBRLOVA K, KANTOROVA J, PES O, BAUR R, SIGEL E. TABORSKA E. Modulatory effects of Eschscholzia californica alkaloids on recombinant GABAa reseptors. BIOCHEM RES INT. 2015;2015:617-620.
- 23. BERKITEN G, KUMRAL TL, YILDIRIM G, SALTURK Z, UYAR Y, ATAR Y. Effects of serum zinc level on tinnitus. AM J OTOLARYNGOL. 2015;36(2):230-4.
- 24. HOSSEINZADEH A, KAMRAVA SK, MOORE BCJ, REITER RJ, GHAZNAVI H, KAMALI M, MEHRZADI S. Molecular aspects of melatonin treatment in tinnitus; A review. CURR DRUG TARGETS. 2019;20(11):1112-1128.
- 25. VON BOETTICHER A. Ginkgo biloba extract in the treatment of tinnitus: A systematic review. NEUROPSYCHIATR DIS TREAT. 2011;7: 441-7.
- 26. LI J, KAEWBOONCHOO O, JIANG Y, NAKNOI S, LOERBROKS A. A stressful work environment is associated with tinnitus: Initial evidence from Asia. GEN HOSP PSYCHIATRY 2017; 47:A1-A3.
- FRACHET B, PORTMANN D, ALLAERT FA. Observational study to as sess the effect of Audistim on the quality of life of patients presenting with chronic tinnitus. REV LARYNGOL OTOL RHINOL. 2017;138,3:79-85.