

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**Çocukluk Çağı Baş Boyun Bölgesi Kansерlerinde
Ototoksisiteye Yol Açan Risk Faktörlerinin
Değerlendirilmesi**

Yüksel Olgun

**Odyoloji
Yüksek Lisans Tezi**

İZMİR-2019

TEZ KODU: DEU.HSI.MSc-2014970169

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**Çocukluk Çağı Baş Boyun Bölgesi Kansерlerinde
Ototoksisiteye Yol Açan Risk Faktörlerinin
Değerlendirilmesi**

**Odyoloji
Yüksek Lisans Tezi**

Yüksel Olgun

Danışman: Prof Dr Günay Kırkım

TEZ KODU: DEU.HSI.MSc-2014970169

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı,
Odyoloji yüksek lisans programı öğrencisi Yüksel Olgun “Çocukluk çağı baş boyun bölgesi
kanserlerinde ototoksisiteye yol açan risk faktörlerinin değerlendirilmesi” konulu yüksek
lisans tezini 8.01.2020 tarihinde başarılı olarak tamamlamıştır.


Prof Dr Gönay KIRKIM
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
BAŞKAN

Prof Dr Enis Alpin GÜNERİ
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
ÜYE



Prof Dr Serap AKSOYLAR
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
ÜYE



Prof Dr Ahmet Ömer İKİZ
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
YEDEK ÜYE

Prof Dr Mehmet KANTAR
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
YEDEK ÜYE

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
İçindekiler	i
Tablo dizini	iii
Şekiller dizini	iv
Kısaltmalar.....	v
Teşekkür	vi
Türkçe özet	1
İngilizce özet	3
1.Giriş ve amaç	5
2.Genel bilgiler	6
2.1 Koklea anatomisi	6
2.2. İşitme fizyolojisi	8
2.3. Ototoksisite	9
2.3.1. Sisplatin	9
2.3.2 Karboplatin	14
2.4. Çocukluk çağı kanserleri	14
3. Gereç ve Yöntem	16
3.1. Araştırma Tipi	16
3.2. Araştırma yeri ve zamanı	16
3.3. Araştırmanın evreni	16
3.4 Çalışma materyali	16
3.4.1. Odyolojik değerlendirme	16
3.4.2 Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE) testi	18
3.4.3 İşitsel uyarılmış beyinsapı potansiyelleri (İUBP) testi	18
3.4.4 Risk faktörlerinin değerlendirilmesi	19
3.5. Araştırmanın değişkenleri	20
3.6. Veri toplama araçları	20
3.7. Araştırma planı ve takvimi	20
3.8. Verilerin değerlendirilmesi	20
3.9 Araştırmanın sınırlılıkları	21
3.10. Etik kurul onayı	21
4. Bulgular	22
5. Tartışma	33

6. Sonuç ve öneriler	38
7. Kaynaklar	40
8. Ekler	45
8.1. Etik kurul belgesi	45
8.2. Akademik özgeçmiş.....	47



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Sisplatin ototoksisitesi gelişiminde rolü olan risk faktörleri

Tablo 2. Brock ototoksisite sınıflaması

Tablo 3. Muenster ototoksisite sınıflaması

Tablo 4. Chang ototoksisite sınıflaması

Tablo 5. Ototoksisite saptanan hastaların cinsiyetlerinin her 3 ototoksisite sınıflamasına göre dağılımı

Tablo 6. Yaş – Ototoksisite ilişkisi

Tablo 7. Kemoterapotik ajanlar ile ototoksisite ilişkisi

Tablo 8. Aminoglikozid kullanımı ile ototoksisite ilişkisi

Tablo 9. Baş boyun bölgesine alınan radyoterapi-ototoksisite ilişkisi

Tablo 10. Kümülatif sisplatin dozu- ototoksisite ilişkisi

Tablo 11. Tedavi protokolü–ototoksisite ilişkisi

Tablo 12. Brock ototoksisite sınıflaması için oluşturulan logistik regresyon modeli

Tablo 13. Muenster ototoksisite sınıflaması için oluşturulan logistik regresyon modeli

Tablo 14. Chang ototoksisite sınıflaması için oluşturulan logistik regresyon modeli

Tablo 15. Brock ototoksisite sınıflaması için oluşturulan logistik regresyon modeli (Orta- ileri düzeyde ototoksisite gelişimi için)

Tablo 16. Muenster ototoksisite sınıflaması için oluşturulan logistik regresyon modeli (Orta- ileri düzeyde ototoksisite gelişimi için)

Tablo 17. Chang ototoksisite sınıflaması için oluşturulan logistik regresyon modeli (Orta- ileri düzeyde ototoksisite gelişimi için)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Koklea transvers kesiti

Şekil 2. Corti organı

Şekil 3. Santral işitme yolları.

Şekil 4. Sisplatin ototoksisitesinin apoptotik mekanizması.

Şekil 5. Hastaların tanılara göre dağılımı

Şekil 6. Brock sınıflamasına göre ototoksisite düzeyleri

Şekil 7. Muenster sınıflamasına göre ototoksisite düzeyleri

Şekil 8. Chang sınıflamasına göre ototoksisite düzeyleri

Şekil 9. Orta-ileri düzeyde ototoksisite saptanan hastaların farklı ototoksisite sınıflamalarına göre dağılımı

KISALTMALAR

CDDP: Sisplatin

TOAE: Transient otoakustik emisyon

DPOAE: Distorsion product otoakustik emisyon

İUBP: İşitsel uyarılmış beyin sapı potansiyelleri

CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria

GST: Glutasyon –S- Transferaz

ERCC: Excision Repair Cross- Complementing Group

TPMT: Tiyopürin S-Metiltransferaz

COMT: Katekol-O-Metiltransferaz

SAM: S-adenozil methionin

ALL: Akut lenfoblastik lösemi

AML: Akut myeloid lösemi

SSS: Santral sinir sistemi

PNET: Primitif nöroektodermal tümörleri

ILECCGHG: Uluslararası çocukluk çağı geç yan etki grubu

İZMİR 2019

Odyoloji yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve becerisini bana aktarmak için uğraşan, tezimin hazırlanması süresince de emeklerini benden esirgemeyen hocam Prof.Dr.Sayın Günay Kırkım'a çok teşekkür ederim.

Gerek yüksek lisans sürecince gerekse tüm meslek yaşamım süresince benden destek ve emeklerini hiçbir zaman esirgemeyen hocam Prof. Dr. Sayın Enis Alpin Güneri'ye çok teşekkür ederim. Yüksek lisans çalışmalarımı sürdürebilmek için bana olanak tanıyan ve desteklerini her zaman arkamda hissettiğim her zaman ailem gibi gördüğüm Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı değerli hocalarıma ayrıca çok teşekkür ederim.

Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı öğretim üyelerine, ablam Prof Dr Dilek İnce'ye, sevgili arkadaşım Uzman Dr.Deniz Çakır Kızmazoğlu'na, hastaların odyolojik değerlendirmelerini özveri ile yapan ve beni hiçbir zaman kırmayan tüm Odyoloji Bölümü çalışanlarına çok teşekkür ederim. Tezimin istatistiksel analizleri konusunda bana yardım eden sevgili hocam Hülya Ellidokuz'a çok teşekkür ederim. Çocuk onkoloji hastalarına minnettarım. Onlar olmasaydı bu tez olmazdı.

Beni hep desteklediler; bugünlere gelmemi sağlayan tüm aileme çok teşekkür ederim. Yolumu aydınlatan ilk hocam, mentorum ve idolüm sevgili babam Dr.Levent Olgun'a, her zaman arkamda olduğunu bildiğim her sıkıştığımda bana el veren sığındığım liman olan bir tanecik canım annem Dr. Nur Olgun'a sonsuz teşekkürler ederim.

Zamanlarından çaldığım canım eşim Aybükem ve aslan oğlum Levent'im varlığınız bana tüm bu çalışmalar için her zaman güç verdi ve motivasyon kaynağım oldunuz yorgun günlerin ardından sizin gülümsemenizle tekrar ayağa kalkabildim. Sizleri çok seviyor ve çok teşekkür ediyorum.

Dr Yüksel Olgun

ÖZET

ÇOCUKLUK ÇAĞI BAŞ BOYUN BÖLGESİ KANSERLERİNDE OTOTOKSİSİTEYE YOL AÇAN RİSK FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ YÜKSEL OLGUN

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

yuksel.olgun@deu.edu.tr

Amaç: Çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık% 12'si baş ve boyun bölgesinde yer almaktadır. Genel sağkalım oranı, tümörlerin yaş, evre, lokalizasyon, histoloji ve moleküler genetik özelliklerine bağlı olarak ortalama% 80 olarak bildirilmektedir. Bu hastalarda uzun yaşam beklentisi göz önüne alındığında, tedaviyle ilişkili yan etkilerin erken teşhisi daha da önem kazanmaktadır. Ototoksiste, platin bazlı kemoterapi ilaçlarının ciddi bir yan etkisidir. Bu çalışmanın amacı, baş boyun bölgesinde lokalize olan maligniteler nedeniyle platin bazlı kemoterapi alan çocuklarda ototoksiste gelişimini yolaçan risk faktörlerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Onkoloji bölümünde platin bazlı kemoterapi alan seksen dört çocuk hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm çocuklarda odyolojik değerlendirme her kemoterapi seansından önce ve sonra saf ses odyometrisi, distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar ve işitsel uyarılmış beyin sapı potansiyelleri testi ile yapıldı. Ototoksiste, Brock, Muenster ve Chang sınıflandırması kullanılarak değerlendirildi. Kranial ışınlama, kümülatif sisplatin dozları, yaş, cinsiyet, aminoglikosidlerle kullanımı, tedavi süresi ve kemoterapötik ajanların tipi gibi risk faktörleri analiz edildi. Ki-kare testi kullanılarak, tüm risk faktörleri üç ototoksiste sınıflandırması ile eşleştirildi. Tek değişkenli analizlerle ototoksiste açısından anlamlı bulunan risk faktörleri lojistik regresyon modellemesi kullanılarak yeniden değerlendirildi. Daha sonra orta ve ileri düzeyde ototoksiste gelişen hastalar (derece 3 ve derece 4) belirlendi ve aynı analizler tekrarlandı.

Bulgular: 84 hastanın, Brock'a göre 25, Muenster'e göre 29 ve Chang sınıflamasına göre 27'sinde ototoksiste gözlemlendi. Tek değişkenli analizlerde 5-12 yaş arası, kranial ışınlama ve hem sisplatin hem de karboplatin ile tedavi edilmiş olma her üç sınıflamaya göre ototoksiste ile ilişkili olduğu bulundu ($p < 0,05$). Bu 3 risk faktörü ile yapılan lojistik regresyon modelleme analizleri, 5-12 yaş aralığında olma ve hem sisplatin hem de karboplatin ile tedavi edilmenin ototoksiste gelişme riskini anlamlı derecede arttırdığını gösterdi ($p < 0,05$). Orta ile şiddetli ototoksiste gelişimi için yapılan tek değişkenli analizler, kranial ışınlamanın ve 5-12

yaşları arasında olmanın Muenster ve Chang sınıflamasına göre önemli risk faktörleri olduğunu gösterdi. Tedavinin tek bir doz olarak alınması ise, Brock sınıflamasına göre yapılan tek değişkenli analizlerde bir risk faktörü olarak ortaya çıktı.

Sonuç: Bulgularımız 5 - 12 yaşları arasında olma, kraniyal ışınlama ve hem sisplatin hem de karboplatin ile tedavi edilmiş olmanın baş boyun kanserli pediatrik hastalarda ototoksisite gelişimi için önemli risk faktörleri olduğunu göstermektedir. Farklı sınıflandırma sistemlerinde yapılan analizlere göre bazı farklılıklar görülse de yaş, kraniyal ışınlama ve tedavi zamanlaması orta ile şiddetli düzeyde ototoksisite gelişimi için önemli risk faktörleri olarak görünmektedir.

Anahtar sözcükler: Ototoksisite, Başboyun, Kemoterapi



ABSTRACT

EVALUATION OF RISK FACTORS CAUSING OTOTOXICITY IN CHILDHOOD HEAD AND NECK CANCERS

YÜKSEL OLGUN

Dokuz Eylül University Institute of Health Sciences

yuksel.olgun@deu.edu.tr

Objective: Approximately 12% of childhood cancers are located in the head and neck region. Overall survival rate is reported 80% on average depending on age, stage, location, histology and molecular genetic characteristics of tumors. Considering the long life expectancy in these patients, early diagnosis of treatment-related side effects becomes even more important. Ototoxicity is a severe side effects of platinum based chemotherapy drugs. The aim of this study is to evaluate risk factors contributing to development of ototoxicity in children who received platinum based chemotherapy due to malignancies located in the head and neck region

Material and Method: Eighty four children who received platinum based chemotherapy in the pediatric oncology department of Dokuz Eylül University School of Medicine were included in this study. Audiological evaluation of all children were done before and after each chemotherapy session by pure tone audiometry, distortion product otoacoustic emissions and auditory brainstem response test. Ototoxicity was evaluated using Brock, Muenster and Chang classifications. Risk factors such as cranial irradiation, cumulative doses of cisplatin, age, gender, co-treatment with aminoglycosides, duration of treatment and type of chemotherapeutic agents were analysed. By using Chi-square test, all of the risk factors were matched with the three ototoxicity classifications. Risk factors which were found to be significant for ototoxicity by univariate analyses were reevaluated using logistic regression modelling. Then the patients who had moderate and severe ototoxicity (grade 3 and grade 4) were determined and same analyses were repeated.

Results: Of 84 patients, ototoxicity was observed in 25 patients according to Brock, in 29 patients according to Muenster and in 27 patients according to Chang classifications. In univariate analyses to be aged between 5 and 12, cranial irradiation and to be treated with both cisplatin and carboplatin were found to be related with ototoxicity according to both 3 classifications($p < 0,05$). Logistic regression modelling analyses with these 3 risk factors

showed that, to be aged between 5 and 12 and to be treated with both cisplatin and carboplatin significantly increased the risk of ototoxicity development ($p < 0.05$). Univariate analyses for the development of moderate to severe ototoxicity showed that cranial irradiation and to be aged between 5 and 12 are significant risk factors according to Muenster and Chang classifications. The fact that the treatment was taken as a single dose also appeared to be a risk factor for univariate analyses conducted according to Brock classification

Conclusion: Our findings suggest that to be aged between 5 and 12, cranial irradiation and to be treated with both cisplatin and carboplatin were important risk factors for the development of ototoxicity in pediatric patients with head and neck malignancies. Although there are some differences according to analyses conducted on different classification systems age, cranial irradiation and treatment timing seems to be important risk factors for the development of moderate to severe ototoxicity.

Keywords: Ototoxicity, Head and neck, Chemotherapy

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Çocukluk çağı kanserleri nadir tümörler grubunda olup her yıl 16.400 çocuk ve genç çocukluk çağı kanseri tanısını almaktadır (1). Çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %12'si baş boyun bölgesinde yer almaktadır. Tıpta ve teknolojiadaki ilerlemelerin ve multimodal tedavi yöntemlerinin birlikte kullanılması sayesinde yaşam oranları; yaş, evre, yerleşim bölgesi, histoloji ve moleküler genetik özelliklere bağlı olarak değişmekle birlikte %80'lere ulaşmış durumdadır (1).

Dolayısıyla bu yaş grubunda beklenen yaşam süresinin uzunluğu göz önüne alındığında verilen tedavilere bağlı ortaya çıkan kalıcı yan etkilerin önlenmesi ve sağaltımı önem kazanmaktadır.

Baş boyun bölgesinde görülen çocukluk çağı tümörlerinde çoğunlukla multimodal tedavi yöntemleri kullanılmakta; birçoğunda platin bazlı kemoterapi protokolleri tedavinin temelini oluşturmaktadır (1, 2).

Platin bazlı ajanlara bağlı görülen doz sınırlayıcı temel yan etkiler ototoksisite, nefrotoksisite ve nörotoksisite olarak sıralanabilmektedir (2-4). Yeterli hidrasyon ile nefrotoksisitenin önüne geçmek mümkün olsa da, özellikle ototoksisite ve nörotoksisite üzerine etkinliği klinik olarak kanıtlanmış bir ajan bugüne dek tanımlanamamıştır. Bu daha oluşmadan bu toksik etkilerin önüne geçmek dolayısıyla risk faktörlerini belirlemek önem arz etmektedir.

Platin bazlı ajanlara bağlı ototoksisite sisplatine bağlı olarak çok daha belirgin olmak üzere yüksek frekansları etkileyen bilateral sensörinöral bir işitme kaybı olarak kendini göstermektedir. Günümüzde yaş, cinsiyet, tedavide kullanılan platin bazlı ajanın türü, dozu ve veriliş süresi, baş boyun bölgesine alınan radyoterapi, ek ototoksik ilaç kullanımı gibi faktörlerin olası risk faktörleri olduğu düşünülmektedir (2-4).

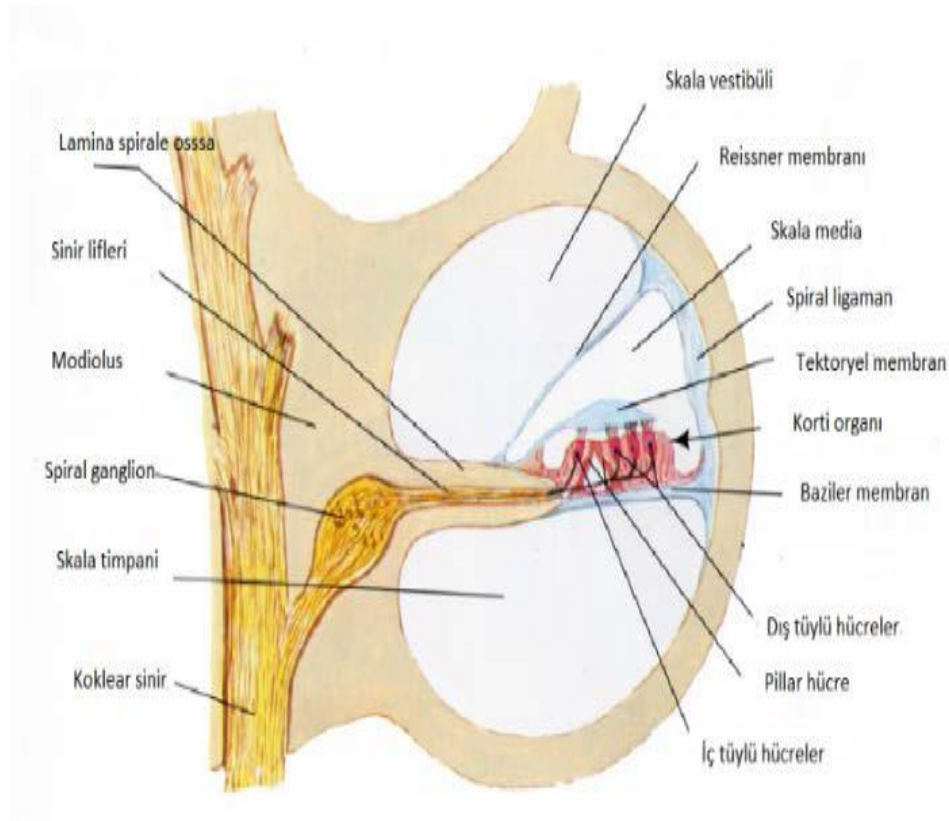
Çalışmamızın amacı baş boyun bölgesinde yerleşimli maligniteler nedeni ile platinum bazlı kemoterapi alan hastalarda ototoksisiteye yol açması muhtemel olası risk faktörlerini Brock, Muenster ve Chang olmak üzere 3 farklı ototoksisite sınıflaması baz alınarak değerlendirilmeştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Koklea Anatomisi

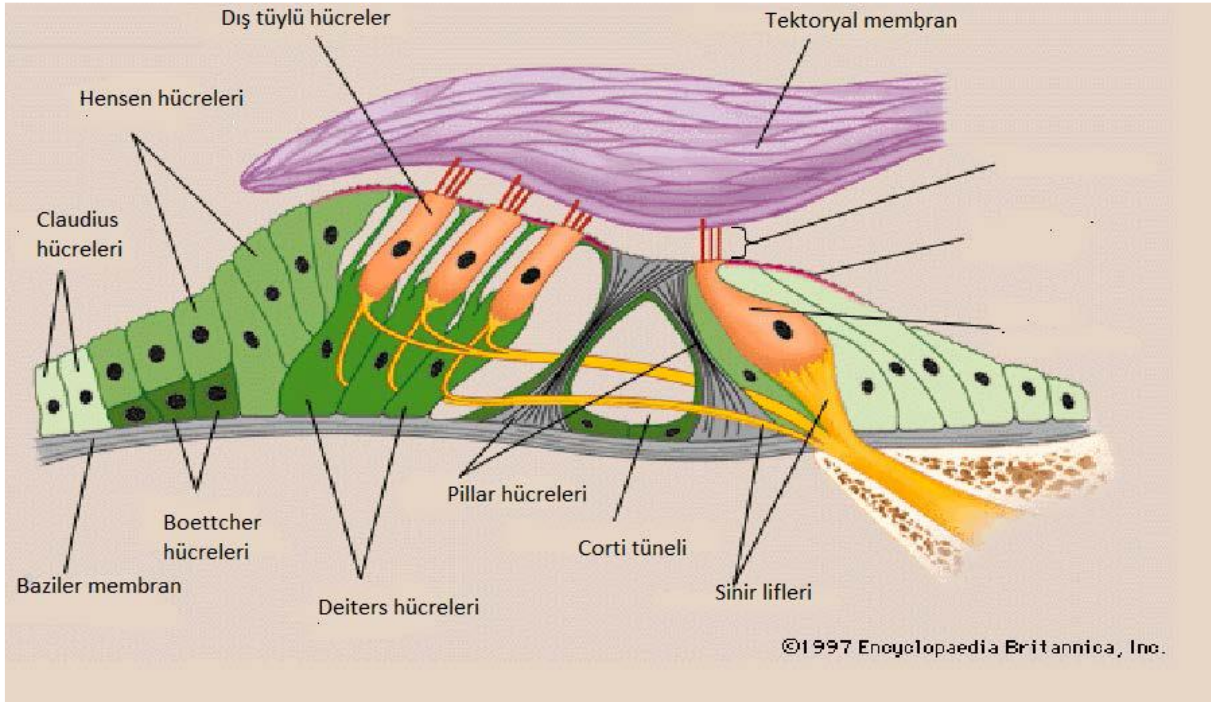
Kemik ve zar labirentten oluşan iç kulak işitme ve denge ile ilgili birimlerden oluşmaktadır.

Koklea modiolus etrafında 2 tam $\frac{3}{4}$ dönüş yapmaktadır (5, 6). Orta kulak ile olan bağlantısı ise oval ve yuvarlak pencere aracılığı ile olmaktadır. Modiolus düzeyinden alınan bir kesit ile koklea üç bölüme ayrılmıştır (Şekil 1).



Şekil 1. Koklea transvers kesiti. (www.britannica.com/science/cochlea/images sitesinden alınmıştır)

Skala vestibüli, oval peceleden başlayıp koklear apekse kadar uzanmaktadır. Skala timpani helikotrema aracılığıyla skala vestibüli ile koklear apekse devamlılık gösteren ve kokleanın bazal kıvrımı düzeyinde yuvarlak pencerenin açıldığı kısımdır. Bu 2 perilenfatik skala arasında ise skala media yer almaktadır. Skala media içinde endolenf bulunmakta ve baziler membran üzerine yerleşmiş Corti organını içermektedir. Bu kısım Reissner membranı aracılığıyla skala vestibüliden ayrılmaktadır. Skala media baziler membran ile skala timpaniden ayrılmaktadır. Baziler membran üzerinde bulunan Corti organı, işitmenin reseptör organıdır. Burada baziler membranın mekanik titreşimleri üst işitsel merkezlere iletilmek üzere nöral impulslara çevirilmektedir. İç, dış tüylü hücreler, destek hücreleri ve bu hücrelerin sınırladığı tünellerden oluşur. Bu yapılar dıştan içe doğru; Hensen hücreleri, dış Corti tüneli, dış tüylü hücreler, Deiters hücreleri, Nuel aralığı, dış pillar hücreler, iç tüylü hücreler ve iç sınır hücreleri olarak sıralanmaktadır. (Şekil 2) Skala medianın lateral duvarında stria vaskularis bulunmaktadır. Üç sıra epitel tabakası içeren bu yapıda en medialde endolenf üreten dark (koyu) hücreleri bulunur. Orta sırada fagositik aktiviteye sahip intermediate hücreler bulunmaktadır (7). Stria vaskularis kokleanın pili olarak nitelendirilebilir. Na-K-ATPaz pompası sayesinde bu bölgedeki iyon değişimlerinden ve endokoklear potansiyelin oluşumdan sorumludur. Skala timpani proksimalde yuvarlak pencerenin açıldığı yerde sonlanmaktadır. Skala vestibüli ise direkt olarak vestibüle açılmaktadır. Aquaduktus kokleaskala timpaninin sonlanma noktası ile subaraknoid boşluğu birleştirmekte ve BOS ile perilenf arasında madde alışverişini sağlamaktadır (5-7).



Şekil 2. Corti organı. (euronbank.org/wiki/index.php/Cochlea_hair_cell'dan alınmıştır)

VIII. sinire ait liflerin hücre gövdelerinin yer aldığı spiral ganglion, Rosenthal kanalı içine yerleşir ve osseöz lamina ve modiolus arasında skala media boyunca yer alır. Baziler membran 2,5 dönüş yaptığı halde spiral ganglion sadece 1,5 dönüş yapmaktadır. Bu sayede apikal kısımdan gelen periferik uzantılar, aşağıda yerleşmiş olan ganglion hücrelerine ulaşır. Spiral gangliondaki bipolar nöronlar aracılığıyla koklear reseptörler santral sinir sistemine bağlanır.

2.2. İşitme fizyolojisi

Aurikula dış ortamdan gelen işitsel uyarıları toplayarak dış kulak yoluna iletir sonrasında işitsel uyarılar orta kulakta amplifiye olarak iç kulağa iletilir. Stapes tabanında olan hareket skala vestibüliye aktarılır. Ardından perilenfte oluşan dalga, baziler membran ve Corti organında harekete ve yuvarlak pencere membranında distansiyona yol açmaktadır.

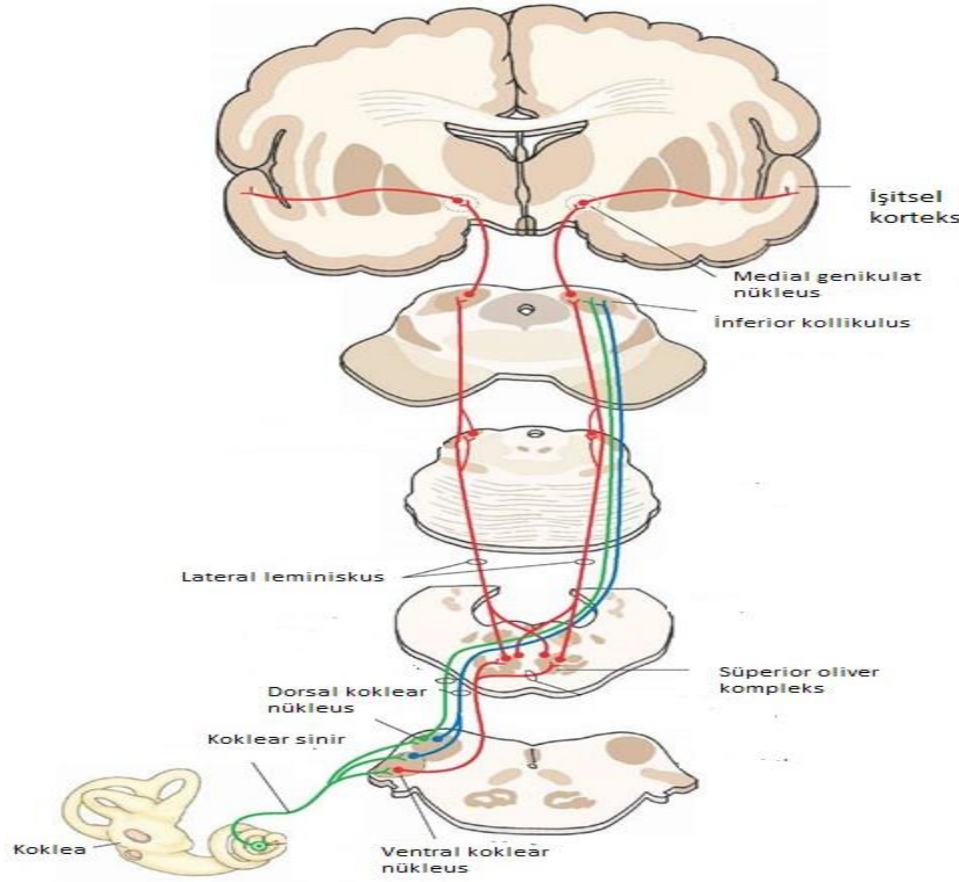
Von Bekesy kokleada sesin iletimi için “ilerleyen dalga” teorisini tanımlamıştır (5, 6). Bu teoriye göre ses dalgaları kokleanın bazal kıvrımından başlayarak apekse doğru ilerler ve baziler membranı titreştirir. İlerleyen dalganın amplitüdü maksimum düzeye çıkana kadar artış gösterip sonra zayıflamaktadır. Yüksek frekanslı ses dalgaları kokleanın bazal bölümünde pik yaparken düşük frekanslı ses dalgaları ise apekte pik yapmaktadır. Bu şekilde kokleanın tonotopik yapısından bahsetmek mümkün olmaktadır.

İç ve dış tüylü hücrelerin üzerinde sterosilya denen tüysü yapılar mevcuttur. Sterosilyaların üst kısmında sterosilyaların hareketi ile açılıp kapanan iyon kanalları bulunmaktadır. Normalde endolenf içinde +80 mV’luk bir elektriksel potansiyel var iken tüylü hücrelerde ise negatif bir elektriksel potansiyel mevcuttur. Bu sebeple baziler membran titreştiğinde sterosilyalar en uzun sterosilyaya doğru eğildiğinde, iyon kanalları açılır ve K⁺ iyonları hücre içine girer, hücreyi depolarize eder. Sterosilyaların ters yöne eğilmesi ise bu kanalların kapanmasına ve hücrenin hiperpolarize olmasına sebep olur. Hücrenin depolarize olması ile baziler membranın vibrasyonuna yol açan mekanik enerji elektriksel enerjiye dönüşür ve akustik sinirin liflerine iletilir. Akustik siniri oluşturan afferent lifler iki tiptir. Tip1 lifler sadece iç tüylü hücrelerle sinaps yapmaktadır ve akustik sinir liflerinin %95’ini oluşturmaktadır.

Azınlıkta olan tip 2 aferent lifler ise myelinsizdir ve dış tüylü hücrelerle sinaps yapmaktadır. Tip1 myelinli liflerin sinir gövdeleri spiral ganglionda yer alırken aksonları süperior olivarkompleks ile bağlantılıdır. Tip 2 lifler ise monopoldür ve dış tüylü hücreler ile iletişim halindedirler (5-7). Akustik sinir boyunca taşınan akustik uyarı sırasıyla ponsta bulunan dorsal, anteroventral, posteroventral nükleuslara ardından süperior olivar kompleks, lateral leminiskus, inferior kollikulus ve medial genikulat cisim boyunca iletilerek süperior temporal

girusun Sylvian fissürü kısmında ve parietal operkulumda yer alan işitsel kortekse ulaşır.

(Şekil 3)



Şekil 3. Santral işitme yolları. (<http://www.lookfordiagnosis.com/mesh> sitesinden alınmıştır)

2.3.Ototoksisite

Ototoksisite bir ilaç veya kimyasalın iç kulak yapılarını etkileyerek geçici veya kalıcı olarak işitme kaybına yol açmasıdır. Özellikle çocukluk çağı tümörlerinin tedavi protokollerindeki yer alan ana kemoterapötik ilaçlar olan sisplatin ve karboplatine bağlı ototoksisite sıklıkla görülmektedir. Bu 2 ilacın dışında aminoglikozidler, kıvrım diüretikleri, kinin benzeri ilaçlar ve salisilatlar da ototoksik potansiyeli olan diğer ajanlar arasında sayılabilir.

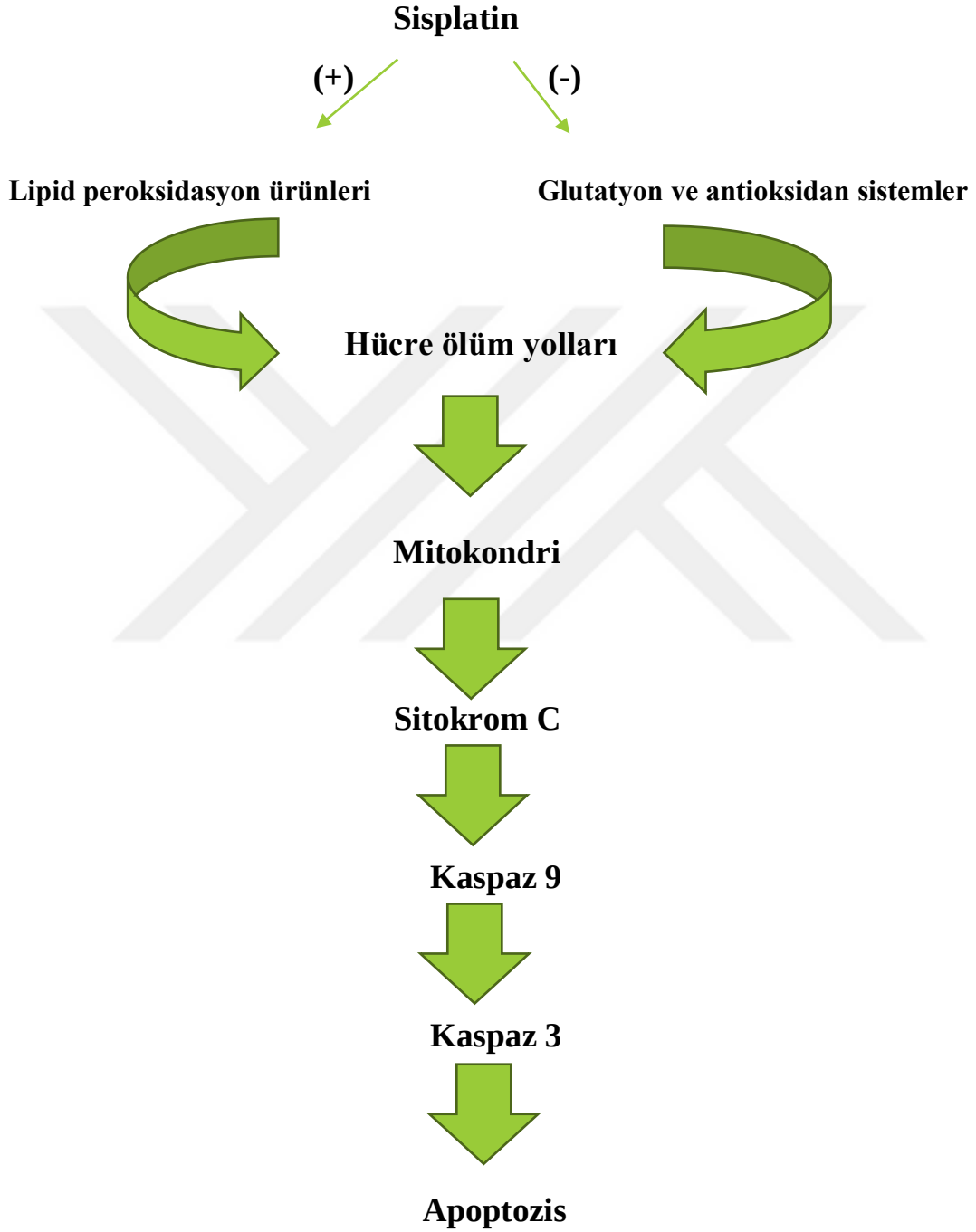
2.3.1 Sisplatin

Sisplatin, “cis diamminedichloro platinum”(CDDP) bir çok malignitenin tedavi protokolünün temelini oluşturan ana kemoterapötik ilaçlardan biridir. İlk olarak Peyron tarafından üretilmiştir. Bu sebeple başlarda Peyron’un chloridi olarak anılmıştır (2, 3, 4, 8). İlk olarak 1965 yılında sisplatin üzerinde yer alan 2 platinum elektronu arasındaki elektriksel bağın Eshcherichia Coli’nin proliferasyonunu durdurduğu saptanmıştır. Akabinde çeşitli malignitelerin tedavisinde denenmiş ve hücre siklusu üzerine olan etkilerinin net bir biçimde anlaşılması neticesinde birçok kemoterapi protokolünün ana ilacı haline gelmiştir (3, 4, 8).

İntravenöz yolla kullanılan sisplatin, kan dolaşımında klor konsantrasyonu yüksek olduğu için (~100mM) herhangi bir değişikliğe uğramadan hücre içine girebilmektedir. Sisplatin hücre içine girdiğinde ortamdaki klor konsantrasyonu düşmekte (~4mM), klor iyonlarını kaybederek 2 adet su molekülü alıp ve +2 yük kazanarak DNA'ya bağlanabilir hale gelmektedir. Sisplatin DNA üzerindeki pürin bazlarına bağlanarak tekli zincir içi ve zincirler arası çapraz bağlar oluşturmakta ve bu sayede tümör hücrelerinin transkripsiyon ve replikasyonunu engelleyerek kanser hücrelerini etkilemektedir (2, 9). Ancak bu süreçler vücuttaki diğer hücrelerde de yaşandığından ototoksisite, nefrotoksisite, nörotoksisite, myelosupresyon gibi yan etkiler sıklıkla görülebilmektedir.

Sisplatin temel olarak dış tüylü hücreler, spiral ganglion hücreleri ve stria vaskülaris gibi 3 hedefi etkileyerek ototoksisiteye yol açmaktadır. Kan- endolenf bariyerini geçen sisplatin dış tüylü hücrelerin apikal membranlarından ve stria vaskülaristen koklea içine alınır (8). Bu süreçte bazı organik katyon transport proteinleri (OCT2-SLC22A2) ve Megalin proteinin rolü vardır (8). Koklea anatomik olarak kapalı bir sistemdir. Bu gerekçe ile sisplatin ve metabolitleri birikmekte ve dışarı kolaylıkla atılamamaktadırlar. Biriken bu metabolitler de antioksidan enzimler olan glutatyon peroksidaz, süperoksid dismutaz, katalaz ve glutatyon redüktazın düzeylerinin düşmesine ve aynı zamanda toksik lipid peroksidleri ve malondialdehit, 4- hidroksinoneal ve peroksinitrit gibi hücre için zararlı metabolitlerin artmasına yol açmaktadırlar. Sonuçta kokleada hücre içine kalsiyum girişi artmakta ve mitokondrialardan sitokrom-C salınmakta, bu da kaspaz 9 ve kaspaz 3'ü aktive ederek hücreyi apoptoza götürmektedir (2, 8, 10-14) (Şekil 4).

Sisplatinin ototoksik etkisi yüksek frekanslarda ($\geq 4\text{kHz}$) belirgin olmakla beraber artan dozlarda düşük frekanslarda da görülebilen sensörinöral işitme kaybı şeklinde ortaya çıkmaktadır. Koklea anatomik olarak kapalı bir sistem olduğu için sisplatinin vücuttan atılma süreci yıllar alabilmektedir. Bu sebeple zaman zaman ototoksik etki ile ilaç kesildikten uzun yıllar sonra bile karşılaşılmaktadır (2). Sisplatin ototoksisitesi çocuklarda erişkinlere nazaran daha sık görülmektedir. Bu durumda özellikle hayatın ilk yıllarında meydana geldiğinde dil gelişimini ve kognitif fonksiyonları olumsuz yönde etkilemektedir. Bazı çalışmalarda sisplatin ototoksisitesi gelişen çocukların yaklaşık %40'ında işitme cihazı rehabilitasyonu gerekebileceği belirtilmektedir (2, 4). Ayrıca tinnitus, kulak ağrısı veya vertigo da sisplatine bağlı iç kulak etkilenmesinin bir bulgusu olarak ortaya çıkabilmektedir. Çoğu zaman ilk bulgu olan tinnitus sisplatin tedavisi alanların % 2- 36'sında görülebilmektedir (2, 4, 8).



Şekil 4. Sisplatin ototoksitesinin apoptotik mekanizması.

Sisplatin ototoksisitesinin oluştuğunda genellikle tedavi şeması daha az toksik platinum tůrevleri olan karboplatin ile değiştirilmektedir. Ototoksisite gelişimi hastanın yaşına uygun olarak yapılan tonal odyometri, yůksek frekans odyometrisi, oyun odyometrisi, transient (geçici) uyarılmış oto akustik emisyon (TEOAE) ve distorsiyon őrünü otoakustik emisyon (DPOAE), işitsel uyarılmış beyin sapı potansiyelleri (İUBP) gibi testler yardımı ile saptanmaktadır. Tedavi őrncesinde mutlaka tům hastaların bazal işitme eşikleri belirlenmelidir (15, 16). Tercihen her kőr őrncesi ve sonrasında bu testler tekrarlanmalıdır. Olası geç ototoksik etkilerin tespiti için hastalar tedavi sonrasında da 3 yıla kadar yakın izlemde tutulmalıdırlar (4). Hem bazal hem de tedavi sonrası odyolojik incelemelerde mۆmkۆnse yůksek frekans odyometrisinin (16000kHz'e kadar) yapılması ۆnerilmektedir (16-18).

Ototoksisite dۆzeyini belirlemek için birçok farklı ototoksisite sınıflaması geliştirilmiştir. Bu konudaki ilk sınıflama Khan (19) tarafından geliştirilmiş olup 1991 yılında ise gۆnۆmۆzde de halen yaygın biçimde kullanılan Brock sınıflaması geliştirilmiştir (20). Bunu takiben birbirinden ufak farklarla ayrılan WHO (21), Muenster (22), National Cancer Institute Common Terminology Criteria (CTCAE) (23), Chang (16) gibi birçok yeni sınıflama ortaya konmuştur. İdeal bir ototoksisite sınıflamasını yůksek bir ۆzgۆllۆk ve duyarlılığa sahip olup, onkologları ototoksisitenin erken saptanması açısından uyarıcı olmalıdır. Gۆnۆmۆzde mevcut sınıflamaların hepsi çeşitli çalışmalarda ve kliniklerde rutin olarak kullanılmakla beraber Brock, Muenster ve Chang sınıflamalarının nispeten daha sık kullanıldığı gۆrۆlmektedir.

Sisplatin ototoksisitesi insidansının çalışmalara gۆre farklılık gۆstermekle beraber %13-%96 arasında değiştiği bildirilmektedir (2, 3, 24, 25). Benzer tedaviyi alan hastaların bir bۆlۆmۆnde ototoksisite gelişmezken diğer hastalarda gelişmesi ototoksisiteye yol açan bazı risk faktۆrlerinin sorgulanmasına yol açmıştır. Kۆmۆlatif sisplatin dozunun 400mg/m²'den bۆyۆk oluşu, kۆۆk yaş, erkek cinsiyet, tedavide sisplatin dışı başka ototoksik ajanların da kullanımı, baş boyun bۆlgesine alınan radyoterapi, varolan işitme kaybı ۆykۆsۆ, anemi başlıca genetik olmayan risk faktۆrleri olarak dikkati çekmektedir. Kۆmۆlatif sisplatin dozunun 400 mg/m²'nin ۆstۆnde olduğu hallerde risk artmakla beraber dahası kۆmۆlatif dozun her 100 mg/m² artışı için ototoksisite riskinin ilave olarak %5-7 oranında arttığı belirtilmektedir (25-27). Benzer şekilde kۆۆk yaşta; ۆzellikle 5 yaşın altında tedavi alan hasta grubunda riskin 20 kat fazla olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (28). Cinsiyetin sisplatin ototoksisitesine etkisi tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda bu yۆnde bir etki saptanmazken (29) erkek cinsiyet ile sisplatin ototoksisitesi gelişimi arasında ilişki olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur (25, 27, 30).

Tedavi sırasında sisplatine ilaveten kullanılan karboplatin, vinkristin, aminoglikozidler, vankomisin, furosemid gibi bilinen ototoksik etkileri olan ilaçlar da ototoksisite gelişme riskini arttırmaktadır (25, 30). Ayrıca baş boyun bölgesine alınan radyoterapi, bolus enjenksiyonlar, önceden varolan işitme kaybı ve hastanın nutrisyonel durumu da diğer risk faktörleri olarak göze çarpmaktadır (3, 6, 8, 9, 26, 31, 32) (Tablo 1).

Son yıllarda bazı genetik risk faktörlerinin de sisplatin ototoksisitesi gelişim sürecinde rolü olabileceği ortaya konmuştur. Özellikle, Glutasyon S transferaz, Megalin, Excision Repair Cross- Complementing group (ERCC), Tiopurin S-metiltransferaz (TPMT), Katechol O-metil transferaz (COMT) enzim ve proteinlerini kodlayan genlerdeki, tek nükleotid polimorfizmlerinin otoksisite gelişimi açısından birer risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (31-38) (Tablo 1).

Glutasyon S transferaz (GSTs) serbest oksijen radikallerini uzaklaştırmaktadır. Tümör hücrelerindeki artmış GSTs izoenzim aktivitesinin kemoterapi direncinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (33, 35).

Özellikle böbrekteki proksimal tübül hücrelerinde bulunan megalin aynı zamanda iç kulakta stria vaskülarisin apikal kısmında mevcut olup sisplatin ve aminoglikozidlerin hücre için alımından sorumludur (34). Özellikle megalinin rs22281171C alleli taşıyan hastalar ile ototoksisite arasında ilişki olduğu düşünülmektedir.(37).

COMT dopamin, epinefrin, norepinefrin gibi katekolamin yapısındaki nörotransmitterlerin inaktivasyonundan sorumlu bir enzimdir. COMT enzimi katekolaminlere S-adenozil methioninden (SAM) aldığı bir metil grubu ekler. Bu enzimin eksikliğinde veya fonksiyonundaki herhangi bir bozuklukta hücre içinde SAM'nin artıp, sisplatinin sitotoksik etkilerini arttırabileceği ileri sürülmektedir (36).

TPMT pürin bileşiklerini inaktive etmektedir. Bu enzimin aktivasyonundaki bir azalma durumunda DNA üzerindeki pürin bazlarına bağlanan sisplatin miktarının artacağı ve ototoksisitenin gelişebileceği düşünülmektedir. (31).

ERCC 1; ise DNA tamir genlerinin başlıcalarındandır ve nükleotid eksizyonu yolu ile DNA tamirine katkı sağlamaktadır. Bu geni ilgilendiren tek nükleotid polimorfizmlerinin varlığında da sisplatin ototoksisitesi gelişim riski artabilmektedir (32).

Tablo 1. Sisplatin ototoksitesisi gelişiminde rolü olan risk faktörleri

Genetik olmayan risk faktörleri	Genetik risk faktörleri
Kümülatif sisplatin dozu ($> 400 \text{ mg/m}^2$)	Glutasyon S transferaz tek nükleotid polimorfizmi
Küçük yaş (<5 yaş)	Megalin tek nükleotid polimorfizmi
Erkek cinsiyet	Excision Repair Cross- Complementing group (ERCC) tek nükleotid polimorfizmi
Sisplatin ile eş zamanlı olarak aminoglikozid, metotreksat, vinkristin, furosemid gibi başka ototoksik ilaçların kullanımı	Tiopurin S-metiltransferaz (TPMT) tek nükleotid polimorfizmi
Baş- boyun bölgesine alınmış radyoterapi	Katechol O-metil transferaz (COMT) tek nükleotid polimorfizmi
Önceden varolan işitme kaybı	
Anemi, malnütrisyon, hipoproteinemi	
Bolus enjeksiyonlar	

2.3.2 Karboplatin

Karboplatin özellikle sisplatin toksisitesi görüldüğü durumlarda tercih edilen ancak zaman zaman tedavi etkinliğini ve radyosensitiviteyi arttırmak için kullanılan platin kaynaklı DNA alkilleyici bir ajandır (39). Her ne kadar sisplatine göre ototoksik ve nefrotoksik etkileri daha az olsa da doz bağımlı olarak özellikle 2g/m^2 üzerinde bu etkiler daha belirginleşmektedir. Toksik etkilerini sisplatin gibi serbest oksijen radikalleri üzerinden göstermektedir. Ancak özellikle yapılan hayvan çalışmalarında sisplatinin aksine belirgin toksik etkisinin iç tüylü hücreler üzerinde olduğu gösterilmiştir (40).

2.4 Çocukluk Çağı kanserleri

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 20 yaşından küçük 16.400 çocuk ve genç kanser tanısı almaktadır (yaklaşık 0-14 yaş arasında 12.000, 15-19 yaş arasında 4.400 vaka) (40). Bu rakamlar tüm kanser türleri için yaşa göre standardize edilmiş kanser insidanslarında, çocuklar için 100.000 kişi başına yılda 15.9, ergenler için 100.000 kişi başına yılda 21.7 insidans hızına karşılık gelmektedir (41). Amerika Birleşik Devletleri'nde çocukluk çağı

kanserleri 1-14 yaş arasındaki çocuklarda hastalıklara bağlı ölümlerin en önde gelen sebebi olmaya devam etmektedir.

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) 0-14 yaş grubunda tüm kanserlerin %25.4'ü olarak ilk sıradadır. Akut myeloid lösemi (AML) bu yaş grubunda ikinci en sık görülen lösemi türü olup, ALL'nin beşte biri oranında görülmektedir. Santral sinir sistemi (SSS) tümörleri ise tüm kanserlerin %20.6'sını oluşturur. ALL/AML ve beyin tümörlerini birlikte ele aldığımızda 15 yaşından küçük çocuklarda tüm kanserlerin %50'sini oluştururlar. 0-14 yaş grubunda arasında en sık görülen SSS dışı solid tümörler, nöroblastom (%7), Hodgkin-dışı lenfomalar (%5.9) ve Wilms tümörüdür (%5.4). Diğer tanı grupları, her biri %2-4 arasında olmak üzere, Hodgkin hastalığı, rabdomyosarkom, rabdomyosarkom-dışı yumuşak doku sarkomları, germ hücreli tümörler, retinoblastom ve osteosarkomdur. (1)

Onbeş-ondokuz yaş grubunda kanser tanı dağılımı farklılıklar göstermektedir. Hodgkin hastalığı (% 16.0) ve germ hücreli tümörler (% 13.7) en sık kanserlerdir. Non Hodgkin lenfoma (% 8.0), melanom (%7.0) , tiroid kanseri (% 8.7), rabdomyosarkom dışı yumuşak doku sarkomları (% 6.0) , osteosarkom (% 4.1) ve Ewing sarkomu (% 2.0) oranında görülüp bu yaş grubunda insidansları artmaktadır. SSS tümörleri, %9.7 oranı ile en yaygın üçüncü tümör olmasına karşın 15-19 yaş grubunda küçük yaşlara göre insidansı azalmıştır (1, 41)

Çocukluk çağında baş boyun yerleşimli kanserler tüm pediatrik kanserlerin %12'sini oluşturur (41). Bu kanserlerin %27'si lenfoma, %23'ü nöral kökenli primitif nöroektodermal tümörleri (PNET) (Medulloblastom, nöroblastom..), %21'i tiroid kanserleri, %12'si yumuşak doku tümörleri geri kalanları ise nazofarengeal karsinom, kemik tümörü ve tükürük bezi maligniteleri tanırlarını alırlar (41).

Bu tümörler evre, yerleştiği bölge ve histolojisine göre multimodal tedavi yöntemleri ile tedavi edilirler. Olgularda morbidite yaratacak ve yaşam oranlarını çok da arttırmayacağını düşünen ağır morbidite yaratacak cerrahilerden kaçınmak; kemoterapi süreçlerinde etkin ama yan etkisi mümkün olduğunca az kemoterapötikleri kullanmak ana prensiplerdendir. Yanı sıra radyoterapinin yan etkilerini minimize eden ancak etkin doz ve alan seçimleri ile hastayı tedavi eden modern yöntemleri kullanmak da önem arz etmektedir (1). Kemoterapi ve radyoterapinin yan etkileri kullanılan ajanlara, radyoterapinin doz ve alanlarına göre değişmekle birlikte diş anormallikleri, ototoksisite, nörotoksisite, kognitif bozukluklar, nefrotoksisite, hepatotoksisite, endokrinolojik problemler ve ikincil maligniteler (tiroid kanserleri, kemik tümörler, non-hodgkin lenfoma, lösemi ve beyin tümörleri..) tedavinin yan etkileri olarak karşımıza çıkmaktadır (42-44).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Araştırma Tipi

Araştırma retrospektif bir çalışmadır. Çalışmaya başlamadan önce Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan (2018/ 17-06) onay alınmıştır.

3.2.Araştırma Yeri ve Zamanı

Araştırma için literatür tarama süreci Eylül 2019’te başlamıştır. Verilerin toplanması Eylül 2019- Kasım 2019 tarihlerinde Dokuz Eylül Üniversitesi İşitme Konuşma Denge ünitesi ve Pediatrik Onkoloji Anabilim Dalında gerçekleştirilmiş ve Aralık 2019’da araştırma sonlandırılmıştır

3.3.Araştırmanın Evreni

Dokuz Eylül Üniversitesi Pediatrik Onkoloji bölümünde 1987-2018 yılları arasında baş boyun bölgesi yerleşimli tümörü olan ve bu nedenle tedavi edilen 84 hasta bu çalışmaya dahil edilmiştir.

3.4. Çalışma Materyali

3.4.1 Odyolojik Değerlendirme

Hastaların bazal ve her kemoterapi kürü öncesi ve sonrası rutin Kulak Burun Boğaz muayenesi ve odyolojik değerlendirmesi yapılmıştır. Aktif dış kulak yolu ve orta kulak enfeksiyonu olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

İlk kemoterapi kürü başlamadan önce bazal odyolojik inceleme yapılmıştır. Genel durumu bozukluğu nedeni ile test yapılamayan hastalar dışında bu testler her kemoterapi kürü öncesi ve kemoterapi kürü bitiminden sonra tekrarlanmıştır. Bazal odyolojik incelemesi olan ve en az bir kemoterapi kürü sonrası odyolojik incelemesi olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Ototoksisite değerlendirilmesi Brock, Muenster ve Chang sınıflamalarını kullanılarak yapılmıştır (Tablo 2-4).

Tablo 2. Brock ototoksisite sınıflaması

Evre	Brock Ototoksisite Sınıflaması
1	8 kHz’de 40 dB ve üzeri işitme eşikleri
2	4 kHz ve üzerinde 40 dB ve üzeri işitme eşikleri
3	2 kHz ve üzerinde 40 dB ve üzeri işitme eşikleri
4	1 kHz ve üzerinde 40 dB ve üzeri işitme eşikleri

Tablo 3. Muenster ototoksisite sınıflaması

Evre	Muenster Ototoksisite Sınıflaması
1	Tinnitus
2a	4 kHz ve üzerindeki frekanslarda işitme eşiklerinin 0-40 dB arasında olması
2b	4 kHz ve üzerindeki frekanslarda işitme eşiklerinin 40-60 dB arasında olması
2c	4 kHz ve üzerindeki frekanslarda işitme eşiklerinin 60 dB üzerinde olması
3a	4 kHz altındaki frekanslarda işitme eşiklerinin 20-40 dB arasında olması
3b	4 kHz altındaki frekanslarda işitme eşiklerinin 40-60 dB arasında olması
3c	4 kHz altındaki frekanslarda işitme eşiklerinin 60 dB ve üzerinde olması
4	4 kHz altındaki frekanslarda işitme eşiklerinin 80 dB ve üzerinde olması

Tablo 4. Chang ototoksisite sınıflaması

Evre	Chang Ototoksisite Sınıflaması
1a	6-12 kHz arasındaki frekanslarda işitme eşiklerinin 40 dB ve üzerinde olması
1b	4 kHz’de işitme eşiklerinin 20-40 dB arasında olması
2a	4 kHz ve üzerindeki frekanslarda işitme eşiklerinin 40 dB ve üzerinde olması
2b	4 kHz altındaki frekanslarda işitme eşiklerinin 20-40 dB arasında olması
3	2 veya 3 kHz altındaki frekanslarda işitme eşiklerinin 40 dB ve üzerinde olması
4	1 kHz altındaki frekanslarda işitme eşiklerinin 40 dB ve üzerinde olması

3.4.2. Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon (DPOAE) Testi

DPOAE testleri “Otodynamics ILO-V6 Cochlear Emission Analyzer”, 5.61(Otodynamics, London) versiyonu kullanılarak gerçekleştirildi. DPOAE testi ortam gürültüsü 40 dB SPL A’nın altında olan sessiz odada uygulandı. DPOAE testi için f_2 ve f_1 frekansları arasındaki oran (f_2/f_1) 1.22 olacak şekilde ayarlandı. L1-L2 seviyeleri arasındaki fark 10 dB SPL ($L_1 = 65$ dB SPL, $L_2 = 55$ dB SPL) şiddetinde tutuldu. DPOAE’ler, $2f_1-f_2$ frekansında ölçüldü. Her bir frekans için sinyal gürültü oranı 3 dB’den büyük değerler “OAE” var olarak değerlendirildi. DPOAE, f_1 ve f_2 ’nin geometrik ortalamalarında 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 6000 ve 8000 Hz’deki sinyal gürültü oranları kaydedildi.

3.4.3. İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Potansiyelleri (İUBP) Testi

Tüm işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyelleri testlerinde ICS Chartr EP (Otometrics, Taastrup, Denmark) cihazı kullanıldı. Uyarıcı olarak 21.1/sn tekrarlama sıklığında, alterne polaritede 6 ve 8 kHz’de, uyarıcının frekans spektrumunu daha darlaştırmak amacıyla

Blackman zarfıyla, iniş-plato-çıkış süresi 2-1-2 ms olan ton burst uyaran kullanıldı. V. dalga elde edildiği en düşük şiddet düzeyi bireyin o frekanstaki işitme eşiği olarak kabul edildi. Ardından 70 dB nHL şiddetinden başlanarak V. dalga elde edildiğinde şiddeti azaltma, V. dalga elde edilmediğinde şiddeti arttırma yöntemiyle her iki kulağın işitme eşikleri belirlendi. Eşik üstü seviyelerde uyaran şiddeti 10 dB, eşiğe yaklaştıkça uyaran şiddeti 5 dB azaltılırken, V. dalga elde edilmediğinde uyaran 5 dB arttırıldı. Elektrodlarla toplanan biyoelektriksel yanıtlar 100 -3000 Hz bant geçirgen filtreden geçirilerek analogdan dijitale çevrildi. 1024 ortalama sayısı ile kayıtlanan dalgalar, eşiğin bulunduğu son şiddet düzeyine kadar art arda ikişer kez kaydedildi. Kayıt sırasında altın kaplı tekrar kullanılabilir metal plak elektrodlar kullanıldı. Aktif elektrod vertekse, referans elektrodlar test kulağının mastoidine, toprak elektrod ise iki kaşın ortasına yerleştirildi. Elektrod dirençleri 1 kOhm'nin altında tutuldu. Uyarının sunumunda ICS Chartr EP, ER3A kanal içi kulaklık kullanıldı.

3.4.4. Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi .

Otoksisite gelişimine yol açması muhtemel olan risk faktörleri; kemoterapi ajanları, yaş, cinsiyet, kümülatif sisplatin dozu, baş boyuna bölgesine uygulanmış radyoterapi, tedavi süresi (tek gün/ 5 gün boyunca bölünmüş dozlarda), ek ototoksik ilaç kullanımı (furosemid, karboplatin, aminoglikozid) olarak belirlendi ve bu faktörlerin ototoksisite gelişimine olası etkisi değerlendirildi.

Çalışmada yeralan hastaların tedavi protokollerinde kullanılan ve ototoksik etkileri olan 2 ana kemoteropötik ajan sisplatin ve karboplatinin ayrı ayrı veya birlikte kullanılmış olmasının olası ototoksisite gelişimine etkisi değerlendirildi.

Hastalar kendi içlerinde 5 yaş altı, 5-12 yaş arası ve 12 yaş üstü olmak üzere 3 alt gruba ayrılıp yaşın ototoksisite gelişimi üzerine olası etkisi incelenmiştir. Ayrıca kümülatif sisplatin dozunun ototoksisite gelişimine etkisi de 400 mg/m² dozu eşik olarak alınarak incelenmiştir. Karboplatin alan tüm hastalar ilacı 450 mg/m² dozunda aldığı için kümülatif karboplatin dozuna özel istatistiksel analiz yapılmamıştır.

3.5. Araştırmanın Değişkenleri

Bu çalışma için bağımlı değişken “Ototoksisite gelişimi” iken bağımsız değişken “Ototoksisiteye yol açması muhtemel risk faktörleridir.”

3.6. Veri Toplama Araçları

Hastaların klinik verileri hasta dosyaları ve İşitme Konuşma Denge Ünitesi'ndeki odyolojik veriler incelenerek toplanmıştır. Odyolojik veriler DPOAE testleri için “Otodynamics ILO-V6 Cochlear Emission Analyzer”, 5.61 (Otodynamics, London) ve IUBP testi için ise ICS Chartr EP cihazı (Otometrics, Taastrup, Denmark) kullanılarak elde edilmiştir.

3.7. Araştırma Planı ve Takvimi



3.8. Verilerin Değerlendirilmesi

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 15.0 (IBM, NY, USA) programı kullanılarak yapılmış ve $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Brock, Muenster ve Chang ototoksisite sınıflamalarının birbiri ile uyumu Kappa uyum testi ve Mc Nemar testleri ile değerlendirildi. Ki-kare testi ve Fischer kesin testi kullanılarak risk faktörleri Brock, Muenster ve Chang sınıflamalarındaki bulgular ile eşleştirilmiş, ki kare testinde anlamlı bulunan parametreler kullanılarak ve logistik regresyon modeli oluşturularak ve multivariate analiz yapılmıştır. Benzer şekilde Brock, Muenster ve Chang sınıflamalarına göre ototoksisite saptanan hastalar kendi içlerinde orta veya şiddetli düzeyde ototoksisite izlenen (Grade 3 ve üzeri) ve ototoksisite izlenmeyen- hafif izlenen grup (Grade 0-2) olmak üzere 2 altgruba ayrılarak aynı istatistiksel analizler tekrar yapılmış orta- şiddetli ototoksisite gelişimine yol açması muhtemel risk faktörleri belirlenmiştir.

3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları

Ototoksisiteye yol açması muhtemel genetik risk faktörlerinin değeriendirilmemiş olması çalışmamızın başlıca kısıtlılığıdır.

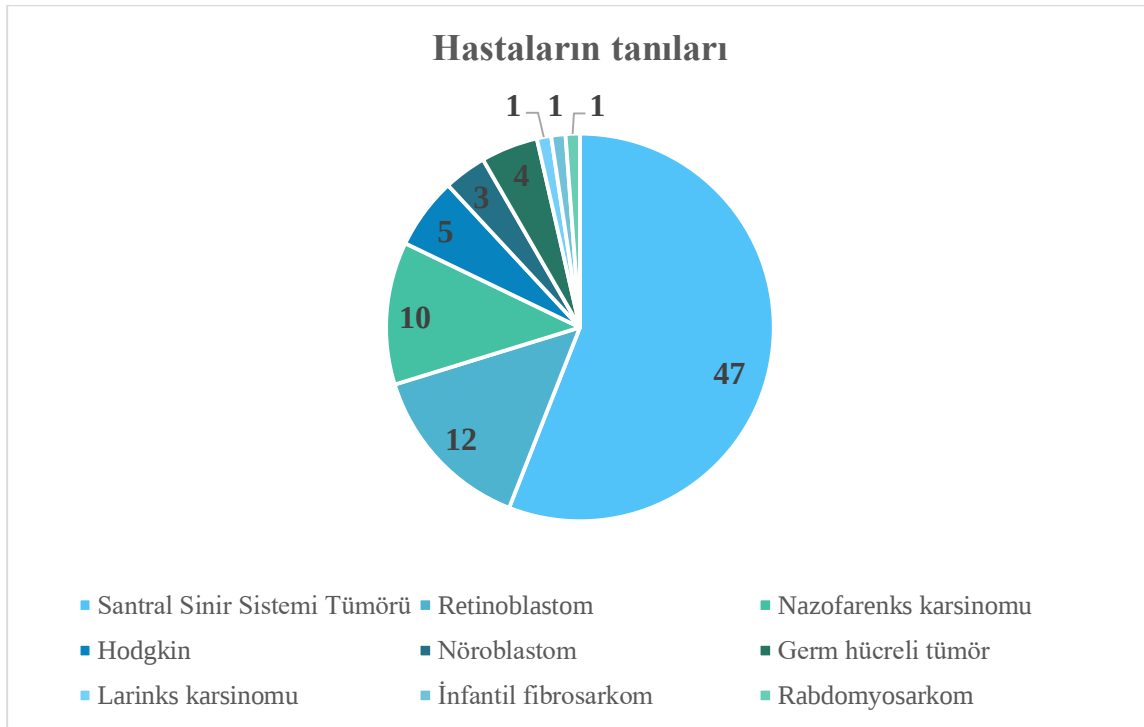
3.10. Etik kurul onayı

Çalışma öncesinde Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay (2018/17-06) alınmıştır.



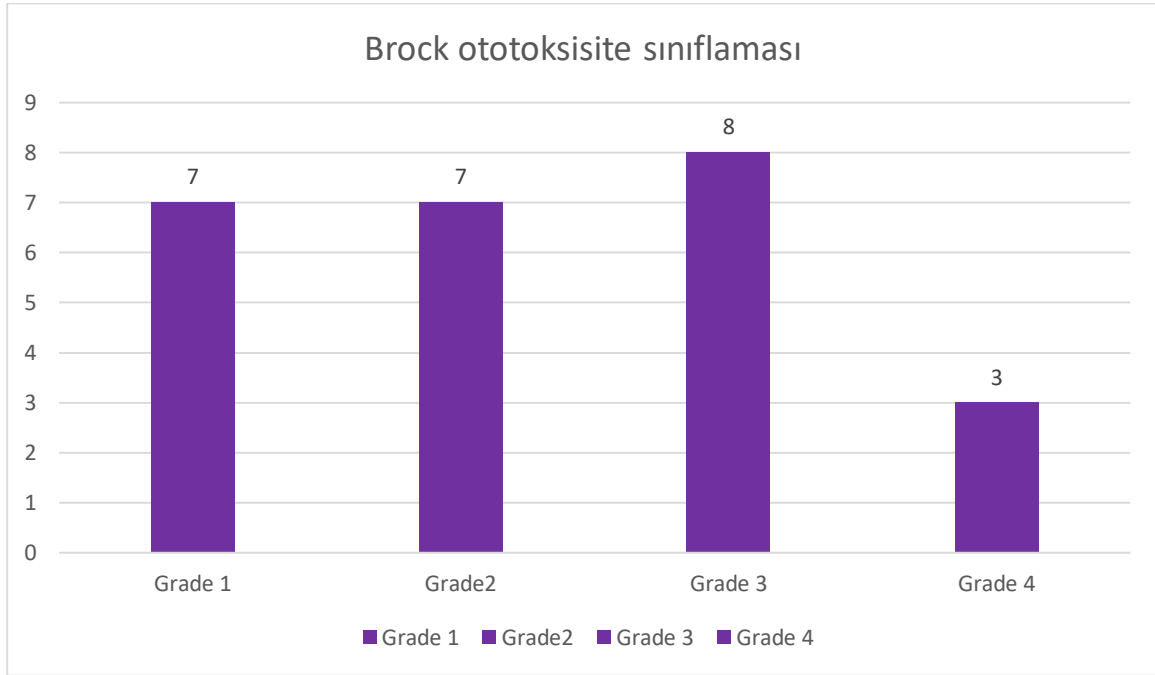
4.BULGULAR

Dokuz Eylül Üniversitesi Pediatrik Onkoloji bölümünde 1987-2018 yılları arasında baş boyun bölgesi yerleşimli maligniteler nedeni ile tedavi alan 84 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 49'u erkek, 35'i kız idi. Hasta grubunun yaş ortalaması 87,7 ay (minimum 1 ay – maksimum 202 ay) idi. Santral sinir sistemi tümörleri (% 56), retinoblastom (14,3) ve nazofarenks (%11,9) karsinomları en sık karşılaşılan tümörlerdi. Bu tanıları dışında karşılaşılan diğer maligniteleri ise nöroblastom, hodgkin lenfoma, germ hücreli tümör, rabdomyosarkom, infantil fibrosarkom ve larinks karsinomu oluşturmaktaydı. (Şekil 5).

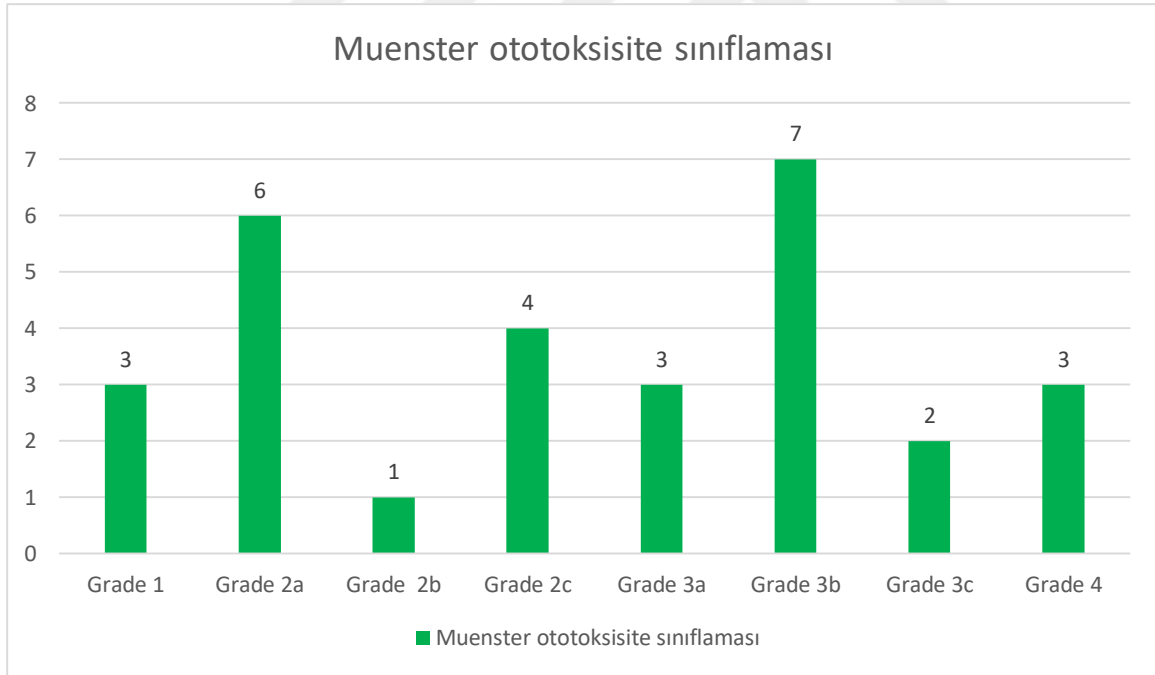


Şekil 5. Hastaların tanılarına göre dağılımı

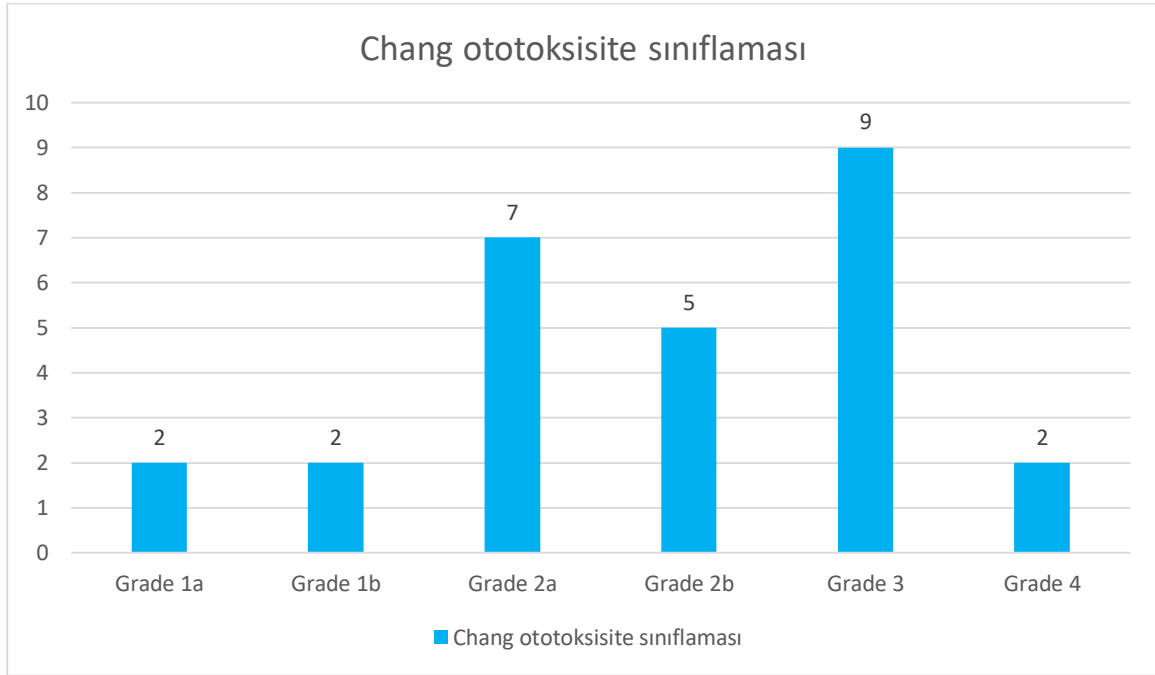
Her 3 ototoksisite sınıflamasına göre ortaya çıkan ototoksisite sonuçları hem Kappa ve Mc Nemar testine göre değerlendirildiğinde her 3 test te 2'şerli olarak karşılaştırıldığında birbirleri ile istatistiksel olarak uyumlu bulundu. Brock- Muenster sınıflamaları arası yapılan karşılaştırılmada Kappa değeri 0,89 iken hem Brock-Chang sınıflamaları arasında hem de Muenster-Chang sınıflamaları için Kappa değeri 0,94 olarak bulundu. Son kemoterapi kürü ile yapılan son radyolojik inceleme arası geçen süre ortalama 7,2 (1-25) ay idi. Brock sınıflamasına göre 25 (% 29,8), Muenster sınıflamasına göre 29 (% 34,5), Chang sınıflamasına göre ise 27 (%32,1) hastada değişik şiddetlerde ototoksisite gözlemlendi (Şekil 6-8).



Şekil 6. Brock sınıflamasına göre ototoksisite düzeyleri



Şekil 7. Muenster sınıflamasına göre ototoksisite düzeyleri



Şekil 8. Chang sınıflamasına göre ototoksisite düzeyleri

Olası risk faktörlerinin ki kare testi ve Fischer kesin testi kullanılarak her 3 ototoksisite sınıflaması ile ayrı ayrı karşılaştırılması yapıldı.

Brock sınıflamasına göre yapılan değerlendirmede erkek hastaların %28,5'inde (14 hasta), kız hastaların %31,4'ünde (11 hasta) ototoksisite gözlemlendi. Muenster sınıflamasına göre yapılan incelemede erkek hastaların %34,6'sında (17 hasta) kız hastaların ise %34,2 'sinde (12 hasta) ototoksisite gözlenirken Chang sınıflamasına göre ise bu oranlar erkekler için % 32,6 (16 hasta), kızlar için ise % 31,4 (11 hasta) idi.

Yapılan istatistiksel analizler sonucunda cinsiyet ile ototoksisite gelişimi arasında her 3 sınıflama ile de yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 5).

Tablo 5. Ototoksisite saptanan hastaların cinsiyetlerinin her 3 ototoksisite sınıflamasına göre dağılımı

Cinsiyet	Hasta sayısı	Brock sınıflamasına göre ototoksisite	Muenster sınıflamasına göre ototoksisite	Chang sınıflamasına göre ototoksisite	p değeri (Brock için)	p değeri (Muenster için)	p değeri (Chang için)
Erkek	49	14 (%28,5)	17 (%34,6)	16 (%32,6)	0,77	0,96	0,83
Kız	35	11(%31,4)	12 (%34,2)	11 (%31,4)			

Yaş ile ototoksisitesi arasındaki olası ilişkiyi incelemek için hastalar 5 yaş altı, 5-12 yaş arası ve 12 yaş üzeri olmak üzere 3 gruba ayrıldı. İstatistiksel analizler sonucunda her 3 sınıflama için yapılan karşılaştırmalarda da yaş ile ototoksisite gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (Tablo 6). Bu analizler sonucunda 5-12 yaş aralığında olmak ototoksisite gelişimi için anlamlı bir risk faktörü olarak göze çarptı.

Tablo 6. Yaş – Ototoksisite ilişkisi

Yaş	Hasta sayısı	Brock sınıflamasına göre ototoksisite saptanan hasta sayısı	Muenster sınıflamasına göre ototoksisite saptanan hasta sayısı	Chang sınıflamasına göre ototoksisite saptanan hasta sayısı	p değeri (Brock için)	p değeri (Muenster için)	p değeri (Chang için)
5 yaş altı	29	1	2	2	0,01	<0,01	0,01
5-12 yaş	34	16	18	17			
12 yaş üstü	21	8	9	8			

Hastaların tedavi protokollerinde yer alan bilinen ototoksik etkisi olan kemoterapötik ajanların ototoksisite gelişimi ile olası ilişkisini belirlemek için hastalar kendi içlerinde sadece sisplatin alan, sadece karboplatin alan ve sisplatin ve karboplatin kombinasyonunu beraber alan hastalar olmak üzere 3 ayrı gruba ayrıldılar. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda her

3 sınıflamaya göre sisplatin ve karboplatin tedavisini beraber alan hastalarda riskin istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı görüldü (Tablo 7).

Tablo 7. Kemoterapotik ajanlar ile ototoksisite ilişkisi

Tedavide kullanılan kemoterapötik ajan	Hasta sayısı	Brock sınıflamasına göre ototoksisite saptanan hasta sayısı	Muenster sınıflamasına göre ototoksisite saptanan hasta sayısı	Chang sınıflamasına göre ototoksisite saptanan hasta sayısı	p değeri (Brock için)	p değeri (Muenster için)	p değeri (Chang için)
Sadece sisplatin	32	16	17	16	<0,01	<0,01	<0,01
Sadece Karboplatin	42	2	5	4			
Sisplatin ve karboplatin	10	7	7	7			

Tedavi sürecinde aminoglikozid kullanımının ototoksisite gelişimine olası etkileri değerlendirildiğinde ise bu parametre ile ototoksisite gelişimi arasında her 3 sınıflamaya göre yapılan karşılaştırmalı istatistiksel analizlerde anlamlı bir ilişki ortaya konamamıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Aminoglikozid kullanımı ile ototoksisite ilişkisi

Aminoglikozid	Hasta sayısı	Brock sınıflamasına göre ototoksisite	Muenster sınıflamasına göre ototoksisite	Chang sınıflamasına göre ototoksisite	p değeri (Brock için)	p değeri (Muenster için)	p değeri (Chang için)
Aminoglikozid tedavisi alan	22	8	8	8	0,43	0,83	0,60
Aminoglikozid tedavisi almayan	62	17	21	19			

Hasta grubu incelendiğinde 57 hastanın (%67.9) baş boyun bölgesine radyoterapi aldığı ve çoğunluğu oluşturduğu görülmekte idi. Radyoterapinin ototoksisite gelişimine olası etkisi

değerlendirildiğinde her 3 ototoksisite sınıflaması için yapılan analizlerde riski bir arttıran faktör olarak öne çıktığı görüldü (Tablo 9).

Tablo 9. Baş boyun bölgesine alınan radyoterapi-ototoksisite ilişkisi

Baş boyun bölgesine radyoterapi	Hasta sayısı	Brock sınıflamasına göre ototoksisite	Muenster sınıflamasına göre ototoksisite	Chang sınıflamasına göre ototoksisite	p değeri (Brock için)	p değeri (Muenster için)	p değeri (Chang için)
Radyoterapi alan	57	23	25	24	0.002	0,009	0,005
Radyoterapi almayan	27	2	4	3			

Kümülatif sisplatin dozu ile ototoksisite arasındaki ilişki de ayrıca değerlendirildi. Bu değerlendirme için 400 mg/m² eşik değeri olarak belirlendi ve hastalar 2 alt gruba ayrıldı. Yapılan istatistiksel incelemeler sonucunda her 3 sınıflama özelinde de yüksek doz kümülatif sisplatin alımı ile ototoksisite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü (Tablo 10).

Tablo 10. Kümülatif sisplatin dozu- ototoksisite ilişkisi

Kümülatif sisplatin dozu	Hasta sayısı	Brock sınıflamasına göre ototoksisite	Muenster sınıflamasına göre ototoksisite	Chang sınıflamasına göre ototoksisite	p değeri (Brock için)	p değeri (Muenster için)	p değeri (Chang için)
400 mg/m ² altı	27	12	13	12	>0,05	>0,05	>0,05
400 mg/m ² üzeri	15	11	11	11			

Hasta grubu incelendiğinde kemoterapi kürlerinin hastaların 46'sında (% 54,8) tek günde, 38'sinde (% 45,2) ise 5 günde bölünmüş dozlar şeklinde tamamlandığı görüldü. Tedavi zamanlaması ve dozajı ile ototoksisite gelişimi arasındaki olası ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11. Tedavi protokolü–ototoksisite ilişkisi

Tedavi protokolü	Hasta sayısı	Brock sınıflamasına göre ototoksisite	Muenster sınıflamasına göre ototoksisite	Chang sınıflamasına göre ototoksisite	p değeri (Brock için)	p değeri (Muenster için)	p değeri (Chang için)
Tek gün tek doz	46	16	20	18	0,26	0,058	<0,13
Bölünmüş dozda 5 gün uygulama	38	9	9	9			

Her 3 ototoksisite sınıflaması ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilen univariate analizler sonucunda “**yaş grubunun 5-12 yaş aralığında olması, sisplatin ve karboplatin tedavisinin beraber alınması, baş boyun bölgesine alınan radyoterapi**” anlamlı birer risk faktörü olarak göze çarptı ($p<0.05$).

Bu değerlendirmelere sonucunda ototoksisite gelişimi ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunan bu 3 faktör kullanılarak bir lojistik regresyon modeli oluşturuldu ve multivariate analiz yapıldı (Tablo 12-14).

Tablo 12. Brock ototoksisite sınıflaması için oluşturulan lojistik regresyon modeli

Risk Faktörleri	95.0 % CI	p	OR
5-12 yaş aralığı	0,606-76,659	0,010	23,087
Sisplatin ve karboplatin tedavisi	4,350-482,690	<0,001	58,958
Baş boyun bölgesine alınan radyoterapi	0,505-25,156	0,202	3,565

Tablo 13. Muenster ototoksisite sınıflaması için oluşturulan logistik regresyon modeli

Risk Faktörleri	95.0 %CI	p	OR
5-12 yaş aralığı	0,675-27,551	0,005	11,782
Sisplatin ve karboplatin tedavisi	2,674-107,561	0,003	16,954
Baş boyun bölgesine alınan radyoterapi	0,404-8,028	0,441	1,800

Tablo 14. Chang ototoksisite sınıflaması için oluşturulan logistik regresyon modeli

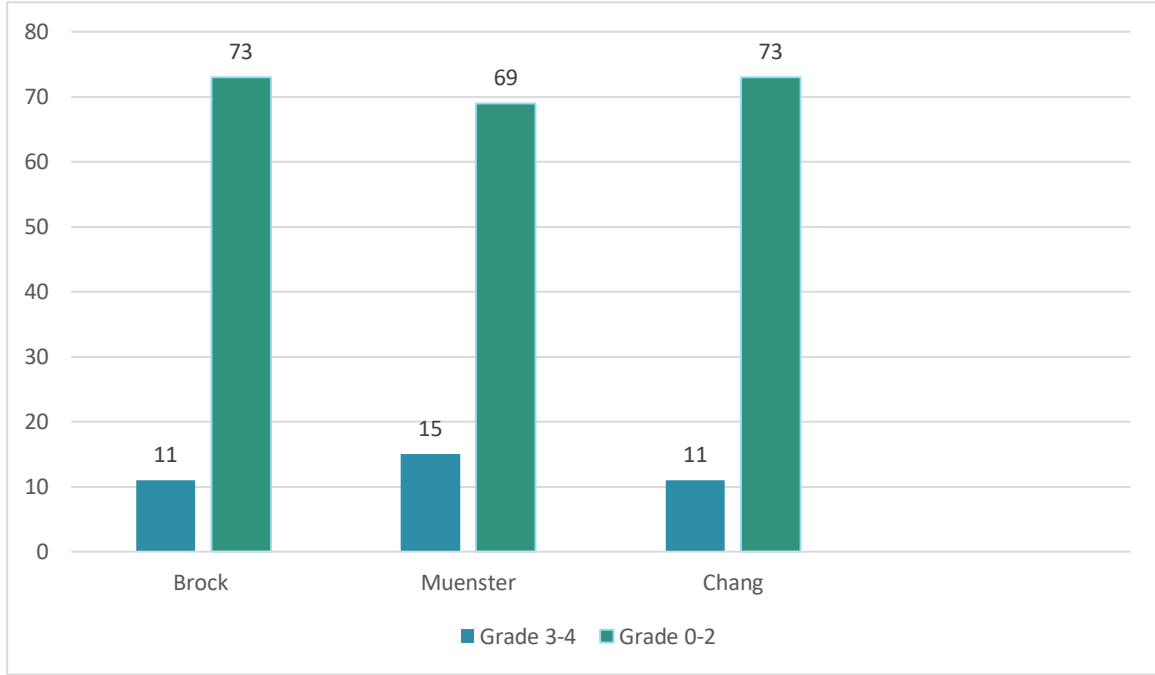
Risk Faktörleri	95.0 %CI	p	OR
5-12 yaş aralığı	0,5-21,671	0,010	10,357
Sisplatin ve karboplatin tedavisi	3,467-152,478	0,001	22,991
Baş boyun bölgesine alınan radyoterapi	0,529-13,029	0,1237	2,626

Logistik regresyon modelinin sonuçlarına göre; Brock ototoksisite sınıflaması baz alındığında 5 ile 12 yaş arasındaki yaş grubunda ototoksisite gelişme riskinin 23,08 kat (95.0% CI; 0,606-76,659; $p < 0,001$) arttırdığı görüldü. Aynı değerlendirme Muenster ve Chang ototoksisite sınıflamalarına göre yapıldığında ise riskin sırasıyla 11,782 (95.0% CI; 0,675-27,55; $p=0.005$) ve 10,357 (95.0% CI; 0,5-21,671; $p=0.010$) kat arttığı görüldü.

Sisplatin ve karboplatin tedavisinin beraber alınmasının ise ototoksisite gelişme riskini sırasıyla Brock sınıflamasına göre 58,958 (95.0% CI, 1,394-29,283; $p=0.017$), Muenster sınıflamasına göre 16,954 kat (95.0% CI, 2,674-107,561; $p=0.003$), ve son olarak Chang sınıflamasına göre ise 22,991 kat (95.0% CI, 3,467-152,478,204; $p=0.001$) arttığı görüldü.

Ardından hastalar kendi içlerinde orta veya şiddetli düzeyde ototoksisite izlenen (Grade 3 ve 4) ve ototoksisite izlenmeyen- hafif izlenen grup (Grade 0-2) olmak üzere 2 altgruba ayrıldı.

Bu alt gruplar incelendiğinde Brock ve Chang ototoksite sınıflamalarına göre 11, Muenster ototoksiste sınıflamasına göre ise 15 hastada orta-ileri düzeyde ototoksiste saptandı(Şekil 9).



Şekil 9. Orta-ileri düzeyde ototoksiste saptanan hastaların farklı ototoksiste sınıflamalarına göre dağılımı

Bu alt gruplar için; Ki-kare testi ve Fischer kesin testi kullanılarak risk faktörleri Brock, Muenster ve Chang sınıflamalarındaki bulgular ile eşleştirildi ve istatistiksel analizler tekrar edildi.

Brock sınıflaması baz alındığında **baş boyuna radyoterapi alınmış olması ($p=0,014$) ve kemoterapi kürünün aynı gün içinde tek doz olarak verilmesi ($p=0,01$)** istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olarak göze çarptı. Sonrasında bu 2 risk faktörü ile oluşturulan logistik regresyon modelinin sonucuna göre kemoterapi zamanlamasının (tek gün içinde verilmesinin) orta-yüksek dereceli ototoksiste gelişimi riskini 10,278 (95.0% CI, 1,251-84,453, $p=0.030$) kat arttırdığı görüldü (Tablo 15).

Tablo 15. Brock ototoksisite sınıflaması için oluşturulan logistik regresyon modeli (Orta- ileri düzeyde ototoksisite gelişimi için)

Risk Faktörleri	95.0 %CI	p	OR
Kemoterapi zamanlaması	1,251-84,453	0,030	10,278
Baş boyun bölgesine alınan radyoterapi	0,000	0,998	2,8E+0,008

Muenster sınıflamasına göre yapılan istatistiksel analizde ise 5-12 yaş aralığında olma ($p=0,010$), baş boyun bölgesine radyoterapi almış olmanın ($p=0,002$) orta-ileri derece ototoksisite gelişimi açısından bir risk faktörü olduğu görüldü. Bu risk faktörleri ile yapılan logistik regresyon modeline göre 5-12 yaş aralığına yer alan hastalarda orta-ileri derece ototoksisite riski gelişim riskinin 13,391 kat (95.0% CI, 1,607-111,578; **$p=0.016$**) fazla olduğu görüldü (Tablo 16).

Tablo 16. Muenster ototoksisite sınıflaması için oluşturulan logistik regresyon modeli (Orta- ileri düzeyde ototoksisite gelişimi için)

Risk Faktörleri	95.0 %CI	p	OR
5-12 yaş aralığı	1,607-111,578	0,016	13,391
Baş boyun bölgesine alınan radyoterapi	0,000-	0,998	5,2E+008

Chang sınıflamasına göre yapılan istatistiksel analizlerin sonucunda ise benzer şekilde 5-12 yaş aralığında olma ($p=0,020$), baş boyun bölgesine alınan radyoterapinin ($p=0,014$) orta-ileri derece ototoksisite gelişimi ile ilişkili olduğu görüldü. Bu risk faktörleri ile yapılan logistik regresyon modeline göre bu iki faktöründe riski anlamlı derecede arttırdığına dahil bir bulgu saptanmadı (Tablo 17).

Tablo 17. Chang ototoksisite sınıflaması için oluşturulan logistik regresyon modeli (Orta-
ileri düzeyde ototoksisite gelişimi için)

Risk Faktörleri	95.0 % CI	p	OR
5-12 yaş aralığı	0,836-63,006	0,072	7,259
Baş boyun bölgesine alınan radyoterapi	0,000	0,998	3,1E+0,08

5.TARTIŞMA

Çocukluk çağı kanserleri nadir tümörler grubunda olup, tüm dünyada her yıl 16.400 çocuk ve genç çocukluk çağı kanseri tanısını almaktadır. Çocukluk çağı kanserlerinin %12'si baş boyun bölgesinde yer almaktadır. Sırasıyla beyin tümörleri, lenfoma, nöroblastom, tiroid kanserleri, yumuşak doku tümörleri, nazofarengeal karsinom ve tükrük tümörleri bu bölgede yerleşen tümörler olarak karşımıza çıkmaktadır (1, 41).

Bugün geline nokta çocukluk çağı kanserlerinde yaşam oranları; yaş, evre, yerleşim bölgesi, histoloji ve moleküler genetik özelliklere bağlı olarak değişmekle birlikte 5 yıllık yaşam oranları %80'e ulaşmış durumdadır (1, 41).

Yaşam oranlarının artması multimodal tedavi yöntemlerinin birlikte kullanılması ve son yıllardaki teknolojik gelişmeler ile ilgilidir. Kemoterapi alanında 1970'lerden sonra hücre siklusunun özelliklerinin ortaya konulması ve bunlara yönelik kombinasyon tedavilerinin kullanılmaya başlanması, cerrahi tekniklerdeki yenilikler ve radyoterapideki teknik gelişmeler bu sonuçlara varılmasında etkili olmuştur (1, 44).

Baş boyun bölgesinde görülen çocukluk çağı tümör tiplerinin tedavisinde çoğunlukla multimodal tedavi yöntemleri kullanılır ve birçok tümörde de platin bazlı kemoterapi protokolleri yer almaktadır (45-48).

Kemoterapi protokollerindeki kür sayısı ve doz tümörün histolojik tipi evre ve risk grubuna göre değişmekle birlikte geline noktadaki başarı beraberinde yan etkileri de getirmektedir. Özellikle çocuk, adolesan ve genç erişkinlerde beklenen yaşam süresinin uzun olması gözönüne alındığında yan etki profilleri önem kazanmakta ve gelecekteki yaşam kalitesini etkilemektedir.

Baş boyun bölgesi kanser tedavisi sonrasında uzun vadeli izlemde karşılaşılan yan etkiler dış ve yüz kemik gelişim anomalileri, ototoksisite, nörotoksisite, kognitif bozukluklar, nefrotoksisite, kardiyotoksisite ve ikincil malignitelerdir (1, 41, 47)

Bu yan etkilerden özellikle ototoksisite nörotoksisite ve nefrotoksisite oluşumunda platin bazlı kemoteropötikler önemli bir yer tutmaktadır. Bu ajanlara radyoterapinin eklenmesi baş-boyun yerleşimli tümörlerde ototoksisite gelişimini daha da arttırmaktadır (35).

Platin bazlı kemoterapötikler relaps / reflakter lenfoma nöroblastom germ hücreli tümör, osteosarkom, retinoblastom, nazofarenks karsinomları ve beyin tümörleri tedavi protokollerinin ana ilaçlarıdır (1, 45, 48).

Sisplatin, karboplatin ve oksaliplatinde oluşa bu grupta etki mekanizmaları benzerdir ancak kimyasal özellikleri farklı olduğu için tümörosidal etkileri ve yan etki profilleri değişiklik göstermektedir. Bunlardan oksaliplatin çocukluk çağı tümörlerinde çok kullanılmamaktadır. Ancak gerek sisplatin gerekse karboplatin myelotoksisite, ototoksisite, nefrotoksisite ve nörotoksisite gibi yan etkiler açısından dikkatli kullanılması gereken ajanlardır. (48)

Erken ve geç ototoksisite hayatı tehdit eden bir yan etki olmamakla birlikte çocukların yaşam kalitesini etkilemektedir. Özellikle hayatın ilk yıllarında ortaya çıktığı takdirde dil gelişimi, konuşmanın anlaşılması, ayırtedilmesi gibi durumlarda sorunlara sebep olmakta; bu da kendini okul başarısızlığı, sosyal hayata uyum ve iletişim problemleri ile göstermektedir.

Sisplatin işitme kaybına en çok neden olan ajandır. Dış tüylü hücreleri, spiral ganglion nöronlarını ve stria vaskülarisi etkileyerek yüksek frekanslarda daha belirgin olmak üzere sensörinöral işitme kaybına yolaçmaktadır (2, 3). Sisplatinin iç kulakta hücre düzeyinde etkilediği hedefler bu kadar net iken karboplatinin konusunda literatürde bazı zıtlıklar göze çarpmaktadır (48).

Karboplatin ile ilgili çalışmalarda ajanın sıçan ve kobaylarda dış tüylü hücre hasarına yol açarken (39), çinçilyalarda iç tüylü hücreleri ve tip 1 spiral ganlion hücrelerini hasara uğrattığı öne sürülmüştür (40, 48-50). Bununla birlikte klinik çalışmalarda karboplatinin dış tüylü hücreleri etkilediği DPOAE sonuçları ile gösterilmiştir (51). Çocukluk çağında tümör tedavilerinde nadiren kullanılan oksaliplatinin ise ototoksik etkisi azdır (1).

Sonuç olarak platin grubu ilaçlarının lipid peroksidasyon ürünlerini arttırıp, glutatyon ve antioksidan sistemleri baskılayıp mitokondriyalardan sitokrom- C salınımını arttırdığı, kaspaz 9 ve kaspaz 3'ü aktive ederek apoptoza neden olduğu bilinmektedir (2)

Pediyatrik yaş grubundaki yüksek sağkalım olanları gözönüne alındığında ototoksisitenin erken saptanması daha da önem kazanır. Bu sayede özellikle oluşabilecek ciddi dil gelişim kusurları ve kognitif problemlerin önüne geçebilmek mümkün olmaktadır. İdeal bir ototoksisite sınıflaması yüksek bir özgüllük ve duyarlılığa sahip olmalıdır. Hali hazırda kullanılan farklı ototoksisite sınıflamalarının hepsi çeşitli çalışmalarda ve kliniklerde rutin olarak kullanılmakta olup birbirlerine belirgin bir üstünlükleri bulunmamaktadır (20-23, 38). Çalışmamızda kullanılan 3 farklı ototoksisite sınıflaması birbirleri ile uyumluluk açısından Kappa ve McNemar testleri ile değerlendirildiğinde her 3 sınıflamaya göre saptanan ototoksisite sonuçlarının birbirleri ile yüksek düzeyde uyumlu olduğu görülmüştür.

Ototoksisite gelişimi sıklıkla dozla ilişkili olmakla birlikte bazı diğer genetik ve non genetik faktörlerin de önemli olduğu bilinmektedir. Glutasyon S transferaz, Megalin, Excision Repair Cross- Complementing group (ERCC), Tiopurin S-metiltransferaz (TPMT), Katechol O-metil transferaz (COMT) enzim ve proteinlerini kodlayan genlerdeki tek nükleotid polimorfizmleri olası bir risk faktörü olarak ileri sürülmektedir (31-38).

Bu çalışmada baş boyun kanserlerinde genetik olmayan risk faktörleri 49 erkek, 35 kız olmak üzere 84 olguda değerlendirilmiştir. Çalışmaya giren olguların çoğunda hepsinde bazal değerlerin olması ve vakaların her kür önce sonrası odyolojik değerlendirmesinin yapılmış olması önemlidir.

Uluslararası çocukluk çağı geç etki grubunun (ILECCGHG) PanCare Consortium'u ile birlikte topladığı ve ayrıca uzman görüşlerini alarak 2019 yılında yayınladığı ototoksisite izlem raporunda olguların ancak %72'sinin işitme kaybı açısından monitörize edildiği ve bunların ancak %43'ünün ancak tedavi öncesi, sonrası ve tedavi bitiminde tam anlamıyla odyolojik değerlendirmelerinin yapıldığı bildirilmiştir (45).

Bu çalışmada ise her olgunun bazal değerleri, tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmeleri yapılmıştır, tedavisi biten hastalarda yıllık incelemelerle Çocuk Onkoloji Bilimdalı, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilimdalı ve İşitme konuşma denge üniteleri işbirliği ile izlenmektedir.

Sadece sisplatin tedavisi alan hastalardarda cinsiyetin ototoksisite gelişimine olan olası etkisini inceleyen bazı çalışmalarda erkek cinsiyetin 4 kata ulaşan oranlarda daha fazla ototoksisite gelişimine daha fazla eğilim yarattığı bildirilmektedir (5, 6, 9, 16, 38). ILECCGHG ve PanCare Consortium'un çalışmamızda olduğu gibi platin bazlı tedavi alan olguları değerlendiren 90 çalışmayı baz alarak yaptıkları derleme sonucunda platin bazlı ilaçlara bağlı ototoksite gelişimi ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Düzye B kanıt düzeyi). Bu çalışmada da kullanılan her 3 ototoksisite sınıflamasına göre yapılan analizlerde cinsiyetin ototoksiste gelişimine bir etkisi olmadığı görülmüştür ($p<0,05$).

Yaş ve ototoksisite arasında ilişkide özellikle 5 yaşın altındaki çocuklarda riskin 15-20 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir (2, 26, 27). ILECCGHG ve PanCare Consortium'un yaptığı derlemesinde ise yaş küçüldükçe riskin daha fazla olduğu bildirilmektedir (45) ancak bu konuda bir limit yaş değeri tanımlanamamıştır. Bu çalışmada da 5-12 yaş arasında olan olgularda ototoksisite gelişim riskinin her 3 sınıflamaya göre de fazla olduğu görülmüştür. Oluşturulan logistik regresyon modeli sonrası yapılan çoklu analizlerde ise bu yaş grubunda

Brock ototoksisite sınıflaması baz alındığında ototoksisite gelişme riskininin 23,08 kat (95.0% CI; 4,350-482,690; $p < 0,001$) aynı değerlendirme Muenster ve Chang ototoksisite sınıflamalarına göre yapıldığında ise riskin sırasıyla 11,782 (95.0% CI; 0,675-27,55; $p=0.005$) ve 10,357 (95.0% CI; 0,5-21,671; $p=0.010$) kat arttığı görülmüştür. Ayrıca 84 hasta kendi içinde orta-ağır düzeyde ototoksisite (grade 3-4) gelişimi açısından alt gruplara ayrılarak tekrar değerlendirildiğinde 5-12 yaş arasında yer alan hasta grubunun Muenster ve Chang sınıflamalarına göre orta-ağır düzeyde ototoksisite (grade 3-4) gelişimi açısından risk altında olduğu, Muenster sınıflaması baz alınarak yapılan çoklu analizlerde ise riskin 13,391 kat (95.0% CI, 1,607-111,578; $p=0.016$) arttığı ortaya konmuştur. Bu sonucun özellikle platin bazlı tedavi protokollerinin gerek doz gerekse kür sayısı olarak daha fazla uygulandığı bilinen ve olguların çoğunluğunu oluşturan beyin tümörü olgularının 5-12 yaş arasında toplanması sonucu olabileceği düşünülmüştür.

Baş boyun yerleşimli kanserlerde, özellikle beyin tümörleri ve yumuşak doku tümörlerinde radyoterapi tedavinin önemli bir komponentidir. Bu bölgeye uygulanan radyoterapinin ototoksisite riskini arttırdığı bildirilmektedir (25, 26). ILECCGHG ve PanCare Consortium'un derlemesinde ise baş boyun bölgesine alınan radyoterapinin ototoksisite riskini arttırdığına yönelik istatistiksel olarak anlamlı bir veri yoksa da, izlem panellerinde radyoterapinin ototoksik etkiyi arttırdığına dahil uzman görüşü bildirilmiştir (45). Çalışmamızda baş boyun bölgesine alınan radyoterapi ototoksisite gelişimi için her 3 sınıflamaya göre yapılan analizler baz alındığında anlamlı bir risk faktörü olarak göze çarpmaktadır. Ancak bu anlamlılık çoklu analizlere yansımamıştır. Benzer şekilde her 3 sınıflamaya göre yapılan tekli analizlerde radyoterapi orta- ileri düzeyde ototoksisite gelişimi içinde bir risk faktörü olarak ortaya çıkmıştır.

Sadece Karboplatin ve sadece oksaliptinin, çoklu analizler ile incelendiğinde ototoksisite riskini arttırdığını bildiren bir çalışma bulunmamaktadır (45). Ancak uzman görüşü olarak özellikle myeloablatif dozlarda ($> 1500 \text{ mg/m}^2$) karboplatin ve sisplatinle kombinasyonunun ototoksisite riskini arttırdığına dair yayınlar mevcuttur (38, 45, 52, 53) Sisplatinin ise yüksek kümülatif dozlarda arttırdığına yönelik yayınlar mevcuttur (27, 30, 47). Ancak Konsorsiyumun sonuçlarında belirgin bir eşik değer belirlenememekle beraber riskin arttığına dair bulgu mevcuttur (Düzey A kanıt düzeyi) (45). Bu çalışmada sisplatin kümülatif dozu ile ototoksisite arasındaki ilişkiyi değerlendirebilmek için eşik değer 400 mg/m^2 olarak alınmıştır. Sonuçta her 3 sınıflamaya göre istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanılmamıştır. Bu da 2019 yılında varılan eşik değer tanımlanamadığı verisini desteklemektedir. Yine

çalışmamızda sadece sisplatin alan 32 olgunun Brock ve Chang sınıflamalarına göre %50'sinde, Muenster sınıflamasına göre ise % 53,1'nde ototoksisite mevcuttur. Sadece karboplatin alan 42 olgunun Brock sınıflamasına göre % 4,8, Muenster sınıflamasına göre % 11,9, Chang sınıflamasına göre % 9,5'unda ototoksisite izlenmiştir. Değişik nedenler ile hem sisplatin ve karboplatin tedavisi alan 10 hastanın her 3 sınıflamaya göre % 70'inde ototoksisite izlenmiştir. Bu veri de konsorsiyumdaki uzman görüşünü desteklemektedir. Tekli analizler sonucunda hem sisplatin hem karboplatin tedavi almak istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olarak görülmüştür. Çoklu analizlerde ise bu faktör ototoksisite gelişme riskini sırasıyla Brock sınıflamasına göre 58,958 (95.0% CI, 1,394-29,283; **p=0.017**), Muenster sınıflamasına göre 16,954 kat (95.0% CI, 2,674-107,561; **p=0.003**), ve son olarak Chang sınıflamasına göre ise 22,991 kat (95.0% CI, 3,467-152,478,204; **p=0.001**), arttırmıştır. Ancak grade 3-4 ototoksisite gelişimi ile hem sisplatin hem karboplatin tedavisi alınması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşmamıştır.

Aminoglikozid, furosemid gibi ilaçların ototoksik etkiyi arttırdığına dahil bazı yayınlar mevcuttur (2, 25, 30). Ancak ILECCGHG ve PanCare konsorsiyumun yaptığı derlemede bu ilaçların otoksisite gelişimine etkisinin düşük kanıt düzeyinde olduğu belirtilmiştir (Düzey C kanıt düzeyi) (45). Çalışmamızda da bu yönde bir etkiye rastlanmamıştır.

Sisplatin doz ve tedavi protokollerine göre veriliş şekilleri değerlendirildiğinde tek günde verilen yüksek doz ve bolus uygulamalarının riski arttırdığına dahil yayınlar mevcuttur (27, 30). Bu çalışmada ise tek günlük uygulama yapılan olguların Brock sınıflamasına göre %35'i, Muenster sınıflamasına göre %43'ü, Chang sınıflamasına göre %39'unda ototoksisite saptanırken bu oranlar bölümüş doz uygulamalarında daha her 3 sınıflamada da %24 olarak belirlenmiştir ancak bu fark istatistiksel analizlere yansımamıştır. Orta-yüksek doz ototoksisite gelişimi ile tedavi protokolünün arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise Brock sınıflamasına göre yapılan tekli analizlerde tedavinin tek günde verilmesi istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmuştur ve çoklu analizler sonucunda da orta-yüksek düzey ototoksisite gelişme riskini 10,278 (95.0% CI, 1,251-84,453, **p=0.030**) kat arttırdığı görülmüştür. Ancak bu anlamlılık diğer 2 sınıflamaya göre yapılan analizlere yansımamıştır.

Sonuç olarak pediatrik yaş grubunda baş boyun bölgesine lokalize tümör nedeni ile platin bazlı tedavi ve radyoterapi alan olgularda multisentrik çalışmalar sonucunda gelecekte genetik ve non genetik risk faktörleri içeren bir panel hazırlanmalı ve olgular bu panel çerçevesinde sadece tedavi süreçlerinde değil, tedavi bitiminde de takip edilmelidir, bu süreçlerde radyolojik takipler etkin biçimde yapılmalı ve uzman kişiler tarafından yorumlanmalıdır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Pediyatrik dönemde baş boyun bölgesinde yerleşen kanserlerde erken tanı ve multimodal tedavi yöntemleri ile yaşam süresi artmıştır. Ancak tedaviye bağlı yan etkiler hayat kalitesini olumsuz etkilemektedir. Platin bazlı protokollere bağlı gelişen ototoksosite dil gelişimini olumsuz yönde etkilemekte, psikososyal problemlere yolaçan geri dönüşü olmayan bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu açıdan risk faktörlerinin belirlenerek tedavi protokollerinin düzenlenmesi ve oluşabilecek toksik etkinin erken farkedilmesi için yakın radyolojik inceleme şarttır. Bu hastalar hem tedavi döneminde hem de sonrasında pediyatrik onkoloji, kulak burun boğaz ve radyoloji bölümleri tarafından ortak izleme alınmalıdır.

Bu çalışmada pediyatrik yaş grubunda baş boyun bölgesine lokalize kanserlerde ototoksosite gelişimine rol açması muhtemel risk faktörleri değerlendirilmiştir.

Sonuçta;

*Ototoksosite oranı; Brock sınıflamasına göre % 29,8, Muenster sınıflamasına göre % 34,5, Chang sınıflamasına göre % 32,1 olarak bulunmuştur.

*Her 3 ototoksosite sınıflamasına göre ortaya çıkan ototoksosite sonuçları Kappa ve Mc Nemar testlerine göre değerlendirildiğinde, her 3 test de 2'şerli olarak karşılaştırıldığında birbirleri ile istatistiksel olarak uyumlu bulunmuştur.

*5-12 yaş arasında olan olgularda ototoksosite gelişim riskinin her 3 sınıflamaya göre de istatistiksel olarak arttığı görülmüştür. Oluşturulan logistik regresyon modeli sonrası yapılan çoklu analizlerde de bu yaş grubu her 3 sınıflama için de anlamlı bir risk faktörü olarak göze çarpmıştır.

* Hem sisplatin hem karboplatin tedavisinin alınmış olması her 3 sınıflamaya göre yapılan tekli analizlerde istatistiksel olarak anlamlı bir faktör olarak belirmiştir. Bu faktörün çoklu analizlerde de ototoksosite riskini arttırdığı görülmüştür.

* Baş boyun bölgesine alınan radyoterapi tekli analizler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olarak göze çarpsa da bu anlamlılık çoklu analizlere yansımamıştır.

**Olgular orta-yüksek düzey (grade 3-4) ototoksosite gelişimi açısından değerlendirildiğinde;

*Tedavi protokolleri açısından bakıldığında tedavinin tek gün içinde alınmış olması ile orta-yüksek düzey ototoksosite (grade 3-4) gelişimi açısından Brock sınıflamasına göre anlamlı bir risk faktörü olarak görülmektedir. Bu anlamlı farklılık çoklu analizlere de yansımıştır.

* 5-12 yaşı arasında olmak ile orta-yüksek düzey ototoksiste (grade 3-4) gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki Muenster ve Chang sınıflamalarına göre bulunmuştur. Bu istatistiksel anlamlılık Muenster sınıflaması bazında çoklu analizlere de yansımıştır.

* Radyoterapi ile orta-yüksek düzey ototoksiste (grade 3-4) gelişimi arasında Muenster ve Chang sınıflamalarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttur. Bu istatistiksel anlamlılık çoklu analizler düzeyinde oluşmamıştır.



7.KAYNAKLAR

- 1- Scheurer ME, Lupo PJ, Bondy M. Epidemiology of childhood cancer. In: Pizzo P, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology (7th edition) Lippincott Williams and Wilkins-USA; 2016, 1-10
- 2- Olgun Y. Cisplatin Ototoxicity: Where we are? International Journal of Advanced Otology. 2013; 9: 403-416.
- 3- Ali I, Wani WA, Saleem K, Haque A. Platinum compounds: a hope for future cancer chemotherapy. Anti cancer Agents Med Chem. 2013; 13: 296-306.
- 4- Rybak LP, Whitworth CA. Ototoxicity therapeutic opportunities. Drug Discovery Today 2005; 10: 1313-21.
- 5-Gulya AJ. Anatomy of the temporal bone and skull base. In: Gulya AJ, Minor LB, Poe DS. Surgery of the Ear (6th edition) Shelton-Connecticut. People's Medical Publishing House – USA 2010: 29-48.
- 6- Gacek RR. Anatomy of the auditory and vestibular systems. In: Snow JB, Wackym PA. Ballenger's Otolaryngology Head and Neck Surgery (17th edition) Shelton-Connecticut. People's Medical publishing House- USA 2009: 1-15.
- 7-Runge-Samuelsn CL, Friedland DR. Anatomy of the auditory system. In Flint P, Haughey BH, Lund VJ, Niparko JK, Richarson MA, Robbins KT, Thomas JR. Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery volume 2 Fifth edition. Mosby Elsevier. 2010 Philadelphia pp 1831-37.
- 8- Karasawa T, Steyger P. An integrated view of cisplatin-induced nephrotoxicity and ototoxicity. Toxicology Letters 2015; 219-2.
- 9- Çetinalp VB, Eroğlu Z. Sisplatin direncinde etkili moleküler mekanizmalar S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. 2013; 20: 72-79
- 10-Ding D, Allman BL, Salvi R. Review: Ototoxic characteristics of platinum antitumor drugs. The Anatomical Record. 2012; 295:1 851-67.
- 11- Schacht J, Talaka AE and Rybak LP. Cisplatin and aminoglycoside antibiotics: Hearing loss and its prevention. The Anatomical Record. 2012; 295: 1837-50.

- 12- Devarajan P, Savoca M, Patricia M et al. Cisplatin-induced apoptosis in auditory cells: role of death receptor and mitochondrial pathways. *Hearing Research*. 2002; 174: 45-54.
- 13- Olgun Y, Kırkım G, Altun Z, Aktaş S, Kolatan E, Kiray M, Bağrıyanık A, Olgun A, Çakır Kızmazoğlu D, Özoğlu C, Ellidokuz H, Erçetin P, Şerbetçioğlu B, Yılmaz O, Güneri EA. Protective Effect of Korean Red Ginseng on Cisplatin Ototoxicity: Is It Effective Enough? *J Int Adv Otol*. 2016; 12: 177-183.
- 14- Olgun Y, Kırkım G, Kolatan E, Kıray M, Bağrıyanık A, Olgun A, Kızmazoğlu DC, Ellidokuz H, Serbetçioğlu B, Altun Z, Aktaş S, Yılmaz O, Güneri EA. Friend or foe? Effect of oral resveratrol on cisplatin ototoxicity. *Laryngoscope*. 2014; 124: 760-6.
- 15- Al-Khatib T, Cohen N, Carret AS, Daniel S. Cisplatin ototoxicity in children, long term follow up. *Int. J of Ped Otorhinolaryngol*. 2010; 74: 913-19.
- 16- Chang KW. Clinically accurate assessment and grading of ototoxicity. *The Laryngoscope*. 2011; 121: 2469-57.
- 17- Brock P, Knight KR, Freyer DR, Campbell KC, Steyger PS, Blakley BW, Rassekh SR et al. Platinum-induced ototoxicity in children. A consensus review on mechanism, predisposition and protection, including a new international society of pediatric oncology Boston ototoxicity scale. *J of Clin. Oncol*. 2012; 30: 2408-17.
- 18- Abujamra AL, Escostequy JR, Dall'Igna C, Manica D, Cigana LF, Coradini P, Brunetto A et al. The use of high frequency audiometry increases the diagnosis of asymptomatic hearing loss in pediatric patients treated with cisplatin treated patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60(8): 474-8.
- 19- Khan AB, D'Souza BJ, Wharam MD, Champion LA, Sinks LF, Woo SY, McCullough DC et al. Cisplatin therapy in recurrent childhood brain tumors. *Cancer Treat Rep*. 1982; 66: 2013-20.
- 20- Brock P, Bellman SC, Yeomans EC, Pinkerton LR, Pritchard. Cisplatin ototoxicity in children: A practical grading system. *Med Pediatr Oncol*. 1991; 19: 295-300.
- 21- World Health Organization. Programme for the Prevention of Deafness and Hearing Impairment. (1997). Future programme developments for prevention of deafness and hearing impairments: Report of the first informal consultation, Geneva, 23-24 January 1997.

- 22- Schmidt CM, Bartholomous E, Deuster D, Heinecke A, Dinnesen AG.. The “Muenster Classification” of high frequency hearing loss following cisplatin chemotherapy. *HNO*. 2007; 55(4): 299-30
- 23- US Department of Health Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE) Version 4.0.2010. National Institutes of Health, National Cancer Institute.
- 24- Rybak LP. Mechanisms of cisplatin ototoxicity and progress in otoprotection. *Curr Opin Otolaryngol Head and Neck Surg*. 2007; 15- 364-9.
- 25- Langer T, Zehnoﬀ- Dinnesen A, Radtke S, Meiert J and Zolk O. Understanding platinum-induced ototoxicity. *Trends in Pharmacological Science* 2013; 1059:112.
- 26- Rybak LP, Mukherjea D, Jajoo S and Ramkumar V. Cisplatin ototoxicity and protection: Clinical and experimental studies. *Tohoku J Exp. Med*. 2009; 219: 17786.
- 27- Li Y, Womer RB, Silber JH. Predicting cisplatin ototoxicity in children: the influence of age and the cumulative doses. *Eur J of Cancer*. 2004; 40: 2445-51.
- 28- Günes D, Kırkım G, Demiral P, Mutafoğlu K, Şerbetçioglu B, Olgun N. Platinum induced ototoxicity in children and adolescents with cancer. *Int.Adv.Otol*.2009; 5: 345-55.
- 29- Coradini PP, Cigana L, Selistre SG, Rosito LS, Brunetto AL. Ototoxicity from cisplatin therapy in childhood cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29: 355-60.
- 30- Yancey A, Harris MS, Egbelakin A, Gilbert J, Pisoni DB, Renbarger J. Risk factors for cisplatin associated ototoxicity in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 9: 144-8.
- 31- Ross JD, Katzov- Eckert, Dube MP, Brooks B, Rassekh R, Barhdadi A, Feroz- Zada Y et al. Genetic variants in TPMT and COMT are associated with hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy. *Nat. Genet*. 2009; 41: 1345-9
- 32- Caronia D, Patina- Garcia A, Milne RL, Zalacain-Díez M, Pita G, Alonso MR, Moreno LT et al. Common variations in ERCC2 are associated with response to cisplatin chemotherapy and clinical outcome in osteosarcoma patients. *The Pharmacogenomics Journal*. 2009; 9: 347-53

- 33- Kushner BH, Budnick A, Kramer K et al. Ototoxicity from high-dose use of platinum compounds in patients with neuroblastoma. *Cancer* 2006; 107: 417-22.
- 34- Mukherjea D, Rybak LP. Pharmacogenomics of cisplatin –induced ototoxicity. *Pharmacogenomics* 2011; 12: 1039-50.
- 35- Zheng Z, Chen T, Li X, Haura E, Sharma A, Bepler G. DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer. *N Engl J Med* 356: 800-8.
- 36- Yang JJ, Lim JYS, Huang J, Bass J, Wu J, Wang C et al. The role of inherited TPMT and COMT genetic variation in cisplatin induced ototoxicity in children with cancer. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 94: 252-9.
- 37- Skinner R. Best practice in assessing ototoxicity in children with cancer. *European Journal of Cancer* 2004; 40: 2352-4.
- 38- Olgun Y, Aktaş S, Altun Z, Kırkım G, Kızmazoğlu DÇ, Erçetin AP, Demir B, İnce D, Mutafoğlu K, Demirağ B, Ellidokuz H, Olgun N, Güneri EA. Analysis of genetic and non genetic risk factors for cisplatin ototoxicity in pediatric patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016; 90:64-69.
- 39- Neuwelt EA, Brummett RE, Doolittle ND, Muldoon LL, Kroll RA, Pagel MA, Dojan R et al. First evidence of otoprotection against carboplatin-induced hearing loss with a two-compartment system in patients with central nervous system malignancy using sodium thiosulfate. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998; 286: 77-84.
- 40- Wake M, Takeno S, Ibrahim D, Harrison R. Selective inner hair cell ototoxicity induced by carboplatin. *Laryngoscope.* 1994; 104: 488-93.
- 41- Qaisi M, Eid I. Pediatric Head and Neck Malignancies. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2016; 28: 11-9
- 42- Seremidi K, Kloukos D, Polychronopoulou A, Kattamis A, Kavvadia K. Late effects of chemo and radiation treatment on dental structures of childhood cancer survivors. A systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* 2019; 41: 3422-3433
- 43- Kılınç G, Bulut G, Ertuğrul F, Ören H, Demirağ B, Demiral A, Aksoylar S et al. Long-term Dental Anomalies after Pediatric Cancer Treatment in Children. *Turk J Haematol.* 2019 2; 36: 155-161

- 44- Landier W, Armenian SH, Meadow AT, Bhatia S. Principles and practice of pediatric oncology. In: Pizzo P, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology (7th edition) Lippincott Williams and Wilkins-USA; 2016, 1173-1219.
- 45- Clemens E, van den Heuvel-Eibrink MM, Mulder RL, Kremer LCM, Hudson MM, Skinner R, Constine LS, Bass JK et al. Recommendations for ototoxicity surveillance for childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCare Consortium. *Lancet Oncol.* 2019; 20: 29-41.
- 46- Teft WA, Winkvist E, Nichols AC, Kuruvilla S, Richter S, Parker C, Francis P et al. Predictors of cisplatin-induced ototoxicity and survival in chemoradiation treated head and neck cancer patients. *Oral Oncol.* 2019; 89: 72-78.
- 47- Waissbluth S, Peleva E, Daniel SJ. Platinum-induced ototoxicity: a review of prevailing ototoxicity criteria. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017; 274: 1187-1196.
- 48- Fetoni AR, Ruggiero A, Lucidi D, De Corso E, Sergi B, Conti G, Paludetti G. Audiological Monitoring in Children Treated with Platinum Chemotherapy.. *Audiol Neurotol.* 2016; 21: 203-211.
- 49- Ding DL, Wang J, Salvi R, Henderson D, Hu BH, McFadden SL, Mueller M. Selective loss of inner hair cells and type-I ganglion neurons in carboplatin-treated chinchillas. Mechanisms of damage and protection. *Ann N Y Acad Sci.* 1999; 884: 152-70.
- 50- Dalian D, Haiyan J, Yong F, Salvi R, Someya S, Tanokura M. Ototoxic effects of carboplatin in organotypic cultures in chinchilla and rats. *J Otol.* 2012; 7: 92-101.
- 51- Reavis KM, Phillips DS, Fausti SA, Gordon JS, Helt WJ, Wilmington D, Bratt GW, Konrad-Martin D. Factors affecting sensitivity of distortion-product otoacoustic emissions to ototoxic hearing loss. *Ear Hear.* 2008; 29: 875-93.
- 52- Frappaz D, Michon J, Hartmann O, Bouffet E, Lejars O, Rubie H, Gentet JC, Chastagner P et al. Etoposide and carboplatin in neuroblastoma: a French Society of Pediatric Oncology phase II study. *J Clin Oncol.* 1992; 10: 1592-601.
- 53- Punnett A, Bliss B, Dupuis LL, Abdoell M, Doyle J, Sung L. Ototoxicity following pediatric hematopoietic stem cell transplantation: a prospective cohort study. *Pediatr Blood Cancer.* 2004; 42: 598-603.

8.EKLER

8.1. Etik kurul onayı

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI**

Sayın Prof.Dr. Günay Kırkım

Araştırmaya ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	4114-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☒
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Çocukluk Çağı Baş Boyun Bölgesi Kanselerinde Ototoksisteye Yol Açan Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr. Günay Kırkım KBB A.D
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐	İngilizce ☒	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2018/17-06	Tarih:05.07.2018
	Prof.Dr. Günay Kırkım'ın sorumlusu olduğu "Çocukluk Çağı Baş Boyun Bölgesi Kanselerinde Ototoksisteye Yol Açan Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
	ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
	ETİK KURUL ÜYELERİ	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Ali Rıza ŞİŞMAN (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	<i>Asım</i>
Prof.Dr.Gül ERGÖR (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	<i>gülen</i>
Prof.Dr.Nejat SARIOŞMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	<i>Katılmadı</i>
Prof.Dr. Mehmet Refik MAS	Geriatri	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	<i>Mu</i>
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Öz</i>
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Müge</i>
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Katılmadı</i>
Prof.Dr.Sülen SARIOĞLU	Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Sülen</i>
Prof.Dr.Bilge KARA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Bilge</i>
Prof.Dr.Ayhan ABACI	Pediyatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	<i>Ayhan</i>
Doç.Dr.M.Aylin ARICI	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	<i>M.Aylin</i>
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐	H ☒	<i>HB</i>
Doç.Dr.Yasemin SOYSAL	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	<i>Katılmadı</i>
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E ☐	H ☒	<i>Katılmadı</i>
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	<i>ME</i>

8.2. Akademik Özgeçmiş



YÜKSEL OLGUN

Kişisel Bilgiler

İletişim Bilgileri

Kimlik Numarası	20676265806
Doğum Tarihi	22/06/1983
İletişim Adresi	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KULAK BURUN BOĞAZ
Telefon	(232) 266 66 66
	(232) 266 66 66
E-posta	yukseolgun@dau.edu.tr
Web Adresi	

Öğrenim Bilgileri

15 Ekim 2008 – 15 Ekim 2012 (4 yıl 1 ay)
DİÇER (Dokuz Eylül Üniversitesi), TÜRKİYE
DİÇER, DİÇER
Eğitim Alt Alanı: KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI
Diploma Numarası: 13E216

Deneyim / İşyeri Bilgileri

01 Ocak 2016 – Şu Anda (6 yıl) (Tam Zamanlı)
UZMAN (DR.), DR., DİÇER (Dokuz Eylül Üniversitesi)

01 Aralık 2017 – Şu Anda (2 yıl 1 ay) (Tam Zamanlı)
DOKTORALİ ÖĞRETİM ÜYESİ, YRD. DOÇ. DR., DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ CERRAHİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ KULAK BURUN VE BOĞAZ
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
İdari Görev: DİÇER

01 Ocak 2012 – 01 Ocak 2015 (3 yıl 1 ay) (Tam Zamanlı)
TEKNİK PERSONEL, DR., DİÇER (İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi)

Yabancı Dil Bilgileri

İNGİLİZCE (Okuma: İyi, Yazma: İyi, Konuşma: İyi)

FRANSIZCA (Okuma: İyi, Yazma: İyi, Konuşma: İyi)

Ar-Ge Yetkinilik

E. A. GÜNERİ & Y. OLGUN, Endoscope-Assisted Cochlear Implantation, *CLINICAL AND EXPERIMENTAL OTORHINOLARYNGOLOGY*, 2018, 1976-8710, 11, 2, 89-95.

Y. OLGUN, M. A. HOZEN, A. E. DANYELİ, S. SARIOĞLU & E. A. GÜNERİ, Myxoma of the Middle Ear Mimicking Chronic Otitis Media, *TURKISH ARCHIVES OF OTORHINOLARYNGOLOGY-TURK OTORINOLARENGOLOJİ ARSIVI*, 2018, 2169-3987, 56, 1, 67-50.

E. A. GÜNERİ, Y. OLGUN, M. ASLIER, O. YILMAZ, D. NUTİ, C. KIRKIM, S. MUNCAN, E. KOLATAN, S. AKTAS, F. TRABALZINI, M. MANDALA & H. ELLIDOKUZ, Cochlear and Vestibular Effects of Combined Intratympanic Gentamicin and Dexamethasone, *JOURNAL OF INTERNATIONAL ADVANCED OTOTOLOGY*, 2017, 1308-7562, 13, 1, 67-52.

L. OLGUN, F. B. CENGİZ, R. YILMAZER, L. SENNAROĞLU, J. FOSTER, T. KIRAZLI, D. DUMAN, H. ALPER, Y. OLGUN, G. GONZALEZ-ROSADO, M. BONYADI, S. H. BLANTON, H. AVCI, E. HERNANDEZ-ZAMORA, K. S. ORHAN, J. DOMINGUEZ-ABURTO, N. MANDIEH, A. INCESULU, I. MENENDEZ, F. OZKINAY, F. HUESCA-HERNANDEZ, C. BADEMCI, M. TEKİN, M. D. L. L. ARENAS-SORDO & T. ATIK, Novel pathogenic variants underlie SLC26A4-related hearing loss in a multiethnic cohort, *INTERNATIONAL JOURNAL OF PEDIATRIC OTORHINOLARYNGOLOGY*, 2017, 0165-5876, 101, 167-171.

Z. ALTUN, A. PAMUKOĞLU, Y. OLGUN, S. AKTAS, H. O. CETİNYAY, C. KIRKIM, E. A. GÜNERİ, P. ERCETİN & N. OLGUN, Acetyl-L-Carnitine protects HEI-OC1 auditory cells from radiation and cisplatin induced toxicity, *INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE*, 2016, 1940-8201, 9, 7, 13605-13616.

S. AKTAS, Y. OLGUN, Z. ALTUN, N. OLGUN, C. KIRKIM, D. C. KIZMAZOĞLU, A. P. ERCETİN, B. DEMİR, H. ELLIDOKUZ, D. INCE, K. MUTAFOĞLU, E. A. GÜNERİ & B. DEMİRAC, Analysis of genetic and non genetic risk factors for cisplatin ototoxicity in pediatric patients, *INTERNATIONAL JOURNAL OF PEDIATRIC OTORHINOLARYNGOLOGY*, 2016, 0165-5876, 90, 64-69.

Y. OLGUN, E. P. S. Ö. İ. A. N. K. E. D. E. B. D. T. A. İ. Y. D. O. HALE ASLAN & E. P. S. Ö. İ. A. N. K. E. D. E. B. D. T. A. İ. Y. O. D. HALE ASLAN, Potential pitfalls of computed tomography in advanced laryngeal cancer, *ENT Updates*, 2016, 2169-7109, 5, 1, 5-11.

G. KIRKIM, G. KIRKIM, Y. OLGUN, Y. OLGUN, S. AKTAS, S. AKTAS, M. KIRAY, M. KIRAY, E. KOLATAN, E. KOLATAN, Z. ALTUN, Z. ALTUN, P. ERCETİN, P. ERCETİN, A. BACRIYANIK, A. BACRIYANIK, O. YILMAZ, O. YILMAZ, H. ELLIDOKUZ & H. ELLIDOKUZ, Is there a gender-related susceptibility for cisplatin ototoxicity?, *EUROPEAN ARCHIVES OF OTO-RHINO-LARYNGOLOGY*, 2015, 0937-6677, 272, 10, 2755-2763.

Y. OLGUN, Y. OLGUN, Z. ALTUN, Z. ALTUN, E. A. GÜNERİ & E. A. GÜNERİ, Letter to the Editor regarding "Protective effect of resveratrol against cisplatin-induced ototoxicity in HEI-OC1 auditory cells", *INTERNATIONAL JOURNAL OF PEDIATRIC OTORHINOLARYNGOLOGY*, 2015, 0165-5876, 79, 7, 1172-1172.

A. İMRE, A. İMRE, E. PİNAR, E. PİNAR, N. EROĞAN, N. EROĞAN, A. A. ECE, A. A. ECE, Y. OLGUN, Y. OLGUN, İ. ALADAG, İ. ALADAG, S. ÖZTÜRKCAN & S. ÖZTÜRKCAN, Prevertebral Space Invasion In Head and Neck Cancer: Negative Predictive Value of Imaging Techniques, *ANNALS OF OTOTOLOGY RHINOLOGY AND LARYNGOLOGY*, 2015, 0008-6894, 124, 5, 378-383.

Y. OLGUN, Y. OLGUN, M. DÜRMÜSOĞLU, M. DÜRMÜSOĞLU, E. DOĞAN, E. DOĞAN, T. K. ERDAG, T. K. ERDAG, S. SARIOĞLU, S. SARIOĞLU, A. D. İNİZ & A. O. KIZ, Role of Elective Neck Dissection in Early Stage Lip Cancers, *TURKISH ARCHIVES OF OTOLARYNGOLOGY-TURK OTOLARENGOLOJİ ARSIVI*, 2015, 0306-6793, 53, 1, 75-78.

E. A. GÜNERİ & Y. ÖLGÜN, Endoscope-Assisted Cochlear Implantation, *CLINICAL AND EXPERIMENTAL OTORHINOLARYNGOLOGY*, 2018, 1976-6710, 11, 2, 89-95.

Y. ÖLGÜN, M. A. KOZEN, A. E. DANYELİ, S. SARIOĞLU & E. A. GÜNERİ, Myxoma of the Middle Ear Mimicking Chronic Otitis Media, *TURKISH ARCHIVES OF OTORHINOLARYNGOLOGY-TURK OTORINOLARENGOLOJİ ARSIVI*, 2018, 2169-3987, 56, 1, 47-50.

E. A. GÜNERİ, Y. ÖLGÜN, M. ASLIER, O. YILMAZ, O. MUTL, Ç. KIRKIM, S. MURCAN, E. KOLATAN, S. AKTAS, F. TRABALZINI, M. MANDALA & H. ELLİDOĞLUZ, Cochlear and Vestibular Effects of Combined Intratympanic Gentamicin and Dexamethasone, *JOURNAL OF INTERNATIONAL ADVANCED OTOTOLOGY*, 2017, 1308-7669, 13, 1, 47-52.

L. ÖLGÜN, F. B. CENGİZ, R. YILMAZER, L. SENNAROĞLU, J. POSTER, T. KIRAZLI, D. DUMAN, H. ALPER, Y. ÖLGÜN, C. GONZALEZ-ROSADO, M. BONYADI, S. H. BLANTON, H. AVCI, E. HERNANDEZ-ZAMORA, K. S. ORHAN, J. DOMINGUEZ-ABURTO, N. MANDIEH, A. İNCESULU, I. MENENDEZ, F. ÖZKINAY, F. HUESCA-HERNANDEZ, C. BACEMO, M. TEHİN, M. D. L. L. ARENAS-SORDO & T. ATIK, Novel pathogenic variants underlie SLC26A5-related hearing loss in a multiethnic cohort, *INTERNATIONAL JOURNAL OF PEDIATRIC OTORHINOLARYNGOLOGY*, 2017, 0165-5876, 101, 167-171.

Z. ALTUN, A. PAMUKOĞLU, Y. ÖLGÜN, S. AKTAS, H. O. CETİNYAY, Ç. KIRKIM, E. A. GÜNERİ, P. ERÇETİN & N. ÖLGÜN, Acetyl-L-Carnitine protects HEI-OC1 auditory cells from radiation and cisplatin induced toxicity, *INTERNATIONAL JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE*, 2016, 1960-5901, 9, 7, 13605-13616.

S. AKTAS, Y. ÖLGÜN, Z. ALTUN, N. ÖLGÜN, Ç. KIRKIM, D. C. KIZMAZOĞLU, A. P. ERÇETİN, B. DEMİR, H. ELLİDOĞLUZ, D. İNCE, K. MUTAFOĞLU, E. A. GÜNERİ & B. DEMİRAG, Analysis of genetic and non genetic risk factors for cisplatin ototoxicity in pediatric patients, *INTERNATIONAL JOURNAL OF PEDIATRIC OTORHINOLARYNGOLOGY*, 2016, 0165-5876, 90, 64-69.

Y. ÖLGÜN, E. P. S. Ö. İ. A. N. K. E. D. E. B. D. T. A. İ. Y. D. O. HALE ASLAN & E. P. S. Ö. İ. A. N. K. E. D. E. B. D. T. A. İ. Y. D. O. HALE ASLAN, Potential pitfalls of computed tomography in advanced laryngeal cancer, *ENT Uyguladisi*, 2016, 2169-7109, 5, 1, 5-11.

Ç. KIRKIM, Ç. KIRKIM, Y. ÖLGÜN, Y. ÖLGÜN, S. AKTAS, S. AKTAS, M. KIRAY, M. KIRAY, E. KOLATAN, E. KOLATAN, Z. ALTUN, Z. ALTUN, P. ERÇETİN, P. ERÇETİN, A. BACRIYANIK, A. BACRIYANIK, O. YILMAZ, O. YILMAZ, H. ELLİDOĞLUZ & H. ELLİDOĞLUZ, Is there a gender-related susceptibility for cisplatin ototoxicity?, *EUROPEAN ARCHIVES OF OTO-RHINO-LARYNGOLOGY*, 2015, 0937-6477, 272, 10, 2755-2763.

Y. ÖLGÜN, Y. ÖLGÜN, Z. ALTUN, Z. ALTUN, E. A. GÜNERİ & E. A. GÜNERİ, Letter to the Editor regarding: "Protective effect of resveratrol against cisplatin-induced ototoxicity in HEI-OC1 auditory cells", *INTERNATIONAL JOURNAL OF PEDIATRIC OTORHINOLARYNGOLOGY*, 2015, 0165-5876, 79, 7, 1172-1172.

A. İMRE, A. İMRE, E. PİNAR, E. PİNAR, N. ERDOĞAN, N. ERDOĞAN, A. A. ECE, A. A. ECE, Y. ÖLGÜN, Y. ÖLGÜN, İ. ALADAĞ, İ. ALADAĞ, S. ÖZTÜRKCAN & S. ÖZTÜRKCAN, Prevertebral Space Invasion In Head and Neck Cancer: Negative Predictive Value of Imaging Techniques, *ANNALS OF OTOTOLOGY RHINOLOGY AND LARYNGOLOGY*, 2015, 0009-4894, 124, 5, 378-383.

Y. ÖLGÜN, Y. ÖLGÜN, M. DURMUSOĞLU, M. DURMUSOĞLU, E. DOĞAN, E. DOĞAN, T. K. ERDAG, T. K. ERDAG, S. SARIOĞLU, S. SARIOĞLU, A. O. İKİZ & A. O. İKİZ, Role of Elective Neck Dissection in Early Stage Lip Cancers, *TURKISH ARCHIVES OF OTOLARYNGOLOGY-TURK OTOLARENGOLOJİ ARSIVI*, 2015, 0304-6793, 53, 1, 44-49.

Y. OLGUN, COMPLICATIONS IN PEDIATRIC COCHLEAR IMPLANTATION, Sessiz Sunum, 11TH EUROPEAN SYMPOSIUM ON PEDIATRIC COCHLEAR IMPLANTATION, 23 Mayıs 2013, 23 Mayıs 2013.

Y. OLGUN, RESVERATROLÜN CISPLATİN OTOTOKSİTESİNE KARŞI KORUYUCU ETKİSİ, Sessiz Sunum, 2. ULUSAL OTİTOLOJİ / NÖROTOLOJİ KONGRESİ, 10 Mayıs 2012, 10 Mayıs 2012.

Y. OLGUN, PROTECTIVE EFFECT OF RESVERATROL AGAINST CISPLATIN INDUCED OTOTOXICITY, Sessiz Sunum, 9TH ANNUAL MIDDLE EAST UPDATE IN OTOLARYNGOLOGY CONFERENCE & EXHIBITION HEAD AND NECK SURGERY, 22 Nisan 2012, 22 Nisan 2012.

Y. OLGUN, NASOPHARYNGEAL HABIT POLYD, Poster Sunumu, 10TH INTERNATIONAL CONGRESS OF THE EUROPEAN SOCIETY OF PEDIATRIC OTORHINOLARYNGOLOGY, 06 Temmuz 2010, 06 Temmuz 2010.

TÜBİTAK Burs ve Destekleri

Proje Bilgileri

1145058, Radyasyona Bağlı İşitme Kayıplarının Önlenmesinde (Ototoksisite) (DfA Hasan Üzerinden) Etkinliği, 1002 - Hızlı Destek, Araştırmacı/Üzman, Sonuçlandı, ARDEB, SBAC - Sağlık Bilimleri Araştırma Destek Grubu, Projeye Katılma/Ayrıma Tarihleri: 15.06.2014 - 15.06.2015, Proje Başlangıç/Bitiş Tarihleri: 15.06.2014 - 15.06.2015.

2145531, Gırtlak Yolu Bağlı İşitme Kaybı Etiyolojisinde Curcuma Longa (Curcumin)'in Etkisinin Araştırılması, 3001 - Başlangıç AR-GE, Araştırmacı/Üzman, Sonuç raporu kabul, ARDEB, SBAC - Sağlık Bilimleri Araştırma Destek Grubu, Projeye Katılma/Ayrıma Tarihleri: 01.05.2015 - 01.10.2016, Proje Başlangıç/Bitiş Tarihleri: 01.05.2015 - 01.10.2016.

Panellatlık/İzleyicilik/Raporörlük Sayısı

Panellatlık/Dış Danışmanlık Sayısı	ARDEB/SİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
İzleyicilik/Danışmanlık Sayısı	ARDEB/SİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
Raporörlük Sayısı	ARDEB/SİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0