

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ONKOLOJİK TEDAVİDE SİSPLATİN VE/VEYA
KARBOPLATİN ALMIŞ KANSERLİ ÇOCUK
HASTALARDA OTOTOKSİSİTENİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DOÇ. DR. DİLEK İNCE

ÇOCUK ONKOLOJİ
YANDAL UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2012

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ONKOLOJİK TEDAVİDE SİSPLATİN VE/VEYA
KARBOPLATİN ALMIŞ KANSERLİ ÇOCUK
HASTALARDA OTOTOKSİSİTENİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DOÇ. DR. DİLEK (GÜNEŞ) İNCE

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. HATİCE NUR OLGUN

ÇOCUK ONKOLOJİ
YANDAL UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2012

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

İÇİNDEKİLER.....	III
TABLO DİZİNİ.....	IV
ŞEKİL DİZİNİ.....	V
KISALTMALAR.....	VI
TEŞEKKÜR.....	VII
ÖZET.....	1 – 2
ABSTRACT.....	3 – 4
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER.....	5 - 13
3. HASTALAR VE YÖNTEM	13 - 16
Hastaların seçimi ve değerlendirilmesi.....	13 - 15
İşitme Değerlendirmesi	15
İstatistiksel Yöntemler	16
4. BULGULAR.....	16 -30
Bazal Odyolojik Değerlendirmesi Yapılan Hastalar.....	18
Kemoterapi Sonrası Takip Odyolojik Değerlendirmesi Yapılan Hastalar.....	19-24
Sisplatin alan tüm hastalar.....	22
Karboplatin alan tüm hastalar.....	23
Grup 1: Sadece sisplatin alan hastalar (n:30).....	25-26
Grup 2: Sisplatin ve karboplatin alan hastalar (n:20).....	26-27
Grup 3: Sadece karboplatin alan hastalar (n:15).....	27-28
Brock Derecelendirme Sistemine Göre Derece 1 İşitme Kaybı Olan Hastalar.....	28
Brock Derecelendirme Sistemine Göre Derece 2 - 4 İşitme Kaybı Olan Hastalar.....	28-30
Brock Derecelendirme Sistemine Göre Derece 3 - 4 İşitme Kaybı Olan Hastalar.....	29-30
5. TARTIŞMA.....	31-37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	38
7. KAYNAKLAR.....	39-46
8. DEĞERLENDİRMEYE ALINAN 97 VE DEĞERLENDİRME DIŞI BIRAKILAN 3 HASTANIN PEDİATRİK ONKOLOJİ MALİYİN DOSYA NUMARALARI VE HASTA LİSTESİ	47-48
9. ETİK KURUL ONAYI.....	49

TABLolar DİZİNİ

SAYFA NO

Tablo 1 Hastaların Karakteristik Özellikleri.....	17
Tablo 2 Bazal ve takip odyolojik değerdendirmesi olan hastalar.....	18
Tablo 3 Brock'un İşitme Kaybı Derecelendirme Sistemine göre işitme kayıpları.....	20
Tablo 4 Ototoksisitesi olan ve olmayan hastaların karakteristik özellikleri.....	24-25

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>SAYFA NO</u>
Şekil 1 Kohlea yapısı.....	7
Şekil 2 Çalışmaya alınan hastaların özeti.....	14

KISALTMALAR

YFİK.....	Yüksek Frekanslı İşitme Kaybı
ABR	İşitsel Beyinsapı Tepkisi
CAP.....	Compound Aksiyon Potansiyeli
CM	Kohlear Mikrofonu
COR	Koşullu Yönelme Refleksi
EP	Endokohlear Potansiyel
GHT	Germ Hücreli Tümör
HFHL	Yüksek Frekans İşitme Kaybı
HL	Hodgkin's lenfoma
HMG1	"high mobility group" proteini
ICE	İfosfamid, Karboplatin, Etoposid
NFkB	Nükleer faktör kapa B
NO	Nitrik Oksit
NPC	Nazofarinks karsinomu
PEB	Sisplatin, Etoposid, Bleomisin
PTA	standart sinüs biçimli ton odoyometri
PUFA	Çoklu doymamış yağ asitleri
ROS	Reaktif oksijen radikalleri
TEOAEs	geçici otoakustik yayılmalar

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince emeği geçen sayın hocalarıma; Çocuk Onkoloji Bilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Nur OLGUN, Prof. Dr. Faik SARIALİOĞLU, Prof. Dr. Kamer MUTAFOĞLU'na, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Rıza ÇETİNGÖZ ve Prof. Dr. Ayşe DEMİRAL'a, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Mustafa OLGUNER'e, Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Erdener ÖZER'e, Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Handan GÜLERYÜZ'e, Nükleer Tıp Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Berna POLACK'a ve Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine, uzmanlarına, araştırma görevlilerine teşekkür ederim. Bu tez çalışmasına büyük katkı sağlayan Kulak-Burun-Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Bülent ŞERBETÇİOĞLU ve Doç. Dr. Günay KIRKIM'a teşekkür ederim. Ayrıca bana her zaman destek olan aileme teşekkür ederim.

Doç. Dr. Dilek GÜNEŞ İNCE

ÖZET

Onkolojik Tedavide Sisplatin ve/veya Karboplatin Almış Kanserli Çocuk Hastalarda Ototoksisitenin Değerlendirilmesi

Dilek (Güneş) İnce. Çocuk Onkoloji Yandal Uzmanlık Tezi. İzmir . 2012.

Amaç: Kanserli çocuk hastalarda sisplatin, karboplatin ototoksisitenin değerlendirilmesi.

Yöntem: 1988 – 2012 tarihlerinde merkezimizde lenfoma, maliyn solid tümör tanılarıyla tedavi edilen 784 hastanın dosyaları sisplatin, karboplatin kullanımı açısından retrospektif değerlendirildi. Platinyum uygulanmış hastaların karakteristikleri, platinyum tedavisi ayrıntıları, diğer ototoksik ilaçlarla tedavileri, baş/boyun radyoterapisi uygulaması, takip odyolojik kayıtları incelendi Odyolojik değerlendirme yapılmamış ise hastalar çağırılarak değerlendirildi. İşitsel testler sinüs biçimli ses tonu odyometrisi, geçici oto-akustik yayılmalar, işitsel beyinsapı tepkisiydi. Ototoksisite Brock kriterlerine göre derecelendirildi.

Sonuçlar: Sisplatin ve/veya karboplatin alan 221 (%28) hasta vardı. Bazal odyolojik değerlendirme 39 hastada (%17.6) mevcuttu. Takip odyolojik değerlendirme hastaların %26'sında (n:58) vardı, hastalar davet edilerek bu oran %45'e (n:100) çıkarıldı. Çalışmaya alınan 97 hastanın ortanca tanı yaşı 6.3yaş (1ay–19y), E:K oranı 0,99. Grup 1'de (sisplatin) 57 (%59), grup 2'de (sisplatin+karboplatin) 21 (%21.5) ve grup 3'de (karboplatin) 19 (%19.5) hasta vardı. Grup1'in %65'inde, grup 2'nin %48'inde sisplatin bölünmüş dozda verilmişti; Grup 2 ve 3'de karboplatin tek dozda uygulanmıştı. Takip odyolojik değerlendirme zamanı kemoterapi bitiminden sonra ortanca 20 aydı (1ay–16 y). Takipte hastaların %30'unda yüksek frekanslı işitme kaybı saptandı. Brock derecelendirmesine göre 16'sı (%55) derece 1, 8'i (%27.6) derece 2, üçü (%10.3) derece 3, ikisi (%6.9) derece 4 idi. Brock derece1-4 ototoksisite grup1'de %33 (n:19), grup2'de %43 (n:9), grup3'de %5 (n:1) oranlarında gelişti. Ototoksisite gelişen (n:29) ve gelişmeyen (n:68) hastaların yaş ortalaması arası fark anlamlı bulundu (p:0.003). Ototoksisite gelişen hastaların %83'ü beş yaşından büyüktü. Ototoksisite gelişmesi cinsiyete göre farklılık göstermedi. Grup 1 ve 2 arasında; sisplatin kümülatif dozu 400mg/m²'den düşük ve yüksek gruplar arasında; sisplatin tek veya bölünmüş dozda uygulanan gruplar arasında ototoksisite gelişmesi anlamlı farklılık göstermedi. Ototoksisite gelişen ve gelişmeyen hastaların ortalama sisplatin ve karboplatin dozları gruplar arası anlamlı farklı bulunmadı. Sisplatin almış hastalarda baş-boyun

radoterapisi uygulanan ve uygulanmayanlar arasında; aminoglikozid verilen ve verilmeyenler arasında ototoksisite gelişimi anlamlı farklı bulundu (sırasıyla p:0.003, p:0.001). Bleomisin uygulaması ototoksisitede anlamlı fark yaratmadı. Ototoksisite gelişenlerin ortalama tedavi yaşı 11 yaş (0-19) olup, 20'sine (%69) aminoglikozid, 12'sine (%41) baş-boyun radyoterapisi. Derece 2-4 ototoksisite gelişen hastaların %77'si (10/13) kız ve bunların %60'ı pubertal/postpubertal kızlardı. Derece 2-4 ototoksisite gelişen hastaların %62'sinde baş-boyun radyoterapisi uygulanmıştı ve radyoterapi gerektiren tanılar intrakraniyal tümör (n:5), nazofarinks karsinomu (n:2), Hodgkin lenfomaydı (n:1).

Yorum: Ototoksisite sisplatin ve karboplatin tedavisinin potansiyel yan etkisidir. Beş yaşından büyük çocuklar ve adölesanlar da platinyum ilişkili ototoksisiteye yatkınlık göstermektedir. Pubertal/postpubertal kızlarda ciddi ototoksisite gelişebilmektedir. Baş boyun radyoterapisi ve aminoglikozid kullanımı ototoksisite gelişme riskini sisplatin alan grupta arttırmaktadır. Beyin tümörleri (medulloblastom veya intrakraniyal germ hücreli tümör), nazofarinks karsinomu varlığında uygulanan platinyum ve radyoterapi ile ilişkili olarak ototoksisiteye yatkınlık gelişmektedir. Germ hücreli tümörde yerleşim yeri ototoksisite riski açısından önemlidir. Klinik takipte radyolojik değerlendirmeler önemsenmelidir. Ototoksisitenin erken tanınması, tedavinin yönlendirilmesi ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi açısından önemlidir. Ototoksisite riski, platinyum tedavisinin radyoloji ünitesiyle birlikte planlanacak yakın takibini gerektirmektedir.

Anahtar kelimeler: Sisplatin, Karboplatin, Ototoksisite, Çocukluk çağı, Geç etki.

ABSTRACT

Evaluation of Ototoxicity in children with cancer who received cisplatin and/or carboplatin during treatment

Dilek (Güneş) İnce. Thesis in Pediatric Oncology. İzmir. 2012.

Objective: To evaluate cisplatin, carboplatin induced ototoxicity in children with cancer. **Method:** Medical records of 784 children with the diagnosis of lymphoma and malignant solid tumor treated at our pediatric oncology center from 1988 to 2012 were evaluated retrospectively for receiving cisplatin and/or carboplatin. Characteristics of patients who received platinum, details of platinum treatment, co-administration of other ototoxic drugs, head/neck radiotherapy, follow up audiologic records were analyzed. Patients without audiological assessments were invited for follow up audiological assessments. The audiological tests included pure tone audiometry, transient oto-acoustic emissions, auditory brainstem response. Ototoxicity were graded according to Brock's hearing loss criteria.

Results: There were 221 (28%) patients who received cisplatin and/or carboplatin. Baseline audiological assessments were available in 39 (17.6%) patients. Follow up audiological assessments were available in 26% of patients (n:58), and this ratio increased to 45% (n:100) by invitation of patients for follow up audiologic examination. In our study, there were 97 eligible patients. The median age at treatment was 6.3 years (1mos-19yrs), M:F ratio was 0.99. There were 57 patients (59%) in group 1 (cisplatin-only), 21 patients (21.5%) in group 2 (cisplatin and carboplatin), and 19 patients (19.5%) in group 3 (carboplatin-only). In group 1 65%, and in group 2 48% of patients received cisplatin by divided doses schema; in groups 2 and 3 carboplatin had been administered by single dose schema. The median audiometry time after diagnosis was 20 months (1mo-16yrs). In follow-up, high frequency hearing loss was detected in 30% of patients. According to the Brock's grading system 16 patients (55%) had grade 1, 8 patients (27.6%) had grade 2, 3 patients (10.3%) had grade 3, two patients (6.9%) had grade 4 ototoxicity. Brock's grade 1-4 ototoxicity incidence was 33% (n:19) in group 1, 43% (n:9) in group 2, and 5% (n:1) in group 3. Mean diagnosis age was found significantly different between patients with (n:29) or without (n:68) ototoxicity (p:0.003). At diagnosis, 83% of patients having ototoxicity was ≥ 5 -year-old. Ototoxicity was not different between boys and girls. Between group 1 and 2; between the cumulative dose of cisplatin $<400\text{mg/m}^2$ and

$\geq 400 \text{ mg/m}^2$; and between patients who received cisplatin by single dose and divided doses schema, incidence of ototoxicity was not different. Mean cisplatin and carboplatin doses was not different between patients with or without ototoxicity. Ototoxicity was found significantly higher in patients who received cisplatin and head and neck radiotherapy ($p:0.003$), and also cisplatin and aminoglycosides ($p:0.001$). Bleomycin was not cause significant difference on ototoxicity. The median age at treatment for patients with ototoxicity was 11 years (0-19), and 20 of them (69%) received aminoglycosides, 12 of them (41%) received head or neck radiotherapy. Seventy-seven percent (10/13) of patients with Brock's grade 2-4 ototoxicity were female and 60% of them were pubertal/postpubertal girls. Head-neck radiotherapy had been done in 62% of patients who had grade 2-4 ototoxicity and oncologic diagnosis was intracranial tumor (n:5), nasopharyngeal carcinoma (n:2), and Hodgkin lymphoma (n:1) which required radiotherapy.

Conclusion: Ototoxicity is the potential side effect of cisplatin and carboplatin treatment. Children older than 5 year old and adolescents are also susceptible to platinum related ototoxicity. Severe ototoxicity may occur in pubertal/postpubertal girls. In cisplatin receiving patients performing head-neck radiotherapy and aminoglycosides are increase the risk for ototoxicity. Patients with intracranial tumors (medulloblastoma, intracranial germ cell tumor), nasopharyngeal carcinoma who received radiotherapy have tendency to develop platinum related ototoxicity. Primary site of germ cell tumors is important to predict the risk of ototoxicity. Audiological assesments should be valued in clinical practice. Early detection of ototoxicity is important for management of treatment and also for improving quality of life. Ototoxicity is potential side effect of platinum treatment and close audiologic follow-up is necessary with audiology unit.

Key words : Cisplatin, Carboplatin, Ototoxicity, Childhood, Late effect

1. GİRİŞ VE AMAÇ:

Çocukluk çağı kanserlerinde yaşam oranlarının yükselmesi sonucunda antikanser tedavinin geç etkileri önem kazanmıştır. Bu geç etkilerden biri de platinyum grubu ilaçlara (örnek: sisplatin ve karboplatin) bağlı gelişen ototoksisitedir. Sisplatin ve karboplatin çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinde geniş kullanım alanı olan, etki spektrumları benzer kemoterapötik ajanlardır. Ancak bu ilaçların etkinlik ve güvenilirliği farklılık göstermektedir. Her iki ajan da ototoksisite yapabilmektedir ancak sisplatin ilişkili ototoksisiteyle daha sık karşılaşmaktadır ve daha ağır seyretmektedir (1 – 6). Platinyum ilişkili ototoksisite bilateral, genellikle kalıcı, yüksek frekanslı sensörinöral işitme kaybı ile karakterizedir, bu işitme kaybı daha düşük frekanslara da progresyon gösterebilmektedir (4 – 8). Konuşma ve dil gelişimi erken yaşlarda olduğundan ototoksisitenin sonuçları özellikle tanı yaşı küçük olan çocuklar için daha çok önem taşımaktadır (6, 7). Gelişebilecek ağır morbiditeye rağmen, platinyum grubu ilaçların potansiyel ototoksik yan etkisi klinik pratikte üzerinde durulmadan atlanabilmektedir.

Bu çalışmada çocukluk çağı kanseri tanısı alarak Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda sisplatin ve/veya karboplatin içeren kemoterapi protokolleriyle tedavi edilmiş hastalarda işitmenin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER:

Çocukluk çağı kanserleri göreceli olarak nadir karşılaşılan bir hastalık grubudur. Son 50 yıl içinde tedavi yöntemlerindeki gelişmelerin, ilerlemelerin sonucunda çocukluk çağı kanserlerinde yaşam oranları artmıştır. Ne yazık ki hayatta kalanlar tedavinin uzun dönem yan etkileriyle baş etmeye çalışmaktadır. Giderek sayısı artış gösteren bu popülasyonun özellikle yakın takibi gerekmektedir. Çocukluk çağı kanserinden kür olanların yaşam boyu multidisipliner bir ekip tarafından takip edilmeleri gerekmektedir. Ototoksik etki özellikle platinyum grubu ilaç kullanıldığında karşılaşılan bir yan etkidir. Platinyum ilişkili ototoksisite

bilateral, genellikle kalıcı, yüksek frekanslı sensörinöral işitme kaybı ile karakterizedir, bu işitme kaybı daha düşük frekanslara da progresyon gösterebilmektedir (4 – 8). Konuşma ve dil gelişimi erken yaşlarda olduğundan ototoksisitenin sonuçları özellikle tanı yaşı küçük olan çocuklar için daha çok önem taşımaktadır (6, 7). Gelişebilecek ağır morbiditeye rağmen, platinyum grubu ilaçların potansiyel ototoksik yan etkisi klinik pratikte üzerinde durulmadan atlanabilmektedir.

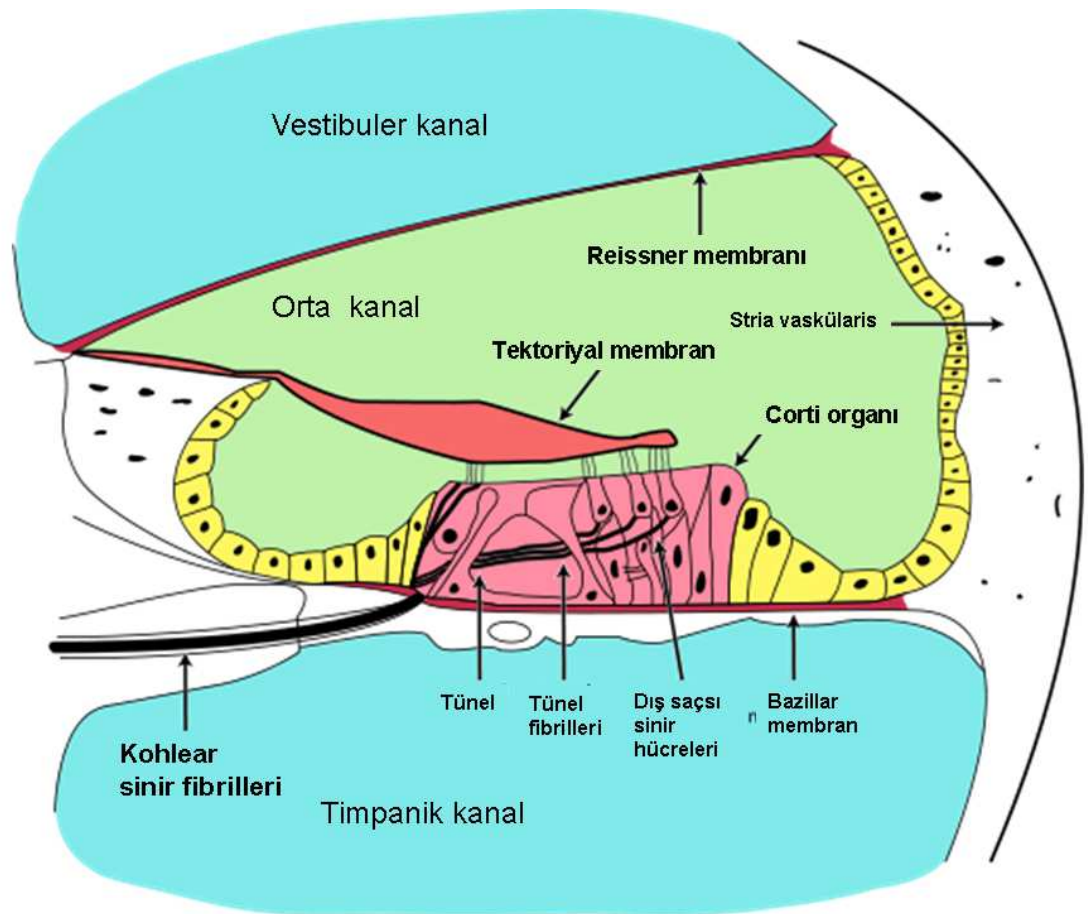
Platinyum bileşikleri alkilleyici ajanlar grubunda olup etki mekanizması DNA platinlenmesiyle sitotoksik etki, DNA hasarı ve apoptozistir. Sisplatin çeşitli yumuşak doku tümörleri, testis, over, serviks, mesane, akciğer kanserleri ve baş-boyun skuamoz hücreli kanserlerinde yüksek derecede etkilidir. Sisplatin ve karboplatin çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinde de vazgeçilmez kemoterapötik ilaçlardır. Nöroblastom, osteosarkom, germ hücreli tümör, hepatoblastom, retinoblastom, beyin tümörleri tedavisinde platinyum grubu ilaçlar kullanılmaktadır. Sisplatinin esas doz sınırlayıcı yan etkileri ototoksisite, nörotoksisite ve nefrotoksisite; karboplatinin esas doz sınırlayıcı esas yan etkisi kemik iliği baskılanmasıdır. Sisplatin ve karboplatin ototoksisite yapabilmektedir ancak sisplatin ilişkili ototoksisiteyle daha sık karşılaşılmaktadır ve daha ağır seyretmektedir (1 – 6).

Platinyum ilişkili ototoksisite bilateral, genellikle kalıcı, yüksek frekanslı sensörinöral işitme kaybı ile karakterizedir, bu işitme kaybı daha düşük frekanslara da progresyon gösterebilmektedir (4 – 8). Platinyum ilişkili ototoksisite gelişmesinde bireysel duyarlılık söz konusudur. Özellikle mitokondriyal mutasyonlar, Megalin için tek nükleotid polimorfizmi ile ilişki gösterilmiştir (9, 10). Çocuklarda platinyum ototoksisitesi gelişmesinde risk faktörleri; çok küçük yaş, kümülatif platinyum dozunun yüksek olması, önceden var olan işitme kaybının olması, böbrek hastalığı olması, kraniyal ve kafa tabanı radyoterapisi uygulanmış

olmasıdır (11 – 14). Tedavi protokollerinde sisplatin dozu azaltılmasına rağmen hemen hemen her hastada işitme kaybı geliştiği bildirilmiştir (15).

Morfolojik olarak sisplatin ototoksitesinin kohleada en az üç major hedef doku üzerine etkisi olduğu gösterilmiştir: Corti organı, spiral ganglion hücreleri, lateral duvar (stria vaskularis, spiral ligament) (Şekil 1). Kohlear hücrelerde antioksidan enzim aktivitesinin azalması, buna karşın reaktif oksijen ürünleri ve lipid peroksidasyonunun artmasının kohlear hücrelerin apoptoza gitmesine neden olduğu öne sürülmektedir (16 – 18). Platinyum bileşenleri ilişkili sitotoksikite platinyumun hücre içinde birikimine bağlıdır ve bunun apoptoz ve nekrozu başlattığı düşünülmektedir (19).

Şekil 1. Kohlea yapısı



Deneyisel hayvan çalışmalarında ototoksik dozda sisplatin uygulaması sonucu kohlear dokuda glutasyon ve antioksidan enzimler (süperoksit dismutaz, katalaz, glutasyon peroksidaz ve glutasyon redüktaz) düzeylerinde azalma ve buna karşın lipid peroksidasyonu göstergesi olan malondialdehit düzeylerinde artma gösterilmiştir (16 – 18). Kohleada antioksidan enzim aktivitesinin azalmasında olası mekanizmalar: A- Sisplatinin direk enzimler içindeki esansiyel sülfidril gruplarına bağlanması. B- Bakır ve selenyum azalması (Süperoksit dismutaz ve glutasyon peroksidaz aktiviteleri için esansiyel) (20). C- Antioksidan enzimleri inaktive eden organik peroksidazlar ve reaktif oksijen türevlerinin artışı (21). D- Glutasyon ve kofaktör NADPH' ın azalması (Glutasyon peroksidaz ve glutasyon redüktaz aktiviteleri için esansiyel) (22). Sisplatin ile antioksidan enzim aktivitesinin inhibisyonu süperoksit ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türevlerinin ve toksik lipid peroksitlerin kohleada artışını sağlamaktadır. Bu da kohlear hücreler içine kalsiyum girişi ve apoptozisle sonuçlanmasına neden olmaktadır (23).

Sisplatin etkisiyle kohlear dokuda toksik serbest radikal oluşumunda potansiyel kaynak NADPH oksidaz enzimidir. Özellikle NOX3 izoformunun iç kulakta yüksek derecede eksprese edildiği real – time PCR tekniği ile gösterilmiştir. *In situ* hibridizasyon çalışmalarında NOX3' ün vestibuler ve kohlear duyu epitelinde ve spiral ganglionda bulunduğu gösterilmiştir (24). NOX3 enzimi sadece iç kulakta eksprese edildiğinden, bu enzimin spesifik inhibitörünün geliştirilmesi ve sistemik veya yuvarlak pencere membranına lokal uygulanmasıyla sisplatine bağlı kohlea hasarı ve işitme kaybının önenebilmesi olasıdır (25). NOX-3 indüksiyonu, kohleada süperoksit üretimini arttırmaktadır ve sisplatinin neden olduğu hasarın bir bölümüne katkıda bulunmaktadır (26). Süperoksit anyonu NOX-3' ün yanı sıra diğer NADPH oksidaz izoformlarından kaynaklanarak da üretilebilir. Sisplatine maruz kalma sonrası üretilen süperoksit radikalleri hidrojen peroksitin üretimine neden olur (27).

Sisplatine maruz kalma sonrası oluşan süperoksit radikalleri demir ile katalizlenerek daha reaktif bir hidroksil radikali olan hidrojen peroksit'e dönüşebilir. Bu da çoklu doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girerek toksik aldehit 4 – hidroksinonenal (4-HNE) oluşumuyla sonuçlanabilir. Süperoksitin nitrik oksit ile reaksiyonu sonucu peroksinitrit oluşur ki bu da proteinlerle etkileşerek nitrotirozin oluşturur.

Sisplatine bağlı kohlear hasar ve hücre ölümünü düzenleyen önemli sinyal yolları aşağıda özetlenmiştir (28, 29); **(a)** Sitozolik Bax' ın aktivasyonu ve redistribüsyonu, **(b)** hasarlı mitokondriden sitokrom c' nin salınımı. **(c)** sitokrom c ile Kaspaz 9 ve 3 aktive olurken, kaspaz 8' in aktive olmaması **(d)** kaspaz ile aktive deoksiribonükleazların DNA' yı yıkması **(e)** Kaspaz 3 ile saçsı hücrenin hasarlanması, kütiküler tabaka içinde aktive kaspaz 3 ile fodrin' in parçlanması.

Deneklerde sisplatine bağlı kohlear saçsı hücre apoptozunun kaspaz 8' den bağımsız olduğu düşünülmektedir. Çünkü kohleanın kaspaz 8 inhibitörü ile perfüze edilmesi ne sisplatine bağlı saçsı hücre ölümünü ne de işitme kaybını önlememektedir. Bundan başka sisplatin ototoksitesinde kaspaz 9 ve kaspaz 3 aktivasyonu, bu kaspaz ların inhibitörleri ile intrakohlear perfüzyon apoptozisi ve işitme kaybını önlemektedir. Bu da sisplatin ototoksitesinin etkilenmiş saçsı hücrelerde mitokondriyal hasar gelişmesi ve başlatıcı ve efektör kaspazların ardışık olarak aktivasyonu, sonuçta apoptozis, saçsı hücre yıkımı ve işitme kaybı geliştiğini düşündürmektedir.

Sisplatin etkisiyle potasyum kanallarının aktivasyonu; potasyumun hücre dışına çıkışını sağlayarak, hücre içi iyonik ve ozmotik direnci azaltarak ve bu sayede kaspazlar ve pro-apoptotik nükleazlar gibi pro-apoptotik enzimleri aktive edip apoptozisi tetikler, lateral duvarın spiral ligament fibrositlerinde apoptozisi indükler. (Fizyolojik hücre içi potasyum düzeyleri ise bu enzimleri inhibe edicidir). Sonuçlanan apoptoz, spiral ligamentte hücre

kayıplarına , potasyum transportunda azalmaya neden olur ve stria vasküleriste EP üretiminde azalmaya neden olur (30 – 32).

Kalsiyum ve voltaj bağımlı büyük iletim potasyum (BK) kanallarının inhibitörleriyle bu apoptozis azaltılır. BK kanallarının tetraetilamonyum ile inhibisyonu bu hücrelerde sisplatinin indüklediği apoptozisi azaltmaktadır (33). Potasyum kanalı blokerleri apoptotik hücre büzülmesini, kaspaz 3 aktivasyonunu, sitokrom c salınımını, DNA’ daki sökölme ve apoptotik morfolojik değişiklikleri pek çok hücrede invitro olarak anlamlı derecede azaltır (33, 34). Sisplatin ile hasarlı iç kulak hücre tiplerinde membranın potasyum iletkenliği apoptoziste rol oynamakta mıdır ? halen gösterilmeyi beklemektedir (33).

Kohlea içindeki farklı doku kompartmanlarının sisplatine verdikleri cevaplar da farklıdır. *Dış saçsı hücrelerde:* Sisplatin NOX3 ekspresyonunu ve süperoksit radikalleri oluşumunu tetikler (35). Süperoksit hidrojen peroksiti oluşturur ki o da demir ile etkileşime girer ve yüksek derecede reaktif hidroksil radikali oluşur. Bu da hücre membranındaki çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) ile etkileşerek yüksek derecede toksik olan aldehiti: 4 –HNE (4-hidroksinonenal) oluşturur. Takiben hücre ölümüyle sonuçlanacak olan apoptotik süreç tetiklenir (36, 37). *Lateral Duvar Hücrelerinde(Stria vaskülaris ve Spiral Ligament);* Sisplatinin lateral duvar ile etkileşimi nükleer faktör kapa B (NFkB) aktivasyonuna yol açar. Bu transkripsiyon faktörü iNOS yoluyla nitrik oksit (NO) oluşumunu başlatır. Nitrik oksit, süperoksit ile etkileşime girer, yüksek derecede toksik olan peroksinitrit radikali oluşur, ki bu da kaspaz3 ü aktive eder. Kaspaz 3 stria vaskülaris ve spiral ligamentte kaspaz ile aktive olan deoksiribonükleazları aktive ederek bu dokularda apoptozise yol açar (37 – 39). Sisplatinle tedavi edilmiş guinea pig lerde stria vaskülaris ve spiral ligamentte kaspaz 3 ve kaspaz ile aktive deoksiribonükleazlar immün boyama ile gösterilirken, saçsı hücrelerde gösterilememiştir (38). *Spiral ganglion hücrelerinde;* Sisplatin “*high mobility group (HMG1)*

protein” ekspresyonunu indüker, ki bu da iNOS indüksiyonu yapar, nitrik oksit (NO) üretimi ve takiben hücre ölümü olur. Reaktif oksijen radikalleri (ROS) hücre membranındaki çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) ile etkileşerek yüksek derecede toksik olan aldehiti: 4 –HNE (4-hidroksinonenal) oluşumuna ve devamında hücrenin ölümüne yol açar. Sisplatinin antitümöral etkisi “high mobility group (HMG1)” proteinin DNA’ a bağlanmasıyla ilişkilidir (40). HMG1’ in artmış ekspresyonu ve bu proteinin hedef dokudaki DNA’ a bağlanması, bu dokuları sisplatin sitotoksitesine duyarlı hale getirmektedir (41, 42). Tedavi edilmemiş kontrol grubu sıçanlardan sağlanan spiral ganglion hücreleri içeren, modiolar ekstraktlarda HMG1 ekspresyonunun kardiyak dokudan çok daha yüksek olduğu Western blot analiziyle gösterilmiştir. Ancak, HMG1 protein düzeyi böbrek dokusunda da yüksek bulunmuştur (42). Sisplatin tedavisi ile sıçanlarda spiral ganglion hücrelerinin bazal dönüşünde ve böbrek tübüllerinde HMG1 up-regule olmakta fakat kardiyak dokuda olmamaktadır (42). Bu bulgu, eğer HMG1 Corti organında ve özellikle de dış saçsı hücrelerde eksprese ediliyorsa bu nedenle bu hücrelerin sisplatin ototoksitesitesi için hedef olmalarını açıklayıcı olabileceğinden ilginçtir. Kohlea içindeki farklı doku kompartmanlarının sisplatine verdikleri cevaplar da farklıdır.

Sisplatinin kohlea fonksiyonu üzerindeki etkilerine bakacak olursak; hayvan çalışmalarında sisplatinin ototoksik etkisi, ototoksik dozda sisplatin uygulaması sonrası endokohlear potansiyelde (EP) azalma ve compound aksiyon potansiyeli (CAP) ve kohlear mikrofoni (CM) eşiklerinde yükselme ile gösterilmiştir (43 – 45). Sisplatin ile tedavi edilen gerbil lerde “distortion product otoacoustic emission” lar azalmaktadır (46). Sisplatin ile tedavi edilen hayvanlarda, özellikle yüksek frekanslarda işitsel beyin sapı cevaplarında eşik yükselmesi olduğu gösterilmiştir (47). Kohleadaki pek çok değişiklik sonucu sisplatin CAP eşiğini büyük oranda etkiliyor olabilir. Kohleadaki bu değişiklikler: Spiral ganglion

hücrelerinde myelin kılıfın ayrılması, Saçsı hücre fonksiyonlarında bozulma ve EP de azalmadır. Platinyum ototoksitesitesi temelde çok kompleks mekanizmalara dayanmaktadır.

Sisplatin ototoksitesitesine bireysel duyarlılık değişkenlik göstermektedir. Huang ve ark. 26 gen arasında 17 varyasyon tanımlamışlardır ki DDIT4 (reaktif oksijen türevi üretiminin mediatörü), NEK2 (mitozun uygunluğu için gerekli), MYC (hücre siklusunun devamı, apoptoz ve hücre transformasyonu için gerekli) bu genler arasında sayılabilir (48). Platinyum ilişkili cohele toksisitesi Corti organındaki sinyal yollarının etkilenmesi sonucu gelişmektedir. Hasarın 3 temel hedefi vardır: dış saçsı hücreler, spiral ganglion ve stria vaskülaris. Temelde etkilenme akut veya kronik olarak reaktif oksijen türevlerinin üretiminin artması, bu fazlalığın kohlear antioksidan enzim sistemini tüketmesidir. Dolayısıyla antioksidan enzim sistemini veya reaktif oksijen türevlerinin yakalayıcılarını etkileyecek polimorfizmler platinyum ototoksitesitesine yatkınlık yaratmaktadır. Reaktif oksijen türevlerinin kontrolsüz üretimi kaspaz bağımlı olan ve olmayan proapopitotik yolların aktivasyonuna neden olur (49, 50). Megalin kohleada eksprese olan, aminoglikozidlerin, östrojenin bağlandığı bir reseptördür ve sisplatinin de bağlandığı düşünülmektedir. Megalindeki tek gen polimorfizminin sisplatin ototoksitesitesine yatkınlık yarattığı gösterilmiştir (51). Glutasyon S transferaz antioksidan enzimdir ve M1, T1, P1 gibi alt sınıfları vardır. Bunların platinyum ototoksitesitesini direk etkiledikleri gösterilmiştir. GSTM ve GSTP proteinleri iç kulakta eksprese olmaktadır. GSTT1 proteini üzerinden sisplatin ototoksitesitesi geliştiği gösterilmiştir . GST polimorfizmi platinyum ototoksitesitesiyle ilişkilidir (52). Tiyopürin S metil transferaz (TPMT; rs12201199) ve katekol O metil transferaz(*COMT*; rs9332377) olmak üzere iki genetik varyant sisplatin ototoksitesitesiyle ilişkili bulunmuştur. Ayrıca mitokondriyal DNA mutasyonları, *GJB2* (connexin kodlamaktadır) ve *SLC26A4* (pendrin kodlamaktadır)mutasyonları, ERCC2, XPC, XPA, ERCC1, ERCC4 ve ERCC5 genlerindeki tek gen polimorfizmi de platinyum ototoksitesitesiyle ilişkilidir (51-53). Temelde

kohleada reaktif oksijen türevlerinin oluşumunda NADPH oksidazın sadece iç kulakta eksprese edilen izoformu olan NOX3 önemli rol oynamaktadır. Günümüzde sisplatin tedavisi öncesine siRNA verilerek NOX3'ün kohleada azaltılmasına ve işitmenin korunmasına yönelik çalışmalar gündeme gelmektedir (54).

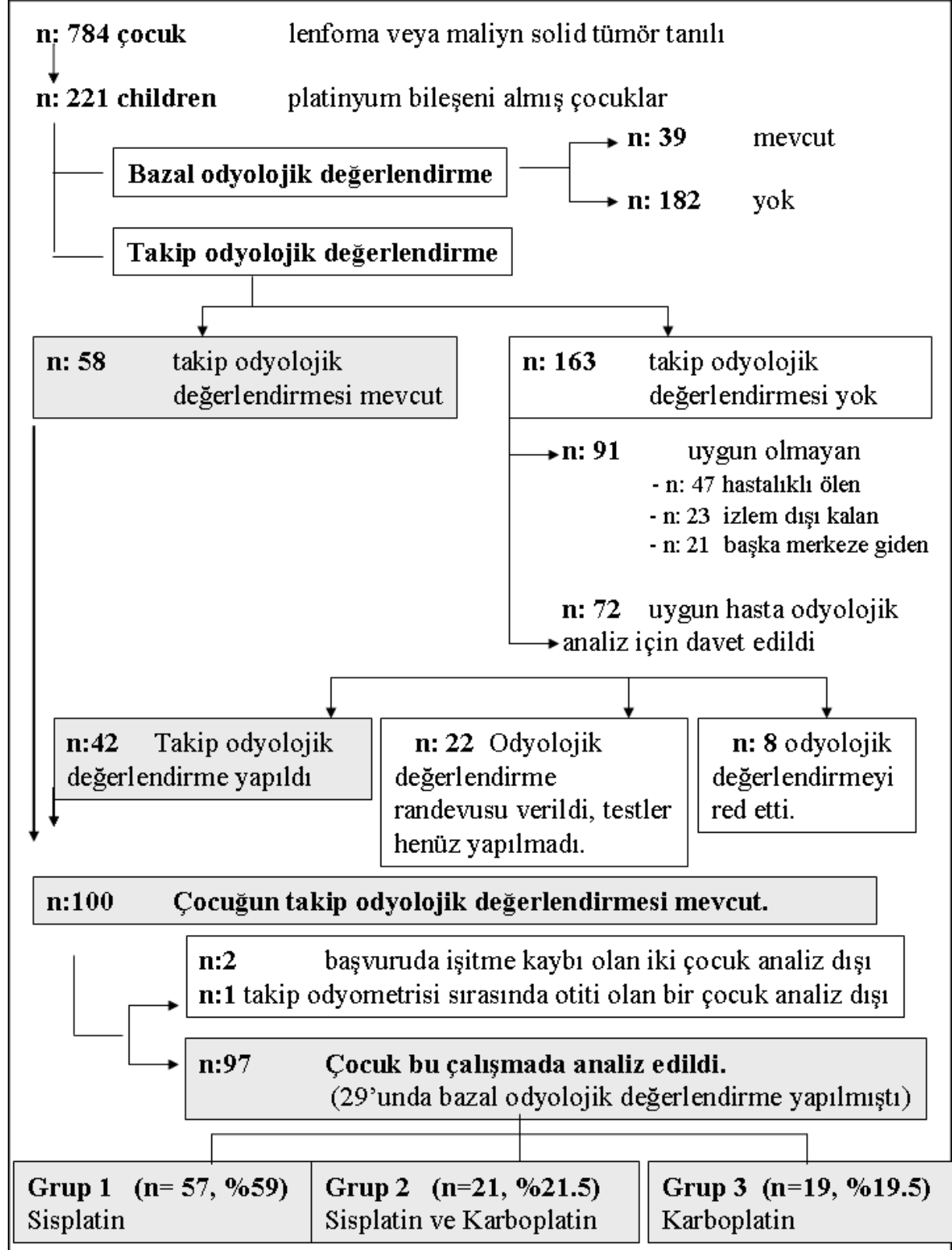
Konuşma ve dil gelişimi erken yaşlarda olduğundan ototoksisitenin sonuçları özellikle tanı yaşı küçük olan çocuklar için daha çok önem taşımaktadır (6, 7, 48, 49). Gelişebilecek ağır morbiditeye rağmen, platinyum grubu ilaçların potansiyel ototoksik yan etkisi klinik pratikte önemsenebilmektedir. Bu çalışmada çocukluk çağı kanseri tanısı alarak Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda sisplatin ve/veya karboplatin içeren kemoterapi protokolleriyle tedavi edilmiş hastalarda işitmenin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu araştırma D.E.Ü.T.F. Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 26.05.2008 / 211 tarih ve sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra, D.E.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D. Çocuk Onkoloji Bilim dalı'nda yapıldı. 1988 – 2012 tarihlerinde merkezimizde lenfoma ve maliyn solid tümör tanılarıyla tedavi edilen 784 çocuk hasta kaydı mevcuttu. Önce bu çocukların tıbbi kayıtları sisplatin ve/veya karboplatin kullanımı açısından geriye dönük olarak değerlendirildi. Tedavide sisplatin ve/veya karboplatin alan 221 (28%) çocuk hasta olduğu görüldü. Bu 221 çocuğun tıbbi kayıtları, mevcut bazal işitsel analizler ve kemoterapi sonrası takip işitsel analizler açısından değerlendirildi. İlk platinyum tedavisinden önce bazal odyolojik değerlendirmeleri yapılmış 39 (18%) hasta vardı 58 (%26) hastada kemoterapi sonrası takip odyolojik değerlendirmeler yapılmıştı (Şekil 2). Ulaşılabilir 72 hasta takip odyolojik inceleme için çağrıldı, bunlardan 42 hastanın odyolojik değerlendirmeleri yapıldı (Şekil 2). Odyolojik değerlendirmeleri tamamlamış 100 hastadan, ikisi konjenital

işitme kaybı olduğundan analiz dışı bırakıldı. Bir hasta odyolojik değerlendirmede orta kulak bulguları olduğundan analiz dışı bırakıldı. Bu çalışmada 97 hasta analiz edildi (Şekil 2).

Şekil 2. Çalışmaya alınan hastaların özeti



Çalışmaya alınan 97 hastanın tıbbi kayıtları hasta karakteristikleri, platinyum bileşenleri ile tedavi ayrıntıları, diğer bilinen ototoksik ilaçlarla tedavileri (aminoglikozid, bleomisin, furosemid), baş/boyun radyoterapisi uygulaması, ve kemoterapi sonrası takip odyolojik değerlendirme sonuçları dikkate alınarak incelenmiştir. Platinyum içerikli her bir kemoterapi uygulaması öncesinde bakılan böbrek fonksiyon testleri (serum BUN, kreatinin) tüm hastalarda normaldi. Bütün hastalara standart hiperhidrasyon (3000 ml/m²/gün) uygulanmıştı. İlaç dozları bir yaşından küçük hastalar ve/veya vücut ağırlığı 10 kg'dan az olanlarda vücut yüzey alanı değil, vücut ağırlığı dikkate alınarak doz hesaplaması yapılmıştı. Hastalar sisplatini 20 – 160 mg/m² doz tek doz veya beş güne bölünmüş dozlarda uygulanan tedavi şemalarına göre; karboplatini 300 – 600 mg/ m² /doz tek doz uygulama ile almışlardır. Sisplatin bir, dört, altı, 18 veya 24 saatlik intravenöz infüzyonlarla uygulanmıştı. Karboplatin ise bir saatlik intravenöz infüzyonla verilmişti. Furosemid tedavisi için düzenli dosya kayıtlarının mevcut olmadığı görüldü.

İşitme Değerlendirmesi

Odyolojik değerlendirmeler otoskopik inceleme, standart sinüs biçimli ton odyometri (PTA), koşullu yönelme refleksi (COR) odyometrisi, konuşma odyometrisi (izlenen canlı sesi veya imgeyi tanıma tekniği), akustik immitans ölçümleri, geçici otoakustik yayılmalar (TEOAEs), ve işitsel beyinsapı tepkisi (ABR) odyometrisini içermekteydi. Bütün odyolojik değerlendirmeler aynı sertifikalı odyolojist tarafından yapıldı.

Odyometrik teknikler çocuğun yaşı, yetenekleri ve iletişim seviyesi dikkate alınarak uygulandı. Bütün yöntemler ses geçirmez oda (Endüstriyel Akustik Şirketi) içerisinde gerçekleştirildi. Hava iletimi ölçümleri için TDH 49 MX 41/AR kulaklıklar ile Interacoustics AC-40 odyometre ve kemik iletimi ölçümleri için B-71 vibratör kullanıldı. Hava iletimi eşikleri 250 Hz'den 8000 Hz'e kadar oktav frekanslardan, kemik iletimi eşikleri ise 500 Hz'den 4000 Hz'e kadar frekanslardan elde edilmişti. İşitme bozukluğu üç yaşın üzerindeki

çocuklarda sinüs biçimli ton odyometri ile kolaylıkla ölçülebilmekteydi. Eşik testleri bu çocuklar için güvenilir bir şekilde gerçekleştirildi.

Bütün PTA sonuçları analiz edildi ve ototoksisite 40 dB eşik seviyesi ile 1000, 2000, 4000 ve 8000 Hz frekanslarında Brock ototoksisite kriterlerine göre derecelendirildi (6). Brock 3. ve 4. derecede işitme kayıpları konuşma frekans bandındaki işitme kaybı ile ilintilidir. Tedavi sonrası odyolojik sonuçlara, Brock et al. sınıflandırma sistemi kullanılarak sayısal dereceler verilmiştir (6). Asimetrik işitme kaybı durumunda daha kötü olan kulaktan elde edilen odyometrik sonuçlara karşılık gelen sayısal derece verilmiştir. Bütün takip eden odyolojik testler platinyum içeren kemoterapi sona erdikten sonra gerçekleştirilmiştir.

İstatiksel Yöntemler

Hasta karakteristikleri için tanımlayıcı istatistikler yapıldı. Sisplatin kümülatif dozu ve Brock işitme kaybı dereceleri arasındaki ilişki Spearman korrelasyon katsayıları ile korrelasyon analizi kullanılarak analiz edilmiştir. Kategorik değişken karşılaştırmaları Fisher tam doğru testi içeren chi square analizi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Parametrik olmayan değişkenler bütün gruplar içinde Kruskal-Wallis varyans analizi ile, ve iki bağımsız grup arasında Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Bütün veriler Sosyal Bilimler için İstatiksel Paketi (SPSS) versiyon 15.0 kullanılarak analiz edilmiştir.

4. BULGULAR

Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Onkoloji B.D. 'da 1988 – 2012 tarihleri arasında tedavi edilen 784 hastanın 221'i (%28) platinyum içeren tedavi almıştı. Bu hastalardan takip odyometrisi olan 100 hasta değerlendirildi, üç hasta analiz dışı bırakıldı ve 97 hasta çalışmaya alındı. Hastaların ortalama tanı yaşı 6.3yaş (1ay – 19y), E/K oranı 0.99 idi. Grup 1 (sisplatin) 57 (%59), Grup 2 (sisplatin+karboplatin) 21 (%21.5) ve grup 3 (karboplatin) 19 hasta (%19.5) vardı. Hastaların klinik karakteristikleri ve tedavi ayrıntıları tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Hastaların Karakteristik Özellikleri

	Grup 1 (n: 57)	Grup 2 (n: 21)	Grup 3 (n: 19)
E / K	26 / 31 =0.84	12 / 9 = 1.33	10 / 9 = 1.11
Kanser tanı yaşı ortanca değeri (sınırlar)	5 y (0 – 19)	11 y (1.5 –18)	4 y (5 ay–17 y)
Tanı yaşı, n (%)			
< 5 yaşı	28 (49)	6 (29)	10 (53)
≥ 5 yaş	29 (51)	15 (71)	9 (47)
Tanı (n)	n	n	n
Germ hücreli tümör (n:15)	13*	1	1
Sempatik sinir sistemi tümörü (n:26)	21	5	-
Osteosarkom (n:9)	5	4	-
Lenfoma (n:6)	3	2	1
Retinoblastom (n:7)	-	-	7
Nazofarinks karsinomu (n:6)	5	1	-
Hepatoblastom (n:8)	5	3	-
Yumuşak doku sarkomları (n:4)	1	-	3
Ewing sarkom ailesi tümörler (n:3)	1	1	1
Santral sinir sistemi tümörleri (n:8)	1	3	4
Wilms tümörü (n:2)	-	-	2
Skuamoz hücreli karsinom (n:1)	1	-	-
Maliyn melanoma (n:1)	-	1	-
Langerhans hücreli histiyositoz (n:1)	1	-	-
Bazal odyolojik değerlendirmesi mevcut, n (%)	18 (31.6)	9 (43)	2 (11)
Son platinyum dozundan, kontrol odyometri yapılarına dek geçen ortanca zaman, yıl (sınırlar)	18ay (2ay-15y)	16ay (6ay – 4.4 y)	3.3 y (1ay – 16 y)
Sisplatinin ortanca kür dozu, mg/m ² (ranges)	100 (75 – 150)	100 (75 – 150)	-
Sisplatin kür sayısı, ortanca (sınırlar)	4 (1 – 8)	4 (1 – 10)	-
Sisplatin kümülatif dozu, mg/m ² , ortanca (sınırlar)	400 (80–800)	420 (9–1000)	-
Kümülatif sisplatin dozu, n (%)	n (%)	n (%)	
< 400mg/m ²	24 (42)	6 (29)	-
≥ 400mg/m ²	33 (58)	15 (71)	
Sisplatin uygulama şeması, n (%)			
Tek dozda	20 (35)	11 (52)	-
Bölünmüş dozlarda	37 (65)	10 (48)	
Sisplatin infüzyon süresi, ortanca saat (sınırlar).	18 (1 – 24)	18 (1 – 24)	-
Karboplatinin ortanca bireysel dozu, mg/m ² (ranges)	-	500 (300 – 600)	500 (400 – 600)
Karboplatin kür sayısı, ortanca (sınırlar)	-	4 (1 – 13)	6 (1 – 12)
Karboplatin kümülatif dozu, mg/m ² , ortanca (sınırlar)	-	1600 (300–4300)	2500 (460–8400)
Karboplatin kümülatif dozu, n (%)			
< 2000mg/m ²	-	12 (57)	5 (26)
≥ 2000mg/m ²		9 (43)	14 (74)
Aminoglikozid alımı	20 (35)	15 (71)	10 (53)
Bleomisin alımı	10 (17.5)	-	-
Baş-Boyun radyoterapisi uygulaması	10 (17.5)	6 (29)	7 (37)

* Üç hastada intrakraniyal germ hücreli tumor vardı..

Bazal odyolojik değerlendirmesi yapılan hastalar:

Bazal odyolojik değerlendirmeleri mevcut 39 (%17.6) ocuktan 29’unda takip odyolojik değerlendirmeler yapılmıştır. Bazal ve takip odyometrik değerlendirmesi olan 29 hastaya bakıldığında;

- i) Sekiz hasta üç yaşından küçüktü, ve COR odyometri tekniği, TEOAEs ve ABR kullanılarak boş alan koşullarında 250 Hz’den 8000 Hz’e kadar olan ezgi vurgularındaki frekanslarda işitme seviyeleri normal sınırlar içerisindeydi.
- ii) Geri kalan 3 yaşından byk 21 hasta bulunuyordu ve bu hastalar PTA ve TEOAEs kullanılarak incelendi.

Bazal ve takip odyometrisi olan 29 hasta kendi içerisinde değerlendirildiğinde grup 1’de 7 hastada (%39), grup 2’de 4 hastada (%44) işitme kaybı geliştiği görülmüştür. (Tablo 2). Bu iki grup arasında arasında yüksek frekanslı işitme kaybı tanısı almış hasta bulunması açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Tablo 2. Bazal ve takip odyolojik değerlendirmesi olan hastalar

	Bazal odyolojik değerlendirme yaşı (yıl)	Bazal odyolojik değerlendirme	Odyolojik değerlendirmenin ortanca izlem zamanı	Takip odyolojik değerlendirme
Grup 1 (n:18)	<3	Normal (n:6)	18 ay (2ay – 15y)	Brock derece1 ototox. (n:1) Normal (n:5)
	≥3	Normal (n:12)		Brock derece1 ototox. (n:6) Normal (n:6)
Grup 2 (n:9)	<3	Normal (n:2)	20 ay (7 - 23)	Normal (n:2)
	≥3	Normal (n:7)		Brock derece1 ototox. (n:3) Brock derece2 ototox. (n:1) Normal (n:3)
Grup 3 (n:2)	≥3	Normal (n:2)	1.5 ve 29 ay	Normal (n:2)

YFİK: Yüksek Frekanslı İşitme Kaybı

Takip odyolojik değerlendirmesi yapılan hastalar (n:97)

Kemoterapi sonrası takip odyolojik testler hastaların %26'sında (n:58) daha önceden yapılmıştı ve ilave 42 hasta bu çalışma esnasında test edildi, bu oran %45'e (n:100) yükseldi. Bu 100 hastadan ikisi tanıda mevcut konjenital işitme kaybı nedeniyle analiz dışı bırakılmış, biri de takip odyometrisi sırasında otiti olduğu için analiz dışı bırakıldı. Toplam 97 hasta çalışmaya alındı. Kemoterapi sonrası takip odyolojik değerlendirmeler sırasında üç yaşımdan küçük olan 12 hasta mevcut olup, bu hastalar otoakustik emisyon ve serbest alan odyometrisi ile değerlendirilmişti.

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'ün ortalama tanı yaşları, ortalama takip odyolojik değerlendirme yaşları gruplar arasında farklı bulunmadı. Her üç grupta cinsiyet dağılımı benzer olup, grupların cinsiyet dağılımları farklı bulunmadı. Hastaların klinik karakteristikleri, platinyum grubu ilaç dozu, zaman çizelgesi, ve ayrıca diğer ototoksik ilaçlar ve/veya baş-boyun radyoterapisi ile ilave tedaviyi içeren kanser tedavisinin ayrıntıları Tablo 1'de gösterilmiştir. Gruplardaki tanı dağılımını en sık karşılaştığımız tümör tanıları açısından değerlendirdiğimizde; Sadece sisplatin almış olan grupta sempatik sinir sistemi tümörü tanılı 21 (%37), germ hücreli tümörü tanılı 13 (%23) hasta olduğu görüldü; sisplatin ve karboplatin almış grupta sempatik sinir sistemi tümörü olan 5 (%24), santral sinir sistemi tümörü olan 3 (%14), hepatoblastomu olan 3 (%14); Sadece karboplatin alan grupta 7 (%37) hasta retinoblastom, 4 (%21) hasta santral sinir sistemi tümörü tanısı almıştı (Tablo 1).

Kontrol odyometrik değerlendirme ortalama yaşı 9.8y (8.5ay – 26y), platinyum içeren son doz kemoterapi bitiminden sonra kontrol odyolojik değerlendirme yapılmasının ortalama zamanı 20ay (1ay – 16y) bulundu. Takipte hastaların %30'unda (n:29) yüksek frekanslı işitme kaybı gelişmişti. Brock derecelendirmesine göre bu yüksek frekanslı işitme kayıplarının 16'sı (%55) derece 1, 8'i (%27.6) derece 2, üçü (%10.3) derece 3, ikisi (%6.9) derece 4 idi. Brock derecelendirmesine göre işitme kayıplarının gruplara göre dağılımı Tablo 3'de verilmiştir.

Kemoterapi sonrası takip odyolojik değerlendirmeler sırasında toplam 29 hastada (%30) işitme kaybı geliştiği görülmüştür. Bu işitme kayıpları 16 (%16.5) hastada hafif (1. derece) ve 13 (%13.4) hastada orta - ağır (2. – 4. derece) seviyelerde yüksek frekanslı işitme kaybıdır (Tablo 3).

Tablo 3. Brock'un İşitme Kaybı Derecelendirme Sistemine* göre işitme kayıpları

	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	Grup 3 n (%)	Toplam n (%)
Normal işitme	38 (67)	12 (57)	18 (95)	68 (70)
Ototoksisite +	19 (33)	9 (43)	1 (5)	29 (30)
<i>Derece 0 ototoksisite</i>	-	-	-	-
<i>Derece 1 ototoksisite</i>	11 (19)	5 (24)	-	16 (19)
<i>Derece 2 ototoksisite</i>	6 (10)	2 (9.5)	-	8 (9.5)
<i>Derece 3 ototoksisite</i>	1 (2)	2 (9.5)	-	3 (3.5)
<i>Derece 4 ototoksisite</i>	1 (2)	-	1 (5)	2 (2)
Toplam	57	21	19	85

Normal işitme: Tüm frekanslarda işitme eşikleri 0 – 25 dB işitme düzeyinde;

Derece 0 ototoksisite: Tüm frekanslarda işitme eşikleri < 40 dB işitme düzeyinde;

Derece 1 ototoksisite: 8000 Hz de işitme eşikleri 40dB işitme düzeyi ve üzerinde;

Derece 2 ototoksisite : 4000 - 8000Hz de işitme eşikleri 40dB işitme düzeyi ve üzerinde;

Derece 3 ototoksisite: 2000 - 8000Hz de işitme eşikleri 40dB işitme düzeyi ve üzerinde;

Derece 4 ototoksisite: 1000 - 8000Hz de işitme eşikleri 40dB işitme düzeyi ve üzerinde.

*Brock PR ve ark. ototoksisite kriterleri (Brock PR, Bellman SC, Yeomans EC, Pinkerton CR, Pritchard J. Cisplatin ototoxicity in children: a practical grading system. Med Pediatr Oncol. 1991;19(4):295-300.)

Çalışmaya alınan 97 hastanın tümü ototoksisite gelişimi açısından değerlendirildiğinde ototoksisite gelişen ve gelişmeyen hastaların tanı-tedavi yaş ortalamaları gruplar arasında anlamlı farklı bulundu (p:0.003). Tanı-tedavi yaşı <5y olan hastaların %11'inde (5/44), ≥5yaş hastaların %45'inde (24/53) ototoksisite gelişmişti ve aradaki fark anlamlıydı (p:0.000). Yaş sınırı 8 olarak alındığında <8yaş hastaların %19'unda (10/52), ≥8yaş hastaların %42'sinde (19/45) ototoksisite gelişmişti ve aradaki fark anlamlıydı (p:0.016). Yaş sınırı 9 veya 10 alındığında istatistiksel fark anlamlılığını yitiriyordu.: Kız ve erkek hastalar arasında ototoksisite gelişimi açısından anlamlı fark yoktu. Ototoksisite gelişen hastaların (n:29) %83'ünün beş yaşından büyük olduğu ve ortanca tedavi yaşının 11yaş (0-19) olduğu görüldü.

Grup 1, Grup2 ve Grup 3 kendi aralarında değerlendirildiğinde; ototoksisite oluşumu açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur (Kruskal-Wallis, p: 0.024). İkili grup analizleri yapıldığında bu farkın grup 3'den kaynaklandığı görülmüştür. İşitme kaybı gelişmesi grup 1 ve 2 arasında farklı bulunmazken, grup 1 ve 3 arasında (p:0.017), ve grup 2 ile 3 arasında (p:0.041) anlamlı farklı bulunmuştur. Karboplatin alan grup 3 içinde sadece bir hastada işitme kaybı gelişmiştir ve fark buradan kaynaklanmaktadır. Sisplatin ve sisplatin + karboplatin alan gruplar arasında yüksek frekanslı işitme kaybı gelişmesi farklı değildir.

Ototoksisite gelişenlerin 20'sine (%69) aminoglikozid, 12'sine (%41) baş-boyun radyoterapisi, dördüne (%14) bleomisin uygulanmıştı. Baş-boyun radyoterapisi uygulanan hastaların %52'sinde (12/23), uygulanmayanların %23'ünde (17/74) ototoksisite gelişmişti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (kikare p:0.017). Aminoglikozid verilenlerin %44'ünde (20/45), verilmeyenlerin %17'sinde (9/52) ototoksisite gelişmişti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (kikare p:0.004). Bleomisin verilen ve verilmeyen hastalar arasında ototoksisite gelişmesi açısından anlamlı fark bulunmadı.

Sisplatin alan tüm hastalar (n: 78);

Erkek / kız oranı 0.95 idi, tanı ve tedavide 5 yaşından küçük olan 34 (%44) hasta vardı. Sisplatin ortalama kümülatif dozu 400 mg/m² (80 – 1000) olup sisplatini <400mg/m² almış 30 (%38), ≥400mg/m² almış 48 (%62) hasta vardı. Sisplatin alan hastalar içinde <5yaş olan %17 hastada (4/23), ≥5yaş olan %52 (23/44) hastada işitme kaybı gelişmişti ve fark istatistiksel anlamlı idi (kikare p:0.008). Kızlar ve erkekler arasında işitme kaybı gelişmesi açısından fark bulunmadı.

Sisplatini <400mg/m² alanların %26.6'sında (8/30), ≥400mg/m² alanların %41.6'sında (20/48) ototoksisite gelişmişti ve fark istatistiksel anlamlı değildi (kikare p:0.228). Sisplatin tek dozda uygulanan %42 (13/31) hastada, bölünmüş dozda uygulanan %32 (15/47) hastada ototoksisite gelişti aradaki fark anlamlı değildi (kikare p:0.470). Grup 1 ve Grup 2 arasında ototoksisite gelişimi anlamlı farklılık göstermedi.

Ototoksisite gelişen (n:28) ve gelişmeyen (n:50) hastalar arasında yaş ortalaması farklı bulunmuştur (Mann Whitney U p:0.006). Ototoksisite gelişen (n:28) ve gelişmeyen (n:50) hastalar arasında ortalama sisplatin kümülatif dozu anlamlı farklılık göstermedi (Mann Whitney U, p:0.333). Sisplatin almış tüm hastalar değerlendirildiğinde başboyun radyoterapisi alanların %69'unda (11/16), radyoterapi almamış olanların %27'sinde (17/62) ototoksisite gelişmişti ve aradaki fark anlamlıydı (kikare p:0.003). Aminoglikozid alanların %57'sinde (20/35) ve almayanların %18.6'sında (8/43) ototoksisite gelişmişti ve aradaki fark anlamlı bulundu (kikare p:0.001). Bleomisin verilen ve verilmeyen hastalar arasında işitme kaybı gelişmesi açısından anlamlı fark bulunmadı. Sisplatinin ortalama kümülatif dozu Grup 1 ile Grup 2 arasında anlamlı olarak farklı bulunmadı.

Karboplatin alan tüm hastalar (n: 40);

Erkek / kız oranı 1.22 olup 5 yaşından küçük 16 (%40) hasta vardı. Brock derece 1 – 4 ototoksisite gelişen 10 (%25) hasta vardı. Karboplatin ortalama kümülatif dozu 2000 mg/m² (460 – 8400) bulundu. Bu grupta <5 yaş hastaların %6'sında (1/16), ≥5yaş hastaların %38'inde (9/24) işitme kaybı gelişmişti ve aradaki fark anlamlı bulundu (kikare p:0.037). Kız ve erkek hastalar arasında işitme kaybı gelişmesi açısından fark yoktu. Tanı ve tedavide <5 yaş olan hastaların %69'u (11/16) ve ≥5yaş hastaların %50'si (12/24) kümülatif karboplatin dozunu ≥2000mg/m² almıştı. İki yaş grubu arasında ortalama karboplatin kümülatif dozları arasında anlamlı fark bulunmadı.

Kümülatif karboplatin dozu <2000mg/m² olan hastaların %29'unda (5/17), ≥2000mg/m² olan hastaların %22'sinde (5/23) işitme kaybı gelişmişti, aradaki fark anlamlı değildi. Karboplatin ortalama kümülatif dozu grup 2 ile grup 3 arasında anlamlı olarak farklı bulunmadı. Karboplatin alan tüm hastalar değerlendirildiğinde aminoglikozid kullananlar ve kullanmayanlar arasında ototoksisite gelişmesi açısından fark yoktu. Bu hastalar bleomisin kullanmamışlardı. Karboplatinin yanı sıra baş boyun radyoterapisi alanların %46'sı (6/13), almayanların %15'inde (4/27) işitme kaybı gelişmişti ancak aradaki fark istatistiksel anlamlı değildi (p:0.113). Karboplatin uygulamalarının tümü günde tek doz ve 1 saatlik intravenöz uygulamalardı.

Yüksek frekanslı işitme kaybı gelişen ve gelişmeyen hastaların karakteristikleri Brock'un işitme kaybı derecelendirmesine göre Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. Ototoksitesi olan ve olmayan hastaların karakteristik özellikleri

	n	Normal İşitme* n (%)	Derece 1** YFIK n (%)	Derece 2 – 4** YFIK n (%)
Hasta sayısı (%)	97	68 (70)	16 (16.5)	13 (13.5)
E	48	36 (53)	9 (56)	3 (23)
K	49	32 (47)	7 (44)	10 (77)
Ortanca tanı yaşı, yıl (sınırlar)		4 (4ay – 18)	8.6 (0 – 17)	14 (4 – 19)
Tanı ve tedavi yaşı				
< 5 yaş	44	39 (57)	4 (25)	1 (8)
≥ 5 yaş	53	29 (43)	12 (75)	12 (92)
İşitme değerlendirme zamanı				
Tedaviden hemen sonra	33	25 (37)	3 (19)	5 (38.5)
Son platinyum dozundan sonra 2 yıl içinde	28	19 (28)	6 (37)	3 (23)
Son platinyum dozunun 2 yıl sonrasında	36	24 (35)	7 (44)	5 (38.5)
Grup 1 (sisplatin)	57	38 (56)	11 (69)	8 (61)
Grup 2 (sisplatin + karboplatin)	21	12 (17.5)	5 (31)	4 (31)
Grup 3 (karboplatin)	19	18 (26.5)	-	1 (8)
Aminoglikozid alımı	45	25 (37)	14 (88)	6 (46)
Bleomisin alımı	10	6 (9)	-	4 (31)
Baş-boyun radyoterapisi	23	11 (16)	4 (25)	8 (62)
Tanı				
Germ hücreli tümör	15	11 (16)	1(6.2)	3 (23)
Ekstrakraniyal germ hücreli tümör	12	10	1	1
İntrakraniyal germ hücreli tümör	3	1	-	2
Sempatik sinir sistemi tümörleri	26	21 (31)	5 (31)	-
Osteosarkom	9	6 (9)	2 (12.5)	1 (8)
Retinoblastom	7	7 (10)	-	-
Nazofarinks karsinomu	6	1 (1.5)	3 (18.7)	2 (16)
Hepatoblastom	8	6 (8.8)	1 (6.2)	1 (8)
Yumuşak doku sarkomu	4	3 (4.4)	-	1 (8)
Hodgkin lenfoma	4	-	3 (18.7)	1 (8)
Non-Hodgkin lenfoma	2	1 (1.5)	-	1 (8)
Ewing sarkom tumor ailesi	3	2 (3)	1 (6.2)	-
Santral sinir sistemi tümörleri	8	5 (7)	-	3 (23)
Wilms tümörü	2	2 (3)	-	-
Laringeal skuamoz hücreli karsinom	1	1 (1.5)	-	-
Maliyn melanom	1	1 (1.5)	-	-
Langerhans hücreli histiyositoz	1	1 (1.5)	-	-

Tablo4'ün devamı				
	n	Normal İşitme* n (%)	Derece 1** YFİK n (%)	Derece 2 – 4** YFİK n (%)
Kümülatif sisplatin dozu				
< 400mg/m ²	30	22 (44)	4 (25)	4 (33)
≥ 400mg/m ²	48	28 (66)	12 (75)	8 (67)
Sisplatin uygulaması				
Tek doz şema	31	18 (36)	5 (31)	8 (67)
Bölünmüş doz uygulama şeması	47	32 (64)	11 (69)	4 (33)
Sisplatin infüzyonu süresi				
1 saat	23	14 (28)	5 (31.2)	4 (33)
4 - 6 saat	18	4 (8)	8 (50)	6 (50)
20 - 24 saat	37	32 (64)	3 (18.8)	2 (17)
Kümülatif karboplatin dozu				
< 2000mg/m ²	17	12 (40)	1 (20)	4 (80)
≥ 2000mg/m ²	23	18 (60)	4 (80)	1 (20)
Kümülatif sisplatin dozu mg/m² ortanca (sınırlar)		400 (80 – 800)	420 (200 – 1000)	400 (100 – 800)
Sisplatin kür dozu mg/m² ortanca (sınırlar)		100 (75 – 150)	100 (75 – 150)	100 (75 – 160)
Kümülatif karboplatin dozu mg/m² ortanca (sınırlar)		2000 (460 – 8400)	3000 (300 – 3900)	1000 (500 – 2050)
Karboplatin kür dozu mg/m², ortanca (sınırlar)		500 (300 – 600)	450 (300 – 500)	500 (500 – 500)

* **Normal işitme:** Tüm frekanslarda işitme eşikleri 0 – 25 dB işitme düzeyinde

** Brock'un İşitme Kaybı Derecelendirme Sistemi

YFİK: Yüksek Frekanslı İşitme Kaybı

Grup 1: Sadece sisplatin alan hastalar (n:57)

Sadece sisplatin alan hastalar kendi içinde değerlendirildiğinde erkekler ve kızlar arasında ototoksisite gelişimi farklı bulunmadı. Grup 1 içinde işitme kaybı gelişen ve gelişmeyen çocukların tanı ve tedavi yaşlarının ortalamaları gruplar arasında farklı bulundu (MannWhitney U p:0.019). Yaş grubu değerlendirildiğinde <5y olan hastaların %14'ünde (4/28) ototoksisite gelişirken, ≥5y olan hastaların %52'sinde ototoksisite geliştiği görüldü ve istatistiksel fark anlamlı bulundu (Ki-kare p:0.004).

Sisplatinin ortalama kümülatif dozu gerek işitme kaybı gelişen (n:19) ve gelişmeyen (n:38) hastalar arasında, gerekse Derece 1 ve Derece 2 – 4 ototoksisitesi olan hastalar arasında anlamlı farklı bulunmamıştır. Kümülatif sisplatin dozu <400mg/m² olan hastaların %29’unda (7/24), ≥400mg/m² olan hastaların %36’sında (12/33) işitme kaybı gelişmişti ve aradaki fark anlamlı bulunmadı. Sisplatinin tek doz uygulamasında %45 hastada (9/20), sisplatin bölünmüş dozda uygulandığında %37 hastada (10/37) işitme kaybı geliştiği görüldü, fark istatistiksel anlamlı değildi. Brock kriterlerine göre yüksek frekanslı işitme kaybı ve sisplatin kümülatif dozu arasında anlamlı bir korrelasyon bulunmadı.

Grup 1 içinde başboyun radyoterapisi almış hastaların %60’ında (6/10) ve başboyun radyoterapisi almamış hastaların %28’inde işitme kaybı gelişmişti, ancak aradaki fark istatistiksel anlamlı değildi (Ki-kare p:0.068). Derece 2.-4. derece ototoksisitesi gelişen 8 hastadan 4’üne baş-boyun radyoterapisi uygulanmıştı. Aminoglikozid antibiyotikleri, bleomisin, baş veya boyun radyoterapisi alımı ototoksisitesi olan ve olmayan hastalar arasında farklı değildi.

Grup 1 içinde aminoglikozid almış çocukların %65’inde(13/20), aminoglikozid almamış çocukların %16’sında (6/37) işitme kaybı saptandı ve fark istatistiksel anlamlı bulundu (Ki-kare p: 0.000). Grup 1 içinde bleomisin alan ve almayan hastalarda işitme kaybı gelişimi farklılık göstermiyordu.

Grup 2: Sisplatin ve karboplatin alan hastalar (n:20)

Grup 2’de kızların %44’ü ve erkeklerin %42’sinde işitme kaybı gelişmişti, aradaki fark anlamlı değildi. Bu grupta işitme kaybı gelişen ve gelişmeyen çocuklar arasında tanı-tedavi yaşı ortalamaları, kontrol odyolojik değerlendirme yaşı ortalamaları, son kemoterapiden kontrol odyolojik değerlendirme yapılana dek geçen zamanın ortalaması işitme kaybı gelişenler ve gelişmeyenler arasında farklı bulunmadı. Yaş grubu değerlendirildiğinde <5y olan hastaların %16’sında (1/6) ototoksisite gelişirken, ≥5y olan

hastaların %53'ünde (8/15) ototoksisite geliştiği görüldü ve istatistiksel fark anlamlı bulunmadı (Ki-kare p:0.310).

Sisplatinin ve karboplatinin ortalama kümülatif dozu gerek işitme kaybı gelişen (n:9) ve gelişmeyen (n:12) hastalar arasında anlamlı farklı bulunmadı. Kümülatif sisplatin dozu <400mg/m² olan hastaların %16.6'sında (1/6), ≥400mg/m² olan hastaların %53'ünde (8/15) işitme kaybı gelişmişti ve aradaki fark anlamlı bulunmadı (Mann Whitney U test p:0.178). Kümülatif karboplatin dozu <2000mg/m² olan hastaların %41.6'sında (5/12), ≥2000mg/m² olan hastaların %44.4'ünde (4/9) işitme kaybı gelişmişti ve aradaki fark anlamlı bulunmadı (Mann Whitney U test p:1.00). Sisplatinin tek doz uygulamasında %36 (4/11) hastada, sisplatin bölünmüş dozda uygulandığında %50 hastada (5/10) işitme kaybı geliştiği görüldü, fark istatistiksel anlamlı değildi. Brock kriterlerine göre yüksek frekanslı işitme kaybı ve sisplatin kümülatif dozu arasında, ayrıca karboplatinin kümülatif dozu arasında anlamlı bir korrelasyon bulunmadı.

Grup 2 içinde başboyun radyoterapisi almış hastaların %83'ünde (5/6) ve başboyun radyoterapisi almamış hastaların %26.6'sında (4/15) işitme kaybı gelişmişti, aralarında istatistiksel anlamlı fark bulundu (p:0.046). Brock derecelendirmesine göre derece 1 ototoksisite gelişenlerin ikisi (2/5), derece 2 ototoksisite gelişenlerin biri (1/2), derece 3 ototoksisite gelişenlerin ikisine (2/2) baş-boyun radyoterapisi uygulanmıştı. Aminoglikozid antibiyotikleri alımı ototoksisitesi olan ve olmayan hastalar arasında farklı değildi. Bu grupta hiçbir hasta bleomisin almamıştı.

Grup 3: Sadece karboplatin alan hastalar (n:15)

Sadece karboplatin alan grupta bir hastada yüksek frekanslı işitme kaybı tespit edildi. Bu grupta 7 hastaya başboyun radyoterapisi uygulanmıştı ve ototoksisite gelişen hasta bunlardan biriydi. Bu hasta 7 yaşında santral sinir sistemi tümörü olan bir kız hastaydı (F.E./ POM 623). Başka bir merkezde opere edilmiş, tümör gross total çıkarılmış ve tümörün

histopatolojisi medulloblastom (anaplastik tip) olarak sonuçlanmıştı. Tanıda spinal tutulumu da olduğu öğrenildi. Hastaya başka bir merkezde kraniyal ve spinal 36 Gy radyoterapi, primer tümör bölgesine boost 18Gy radyoterapi uygulanmış ve radyoterapi bitiminden sonra merkezimize kabul edilmişti. Radyoterapi tamamlandıktan 1,5 ay sonra hastaya ICE (İfosfamid, Karboplatin, Etoposid) kemoterapisi başlandı ve 5 kür uygulandı. Beş kür ICE tedavisi sonunda 2050mg/m² karboplatin verilmişti. Beşinci kürden hemen sonra klinik olarak hastanın işitme kaybı yakınması oldu. Bazal odyolojik değerlendirme yapılmamış olan bu hastada Brock Derece 4 işitme kaybı tespit edildi ve işitme cihazı önerildi. Rehabilitasyona başlandı. Bu hastanın 18 yaşındaki kız kardeşinde işitme azlığı olduğu ve işitme cihazı kullandığı öğrenildi.

Hasta gruplarının karakteristik özellikleri ve kemoterapi ayrıntıları Tablo 1’de gösterilmiştir.

Brock derecelendirme sistemine göre 1. derece işitme kaybı olan hastalar (n:16)

Brock derece 1 ototoksisite gelişen 16 hastanın E/K oranı 1.3 olup bu olguların %75’i 5 yaşından büyüktü (Tablo 4). Tanı dağılımına ve baş boyun radyoterapisi uygulamasına baktığımızda Hodgkin lenfoma tanılı 1 hastanın ve nazofarinks karsinomu tanılı bir hastanın baş-boyun radyoterapisi aldığı görüldü. Kemoterapi uygulamalarının detayı Tablo 4’de özetlenmiştir.

Brock derecelendirme sistemine göre 2 – 4. derece işitme kaybı olan hastalar (n:13)

Brock derece 2-4 ototoksisite gelişen 13 hastanın 10’u kız olup bu hastaların 5’i postpubertal idi. Grubun yaş dağılımında 9 hasta 10 yaşından büyüktü ve beş yaşından küçük olan sadece bir hasta vardı. Sisplatin almış 12 hastanın 8’inde (%66) sisplatin $\geq 400\text{mg/m}^2$ uygulanmış, 4’ünde (%33) sisplatin tek dozda uygulanmıştı.(Tablo 4). Bu gruptaki 5 santral sinir sistemi tümörü (ikisi intrakraniyal germ hücreli tümör), iki nazofarinks karsinomu ve bir Hodgkin lenfoma tanılı hasta baş – boyun bölgesine radyoterapi almıştı.

Brock derecelendirme sistemine göre 3 – 4. derece işitme kaybı olan hastalar (n:5)

Brock Derece 3-4 ototoksitesi olan sadece 5 hastada işitme zorlukları şikayetleri olmuştur. İntrakraniyal germ hücreli tümör (GHT) tanısı almış bir hasta ve medulloblastoma tanısı almış iki hastada Brock derece 3 yüksek frekanslı işitme kaybı gelişmiştir. Bu hastalar aşağıda özetlenmiştir.

(R.K. / POM 77) İntrakraniyal germ hücreli tümör (GHT) tanısı almış 10 yaşında bir kız hastaya PEB (Sisplatin, Etoposid, Bleomisin) kemoterapisi uygulanmış. Sisplatin 100mg/m² doz, 6 saatlik İV infüzyonla verilmiştir. Kraniyal radyoterapi uygulanmıştır. Üçüncü PEB kürü sonrası Brock derece 3 yüksek frekanslı işitme kaybı gelişmiştir. Tedaviden sisplatin çıkarılmıştır. Sekiz yıl bölümümüzde izlenen olgu takipsizdir, tanının 15. yılında hasta işitmenin değerlendirilmesi için kontrole çağırılmış ancak gelmeyi red etmiştir.

(Z.K./ POM 344) 10 yaşında kız hastada radyolojik değerlendirmelerle dördüncü ventrikülü tamamen dolduran, beyin sapına uzanan, C2 düzeyine dek ilerleyen intrakraniyal kitle ve yaygın spinal metastazlar saptanmıştır. Başka bir merkezde Kitle gross total çıkarılmış ve ardından radyoterapi (kraniyospinal 36Gy, ve posterior fosaysa boost 18Gy) uygulanmıştır. Sonrasında antikanser tedavi uygulanmadığı öğrenilen hasta ilk tanının ikinci yılında relaps ile merkezimize başvurmuştur. Hastaya vinkristin, ifosfamid, etoposid ve sisplatin içeren kemoterapi başlanmıştır. Sisplatin 100mg/m² doz, 6 saatlik İV infüzyonla verilmiştir. Sisplatin içeren 4 kür kemoterapi verildikten sonra klinik işitme kaybı gelişmiştir. Antikanser tedaviye yanıtı olmadığı olan hasta izlemin 10. ayında hastalık progresyonu ile ölmüştür.

(E.P./ POM 704) 17 yaşında erkek hastadada yapılan radyolojik değerlendirmeler sonucu dördüncü ventrikül düzeyinde beyin sapına uzanan sağ serebellar hemisfer kaynaklı kitle lezyonu, bu kitlenin supratentoriyal uzanım yapan nodüler lezyonları ve C1 – C2

düzeyinde spinal metastazlar saptanmış. Kitle kısmen eksize edilebilmiş, cerrahi sonrası kraniyal görüntülemelerde rezidü izlenmiş. Histopatoloji medulloblastom (WHO derece 4) sonuçlanmıştır. Bir kür ICE kemoterapisi sonrası (500mg/m² karboplatin infüzyonu içermektedir), haftalık vinkristin uygulamaları eşliğinde kraniyospinal radyoterapi uygulanmış, radyoterapi sonrasında sisplatin ve etoposid içeren kemoterapi başlanmıştır. Sisplatin 90 mg/m² 1 saatlik iv infüzyonla verilmiş ve bir ay sonrasında ototoksisite gelişmiştir. Hastaya uygulanan kraniyospinal radyoterapi öncelikle 39.6Gy olup, primer tümör ve metastaz alanında boost doz uygulama ile 55.8Gy radyoterapi uygulanmıştır. Bu hastanın yüksek frekanslı işitme kaybı teşhisi henüz iki ay önce konmuştur. Bu hastaya işitme cihazı önerilmiştir. Hastanın onkolojik tedavisi ve izlemi merkezimizde halen devam etmektedir.

Biri santral sinir sistemi tümörü, diğeri lenfoma tanılı iki hastada Brock derece 4 ototoksisite gelişmiştir. Brock derece 4 yüksek frekanslı işitme kaybı gelişen bir hastanın (F.E./ POM 623) detayı yukarıda “Grup 3: Sadece karboplatin alan hastalar” bölümünde verilmiştir. Diğer hasta aşağıda özetlenmiştir.

(İ.Y./POM 261) Bazal odyolojik değerlendirmesi normal olan anaplastik büyük hücre lenfoması (Murphy derecelendirme sistemine göre 3. derece) olan 13 yaşında bir kız hastada Brock 4. derece ototoksisite gelişmiştir. Deksametazon, etoposid, sitarabin, metotreksat, ifosfamid, üçlü intratekal tedavi (metotreksat, sitarabin ve prednizolon) içeren ilk kemoterapi uygulanmış. Kemoterapi sonrasında kısa süreli hafıza kaybı, flask parapleji, ve anal sfinkter tonus kaybını içeren bir çok nörotoksisite gelişmiştir. Bu nörotoksisitelerin antikanser kemoterapi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Sisplatin 20mg/m²/gün beş gün, bir saatlik intravenöz infüzyon ile verilmiştir. Sisplatin son dozundan hemen sonra işitme kaybı şikayetleri başlamıştır. Hasta ototoksisite gelişiminden 10 gün sonra hastalık progresyonuyla ölmüştür.

5. TARTIŞMA

Günümüzde çoklu-ilaç içeren yoğun kemoterapi şemaları, radyoterapi ve cerrahi içeren multimodal tedavi yaklaşımları kullanılarak çocukluk çağı kanserlerinde daha yüksek yaşam oranları sağlanabilmektedir. Kanser tedavisi özellikle hala büyümekte ve gelişmekte olan çocuklarda birçok organ sistemlerinde ciddi olumsuz etkilere sebep olabilmektedir. Onkolojik tanı alan çocuk hastaların tedavi planlaması yapılırken çocuğun büyümekte ve gelişmekte olan bir organizma olduğu akılda tutularak, kanserden iyileştirme amacının yanında, erken ve geç toksisiteler, yaşam kalitesi de dikkate alınmalıdır. Çocukluk çağı kanserinden hayatta kalanların uzun zamanlı takibi geç etkilerin gözlenmesi ve yönetilmesini gerektirir.

İşitme bozukluğu platinyum bileşenlerin, özellikle sisplatinin, önemli bir yan etkisidir (1–6). Çocuklarda sisplatine bağlı yüksek frekans işitme kaybı (YFİK) ilk defa McHaney ve ark. tarafından bildirilmiştir (4). Bu yüksek frekanslı işitme kaybı; bilateral ve geri dönüşümsüz olan, düşük frekanslara ilerleme gösterebilen sensörinöral işitme kaybı olarak tanımlanmıştır (4–8). Platinyuma bağlı işitme kaybı sonucunda, konuşma ve dil gelişimi bozulabilir ve bu çocuğun öğrenme ve okul performansını, psikososyal ve duygusal statüsünü, hayat kalitesini etkileyebilir (6, 7, 9, 48, 49). Platinyuma bağlı ototoksisite için pratik bir işitme kaybı derecelendirme sistemi Brock ve ark. tarafından geliştirilmiştir (6). Hastalar klinik olarak asemptomatik olmasına rağmen, odyolojik testlerle belli derecedeki işitme bozukluğu tespit edilebilmektedir (6, 7). Bu nedenle, ototoksisitenin tedavi sırasında ve sonrasında izlenmesi işitme kaybının erken dönemde tespit edilmesine yardımcı olabilir. Fakat, bir çok merkezde bu rutin olarak yapılan bir tetkik değildir. Bu çalışma hastaların %80’den fazlasında platinyum içeren kemoterapi öncesinde bir bazal odyolojik değerlendirmenin olmadığı görülmüş ve sadece %26’sının kemoterapi sonrası izlemde odyolojik testlerinin yapıldığı görülmüştür.

Biz bu çalışmada ulaşabildiğimiz hastaları odyolojik değerlendirme için davet ederek takip odyolojik testleri yapmaya çalıştık ve odyolojik değerlendirmesi yapılmış hasta oranını %26 dan %45'e çıkarabildik. Üniversitemizdeki Çocuk Odyoloji ünitesi 1994 yılında kurulmuştur ve 1994'den bu yana PTA, ABR testleri yapılabilmekte ve 1998'den beri daha küçük çocuklar COR odyometri, konuşma odyometrisi ve TEOAEs gerçekleştirerek muayene edilebilmektedir. Bu durumun 1994 öncesi hastaların odyolojik değerlendirmelerinin az olmasında katkısı olduğu gözlenmektedir. Çocuk Onkoloji uzmanları çocukluk çağı kanserlerinin iyileşme şansını arttırmak üzere kanser tedavisini mümkün olan en kısa zamanda başlatmaya ihtiyaç duyarlar ve bu nedenle tedaviye başlamadan bazal odyolojik değerlendirme yapılması ikinci planda kalmaktadır. Eğer fizik incelemede hastanın nörolojik muayenesi ve işitmesi normal ise, kemoterapiye en kısa zamanda başlamak istenir. Bu nedenle, bazı vakalar tedavi öncesinde bazal odyolojik teste sahip olamamaktadır. Ancak hasta takibinde uygun olan en kısa zamanda odyolojik değerlendirmenin yapılması hedef olmalıdır ki bizim. Biz de bu çalışmada hastanın tedavi seyrinde odyolojik değerlendirmeyi mümkün olan en kısa zamanda elde etmeye çalıştık. Son zamanlarda, platinyum alan çocuklarda işitme değerlendirmesi için bir protokol geliştirdik. Bu protokole göre, bütün platinyum içeren kemoterapi alan çocuklar, bazal odyolojik değerlendirmeleri olmamasına rağmen, tedavi sonrası takip odyolojik değerlendirmelerden geçirilmektedir.

Çalışmaya alınan 97 hastanın %30'unda, sisplatin alan hastaların %33'ünde, sisplatin ve karboplatin alan hastaların %43'ünde, sadece karboplatin alanların %5'inde Brock derece 1 – 4 YFİK tespit edilmiştir. Bizim sonuçlarımız literatürde bildirilen tecrübe ile tutarlıdır. Daha önceki çalışmalarda, ototoksisite sisplatin alan hastaların %42–70'inde bildirilmiştir (6-8, 11–14, 48, 49). Standart dozda karboplatin uygulamasının çocukluk çağında sadece bir kaç hastada ototoksisiteye sebep olduğu bildirilmiştir (4, 6-8, 11–14). Bizim çalışmamızda da sadece karboplatin uygulanan grupta bir hastada Brock 4. derece

işitme kaybı gelişmiştir; sisplatin ve karboplatin uygulanmış grupta da 9 hastada Brock derece 1 – 3 işitme kaybı gelişmiştir. Kumulatif 2050mg karboplatin alımı sonrası 4.derece ototoksisite gelişen hastamızdaki diğer risk faktörlerini değerlendirecek olursak bu hasta opere beyin tümörü tanısı olan, kraniyospinal radyoterapi uygulanmış bir hastadır. Karboplatin içeren kemoterapinin öncesinde kraniyospinal 36Gy ve tümör bölgesine boost 18Gy radyoterapi uygulanmış olması bu hastada karboplatin ilişkili ototoksisite gelişmesinde önemli katkı sağladığı düşünülmektedir. Literatürde hastanın tanısının beyin tümörü olması ve radyoterapi uygulanması ototoksisite için risk faktörü olarak bildirilmektedir (48, 49, 55-59).

Bizim çalışmamızda karboplatin alan hastaların alt grup analizleri yapıldığında baş-boyun radyoterapisi uygulanan ve uygulanmayan hastalarda ototoksisite gelişmesi açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamış olsa da baş-boyun radyoterapisi alanlarda %46, almayanlarda %15 oranında ototoksisite gelişmiştir. Buradaki farkın istatistiksel anlamlılık göstermemesi hasta sayısının yetersizliği ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda sisplatin alan ve baş-boyun radyoterapisi uygulaması yapılan hastalarda radyoterapi yapılmayanlara göre ototoksisite gelişmesinin istatistiksel anlamlı farklı olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu literatür verisiyle de uyumludur (48, 49, 55-59).

Brock derece 1-4 işitme kaybı olup, uzun süreli izlenen yedi hastamızın son platinyum dozundan sonra 5 yıl boyunca odyolojik değerlendirmesi yapılmıştır. Bu hastalardaki devamlı işitme kaybı platinyuma bağlı ototoksisitenin kalıcı özelliğini desteklemektedir (6). Bu hastalarda tekrarlı ölçümlerimiz olmadığından uzun dönem takipte yüksek frekanslı işitme kaybının kötüleşmesi konusunda bir yorum yapamayız. Bertolini et. al. hastaların takibi sırasında platinyuma bağlı yüksek frekanslı işitme kaybında ilerleme bildirmiştir (8).

Literatürde çocuklarda platinyuma bağlı ototoksisite için daha küçük tanı yaşı, yüksek kümülatif veya bireysel sisplatin dozu, yüksek dozlarda karboplatin uygulaması, baş veya

boyun radyoterapisi alımı, ve diğer ototoksik ilaçların kullanımını içeren birkaç risk faktörü tanımlanmıştır (6 – 8, 13, 14, 48, 49, 60, 61).

Tanı ve tedavi sırasında daha küçük yaş hasta ile ilgili risk faktörü olarak bildirilmiştir (6, 7, 8, 14, 48, 49). Ancak bizim hastalarımızda olduğu gibi, sisplatin ototoksitesinin daha yüksek ortalama yaş gruplarında da geliştiği bildirilmiştir (6, 7, 60). Bu çalışmada, 1. derece YFİK tanısı almış hastalar için tanı ve tedavi sırasında ortalama yaş 8.6 yaş ve 2.- 4. derece YFİK tanısı almış hastalar için 14 yaş bulunmuştur. Grup 1 ve 2'nin her ikisinde hastaların yaklaşık %50-70'i tedavi sırasında beş yaşın üzerindedir. Grup 1 ve 2'de tedavi sırasında beş yaştan küçük hastaların %15'inde (5/34), ve tedavi sırasında beş yaştan büyük hastaların %52'sinde (23/44) işitme kaybı saptanmıştır. Grup 1, 2 ve 3 arasında tanı ve tedavi sırasındaki yaşları için anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen; 1.- 4. derece HFHL tanısı almış hastaların %83'ü (24/29) tedavi sırasında beş yaşından büyüktür. Li et. al. (14) beş yaşından küçük çocukların özellikle ototoksositeye yatkın olduğunu bildirmiş, ki bu çalışmada ototoksosite gelişen hastaların %14'ü 14 yaşından büyüktür ve orta-ağır ototoksosite gelişen hastalardan sadece %4'ü tanı sırasında 15 yaşından büyüktür (14). Bizim çalışmamızda Derece 2– 4 YFİK tanısı almış 13 hastamızın 8'i 15yaşından büyüktür. Hasta sayısı az olmasına rağmen, bu sonuç tedavi sırasında 15 yaşın üzerindeki çocukların da platinyuma bağlı orta – ağır seviyeli yüksek frekanslı işitme kaybına yatkınlığı olduğunu düşündürmektedir.

Daha önce cinsiyetin sisplatine bağlı YFİK üzerine önemli bir etkisi bildirilmemiştir (12, 14, 48, 49). Bu çalışmada 2.– 4. derece YFİK tanısı almış 13 hastanın 10'u (%77) kızdı. Bu kızların ortalama tanı ve tedavi yaşı 12y (4 – 18y) olup 7'si (%60) pubertal/postpubertal kızlardı. Bizim hastalarımızda, platinyuma bağlı YFİK, tüm hastalar içinde 13 postpubertal kızıdan 7'sinde (%54), ve 16 postpubertal erkekten 4'ünde (%25) gelişti. Bizim hastalarımızda

izlenen kız üstünlüğünün tesadüfi olabileceği düşünülmüştür, cinsiyetin ototoksisite üzerine etkisi ile ilgili bir sonuç çıkarabilmek için daha fazla sayıda hasta değerlendirilmelidir.

Kür başına veya kümülatif sisplatin dozlarının daha yüksek olması ototoksisite için bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (6, 7, 14). Hastalarımızın büyük çoğunluğu 100 mg/m²/kür sisplatin dozu almış ve sadece 9 hasta 120 mg/ m²/kür almıştır. Kümülatif sisplatin <400 mg/ m² verilmiş 30 hastanın 8'inde (%26.6), ve ≥400 mg/m² sisplatin verilmiş 48 hastanın 20'sinde (%41.6)'inde (≥600 mg/m² kümülatif doz sisplatin almış 17 hastanın 8'inde (%47)) ototoksisite tespit edilmiştir. Ototoksisite daha yüksek kümülatif sisplatin dozu ile tedavi edilmiş hastalarda daha sık ve şiddetli olmasına rağmen, bizim serimizde bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Her grupta sınırlı sayıda ve az sayıda hasta olması bunun nedeni olabilir. Bizim çalışmamızda YFİK riski sisplatin kümülatif dozu, tek veya bölünmüş dozda uygulama şeması, karboplatin kümülatif dozu ile önemli derecede ilişkili bulunmamıştır. Hasta sayımızın azlığı ve sisplatin uygulama planının heterojenliği bizim çalışmamızın kısıtlamalarıdır.

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak sisplatin alan hastalarda, baş-boyun radyoterapisi uygulaması ototoksisite gelişen grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (48, 49, 55 – 59). Bizim çalışmada, baş-boyun radyoterapisi bazı hastalarda tedavinin bir parçasıydı ve radyoterapi almış hastaların %50'sinde (12/23) ototoksisite gelişmişti. Ototoksisite izlenen bu hastaların gruplara ve gruplardaki hasta sayısına göre dağılımı şu şekildedir: grup 1'de 6/11, grup 2'de 5/6 ve grup 3'de 1/7 hasta. Baş-boyun radyoterapisi alan ve ototoksisite gelişen 12 hastanın tümör tanıları: intrakraniyal tümör (n:5; üçü medulloblastom, ikisi germ hücreli tümör), nazofarinks karsinomu (n:5) ve Hodgkin lenfoma (n: 2) idi. Hodgkin lenfoma ve germ hücreli tümör tanısı almış hastalar ayrıca bleomisin almışlardır. Sisplatin ve radyoterapiye ek olarak bleomisin ile birleşik tedavi bu dört çocukta sisplatine bağlı ototoksisiteye katkıda bulunmuş olabilir.

Daha önceleri sadece radyoterapi yerine sisplatin ve radyoterapi ile tedavi edilen nazofarinks karsinomlu hastalarda daha fazla işitme bozukluğu olduğu bildirilmiştir (62, 63). Gupta et al. sisplatin almış germ hücreli tümör tanısı almış 39 çocuğun 5 (%12.8)'inde ototoksisite geliştiğini bildirmiştir ki bunların sadece birinde (%2.5) derece 2 YFİK bildirmiştir. Bu yayında intrakraniyal germ hücreli tümör tanısı almış hasta bulunmamaktadır (64). Bizim çalışmada, germ hücreli tümör tanısı alan 15 hasta mevcuttu. GHT tanısı almış 13 çocuk (üçü intrakraniyal GHT) grup 1'de idi ve sisplatin almıştı, ve bu 13 hastanın dördünde (%31) yüksek frekanslı işitme kaybı gelişmişti ki ikisi intrakraniyal GHT idi. Bu 13 hastaya sisplatin 20 mg/m²/gün , beş gün süreyle ve bir saatlik infüzyonla verilmişti. İntrakraniyal GHT tanısı almış üç hasta ayrıca kraniyal radyoterapi uygulanmıştı. 400 mg/m² ve 300 mg/m² sisplatin kümülatif dozu almış intrakraniyal GHT tanılı iki hastada; 400 ve 800 mg/m² sisplatin kümülatif dozu almış extrakraniyal GHT tanılı iki hastada 2. – 4. derece YFİK tespit edilmişti. İntrakraniyal GHT tanısı almış diğer hasta 300 mg/m² sisplatin kümülatif dozu, ve kraniyal radyoterapi almasına rağmen işitmesi normaldi. Bu sonuç GHT tanısı almış çocuklarda sisplatin ototoksisite gelişimi için primer tümör yerinin bir başka risk faktörü olabileceğini ve intrakraniyal GHT tanısı almış çocukların sisplatine bağlı ototoksisiteye daha fazla yatkın olabileceğini önermektedir. Daha yüksek sisplatin kümülatif dozu, ve kraniyal radyoterapi bu gruptaki hastalarda işitme kaybına sebep olabilir.

Platinyum ototoksisitesi gelişmesinde genetik faktörler ve bireysel duyarlılık da önemlidir. Burada Brock 3-4 işitme kaybı gelişen bazı hastalarımızın bazı bireysel özelliklerine dikkat çekmek önem taşımaktadır. Hastalarımızdan medulloblastom tanılı olup cerrahi sonrası kraniyospinal radyoterapi uygulanmış ve platinyum grubu ilaç olarak sadece karboplatin almış bir hastamızda Brock derece 4 işitme kaybı gelişmişti ki bu hastanın kız kardeşinde de konjenital işitme kaybı mevcuttur. Bir diğer medulloblastomlu hastamızda yine cerrahi sonrası kraniyospinal radyoterapi uygulanmış ve karboplatin içeren kemoterapi

kürlerinin ardından verilen ilk sisplatin kürünün (90mg/m²/doz, 6 saatte İV) hemen sonrasında Brock derece 3 işitme kaybı gelişmiştir. Bir diğer hastamız lenfoma tanısı alan, çoklu kemoterapötiklerin uygulanmasıyla nörotoksisiteler izlenmiş, yanı sıra sisplatin ilişkili Brock derece 4 ototoksisite gelişmiş hastadır. Bu hastalardan birincisinde aile hikayesi olması, ikincisinde ilk sisplatin uygulamasının hemen sonrasında işitme kaybı gelişmesi ve üçüncü hastada ototoksisite dışında eşlik eden pek çok başka nörotoksisitelerin de olması özelliğidir. Her üç hastada ağır derecede ototoksisite gelişmiş ve platinyum ototoksisitesine bireysel duyarlılığın farklı klinik yansımalarını sergilemiştir. Platinyum ototoksisitesi gelişmesinde pek çok gen polimorfizminin rolü olduğu bildirilmektedir ve bu nedendir ki sisplatin ototoksisitesine bireysel duyarlılık değişkenlik göstermektedir. DDIT4, NEK2, MYC genleri, megalin için tek gen polimorfizmi, Glutasyon S transferaz gen polimorfizmi, Tiyopürin S metil transferaz (TPMT; rs12201199) ve katekol O metil transferaz (COMT; rs9332377), mitokondriyal DNA mutasyonları, *GJB2* (connexin kodlamaktadır) ve *SLC26A4* (pendrin kodlamaktadır) mutasyonları, ERCC2, XPC, XPA, ERCC1, ERCC4 ve ERCC5 genlerindeki tek gen polimorfizmi sisplatin ototoksisitesiyle ilişkili bulunmuştur (48, 51 – 53). Sisplatine bağlı ototoksisiteye kişisel duyarlılığı açıklayan çeşitli çalışmalar bildirilmiştir (65, 66). Bizim hastalarımızda genetik analiz yapmak mümkün olmamıştır. Ancak klinik pratikte aile öyküsünde konjenital işitme kaybı olan, kemoterapi uygulamalarında farklı kemoterapötik ajanlar ile nörotoksisite gelişme yatkınlığı olan hastalarda platinyum kullanımı sırasında odyolojik takip açısından daha dikkatli davranılması önerilebilir. Yine anlamlı risk faktörlerinden olan santral sinir sistemi tümörü tanılı, kraniyal cerrahi geçirmiş ve kraniyal radyoterapi uygulanmış, platinyum grubu ilaç kullanılacak hastalarda odyolojik değerlendirmeler daha yakından izlenmelidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER:

Ototoksisite platinyum içeren, özellikle sisplatin kemoterapisinin potansiyel bir yan etkisidir. Bireysel duyarlılık veya eşlik eden başka kolaylaştırıcı faktörler olmadıkça karboplatinin standart doz uygulamasıyla ototoksisite beklenmemektedir. Bizim verilerimiz platinyum tedavisi sırasında beş yaşından büyük olan çocukların da platinyuma bağlı orta – ağır seviyeli yüksek frekanslı işitme kaybına duyarlı olduğunu göstermiştir. Hatta pubertal/prepubertal kızlarda orta-ağır derecede ciddi ototoksisite gelişebildiğini göstermiştir.

Sonuçlarımız astalarımızda baş-boyun radyoterapisi uygulamasının ototoksisite gelişmesinde önemli bir risk yarattığını göstermiştir. Baş-boyun radyoterapisi uygulanan ve ototoksisite gelişen hasta tanılarını değerlendirdiğimizde gerek nazofarinks karsinomu gerekse intrakraniyal tümör (özellikle medulloblastom ve germ hücreli tümör) tanılı hastaların tümör yerleşim yeri ve uygulanan radyoterapinin de katkısıyla platinyum ototoksitesini gelişmesi için risk taşıdıklarını göstermiştir. Germ hücreli tümör tanısı almış çocuklarda sisplatin ototoksisite gelişimi için primer tümör yerleşim yerinin intrakraniyal olmasının bir başka risk faktörü olabileceğini göstermiştir.

Sonuçlarımız platinyum tedavisi verilen çocuklarda aminoglikozid grubu ilaç uygulamalarının da ototoksisite gelişmesi açısından risk yarattığını göstermiştir.

Platinyum bileşenleri çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinde yüksek derecede etkili ajanlardır ve bu ilaçların alternatifleri bulunmamaktadır. Bu nedenle işitmenin izlenmesi kritik önem taşımaktadır. Platinyum ilişkili, orta - ağır seviyeli YFİK tanısı almış hastaların erken tanı ve rehabilitasyonu önemlidir. Platinyum alan her çocukta işitme izlenmelidir. Ototoksisitenin erken tanınması, izlenmesi, hastanın daha fazla zarar görmesinin önlenmesi, tedavinin yönlendirilmesi, sekel bırakan ototoksisite olduğu zaman hastanın rehabilitasyonu ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi açısından önemlidir. Ototoksisite riski, platinyum tedavisinin onkoloji ünitesiyle birlikte planlanacak yakın takibini gerektirmektedir.

7. KAYNAKLAR

- 1- Adamson PC, Balis FM, Berg S, Blaney SM. General principles of chemotherapy. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p 290 – 365.
- 2- Gaynon PS, Ettinger LJ, Baum ES, Siegel SE, Krailo MD, Hammond GD. Carboplatin in childhood brain tumors. A Children's Cancer Study Group Phase II trial. Cancer. 1990; 66(12): 2465-9. (abstract)
- 3- Macdonald MR, Harrison RV, Wake M, Bliss B, Macdonald RE. Ototoxicity of carboplatin: comparing animal and clinical models at the Hospital for Sick Children. J Otolaryngol. 1994; 23(3) :151-9 (abstract)
- 4- McHaney VA, Thibadoux G, Hayes FA, Green AA. Hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy. J Pediatr. 1983; 102(2): 314-7. (cross ref)
- 5- Brock P, Pritchard J, Bellman S, Pinkerton CR. Ototoxicity of high-dose cisplatin in children. Med Pediatr Oncol. 1988;16(5): 368-9. (cross ref)
- 6- Brock PR, Bellman SC, Yeomans EC, Pinkerton CR, Pritchard J. Cisplatin ototoxicity in children: a practical grading system. Med Pediatr Oncol. 1991; 19(4): 295-300.
- 7- Skinner R. Best practice in assessing ototoxicity in children with cancer. Eur J Cancer. 2004; 40(16): 2352-4.
- 8- Bertolini P, Lassalle M, Mercier G, Raquin MA, Izzi G, Corradini N, Hartmann O. Platinum compound-related ototoxicity in children: long-term follow-up reveals continuous worsening of hearing loss. J Pediatr Hematol Oncol. 2004 Oct; 26(10): 649-55.
- 9- Peters U, Preisler-Adams S, Lanvers-Kaminsky C, et al. Sequence variations of mitochondrial DNA and individual sensitivity to the ototoxic effect of cisplatin. Anticancer Res 2003; 23:1249–1255.

- 10- Thomas JP, Lautermann J, Liedert B, et al. High accumulation of platinum-DNA adducts in stria marginal cells of the cochlea is an early event in cisplatin but not carboplatin ototoxicity. *Mol Pharm* 2006; 70:23–29.
- 11- Knight KR, Kraemer DF, Neuwelt EA. Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development. *J Clin Oncol*. 2005; 23(34): 8588-96.
- 12- Dean JB, Hayashi SS, Albert CM, King AA, Karzon R, Hayashi RJ. Hearing loss in pediatric oncology patients receiving carboplatin-containing regimens. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008; 30(2): 130-4.
- 13- Coradini PP, Cigana L, Selistre SG, Rosito LS, Brunetto AL. Ototoxicity from cisplatin therapy in childhood cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007; 29(6): 355-60.
- 14- Li Y, Womer RB, Silber JH. Predicting cisplatin ototoxicity in children: the influence of age and the cumulative dose. *Eur J Cancer*. 2004; 40(16): 2445-51.
- 15- Beneditti Panici P. Et. al. Efficacy and toxicity of very high – dose cisplatin in advanced ovarian carcinoma: 4 – year survival analysis and neurological follow up. *Int. J. Gynecol. Cancer* 1993; 3: 44 – 53.
- 16- Clerici WJ, Hensley K, DiMartino DL, Butterfield DA. Direct detection of ototoxicant-induced reactive oxygen species generation in cochlear explants. *Hear Res*. 1996 Sep 1;98(1-2):116-24.
- 17- Rybak LP, Husain K, Morris C, Whitworth C, Somani S. Effect of protective agents against cisplatin ototoxicity. *Am J Otol*. 2000 Jul;21(4):513-20.
- 18- Rybak LP, Whitworth CA, Mukherjea D, Ramkumar V. Mechanisms of cisplatin-induced ototoxicity and prevention. *Hear Res*. 2007 Apr;226(1-2):157-67.

- 19- Kitada N, Takara K, Itoh C, Minegaki T, Tsujimoto M, Sakaeda T, Yokoyama T. Comparative analysis of cell injury after exposure to antitumor platinum derivatives in kidney tubular epithelial cells. *Chemotherapy*. 2008;54(3):217-23.
- 20- DeWoskin, R.S., Riviere, J.E., 1992. Cisplatin-induced loss of kidney copper and nephrotoxicity is ameliorated by a single dose of diethyldithiocarbamate but not mesna. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 112, 182–189.
- 21- Pigeolet, E., Corbisier, P., Houbion, A., Lambert, D., Michiels, C., Raes, M., Zachary, M.D., Ramacle, J., 1990. Glutathione peroxidase, superoxide dismutase and catalase inactivation by peroxides and oxygen derived free radicals. *Mech. Ageing Dev.* 51, 283–297.
- 22- Somani, S.M., Husain, K., Jagannathan, R., Rybak, L.P., 2001. Amelioration of cisplatin-induced oto- and nephrotoxicity by protective agents. *Ann. Neurosci.* 8, 101–113
- 23- Clerici, W.J., DiMartino, D.L., Prasad, M.R., 1995. Direct effect of reactive oxygen species on cochlear outer hair cells. *Hear. Res.* 84, 30–40.
- 24- Banfi B. et. al. NOX3, a superoxide – generating NADPH oxidase of the inner ear. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 46065 – 46072.
- 25- Rybak L.P., Whitworth C.A. Ototoxicity: therapeutic opportunities. *Drug Discovery Today* 2005; 10 (19): 1313 – 1321.
- 26- Mukherjee, D., Whitworth, C.A., Nandish, S., Dunaway, G., Rybak, L.P., Ramkumar, V., 2006. Expression of the kidney injury molecule (KIM)1 in the rat cochlea and induction by cisplatin. *Neuroscience* 39, 733–740.
- 27- Dehne, N., Lautermann, J., Petrat, F., Rauen, U., de Groot, H., 2001. Cisplatin ototoxicity: involvement of iron and enhanced formation of superoxide anion radicals. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 174, 27–34.

- 28- Watanabe, K., Inai, S., Jinnouchi, K., Baba, S., Yagi, T., 2003. Expression of caspase-activated deoxyribonuclease (CAD) and caspase-3 (CPP32) in the cochlea of cisplatin (CDDP)-treated guinea pigs. *Auris Nasis Larynx* 30, 219–225.;
- 29- Wang, J., Ladrech, S., Pujol, R., Brabet, P., Van De Water, T.R., Pujol, J.-L., 2004. Caspase inhibitors, but not c-Jun NH2-terminal kinase inhibitor treatment prevents cisplatin-induced hearing loss. *Cancer Res.* 64, 9217–9224.
- 30- Bortner, C.D., Cidlowski, J.A., 1998. A necessary role for cell shrinkage in apoptosis. *Biochem. Pharmacol.* 56, 1549–1559.
- 31- Hughes Jr., F.M., Bortner, C.D., Purdy, G.D., Cidlowski, J.A., 1997. Intracellular K⁺ + suppresses the activation of apoptosis in lymphocytes. *J. Biol. Chem.* 272, 30567–30576.
- 32- Liang, F., Schulte, B.A., Qu, C., Hu, W., Shen, Z., 2005. Inhibition of the calcium- and voltage-dependent big conductance potassium channel ameliorates cisplatin-induced apoptosis in spiral ligament fibrocytes of the cochlea. *Neuroscience* 135, 263–271.
- 33- Liang, F., Schulte, B.A., Qu, C., Hu, W., Shen, Z., 2005. Inhibition of the calcium- and voltage-dependent big conductance potassium channel ameliorates cisplatin-induced apoptosis in spiral ligament fibrocytes of the cochlea. *Neuroscience* 135, 263–271.
- 34- Maeno, E., Ishizaki, Y., Kanaseki, T., Hazama, A., Okada, Y., 2000. Normotonic cell shrinkage because of disordered volume regulation is an early prerequisite to apoptosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97, 9487–9492.
- 35- Mukherjea, D., Whitworth, C.A., Nandish, S., et.al. Expression of the kidney injury molecule (KIM)1 in the rat cochlea and induction by cisplatin. *Neuroscience* 2006, 139, 733–740.

- 36- Lee, J.E., Nakagawa, T., Kim, T.S., Endo, T., Shiga, A., Iguchi, F., Lee, S.H., Ito, J., 2004a. Role of reactive radicals in degeneration of the auditory system of mice following cisplatin treatment. *Acta Otolaryngol.* 124, 1131–1135.
- 37- Lee, J.E., Nakagawa, T., Kita, T., et.al. Mechanisms of apoptosis induced by cisplatin in marginal cells in mouse stria vascularis. *ORL* 2004, 66, 111–118.
- 38- Watanabe, K., Inai, S., Jinnouchi, K., Baba, S., Yagi, T., 2003. Expression of caspase-activated deoxyribonuclease (CAD) and caspase-3 (CPP32) in the cochlea of cisplatin (CDDP)-treated guinea pigs. *Auris Nasis Larynx* 30, 219–225.
- 39- Liang, F., Schulte, B.A., Qu, C., Hu, W., Shen, Z., 2005. Inhibition of the calcium- and voltage-dependent big conductance potassium channel ameliorates cisplatin-induced apoptosis in spiral ligament fibrocytes of the cochlea. *Neuroscience* 135, 263–271.
- 40- Ohndorf, U.-M., Rould, M.A., He, Q., Pabo, C.O., Lippard, S.J., 1999. Basis for recognition of cisplatin modified DNA by high-mobilitygroup proteins. *Nature* 399, 708–712.
- 41- He, Q., Ohndorf, U.M., Lippard, S.J., 2000. Intercalating residues determine the mode of HMG1 domains A and B binding to cisplatin-modified DNA. *Biochemistry* 39, 14426–14435.
- 42- Li, G., Liu, W., Frenz, D., 2006. Cisplatin ototoxicity to the rat inner ear: a role for HMG1 and iNOS. *Neurotoxicology* 27, 22–30.
- 43- Ravi, R., Somani, S.M., Rybak, L.P., 1995. Mechanism of cisplatin ototoxicity: antioxidant defense system. *Pharmacol. Toxicol.* 76, 386– 394.
- 44- Tsukasaki, N., Whitworth, C.A., Rybak, L.P., 2000. Acute changes in cochlear potentials due to cisplatin. *Hear. Res.* 149, 189–198.
- 45- Klis, S.F., O’Leary, S.J., Hamers, F.P., De Groot, J.C., Smoorenburg, G.F., 2000. Reversible cisplatin ototoxicity in the albino guinea pig. *Neuroreport* 11, 623–626.

- 46- Alam, S.A., Ikeda, K., Oshima, T., Suzuki, M., Kawase, T., Kikuchi, T., Takasaka, T., 2000. Cisplatin-induced apoptotic cell death in Mongolian gerbil cochlea. *Hear. Res.* 141, 28–38.
- 47- Rybak, L.P., Husain, K., Morris, C., Whitworth, C., Somani, S., 2000. Effect of protective agents against cisplatin ototoxicity. *Am. J. Otol.* 21, 513–520.
- 48- Grewal S, Merchant T, Reymond R, McInerney M, Hodge C, Shearer P. Auditory late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatrics.* 2010 Apr;125(4):e938-50. Epub 2010 Mar 1
- 49- Brock PR, Knight KR, Freyer DR, Campbell KC, Steyger PS, Blakley BW, Rassekh SR, Chang KW, Fligor BJ, Rajput K, Sullivan M, Neuwelt EA. Platinum-induced ototoxicity in children: a consensus review on mechanisms, predisposition, and protection, including a new International Society of Pediatric Oncology Boston ototoxicity scale. *J Clin Oncol.* 2012 Jul 1;30(19):2408-17. doi: 10.1200/JCO.2011.39.1110. Epub 2012 Apr 30.
- 50- Rybak LP, Mukherjea D, Jajoo S, Ramkumar V. Cisplatin ototoxicity and protection: clinical and experimental studies. *Tohoku J. Exp. Med.* 2009;219(3):177–186.
- 51- Mukherjea D, Rybak LP. Pharmacogenomics of cisplatin-induced ototoxicity. *Pharmacogenomics.* 2011 Jul;12(7):1039-50.
- 52- Caronia D, Patiño-García A, Milne RL, et al. Common variations in *ERCC2* are associated with response to cisplatin chemotherapy and clinical outcome in osteosarcoma patients. *Pharmacogenomics J.* 2009;9(5):347–353.
- 53- Pussegoda K. Genetic variants associated with cisplatin-induced hearing loss. *Clin. Genet.* 2010;78:33–35.

- 54- Rybak LP, Mukherjea D, Jajoo S, Kaur T, Ramkumar V. siRNA-mediated knock-down of NOX3: therapy for hearing loss? *Cell Mol Life Sci.* 2012 Jul;69(14):2429-34. Epub 2012 May 5.
- 55- Moeller BJ, Chintagumpala M, Philip JJ, Grosshans DR, McAleer MF, Woo SY, Gidley PW, Vats TS, Mahajan A. Low early ototoxicity rates for pediatric medulloblastoma patients treated with proton radiotherapy. *Radiat Oncol.* 2011 Jun 2;6:58.
- 56- Warriar R, Chauhan A, Davluri M, Tedesco SL, Nadell J, Craver R. Cisplatin and cranial irradiation-related hearing loss in children. *Ochsner J.* 2012 Fall;12(3):191-6.
- 57- Low WK, Kong SW, Tan MG. Ototoxicity from combined Cisplatin and radiation treatment: an in vitro study. *Int J Otolaryngol.* 2010;2010:523976. Epub 2010 Dec
- 58- Paulino AC, Lobo M, Teh BS, Okcu MF, South M, Butler EB, Su J, Chintagumpala M. Ototoxicity after intensity-modulated radiation therapy and cisplatin-based chemotherapy in children with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Dec 1;78(5):1445-50. Epub 2010 Mar 16.
- 59- Fouladi M, Gururangan S, Moghrabi A, Phillips P, Gronewold L, Wallace D, Sanford RA, Gajjar A, Kun LE, Heideman R. Carboplatin-based primary chemotherapy for infants and young children with CNS tumors. *Cancer.* 2009 Jul 15;115(14):3243-53.
- 60- Skinner R, Pearson AD, Amineddine HA, Mathias DB, Craft AW. Ototoxicity of cisplatin in children and adolescents. *Br J Cancer.* 1990; 61(6): 927-31.
- 61- Lanvers-Kaminsky C, Krefeld B, Dinnesen AG, Deuster D, Seifert E, Würthwein G, Jaehde U, Pieck AC, Boos J. Continuous or repeated prolonged cisplatin infusions in children: a prospective study on ototoxicity, platinum concentrations, and standard serum parameters. *Pediatr Blood Cancer.* 2006; 47(2): 183-93.

- 62- Welch D, Dawes PJ. Childhood hearing is associated with growth rates in infancy and adolescence. *Pediatr Res*. 2007; 62(4): 495-8.
- 63- Low WK, Toh ST, Wee J, Fook-Chong SM, Wang DY. Sensorineural hearing loss after radiotherapy and chemoradiotherapy: a single, blinded, randomized study. *J Clin Oncol*. 2006; 24(12): 1904-9.
- 64- Gupta AA, Capra M, Papaioannou V, Hall G, Maze R, Dix D, Weitzman S. Low incidence of ototoxicity with continuous infusion of cisplatin in the treatment of pediatric germ cell tumors. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006; 28(2): 91-4.
- 65- Riedemann L, Lanvers C, Deuster D, Peters U, Boos J, Jürgens H, am Zehnhoff-Dinnesen A. Megalin genetic polymorphisms and individual sensitivity to the ototoxic effect of cisplatin. *Pharmacogenomics J*. 2008; 8(1): 23-8.
- 66- Oldenburg J, Kraggerud SM, Cvancarova M, Lothe RA, Fossa SD. Cisplatin-induced long-term hearing impairment is associated with specific glutathione s-transferase genotypes in testicular cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2007; 25(6): 708-14.

EKLER

TAKİPTE ODYOLOKİK DEĞERLENDİRMESİ OLAN 100 HASTADAN;

→ ARAŞTIRMAYA ALINAN 97 HASTANIN POM DOSYA NUMARALARI

<u>POM NO</u>	<u>İSİM BAŞHARFLERİ</u>	<u>POM NO</u>	<u>İSİM BAŞHARFLERİ</u>
17	M.B.	390	Ş.N.
31	M.A.	391	A.A.
55	T.G.	393	O.K.
62	S.C.	398	M.S.
71	İ.A.	400	A.F.
72	B.U.	408	B.A.
77	R.K.	426	İ.K.
111	B.Y.	442	İ.F.S.
131	C.B.	447	N.N.
147	SG.K.	455	A.K.
192	N.Ö.	457	O.B.
193	S.Ç.	458	M.T.
220	B.A.	461	S.A.
241	S.K.	467	G.Ç.
261	İ.Y.	473	S.U.
262	G.T.	474	H.Y.
267	T.S.	475	Ç.K.
270	M.İ.	477	SC.D.
278	D.E.	478	R.Ç.
300	SC.Ö.	491	S.G.
306	H.S.	500	M.D.
318	A.P.	504	B.D.
360	E.K.	507	İ.A.
363	N.N.	511	ZG.M.
365	G.P.	512	A.S.
366	E.S.	519	GF.A
370	Ç.K.	523	FB.K
371	M.Ç.	536	SN.Ç.
379	E.E.	538	İ.A.

540	N.A.	727	S.C.Ç.
548	M.K.	730	NA.P.
553	T.Ö.	731	E.B.
568	M.G.	733	AC.K.
573	H.A.	747	.N.A.
577	G.B.	758	R.Y.
578	G.G.	761	.E.
595	İ.K.	769	F.K.
612	A.Ş.	778	.K.
623	FN.E.	781	S.D.
630	D.Z.	782	F.E.
649	AK.K.	784	K.O.S.
668	A.A.	795	Y.Ş.
669	D.G.	814	E.A.
673	B.K.	815	SS.A.
676	EB.D.	816	S.T.
679	G.Ö.		
684	M.Ö.		
704	E.P.		
709	Y.A.		
719	K.Ö.		
723	B.A.		

→ **ANALİZ DIŞI BIRAKILAN 3 HASTANIN POM DOSYA NUMARALARI**

<u>POM NO</u>	<u>İSİM BAŞHARFLERİ</u>
735	S.G.
739	A.A.
740	M.S.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK VE LABORATUVAR ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

Tarih ve Sayı: 26.05.2008/211

Etik Kurul Üyeleri

Prof.Dr.Taner ÇAMSARI
Prof.Dr.Tunç ALKIN
Prof.Dr.Mustafa SEÇİL
Prof.Dr.Ayça Arzu SAYINER
Doç.Dr.M.Hakan ÖZDEMİR
Doç.Dr.Vesile ÖZTÜRK
Doç.Dr.Murat DUMAN
Doç.Dr.Güven ASLAN
Yard.Doç.Dr.Murat ÖRMEN
Öğr.Gör.Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN
Yunus KARSLI

Etik Kurul Başkanı

Prof.Dr.Taner ÇAMSARI

Etik Kurul Sekreteri

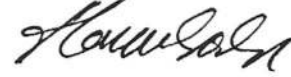
Hatice İGÇİ

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Etik Kurulumuzun 22 Mayıs 2008 tarih ve 06/12/2008 no.lu toplantısında; 170/2008 Protokol numaralı Çocuk Sağlığı ve Hast. Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinde Prof.Dr.Nur OLGUN'un proje yöneticisi, Yard.Doç.Dr.Dilek GÜNEŞ'in sorumlu olduğu, **"Onkolojik tedavide sisplatin ve/veya karboplatin almış kanserli çocu hastalarda ototoksisitenin değerlendirilmesi"** isimli projenin uygulanmasında et açıdan sakınca yoktur.

Katılanların oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.



Prof. Dr.Taner ÇAMSARI
Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları
Etik Kurul Başkanı