

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
K.B.B. ANABİLİM DALI

CİSPLATİN OTOTOKSİSİTESİNİ ÖNLEMEDE N-ASETİL SİSTEİN VE SALİSİLATIN ROLÜ

TEZ YÖNETİCİSİ

DOÇ. DR. M. FARUK OKTAY

UZMANLIK TEZİ

DR. BAVER SAMANCI

DİYARBAKIR

2007

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	3
I. GENEL BİLGİLER	4
I.1. OTOTOKSİSİTEYE GENEL BAKIŞ	4
I.2. CİSPLATİN KULLANIMI VE OTOTOKSİK ETKİ MEKANİZMASI	7
I.3. CİSPLATİN OTOTOKSİSİTESİNİN SAPTANMASINDA ODYOMETRİ VE BEYİN SAPI ODYOMETRİSİ	15
I.4. CİSPLATİN OTOTOKSİSİTESİNDE PROTEKTİF (KORUYUCU) AJANLARIN KULLANIMI.....	20
II. GİRİŞ VE AMAÇ	23
III. GEREÇ VE YÖNTEM	25
IV. BULGULAR	27
V. TARTIŞMA	39
VI. SONUÇ	44
VII. ÖZET	45
VIII. SUMMARY	47
IX. ANAHTAR KELİMELER	48
X. KAYNAKLAR	49

ÖNSÖZ

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalında sürdürdüğüm uzmanlık eğitimim süresince her konuda yardımlarını esirgemeyen saygıdeğer hocam Anabilim Dalı Başkanım Sayın Profesör Doktor Faruk MERİÇ'e en derin saygılarımla teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Aynı şekilde eğitimim süresince yardım ve desteklerini esirgemeyen saygıdeğer hocam Profesör Doktor İsmail TOPÇU'ya teşekkürlerimi sunarım.

Yine eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen ve tezimle ilgili çalışmalarımda sonsuz yardımlarını gördüğüm tez yöneticim değerli hocam Doçent Doktor M. Faruk OKTAY'a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Aynı zamanda her zaman desteğini yanımda hissettiğim hocam Yardımcı Doçent Doktor Müzeyyen YILDIRIM'a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışmalarım sırasında bana desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen tüm asistan doktor arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personellerine ayrıca uzman Odyolog Abdülaziz KARATAY'a teşekkürlerimi sunarım.

Tüm asistanlık eğitimim süresince sabır ile beni destekleyen aileme anne ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

DR.BAVER SAMANCI

I- GENEL BİLGİLER:

I-1 OTOTOKSİSİTEYE GENEL BAKIŞ:

Ototoksisite ilaçlara veya bazı kimyasal maddelere bağlı gelişen iç kulak hasarı veya toksisitesi olup kokleayı, vestibülü veya her ikisini birden etkileyebilmekte ve günümüzde işitme ve dengeyi bozan en önemli nedenlerden biri olarak kabul edilmektedir (1). Herhangi bir ajanın ototoksik sayılabilmesi için, uygulama sonrasında saf ses odyometrisinde bilateral 250-8000 frekansları arasında en az 10 db kayıp olması kabul edilmiş bir kriterdir (2). Ototoksik ilaçları kullanan hastaların takibi, odyolojik incelemelerle toksik etkilerinin başladığının saptanması, ilacın kesilmesi yada ilacın değiştirilmesi ve ototoksik etkilerin rehabilitasyonunun sağlanmaması durumlara KBB pratiğinde sıkça karşılaşılabilmektedir.

Ototoksisite medikal tedavinin istenilmeyen yan etkisidir. Oral,sistemik veya topikal ilaç kullanımı iç kulakta toksik etki yapabilecek yeterli konsantrasyona ulaşabilir.

İlk olarak 19. yy başlarında kinin ve salisilatların tinnitus, işitme azlığı ve vestibuler bozukluğu yol açtığı bildirilmiştir. 1940'ta Werner literatürü yeniden gözden geçirerek arsenil,etil ve metil alkol,nikotin, bakteriyel toksinler ve ağır metal bileşikleri gibi değişik ajanların ototoksisite etkisini tanımlamıştır.

Ototoksik maddelere bağlı olarak meydana gelen başlıca yakınmalar; işitme kaybı,çınlama,dengesizlik ve vertigo olmakla birlikte en sık ve çoğu zaman ilk olarak karşılaşılan yakınma tinnitustur. Tinnitus ve işitme kaybı genellikle bilateral ve simetriktir. Ancak tek taraflı bulgular ile nadir de olsa karşılaşıldığı bildirilmektedir (2). Vestibuler belirtiler,orta derecede dengesizlikten bulantı kusma ile seyreden ciddi vertigo ve hatta ossilopsiya kadar giden klinik tablolar şeklinde olabilir. Vestibuler belirtiler genellikle kompanzasyon mekanizmaları ile zaman içinde hafifler ancak toksik maddelerin cinsine alım şekli süresine bağlı olarak total vestibuler kayıp da söz konusu olabilir (2).

Böbrek yada karaciğer yetmezliğinde,bağışıklık sistemi baskılanmış olgularda, yaşlı hastalarda daha önce ototoksisite ortaya çıkmış olgularda, birden fazla Ototoksik ilacın bir arada kullanıldığı hastalarda, daha önceden sensörinöral işitme kaybı (SNİK) mevcut olan olgularda ve kolajen damar hastalığı olan olgularda Ototoksik etki daha

belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Bu olgularda Ototoksik olarak bilinen ilaçlar dikkatli bir biçimde ve kontrollü olarak verilmelidir. Ayrıca yukarıdaki listede yer almasa bile koklear implantlı çocuklarda ve erişkinlerde Ototoksik ilaçların kullanılmaması önerilmektedir (2).

Ototoksisitede semptomlar ilaç alımını takiben hemen başlayacağı gibi ilaç alınımından sonraki günler veya haftalar içinde de gelişebilir (1). Semptomlar kalıcı geçici tek veya çift taraflı olabilir. Ototoksisite halen sensörinöral işitme kayıplarının önemli bir nedenini oluşturmaktadır. Ototoksisite de görülen işitme kaybı her zaman Sensorinöral karakterde olup ototoksisiteye etki eden faktörleri şu şekilde özetlenebilir:

- 1) İlacın dozu
- 2) Hastanın yaşı
- 3) İlacın verilme sıklığı
- 4) Böbrek fraksiyonlarının durumu
- 5) İlacın verilme süresi
- 6) Daha önce mevcut işitme kaybı
- 7) Birkaç Ototoksik ilacın aynı anda kullanılması (3)

OTOTOKSİK ETKİSİ BİLİNER İLAÇLARIN SINIFLANDIRILMASI (1)

ANTİBİYOTİKLER	ANTİENFLAMATUARLAR	ANTİNEOPLASTİK AJANLAR	OTOTOPIKAL AJANLAR
Aminoglikozidler (amikasin gentamisin streptomisin)	Salisilatlar	Cisplatin	Antibiyotik
Makrolitler (eritromisin, azitromisin, claritromisin)	Naproksen	Nitrojen mustard	antiseptik
Vankomisin	İndometazin	Vincristin	antienflamatuar
-	-	Misonidazol	-
LOOP DİÜRETİKLER	ANTİMALARYAL İLAÇLAR	ŞELASYON YAPICI AJANLAR	KİMYASAL MADDELER VE MADENLER
Furosemid	Kinin	Desferoxamine	Civa
Bumetanid	Klorakin	-	Kurşun
Etakrinik asid	Kinidin	-	Alkol
-	-	-	Tütün
-	-	-	Benzen

I-2 CİSPLATİN KULLANIMI VE OTOTOKSİK ETKİ MEKANİZMASI:

Sisplatin (Cis-diaminedichloroplatinum: CP) Platinum atomu (Pt), amonyum ve klor iyonlarından oluşmuş bir kompleks olup başlıca ürogenital sistem kanserleri, santral sinir sistemi tümörleri, nöroblastom, osteosarkom, özofagus ve baş-boyun kanserlerinde olmak üzere solid organ tümörlerinin tedavisinde sıklıkla kullanılan bir kemoterapötik ajandır.

Ototoksisite ve nefrotoksisite iyi bilinen toksik etkileridir, ayrıca kemik iliği supresyonu ve gastrointestinal bozukluklarda oluşabilmektedir (4,5,6). İlk olarak 1965’de Rosenberg ve arkadaşları inorganik platinum bileşiklerinin E.coli’de hücre bölünmesini önlediğini gözlediler (7). Daha sonraları çeşitli nötral platinum bileşiklerinin hem antibiyotik hem de antitümör aktiviteye sahip olduğu bulundu. CP; 1978’ de FDA ‘nın onaylanmasından sonra en potent kemoterapötik ajan olarak klinik kullanıma girmiştir.

CP’nin sistemik farmakodinamiği antitümör özelliği ve antitümör etkisinin hücresel özelliği rölatif olarak iyi anlaşılmıştır (8). Mide-barsak kanalından absorbe edilmez sadece intravenöz uygulanır plazma proteinlerine %90 oranında ve kısmen irreversibl olarak bağlanır. Verilişinden sonra 4 ay süre ile böbrek dokusunda platin saptana bilir.Eliminasyon yarı ömrü 60 saat’tir (9). CP plazmadan atılımı üriner yolladır. Alımını takiben ancak %35’i 5 günde atılır. Geri kalan kısmı ise daha uzun bir periyotta atılır. Nonseminomatöz testis tümörleri ilerlemiş over kanserleri, mesane, prostat, serviks,özofagus,baş –boyun kanserleri osteojenik sarkom ve nöroblastoma gibi solid tümörlerin tedavisinde kullanılır. Myelosupresif etkinliği orta derecede olduğu için kombinasyonlar için elverişli bir ilaçtır ve daha çok bu şekilde kullanılır. İntravenöz infüzyon ve yavaş I.V injeksiyon şeklinde tek başına 100 mg/m² dozunda, kombinasyon içinde ise 20mg/m² dozunda uygulanır (10).

En ciddi yan etkisi doza bağımlı olarak akut tubuler nekroz yapması ve ayrıca glomeruler filtrasyonu bozmasıdır. Sensorinöral tipte işitme kaybı yapılabilir. Kemik iliği üzerine depresif etkisi orta derecededir. Sık olarak doza bağımlı bulantı kusma yapar. Periferik nöropati yapılabilir ayrıca ateş ve hemoliz gibi alerjik reaksiyonlara neden olabilir. CP, mutajenik, teratojenik ve muhtemelen karsinojeniktir (11).

CP ototoksisitesi iyi dökümanite edilmiştir. Otolaringoloji literatüründe, bildirilen insidansındaki ve CP insan ototoksisitesinin şiddetindeki farklılıkları pek çok faktör etkilemektedir ilaç alımının biçimi,tümörün yeri,yaş,renal fonksiyon, evvelki

kranial irradiasyon, CP'in ilaç etkileşimi ve gürültü aminoglikozidler ve diüretiklerle etkileşim, önceden var olan işitme kaybı, kümülatif doz, ve her tedavideki toplam doz.

CP ototoksisitesine bireysel yatkınlık vardır, öyle ki tek bir yüksek dozdan sonra işitmede dramatik bir kötüleşme gerçekleşebilir (8). CP kullanımı ile ortaya çıkan ototoksisitenin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, korti organı için toksik olan serbest radikallerin belirgin olarak arttığı (12,13,14) ve/veya CP yıkım ürünlerinin hücre membranını değiştirip kalsiyum azalmasına yol açtığı düşünülmektedir (15,16,17).

İnsanlarda ve deney hayvanlarında yapılan ultrastrüktürel incelemeler sonucunda CP ototoksisitesinden etkilenen primer bölgenin kokleanın orta ve bazal kıvrımlarındaki dış tüylü hücreler (DTH) olduğu ortaya çıkarılmıştır. Bu çalışmalarda ayrıca destek hücrelerinin ve stria vaskülaris'in genellikle sağlam olduğu, spiral ganglion hücrelerinde ise değişiklikler görülebildiği ve sporadik olarak kokleanın apikal bölümünde DTH kaybı ve bazen de iç tüylü hücre kaybı görülebildiği bildirilmiştir (4,5,15,15 ,16 ,20). Kobaylarda CP ile ototoksisite oluşturularak elde edilen elektrokokleografi sonuçlarında, koklear mikrofoniğlerdeki değişikliklerin endokoklear potansiyel değişikliklerden çok daha belirgin olması da, etkilenen bölgenin DTH'ler olduğunu göstermiştir (21). DTH hasarı ile sesin mekanoelektriksel transdüksiyonun da bozulma meydana gelir. Bu da kokleanın sensitivite ve frekans selektivite fonksiyonlarını olumsuz yönde etkileyerek koklear amplifikatör mekanizmasının işleyişini ortadan kaldırmaktadır (22,23).

CP, doza bağımlı olarak işitme yollarındaki metabolik aktiviteyi yavaşlatarak ve merkezi sinir sisteminde bozulmaya yol açarak, uyarılmış beyin sapı potansiyellerinde değişikliklere ve hatta retrokoklear özellikte sensörinöral işitme kaybına (SNİK) neden olmaktadır. Bu yüzden özellikle çocuklarda, CP bağlı SNİK'de sesi ayırt etme skorunda önemli kayıplar ortaya çıkmaktadır.

Retrokoklear özelliği nedeni ile CP toksisitesinin Auditory brainstem response audiometry (ABR) ile erkenden saptanmasının mümkün olacağına ilişkin çalışmalar vardır. CP , ayrıca vestibüler siniri de etkilemekte ve periferik sinirlerde de hasara yol açarak proprioseptif ve duyuşal hislerde değişmelere neden olmaktadır. CP kullananlarda, doza bağımlı olarak karıncalanmalar, derin tendon reflekslerindeki azalma ve ataksi bildirilmiştir. Daha nadir olmakla birlikte motor parazilerle de karşılaşmıştır. Ayrıca, otonom sinir sistemi bozuklukları da bildirilmiştir (2).

İşitme kaybı çoğunlukla ilerleyici, irreversibl ve bilateral olarak ortaya çıkmakta ancak nadiren geçici olabilen işitme eşiği değişiklikleri ve unilateral işitme kayıpları da görülebilmektedir (2,4). CP kullanımı sonrası erişkinlerde ortaya çıkan Ototoksisite insidansının %4-50 arasında değişebildiği bildirilmektedir (4,5,6) ancak yüksek frekans odyometrisi kullanıldığında işitme eşiği değişikliği oranının %100 olduğu belirtilmektedir (18).

CP ototoksisitesi tedavi edici dozun verilış süresine bağlıdır tek günde tüm dozun verildiği olguların %30-86'sında ototoksisitenin oluştuğu, dozun günler içinde verildiği olgularda ise ototoksik etkinin daha az olduğu bildirilmiştir (19). Bunun yanı sıra hasta yaşı, akustik travma tedavi öncesi kranial radyoterapi gibi multipl faktörlerde ototoksisite görülme insidansını etkilemektedir (24). CP kaynaklı ototoksisitenin ortaya çıkmasında ileri sürülen bazı mekanizmalar şunlardır: 1) metalo-enzim inhibisyonu veya olasılıkla stria vascularis içinde endokoklear potansiyel (EP) oluşumu 2) hücre baz-nakil mekanizmasının inhibisyonu 3) mitokondri ve sitozolik fraksiyonlarının sülfhidril gruplarına CP'nin intraselüler bağlantısı ve bunun sonucunda meydana gelen DNA'nın çapraz bağlarının disrüksiyonu (8).

Başlangıçta, CP'nin antitümör etkililiğinin tahmin edilen mekanizması, interstrand veya intrastrand çapraz bağlar ya da DNA-protein çapraz bağları vasıtasıyla CP'nin ya hücre yüzeyi DNA' sına veya çapraz bağ DNA' ya bağlanması yoluyla DNA sentezinin inhibisyonu şeklindeydi. Fakat daha yakın geçmişteki araştırmalar DNA ve RNA'yı içermeyen sitozol ve çekirdekteki CP-protein etkileşimi üzerine yoğunlaşmıştır. Dolayısıyla nükleoprotein fraksiyonuna ve sitozolik ligantlara bağlanmış olan platinum, CP aktivitesinin genel mekanizması bakımından önemli olabilir.

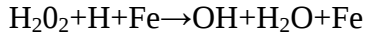
Bir çok enzim CP'nin etkileşiminin kritik yerleri olarak araştırılmıştır. CP'nin etki alanı olarak ATP'ase ileri sürülmüştür. CP'nin albino gine domuzlarında koklea lateral duvarındaki adenilat siklaz aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu bulgu, platinum kaynaklı toksisitede stria vascularis'in önemli bir bölge olabileceğini düşündürmektedir. ATP'ase inhibisyonunun daha iyi anlaşılabilmesi, iç kulak platinum toksisitesinin mekanizmasını çözmeye yardımcı olabilir.

CP mitokondri fonksiyonu üzerindeki etkisi hakkında sınırlı bilgi mevcuttur. CP'nin mitokondriden kalsiyum çıkışını ve mitokondrial oksijen taşınmasını arttırdığını düşündürür. Mitokondrial değişikliklerin Pt konsantrasyonları ve doza bağlı ototoksisiteyle birlikteliği anlamında CP ile tedavi edilmiş hayvanlar hakkında herhangi

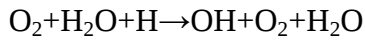
bir veri yayınlanmamıştır. Son olarak platinumun plazma konsantrasyonu ile ototoksitenin patofizyolojisi ile arasında ilişki kurma girişimleri muhtemelen çeşitli değişkenler tarafından etkilenmektedir. CP ototoksik etkileri muhtemelen sadece en yüksek plazma konsantrasyonu tarafından değil aynı zamanda eliminasyon kinetiği iç kulak platinum reseptör bağı ve enzimatik aktivitedeki değişiklikler tarafından etkilenir (8).

SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ

Söz konusu radikallerin başlıcaları oksijenin dokularda belirli koşullarda kısmen indirgenmesi sonucu oluşan çok kısa ömürlü ve güçlü oksidleyici nitelikli oksijen metabolitleri olan aşağıdaki 4 maddedir.1)hidrojen peroksid (H_2O_2) 2)süperoksid anyonu (O_2^-) 3)hidroksil radikalleri($OH^\cdot$) 4) singlet oksijen. Bunlardan en reaktif ve en toksik olanı hidroksil radikalidir. Serbest demir iyonunun katalizör etkisi altında hidrojen peroksid den aşağıdaki reaksiyonla da oluşur (haber-weiss reaksiyonu).



Bu radikal,süperoksid anyonu ile hidrojen peroksidin etkileşmesi sonucu aşağıdaki reaksiyonla da oluşur.



Hidroksil radikalleri, CL ile reaksiyona girerek dokuda diğer bir sitotoksik madde olan HOCl (hipoklorik asid) oluşturabilir.Süperoksid anyonu,damar endotelinde endojen nitrik oksid (NO) ile reaksiyona girerek,daha fazla sitotoksik olan peroksi nitrit (ONO) ve sonra peroksinitröz asidi oluşturur.

Reaktif oksijen radikalleri,artan oksijen parsiyel basıncı sonucu konsantrasyona bağımlı olarak birçok hücre türünde ve özellikle alyuvarlar,damar endotel hücreleri ve iltihap hücrelerinde artmış miktarda oluşur.Bu maddeler sitoplazmik membranın ve hücre-içi organel membranının lipidlerinin peroksidasyonuna ve membran permeabilitesinin artmasına,enzimlerin ve sitostrüktürel proteinlerin sülfidril gruplarının oksidlenmesine ve çapraz bağlanmasına,enzimlerin inaktivasyonuna bu arada antiproteazların inhibisyonu sonucu dirençli proteolitik enzimlerin aktivasyonuna,DNA yapısının bozulmasına ve kırılmasına (mutasyona) ve mukopolisakkaritlerin depolimerizasyonuna neden olur lipid peroksidasyonu membran yapısını bozmaktan başka oluşan lipid peroksitler,iltihap hücrelerine karşı kemotaktik oldukları için bu hücreleri dokuya çekerek inflamatuvar reaksiyon oluştururlar.

Radikaller proteoglikan ve glikozaminoglikan moleküllerinde de oksidatif zedelenme yaparlar. Hücrede iyon transportunu ve transmembranal potansiyeli bozarlar. Radikal oluşma hızının derecesine, antioksidan savunma mekanizmalarının etkinlik derecesine ve diğer özelliklere göre, hücre türlerinin reaktif oksijen radikallerinin toksisitesine duyarlılığı farklıdır.

Vurgulanması gereken bir noktada, serbest oksijen radikallerinin hücrelerde hiperoksi olmaksızın da fizyolojik olaylar ve ya patolojik olaylar sonucu meydana gelmesidir. Hiperoksi varsa bu olayların radikal oluşturmasını potansiyelize eder. Söz konusu radikalleri oluşturan fizyolojik olaylar mitokondrial ve mikrozomal elektron transport zincirleri ve oksidan enzimlerin katalize ettiği olaylardır (25).

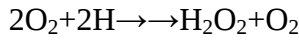
ANTIOKSIDAN SAVUNMA MEKANİZMALARI:

Hücrelerde ve ekstrasellüler sıvıda sitotoksik oksijen radikallerini zararsız duruma getirmeye çalışan antioksidan savunma mekanizmaları vardır. Bu mekanizmalar normal biyokimyasal olaylar sırasında az miktarda oluşan radikalleri nötralize edebilirler ancak hiperoksi, iskemiden sonra reperfüzyon, dokularda reaktif oksijen radikallerini oluşturan xenobiyotiklere (tütün dumanı, ozon, asbest, v.b gibi) maruz kalma ve bu radikalleri bol miktarda oluşturan aktive edilmiş nötrofiller ile diğer fagositlerin dokuda toplanması gibi durumda oksidan / antioksidan dengesi bozulursa antioksidan mekanizmalar tükenir (deplezyon) sonuçta sitotoksik radikal etkinliği artar hücre zedelenmesine ve ölümüne yol açar. Antioksidan savunma mekanizmalarının başlıcaları şunlardır:

- 1) Reaktif oksijen radikallerini daha az toksik ürünlere dönüştüren antioksidan enzim sistemleri: katalaz, superoksid dismutaz ve glutathion. Redox siklusu enzimleri (glutathion peroksidaz, GSH redüktaz, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz v.b)
- 2) Radikalleri yakalayıp nötralize eden antioksidan maddeler (scavengers): insanlarda hücre membranında oksidanın yapacağı zedelenmeyi önleyen E vitamini (alfa-tokoferol), hem ekstra selüler sıvıda ve hem de hücrede antioksidan etkinlik gösteren ve antiproteazların oksidanlarla inaktivasyonunu önleyen askorbik asit (C vitamini), indirgenmiş glutathion (GSH), ürik asit, beta-karoten (pro-vitamin A), taurin ve yüksek molekül ağırlıklı antioksidanlar olan mukus ve albumin.
- 3) Reaktif oksijen radikallerin oluşmasını önleyen ve oluşanın yayılmasını önleyen sistemler:

Bunlar hidrojen peroksid ve süperoksid anyonundan hidroksil radikali oluşmasını sağlayan haber-weiss reaksiyonunu katalize eden demir ve bakır iyonunu hücrede ve plazmada bağlayan ferritin,transferin,laktoferrin,seruloplazmin ve mitokondrilerde doğal olarak oluşan radikalleri suya indirgeyen mitokondrial sitokrom oksidazlardır.

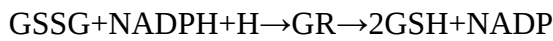
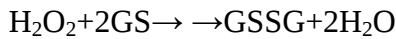
Enzim dışı antioksidan ve yağda çözünen bir vitamin olan E vitamini hücre membranında yerleşmiştir ve oksijen radikallerinin lipid peroksidasyonu yapmasını engeller.A vitamini ve beta-karoten ,zincir reaksiyonu-kıran antioksidanlardır ve ayrıca singlet oksijeni doğrudan yakalarlar.Askorbik asid nötrofillerdeki oksidanları,hidroksil radikallerini ve hidrojen peroksidi yakalar.İndirgenmiş glutatyon (gsh) hücrelerde (özellikle kc de) sistein,glisin,ve glutamik asidden sentez edilen bir tripeptittir. Reaktif oksijen radikalleri ya doğrudan yada yukarıda denildiği gibi enzimatik olarak yakalar . Savunma mekanizması enzimlerden olan superoksid dismutazın katalize ettiği ilk basamaktaki reaksiyon aşağıdaki şekilde oluşur:



Meydana gelen H_2O_2 ufak miktarda ise indirgenmiş glutation peroksidaz (GPO) tarafından suya ve O_2 'e dönüştürülerek yok edilir.Eğer fazla miktarda oluşmuşsa daha ziyade katalaz ile yok edilir superoksid radikalinden yukarıda gösterildiği şekilde oluşan H_2O_2 yok edilmezse vücuttaki demir (ferro) ve bakır iyonu tarafından hidroksil radikaline dönüştürülür.

Glutatyon peroksidaz, glutatyonu oksidlerken hidrojen peroksidi suya dönüştürür. Oksidlenmiş glutatyonun (GSSG), indirgenmiş (aktif) glutatyona (GSH) çevrilmesi glutatyon redüktaz enzimi tarafından yapılır glutatyonla ilgili oksidlenme ve indirgenme reaksiyonları aşağıdaki gibidir (25).

GPO



.

CİSPLATİN OTOTOKSİSİTESİNE EŞLİK EDEN KLİNİK BULGULAR

TİNNİTUS

Tinnitus geçici ve kalıcı olabilir.Tinnitus,özellikle yüksek frekanslarda,işitme kaybına eşlik edebilir veya herhangi bir işitme bozukluğu belirtisi olmaksızın var olabilir.

Tinnitusun toplam insidansı ilk zamanlarda %7'dir.Tinnitus genellikle geçicidir ve CP tedavinin kesilmesinden sonra birkaç saat ile birkaç hafta arasında bir süre içinde kaybolur (8). CP ototoksitesi sonucu ortaya çıkan tinnitus genellikle bilateral ve geçicidir ancak kalıcıda olabilir genellikle yüksek frekanslarda ki işitme kaybı ile birlikte (2).

İŞİTME KAYBI

Hastaların CP tedavisinden önce ve sonra ototoksite bakımından değerlendirildiği 1972 ile 1985 yılları arasındaki erken klinik kanser araştırmalarında işitme kaybı vakalarda %62 olarak belirtilmiştir ve insidans %11 ile %97 arasında kaydedilmiştir.Her ne kadar bu çalışmalarda 4000 ve 8000 hz de asimetrik kayıplar görülüşse de, işitme kaybı genellikle bilateraldir.

İşitme kaybının ilk belirtileri genellikle CP tedavisinden 3-4 gün sonra ortaya çıkar ve genellikle 15-65 db arasındadır. Ve konuşma aralığının üzerinde gerçekleşir.Klinik olarak görünür olan işitme kaybı %0 ile %25 arasında değişir ve tedavi edilen hastaların ortalama %7 sinde işitme kaybı olur. Yüksek frekans işitme kaybı,arka planda sesler varken konuşmanın anlaşılmasında güçlüğü neden olabilir ve hatta sessiz ortamlarda bile sözlü iletişimin inhibisyonu olabilir orta şiddetteki frekans aralıklarında da aynı durum görülebilir (8). İşitme kaybı çoğu vakada kalıcıdır ama kısmen kalıcı ve tamamen düzelme şeklinde tanımlanmıştır (8).

Çoğu onkolojik hastanın yetersiz iyileşme ve prognozu nedeniyle,özellikle pediatrik populasyon da kalıcı fonksiyonel işitme bozukluğu insidansı azdır.Antitümör etkilerini maksimize etmek ve adverse reaksiyonları minimize etmek amacıyla tedavi programını ve doz düzeylerini değiştirerek gerçekleştirilen girişimler nefrotoksiteyi bloke etmede başarılı olmuş ama ototoksite de olmamıştır (8).

CP'nin erişkinlerde olduğu kadar çocuklardaki malign tümörlerde de yaygın kullanımı vardır. Bu nedenle CP'nin çocukluk çağı için önemli bir toksik maddedir (2).

Pediyatrik solid tümörlerin ve geri dönüşsüz uzun vadeli işitme kaybı tedavisinde CP'nin artan kullanımıyla birlikte ototoksisite çocuklarda daha da önemli olmuştur. Dahası CP kaynaklı ototoksisite pediatrik popülasyonda daha da şiddetlidir (bildirilen aralık %84-%100 arasında) ve muhtemelen eşlik eden veya önceden var olan kranial irradasyon ile şiddeti artar (8).

CİSPLATİN KAYNAKLI VESTİBÜLAR TOKSİSİTE

Her ne kadar CP'nin koklear toksisitesi histolojik ve fonksiyonel olarak iyi dokümanite edilmiş olsa da, CP kaynaklı vestibular toksisiteyi doğrulayan az sayıda bildirim vardır. İnsanlar da veya hayvanlarda hasarın histopatolojik ve fonksiyonel bulgular minimaldir ve mevcut olduğunda da bazen kesin değildir. postmortem otoliz, doku reaksiyonu ile başlayan artifakt ve yaşlanma ile beraber normalde oluşan dejeneratif değişiklikler nedeni ile CP ile tedavi edilen hastalardan alınan insan temporal kemik histomorfolojisi ile ilgili çalışmaların güçlüğünü teşkil eder.

Tarama ve transanimasyon elektron mikroskopuyla gerçekleştirilen hayvan araştırmaları, CP ototoksik ve tümörosidal dozlarıyla (21 ardışık gün boyunca her gün 1mg/kg) yapılan, subakut dozdan sonra albino gine domuzun da (eşlik eden CP kaynaklı sağırılık olan) vestibuler nöroepitelyum da morfolojik değişiklik olmadığını ortaya koymuştur (8).

I-3 CİSPLATİN OTOTOKSİSİTESİNİN SAPTANMASINDA ODYOMETRİ VE BEYİN SAPI ODYOMETRİSİ:

ODİYOMETRİ

Odiyometri, her bir frekansta işitme eşiklerini gösteren bir yöntemdir. İşitme eşiği, herhangi bir frekansta verilen seslerin duyulabildiği en düşük ses şiddeti düzeyidir. Test edilen frekanslar insan kulağının işitme yetisinin olduğu frekans yelpazesinin (20-20000) tamamını değil ancak konuşmanın anlaşılması için önemli olan frekansları (250-8000hz) kapsar.

Ölçümlerde genellikle kulaklık kullanılır. Odyogramlar da sağ kulak için ‘O’ sol kulak için ise ‘X’ işareti kullanılır. Hava yolu ölçümünde kulaklık olarak headphone yada dış kulak içine uygulanan insertearphone kullanılır (26).Stabilitenin sağlanması için uluslar arası standartlara uygunluk gerekmektedir.Odyolojik ölçümlerde ossilatörden jenaratöre, kulaklıklardan kemik iletim vibratörüne kadar standartlara uygunluk çok önemlidir. Kalibrasyonlar,1964 yılında international standarts organization ve 1969 yılında da American national standarts institute tarafından oluşturulan protokollere göre yapılmaktadır.Protokoller her yıl revizyondan geçirilerek güncelleştirilmektedir.İki protokol arasında çok küçük farklılıklar vardır ve sonuç olarak bazı ülkeler birini bazıları ise diğerini kullanmaktadır.

Odyometrelerin kalibrasyonu ,HL (hearing level işitme seviyesi) cinsinden yapılmıştır. Çünkü normal kulakta minimum uyarılma sağlamak için gerekli olan şiddet miktarı,her bir frekansta SPL (sound pressure level-ses basınç seviyesi) cinsinden farklılık göstermektedir.Bu sebeple insan kulağı tarafından farklı frekanslarda hissedilen minimum ses şiddeti, işitme eşiği olarak kabul edilmiş ve bu değerler 0 db HL olarak tanımlanmıştır.Böyle bir düzenleme tüm dünya da yapılan işitme ölçümlerinin standardizasyonu açısından oldukça önem taşımaktadır.

Odyometre belli temel komponentleri içermektedir. Bu komponentler ses üreten bir kaynak,uyaranın enerjisini yükselten amplifier,enerjinin artmasına yada azalmasına izin veren potansiyometre yada volüm kontrol, hoparlör yada kulaklıklarda bulunan speaker ünitesidir.

İnsan kulağı 20-20000 Hz arındaki frekans aralığına karşı hassastır.Bununla beraber, konuşma için kritik frekanslar 125Hz ve 8000 Hz dir odyometrelerin çoğunluğu 125-8000 Hz arasında sinyal üretirler (125Hz, 250Hz ,500Hz 1000Hz ,2000Hz,4000Hz

ve 8000Hz de sinyal üretirler.bazıları da 1500Hz,3000Hz, 6000Hz ve 10000Hz gibi ara harmonikleri içerirler) (27).

Sensörinöral kayıpta hava kemik eşikleri birbirine eşit veya ± 10 db yatkınlığındadır. İletim tipi işitme kaybında kemik yolu normal hava yolu eşiği ile en az 10 db fark vardır.

İşitme eşiklerini ölçerken uyaran şeklini vermede descending veya ascending teknikleri kullanılabilir.Her iki teknikte de bracketing teknik(hasta verilen sesi duyuyorsa 10 db düşüp duymadığı zaman 5 db artırma tekniği) kullanılır. Verilen seslerdeki yüksek şiddet vibroaktif uyarı yapabilir.bunun için bazı odyometri araçları sınırlandırılmıştır (26).

BEYİN SAPI ODYOMETRİSİ (BERA,ABR,BAEP)

İlk kez 1875 yılında Caton tarafından hayvan deneyi ile beyinde elektriksel olayların varlığı ortaya konmuştur.Berger,1929 yılında insan beyinde elektriksel beyin aktivitesini (EEG) kaydetmiştir.Bu spontan aktiviteler yanında çeşitli uyaranlar göndererek uyarılmış nörolojik potansiyellerin kaydı da yapılmıştır.ABR ise ilk kez 1971 yılında jewett ve Wilson tarafından tanımlanmıştır (27). Günümüzde işitme eşiklerinin ve işitmenin periferden santrale kadar uzanan yol boyunca oluşan patolojilerin belirlenmesinde en objektif yöntemdir.İşitsel klik uyarı takiben 1-12 msn sonra dalgalar oluşmaya başlar.

Koklear sinir distalinden işitme korteksi dahil santral işitme yollarından 7 adet dalga formu oluşur.bu dalgaların köken aldıkları lokalizasyonlar:

- 1.Dalga:sekizinci sinir distali
- 2.Dalga: koklear nükleus
- 3.Dalga: superior oliver kompleks(lower pons)
- 4.Dalga:lateral lemniscus(med.pons)
- 5.Dalga:inferior colliculus(mesencephalon)
- 6.Dalga:medial genikulat ganglion(thalamus)
- 7.Dalga:serebral işitsel korteks

Klik uyarı:ABR’de en sık kullanılan uyarandır. Kare yada dikdörtgen şeklinde 0.1 msn süreli uyarandır. En çok kullanılan klik alternan kliktir. Alternan klik’te artefektlerin bir bölümü elimine olur. Klik stimulusun da çok geniş frekans spektrumu bulunur. İç kulağa erişen klik kokleayı tabandan tepeye kadar tüm baziller

membran boyunca tarar ve işitsel yoldaki tüm nöronlar senkronize şekilde uyarılmış olur.

Filtreler: Belirli frekansları geçiren alt ve üst sınırdakileri geçirmeyen sistemlerdir. Alt sınır 100-150 Hz, üst sınır 200-300 Hz arasındadır. Etraftaki manyetik dalga ve gürültü etkisini önlemek için filtre gereklidir. Ayrıca elektromanyetik dalgalardan korunmak için hasta Faraday kafesine konmalıdır. Hasta Faraday kafesine konduğunda bu seferde kardiyak ve musküler aktiviteler sorun çıkartır işte bu nedenle de filtreler devreye girer.

ABR’de kullanılan parametreler:

Mutlak dalga latansı: Akustik stimulus başlangıcı ile ortamla cevap piki arasındaki zaman periyodu olarak tamamlanır. 1. dalga latansı 1.7 ms’dir. Bundan sonraki dalgalar arasında 1 ms fark vardır. Buna göre 1. dalga 1.7 ms, 2. dalga 2.8 ms, 3. dalga 3.8 ms, 4. dalga 4.7 ms, 5. dalga 5.8 ms’dir. 1-3 interpike intervalı 2 ms, 3-5 arası interpike intervalı 2 ms, 1-5 interpike intervalı 4 ms’dir.

Dalga amplitüdü: Dalga’nın pozitif pikten negatif pikine kadarki yüksekliğine dalga’nın amplitüdü denir ve mikrovolt olarak ölçülür ve komponentinin hacmini yansıtır. Değerlendirmeler 5/1 dalga amplitüd oranına göre yapılır. Yani 5. dalga her zaman 1. dalgadan büyüktür 5/1 oranı birden küçük ise retrokoklear patoloji mevcuttur. Normalde 5. dalga dik olarak iner.

Dalga amplitüd ve morfolojisini etkileyen faktörler:

- 1) Yaş: yaşamın her dekadı için 5. dalga latansı 0.1 ms artar. Yeni doğan ve süt çocuğunda latanslar uzundur. 1. dalga 3-4 ayda, 5. dalga 3-4 yaşta normale döner, yaşlıda uzundur.
- 2) Cinsiyet: kadınlarda kafanın ve küçük beyin sapının kısa olması sebebiyle latanslar kısadır.
- 3) Isı: Hipotermi latansı uzatır.
- 4) Farmakolojik ajanlar.

İşitsel beyin sapının değerlendirilmesinde en çok 1, 3, 5. dalgaların amplitüdüleri, latansları, 5/1 amplitüd oranları tanısal indeks gibi kullanılır. Bazı yazarlar tarafından çok labil oldukları kabul edilerek interpike ve interaural latanslar değerlendirilmiştir.

ABR Endikasyonları:

1) Test güçlüğü olan vakalar: yeni doğan ve infantlar, nonkoopere çocuklar, mental retarde hastalar, adli vakalarda simülasyon yapılması halinde, hidrosefali ve meniningomyeloselde gelişiminin takip edilmesinde kullanılır.

2) Organik patolojilerin tespitinde:

A) Akustik nörinoma da

B) Beyin sapı patolojilerinde

C) Multipl sklerozda spesifik bulgular verir

3) Baş yaralanmaları, koma ve beyin ölümünün değerlendirilmesinde,

4) İşitme cihazı uygulamalarının değerlendirilmesinde.

Çocuklarda uygun amplifikasyon zordur. amplifikasyonsuz ABR kaydı yapılır. uygun cihaz kulağa takıldıktan sonra normal latansa yakın 5. dalga elde edilinceye kadar amplifikasyon yapılarak uygun değer bulunur

5) Cerrahi monitorizasyonda: işitme risk altında ise intraoperatif sinir takibinde ABR uygulanır (2,26 ,28).

CP ototoksitesi sonucunda erişkinlerde oluşan klinik tablo, yüksek frekansları tutan orta şiddette (15-40 db arası) bir sensörinöral işitme kaybı ve buna eşlik eden tinnitustur (5).

İlerlemiş baş boyun kanseri olan hastalarda CP alımıyla ilgili mevcut protokoller yüksek doz (>120mg/m²) alınımını öngörmektedir. Kopelman, yüksek doz CP alımı öncesinde işitme kaybı olmayan 9 hastada 2-8 khz aralığının üzerinde 40-60 db'lik orta şiddetli işitme bozukluğunda oluşan platinum kaynaklı işitme kaybı için bir plato etkisi tanımlamıştır.

Buna karşılık Myers, sadece bir veya iki CP küründen sonra bile yüksek dozda CP'le tedavi edilmiş hastaların anlamlı bir bölümünün bir plato etkisi'nin 6-8khz üzerinde 75-90 db'lik eşik değerini koruduklarını bildirmiştir. Bu eşik değişikliği tedavi sayısı, kümülatif dozla , radyasyon tedavisiyle, önceden var olan işitme kaybıyla, ilaç etkileşimleri ile veya hatta 4000khz nin altındaki hafif frekans işitme kaybı ile bağlandırılmaz dahası, hastaların %25 i orta frekanslarda (1-2khz) orta işitme kaybı sergiler. Dolayısıyla, konakçının bireysel yatkınlığı daha yüksek frekanstaki işitme kaybının gelişimi ve biçiminin başlıca faktörlerinden biri olabilir (8).

CP nörotoksitesi esas olarak ototoksite ve nöropati biçiminde meydana gelir. Kronik CP tedavisinin akustik sinir morfolojisi üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi iyi dökümanite edilmemiştir. retrokoklear hasar olabileceği ileri

sür÷lmüştür. Carenza ve villani,işitme yolunda metabolik aktivitenin yavaşlamasını düşündüren ve özellikle işitime adaptasyonu gibi nörolojik yan etkiler buldular.Kingston, bazı vakalarda retrokoklear bozuklukla uyumlu bir durum gözlemledi.barr-hamilton ve arkadaşları,standart dozda (100mg/m²) CP alan hastaların%25'inde,hasarın retrokoklear bileşenin bir belirtisi olan artmış stimulus hızı ile beraber V dalgası latansın da anlamlı bir yükselme göstermişlerdir (8).

I-IV CİSPLATİN OTOTOKSİSİTESİNDE PROTEKTİF (KORUYUCU) AJANLARIN KULLANIMI

N-ASETİL-L-CYSTEİNE (NAC) :

L-sistein'in N-asetil türevidir. Mukolitik etkisi, kendi molekülünde bulunan serbest sülfidril (-SH) grubu ile balgamin mukoprotein moleküllerindeki disülfür (-s-s-) köprülerini kırmasına ve onları depolimerize etmesine bağlıdır. Ağız yoluyla verilmeye özgü preparatları vardır bu yolla günde 3 kez 200 mg dozunda verilir ağızdan verildiğinde mukolitik etkinliği inhalasyonla verilmesine göre daha zayıftır.

Başlıca yan etkileri bulantı, kusma, bronkospazm, stomatit ve rinoredir. Hemoptizi yapabilir. Hipersensivite görülenlerde ve gebelerde kullanılmamalıdır.

Asetilsistein karaciğer hücrelerinde glutatyon rejenerasyonunu artırdığından asetaminofen zehirlenmesinde IV infüzyon ve enjeksiyon suretiyle veya ağızdan antidot olarak da kullanılabilir (25).

1960'larda geliştirilen L-cysteine'in bir türevi olan N-asetil sadece disülfid bağlarını azaltmakla kalmaz aynı zamanda oksidanlarla doğrudan etkileşime girme potansiyeline sahiptir. Ayrıca selüler prekürsör fonksiyonunda vardır. Nacystelyn (NAL) ve NAC her ikisinde mükemmel mukolitik özelliklere sahiptirler. NAC'ın H₂O₂ etkisizleştiricisi olması ve selüler glutathione düzeyini yükseltme yeteneği nedeniyle invitro güçlü antioksidan özelliği vardır (29).

SALİSİLAT:

Aspirin ,NSAİİ 'lar içinde en fazla kullanılanı ve en ucuz olanıdır. Genellikle ağız yoluyla alınır parenteral preparatları nadir olarak kullanılır. İlk tedaviye giren NSAİİ'dir ve analjezik ve antiinflamatuvar ilaç olarak değerini korumaktadır. Toksisitesi görece düşük bir ilaçtır. Antipiretik etkisi de vardır. COX-1 COX-2 molekülünde, substrat araşidonik asidin içine girerek bağlandığı kanal çeperindeki bir aminoasid rezidüsünü asetilleyerek bu enzimleri geri dönüşsüz inhibe eder.

Aspirin ağız yolundan genellikle tablet şeklinde verilir. 1995'te yayımlanan bir retrospektif incelemede düşük dozda uzun süre aspirin kullananlarda kolanda polipozis ve kolorektal kanser meydana gelmesi riskinin önemli ölçüde azaldığı ve bu bakımdan maksimum etkinin haftada toplam 4-6 tablet alanlarda görüldüğü saptanmıştır

(giovannuchi 1995). Bu etkinin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Ancak, insanda adenokarsinom dokusunda COX-2 ekspresyonunun belirgin derecede arttığı görülmüştür. Ayrıca COX-2 ürünü eikozanoidlerin kanser hücrelerinin apoptozis hızını azalttığı deneysel çalışmalarda gözlemlenmiştir. COX-2 inhibitörlerin apoptozisi hızlandırarak kanser gelişimini önledikleri ileri sürülmüştür. NSAİİ'lerin antianjiyogenik etkilerinden de kaynaklanıyor olabilir (25).

Salisilatlar, çoğunlukla aspirin gibi serum içinde 15-30 dakikada salisilata metabolize olan bir ilaç biçiminde antiinflamatuvar, analjezik, antipiretik ve antitrombotik özellikleri nedeniyle en sık kullanılan ilaçlar arasındadır. Her ne kadar salisilatların antiinflamatuvar etkileri primer olarak siklooksijenaz enziminin inhibisyonu ve muhtemelen siklooksijenaz-2 transkripsiyonunun baskılanması üzerinde etkili olsa da, salisilatın tedavi paketine katkı yapabilecek başka birçok özelliği vardır.

Salisilat transkripsiyon faktörlerinin özellikle NF-KB'nin aktivasyonunu etkileyebilir ve böylelikle apoptotik yollara müdahale edebilir. Aynı zamanda, oksidatif stres yaşayan insanlarda ve deney hayvanlarında 2,3(ve 2,5)-dihidrobenzoik asit oluşturmak üzere hidroksille reaksiyona girdiğinden bir hidroksil radikal etkisizleştiricisidir. Aspirin ve salisilat, serbest radikaller içeren 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropridin(mptp) kaynaklı dopamin deplesyonuna karşı koruma sağlayabilir. Dahası salisilat ve aspirin antineoplastik özellikleri de olabilir ve bu ilaçlar kanser tedavisinde ilave ilaç olarak daha da tercih edilir olabilir (30).

CP hem deney hayvanlarında hem de insanlarda ototoksisitesinin belirtileri, yüksek frekanslarda başlayan ve koklear duyu hücrelerinin yıkımına dayanan (iç ve dış tüy hücreleri) sensörinöral işitme kaybı, striavaskularisin dejenerasyonu ve spiral ganglion hücrelerinde anlamlı bir azalış şeklindedir. Memelilerde tüy hücreleri yeniden üretilmediği için, işitme kaybı kalıcıdır.

CP kemoterapisi alan hastalarda işitsel tüy hücresi hasarı ve işitme kaybı %90'a varabilir (30).

CP ototoksisitesi ile ilgili yapılan çalışmalara göre CP'nin renal ve koklear toksisitesi en azından kısmen oksidatif stres yoluyla ortaya çıkar ve reaktif oksijen türleri oluşturur ve bu organların antioksidan savunma sistemlerine müdahale eder. Bu kavram, d-methionine, dietil dihidrokarbamik asid ve sodyum tiosülfat ile antioksidan tedavi uygulayarak deney hayvanlarında *in vivo* nefrotoksik veya Ototoksik yan etkileri iyileştirme konusundaki başarılı girişimlerce desteklenmektedir (30).

Bir çok bakımdan CP'nin ototoksitesini aminoglikozid ototoksitesine benzemektedir. Aminoglikozid kaynaklı tüy hücresi kaybı duyu hücresi yıkımındaki modeline benzer ve altta yatan mekanizma reaktif oksijen türlerinin oluşumunu içerir. Ayrıca aminoglikozid kaynaklı ototoksitesite iç kulak dokularının antioksidan durumlarıyla da sınırlıdır. Diyetdeki glutathione düzeyinin azalması hem aminoglikozid'in hem de CP'nin yan etkilerini ağırlaştırır. Yakın zamandaki yapılan çalışmalara göre salisilat aminoglikozid kaynaklı işitme kaybını azaltabilir (30).

Konkomitan diüretik ve intravenöz hidrasyon ile doz kısıtlayıcı temel yan etki olan nefrotoksiteyi engellemek mümkün hale gelmişse de bu koruma Ototoksik etki açısından yararlı olmamaktadır (31). Bu nedenle CP ototoksitesini azaltmak veya ortadan kaldırmak için deneysel ve klinik uygulama alanlarında değişik farmakolojik ajanlar kullanılmıştır. Bunlar arasında fosfomisin (32), tiyosülfat (33), glutatyon (34), retinoik asit (35) ve pantotenik asit (15) bulunmaktadır.

II-GİRİŞ VE AMAÇ

Sisplatin olarak bilinen Cis-diamminedikloroplatinum II kanser kemoterapisinde en sık kullanılan ototoksik ajanlardan biridir. CP, kanser tedavisinde geniş bir spektruma sahiptir.ABD’de 1978 yılından beri kullanılmaktadır (2).

CP’nin ototoksik etkisi şu mekanizmalar ile açıklanmaktadır:

- 1) Korti organı için toksik olan serbest radikallerin belirgin olarak arttığı (12,13,14) ve/veya CP yıkım ürünlerinin hücre membranını değiştirip kalsiyum azalmasına yol açtığı düşünülmektedir
- 2) Spiral ganglion hücrelerinde değişiklikler görüldüğü ve sporadik olarak kokleanın apikal bölümünde DTH’ lerin kaybı ve bazen de iç tüylü hücre kaybı görüldüğü (4,18,19 ,15,16 ,20).
- 3) CP,doza bağımlı olarak işitme yollarındaki metabolik aktiviteyi yavaşlatarak ve merkezi sinir sisteminde bozulmaya yol açarak,uyarılmış beyin sapı potansiyellerinde değişikliklere ve hatta retrokoklear özellikte sensörinöral işitme kaybına(SNİK) neden olmaktadır (2).
- 4) Mitokondri ve sitozolik fraksiyonlarının sülfhidril gruplarına CP’nin intraselüler bağlantısı ve bunun sonucunda meydana gelen DNA nın çapraz bağlarının disrupsyonu (8).
- 5) CP’ nin koklea lateral duvarında ve stria vasküleriste adenilat siklaz aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir (8).

CP ototoksik etkilerinin insidansı literatürde %9-91 arasında değişmektedir.(17) bu durum otoksisite tanı kriterlerinde araştırmacılar arasındaki konsensüs eksikliği,tedavi süresi,ilacın dozu gibi nedenlere bağlı olabilir.

Moroso ve Blair CP’in ototoksisite insidansı üzerine ayrıntılı çalışmalar yapmış ve insidansı %69 olarak bulmuşlardır.

CP ototoksik etkilerinden koruyucu bir çok ajan belirlenmiştir.Lazoridler(serbest oksijen radikal temizleyicileri),sodyum thiosülfat,fosfomisin ,dietil karbomat,lipoik asit ve 4-metilbenzoik asit ve metalloenzim inhibitörleri gibi ajanlar gerek hayvanlarda gerekse insanlarda CP ototoksisitesini önleme de umut vermişlerdir.

Yakın zamanda sıçanlarda D-metioninin CP e bağlı gelişen hasara karşı stria vaskularisi koruduğu ortaya konmuştur (28).

Yüksek frekans odyometrisi ototoksisitenin moniterizasyonu için oldukça iyi araştırılmış bir yöntemdir. Bu test aminoglikozid ve CP gibi ajanların ilk önce yüksek frekansları etkilediği ve işitme kaybının hasta tarafından ve standart odyometri ile saptanabileceği kuralına dayanmaktadır. Yüksek frekans odyometri, ototoksisite monitörizasyonu için uzun süredir kullanılmaktadır. Ototoksisitenin erken tanısında duyarlı bir yol olarak 2-3 günde bir, yüksek frekans odyometri yapılması önerilmektedir (36).

CP ototoksik etkisini belirlemek için yapılan bir çalışmada CP alan 217 hastanın 57'sinde (%26) presbiakuzi dışında işitme kaybı saptanmıştır. Bunun yanı sıra 53 hastanın 19 da (%36) CP kullanımından sonra yapılan testte başlangıca göre anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Bu nedenle konvansiyonel odyometri tedavi sonrası izlem için başlangıç incelemesi olarak gereklidir. Önceden var olan işitme kaybı sonradan işitme kaybı oluşmasına karşı koruyucu değildir (37).

ABR, CP'e bağlı ototoksik değişikliklerin erkenden fark edilmesi için saf ses işitme eşiğine tercih edilebilmektedir. Sadece normal kişiler dahil edilerek yapılan bir çalışmada CP alan 9 hastanın 2'sinin ABR'sinde 2 seans kemoterapi sonrası V dalga latansında kaymalar izlenmiştir. 5. 6. kemoterapi seansları sonrasına kadar saf ses eşik değişiklikleri oluşmamıştır. Araştırmacılar ABR'nin ototoksik değişikliklerinin erken fark edilmesinde kullanılabileceğini ve böylelikle konuşma frekanslarında oluşabilecek kaybın önlenebileceğini ileri sürmüşlerdir. Ancak bu çalışmada, ABR ile eşik kaymalarındaki değişikliklerden önce ototoksisiteyi fark edebilen yüksek frekans odyometri ve otoakustik emisyon ile karşılaştırılmamıştır (38).

CP'nin ototoksik etkilerine karşı koruyucu olarak bir çok ajan belirlenmiştir bu ajanlar belirlenmesinde yapılan çalışmaların bir çoğunda denek olarak hayvanlar kullanılmıştır. Bu çalışmanın amacı kinik olarak ABR ve odyometre ölçümü ile kanser kemoterapisinde CP alan hastalarda ototoksisiteyi belirlemek ve izlemek ayrıca salisilat ve N-asetilsistein (NAC) kullanımı ile ototoksisitenin azaltılabilir yada önlenabilir olup olmadığını araştırmaktır.

III-GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Eylül 2005-Eylül2006 tarihleri arasında Dicle üniversitesi Tıp fakültesi K.B.B Anabilim Dalı ve Medikal Onkoloji Anabilim dallarında solid organ tümörü tanısıyla CP uygulanan toplam 54 gönüllü hasta üzerinde yapılmış olup Bu hastalar randomize olarak 18 kişilik 3 ayrı gruba ayrılarak birinci gruba (10 kadın,8 erkek, ortalama yaş 36 ± 10.53) sadece CP verilmiş, ikinci gruba (11 kadın,7 erkek, ortalama yaş: 34 ± 8.53) CP ile birlikte N-asetilsistein (600mg/gün) üçüncü gruba ise (7 kadın,11 erkek, ortalama yaş 43 ± 9.46) CP ile birlikte salisilat (300 mg/gün) verilmiştir. Böylelikle N-asetilsistein ve salisilatın CP ototoksitesini azaltmaktaki potansiyel rollerinin araştırılması hedef alınmıştır. Birinci gruptaki hastaların yaş aralığı 29-66, ikinci gruptaki hastaların yaş aralığı 31-69, üçüncü gruptaki hastaların yaş aralığı ise 38-71 idi.

Grupların tümünde CP alınımından hemen önce ve CP alınımını takiben 38-42. günlerde hastalara yüksek frekans odyometrisi ve ABR çekilmiştir.

Hastaların işitme durumunu ölçmek için Madsen pure tone odyometri kullanılmıştır. ABR kayıtları ise sapphire 2A EP sistemi ile elektriksel ve akustik olarak yalıtılmış bir odada uygulanmıştır.

ABR’NİN KAYDEDİLMESİ

Üç adet gümüş-gümüş klorid disk elektrotları hastaların:

- a) Orta alın çizgisi
- b) İpsilateral mastoide negatif uyarıcı olarak
- c) Hastanın verteks’ine pozitif uyarıcı olarak yerleştirilmiş ve elektrotlar arası rezistans $4k\Omega$ veya daha az olarak uygulanmıştır.

Akustik uyaran olarak $100\mu s$ seyreltilmiş klikler kullanılmıştır.ABR’de her sürüm için 2048 klik kaydedilmiş, kaydedilen sinyallere 100 ve 2000 hz aralığında yer alması için bandpass filtre uygulanarak bilgisayarda incelenmiştir. Hata oluşumuna yol açan yüksek amplitüdlü müsküler aktivite yanıtları elimine edilmiştir.

Osiloskop monitöründe aşırı kas artefaktları olduğunda örneklemeye devam edilmemiştir. Tekrarlayan kayıtlarda stabil süre ve keskinlikte 90 db ses basınç seviyesi (SPL) verilmiştir ve karşılaştırma için TDH 39 kulaklıklar kullanılmıştır. Test edilen

tarafda ipsilateral klik stimulasyonuna doğru yanıt almak için tüm hastalar kontralateral kulakta 40 db lik saf sesle maskelenmiştir ve tüm hastalar 10 ve 50 pers lik klikle test edilmiştir.

İstatistik

Her bir grubun CP alımı öncesi ve CP alımı sonrası odyometrik frekans spesifik işitme eşiklerinin, ayrıca ABR de I-III, I-V ve III-V interpike latanslarının karşılaştırılmasında T-test uygulanmıştır. Ayrıca independent-samples T-testi kullanılarak birinci gruptaki (kontrol grubu) CP öncesi ve sonrası arasındaki değişim, NAC ve salisilat gruplarındaki CP öncesi ve sonrası değişikliklerle ayrı ayrı karşılaştırılmış böylece gruplar arasında karşılaştırma yapılması sağlanmıştır.

IV- BULGULAR

Bu çalışma solid organ kanseri tanısı almış ve CP uygulanan toplam 54 hasta üzerinde yapılmıştır. Bu hastalar randomize olarak 3 ayrı gruba ayrılarak birinci gruba sadece CP verilmiş, ikinci gruba CP ile birlikte N-asetilsistein (600 mg/gün) üçüncü gruba ise CP ile birlikte salisilat (300 mg/gün) verilmiştir.

Birinci gruptaki hastaların (kontrol grubu) CP almadan önce ve ilk kür CP alımını takiben 38-42. gün sonraki odyometri ve ABR bulguları Tablo 1, Tablo 2 de sunulmuş olup bunların karşılaştırılmasında t-test uygulanmıştır. Birinci gruptaki hastaların yapılan ABR ölçümlerinin karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunmazken odyometrik ölçümlerinin karşılaştırılmasında her iki kulağın hem hava yolu hem de kemik yolunda yüksek frekanslarda (10000Hz ,12000Hz) anlamlı değerler bulunmuştur ($p<0,005$), diğer frekanslarda anlamsız değerler elde edilmiştir ($p>0,005$).

İkinci gruptaki hastaların tedavisine NAC eklenmiş olup CP tedavisi öncesi yapılan odyometri ve ABR bulguları ile ilk kür CP tedavisinin bitiminden 38- 42. gün sonra çekilen odyometri ve ABR bulguları Tablo 3, Tablo 4'te sunulmuştur. Bu değerlerin karşılaştırılmasında t-test uygulanmış olup ABR sonuçları arasında anlamlı bir fark bulunmazken odyometrik sonuçlar arasında her iki kulağın hem hava yolu hem de kemik yolunda yüksek frekanslarda (10000Hz,12000Hz) anlamlı değerler bulunmuştur ($p<0,005$) diğer frekanslarda anlamsız değerler bulunmuştur ($p>0,005$).

Üçüncü gruptaki hastaların tedavisine salisilat eklenmiş olup CP tedavisi öncesi yapılan odyometri ve ABR bulguları ile ilk kür CP tedavisinin bitiminden 38-42. gün sonra çekilen odyometri ve ABR bulguları Tablo5 , Tablo6 da gösterilmiştir. Bu değerlerin karşılaştırılmasında t-test uygulanmış olup ABR bulguları ve odyometri bulguları arasında anlamlı bir değer bulunamamıştır ($p>0,005$).

Ayrıca independent-samples T-testi kullanılarak birinci gruptaki (kontrol grubu) CP öncesi ve sonrası arasındaki değişim, NAC ve salisilat gruplarındaki CP öncesi ve sonrası değişikliklerle ayrı ayrı karşılaştırılmıştır (Tablo 7,8,9,10). ABR bulguları arasında anlamlı sonuç bulunmazken; odyometrik sonuçlarda, NAC uygulanan grupta işitme eşiklerinin hem hava yolu hem de kemik yolunda 10000Hz ve 12000 Hz de kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,005$). Salisilat uygulanan grupta ise kontrol grubuna oranla anlamlı fark saptanamamıştır ($p>0,005$).

	Db	Grup:1 CİSPLATİN ÖNCESİ (mean ±SD)	Grup:1 CİSPLATİN SONRASI (mean±SD)	T	P
Sağ kulak kemik yolu	250	10,00±4,851	10,00±5,145	0,00	1,00
	500	11,39±5,893	10,00±6,417	0,676	0,503
	1000	9,44±4,501	9,17±6,002	0,157	0,876
	2000	13,06±7,503	13,06±8,069	0,00	1,00
	4000	28,61±13,483	29,44±15,986	0,169	0,867
	8000	33,61±11,220	35,83±13,836	0,531	0,599
	10000	68,44±7,838	82,33±8,911	4,965	0,000*
	12000	70,94±7,696	81,78±8,948	3,894	0,000*
Sağ kulak hava yolu	250	21,11±10,649	20,56±9,685	0,164	0,871
	500	19,17±10,467	17,78±8,948	0,428	0,671
	1000	16,67±8,745	16,39±5,893	0,112	0,912
	2000	19,44±10,695	19,17±11,015	0,077	0,939
	4000	38,89±18,19	39,17±18,251	0,045	0,965
	8000	42,78±17,254	46,11±19,745	0,593	0,593
	10000	64,44±9,057	79,83±8,952	3,794	0,001*
	12000	66,94±7,696	81,78±8,948	3,894	0,000*
Sol kulak kemik yolu	250	10,28±4,992	8,89±5,830	0,768	0,448
	500	12,11±6,296	8,89±5,830	1,593	0,120
	1000	10,00±5,423	8,33±4,851	0,972	0,338
	2000	14,28±8,223	13,06±8,599	0,436	0,666
	4000	27,78±12,859	28,89±16,320	0,227	0,822
	8000	31,67±11,376	34,72±13,663	0,729	0,471
	10000	60,28±8,656	72,06±7,885	4,630	0,00*
	12000	65,00±10,000	82,89±9,003	4,379	0,00*
Sol kulak hava yolu	250	21,67±9,075	20,83±8,090	0,291	0,773
	500	19,44±6,391	18,61±7,823	0,350	0,728
	1000	15,83±5,216	17,78±7,901	0,871	0,390
	2000	20,00±9,393	21,39±10,934	0,420	0,677
	4000	35,83±35,83	39,17±17,594	0,632	0,532
	8000	45,28±19,210	51,11±19,967	0,893	0,378
	10000	63,61±10,683	79,83±10,467	3,467	0,001*
	12000	64,44±9,057	79,83±8,952	3,794	0,001*

Tablo:1 GRUP 1 ODYOMETRİ SONUÇLARI
 (*=p<0,005)

	Db	Latans	Grup:1 (msn) CİSPLATİN ÖNCESİ (mean±SD)	Grup:1 (msn) CİSPLATİN SONRASI(msn) (mean±SD)	T	P
Sağ kulak 10 pps	90	I-III	2,09±0,23	2,20±0,21	1,463	0,153
		I-V	4,11±0,26	4,06±0,30	0,497	0,622
		III-V	1,94±0,21	1,88±0,29	0,775	0,444
	80	I-III	2,07±0,25	2,10±0,24	0,361	0,721
		I-V	4,05±0,38	4,07±0,39	0,176	0,861
		III-V	2,00±0,25	2,00±0,27	0,101	0,920
	70	I-III	1,95±0,35	2,12±0,36	1,436	0,160
		I-V	3,76±0,61	3,86±0,58	0,489	0,628
		III-V	2,16±0,38	2,07±0,22	0,820	0,418
Sağ kulak 50 pps	90	I-III	2,21±0,35	2,26±0,41	0,409	0,685
		I-V	4,08±0,33	4,16±0,45	0,685	0,538
		III-V	1,99±0,21	1,87±0,40	1,124	0,269
	80	I-III	2,16±0,40	2,25±0,31	0,720	0,477
		I-V	4,18±0,41	4,16±0,37	0,135	0,894
		III-V	1,95±0,17	1,86±0,13	1,786	0,083
	70	I-III	2,25±0,34	2,35±0,30	0,935	0,357
		I-V	4,14±0,45	4,14±0,35	0,000	1,000
		III-V	1,93±0,21	1,80±0,26	1,589	0,121
Sol kulak 10 pps	90	I-III	2,21±0,32	2,21±0,12	0,020	0,984
		I-V	4,08±0,35	4,13±0,33	0,409	0,685
		III-V	1,92±0,24	1,94±0,27	0,284	0,778
	80	I-III	2,17±0,24	2,16±0,17	0,046	0,964
		I-V	4,17±0,23	4,09±0,34	0,783	0,439
		III-V	2,04±0,28	2,03±0,28	0,104	0,918
	70	I-III	2,15±0,37	2,16±0,27	0,091	0,928
		I-V	4,14±0,24	4,08±0,40	0,525	0,603
		III-V	2,02±0,24	1,94±0,51	0,598	0,554
Sol kulak 50 pps	90	I-III	2,11±0,19	2,09±0,28	0,253	0,802
		I-V	4,16±0,31	4,07±0,28	0,844	0,405
		III-V	2,04±0,30	1,90±0,38	1,161	0,254
	80	I-III	2,19±0,32	2,28±0,38	0,795	0,432
		I-V	4,13±0,34	4,21±0,31	0,652	0,519
		III-V	1,96±0,26	1,90±0,27	0,592	0,558
	70	I-III	2,11±0,27	2,22±0,42	0,887	0,381
		I-V	4,11±0,25	4,24±0,45	1,062	0,296
		III-V	2,04±0,22	2,02±0,36	0,175	0,862

Tablo:2 GRUP:1 ABR SONUÇLARI

(p>0.05)

	Db	Grup:2 CİSPLATİN +NAC ÖNCESİ (mean±SD)	Grup:2 CİSPLATİN+NAC SONRASI (mean±SD)	T	P
Sağ kulak kemik yolu	250	9,44±8,38	12,22±12,62	0,778	0,442
	500	9,72±8,65	12,22±12,62	0,693	0,493
	1000	10,56±8,72	11,94±12,96	0,377	0,708
	2000	14,44±10,96	15,56±15,32	0,250	0,804
	4000	31,94±17,75	34,44±20,71	0,389	0,700
	8000	36,94±16,99	38,06±19,26	0,184	0,855
	10000	65,34±9,06	71,83±8,95	3,794	0,001*
	12000	68,94±7,70	73,78±8,95	3,894	0,000*
Sağ kulak hava yolu	250	21,67±10,98	25,00±14,95	0,762	0,451
	500	17,22±9,11	20,56±15,80	0,775	0,443
	1000	17,22±8,94	20,00±16,17	0,637	0,528
	2000	21,94±13,18	21,67±17,74	0,053	0,958
	4000	37,50±18,80	41,94±20,51	0,677	0,503
	8000	49,72±21,24	56,39±25,19	0,858	0,397
	10000	60,44±9,06	70,83±8,95	3,794	0,001*
	12000	61,94±7,70	71,78±8,95	3,894	0,000*
Sol kulak kemik yolu	250	8,06±4,58	10,28±10,77	0,805	0,426
	500	7,78±3,91	10,28±10,77	0,925	0,361
	1000	8,33±3,83	9,17±11,01	0,303	0,764
	2000	12,22±7,11	14,17±12,27	0,581	0,565
	4000	28,89±14,60	33,61±18,85	0,840	0,407
	8000	32,22±12,97	36,39±16,61	0,839	0,407
	10000	56,50±6,24	62,67±6,64	4,267	0,000*
	12000	59,11±7,78	65,44±8,02	3,164	0,003*
Sol kulak hava yolu	250	24,17±13,20	23,33±12,94	0,191	0,850
	500	19,72±13,00	18,06±12,50	0,392	0,392
	1000	16,94±11,00	17,22±11,27	0,075	0,941
	2000	20,83±10,18	19,17±12,97	0,429	0,671
	4000	39,17±16,11	41,39±20,63	0,360	0,721
	8000	54,44±18,62	56,94±21,36	0,374	0,711
	10000	60,28±8,66	69,06±7,88	4,630	0,000*
	12000	65,00±10,00	74,89±9,00	4,379	0,000*

Tablo:3 GRUP:2 ODYOMETRİ SONUÇLARI
(*= $p<0,005$)

	Db	Dalgalar arası latans	Grup:2 (msn) CİSPLATİN+NAC ÖNCESİ(mean±SD)	Grup:2 (msn) CİSPLATİN+NAC SONRASI (msn) (mean±SD)	T	P
Sağ kulak 10 pps	90	I-III	2,32±0,26	2,28±0,26	0,409	0,685
		I-V	4,27±0,35	4,27±0,35	0,014	0,989
		III-V	1,95±0,19	1,93±0,20	0,224	0,824
	80	I-III	2,28±0,24	2,28±0,24	0,096	0,924
		I-V	4,26±0,34	4,25±0,34	0,077	0,939
		III-V	1,96±0,25	1,96±0,25	0,000	1,000
	70	I-III	2,22±0,29	2,24±0,28	0,246	0,807
		I-V	4,24±0,37	4,25±0,36	0,031	0,975
		III-V	2,05±0,18	1,93±0,45	1,046	0,303
Sağ kulak 50 pps	90	I-III	2,22±0,28	2,31±0,20	1,003	0,323
		I-V	4,30±0,35	4,31±0,32	0,059	0,953
		III-V	2,01±0,23	2,01±0,23	0,000	1,000
	80	I-III	2,21±0,21	2,19±0,32	0,210	0,835
		I-V	4,31±0,33	4,29±0,35	0,126	0,901
		III-V	2,05±0,21	2,05±0,21	0,000	1,000
	70	I-III	2,20±0,59	2,31±0,25	0,724	0,474
		I-V	4,34±0,37	4,33±0,38	0,026	0,979
		III-V	2,02±0,29	2,02±0,29	0,000	1,000
Sol kulak 10 pps	90	I-III	2,27±0,24	2,27±0,24	0,000	1,000
		I-V	4,18±0,33	4,18±0,33	0,000	1,000
		III-V	1,91±0,25	1,91±0,25	0,000	1,000
	80	I-III	2,17±0,53	2,29±0,24	0,877	0,387
		I-V	4,28±0,37	4,01±0,96	1,108	0,276
		III-V	2,02±0,39	1,99±0,24	0,294	0,771
	70	I-III	2,20±0,22	2,21±0,21	0,098	0,923
		I-V	4,23±0,42	4,26±0,38	0,213	0,832
		III-V	2,00±0,27	2,05±0,27	0,576	0,568
Sol kulak 50 pps	90	I-III	2,31±0,33	2,31±0,33	0,000	1,000
		I-V	4,24±0,32	4,13±0,67	0,627	0,535
		III-V	1,92±0,26	1,92±0,26	0,000	1,000
	80	I-III	2,30±0,28	2,28±0,31	0,183	0,856
		I-V	3,98±0,95	0,95±0,47	0,918	0,365
		III-V	1,87±1,87	1,87±0,25	0,000	1,000
	70	I-III	2,26±0,32	2,24±0,34	0,183	0,856
		I-V	4,24±0,42	4,23±0,44	0,112	0,911
		III-V	1,98±0,25	1,98±0,25	0,000	1,000

Tablo:4:GRUP 2 ABR SONUÇLARI

	Db	Grup:3 CİSPLATİN+SALİSİLAT ÖNCESİ(mean±SD)	Grup:3 CİSPLATİN+SALİSİLAT SONRASI(mean±SD)	T	P
Sağ kulak kemik yolu	250	9,72±7,169	10,56±7,454	0,342	0,735
	500	9,72±7,169	10,28±7,760	0,223	0,825
	1000	8,61±5,370	9,17±5,752	0,300	0,766
	2000	10,00±11,114	12,22±11,909	0,579	0,567
	4000	19,72±19,887	23,06±21,153	0,487	0,629
	8000	23,06±17,668	26,67±20,000	0,574	0,570
	10000	76,39±8,54	80,88±7,54	1,645	0,109
	12000	77,22±8,61	81,18±7,60	1,436	0,160
Sağ kulak hava yolu	250	21,39±9,043	22,22±10,033	0,262	0,795
	500	19,17±8,952	17,50±9,587	0,539	0,593
	1000	15,83±6,913	15,83±8,090	0,000	1,000
	2000	16,11±12,897	18,33±12,834	0,518	0,608
	4000	30,83±19,573	31,94±24,801	0,149	0,882
	8000	40,56±23,319	38,06±38,06	0,310	0,758
	10000	79,72±8,30	86,47±5,23	1,441	0,007
	12000	77,50±8,44	84,71±5,98	2,892	0,007
Sol kulak kemik yolu	250	7,78±6,236	8,33±5,688	0,279	0,782
	500	5,688±6,216	8,33±5,688	0,140	0,890
	1000	6,39±5,637	7,78±5,208	0,768	0,448
	2000	8,33±9,701	10,56±10,556	0,658	0,515
	4000	17,50±19,797	23,33±22,816	0,819	0,418
	8000	21,11±18,032	26,11±20,832	0,770	0,447
	10000	75,56±8,38	79,12±5,92	1,444	0,158
	12000	79,17±7,71	83,24±7,69	1,561	0,128
Sol kulak hava yolu	250	21,11±5,830	22,50±8,090	0,591	0,558
	500	15,83±5,216	15,83±8,090	0,000	1,000
	1000	14,44±7,254	15,28±7,169	0,347	0,731
	2000	16,39±10,955	16,94±11,899	1,46	0,885
	4000	26,11±16,939	30,28±19,813	0,678	0,502
	8000	36,39±20,708	38,61±22,016	0,312	0,757
	10000	74,72±11,56	65,29±10,82	2,487	0,018
	12000	76,11±8,60	70,29±12,05	1,631	0,114

Tablo:5 GRUP:3 ODYOMETRİ SONUÇLARI

	Db	Dalgalar arası latans	Grup 3 (msn) CİSPLATİN+Salisilat ÖNCESİ(mean±SD)	Grup3 Salisilat+Cisplatin sonrası (msn) (mean±SD)	T	P
Sağ kulak 10 pps	90	I-III	2,04±0,20	2,20±0,14	2,60	0,013
		I-V	4,06±0,49	4,07±0,38	0,087	0,932
		III-V	2,02±0,47	2,01±0,43	0,037	0,971
	80	I-III	2,13±0,20	2,14±0,20	0,139	0,890
		I-V	4,15±0,48	4,15±0,43	0,043	0,966
		III-V	2,07±0,44	2,00±0,40	0,514	0,611
	70	I-III	2,07±0,18	2,12±0,18	0,806	0,426
		I-V	4,14±0,48	4,12±0,49	0,137	0,892
		III-V	2,16±0,51	2,02±0,39	0,913	0,368
Sağ kulak 50 pps	90	I-III	2,18±0,23	2,18±0,20	0,076	0,940
		I-V	4,14±0,34	4,14±0,27	0,016	0,987
		III-V	1,92±0,24	1,91±0,19	0,142	0,888
	80	I-III	2,20±0,20	2,26±0,26	0,771	0,446
		I-V	4,21±0,32	4,19±0,24	0,228	0,821
		III-V	2,01±0,24	1,99±0,16	0,288	0,775
	70	I-III	2,09±0,22	2,03±0,21	0,780	0,441
		I-V	4,14±0,36	4,17±0,25	0,291	0,773
		III-V	2,06±0,30	2,12±0,21	0,694	0,492
Sol kulak 10 pps	90	I-III	2,28±0,24	2,29±0,27	0,211	0,834
		I-V	4,17±0,46	4,10±0,46	0,422	0,675
		III-V	1,93±0,30	1,93±0,26	0,035	0,972
	80	I-III	2,26±0,31	2,21±0,18	0,626	0,535
		I-V	4,18±0,41	4,13±0,34	0,376	0,710
		III-V	2,07±0,60	1,89±0,23	1,153	0,257
	70	I-III	2,14±0,34	2,17±0,24	0,307	0,760
		I-V	4,31±0,39	4,16±0,39	1,151	0,258
		III-V	2,10±0,40	1,95±0,33	1,199	0,239
Sol kulak 50 pps	90	I-III	2,28±0,37	2,27±0,29	0,133	0,895
		I-V	4,28±0,38	4,15±0,36	0,999	0,325
		III-V	2,00±0,27	1,92±0,18	0,959	0,344
	80	I-III	2,27±0,32	2,12±0,28	1,421	0,164
		I-V	4,32±0,50	4,13±0,58	1,039	0,306
		III-V	2,07±0,404	2,09±0,37	0,141	0,888
	70	I-III	2,25±0,42	2,21±0,39	0,277	0,783
		I-V	4,36±0,63	4,24±0,60	0,598	0,553
		III-V	2,10±0,32	1,94±0,33	1,478	0,149

Tablo: 6 GRUP 3 ABR SONUÇLARI:

p>0,005

	Db	Grup:1 CİSPLATİN SONRASI (mean±SD)	Grup:2 NAC+CİSPLATİN SONRASI (mean±SD)	T	P
Sağ kulak kemik yolu	250	10,00±5,145	12,22±12,62	0,000	1,000
	500	10,00±6,417	12,22±12,62	0,676	0,503
	1000	9,17±6,002	11,94±12,96	0,157	0,832
	2000	13,06±8,069	15,56±15,32	0,000	1,000
	4000	29,44±15,986	34,44±20,71	0,169	0,867
	8000	35,83±13,836	38,06±19,26	0,531	0,599
	10000	82,33±8,911	71,83±8,95	4,965	0,000*
	12000	81,78±8,948	73,78±8,95	3,894	0,000*
Sağ kulak hava yolu	250	20,56±9,685	25,00±14,95	0,164	0,871
	500	17,78±8,948	20,56±15,80	0,428	0,671
	1000	16,39±5,893	20,00±16,17	0,106	0,912
	2000	19,17±11,015	21,67±17,74	0,077	0,939
	4000	39,17±18,251	41,94±20,51	0,045	0,965
	8000	46,11±19,745	56,39±25,19	0,593	0,593
	10000	79,83±8,952	70,83±8,95	3,794	0,001*
	12000	81,78±8,948	71,78±8,95	3,894	0,000*
Sol kulak kemik yolu	250	8,89±5,830	10,28±10,77	0,768	0,432
	500	8,89±5,830	10,28±10,77	1,593	0,120
	1000	8,33±4,851	9,17±11,01	0,972	0,338
	2000	13,06±8,599	14,17±12,27	0,436	0,666
	4000	28,89±16,320	33,61±18,85	0,227	0,822
	8000	34,72±13,663	36,39±16,61	0,729	0,471
	10000	77,06±7,885	62,67±6,64	4,630	0,00*
	12000	82,89±9,003	65,44±8,02	4,379	0,00*
Sol kulak hava yolu	250	20,83±8,090	23,33±12,94	0,291	0,773
	500	18,61±7,823	18,06±12,50	0,350	0,728
	1000	17,78±7,901	17,22±11,27	0,871	0,390
	2000	21,39±10,934	19,17±12,97	0,420	0,677
	4000	39,17±17,594	41,39±20,63	0,632	0,532
	8000	51,11±19,967	56,94±21,36	0,893	0,378
	10000	79,83±10,467	69,06±7,88	3,467	0,001*
	12000	79,83±8,952	74,89±9,00	3,794	0,001*

Tablo:7 GRUP 1 ve GRUP 2 ODYOMETRİ SONUÇLARI

(*= $P<0.005$)

	Db	Grup:1 CİSPLATİN SONRASI (mean±SD)	Grup:3 salisilat+CİSPLATİN SONRASI(mean±SD)	T	P
Sağ kulak kemik yolu	250	10,00±5,145	10,56±7,454	0,342	0,735
	500	10,00±6,417	10,28±7,760	0,223	0,825
	1000	9,17±6,002	9,17±5,752	0,300	0,766
	2000	13,06±8,069	12,22±11,909	0,579	0,567
	4000	29,44±15,986	23,06±21,153	0,487	0,629
	8000	35,83±13,836	26,67±20,000	0,574	0,570
	10000	82,33±8,911	80,88±7,54	1,645	0,109
	12000	81,78±8,948	81,18±7,60	1,436	0,160
Sağ kulak hava yolu	250	20,56±9,685	22,22±10,033	0,262	0,795
	500	17,78±8,948	17,50±9,587	0,539	0,593
	1000	16,39±5,893	15,83±8,090	0,000	1,000
	2000	19,17±11,015	18,33±12,834	0,518	0,608
	4000	39,17±18,251	31,94±24,801	0,149	0,874
	8000	46,11±19,745	38,06±38,06	0,310	0,758
	10000	79,83±8,952	86,47±5,23	1,441	0,007
	12000	81,78±8,948	84,71±5,98	2,892	0,007
Sol kulak kemik yolu	250	8,89±5,830	8,33±5,688	0,279	0,782
	500	8,89±5,830	8,33±5,688	0,140	0,890
	1000	8,33±4,851	7,78±5,208	0,768	0,448
	2000	13,06±8,599	10,56±10,556	0,658	0,502
	4000	28,89±16,320	23,33±22,816	0,819	0,418
	8000	34,72±13,663	26,11±20,832	0,770	0,447
	10000	77,06±7,885	79,12±5,92	1,444	0,158
	12000	82,89±9,003	83,24±7,69	1,561	0,128
Sol kulak hava yolu	250	20,83±8,090	22,50±8,090	0,591	0,558
	500	18,61±7,823	15,83±8,090	0,000	1,000
	1000	17,78±7,901	15,28±7,169	0,347	0,728
	2000	21,39±10,934	16,94±11,899	1,46	0,885
	4000	39,17±17,594	30,28±19,813	0,678	0,502
	8000	51,11±19,967	38,61±22,016	0,312	0,757
	10000	79,83±10,467	65,29±10,82	2,487	0,018
	12000	79,83±8,952	70,29±12,05	1,631	0,114

Tablo:8 GRUP 1 ve GRUP 3 ODYOMETRİ SONUÇLARI
p>0,005

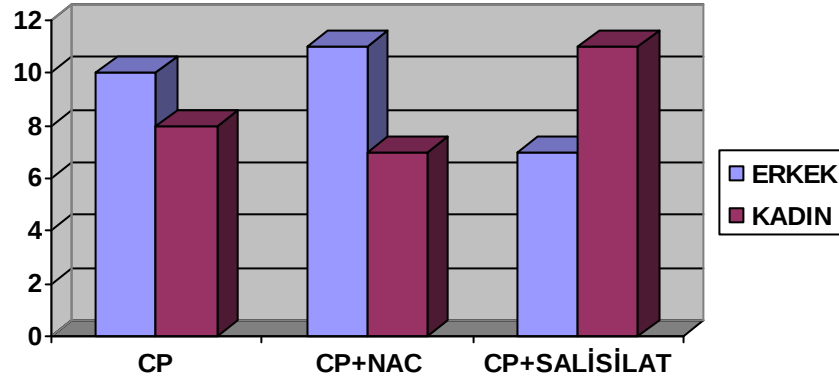
	Db	Latans	Grup:1 (msn) CİSPLATİN SONRASI (mean±SD)	Grup:2 (msn) NAC+CİSPLATİN SONRASI (mean±SD)	T	P
Sağ kulak 10 pps	90	I-III	2,20±0,21	2,28±0,26	1,463	0,153
		I-V	4,06±0,30	4,27±0,35	0,497	0,622
		III-V	1,88±0,29	1,93±0,20	0,775	0,444
	80	I-III	2,10±0,24	2,28±0,24	0,361	0,721
		I-V	4,07±0,39	4,25±0,34	0,176	0,861
		III-V	2,00±0,27	1,96±0,25	0,101	0,920
	70	I-III	2,12±0,36	2,24±0,28	1,426	0,160
		I-V	3,86±0,58	4,25±0,36	0,489	0,628
		III-V	2,07±0,22	1,93±0,45	0,820	0,418
Sağ kulak 50 pps	90	I-III	2,26±0,41	2,31±0,20	0,409	0,685
		I-V	4,16±0,45	4,31±0,32	0,685	0,538
		III-V	1,87±0,40	2,01±0,23	1,124	0,269
	80	I-III	2,25±0,31	2,19±0,32	0,720	0,467
		I-V	4,16±0,37	4,29±0,35	0,135	0,894
		III-V	1,86±0,13	2,05±0,21	1,786	0,083
	70	I-III	2,35±0,30	2,31±0,25	0,935	0,357
		I-V	4,14±0,35	4,33±0,38	0,000	1,000
		III-V	1,80±0,26	2,02±0,29	1,589	0,121
Sol kulak 10 pps	90	I-III	2,21±0,12	2,27±0,24	0,020	0,984
		I-V	4,13±0,33	4,18±0,33	0,409	0,743
		III-V	1,94±0,27	1,91±0,25	0,284	0,778
	80	I-III	2,16±0,17	2,29±0,24	0,046	0,964
		I-V	4,09±0,34	4,01±0,96	0,783	0,439
		III-V	2,03±0,28	1,99±0,24	0,104	0,918
	70	I-III	2,16±0,27	2,21±0,21	0,091	0,928
		I-V	4,08±0,40	4,26±0,38	0,525	0,603
		III-V	1,94±0,51	2,05±0,27	0,598	0,554
Sol kulak 50 pps	90	I-III	2,09±0,28	2,31±0,33	0,253	0,802
		I-V	4,07±0,28	4,13±0,67	0,844	0,405
		III-V	1,90±0,38	1,92±0,26	1,161	0,254
	80	I-III	2,28±0,38	2,28±0,31	0,795	0,432
		I-V	4,21±0,31	0,95±0,47	0,652	0,519
		III-V	1,90±0,27	1,87±0,25	0,592	0,558
	70	I-III	2,22±0,42	2,24±0,34	0,887	0,381
		I-V	4,24±0,45	4,23±0,44	1,062	0,296
		III-V	2,02±0,36	1,98±0,25	0,175	0,862

Tablo:9 GRUP 1 ve GRUP 2 ABR SONUÇLARI
p>0,005

	Db	Latans	Grup:1 (msn) CİSPLATİN SONRASI (mean±SD)	Grup: 3 (msn) SALİSİLAT+ CİSPLATİN SONRASI(mean±SD)	T	P
Sağ kulak 10 pps	90	I-III	2,20±0,21	2,28±0,26	0,409	0,685
		I-V	4,06±0,30	4,27±0,35	0,014	0,989
		III-V	1,88±0,29	1,93±0,20	0,224	0,824
	80	I-III	2,10±0,24	2,28±0,24	0,096	0,924
		I-V	4,07±0,39	4,25±0,34	0,077	0,939
		III-V	2,00±0,27	1,96±0,25	0,000	1,000
	70	I-III	2,12±0,36	2,24±0,28	0,246	0,807
		I-V	3,86±0,58	4,25±0,36	0,031	0,975
		III-V	2,07±0,22	1,93±0,45	1,046	0,303
Sağ kulak 50 pps	90	I-III	2,26±0,41	2,31±0,20	1,003	0,323
		I-V	4,16±0,45	4,31±0,32	0,059	0,953
		III-V	1,87±0,40	2,01±0,23	0,000	1,000
	80	I-III	2,25±0,31	2,19±0,32	0,210	0,835
		I-V	4,16±0,37	4,29±0,35	0,126	0,901
		III-V	1,86±0,13	2,05±0,21	0,000	1,000
	70	I-III	2,35±0,30	2,31±0,25	0,724	0,474
		I-V	4,14±0,35	4,33±0,38	0,026	0,979
		III-V	1,80±0,26	2,02±0,29	0,000	1,000
Sol kulak 10 pps	90	I-III	2,21±0,12	2,27±0,24	0,000	1,000
		I-V	4,13±0,33	4,18±0,33	0,000	1,028
		III-V	1,94±0,27	1,91±0,25	0,000	1,043
	80	I-III	2,16±0,17	2,29±0,24	0,877	0,387
		I-V	4,09±0,34	4,01±0,96	1,108	0,276
		III-V	2,03±0,28	1,99±0,24	0,294	0,771
	70	I-III	2,16±0,27	2,21±0,21	0,098	0,923
		I-V	4,08±0,40	4,26±0,38	0,213	0,832
		III-V	1,94±0,51	2,05±0,27	0,576	0,568
Sol kulak 50 pps	90	I-III	2,09±0,28	2,31±0,33	0,000	1,000
		I-V	4,07±0,28	4,13±0,67	0,627	0,535
		III-V	1,90±0,38	1,92±0,26	0,000	1,000
	80	I-III	2,28±0,38	2,28±0,31	0,183	0,856
		I-V	4,21±0,31	0,95±0,47	0,918	0,365
		III-V	1,90±0,27	1,87±0,25	0,000	1,000
	70	I-III	2,22±0,42	2,24±0,34	0,183	0,856
		I-V	4,24±0,45	4,23±0,44	0,112	0,911
		III-V	2,02±0,36	1,98±0,25	0,000	1,000

Tablo:10 GRUP 1 ve GRUP 3 ABR SONUÇLARI
p>0,005

Hasta Gruplarının Cinsiyet Dağılımı



V-TARTIŞMA

CP, hem erişkin hem de çocuklarda kullanılabilen önemli bir antineoplastik ajandır. Pek çok organ kanserlerinin tedavisinde kullanılabildiği gibi baş ve boyun kanserlerinin tedavisinde de günümüzde en çok kullanılan ve en etkili kemoterapötik ajan olma özelliğini korumaktadır (39). En önemli yan etkilerinden biri ototoksik etkisi olup nefrotoksisite, mukozite bağlı gastrointestinal toksisite, kemik iliği supresyonu ve periferik nöropati bilinen diğer yan etkilerini oluşturmaktadır. CP kullanımı ile ortaya çıkan nefrotoksisite, hidrasyon ve tuz yüklenmesiyle minimize edilmişse de, bunun CP ile oluşan ototoksisite üzerinde bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (8).

CP kullanımı ile ortaya çıkan ototoksisite, bilateral, progresif ve sıklıkla irreversibl olup en sık 4.000-12.000 Hz olmak üzere yüksek frekansları ilgilendirir. Fonksiyonel çalışmalarda CP'nin hem yüksek dozlarda hem de düşük kümülatif dozlarda koklear hasara yol açtığı, gerek ABR gerekse de endokoklear potansiyelin ölçüldüğü elektrokokleografik yöntemlerle gösterilmiştir (40). Anatomik çalışmalarda ise kokleada hasara uğrayan bölgenin dış titretilen tüylü hücre kaybının eşlik ettiği korti organı olduğunu ve bu hasarın bazal kıvrımda daha yoğun olmakla birlikte kokleanın tüm kıvrımlarında oluşabildiği gözlenmiştir (41). Koklear hasarın daha çok bazal kıvrımda olması işitme kaybının da neden yüksek frekanslarda görüldüğünü açıklamaktadır. Çalışmamızda da 1. grupta CP kullanımı ile belirgin bir ototoksik etki ortaya çıkmış CP öncesi ve sonrası veriler karşılaştırıldığında Odiyometri de özellikle yüksek frekanslarda istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı işitme kayıpları gözlenmiştir ($p<0.005$).

Ototoksisite, CP kullanımının yaygın görülen bir yan etkisi olup, CP kullanımının majör güçlüğünü oluşturmaktadır. Ototoksisite, hastanın hayat kalitesini düşürür ve tedavi protokolünü sınırlar. Ayrıca, CP kullanımının primer doz kısıtlayıcı faktörü olduğu kabul edilir (41). CP'nin etkinliği ve klinikte vazgeçilmez ilaçlardan biri olduğu göz önüne alındığında basta ototoksik ve nefrotoksik etkisini azaltmak ve bu sayede CP kullanımında ve dozunda artış sağlanarak ilacın etkin antikemoterapötik doza ulaşabilmesini sağlamak amacıyla CP ile birlikte birtakım protektif ajanların kullanımı gündeme gelmiş ve bu konuda artarak süren bir ilgi söz konusudur. Memelilerde kokleadaki DTH'in çoğalabilme kabiliyeti olmadığından, bu tür bir proteksiyon özellikle önem kazanmaktadır ve bu amaçla sitoprotektif etkisi olduğu bilinen pek çok ajan kullanılmıştır. Bu ajanlar başta NAC olmak üzere sodyum tiosülfat,

D-methionin, E vitamini, glutathion, pantotenik asit, koenzim A, melanosit stimulan hormon, 4-metiltiobenzoik asit ve sodyum salisilat olarak sayılabilir (12,15 ,32 33,34 ,35,30 ,28,42,43).

CP'nin yol açtığı ototoksisite çoğu zaman önlenememekle birlikte odiyolojik olarak monitörize edilebilmektedir. Ototoksisiteyi ve ototoksisiteyi önleyici protektif ajanların etkisini hem deney hayvanlarında hem de insanda ölçebilmek için kullanılan yöntemler arasında yüksek frekans odiyometri gibi standart odiyolojik metodlar, immitansmetri, koklear hasarı gösteren I. Dalganın ölçüldüğü ABR ile sumasyon ve koklear mikrofonik potansiyellerin ölçüldüğü elektrokokleografi sayılabilir. CP'nin öncelikle kokleadaki dış titrete tüylü hücreleri etkilediği gözönüne alındığında otoakustik emisyonların (OAE) koklear hasarı saptamada basit, hızlı ve etkili bir yöntem olabileceği ve ototoksik etkinin bu yöntemle monitörize edilebileceği düşünülmüştür. Angelo M ve ark. Guinea Pig'lerde CP'nin ototoksik etkisinin protektif ajanlarla önlenip önlemeyeceğini OAE ve elektron mikroskop kullanarak araştırmışlar, protektif ajan verilsin yada verilmesin CP alan tüm hayvanlarda OAE'un saptanmadığını, dolayısıyla da otoprotektif etkinin saptanmasında OAE'un duyarlı olmadığını ve deney hayvanları söz konusu olduğundan elektro fizyolojik testlere ihtiyaç duyulduğunu belirtilmişlerdir (42).

CP ototoksisitesinin önlenmesine ilişkin çalışmalar daha çok hayvan deneylerine dayanmakta olup CP kullanan hastalarda yapılmış yeterli klinik çalışmalar halen yeterince mevcut değildir. Klinik çalışmalar, hayvan modellerinden farklı olarak birtakım güçlükler arz etmektedir. Bu güçlükler arasında en önemli faktör insan kokleasının yaş, çevresel faktörler, geçirilmiş yada mevcut olan kulak hastalıklarına bağlı olarak farklı düzeylerde dejenerasyona maruz kalabilmesi ve hayvan modellerinde kolaylıkla oluşturulabilen homojen grupların klinik çalışmalarda oluşturulabilmesinde güçlük yaşanmasıdır. Bu durum özellikle işitmede sinirsel ileti hızının ölçüldüğü ABR'de önem taşımaktadır. Dolayısıyla çalışmamızda CP kullanan hastaları mümkün olduğunca aynı yaş ve cinsiyet aralığından seçerek ve ayrıca koklear hasara yol açıp çalışmanın sonuçlarını değiştirebilecek durumda olan hastaları (geçirilmiş akustik travma anamnezi, önceden mevcut olan anlamlı derecede işitme kayıpları, kronik otitis media vs.) mümkün olduğunca çalışma dışı bırakarak randomize homojen gruplar oluşturmaya çalıştık.

NAC, L-sistein'in N-asetil turevi olup güçlü antioksidan aktiviteye sahiptir. Glutatyonun de-novo sentezini uyarak uzun etkili hücre proteksiyonunda etkili olduğu

gösterilmiş (44) ve özellikle akciğerin antioksidan savunmasında umut verici bir molekül olarak kabul edilmektedir (45). Ayrıca Platinum molekülüne direkt olarak bağlanıp inaktif bir kompleks oluşturarak da proteksiyon mekanizmasına katkıda bulunabilmektedir (45). NAC'ın, CP ototoksitesini guinea pig'lerde DTH'lerin kaybını in vitro olarak azaltarak önlediği gösterilmiştir (46). Bu etkisinin CP'nin antitümör aktivitesini azaltmadığı bildirilmişse de (47) bu konuda endişeler vardır. CP ile protektif ajanın farklı yollarla (örneğin biri IV diğeri intraarteriyel yada intraperitoneal) veya farklı zaman dilimlerinde verilmesi ile bu olası etkileşim sorununun aşılabileceği bildirilmiştir (43).

NAC kullanımı ile CP ototoksitesinin önlenbildiğine ilişkin pek çok yayın mevcuttur (29,43 ,37,44 ,45 ,46). Çalışmamızda elde ettiğimiz odyometrik sonuçlar da bu literatür bilgileriyle uyumlu olup, NAC kullanımı ile CP'ye bağlı işitme kaybının anlamlı derecede azaldığı gözlenmiştir. Çalışmamızda CP kullanımına NAC eklenmesiyle oluşturulan grupta (Grup 2) ortaya çıkan işitme kaybının, sadece CP kullanan grupta (grup1) ortaya çıkan işitme kaybına oranla hem 10.000 hem de 12.000 Hz de anlamlı olarak daha az görüldüğünü saptadık ($p < 0.005$). NAC kullanımının CP'nin ototoksik etkisini azalttığı genellikle kabul edilmekle birlikte, kullanımı ile ilgili en önemli kaygı CP'nin antitümör aktivitesini azaltabileceğidir. NAC'ın bu olumsuz etkisinin sodyum tiosülfat ve D-methionin kadar belirgin olmadığı fakat kimyasal özelliklerinin söz konusu ajanlara benzemesi dolayısıyla, CP'nin antitümör aktivitesini azaltabileceği düşünülmektedir ve bu konuda araştırmalar halen devam etmektedir (47).

Sodyum salisilat, aspirin olarak tüm dünyada yaygın olarak kullanılır ve organizmaya girdiğinde hızla salisilata dönüşür. Romatoid artrit gibi hastalıkların tedavisinde günde 4-8 g gibi yüksek dozlarda kullanılır ve bu dozlarda tinnitusla birlikte geçici sensorinöral işitme kaybı ile karakterize bir ototoksik etkisinin olduğu iyi bilinmektedir. Bununla birlikte daha düşük dozlarda hidroksil radikallerini etkisizleştirdiği ve apoptotik süreci etkileyip hücre proteksiyonu yaptığı bildirilmiştir (48,49 ,50 ,30). Sodyum salisilatın bu sitoprotektif etkisi üç yolla oluşabilmektedir: 1) Demir şelatörü olması ve toksik radikalleri bağlaması, 2) Dokularda 2,3 dihidroksi benzoat ile okside olması ve 3) Tümör nekrotizan faktör üretimini azaltmasıdır ki bu son özellik CP'nin nefrotoksik etkisini önlemede önem taşımaktadır (51).

Salisilatın CP ototoksitesini önlemede kullanımı yeni olup son zamanlarda bu konuda artan çalışmalar mevcuttur. Sodyum tiosulfat ve D-metionin'in CP ototoksitesini önlediği kabul edilse de CP nin onkolitik etkisini azaltması gibi

istenmeyen bir etkileri vardır. Bu etkileri muhtemelen thiol gruplarının direkt olarak CP molekülünü bağlamaları sebebiyledir (52, 53,54). Salisilatın ise böyle bir etkisinin olmadığı kanıtlanmıştır (30). Salisilata ilişkin diğer bir kaygı da salisilatın kendisinin yol açabileceği ototoksisite olmakla birlikte salisilatın tek başına kalıcı ototoksik etkisi hiç bir çalışmada gösterilememiştir (55). Sha ve ark. gentamisine bağlı ototoksisitede salisilat kullanımı ile DTH'lerin kaybının önlendiğini ve % 80 oranında DTH'lerin korunduğunu göstermişlerdir. Angelo M ve ark. ise CP ototoksisitesinde benzer histolojik bulgulara ulaşmışlar fakat her ikisinin çalışmasında da elektro fizyolojik testler kullanılmadığından otoprotektif etkinin düzeyini saptayamamışlardır. Geming-Li ve ark, ratlarda salisilatın CP ototoksisitesine olan etkisini araştırmışlar; elektrofizyolojik testlere ilave olarak sitokokeogram metoduyla kokleadaki her bir koklear kıvrıma ait DTH'lerin sayısını postmortem histolojik olarak kaydetmişlerdir. Buna göre CP'nin yol açtığı ortalama 30 dB işitme kaybının salisilat kullanımı ile anlamlı olarak azaltıldığını ve 20 dB'lik bir kazanç elde edildiğini bulmuşlardır. Yaptıkları sitokokeogramlarda ise CP kullanımı ile DTH lerin sayısının kokleada esas olarak 'basal ve middle turn' de meydana geldiği, salisilat kullanımı ile her iki kıvrımda da anlamlı olarak DTH'lerin korunduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda CP kullanımına salisilat eklenmesiyle gerek ABR gerekse de odiyometrik ölçümlerle işitme kaybının azaldığına dair herhangi bir bulguya rastlayamadık. Literatürdeki deneysel hayvan çalışmalarında elde edilen verilerle kıyaslandığında gözlenen bu uyumsuzluğun sebepleri olarak deney hayvanlarıyla insan kokleasının yapısal farklılıkları, CP kullanan hastaların son derece düşükün olup odiyometrik testlere koopere olamamaları, hastaların özgeçmişlerindeki farklılıklar ve klinik çalışmalardaki homojen grupların oluşturulmasındaki güçlükler sayılabilir.

Çalışmamızda CP ototoksisitesini önleme açısından gerek NAC, gerekse de salisilat kullanımını ile ABR ölçümlerinde herhangi bir farklılık saptanamamıştır. Bu bulgumuz deney hayvanlarında görülen anlamlı ABR sonuçlarıyla farklılık göstermektedir. Bu sonucu elde etmemize yol açan etkenlerden biri olarak, CP nin primer etki mekanizmasının kokleadaki DTH'lerin olması ve buradaki hasarı göstermede odiyometrinin ABR'den daha duyarlı olmasını sayabiliriz. ABR de I. dalga latansı koklear patolojileri yansıtmakla birlikte ABR sonuçlarına etki eden hastanın özgeçmişine ait pek çok faktör söz konusudur ve her ne kadar çalışma gruplarındaki hastalar yaş, cinsiyet, kulak patolojileri ve sistemik hastalıklar yönünden homojen hale getirilmesine çalışıldıysa da deneysel çalışmalarda olduğu ölçüde bir homojenizasyon

sağlanmasının mümkün olmaması da ‘negatif’ ABR ölçümlerinden sorumlu olabilir. Diğer bir etken, CP ototoksisitesini arttırdığı gösterilmiş ve hastanın genel durumuna ait bazı risk faktörlerinin (azalmış serum albumin, hemoglobin, hematokrit ve eritrosit sayısı) çalışmamızın yapıldığı hastalarda değişkenlik göstermesidir ki kontrol edilemeyen bu parametreler de sonuçları olumsuz olarak etkileyebilmektedir (10).

CP ototoksisitesinde etkilenen primer saha koklea bazal kıvrımındaki DTH kaybıdır. Fakat bu bölge kokleanın genellikle en duyarlı ve pek çok durumda ilk etkilenen bölgesidir (56,57). Koklea bazal kıvrımını etkileyen kulakla ilgili (akustik travma, otoskleroz, meniere hastalığı, diğer ototoksik faktörler, presbiyakuzi vs.) ve geçirilmiş sistemik hastalıkların daha titiz olarak elimine edilebilmesiyle klinik kullanımda CP kullanan hastalardaki ABR değişikliklerinin daha iyi yansıtılabileceğini düşünmekteyiz.

VI. SONUÇ

CP, pek çok organ kanserlerinin yanı sıra baş ve boyun kanserlerinin tedavisinde de en çok kullanılan ve en önemli antineoplastik ajandır. Ototoksik etkisi en önemli yan etkilerinden biri olup, bilateral, progresif ve sıklıkla geriye dönüşümsüzdür.

Çalışmamızda CP kullanımına NAC eklenmesiyle CP'e bağlı 10.000 hem de 12.000 Hz de ortaya çıkan işitme kaybını anlamlı olarak azalttığını saptadık. Bu sonuç literatür bilgileriyle uyumlu olmakla birlikte NAC kullanımının CP'nin antitümör aktivitesini azaltabileceği konusunda kaygılar devam etmektedir.

Salisilatın CP ototoksitesini önlemede kullanımı yeni olup son zamanlarda bu konuda artan çalışmalar mevcuttur. NAC'ın aksine CP' nin onkolitik etkisini azaltmaması salisilatın bir avantajını oluşturmaktadır. Bu konuda da az miktarda deneysel çalışmalar mevcut olup klinik çalışma henüz yeterince yapılmamıştır. Çalışmamızda CP kullanımına salisilat eklenmesiyle gerek ABR gerekse de odiyometrik ölçümlerle işitme kaybının azaldığına dair herhangi bir bulguya rastlayamadık. Deney hayvanlarıyla insan kokleasının yapısal farklılıkları, CP kullanan hastaların son derece düşük olup odiyometrik testlere koopere olamamaları, hastaların özgeçmişlerindeki farklılıklar ve klinik çalışmalarda homojen grupların oluşturulmasındaki güçlükler, klinik olarak işitme kaybının tam olarak değerlendirilebilmesine engel olabileceği için bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda CP ototoksitesini önleme açısından gerek NAC, gerekse de salisilat kullanımını ile ABR ölçümlerinde herhangi bir farklılık saptanamamıştır. Bu bulgumuz deney hayvanlarında görülen anlamlı ABR sonuçlarıyla farklılık göstermektedir. Bu sonucu elde etmemize yol açan etkenler: 1) CP nin primer etki mekanizmasının kokleadaki DTH'lerin olması ve buradaki hasarı göstermede odiyometrinin ABR'den daha duyarlı olması, 2) Deneysel çalışmalarda olduğu ölçüde hastaların yaş, cinsiyet, kulak patolojileri ve sistemik hastalıklar yönünden homojen hale getirilmesinin mümkün olmaması CP ototoksitesini arttırdığı gösterilmiş ve 3) Hastanın genel durumuna ait kontrol edilemeyen bazı risk faktörlerinin (azalmış serum albumin, hemoglobin, hematokrit ve eritrosit sayısı) çalışmamızın yapıldığı hastalarda değişkenlik göstermesi olarak sayılabilir.

VII. ÖZET

CP'ye bağılı ototoksisite, CP kullanımının yaygın görülen bir yan etkisi olup, CP kullanımının majör güçlüğünü oluşturmaktadır. Ototoksisite, hastanın hayat kalitesini düşürür ve tedavi protokolünü sınırlar. Ayrıca, CP kullanımının primer doz kısıtlayıcı faktörü olduğı kabul edilir. CP'nin önemi ve çoğı durumda alternatifsizliğı göz önüne alındığında yan etkilerini azaltıp ilacın daha etkin plazma konsantrasyonlarını sağlamak amacıyla birtakım protektif ajanların kullanımı gündeme gelmiş ve bu konuda pek çok çalışma yapılmıştır. Çalışmamızda odiyometri ve ABR kullanarak bu konuda en çok araştırma yapılmış olan NAC ve son zamanlarda protektif etkisi gündemde olan fakat pek fazla araştırılmamış olan salisilatın CP kullanımı ile oluşın toksik etkileri azaltıp azaltmadığını klinik olarak araştırmayı hedefledik.

Çalışmamızda CP kullanımına NAC eklenmesiyle CP'e bağılı 10.000 hem de 12.000 Hz de ortaya çıkan işitme kaybını anlamlı olarak azalttığını saptadık Bu sonuç literatür bilgileriyle uyumlu olmakla birlikte NAC kullanımının CP'nin antitümör aktivitesini azaltabileceğı konusunda kaygılar devam etmektedir.

Salisilatın CP ototoksisitesini önlemede kullanımı yeni olup son zamanlarda bu konuda artın çalışmalar mevcuttur. NAC'ın aksine CP' nin onkolitik etkisini azaltmaması salisilatın bir avantajını oluşturmaktadır. Bu konuda da az miktarda deneysel çalışmalar mevcut olup klinik çalışma henüz yeterince yapılmamıştır. Çalışmamızda CP kullanımına salisilat eklenmesiyle gerek ABR gerekse de odiyometrik ölçümlerle işitme kaybının azaldığına dair herhangi bir bulguya rastlayamadık. Deney hayvanlarıyla insan kokleasının yapısal farklılıkları, CP kullanan hastaların son derece düşkün olup odiyometrik testlere koopere olamamaları, hastaların özgeçmişlerindeki farklılıklar ve klinik çalışmalardaki homojen grupların oluşturulmasındaki güçlükler, klinik olarak işitme kaybının tam olarak değerlendirilebilmesine engel olabileceğı için bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda CP ototoksisitesini önleme açısından gerek NAC, gerekse de salisilat kullanımını ile ABR ölçümlerinde herhangi bir farklılık saptanamamıştır. Bu bulgumuz deney hayvanlarında görülen anlamlı ABR sonuçlarıyla farklılık göstermektedir. Bu sonucu elde etmemize yol açın etkenler: 1) CP nin primer etki mekanizmasının kokleadaki DTH'lerin olması ve buradaki hasarı göstermede

odiyometrinin ABR'den daha duyarlı olması, 2) Deneysel çalışmalarda olduğu ölçüde hastaların yaş, cinsiyet, kulak patolojileri ve sistemik hastalıklar yönünden homojen hale getirilmesinin mümkün olmaması CP ototoksisitesini arttırdığı gösterilmiş ve 3) Hastanın genel durumuna ait kontrol edilemeyen bazı risk faktörlerinin (azalmış serum albumin, hemoglobin, hematokrit ve eritrosit sayısı) çalışmamızın yapıldığı hastalarda değişkenlik göstermesi olarak sayılabilir.

VIII. SUMMARY

Cisplatin is a widely used and effective chemotherapeutic agent but has a high incidence of toxicities, including ototoxicity. Ototoxicity is a common and major drawback to CP therapy that both reduces quality of life and restricts treatment protocols. It is currently the primary dose limiting factor in CP therapy. Methods to decrease this effect would increase the use and dosages of the effective platinum based chemotherapeutic agents, thereby improving efficacy. Since, CP is an indispensable agent, reducing its toxic effect will allow to use the higher and more effective doses clinically. In this respect, using protective agents may reduce its toxic effects and this issue became a wide subject of investigation. NAC and salisilat are known to have protective and antioxidant effects. In our study, we investigated if these agents have protective effects against cisplatin ototoxicity using audiometry and ABR.

In our study, using NAC was found to be protective in 10,000 and 12,000 Hz. Against CP ototoxicity. Protective effect of NAC is consistent with many other studies, however, there is some concern about if NAC may reduce antitumor activity of CP.

Salisilat is a drug widely used all over the world. It has antioxidant property, and may act as a possible otoprotector against the action of CP. Studies about salisilat otoprotection mostly consist of experimental studies, however, clinical studies are rare. In our study, contrarily to the NAC, we could not find any protective effect in patients receiving salisilat using audiometry and ABR. Structural differences between the human and the animal cochlea, difficulties in cooperation of audiometric tests, and difficulties in providing homogenous groups in clinical studies may be responsible about the result of our study and further studies will be needed.

Based on our study, no significant differences were found in ABR findings either with using NAC or salisilat. This result differs with some data in the literature. Our negative ABR results may be due to: 1) Knowing that CP has an ototoxic action by damaging the outer hair cells in cochlea, and audiometry is a more sensitive method to show cochlear lesions, 2) Clinical studies have difficulty in providing homogenous groups regarding the patients' age, sex, ear pathologies, and systemic diseases, 3) Risk factors for ototoxicity due to cisplatin, depends on the patients' decreased blood serum albumin, hemoglobin, red blood cell count and hematocrit levels

IX- ANAHTAR KELİMELEER:

1. Sisplatin (CP)
2. N-asetil sistein (NAC)
3. Salisilat
4. Odiyometri
5. ABR

X - KAYNAKLAR:

1. Chiodo AA, Alberti PW. Experimental, clinical and preventive aspect of ototoxicity, Eur Arch Otorhinolaryngol. 1994; 251(7):375-92
2. N. Akyıldız Kulak Hastakıkları ve Mikro cerrhisi cilt 2 415-441 2002 Bilimsel tıp yayın evi
3. Kastanioudakis J, Skevas A, Assimakopoulos D, Anastasopoulos D. Hearing loss and vestibular dysfunction in childhood from the use of streptomycin in Albania Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1993 Mar; 26(2):109-15
4. Strauss M, Towfighi J, Lipton A, Brown B, Lord S, Harvey HA. Cisplatin ototoxicity clinical experience and temporal bone histopathology. Laryngoscope. 1983 Dec; 93(12):1554-9.
5. Laurell G, Jungnelius U. High dose cisplatin treatment hearing loss and plasma concentrations. Laryngoscope. 1990 Jul; 100(7):724-34.
6. Schaefer SD, Post JD, Close LG, Wright CG. Ototoxicity of low- and moderate dose cisplatin. Cancer. 1985 Oct 15; 56(8):1934-9
7. Rosenberg B, Van Camp L, Krigas T. Inhibition of cell division in Escherichia coli by Electrolysis product from a platinum electrode. Nature, 2052 698-699, 1965
8. Schweitzer VG. Ototoxicity of chemotherapeutic agents Otolaryngol Clin North Am. 1993
9. Schweitzer VG. Cisplatin-induced ototoxicity: the effect of pigmentation and inhibitory agents. Laryngoscope. 1993 Apr; 103(4 pt 2):1-52
10. Blakley BW, Gupta AK, Myers SF, Schwan S. Risk factors for Ototoxicity due to Cisplatin. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1994 May; 120(5):541-6
11. Kayaalp SO. Tıbbi Farmakoloji 1987 Cilt 1 954-1017 Hacettepe Taş yayın evi
12. Rybak LP, Husain K, Evenson L, Morris C, Whitworth C, Somani SM. Protection by 4-methylthiobenzoic acid against cisplatin-induced ototoxicity: antioxidant system. Pharmacol Toxicol. 1997 Oct; 81(4):173-9
13. Ford MS, Nie Z, Whitworth C, Rybak LP, Ramkumar V. Up-regulation of adenosine receptors in the cochlea by cisplatin. Hear Res. 1997 Sep; 111(1-2):143-52
14. Kopke RD, Liu W, Gabaizadeh R, Jacono A, Feghali J, Spray D, Garcia P, Steinman H, Malgrange B, Rubben RJ, Rybak L, Van de Water TR. Use of organonotopic

- cultures of corti's organ to study the protective effects of antioxidant molecules on cisplatin-induced damage of auditory hair cells *Am J Otol.* 1997 Sep;18(5):559-71
15. Ciges M, Fernandez-Cervilla F, Crespo PV, Campos A. Panthotenic acid and Coenzyme A in experimental cisplatin-induced ototoxicity. *Acta Otolaryngol.* 1996 Mar;116(2):263-8
 16. Comis SD, Rhys-Evans PH, Osborne MP, Pickles JO, Jeffries DJ, Pearse HA. Early morphological and chemical changes induced by cisplatin in guinea pig's organ of corti *J Laryngol Otol.* 1986 Dec;100(12):1375-83
 17. Takada A, Schact J. Calcium antagonism and reversibility of gentamycin induced loss of cochlear microphonics in the guinea pigs. *Hearing research* 18:179;1982
 18. Kopelman J, Budnick AS, Kramer MB, Sessions RB, Wong GY. Ototoxicity of high-dose cisplatin by bolus administration in patients with advanced cancers and normal hearing *Laryngoscope.* 1988 Aug;98(8 Pt 1):858-64.
 19. Biro K, Baki M, Buki B, Nozsek L, Jokuti L. Detection of early ototoxic effect in testicular-cancer patients treated with Cisplatin by transiently evoked otoacoustic emission: a pilot study. *Oncology.* 1997 Sep-Oct;54(5):387-90
 20. Wright CG, Schaefer SD. Inner ear histopathology in patients treated With cisplatin. *Laryngoscope.* 1982 Dec;92(12):1408-13
 21. Konishi T, Gupta B, Prazma J. Ototoxicity of cis-dichlorodiammine platinum in guinea pigs. *Am J Otolaryngol.* 1983 Jan-Feb;4(1):18-26
 22. Dallos P. Cochlear neurobiology: Revolutionary developments. *ASHA* 1998 Jun-Jul;30(6-7):50-6
 23. Herer GR, Glatke TJ, Rafitis JA, Cumiskey C. Detection of hearing loss in young children and adults using otoacoustic emissions. *Folia Phoniatr Logop.* 1996;48(3):117-21
 24. Sie KC, Norton SJ. Changes in otoacoustic emissions and auditory brain stem response after cis-platinum exposure in gerbils. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997 Jun;116(6 Pt 1):585-92
 25. Kayaalp SO: (tıbbi farmakoloji), 826-891 2005 Haccettepe-Taş Yayın evi
 26. J. Ballenger, B. Snow: Otolaringoloji ve baş boyun cerrahisi 15. baskı, 830-973 2000 Nobel tıp kitap evi.
 27. Koç C Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi 73-87 2004 Güneş kitapevi

28. O.Çelik:Kulak Burun Boğaz hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi 10-45 2002 Turgut yayıncılık
29. Glissen A,Jaworska M,Orth M,Coffiner M,Maes NP,Cantin AM,Werninghaus GS. Nacystelyn,anovel lysine salt of N-acetylcysteine,to augment cellular antioxidant defence in vitro Respirator Medicine 91:159-168 1997
30. Li G,Sha SH,Zotova E,Arezzo J,Van de Water T,Schacht J.Salicylate protects hearing and kidney function from cisplatin toxicity without compromising its oncolytic action Lab invest 2002 May;82(5):585-96
31. Hayes DM,Cvitkovie E.Golbey RB.High dose cisplatinum diammine dichloride: amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis.Cancer.1977 Apr;39(4):1372-81
32. Schweitzer VG,Dolan DF,Abrams GE,Davidson T,Snyder R.Amelioration of cisplatin-induced ototoxicity by fosfomycin:Laryngoscope.1986 Sep;96(9 Pt 1):948-58
33. Otto WC,Brown RD,Gage-White L,Kupetz S,Anniko M,Penny JE, Hennly CM.Effects of cisplatin and thiosulfate upon auditory brainstem responses of guinea pigs.Hearing Research 35:79-96;1988
34. Hoffman DW,Whitworth CA,Jones King KL,Rybak LP.Potentiation of ototoxicity by glutathione depletion.Ann Otol Rhinol Laryngol.1988 Jan-Feb;97(1):36-41
35. Lefebvre PP,Malgrange B,Satecher H,Moonen G,Van de Water TR.Retinoic acid stimulates regeneration of mammalian auditory hair cells.Science,1993 Apr 30;260(5108):692-5.
36. Fausti SA,Larson VD,Noffsinger D, et al.High-frequency audiometric monitoring strategies for early detection of ototoxicity.Ear Hear 1994;15:232-9
37. Nagy JL,Adelstein DJ,Newman CW, et al. Cisplatin ototoxicity Am J Clin Oncol 1999;22:305-8
38. De Lauretis A,De Capua B,Bellusi L,et al.ABR evaluation of ototoxicity in cancer patients receiving cisplatin or carboplatin.Scand audiol 1999;28:139-43
39. Blakley BW,Cohen JI,Doolittle ND,Muldoon LL,Campbell KC,Dickey DT,Neuwelt EA. Strategies for prevention of toxicity caused by platinum-based chemotherapy:review and summary of the annual meeting of the blood-brain barrier disruption program,Gleneden Beach,Oregon,March 10,2001.Laryngoscope 112:1997-2001.

40. Laurell G, Engström B. The ototoxic effect of cisplatin in guinea pigs in relation to dosage. *Hearing Res* 1989;58:871-875
41. Blumenreich MS, Woodcock TM, Jones M, Richman SP, Gentile PS, Kubota TT, Allegra JC. High dose cisplatin in patients with advanced malignancies. *Cancer* 1985;55:1118-1122
42. Hyppolito MA, De Oliveira JA, Rossato M. Cisplatin ototoxicity and otoprotection with sodium salicylate. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006 Sep;263(9):798-803. Epub 2006 Jun 7
43. Dickey DT, Wu YJ, Muldoon LL, Neuwelt EA. Protection against cisplatin-induced toxicities by N-acetylcysteine and sodium thiosulfate as assessed at the molecular, cellular, and in vivo levels. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005 Sep;314(3):1052-8. Epub 2005 Jun 10.
44. Neuwelt EA, Pagel MA, Hasler BP, Deloughery TG, Muldoon LL. Therapeutic efficacy of aortic administration of N-acetylcysteine as a chemoprotectant against bone marrow toxicity after intracarotid administration of alkylators, with or without glutathione depletion in a rat model. *Cancer Res* 2001;61:7868-7874.
45. Fuertes MA, Castilla J. Cisplatin biochemical mechanism of action: from cytotoxicity to induction of cell death through interconnections between apoptotic and necrotic pathways. *Curr Med Chem* 2003;10:257-266
46. Feghali J, Liu W, Van de Water TR. L-n acetyl-cysteine protection against cisplatin induced auditory neuronal and hair cell toxicity. *Laryngoscope* 2001;111:1147-1155.
47. Muldoon LL, Pagel MA, Kroll RA, Brummett RE, Doolittle ND, Zuhowski EG, Egorin MJ, Neuwelt EA. Delayed administration of sodium thiosulfate in animal models reduces platinum ototoxicity without reduction of antitumor activity. *Clin Cancer Res* 2000;6:309-315
48. Ghiselli A, Laurenti O, De Mattia G, Maiani G, Ferro-Luzzi A. Salicylate hydroxylation as an early marker of in vivo oxidative stress in diabetic patients. *Free Radic Biol Med* 1992;13:621-626
49. Powell SR. Salicylate trapping of OH as a tool for studying post-ischemic oxidative injury in the isolated rat heart. *Free Radic Res* 1994;21:355-370

50. Song BB,Schacht J.Variable efficacy of radical scavengers and iron chelators to attenuate gentamicin ototoxicity in guinea pig in vivo.Hearing Res 1996;94:87-93
51. Ramesh G,Reeves WB. Salicylate reduces cisplatin nephrotoxicity by inhibition of tumor necrosis factor-alpha,Kidney.Int.2004;65:pp.490-499
52. Li G,Frenz DA,Brahmblatt S,Feghali JG,Rubben RJ,Berggren D,Arezzo J, Van De Water TR.Round window membrane delivery of L-methionine provides protection from cisplatin ototoxicity without compromising chemotherapeutic efficacy.Neurotoxicology 2001;22:163-176
53. Reser DH,Rho MB,Dewan D,Herbst L,Li G,Stupak HD,Zur K,Romaine J,Frenz D,Goldbloom L,Kopke R,Arezzo J, Van De Water T. L- and D-methionine provide equivalent long term protection against cisplatin –induced ototoxicity in vivo ,with partial in vitro and in vivo retention of antineoplastic activity.Neurotoxicol 1999;20:731-748
54. Inoue M,Shimizu C,Shimizu H,Tanizawa O.Neutralizing effect of sodium thiosulfate on antitumor efficacy of cisplatin for human carcinoma xenografts in nude mice.Gynecol oncol 1991;40:34-37
55. Garetz SL,Schacht J. Ototoxicity:of mice and men.Clinical aspects of hearing .New York:Springer verlag,1996;116-154
56. Kusunoki T,Cureoglu S, Schachern PA,Oktay MF,Fukushima H,Paparella MM. Cupular deposits and aminoglycoside administration in human temporal bones. (J Laryngol Otol. 2005 Feb;119(2):87-91)
57. Kusunoki T,Cureoglu S,Schachern PA,Sampaio A,Fukushima H,Oktay MF,Paparella MM. Effects of aminoglycoside administration on cochlear elements in human temporal bones.Auris Nasus Larynx.2004 Dec;31(4):383-8