TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİNDE KULLANILAN SİSPLATİN VE KARBOPLATİNİN OTOTOKSİSİTE YAN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hilal CENGİZ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Nurdan TAÇYILDIZ

ANKARA
2012

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

"Çocukluk Çağı Kanserlerinde Kullanılan Sisplatin ve Karboplatinin Ototoksisite Yan Etkisinin Değerlendirilmesi"

başlıklı Dr. Hilal Cengiz'e ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 28/09/2012

Prof.Dr. Semra ATALAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı

Jüri Başkanı

Prof.Dr. Gülhis DEDA

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Nöroloji Bilim Dalı

Üye

Prof.Dr. Nurdan TAÇYILDIZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı

Tez Danışmanı

ÖNSÖZ

Eğitim aldığım süre içerisinde tez çalışmamın her aşamasında yakın ilgi ve önerileri ile beni yönlendiren, tecrübe ve bilgilerinden yararlandığım, sevgi ve saygı duyduğum değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Nurdan TAÇYILDIZ'a,

Tez çalışmam sırasında bana yardımcı olan, sabrıyla, bilgi ve önerileri ile beni yönlendiren testlerimi yorumlayan hocam Sayın Prof. Dr. Gülhis DEDA'ya,

Meslek hayatımda her zaman örnek aldığım, bigilerini, her şartta beni dinleyen, her konuda yardımcı ve yanımda olan çok sevdiğim ve saydığım hocam Sayın Prof. Dr. Erdal İNCE' ye ve Prof. Dr. İlgi ERTEM'e,

İyi bir pediatri uzmanı olmamda bilgilerini ve emeklerini esirgemeyen başta anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Semra ATALAY, Prof. Dr. Gülsan YAVUZ, Prof. Dr. Emel ÜNAL, Prof. Dr. Fatoş YALÇINKAYA, Prof. Dr. Ergin ÇİFTÇİ, olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Uzmanlık eğitimi süresi içerisinde yanımda olan, tanımaktan gurur duyduğum hocam ve ablam Sayın Doç. Dr. Handan UĞUR DİNÇASLAN'a,

Tez çalışmam sırasında hastalarımıza planlanan işitme testlerinin yapılmasında yardımcı olan Sayın Yrd. Doç. Dr. Suna YILMAZ ve işitme laboratuarı ekibine,

Tez çalışmam sırasında işitme testlerinin yapılmasında bana yardımcı olan ve hiçbir zaman beni kırmayan Çocuk Nöroloji Bilim dalında çalışan Hediye ZEYBEK, Selda KAYMAK'a,

Tez çalışmamı yapmam için maddi destek sağlayan AÜTF Çocuk Onkoloji Vakfı'na

Tez çalışmamım sonuçlarının yorumlanmasında kullandığım istatiksel verilerin oluşmasında emeği geçen Sayın Can ATEŞ'e,

Uzmanlık eğitimimi birlikte geçirdiğim uzman ve asistan arkadaşlarıma, tüm hemşire ve sağlık personeline ayrıca hayatımda çok önemli yerleri olan dostlarım Dr. Aylin YALÇIN ÇİFTÇİ, Dr. Ömer ÇİFTÇİ, Dr. Gülsüm TÜRKCAN, Dr. Nilay ABSEYİ, Dr. Hakan GÜVENİR, Dr. M. Gökalp BOLKENT ve Dr. Göksel VATANSEVER'e,

Beni bu günlere getiren, sevginin tek anlamı, şanslarım Canım Annecim Meral CENGİZ ve hayatımın en özel insanı Babacım Y. İzzettin CENGİZ'e,

Her zaman yanımda olan kardeşlerim Ferda ve Aybike'ye

Sonsuz TEŞEKKÜRLER

Dr. Hilal CENGİZ

Ankara 2012

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY i
ÖNSÖZ ii
İÇİNDEKİLER iii
SİMGELER VE KISALTMALAR v
GRAFİK DİZİNİ vii
ŞEKİLLER DİZİNİ vii
TABLOLAR DİZİNİ ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Çocukluk Çağı Kanserlerine Genel Bakış 3
2.1.1. Epidemiyoloji ve Sık Görülen Kanserler 3
2.2. Kulak Anatomisi 4
2.2.1. Dış Kulak 5
2.2.2. Orta Kulak 5
2.2.2.1. Orta kulaktaki oluşumlar 6
2.2.3. İç Kulak 7
2.2.3.1. Koklea (Pars inferior) 8
2.2.3.2. Korti Organı 8
2.3. İŞİTME FİZYOLOJİSİ 9
2.3.1. Dış Kulak Fizyolojisi 10
2.3.2. Orta Kulak Fizyolojisi 10
2.3.3. İç Kulak Fizyolojisi 11
2.3.4. İşitme Siniri Fizyolojisi 12
2.3.5. Sensörinöral Tipte İşitme Kaybı 15
2.4. Ototoksisiteye Genel Bakış 15
2.4.1. Sisplatin ve Karboplatin Ototoksisitesi 17
2.4.2. Sisplatin ve Karboplatinin Yan Etkileri 19
2.4.3. Sisplatin ve Karboplatin Ototoksisitesi 20
2.4.5. Sisplatin Ototoksisitesinin Patofizyolojisi 22
2.4.6. Sisplatin Ototoksisitesinde Genetik Faktörler 26

2.4.7. Ototoksik İlaçların Kulağa Etkilerinin Monitörize Edilmesi 27
2.5. Ototoksisitenin Değerlendirilmesi 27
2.5.1. Otoakustik emisyonlar (OAE) 27
2.5.1.1. Sınıflandırma 28
2.5.1.2. Spontan otoakustik emisyonlar (SOAE) 28
2.5.1.3. Uyarılmış Otoakustik Emisyonlar 29
2.5.2. Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyel (Brain-stem auditory Evoked Response - BAER) 30
2.5.2.1. Klik BAER 33
2.5.2.2. Tone-burst BAER 34
2.5.2.3. BAER (Brain-stem auditory evoked response) Endikasyonları 34
2.5.3. Odiyometri 35
2.5.3.1. Saf Ses Odyometrisi 37
2.5.3.2. Konuşmayı Ayırt Etme (Speech Dicrimination-SD) 39
2.6. Ototoksisitede Evreleme 40
2.7. Ototoksisitenin Önlenmesinde Deneysel Çalışmalar 42
3. HASTALAR VE YÖNTEM 44
4. BULGULAR 50
4.1.1. İstatiksel Değerlendirmeler 64
4.2. TEOAE Sonuçları 69
4.3. BAER Sonuçları 71
5. TARTIŞMA 79
6. SONUÇ 96
7. ÖZET 101
8. SUMMARY 104
9. LİTERATÜR DİZİNİ 107
10. EKLER 122
EK – 1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU 122

SİMGELER VE KISALTMALAR

GHT : Germ hücreli tümörler

HL : Hodgkin Lenfoma

RMS : Rhabdomyosarkom

NB : Nöroblastom

ES : Ewing sarkom

HMG1 : "*Human high mobility group 1 protein"*

BDNF : "Brain-derived nerve growth factor" Beyin kaynaklı sinir büyüme faktörü

Na-K ATP az : Sodyum potasyum adenozin trinükleotid fosforilaz

NfκB : Nükleer faktör kappa-B

CAD : "Caspase-activated deoxyribonuclease" Kaspaz aktive eden deoksiribonükleaz

NO : Nitrik oksit

NOX-3 : Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksijenaz-3

4-HNE : 4-hidroksinoneal

iNOS : "Inducible nitric oxide synthase"İndüklenebilir nitrik oksit sentetaz

PUFA : "Polyunsaturated fatty acid"Çoklu doymamış yağ asidi

STS : Sodyum tiyosülfat

SOR : Serbest oksijen radikali

NAC : N-asetil sistein

Hz : Hertz

dB : Desibel

NADPH : Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat

BAER : “Brain stem auditory evoked potential” Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyel

OAE : Otoakustik emisyon

DPOAE : “Distortion-product’’ otoakustik emisyon

SOAE : Spontan otoakustik emisyon

SD : Konuşmayı ayırt etme (speech discrimination)

TOAE : “Transient-evoked” otoskustik emisyon

SNİK : Sensörinöral işitme kaybı

SSS : Santral sinir sistemi

ASHA : American Speech-Language-Hearing Association

CTCAE : Yan etkiler için ortak terminoloji kriterleri

TPOG : Türk Pediatrik Onkoloji Grubu

GRAFİK DİZİNİ

Sayfa no

Grafik 4.1. Sisplatin, karboplatin ve sisplatin+karboplatin kullanılan hastalar 52

Grafik 4.2. Hastaların aldığı kümülatif sisplatin dozu, minimum ve maksimum Sisplatin dozu 54

Grafik 4.3. Hastaların aldığı kümülatif karboplatin dozu, alt sınır ve üst sınır Karboplatin dozu 55

Grafik 4.4. Radyoterapi alan ve almayan hastaların yüzdesi 55

Grafik 4.5. Tanı gruplarına göre hastaların RT alma yüzdeleri 56

Grafik 4.6. Amikasin alan ve almayan hasta sayısı 56

Grafik 4.7. Tüm hastaların tedavi sonrası sağ kulak Brock evrelemesi dağılımları 59

Grafik 4.8. Tüm hastaların tedavi sonrası sol kulak Brock evrelemesi dağılımları 59

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1. Kulağın anatomik yapısı 4

Şekil 2.2. Sağ kulak 5

Şekil 2.3. Sol timpanik kavitenin, kulak zarının ve DKY arka duvarının kaldırıldıktan sonraki görünümü 6

Şekil 2.4. İç kulağın yapısı 7

Şekil 2.5. Koklea'nın yapısı 8

Şekil 2.6. Korti Organı 9

Şekil 2.7. İşitme siniri fizyolojisinin nörolojik yolağı 14

Şekil 2.8. Sisplatin ve karboplatin atomlarının kimyasal yapısı 17

Şekil 2.9. Sisplatin ototoksisite mekanizması 24

Şekil 2.10. Sisplatin kohlear ototoksisite mekanizmaları ve potansiyel inhibitorleri 26

Şekil 2.11. Sekizinci sinir BAER dalga lokalizasyonları 32

Şekil 2.12. BAER' de değerlendirilen işitsel merkezler ve yollar 33

Şekil 2.13. Odiyometride yüksek frekaslarda (1000 Hz'den sonraki azalma, 15 dB den sonra yükselme) sensörinöral işitme kaybının şekilsel gösterilişi 39

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa no

Tablo 2.1. Türkiye'de 2002-2006 Çocukluk Çağı Kanser Oranları 3

Tablo 2.2. Brock evrelemesi 40

Tablo 2.3. **ASHA evrelemesi** (American Speech-Language-Hearing Association) 40

Tablo 2.4. CTCAE evrelemesi (Common Terminology Criteria for Adverse Events) 41

Tablo 2.5. Chang evrelemesi 41

Tablo 2.6. Fonksiyonel işitme kaybı skalası 42

Tablo 3.1. Otuz iki hastanın sağaltımında kullanılan tedavi protokolleri 47

Tablo 3.2. Kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalar ve sağaltım protokolleri 48

Tablo 4.1. Tanı gruplarına göre hasta sayılarının gösterilmesi 50

Tablo 4.2. Hastaların tanı, ortalama yaş, alt sınır ve üst sınır yaş değerleri 51

Tablo 4.3. Hastaların sayı, ortalama kümülatif sisplatin dozu, ortalama kümülatif karboplatin dozu, alt sınır ve üst sınır kümülatif sisplatin, karboplatin dozları 54

Tablo 4.4. Otuz iki hastanın tedavi sonrası bilateral Brock evresi ve SD sonuçlar 58

Tablo 4.5. KİT yapılan hastaların, KİT öncesi ve sonrası Brock evreleri 62

Tablo 4.6. Tanı gruplarına göre hastaların sağ ve sol Brock evreleri 63

Tablo 4.7. Cinsiyet ve işitme kaybı arasındaki ilişki 64

Tablo 4.8. Sağ ve Sol kulak Brock evre ve yaş arasındaki değerlendirme 64

Tablo 4.9. İşitme kaybı ve Radyoterapi (RT) arasındaki ilişki 65

Tablo 4.10. İşitme kaybı ve aminoglikozit (AG) arasındaki ilişki 66

Tablo 4.11. Brock evrelerine göre sağ ve sol kulak için kümülatif sisplatin dozları 67

Tablo 4.12. Brock evrelerine göre sağ ve sol kulak için kümülatif karboplatin dozları 68

Tablo 4.13. Hastaların TEOAE sonuçları 70

Tablo 4.14. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası sağ kulak BAER sonuçları 71

Tablo 4.15. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası sol kulak BAER sonuçları 72

Tablo 4.16. Tedavi öncesi ve sonrası sağ kulak BAER dalga ve interpeak latans ortalama, SD ve P değerleri 73

Tablo 4.17. Tedavi öncesi ve sonrası sol kulak BAER dalga ve interpeak latans ortalama, SD ve p değerleri 73

Tablo 4.18. Sağ kulak için tedavi öncesi ve sonrası BAER dalga ve interpeak latanslarının ortalama, ortanca, alt sınır – üst sınır ve SD değerleri 75

Tablo 4.19. Tedavi öncesi ve sonrası sağ kulak BAER dalgalarının ve interpeak latans değişimlerinin p değerleri 76

Tablo 4.20. Sol kulak için tedavi öncesi ve sonrası BAER dalga ve interpeak latanslarının ortalama, ortanca, alt sınır – üst sınırve SD değerleri 77

Tablo 4.21. Tedavi öncesi ve sonrası sol kulak BAER dalgalarının ve interpeak latans değişimlerinin p değerleri 78

Tablo 5.1. Literatürde yaş, tanı yaşı, kümülatif sisplatin dozuna göre Brock evrelemesi kullanılarak değerlendirilen ototoksisite insidansları 81

Tablo 5.2. Literatürlerde Kümülatif karboplatin dozu, yaş, odiyolojik yöntem ve bulgular (148) 88

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ototoksisite ilaçlara veya bazı kimyasal maddeler nedeniyle gelişen iç kulak hasarı veya toksisitesi olup, kokleayı, vestibulü 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 odiyometrisin de bilateral 250-8000 frekansları arasında en az 10 db kayıp olması kabul edilmiş bir kriterdir (2).

Sisplatin ve karboplatin çocukluk çağı kanserlerinde sık olarak kullanılan, platin bileşikleri ve kemoterapötik ajanlardır. Osteosarkom, hepatoblastom, nöroblastom, germ hücreli tümörler, santral sinir sistemi tümörleri, baş ve boyun kanserlerinin sağaltımında protokollerde yer almaktadırlar (3,4). Sisplatine ve karboplatine bağlı olarak nefrotoksisite, nörotoksisite ve ototoksisite gelişebildiği ve bu nedenlerle doz kısıtlanması gerektiği bilinmektedir. Sisplatine bağlı olarak gelişen ototoksisite ilk olarak 1972 yılında tanımlanmış, yıllar içinde patofizyolojisi aydınlatılmış olup, son yıllarda otoprotektif bir ajanın bulunması konusunda çalışmalar hızla devam etmektedir. Karboplatin ise daha yüksek dozlarda özellikle kemik iliği transplantasyon öncesi miyeloablasyon için kullanılan, yüksek dozlarda ototoksistesi bildirilmiş bir ilaçtır, ancak sisplatine göre ototoksik yan etkisi daha azdır. Bu nedenle bizimde verdiğimiz bilgilerde sisplatinden daha fazla bahsedilmiştir. Karboplatin, sisplatin toksisitelerinde alternatif ilaç olarak kullanılabilir, bu etkiler ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (5,6,7,8).

Ototoksisite gelişimini etkileyen faktörler arasında kümülatif doz, tedavi süresi, sisplatin verilme şekli, yaş, öncesinde veya sağaltım sırasında radyoterapi alma, öncesinde bilinen işitme kaybı varlığı, renal hastalık, başka ototoksik ilaçların kullanımı büyük öneme sahiptir (9). Ototoksisite çoğunlukla progresif seyirlidir ve geri dönüşümsüzdür. Öncelikle yüksek frekanslarda işitme kaybı ile başlayıp düşük frekanslara doğru ilerleyen sensörinöral bir işitme kaybı söz konusudur. İşitme kaybı insidansı, yüksek doz (kümülatif > 400 mg/$m^{2)}$ sisplatin almış olan olgularda %90' a kadar ulaşmaktadır. Çocuklar ototoksik etkilere karşı daha hassastırlar. İşitme kaybı, yaşam kalitesini etkileyen önemli faktörlerden biri olduğundan sisplatin ve

karboplatin tedavisi öncesinde, tedavi sırasında ve sonrasında işitmenin değerlendirilmesi ve gerekirse kemoterapi doz değişikliklerinin yapılması büyük önem taşımaktadır (10).

Sisplatin ve karboplatin esas olarak koklea bazal kıvrımda dış tüylü hücrelerde hasarlanmaya neden olduğundan öncelikle yüksek frekanslarda (4000-8000 Hz) işitme kaybı gözlenir (11,12,13). Son yapılan çalışmalarda objektif bir inceleme olan otoakustik emisyon (OAE) ile yapılan işitme değerelendirmesinin sisplatin ototoksisitesini saptamada daha hassas olduğu gösterilmiştir. Saf ses odyometrisine henüz yansımayan erken dönemdeki dış tüylü hücre hasarı, OAE ile saptanabilmektedir. OAE'lar kokleanın durumuna karşı yüksek sensitiviteye ve spesifiteye sahiptir. Saf ses odyogramda görülemeyen hafif koklear fonksiyon değişiklikleri, OAE'da önemli değişikliklere neden olur. Koklear mekaniği bu kadar hızlı, non invaziv, objektif, hassas ve frekans seçiciliği göstererek ölçen daha spesifik bir test yoktur (14,15,16). Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyel (BAER) ise işitme siniri ve beyin sapı işitsel merkezlerinin elektriksel aktivitesini yansıtır. İşitme kayıplarında ayırıcı tanı yapılabilmesinde oldukça önemli, hastanın kooperasyonunu gerektirmeyen, objektif bir testtir (17). Yenidoğanlar dahil çocuklarda da kolaylıkla uygulanabildiğinden çalışmamızda bu incelemeyi de hastalarımıza uygulamayı ve tüm işitme testlerinin platin grubu ilaçların ototoksisitesine bağlı işitme kayıplarını saptamada duyarlılıklarını karşılaştırmayı amaçladık. Zira henüz bu konuda oluşturulmuş öneri düzeyinde bir çalışma yoktur.

Çalışmamızda merkezimizde 0-18 yaşları arasında sisplatin ve karboplatin kemoterapisi kullanılacak olan hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında işitme kaybının olup olmadığının amaçlanması planlandı. Hastalarımıza bu amaçla işitmeyi saptamak için saf ses odiyometrisi, otoakustik emisyon ve beyin sapı uyarılmış potansiyel yapıldı ve bu testlerin hangisinin daha kolay ve efektif olduğunun saptanması amaçlandı.

Ayrıca verilen karboplatin ve sisplatin dozuna göre ototoksisite gelişime riskini ve bunu etkileyen diğer faktörleri (radyoterapi, aminoglilozit vs.) prospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çocukluk Çağı Kanserlerine Genel Bakış

2.1.1. Epidemiyoloji ve Sık Görülen Kanserler

Ülkemizde çocuklarda kanser görülme sıklığı 15 yaş altında milyonda 120'dir (1). Her yıl ülkemizde 150.000 civarında erişkin kanser olgusu beklenirken, 0-14 yaş grubunda 2500 civarında kanser olgusunun görülmesi beklenmektedir (18). Çocuklarda kanser erişkinlere kıyasla daha nadir olup tüm kanserlerin %0.5-2'si pediatrik yaş grubunda görülmektedir (18). Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalara bakıldığında; sık görülen çocukluk çağı kanserleri sırasıyla lösemiler, lenfomalar, santral sinir sistemi tümörleri, nöroblastom, Wilm's tümörü, kemik ve yumuşak doku kanserleri, retinoblastom ve karaciğer tümörleridir (3,4) (Tablo 2.1).

Tüm bu çocukluk çağı kanserlerine bakıldığında, sisplatin ve karboplatin; SSS tümörleri, nöroblastom, retinoblastom, germ hücreli tümörler, karaciğer tümörleri, kemik ve yumuşak doku tümörlerinden oluşan yaygın bir kullanım alanına sahiptirler. Platin grubu ilaçların en önemli yan etkilerinden biri kulak ve işitme üzerinedir (3,4).

Tablo 2.1. Türkiye'de 2002-2006 Çocukluk Çağı Kanser Oranları

Histopatolojik Tanı	Sayı	%
1. Lösemi	1769	23,05
2. Lenfoma ve RES	1513	19,72
3. SSS ve Intrakranial /Intraspinal Tm.	1129	14,71
4. Sempatik Sinir Sist.	593	7,73
5. Yumuşak Doku Sarkomaları	499	6,50
6. Retinoblastom	297	3,87
7. Böbrek Tümörleri	463	6,03
8. Karaciğer Tümörleri	114	1,49
9. Malign Kemik Tümörleri	460	6,00
10. Germ Hücreli, Trofoblastik/ Diğer Gonadal	365	4,76
11. Karsinomlar ve Diğer Epitelyal	231	3,01
12 Diğer Spesifiye Edilmiş Malign Tümörler	138	1,80
LCH	102	1,33
Toplam	**7673**	**100**

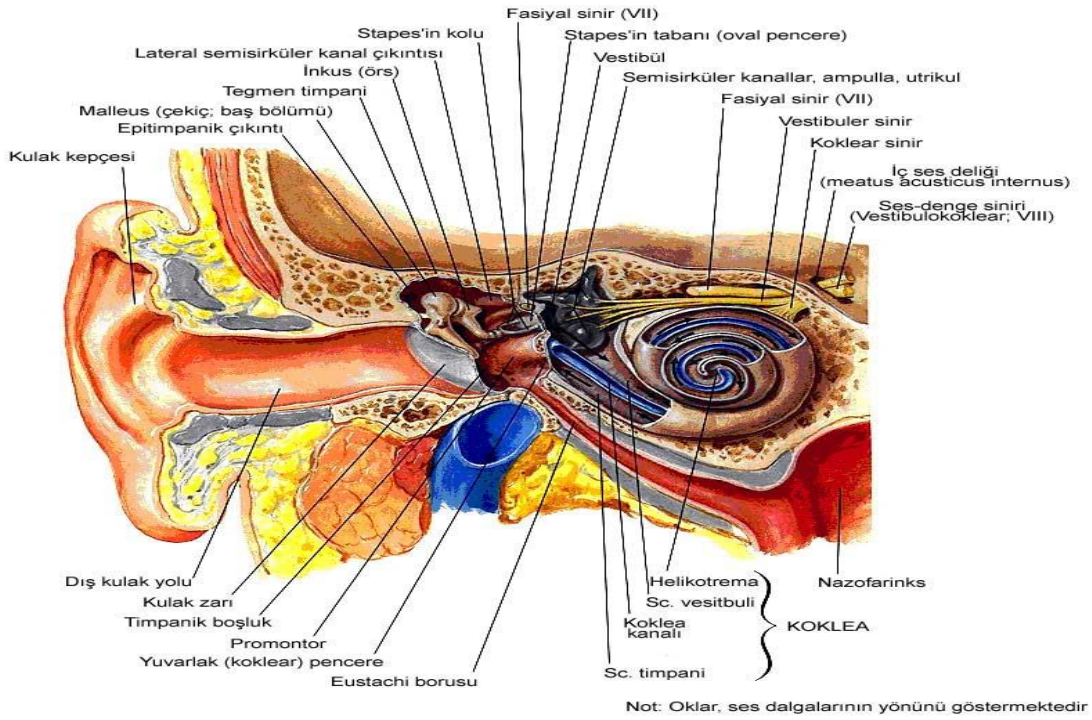
2.2. Kulak Anatomisi

Kulak yapısal ve fonksiyonel özellikleri göz önünde bulundurularak 3 kısma ayrılır (19,20,21);

1) Dış Kulaklar
   - Kulak kepçesi
   - Dış kulak yol

2) Orta Kulak
   - Timpan membran
   - Kemikçikler
   - Orta kulak kasları
   - Orta kulak mukozal katlantıları
   - Östaki borusu

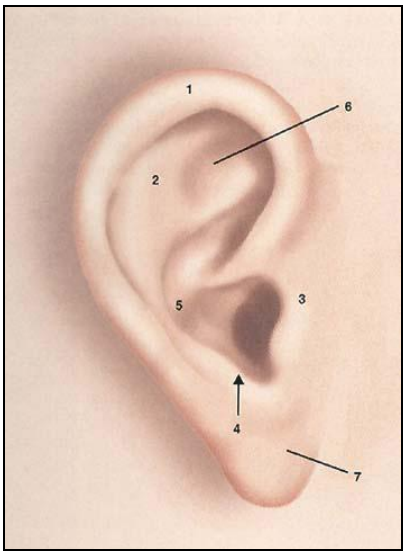
3) İç Kulak
   - Vestibüler sistem
   - Koklea



Şekil 2.1. Kulağın anatomik yapısı (21)

2.2.1. Dış Kulak

Ses dalgalarını toplar, sesin lokalize edilmesinde rol oynar ve timpanik membranı dışarıdan gelecek zararlardan korur. Kulak kepçesi ve dış kulak yolu olmak üzere iki kısımda incelenir (19,20,22) (Şekil2.2).



Şekil 2.2. Sağ kulak

1, Heliks; 2, Antiheliks; 3, Tragus; 4, Antitragus; 5, Kavum Konka; 6, Fossa triangularis; 7, lobul (19)

2.2.2. Orta Kulak

Kulak zarı ile kemik labirentin arkasında bulunan ve müköz membranla örtülü bir alandır. Orta kulak boşluğu, önde tuba östaki aracılığı ile nazofarenks ile ilişkilidir. Arkada ise aditus ad antrum yolu ile mastoidantrum ve hücreleri ile devam etmektedir (20,22). Orta kulağın lateral kısmını timpanik membran (TM) mediali oluşturur.

Orta kulak boşluğu kulak zarına göre 3 kısma ayrılır.

1. Mezotimpanium
2. Epitimpanium
3. Hipotimpanium

2.2.2.1. Orta kulaktaki oluşumlar

Kemikçikler: Malleus,inkus,stapes (çekiç, örs, üzengi) (Şekil 2.3)

Kaslar: M.stapes,m.tensör timpani

Sinirler: N.facialis,timpanik pleksus,korda timpani

Orta kulak boşluğu ve içerisindeki oluşumlar ses dalgalarını kulak zarından iç kulağa iletirken sesi amplifiye ederler (20).



Şekil 2.3. Sol timpanik kavitenin, kulak zarının ve DKY arka duvarının kaldırıldıktan sonraki görünümü

Promontoryum diseke edilmiş kohlea acılmış durumda. 1-Malleus manibriumu. 2-Malleus bası. 3-İnkus gövdesi. 4-İnkus uzun kolu. 5-İnkus kısa kolu. 6-İnkudostapedial eklem. 7-Piramidal eminens ve stapes tendonu. 8-Yuvarlak pencere nişi. 9-Kohleanın bazal sarmalı. 10-Kohleanın orta sarmalı. 11-Tensor timpani kasının semikanalı. 12-Östaki tüpünün timpanik açılımı. 13-Fasiyal sinirin timpanik segmenti. 14-lateral semisirküler kanal (19)

Orta kulak boşluğunun altı tane duvarı vardır (23,24,25).

Üst duvar: Tegmen timpani denilen bu duvar epitimpaniumun tavan kısmını oluşturur.

Alt duvar: Hypotympaniumun alt kısmını oluşturur ve bulbus vena juguli ile komşudur.

İç duvar: Orta kulağı iç kulaktan ayıran duvardır. Burada kokleanın birinci turuna denk gelen promontoryum, fasiyal sinirin geçtiği Fallop kanalı, timpanik pleksus, horizantal semisirküler kanal gibi önemli oluşumlar vardır.

Ön duvar: Posteroinferior'da kanalis caroticus'un dikine parçası, üstte tensor timpani kasını içinde barındıran yarım kemik kanal, altında ise östaki tüpünün orifisi bulunur.

Arka duvar: Arka duvar ile havalı mastoid hücreleri arasındaki duvardır. Buradaki önemli oluşumlar arasında fasiyal sinirin ikinci parçası ile çok yakın komşuluk gösteren aynı zamanda M. Stapedius'u içinde bulunduran "Eminentia Piramidarum" bulunur. Fasial reses, sinüs timpani ve fossa incudis gibi önemli oluşumlar arka duvarda bulunur.

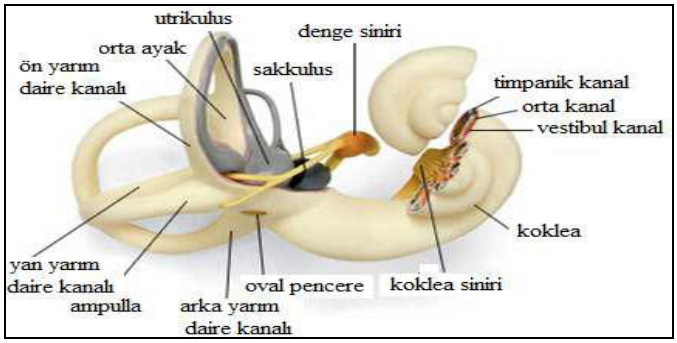
Dış duvar: Orta kulak boşluğunun dış duvarını timpanal kemiğin bir çıkıntısı olan ve kemikçiklerin üzerini örten skutum ile kulak zarı yapar.

2.2.3. İç Kulak

Temporal kemiğin petröz bölümünün derinlerinde yerleşen iç kulak işitme ve denge ile ilgili yapıların bulunduğu kısımdır (9,10). Yuvarlak ve oval pencereler yoluyla ile orta kulak ile koklear ve vestibüler aqua duktuslar yolu ile de kafa içi ile bağlantılıdır. İç kulak membranöz labirent ve kemik labirent olarak iki kısımda incelenir (20,22,23).

Kemik labirent, çevresinde otik kapsül bulunur. Kemik labirent vücudun en sert kemiğidir. Vestibül, semisirküler kanal (SSC) lar ve kokleadan ibarettir (Şekil2.4). Timpanik kavite ile fossula fenestra vestibüli ve fossula fenestra koklea ile bağlantı kurar (23,26)

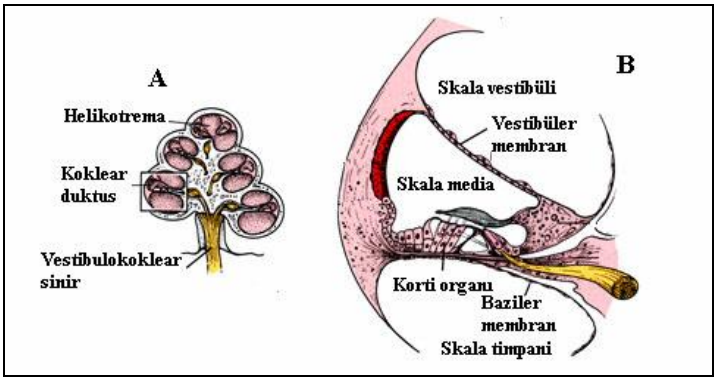
Membranöz labirent, kemik labirentin içinde bulunan içi sıvı ile dolu, çeşitli kanal ve boşluklardan oluşmaktadır. Pars superior (vestibüler labirent) ve pars inferior (koklea) dan oluşur (24,27) (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. İç kulağın yapısı

2.2.3.1. Koklea (Pars inferior)

Kohlea, iç kulağın ön kısmında bulunur ve şekli üçgen biçimindedir. Ortasında koni şeklinde bir kemik bulunmaktadır, Bu koninin etrafında "ductus cochlearis" sarılı bulunmaktadır. Ductus tabanını kemik spiral lamina ve baziler membran, lateral duvarını spiral ligament üzerinde bulunan stria vaskularis, üst duvarını Reissner's membranı oluşturur. (26,28,29) Reissner membranı; içte spiral limbusun medial tarafına, dışta ise stria vaskularisin üst köşesindeki spiral ligamana bağlanır, skala media ile skala vestibüliyi biribirinden ayırır. Baziller membran ise skala media ile skala timpaniyi birbirinden ayırır. Baziller membranda; Cladius, Boettcher hücreleri, Hensen, Deiters, Pillar hücreleri, iç sınır hücreleri, dış tüylü hücreler, iç tüylü hücreler, iç sulcus, spiral limbustaki interdental hücreler ve tektorial membran vardır. Kohleada nörosensoriyel hücreler baziler membran üzerinde yerleşmiştir (26,28,29). Bu bölüme "Korti organı" adı verilir.



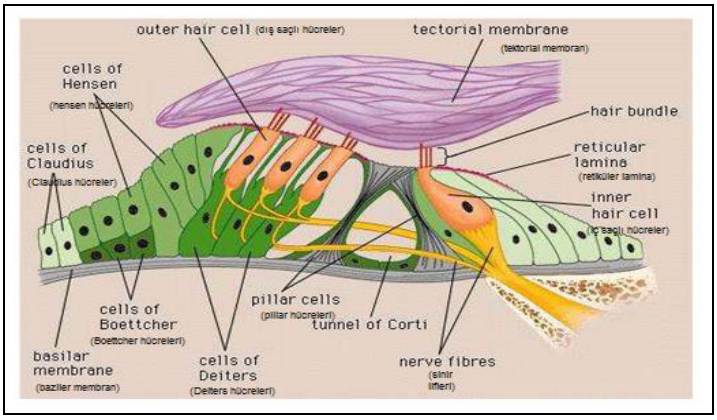
Şekil 2.5. Koklea'nın yapısı

A) Kokleanın kesiti **B)** Kokleanın bölümleri

2.2.3.2. Korti Organı

Baziller membran üzerine yerleşmiş korti organı ses enerjisine hassas olan duyusal reseptörler ve destek hücreleri tarafından oluşturulmuş bir yapıdır. Hensen hücreleri, Deiters hücreleri ve Pillar hücreleri Korti organının destek hücreleridir. Baziller membran üzerinde iki tip sensöriyel hücre bulunmaktadır. "*İç tüylü hücreler*" ve "*dış tüylü hücreler*". Kokleada yaklaşık 3500 iç tüylü hücre ve 12500 dış tüylü hücre vardır (30). Korti organında ses titreşimleri nöroepiteliyal hücreler

aracılığı ile elektriksel potansiyeller şekline dönüşür. Dış tüylü hücreler ise 3–4 sıralıdır. Tüylü hücrelerin üzerinde kalınlaşan yüzey olan kütiküler plakta titrek tüyler (stereocilia) bulunmaktadır. Titrek tüyler tektorial membran ile temastadır. Tektorial membran kemik spiral laminadan başlayarak dış tüylü hücrelerin üzerini örten ve jel kıvamında bir madde içeren yapıdır. İç saçlı hücrelerde ise üç ya da dört adet sterosilyalar demet yaparak, hafifçe eğilmiş şekilde bulunur ve tektorial membran ile bağlantıları yoktur (25,26,31,32). Sensoriyel hücrelerin her birinin alt yüzünden sinir fibrilleri çıkar ve kümeler oluşturarak işitme ganglionu olan " spiral ganglion" da sonlanırlar. İç ve dış titrek tüylü hücreleri innerve eden sinir lifleri, spiral ganglionda yerleşmişlerdir. Dış tüylü hücrelerin (DTH) innervasyonu ağırlıklı olarak efferent yolla, iç tüylü hücrelerin (İTH) innervasyonu ise afferent yolladır. İç tüylü hücrelerin afferent lifleri, Tip 1 sinir liflerinden, efferent lifleri ise lateral superior oliver kompleksten gelir. Dış tüylü hücrelerin afferent lifleri, Tip 2 sinir liflerinden, efferent lifleri ise medial superior oliver komplekslerden gelir (32,33).



Şekil 2.6. Korti Organı (32)

2.3. İŞİTME FİZYOLOJİSİ

İşitme; akustik enerjinin, dış ve orta kulakta iletildikten sonra, iç kulakta değişikliğe uğratılarak, aksiyon potansiyelleri halini alıp, işitme yolları aracılığı ile beyine gönderilmesi ve burada ses halinde algılanmasıdır.

Ses ise; maddeden oluşan bir ortamda yayılan mekanik bir titreşim dalgasıdır.

İşitme sistemi geniş bir bölgeyi ilgilendirir. Dış, orta, iç kulak ile merkezi işitme yolları ve işitme merkezi bu sistemin parçalarıdır.

Normal bir işitme için;

1. İleti sistemi; Ses dalgalarının atmosferden Korti organına iletilmesi (conduction) (24).

2. Periferik analiz ve enerji dönüşümü; Ses enerjisi korti organındaki tüylü hücrelerde biyokimyasal olaylar ile sinir enerjisi haline dönüştürülür (transdüksiyon) (24).

3. Elektriksel enerjinin taşınması; İç ve dış tüylü hücrelerde meydana gelen elektrik akımı kendisi ile ilgili sinir liflerini uyarır. Böylelikle oluşan enerji frekans ve şiddetine göre Korti organında kodlanır (neural coding). Oluşan elektrik potansiyeller yukarı merkezlere sinir lifleri boyunca iletilir (24,32,33).

4. Kortikal analiz; Koklear çekirdeklerden işitme merkezlerine gelen bu uyarılar birleştirilerek analiz edilir (cognition) (24,32,33).

2.3.1. Dış Kulak Fizyolojisi

Kulak kepçesi, çevredeki sesleri toplayarak dış kulak yoluna iletir. Konka ise adeta bir megafon görevi görerek ses dalgalarını yoğunlaştırır. Bu durumda kulak kepçesi ses dalgalarının şiddetini altı desibel (dB) arttırır. Desibel, insan kulağının işitebildiği en küçük ses şiddeti birimidir. Dış kulak kanalı gelen seslerin basıncını arttırır. Ses dalgalarının atmosferdeki yayılması ile dış kulak yolundaki yayılması birleri ile karşılaştırıldığında normal yetişkin bir insanda sesin şiddetinin arttığı ve bu artışın 1000- 8000 Hz frekansları arasında olduğu saptanmıştır. Hertz (Hz), ses frekans birimi 'dir. 3500 Hz frekansındaki bir ses dalgası dış kulak yolunda yaklaşık olarak 15–20 dB kuvvetlenmektedir. Ancak bu değerler sabit değildir; çünkü kişiden kişiye kanalın çapı ve biçimi değişmektedir. Ayrıca sesin geliş açısı da değişiklik göstermektedir (34,35).

2.3.2. Orta Kulak Fizyolojisi

Orta kulak; Dış kulak yolundaki (DKY) seslerin kokleadaki sıvı ortama iletilmesinde görev alır. Ses dalgaları; timpan zarda titreşime yol açar. Bu titreşim, zara yapışık olan manibrium mallei vasıtası ile malleus başına ve buradan inkus başına iletilir. Hareket bundan sonra, incudostapedial eklem vasıtası ile stapes ve oval pencereye, buradan iç kulak sıvılarına iletilir. Ses dalgaları akustik rezistansı çok düşük olan atmosferden, akustik rezistansı çok yüksek olan perilenfe geçinceye

kadar bir enerji kaybına uğramaktadır. Ses dalgalarının ancak 1/1000'i perilenfe geçebilmektedir. Bu ortam değişikliği sırasında 30 dB işitme kaybı ortaya çıkmaktadır. Ancak, orta kulak ve kemikçikler, kendisine gelen akustik enerjiyi yaklaşık 30 dB kadar yükselterek perilenfe aktarmaktadır. Bu şekilde ortam değişikliği sırasında ortaya çıkan enerji kaybı telafi edilmektedir.

Orta kulak bu artışı şu üç mekanizma ile sağlar;

1) Kulak zarının kaldıraç yükseltici etkisi
2) Kemikçik sisteminin yükseltici etkisi
3) TM ve stapes tabanı arasındaki büyüklük farkı

Timpanik membran titreştiği zaman ses titreşimleri pencerelere iki şekilde ulaşır. Kemikçikler yoluyla oval pencereye ve hava yoluyla yuvarlak pencereye ulaşır. Bu şekilde pencerelere ulaşan ses dalgaları arasında iletim hızının farklı olmasından dolayı faz farkı ortaya çıkar. Ses dalgaları farklı fazlarda iletildiği zaman, koklear potansiyellerin optimum seviyede olduğu tespit edilmiştir.

Ses titreşimlerinin basiller membrana ulaşabilmesi için, perilenfin hareket etmesi gereklidir. Ancak stapes tabanı, titreşimi iletmek için perilenfe doğru hareket ettiği zaman, perilenfin harekete geçebilmesi için ikinci bir pencereye gerek vardır. Yuvarlak pencere membranı, stapes hareketi sırasında orta kulağa doğru bombeleşerek, perilenfe hareket imkanı sağlar (26).

2.3.3. İç Kulak Fizyolojisi

Stapes hareketi ile başlayan ve perilenf ile iletilen mekanik dalga, baziler membranı tabandan apekse doğru hareketlendirir. Bu dalganın özelliği, amplitüdün giderek artması ve titreşimlerin belli bir bölgede maksimum amplitüde ulaştıktan sonra birden sönmesidir. Titreşimler enine ve boyuna olmak üzere yayılırlar. İletim dalgası basiller membran üzerinde stimulusun taşıdığı frekansa tekabül eden bölgede maksimum amplitüde ulaşır ve bu bölgeyi hareket ettirerek fibrilleri uyarır. Kokleadaki basiller membranın tabana yakın yeri ince, kısa ve gergindir. Apekse yakın yeri ise kalın, uzun ve gevşektir. Bu nedenle basiller membranın en alt kısmı en yüksek frekanslarda; en üst kısmı ise en alçak frekanslarda uyarılır. Basiller

membran titreşirken, üstündeki silialı hücreler tektoriel membrana çarpıp ayrılırlar ve sonuçta uyarılan koklea kısmında ses dalgalarının mekanik enerjisi elektro-kimyasal enerjiye dönüşür. Bu enerji de sinir impulsları doğurarak sesin 8. sinir lifleri ile merkeze iletilmesine sebep olur. Ses uyaranları taşıdıkları frekanslara göre beyindeki değişik yerlerde sonlanırlar. İşitme merkezinde de pes ve tiz seslerin alındığı yerler ayrımlaşmıştır. Yani işitme merkezi tıpkı koklea gibi özel bir tonotopisite (kokleada derin bölgelerde bulunan işitme alanları) göstermektedir. Yüksek tonlar işitme merkezinin derinliklerinde ve düşük tonlar ise yüzeylerinde sonlanır. Sesler kortekse geçtiği zaman orada önceki ses deneyimlerine göre tanınırlar. İki kulakla beyin arasındaki bağlantı çift kanallı bir sinir sistemi ile yapılır. Karışık bir yol izleyen sinirler birçok noktada koklear çekirdek, süperior oliva, kollikulus inferior ve medial genikulat cisimden geçerler (35,36).

2.3.4. İşitme Siniri Fizyolojisi

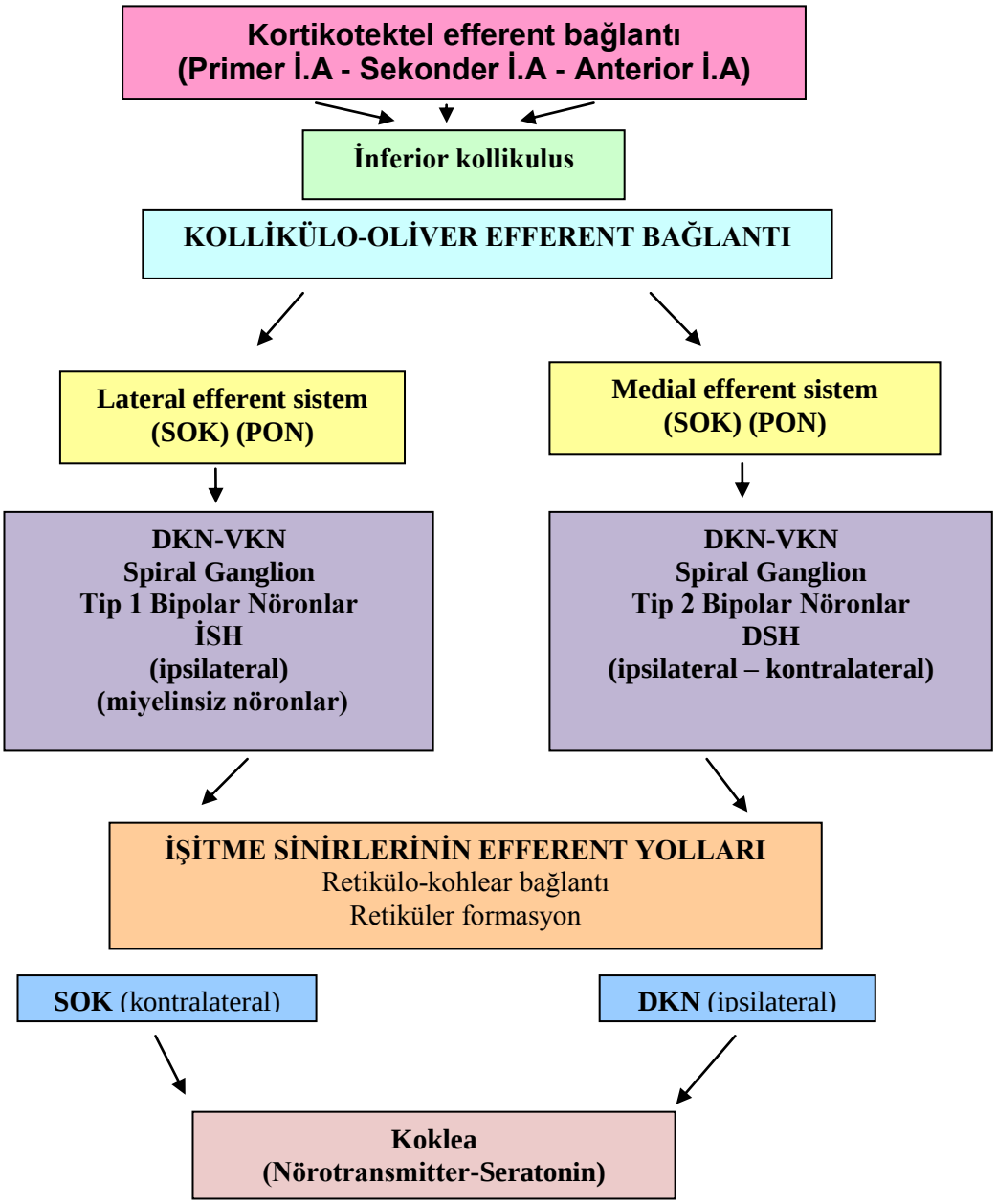
İnsan kulağındaki korti organında bulunan tüylü hücrelerin toplam sayıları 15- 20.000 kadardır. Bunlardan 3.500 kadarı iç, geri kalanı dış tüylü hücrelerdir. Tüylü hücreler ile temasta bulunan sinir liflerinin sayısı tüylü hücrelerin iki katı kadardır (25-30 bin). Bu liflerin hücre gövdesi, kohleanın içinde bulunan spiral ganglionlardır. Her spiral ganglion hücresi korti organına kısa reseptör lifler, beyin sapındaki kohlear nukleuslara ise uzun sinir lifleri gönderirler. Yani spiral ganglionlar bipolar hücreler olup, bu hücrelerin periferik uzantıları kohleadaki lamina spiralis osseanın içinde bulunan kanalcıklardan geçer ve foramina nervumdan çıkarak, korti organına gelirler (Şekil 2.7). Burada sinir lifleri nöro-epitelyal tabakası içinde sık bir ağ meydana getirirler. Bu ağdan çıkan nörofibriller duyu hücrelerinin etrafını sarar ve hücrelere nüfuz ederek sitoplazmayla ilişki kurar. Bipolar hücrelerin santral uzantıları kulak yolunun dibindeki tractus foraminosusdaki deliklerden geçer ve biraraya gelerek işitme sinirini meydana getirir. Bu sinir denge siniri ile beraber, sulkus pontobulbarisin dış kısmından ponsa girer.

İç ve dış tüylü hücreler mekanik enerjinin elektriksel enerjiye dönüşümünde majör rol oynamaktadır. Yine iç kulaktaki sterosilyaların da bu dönüşümde önemli görevleri vardır. Sterosilyaların tepelerinde spesifik olmayan iyon kanalları vardır. Bu kanallar sterosilyaların hareketleri ile açılıp kapanmaktadır. Baziller membran

hareketleri ile sterosilyalar hareket eder ve iyon kanalları, hareketin yönüne göre açılıp kapanır (37,38,39).

Normalde endolenfde +80 mV (milivolt) luk bir endolenfatik potansiyel vardır. Endolenfteki pozitif elektrik yüküne karşılık, iç tüylü hücrelerde -45 mV, dış tüylü hücrelerde ise -70 mV negatif elektrik yükü vardır. Oluşan bu fark hücre içine doğru potasyum iyonlarının akımına sebep olur. Böylelikle oluşan elektriksel potansiyeller bir takım kimyasal transmitterlerin salgılanmasına neden olur. Oluşan bu transmitterler baziller membranda oluşan elektrik akımların kendileri ile ilgili afferent liflerine taşınmasını sağlarlar. Bu nörotransmitterin glutamat olduğu düşünülmektedir (29). Sinir lifleri, ilgili oldukları tüylü hücrelerin özelliklerini aynen yansıtırlar. Tüylü hücrelerin karekteristik frekansları ve non lineer özellikleri aynen sinir liflerinde de görülür. Böylelikle sinir enerjisi frekans ve şiddetine göre korti organında kodlanır (37,39). Oluşan bu enerji sinir impulsları doğurarak, sesi VIII. sinir lifleri ile merkeze iletir. Uyaranları taşıyan lifler, ses frekanslarına göre beyinde değişik yerlerde sonlanırlar. Yüksek tonlarda uyarılan lifler, temporal lobtaki sylvian yarığında yerleşmiş olan işitme merkezinin derinliklerinde, düşük tonlarda uyarılanlar ise yüzeyde sonlanırlar.

İŞİTME SİNİRLERİNİN EFFERNT YOLLARI



Şekil 2.7. İşitme siniri fizyolojisinin nörolojik yolağı (40)

Not: İA: İşitme alanı, **SOK:** Süperior oliver kompleks, **DKN:** Dorsal kohlear nukleus, **VKN:** Ventral kohlear nukleus, **İSH:** İç saç hücreleri, **DSH:** Dış saç hücreleri

2.3.5. Sensörinöral Tipte İşitme Kaybı

İç kulağın fonksiyon bozukluğundan kaynaklanır. Doğumsal iç kulak anomalileri, ani işitme kayıpları, yaşlılığa bağlı işitme kayıpları (presbiakuzi), gürültüye bağlı işitme kayıpları (akustik travma), ilaca bağlı işitme kayıpları (ototoksisite), iç kulağı etkileyen enfeksiyonlar (menenjit, labirentit, kabakulak, kızamık gibi), işitme sinirinin tümörü (akustik nörinom) bu tip işitme kaybına yol açar.

2.4. Ototoksisiteye Genel Bakış

İç kulak dokularında, terapötik ajanlara bağlı oluşan fonksiyon bozulması ve hücresel dejenerasyona ototoksisite denir (2).

Ototoksisite medikal tedavinin istenilmeyen yan etkisidir. Oral,sistemik veya topikal ilaç kullanımı iç kulakta toksik etki yapabilecek yeterli konsantrasyona ulaşabilir. Herhangi bir ajanın ototoksik sayılabilmesi için, uygulama sonrasında saf ses odiyometrisinde 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 durumunda, ilacın kesilmesi yada ilacın değiştirilmesi ve ototoksik etkilerin rehabilitasyonunun sağlanmaması durumları KBB pratiğinde sıkça karşılaşılabilmektedir. Ototoksisite konusunda dikkat edilecek husus; ototoksik ilaç kullanılan hastaların yakından takip edilerek, ilacın toksik etkisinin başladığını saptamak ve ilgili kliniğe bilgi vermektir (41). Böylelikle geriye kalan ototoksik etkinin rehabiltasyonu sağlanmış olmaktadır.

İlk olarak 19. yy baslarında 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 vertigodur. Bu yakınmalar arasında en sık ve çoğu zaman da ilk olarak karşılaşılan yakınma tinnitustur. Tinnitus ve işitme kaybı genellikle bilateral ve simetriktir. Ancak, tek taraflı bulgular ile nadir de olsa

karşılaşılabilir. Toksik maddelerin cinsine, alım şekli ve süresine bağlı olarak total vestibüler kayıp da söz konusu olabilir.

Literatürde çok sayıda ototoksik ilaç mevcuttur, Seligmann tarafından yapılan bir çalışmada 130 kadar ototoksik madde bildirilmiştir (42). Ototoksik maddeler etkilerini genellikle iç kulakta belirli bir bölgede gösterirler, ancak toksik etki diğer bölgeleri de etkileyebilir. Ototoksik maddelerin etki gösterdiği üç bölge koklea, vestibül ve stria vaskülaristir. 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 kollajen damar hastalığı olan olgularda, ototoksik etki daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. Bu olgularda ototoksik olarak bilinen ilaçlar dikkatli bir biçimde ve kontrollü olarak verilmelidir. Ototoksik ilaçların kombine edilerek verilmesinin ototoksisiteyi artırdığı bilinmektedir. Yaş ve ototoksisite arasındaki ilişki çocuklarda ve prematüre bebeklerde daha belirgindir. Sisplatin ve karboplatin ototoksisitesi ise çocuklarda daha belirgin etki göstermektedir (3,43).

Ototoksisite de görülen işitme kaybı her zaman sensorinöral karakterde olup, ototoksisiteye etki eden faktörler şu şekilde özetlenebilir:

1) İlacın dozu
2) Hastanın yası
3) İlacın verilme sıklığı
4) Böbrek fraksiyonların durumu
5) İlacın verilme süresi
6) Daha önce mevcut isitme kaybı
7) Birkaç Ototoksik ilacın aynı anda kullanılması (43)

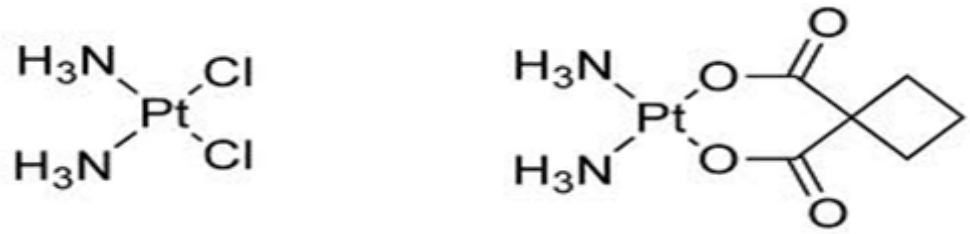
Sisplatin ototoksisitesini önlemek için araştırılan maddeler arasında N-acetyl cysteine, sodium thiosulfat, amifostine, D-methionine, vitamin E, dexamethasone, salisilatlar, nörotropinler, flunarizine, lipoik asit, ebselen diethyldithiocarbamate ve 4–methylthiobenzoik asid gibi maddeler yer almaktadır.(44,45,46)

Ototoksik ilaçların kullanımı sırasında odyolojik monitörizasyon yapmak gerekir. Saf ses odyometrisi sıklıkla kullanılan yöntemlerden biridir, ancak hastanın

kooperasyonunu gerektirir. Küçük çocuklarda monitörizasyon otoakustik emisyon ile yapılabilir; "Transient-Evoked Otoacoustic Emission" (TEOAE) veya "Distortion product otoacoustic emission" (DPOAE) (47,48). İşitme eşiklerindeki düşüşten daha önce TEOAE ile ototoksik etki görülür.

2.4.1. Sisplatin ve Karboplatin Ototoksisitesi

Sisplatin (cis-dichlorodiammineplatinum II) platin, karboplatin cis-Diammine (1,1-cyclobutanedicarboxylato) platin (II) kompleksi içeren geniş spektrumlu ve döneme özgü olmayan platin türevi organik kemoterapötik ajanlardır. Santraldeki platin atomunun *cis* pozisyonunda klor ve amonyum molekülü bulunmaktadır (49,50). Sadece *cis* izomeri sitotoksiktir (51). Sisplatin, pürinlerin N7 pozisyonu ile kolayca reaksiyona girer. Terapötik etkisini de DNA çift zincirler arasında ve zincir içinde çapraz bağlar yaparak gösterir. Sisplatin-DNA etkileşimi ile d(GpG)Pt, d(ApG)Pt ve d(GpNpG)pt zincir içi bağlantılar oluşur (52). Bu etki hücresel toksisite için oldukça önemlidir. Yapılan araştırmalara göre karboplatinin de sisplatin benzeri etki yaptığı yönündedir. Karboplatin (Cis-diammine–1, 1-cyclobutane dikarboksil-oteplatinyum) 2. jenerasyon platin bileşiğidir. Karboplatin de sisplatinde olduğu gibi DNA üzerinde etkisini gösterir. Karboplatinde, sisplatinde bulunan klor atomlarının yerini, oksijen atomları yer almıştır. DNA'ya adenin ve guaninin N-7 pozisyonundan kovalan bağla bağlanır. DNA katım ürünlerinin oluşması sonucunda, DNA sentezi ve transkripsiyon inhibe olur ve hücre bölünemez. DNA'ya ve sitoplazmik proteinlere bağlanması, sitotoksik etkilerle sonuçlanabilir.



Sisplatin **Karboplatin**

Şekil 2.8. Sisplatin ve karboplatin atomlarının kimyasal yapısı (53)

Sisplatin suda çözünebilen ve nükleofilik bir ajandır. Yapısındaki kovalen bağlar kolaylıkla su dahil başka moleküllere bağlanabilir. Sisplatin oral emilimi kötüdür, bu nedenle intravenöz olarak kullanılır. Hidrofilik olduğundan vücut içinde dağılımı oldukça iyidir; en çok böbrek, karaciğer ve prostatta birikir. Anne sütünde saptanır ve plasentayı geçebilir. Asit sıvısı ve plevral sıvı gibi 3. boşluklara dağılır. Kan beyin bariyerinden geçişi iyi değildir. Primer atılım yeri böbreklerdir (%90). Platin dokularda 180 güne kadar gösterilebilir. Sisplatinin yarılanma zamanı 30 dakika iken, kanda oluşan komplekslerinin ömrü ise 5 günden uzundur. Karboplatin, %75 glomerular filtrasyonla atılır, yarılanma ömrü ortalama 8,2-40 saattir. %24-50 oranında proteine bağlanır. Oral yolla absorbsiyona uğramaz. Vücut dokularına dağılır. Kan beyin bariyerini geçer ve serebrospinal sıvıya girer. Karboplatin çok önemli metabolizmaya uğramaz. Sisplatin de gözlendiği gibi, klor iyonlarının düşük konsantrasyonlarında akuatik reaksiyonlara uğrar. Bu oran sisplatine oranla karşılaştırıldığında, karboplatinde 100 kat daha yavaştır (53).

1965'te Rosenberg ve arkadaşları, inorganik platinyum bileşiklerinin, Escherichia coli proliferasyonunu inhibe ettiğini gözlediler. Daha sonra, deneysel olarak Sisplatinin tümörlerde en aktif platinyum bileşiği olduğu belirlenmiş ve 1970'lerde klinik onkolojide kullanılmaya başlanmıştır (54,55). 1978 yılında en potent platinium kemoterapötik ajan olarak ABD'de FDA (Federal Drug Administration) onayı almıştır (56).

Sisplatin kullanılan çocukluk çağı kanserleri arasında:

1. Santral sinir sistemi tümörleri
2. Osteosarkom
3. Nöroblastom
4. Germ hücreli tümörler
5. Nazofarinks karsinomu
6. Hepatoblastom
7. Adrenokortikal kanser
8. Bazı gastrointestinal kanserler

ve diğer bazı tümörler yer almaktadır. Santral sinir sistemi tümörleri, nöroblastom, osteosarkom özellikle pediatrik hastalarda sık karşılaştığımız ve

sisplatinin yaygın olarak kullanıldığı tümör gruplarıdır (7,57,58). Karboplatin daha çok retinoblastom, hepatoblastom, optik gliom, beyin tümörleri gibi pediatrik solid tümörlerin tedavisinde kullanılmaktadır (5,59).

2.4.2. Sisplatin ve Karboplatinin Yan Etkileri

Sisplatin birçok organ ve sistemi ilgilendiren yan etkilere neden olur (7,57,60):

Kardiyovasküler: Bradikardi, dal bloğu, hipertansiyon

Nörolojik: Tinnitus ve işitme kaybı (en sık), otonom nöropati, konvülziyon, dorsal kolon myelopatisi, hıçkırık, periferik nöropati, optik nörit, bulanık görme, renk algısında bozulma, akut ensefalopati

Gastrointestinal: Tat algısında bozulma, bulantı ve kusma (en sık), diyare, iştahsızlık

Hematolojik: Myelosüpresyon, anemi, hemolitik anemi (Coombs pozitif), Trombotik mikroanjiopati

Neoplastik: Akut lösemi

Dermatolojik: Alopesi, döküntü

Hepatik: Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma

Hipersensitivite: Tip I (anaflaksi), tip II (hemolitik anemi)

Renal/metabolik: Toksik nefropati, hipomagnezemi, hipokalsemi, hipokalemi, hiponatremi, hipofosfatemi, hiperürisemi, uygunsuz ADH sendromu

Üreme: İnfertilite

Diğer: Kas krampları, kan demir düzeyinde artış, Reynaud sendromu

En önemli yan etkileri arasında ototoksisite, nefrotoksisite ve nörotoksisite sayılabilirken, nefrotoksisite en önemli doz kısıtlayıcı yan etkidir. Diğer doz kısıtlayıcı etkiler ise bulantı, kusma, diyare, iştahsızlık, işitme kaybı, kulak çınlaması ve miyelosüpresyondur (7,53).

Karboplatinin de sisplatine benzer yan etkileri vardır, sisplatinden daha az toksiktir. Karboplatinin doz kısıtlayıcı yan etkisi kemik iliği baskılanmasıdır. Kemik iliği baskılanması sonucunda, anemi ve nötropeni ile birlikte daha sık ve daha şiddetli olarak trombositopeni gelişmektedir. Sisplatinin kullanılamadığı durumlarda karboplatin alternatif ilaç olarak kullanılmaktadır (7,53).

2.4.3. Sisplatin ve Karboplatin Ototoksisitesi

Sisplatin tüm platin bileşikleri arasında en ototoksik olarak tanımlanmıştır, karboplatinin ise yüksek dozlarda ototoksisitesi tanımlanmıştır (6,61,62). Sisplatine bağlı ototoksisitede öncelikle yüksek frekanslar etkilenir ve 100mg/m^2'yi aşan dozla birlikte orta frekanslarda da işitme kaybı ortaya çıkar (10). Kopelman ve ark. yüksek doz (150-225 mg/m^2) sisplatin alan hastalarda, ultra yüksek frekanslara bakıldığında hastaların hepsinde işitme kaybı olduğunu göstermiştir (10). Karboplatin ototoksistesi, özellikle yüksek dozlarda ve eş zamanlı kullanılan ototoksik ilaçlarla daha çok arttığı bilinmektedir. Karboplatinin toksik etkileri, 800mg/m^2 dozlarda kullanıldığında görülmektedir. Literatürde, ileri evre Nöroblastom tanılı bir grup hastaya kemik iliği transplatasyonu hazırlama rejimi sırasında verilen yüksek doz (2000mg/m^2) karboplatin sonrasında gelişen işitme kaybının geri dönüşümsüz olduğu gösterilmiştir. (63) Hitchcock ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada baş-boyun kanseri sebebiyle sadece 40 Gy kadar radyoterapi alan hastalarda dikkate değer işitme kaybı saptanmamış ancak beraberinde 100 mg/m^2 sisplatin tedavisi alan hastalarda ileri derecede işitme kaybı saptanmıştır (64). Sisplatin tedavisi ile birlikte radyoterapi verildiğinde işitme kaybına neden olacak doz sınırı 10 Gy olarak bildirilmiştir (64). Sisplatin ototoksisitesi tedavi edici dozun veriliş 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 (11). Bunun yanı sıra hasta yaşı, akustik travma tedavi öncesi kranial radyoterapi gibi multipl faktörlerde ototoksisite görülme insidansını etkilemektedir (63).

Sisplatine bağlı işitme kaybı genellikle bilateral, simetrik, progresif ve genellikle geri dönüşsüz bir sensörinöral kayıptır. İşitme kaybı önce yüksek frekanslarda başlar ve zamanla konuşma frekansları da tutulur (65,66,67)

Roland ve ark. tarafından sisplatin ototoksisitesinin klasik klinik prezentasyonu ve özellikleri şu şekilde sıralanmıştır (11):

- Kulak çınlaması,
- Bilateral işitme kaybı,

- Yüksek frekanslarda başlayan ve düşük frekanslara doğru progresyon gösteren sensörinöral işitme kaybı
- Kalıcı ve geri dönüşümsüz olması,
- Genellikle >200 mg/m^2 kümülatif doz sonrası gelişmesi (en düşük 60 mg/m^2 ile ototoksisite gelişebilir),
- Endokoklear potansiyellerde azalma olması,
- Otoakustik emisyonda (OAE) azalma veya kayıp olması.

Ototoksisitenin geri dönüşümlü de olabileceği çeşitli araştırıcılar tarafından yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (13,68,69). Sisplatin kemoterapisi alan hastalarda düzenli aralıklarla saf ses odyometrisi takibi yapılması önerilmektedir. Bu sayede işitme kayıplarının erken tespiti ve doz ayarlanması yapılması mümkün olabilmekte ve işitme kaybının ağırlaşması veya kalıcı olması önlenebilmektedir (65,70,71).

Saf ses odyometrisi ototoksisite ve işitme kaybının saptanmasında hastaların izleminde kullanılan standart bir yöntemdir (15,48,71). Sisplatinin ilk etkileri kokleanın bazal kıvrımı, yani yüksek frekans sesleri algılayan bölgede olduğundan genişletilmiş yüksek frekans saf ses odyometri daha etkili bir yöntem olarak gündeme gelmektedir (14,15,71,72). Beyin sapı işitsel cevabı (Auditory brainstem response-ABR) ve "Distortion product otoacoustic emission" (DPOAE) ise pediatrik popülasyonda da rahatlıkla kullanılabilen hastanın kooperasyonunun gerekmediği objektif test yöntemleridir (14,15,70,72). Ototakustik emisyon (OAE) erişkinlerde ve çocuklarda yüksek frekans işitme kayıplarını saptamada konvensiyonel odyometriye göre daha üstündür (14,15,72). Sisplatin ototoksisitesini saptamada OAE' ların kullanılabileceği ilk olarak Zorowaka ve ark. tarafından 1993'de ortaya atılmıştır (73). DPOAE dış tüylü hücrelerin aktivitesinin direkt göstergesi olduğundan sisplatin ototoksisitesini saptamada ve izleminde en etkili yöntem olduğunu belirten birçok çalışma mevcuttur (72,73,74,75,76).

Knight ve ark. tarafından 8-20 yaşları arasında sisplatin kemoterapisi almış hastalar ile yapılan bir çalışmada, 32 hastanın 20'sinde kemoterapi sırasında konvansiyonel odyometri ile bilateral işitme kaybı saptanırken, 26 hastada ise otoakustik emisyon ile bilateral amplitüdlerde düşüklük saptanmıştır (78).

Nöroblastomlu hastalar ile Kushner ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise 400 mg/m2 dozda sisplatin alan çocukların %65'inde Brock evresine göre orta ve ağır derecede işitme kaybı olduğu saptanmıştır (79).

Sisplatin ototoksisitesi etkisini genelde günler içinde gösterse de çocuk populasyonunda bu etkininin uzun dönemde ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (80). Bertolini ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 2 yıllık takipler sonucunda 400mg/m^2' yi geçen kümülatif dozda sisplatin verilen çocuklarda uzun dönemde %44 oranında ileri derecede işitme kaybı ortaya çıktığı bildirilmiştir (80). Coradini ve ark. yaptığı çalışmada ise sisplatin almış 23 hastanın %71'inde anormal otoakustik emisyon sonucu saptanmıştır (81). Kümülatif doz artışının ve erken yaşta uygulanan kemoterapinin daha ağır işitme kaybı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

2.4.5. Sisplatin Ototoksisitesinin Patofizyolojisi

Nakai ve ark. tarafından 1982 yılında yapılan bir çalışmada sisplatin ototoksisitesinin histopatolojisi şu şekilde özetlenmiştir (80):

a) Kohlea 1. kıvrımdaki dış tüylü hücrelerde kayıp, artan doz uygulaması ile 2., 3. Ve 4. kıvrımdaki dış tüylü hücrelerde kayıp (DTH),
b) Düşük doz sisplatin ile dış tüy hücrelerde sporadik kayıplar görülürken artan dozlarda sürekli dış tüy hücre kaybı,
c) Dış tüy hücrelerde (DTH) hasarlanma bulguları: yüzeyde çıkıntılar, vakuollerde şişme, mitokondride denatürasyon, hücre içi komponentlerin hücre dışına sızması,
d) Stria vaskülariste incelme ve vakuollerde şişme.

Literatüre bakıldığında, 1975'den bu yana yapılan bütün çalışmalarda ortak nokta sisplatinin ototoksisitesinin dış tüy hücrelerinde hasarlanmaya neden olduğudur. Stria vaskülaristeki marjinal hücreler endolenf komşuluğunda heksagonal hücreler olup yüksek miktarda mitokondri ve Na-K ATPaz pompası içerirler ve endolenfe sürekli potasyum pompalarlar (12,82). Stria vaskülaris ise kapiller kan akımından zengin bir bölgedir. Hem zengin kapiller ağ hem de hücredeki yüksek sellüler aktivite marjinal hücrelerin sisplatinin ototoksik etkilerine karşı daha hassas

olmalarına neden olmaktadır (82). Siddik ve ark tarafından yapılan çalışmada marjinal hücrelerin platin birikimi ve DNA hasarını azaltmaya yönelik tamir mekanizmaları olduğu gösterilmiştir (84). Sisplatine bağlı olarak gelişen akut işitme kaybının, geri dönüşümlü olabilen strial hasarlanmaya bağlı iken dış tüylü hücrelerin hasralanmasının nihai işitme kaybının derecesini ve iyileşme olup olmayacağını belirleyen faktör olduğu ileri sürülmüştür. Ototoksisitenin tamir mekanizmalaraına yeterli süre tanınırsa geri dönüşümlü olabileceği düşünülmektedir (70). Sisplatin kokleada başta superoksit anyonu olmak üzere birçok serbest oksijen radikali (SOR) oluşumuna neden olur. Serbest oksijen radikalleri koklear dokuda glutatyon ve antioksidan enzimlerin (superoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz) tüketilmesine neden olur.

Bunda etkili olan mekanizmalar:

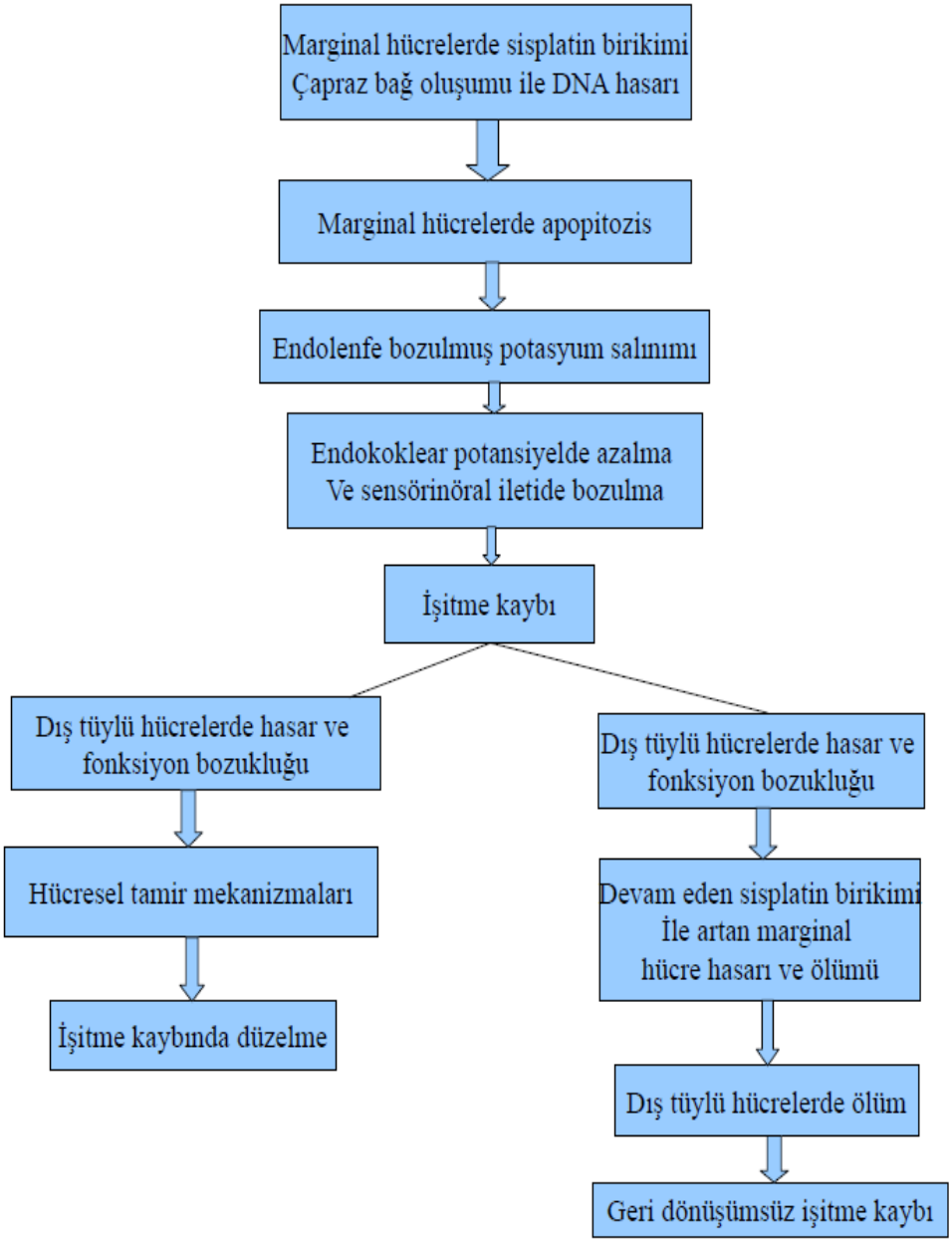
1) Sisplatinin enzimlerdeki sülfidril gruplarına direkt bağlanması,

2) Süperoksid dismutaz ve glutatyon peroksidaz için gerekli olan bakır ve selenyumun tüketilmesi,

3) Artan serbest oksijen radikali ve organik peroksitlerin artışıyla birlikte antioksidan enzimlerin inaktivasyonu,

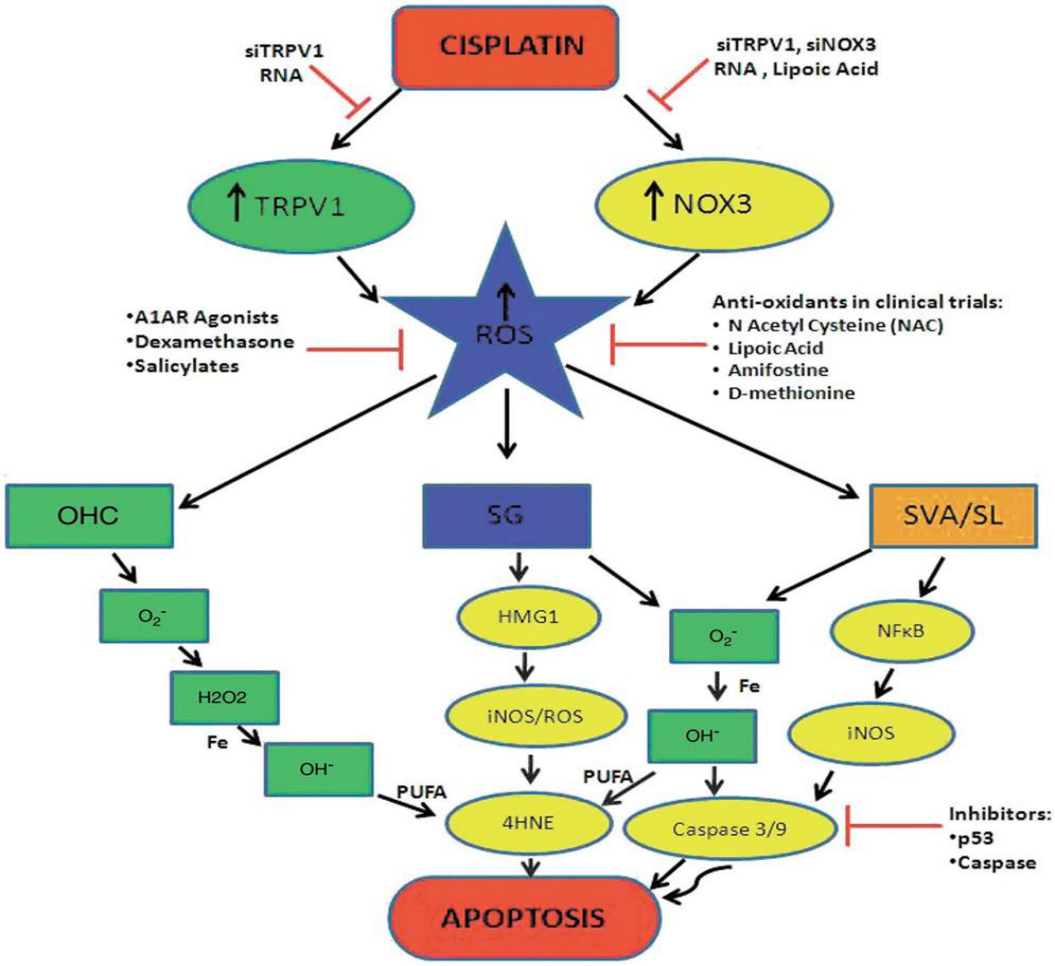
4) Glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz enzimleri için gerekli olan glutatyon ve kofaktör NADPH ın tüketilmesi olarak sayılabilir.

Bunun sonucunda gerçekleşen lipid peroksidasyonu ile malondialdehit, 4-hidroksinoneal ve peroksinitrit gibi toksik aldehidler oluşur. Bu kısır döngü içinde kohlea hücreleri içinde süperoksid, hidrojen peroksid başta olmak üzere serbest oksijen radikalleri ve bunu takiben de lipid peroksidasyon ürünleri giderek artar (83,84,85,86).



Şekil 2.9. Sisplatin ototoksisite mekanizması (70)

Süperoksid radikali nitrik oksit ile reaksiyona girer ve peroksinitrit oluşur. Peroksinitrit ise proteinleri inaktive eder ve serbest hidroksil radikalleri oluşturur. Serbest hidroksil radikalleri ortamdaki demir (Fe) ile birlikte hücre membranındaki çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) ile tepkimeye girerek yüksek toksisiteye sahip bir aldehid olan 4-HNE (4- hidroksinoneal) oluşmasına neden olur. 4-HNE artışı hücre içine kalsiyum akışına ve apopitoza neden olan olayların devamına neden olur. Hücre içine kalsiyum girişi arttığında hasarlanan mitokondrilerden sitokrom C sitozole sızar ve kaspaz-3 ve kaspaz-9' u aktive eder. CAD (Caspase activated deoxyribonuclease) aktivasyonu ile birlikte DNA' da kırılmalar meydana gelir (87) (Şekil 2.10). Serbest oksijen radikali oluşumuna neden olan enzimlerden biri olan NADPH oksidaz enziminin bir isoformu olan "NOX-3", sadece kohleada bulunan bir izoformdur. Mukherjea ve ark. tarafından sisplatinin bu enzimi aktive ettiği ve ve süperoksid üretiminde dramatik bir artışa neden olduğu gösterilmiştir (88). Sisplatinin dış tüy hücrelerine in vitro verilmesini ve farelere sistemik enjeksiyonunu takiben NOX-3 enziminin up-regüle olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (89). Yine Mukherja ve ark. tarafından "transient receptor potential vanilloid" (TRPV1) kanalının sisplatin tarafından aktivasyonu ile kalıcı bir kanal haline gelerek hücre içine kalsiyum akışını arttırdığı ve hücre ölümüne katkıda bulunduğu gösterilmiştir (90) (Şekil 2.10). Aynı çalışmada farelerde TRPV-1 gen süpresyonu yapıldığında, sisplatin aracılı serbest oksijen radikali üretiminin, NOX-3 ekspresyonunun ve hücre içi kalsiyum akışının azaldığı gösterilmiştir. Bu sayede dış tüylü hücrelerin sisplatin toksisitesinden korunması sağlanmıştır.



Şekil 2.10. Sisplatin kohlear ototoksisite mekanizmaları ve potansiyel inhibitorleri (90)

ROS: Reaktif oksijen radikali, **PUFA:** Çoklu doymamış yağ asidi, **TRPV1:** "Transient receptor potential vallinoid", **NOX-3:** NADPH oksidaz 3, **4-HNE**: 4-Hidroksinoneal, **NO:** Nitrik oksit, **iNOS:** İndüklenebilir nitrik oksit sentetaz, **H2O2:** Hidrojen peroksit, **OH-:** Hidroksil radikali, **NfκB:** Nükleer faktör kB, **SVA:** Stria vaskularis, **SL:** Spiral ligament, **OHC:** Dış tüylü hücreler, **SG:** Spiral gangliyon, **Fe:** Demir, **si:** Sentez inhibitörleri, **HMG1:** Human high mobility group 1 protein, **NAC:** N-asetil sistein, **A1AR:** A1 adenozin reseptör

2.4.6. Sisplatin Ototoksisitesinde Genetik Faktörler

Literatürde yer alan bazı çalışmalarda genler ve sisplatin toksisitesine hassasiyet arasında ilişki olduğu belirtilmektedir. Oldenburg ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, testis kanseri sebebiyle sisplatin kemoterapisi alan 173 hastada glutathione-S-transferaz kodlayan genlerin polimorfizimlerine bakılmış ve GSSTT1

Pozitif, GSTM1 pozitif ve 105val/105val-GSTP1 paterni taşıyanların diğerlerine oranla daha iyi işitmeleri olduğu gösterilmiştir (66,91). Osteosarkom için sisplatin verilen 91 hasta Coronia ve ark. tarafından incelenmiş ve ototoksisite görülen 32 hastada nükleotid eksizyon tamir geninde (XPC Lys939Gln) CC genotipi saptanmış ve ototoksisite buna bağlanmıştır (92). DNA tamir enzimlerini kodlayan genlerden ERCC1 ve ERCC2 ile ilgili yapılan çalışmalarda, ERCC1 de tanımlanan 2 sık görülen tek nükleotid polimorfizmlerinin toksisite riskini arttırdığı gösterilmiştir (93,94,95,96).

Megalin, böbrekte ve stria vaskülariste görülen düşük dansiteli bir lipoproteindir ve platin türevleri bunların bulunduğu dokularda birikir. Riedemann ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada belirli bir megalin genindeki polimorfizmin (rs2075252' nin A alleli) sisplatine bağlı işitme kaybına maruziyete neden olduğu ortaya konmuştur (96,97,98,99).

2.4.7. Ototoksik İlaçların Kulağa Etkilerinin Monitörize Edilmesi

İlk kez 1991 yılında monitörizasyonun gerekli olduğu yüksek risk grubundaki hastaları belirtmiştir;(100)

Ototoksisite için yüksek riskli hastalar

- Renal yetmezliği olanlar
- Yüksek pik ve pikler arası serum seviyesi bulunanlar
- Daha önceden SNİK olanlar
- Birden fazla ototoksik ilacı bir arada alanlar
- Daha önceden ototoksik ilaç kullanım öyküsü bulunanlar
- On dört günden daha uzun sürede tedavi görenler
- Koklear ve vestibüler semptomları ortaya çıkanlar
- Altmış beş yaşın üzerindeki olgular
- Aminoglikozid ve loop diüretiklerini birlikte kullananlar

2.5. Ototoksisitenin Değerlendirilmesi

2.5.1. Otoakustik emisyonlar (OAE)

1948 yılında Gold iç kulakta baziller membranın hareketlerinin otoakusik emisyonlara yol açtığı ve bunların dış kulak yolundan kayıt edilebileceğini öne

sürmüştür. Otuz yıl sonra David Kemp bu buluşu geliştirerek, kokleanın pasif bir transdüktör olmadığı, skala vestibüli, reissner membranı, baziller membran ve skala timpani sisteminin osilasyonunun sadece uyaran enerjisine bağlı olduğu yönündeki öne sürdüğü teori ile otoakustik emisyonları keşfetmiştir (15,101). OAE ölçümlerinde dış kulak yoluna bir prob yerleştirilir. Bu prob aracılığı ile iç kulağa spesifik bir uyaran gönderilir ve kokleanın bu ses karşı verdiği tepki özel olarak geliştirilmiş bir mikrofon tarafından kaydedilir. OAE ölçümleri sessiz bir ortamda yapılmalıdır ve dış kulak yoluna probun uygun bir şekilde yerleştirilmesi ölçümün en önemli kısmıdır. Otoakustik emisyonlar kokleadan büyük olasılıkla da dış tüylü hücrelerden kaynaklandığı düşünülen düşük düzeyde sinyallerdir. Bu sinyaller orta kulağa, orta kulaktaki kemikçiklere oradan da dış kulak yoluna doğru yayılır. Hassas bir mikrofon yardımıyla dış kulak yolundan ölçülebilir. OAE, 40-50 dB'den daha fazla işitme kaybı olan kulaklarda elde edilmemektedir. OAE ölçümü, hastanın aktif katılımını gerektirmeyen, ağrısız, invaziv olmayan ve objektif bir testtir.

OAE testinin avantajları;

1. İnvaziv olmayan, anestezi gerektirmeyen bir yöntemdir.
2. Hastanın genel durumundan bağımsız yapılabilir. Çocuk ve mental retarde hastalara rahatlıkla yapılabilir.
3. Objektif bir test olduğundan güvenirliliği yüksektir.
4. Test süresi kısa olduğundan tarama programlarında kullanılabilir.

2.5.1.1. Sınıflandırma

Otoakustik emisyonlar genel olarak iki'ye ayrılır (101,102)

1) Spontan otoakustik emisyonlar

2) Uyarılmış otoakustik emisyonla

- "Transient-Evoked Otoacoustic Emission" (TEOAE)
- "Distortion product otoacoustic emission" (DPOAE)

2.5.1.2. Spontan otoakustik emisyonlar (SOAE)

SOAE, akustik uyaran olmadan dış kulak yolunda ölçülen, normal popülasyonun yaklaşık %50'sinde görülen ve sürekli olan dar-band sinyallerdir. Otuz dB"i aşan sensörinöral işitme kayıplarında genelde alınmaz.

Yenidoğanlarda çoğunlukla 2500-5000 Hz arasında gözlemlenirken erişkinde 2000 Hertz (Hz) frekans bölgesinde ortaya çıkar. Spontan otoakustik emisyonların (SOAE) yaş ilerledikçe hem amplitüdü hem de görülme sıklığı düşer ve aynı zamanda ototoksik ilaçlardan ve gürültüden etkilenir. Ayrıca, spontan otoakustik emisyonların frekansları birçok faktörden etkilenebilir. Bu faktörler; vücut ısısı, hormonal değişiklikler, menstruasyon dönemi, beyin omurilik sıvısı (BOS) basıncı (yatar pozisyonda yüksek olan bos basıncı nedeni ile oturur pozisyona göre SOAE'lar daha yüksek frekansta saptanmıştır) olarak sayılabilir (16,48,100,101,102).

2.5.1.3. Uyarılmış Otoakustik Emisyonlar

Uyarılmış OAE'lar ise "Transient-evoked" OAE (TOAE) ve "Distortion product" OAE (DPOAE) olarak 2'ye ayrılırlar.

2.5.1.3.1. "Transient-evoked" Otoakustik Emisyon (TEOAE)

İç kulağa gönderilen "klik" veya "tone-burst" gibi kısa akustik uyaranlara karşı kohleanın oluşturduğu yanıttır. TEOAE ile işitme eşik frekanslarının tayini yapılamaz. Transient otoakustik emisyonlar 25-30 dB"i geçen işitme kayıplarında saptanamamakla birlikte normal işiten vakaların %98 inde vardır. Erişkin ve infantların TEOAE'ları farklılık gösterir. Amplitüd ve frekans dağılımları farklıdır. İnfant emisyonları erişkinlerden yaklaşık 10 dB daha şiddetlidir (30,103). 5000 Hz"de stimulusun yeterince güçlü olmamasına bağlı olarak çoğunlukla bu frekansta yanıt alınamaz (23). Bazen işitmesi normal olan kulaklarda dış kulak kanalı ve orta kulağın anatomik özellikleri, gürültü ve ekipman ile ilgili sorunlar nedeni ile TEOAE ların tespiti mümkün olmaz (24).

2.5.1.3.2. Distorsiyon Ürünleri Otoakustik Emisyon (DPOAE)

DPOAE' ların klinikte iki şekilde ölçüm yöntemi vardır:

a. Farklı f1 ve f2 frekanslarında ses seviyeleri sabit iken uyaranların verilmesi ve bu frekansların 2f1-f2 formülüne göre ortalamalarının farlı frekanslarda lokalizasyonları ile 0.5-8 kHz gibi geniş aralıkta tipik DPOAE ları elde edilmektedir.

b. Yöntemde ise stimulus şiddeti frekans sabit tutularak arttırılır (30,100,102).

DPOAE'lar işitme eşiğinin 15dB HL'den daha düşük olduğu durumlarda daima ölçülebilirken işitme eşiğinin 50dB HL'in üzerinde olduğu durumlarda kaydedilemez. Nedeni henüz saptanamamakla birlikte sağlıklı erişkinlerde yapılan DPOAE taramalarında 1500 ve 5500 Hz de amplitüd piklerinin tespit edildiği fakat 2000-4000 Hz de ampltüdlerin daha düşük gözlendiği belirlenmiştir (104,105). Klinik olarak en çok TEOAE ve DPOAE lar kullanılmaktadır.

Kullanım alanları arasında;

1-Tanı amaçlı kullanım: Ototoksisite, gürültüye bağlı işitme kaybı, presbiakuzi, konjenital-ailesel işitme kayıpları, meniere hastalığı, ani işitme kayıpları, akustik nörinom tanılarında,

2-Tarama amaçlı kullanım: Yenidoğan işitme taraması, oyun çocuğu işitme taraması, mesleki işitme kaybı riski olanlarda taraması için,

3-Monitörizasyon amaçlı kullanım: Ototoksik ilaç kullanımı, gürültüye bağlı işitme kaybı, progresif işitme kayıpları, intraoperatif monitörizasyon (akustik nörinom) için kullanılır.

2.5.2. Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyel (Brain-stem auditory Evoked Response - BAER)

İşitsel uyarılmış potansiyeller işitsel sistemi iyi bir biçimde değerlendiren elektrofizyolojik testlerdir. Bu testler 8. kraniyal sinirden kortekse kadar işitsel uyarana yanıtta nöral aktiviteyi temsil eden birleşmiş elektriksel aktivitelerdir.

Elektriksel aktiviteden kasıt, kendisine ulasan eksitatör ya da inhibitör etkilerle dinlenim durumundan uzaklaşan hücrelerde (nöronlarda) oluşan transmembran iyon akımlarının ekstrasellüler bölgede yarattığı voltaj değişikliğidir. Ekstrasellüler bölgedeki voltaj değişikliğinin sebebi, sinir lifleri üzerinde hızla ilerleyen aksiyon potansiyelleri ya da nöron gövdeleri veya dendritlerde oluşan yavaş postsinaptik potansiyeller olabilir. Beynin bir noktasında oluşan potansiyel değişikliği, hacim iletimi (*volume conduction*) ile saçlı deri yüzeyine iletilir. Saçlı deri üzerine yerleştirilen elektrotlar üzerinden ölçülen bu potansiyellere uzak-alan

potansiyelleri (*far-field potentials*) adı verilir (106,107). İlk kez 1875 yılında hayvan deneyi ile beyinde elektriksel olayların varlığı ortaya konulmuştur. 1929 yılında insan beyninde elektriksel beyin aktivitesi (EEG) kaydedilmiştir. BAER ise ilk kez Jewett ve Williston tarafından 1971 yılında tanımlanmıştır (106,108).

İşitsel uyarılmış potansiyeller, dalgaların ortaya çıkış zamanlarına (latanslarına) göre; erken, orta ve geç yanıtlar şeklinde sınıflandırılır. Erken latans yanıtları uyarımdan sonraki ilk 10ms'de, orta latans yanıtları (MLR) 10-80ms arasında, geç latans yanıtları (LLR) ise 80−600 ms arasında ortaya çıkar. Erken, orta ve geç latans yanıtları sırasıyla iç kulak-beyinsapı, talamus-korteks ve kortekste bulunan üretici merkezlerde oluşan potansiyellerle uyumludur. MLR ve LLR, mezensefalon ve yukarısındaki işitsel aktiviteleri gösterir (108). Bu yanıtlar BAER ölçüm tekniğinde Jewett'in tanımladığı bir dizi dalga oluşumuyla temsil edilir.

BAER, uyaranın verilmesinden yaklaşık 10 msn sonra oluşan pozitiften negatife doğru giden yedi seri dalgayı içermektedir. I den V'e kadar olan dalgalar hemen hemen herkeste saptanmasına karşın IV ve VII. dalgalar sadece %43-84 oranında saptanır. IV ve V. dalgalar BAER in en belirgin komponentleridir. Bu yedi dalganın içinde, I., III. ve V. dalgalar klinik olarak çalısmaya imkan verecek büyüklüktedir. Klinikte 5 dalga değerledirilmektedir (106,107,108,109,110) (Şekil 2.11).

Bu dalgaların köken aldıkları lokalizasyonlar;

I. Dalga (1.5 -1.9 msn): Sekizinci sinirin distali

II. Dalga (2.6 -2.9 msn): Sekizinci sinirin proksimali

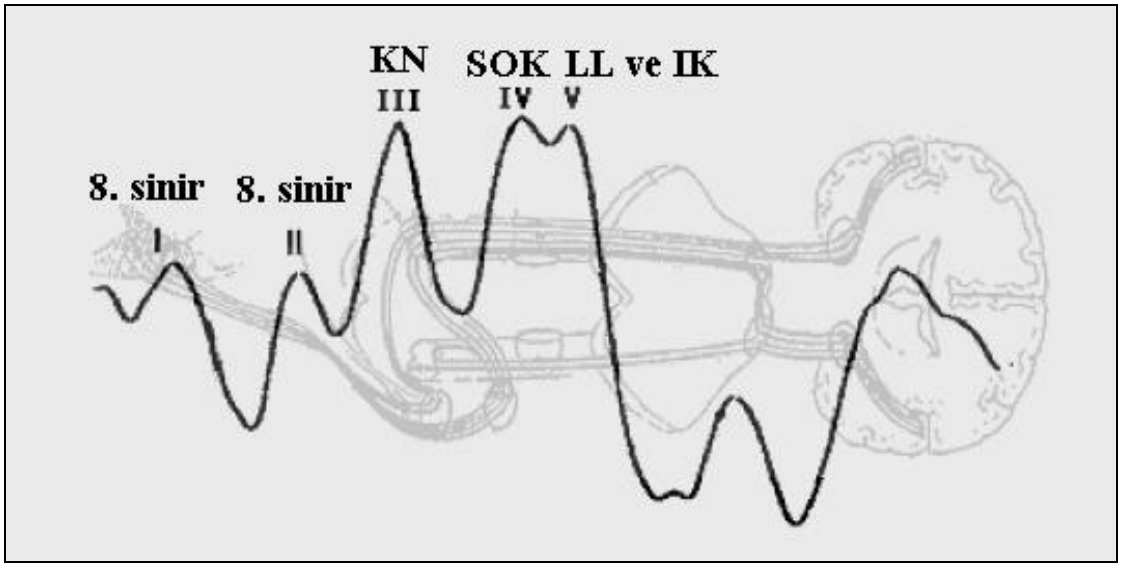
III. Dalga (3.5 -3.9 msn): Koklear nukleus

IV. Dalga (4.3 -5.1 msn): Süperio oliver kompleks

V. Dalga (5.0- 5.9 msn)**:** Lateral lemnisküs

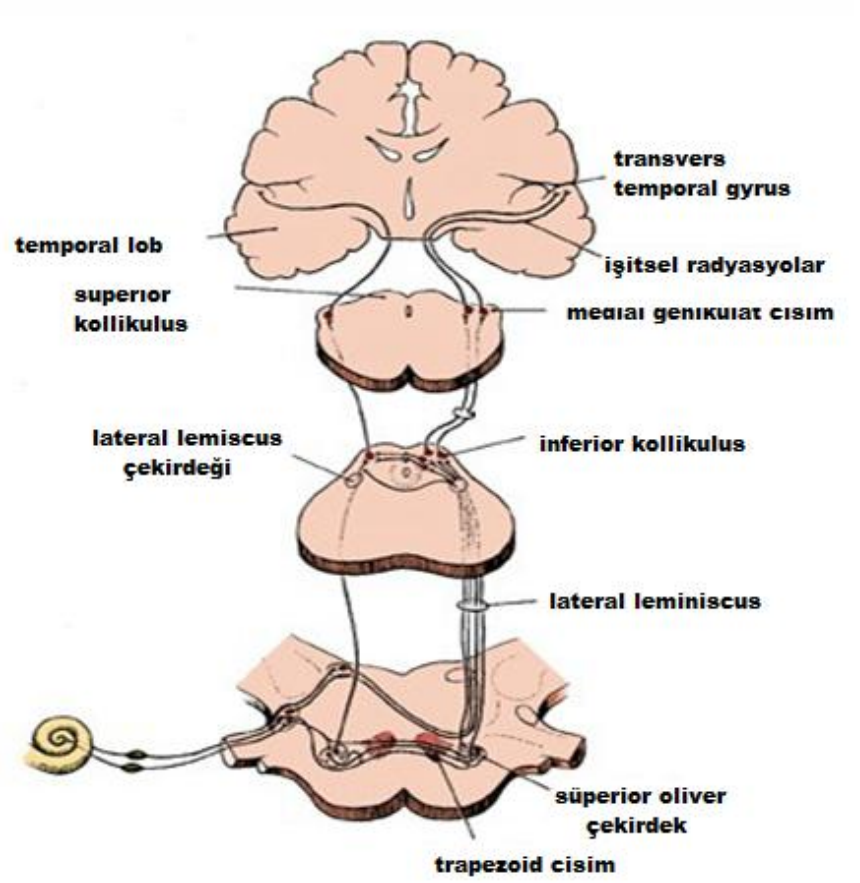
VI. Dalga: İnferiyor kolikülus

VII. Dalga: İnferiyor kolikülus-medyal genikülat cisim (106,109).



Şekil 2.11. Sekizinci sinir BAER dalga lokalizasyonları

(**KN:** koklear nukleus, **SOK:** süperior oliver kompleks, **LL:** lateral leminisküs, **IK:** inferior kollikülus) (106)



Şekil 2.12. BAER' de değerlendirilen işitsel merkezler ve yollar (36)

Kullanılan işitsel uyarana göre iki farklı BAER yöntemi vardır: Klik BAER ve tone-burst BAER.

2.5.2.1. Klik BAER

En sık kullanılan uyarandır. Kare yada dikdörtgen şeklinde 0.1sn süreli uyarandır. En çok kullanılan klik, alternan kliktir. Klik uyaranın geniş bir frekans bandı vardır ve kokleanın bütün frekans alanlarını aynı anda uyarır. İç kulağa ulaşan klik uyaranın kokleayı tabandan tepeye kadar tüm baziler membran boyunca uyarmasıyla işitsel yollardaki tüm nöronlar senkronize bir şekilde uyarılmış olur. Klik uyaranın dezavantajı, frekansa özgü bilgi verememesidir. Klik uyaranla elde edilen işitsel beyin sapı cevapları, 1000-4000 Hz frekans aralığındaki işitme hakkında bilgi vermektedir. Bu nedenle özellikle kokleanın 2000-4000Hz bölgesindeki nöral yanıtları yansıtan klik-ABR alçak frekans bölgelerinin yanıtlarına ilişkin bilgi vermemektedir (111).

2.5.2.2. Tone-burst BAER

Frekansa özgü yanıt elde etmek, kokleada sadece istenen frekans bölgesinin uyarılmasıyla mümkündür. Tone-burst BAER'de frekansa özgü kayıt yapabilmek için geliştirilmiş kısa süreli tonal uyarandır.

ABR yorumlanmasında dalga latansları, interpeak latans değerleri (I-III, III-V, I-V interpeak latanslar), dalga amplitüdleri, V/I dalga amplitüd oranı, kulaklar arasında latans farkı, kulaklar arası şiddet farkı, latans şiddet eğrisi ve dalga morfolojisi büyük önem taşır (111).

Koklear patolojilerde görülen BAER bulguları şu şekildedir:

- Yüksek frekanslarda işitme kaybı varsa BAER eşik değerinde uzama,
- Özellikle yüksek frekans işitme kayıplarında normalden daha uzun I.dalga ve bu sebeple I-V interpeak latans değerinde kısalma,
- Alçak frekansları tutan koklear işitme kayıplarında normal ABR sonuçları,
- 1-8 KHz arasında ileri derece işitme kaybı mevcutsa elde edilemeyen ABR dalgası,
- Orta derecede işitme kaybı mevcutsa, V.dalga latans değerinde uzama.

BAER ile yenidoğan dahil herkeste ölçüm yapılabilmektedir. BAER ölçümü anestezi, sedasyon gibi hastaya ait özelliklerden etkilenmez. Koopere olmayan hastalarda uygulanabilir. Hasta bilinçsiz durumdayken ya da genel anestezi altındayken bile ölçüm yapma olanağı vardır. BAER işitme kaybından etkilenir ve farklı anormallikler BAER ölçümünü farklı şekillerde etkilediğinden ayırıcı tanıda kullanma imkanı doğmaktadır. BAER sonuçları maturasyon, cinsiyet ve yaş faktörlerinden etkilenmektedir. Bu nedenle elde edilen veriler yorumlanırken bu özellikler dikkate alınmalıdır.

2.5.2.3. BAER (Brain-stem auditory evoked response) Endikasyonları

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

2) Organik patolojilerin tespitinde (110)

A) Akustik nörinoma da

B) Beyin sapı patolojilerinde

C) Multipl sklerozda spesifik bulgular verir

3) Bas yaralanmaları, koma ve beyin ölümünün değerlendirilmesinde,

4) İşitme cihazı uygulamalarının değerlendirilmesinde.

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

5) Cerrahi monitorizasyonda: İşitme risk altında ise intraoperatif sinir takibinde BAER uygulanır (112,113).

Bunların yanı sıra OAE ile normal koklear fonksiyonun gösterildiği vakalarda anormal BAER elde edilmesi ya da elde edilememesi de işitsel nöropati tanımı ve ayırt edilmesi açısından büyük önem taşımaktadır (113,114). BAER, sisplatin ototoksisitesini saptamada özellikle pediatrik populasyonda kullanılabilecek objektif ve yararlı bir testtir (70).

Sisplatin ototoksisitesinde kokleadaki dış tüylü hücreler hastalandığından, koklear hasarlanmada beklediğimiz BAER bulgusu I. ve V. dalga latansında uzama veya daha da ağır hasarlanmada I. dalga latansının yokluğudur. Barr-hamilton ve arkadasları standart dozda (100mg/m^2) sisplatin alan hastaların %25'inde, hasarın retrokoklear bileşenin bir belirtisi olan artmış stimulus hızı ile beraber V dalgası latansın da anlamlı bir yükselme göstermişlerdir (115).

Külekçi ve ark. tarafından normal işiten kişilerde işitsel beyin sapı davranımı bulgularının standardizasyonu amacıyla yapılan çalışmada, Türk olgularda yaş gruplarına göre BAER dalga latansları ortalama değerleri ve standart sapmaları belirlenmiştir (116).

2.5.3. Odiyometri

Odyolojide kullanılan test araçlarının büyük bir kısmına odyometre, inceleme işlemine ise odyometri adı verilir. İşitmeyi değerlendirmek için özel olarak üretilmiş,

güvenilir, stabil saf ses veya ihtiyaca göre kompleks ses üretebilen cihazlara odyometre adı verilir (114).

İşitme testlerinin amacı, önce işitme kaybının derecesini saptamak, sonra kaybın iletim veya sensorinöral tiplemesini yapmaktır. Odyometre belirli temel komponentler içermektedir. Bu komponentler ses üreten bir kaynak, uyaranın enerjisini yükselten "amplifyer", enerjinin artmasına ya da azalmasına izin veren potansiyometre ya da volüm kontrol, hoparlör ya da kulaklıklarda bulunan "speaker" ünitesidir (114).

Stabilitenin sağlanması için uluslararası standartlara uygunluk gerekmektedir. Kalibrasyonlar, 1964 yılında "İnternational Standarts Organization" ve 1969 yılında da "American National Standarts İnstitute" tarafından olusturulan 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. 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 Hz) tamamını değil ancak konuşmanın anlaşılması için önemli olan frekansları (250-8000 Hz) kapsar.

Sensörinöral kayıpta hava kemik esikleri birbirine eşit veya ±10 dB yakınlığındadır. İletim tipi işitme kaybında kemik yolu normal hava yolu esiği ile en az 10 dB fark vardır.

Odyometrik muayene yöntemleri aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir (113):

1) Saf ses odyometri
2) Konuşma odyometrisi
3) Maskeleme
4) Serbest alan testi
5) Timpanogram
6) Akustik refleks
7) Otoakustik emisyonlar
8) Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyel (BAER)
9) Diagnostik değerlendirmeler için davranışsal testler

Çalışmamızda odyolojik muayene yöntemlerinden saf ses odyogramı, konuşmayı ayırt etme SD'si, otoakustik emisyon ve beyin sapı işitsel yanıtı yöntemleri kullanıldığından sadece bu yöntemlerden ayrıntılı söz edilecektir.

Sesin ölçülmesinde kullanılan parametrelerden frekans Herz (Hz) olarak, şiddet ise, desibel (dB) olarak ifade edilir. İnsan kulağı 20-20000 Hz arasındaki frekans aralığına karşı hassastır. Bununla beraber konuşma için kritik frekanslar 125 Hz ve 8000 Hz dir. Odyometrelerin çoğu 125-8000 Hz arasında sinyal üretirler. Genellikle 125 Hz, 250 Hz, 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 4000 Hz ve 8000 Hz'de sinyal üretirler. Bazıları 1500 Hz, 3000 Hz, 6000 Hz ve 10000 Hz gibi ara frekansları da içerirken, bir kısmı ise 125 ya da 250 Hz içermemektedir (113).

2.5.3.1. Saf Ses Odyometrisi

Saf ton sesler verilerek işitme eşiğini saptamaya yarayan subjektif bir yöntemdir. Hava iletim testi ve kemik iletim testi olmak üzere 2 testten oluşur. Herz birimine göre frekansı yatay eksende, işitme eşiği veya şiddeti ise dB birimine göre dikey eksende gösterilir (Şekil 2.13).

Odyogramda kullanılan semboller şunlardır:

a) Sağ kulak hava yolu eşiği kırmızı renki (O-O-O) işareti ile,

b) Sol kulak hava yolu eşiği mavi renki (X-X-X) işareti ile,

c) Sağ kulak kemik yolu eşiği kırmızı renki (I) işareti ile,

d) Sol kulak hava yolu eşiği mavi renki (I) işareti ile gösterilir.

Bazı kliniklerde sağ kemik yolu (<), sol kemik yolu (>) işareti ile maskeleme kullanılmış ise (I - I) işaretleri ile gösterilir (113,114).

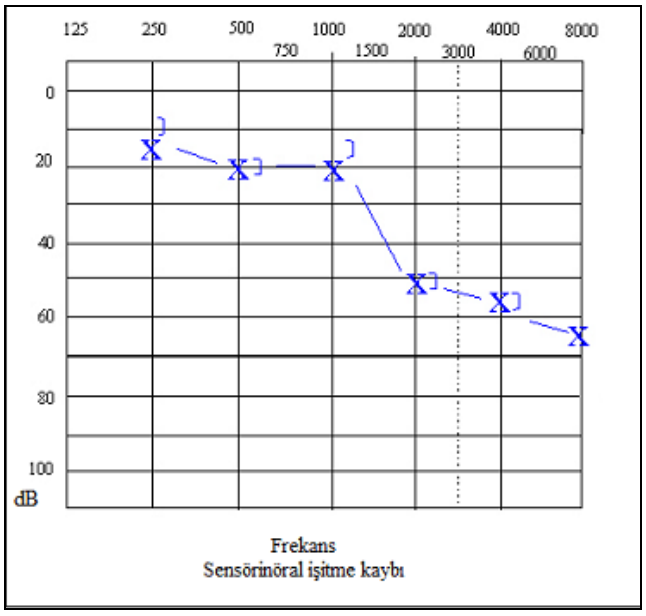
Saf ses odyometride eşik saptanması için hava yolu 125-8000 Hz ve kemik yolu 250-1000 Hz'lik frekans alanlarında sinyaller verilerek test yapılır. Saf ses eşik değerini elde etmek için asendan yöntem ortaya atılmıştır. Bu işlem Amerikan Oftalmoloji ve Otolarengoloji Akademisi, İşitmeyi Koruma Komitesi tarafından benimsenmiştir (114). Asendan yöntemde eşik değerinin altından başlayarak şiddeti yükseltilen stimuluslarla ilk yanıtın alındığı düzey saptanır. Stimuluslar her zaman

duyulamayan düzeyin altından verilmeye başlanır ve ilk algıladığı düzeye kadar çıkılır.

İşitme eşiği değerlendirilirken;
0-20 dB: Normal işitme
21-40 dB: Hafif işitme kaybı
41-60 dB: Orta derecede işitme kaybı
61-80 dB: Belirgin işitme kaybı
81-100 dB: İleri derecede işitme kaybı
101 dB ve üzeri: Total işitme kaybı olarak sınıflandırılır.

Kemik yolu işitme eşikleri normal olmayan, hava yolu işitme eşikleri ile aynı seviyede ise mevcut işitme kaybı *sensörinöral işitme kaybı'*dır (Şekil 2.13). Burada problem iç kulak ve/veya işitme siniri ile ilişkilidir. Hem hava yolu işitme eşikleri hem de kemik yolu işitme eşikleri normal değerin altında ise ve hava-kemik aralığı mevcut ise söz konusu işitme kaybı *mikst tip işitme kaybı*'dır (113,114).

Odyometrik olarak işitme eşiklerinde düşme (azalma) saptandığında çoğu zaman kalıcı hasar meydana gelmiştir ve ilacın bu anda kesilmesi durumunda bile işitmedeki bozulmanın bir süre daha devam etme olasılığı vardır. Saptanması ilacın ototoksik etkisinin başladığı şeklinde yorumlanabilir. 8000-16000 Hz lik frekans aralıklarında 15 dB'lik ya da daha fazla eşik yükselmesinin ototoksik ilacın zararlı etkisinin başladığı söylenebilir (Şekil 2.13).



Şekil 2.13. Odiyometride yüksek frekaslarda (1000 Hz'den sonraki azalma, 15 dB den sonra yükselme) sensörinöral işitme kaybının şekilsel gösterilişi

2.5.3.2. Konuşmayı Ayırt Etme (Speech Dicrimination-SD)

Kişide işitme kaybının olması, işitme ile ilgili sorunun yanı sıra konuşmayı anlamada da sorun yaratabilmektedir. Konuşmayı ayırt etme testinin gerçek anlamı, konuşmayı anlamadır. Her zaman için yeterli ses şiddetinin olduğu konuşma uyaranına karşı, hastanın optimal yanıtının ölçümüdür. Özünde, bireyin işitme yeteneğinin berraklığını ölçmektedir. SD, basit bir soruya yanıt olarak tasarlanmıştır. Eğer konuşma kişinin işitmesi için yeterli şiddette ise, "ne kadarını anlayacaktır" sorusuna yanıt aranır. Zayıf konuşmayı ayırt etmede kişi sesleri yeterli şiddette duyar, ancak anlamlandırmayı yapamaz. Bu beyinle ilgili bir sorun değildir, kulak ve kulakla birleşen işitsel yolun uyumsuzluğunun bir fonksiyonudur.

Konuşmayı ayırt etme skorunun saptanmasındaki genel uygulama şudur: SRT ya da saf ses ortalamasının 40 dB üzerindeki şiddette hastanın en rahat dinlediği ses seviyesindeki kelimeler hastaya söylenir. Hastanın doğru anlayıp tekrar ettiği her kelime puan alır ve testin sonunda bu kelimelerin yüzdesi bulunur. 100 üzerinden yapılandeğerlendirmede %88 ve üzeri normal diskriminasyon olarak kabul edilir (25).

2.6. Ototoksisitede Evreleme

İşitmenin değerlendirilmesi için birçok evreleme sistemi geliştirilmiştir. Bu sistemler, Brock evrelemesi, ASHA **(**American Speech-Language-Hearing Association), CTCAE evrelemesi (Common Terminology Criteria for Adverse Events), Chang ve ark. Tarafından CHANG evrelemesi ototoksisite değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (115,116,117,118,119,120,121).

Brock ve ark. tarafından 1991 yılında yapılan açlışmada sisplatine bağlı gelişen sensörinöral işitme kaybı 5 evreye ayrılmıştır. Günümüzde en yaygın olarak kullanılan evreleme sistemi Brock evrelemesidir (115,116) (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Brock evrelemesi

Grade 0	Bütün frekanslarda <40 dB den işitme kaybı
Grade 1	8000 Hz de >40 dB
Grade 2	4000 Hz de >40 dB
Grade 3	2000 Hz de >40 dB
Grade 4	1000 Hz de >40 dB

ASHA sınıflamasının amacı sağaltım sürecinde gelişebilecek ototoksisiteyi olabildiğince erken saptamak ve önleyebilmektir (121) (Tablo 2.3)

Tablo 2.3. ASHA evrelemesi (American Speech-Language-Hearing Association)

Evre A	>20 dB den en azından bir frekansda
Evre B	>10 dB birbirini takip eden iki frekansda
Evre C	Birbirini takip eden 3 frekansda daha önceki var olan cevabın yokluğu

Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) tarafından 2009 yılında yayınlanan ve 2010 yılında revize edilen "Common Terminology Criteria for Adverse Events – CTCAE Version4.03" e göre ise ototoksisite evrelendirmesi gösterilmiştir (Tablo2.4) (122,123). Knight ve ark. tarafından yapılan çalışmada CTCAE evreleme sistemi kullanımının çocuklarda işitme kaybına klinik olarak yeterli önem verilmediği belirtilmiştir (123).

Tablo 2.4. CTCAE evrelemesi (Common Terminology Criteria for Adverse Events)

Kriter	CTCAE Evresi
En az bir kulakta 8000 Hz'de işitme eşiğinde >20=dB artış	**1**
En az bir kulakta 4000 Hz'de işitme eşiğinde >20=dB artış	**2**
Tedavi gerektirecek düzeyde işitme kaybı varlığı; en az bir kulakta 4000 Hz'de işitme eşiğinde >20=dB artış	**3**
Koklear implant için endikasyon varlığı	**4**

Chang ve ark. tarafından son olarak geliştirilen evreleme sistemi aşağıdaki tabloda görülmektedir (Tablo 2.5) (118,119).

Tablo 2.5. Chang evrelemesi

Sensörinöral işitme eşiği (dB)	Chang evresi
1000,2000,4000 Hz de<20 dB	**0**
6000-12000 Hz arası >=40dB	**1a**
4000 Hz de>20 dB,<40dB	**1b**
4000 Hz ve üzerinde >=40 dB	**2a**
4000 Hz altında >20 dB,<40 dB	**2b**
2000 veya 3000 Hz ve üzerinde >=40 dB	**3**
1000 Hz ve üzerinde >=40 dB	**4**

Chang ve ark. bu evreleme sistemi ile yaptığı çalışmada, bu evrelemenin platin bileşiklerine bağlı ototoksisitenin izlediği kliniğe uyum gösterdiğini (önce yüksek frekanslarda, artan hasar ile birlikte düşük frekanslarda işitme kaybı) ve Evre 1 ve 2," a" ve "b" olarak 2 alt kategoriye bölünmüş olduğundan, Brock ve CTCAE evreleme sistemlerine göre daha hassas olduğunu belirtmektedirler (118,119). Ergenlerde ve genç erişkinlerde 4000 Hz ve altındaki frkanslarda işitme kaybı olmadan (Chang Evre 2b) konuşma algılaması belirgin olarak etkilenmezken, çocuklarda Chang Evre 2a işitme kayıplarında bile konuşma algılaması ciddi olarak

etklenmektedir. Bu nedenle bu çalışma sonucunda Evre 2a ve üzerinde işitme kaybı saptanan tüm hastalara yardımcı işitme cihazı önerilmiştir (118,119,124).

Lewis ve ark. tarafından osteosarkom tanısı almış ve sisplatin kemoterapisi görmüş 36 hasta ile yapılan çalışmada "fonksiyonel işitme kaybı skalası kullanılmıştır (Tablo 2.6) (124).

Tablo 2.6. Fonksiyonel işitme kaybı skalası

Fonksiyonel evre	Kriter	Fonksiyonel kayıp
0	5000-8000 Hz de <20 dB işitme kaybı	Fonksiyonel işitme kaybı yok
1	4000 Hz üzerinde >=20 dB işitme kaybı	Müziksel algılamada zorluk yaratabilecek işitme kaybı
2	4000 Hz üzerinde >=20 dB işitme kaybı	Eğitimde zorluk çıkaracak düzeyde işitme kaybı
3	2000 Hz üzerinde >=20 dB işitme kaybı	Yardımcı cihaz kullanılması gerektiren işitme kaybı

2.7. Ototoksisitenin Önlenmesinde Deneysel Çalışmalar

Ototoksisiteye karşı koruyucu potansiyeli olduğu düşünülen bazı ajanlarla yapılan çalışmalar mevcuttur. Sisplatinin otoksisite mekanizmasındaki temel olay reaktif oksijen radikallerine bağlı hasarlanma ve hücre ölümü olduğundan potansiyel koruyucu ilaçların antioksidan özellikte olmaları gerektiği akla gelmiştir. Bu nedenle, sisplatine bağlı ototoksisite gelişimde esas neden olan endojen antioksidanların yetersiz kalışının, sisplatin uygulamasından hemen önce egzojen antioksidan verilmesiyle engellenebileceği hipotezi öne atılmıştır. Çalışmaların çoğunlukla antioksidan özellikte olan N-asetil sistein, sodyum tiosulfat, amifostine, lipoik asit üzerinde yoğunlaştığı görülmektedir. Yapılan klinik çalışmalar ise daha çok alfa-lipoik asit, N-asetil sistein (NAC), ringer laktat (RL), aspirin, sodyum tiyosülfat (STS) ve D-metiyonin üzerindedir (46,99,125).

Ekborn ve ark. tarafından sisplatin öncesinde amifostin infüzyonu verilen metastatik malign melanomlu hastalar üzerinde yapılan çalışmada, amifostinin

otoprotektif etkisi gösterilememiştir (126). Fakat son olarak 2008 yılında Fouladi ve ark. tarafından yapılan çalışmada medülloblastomlu hastaların bir grubuna sisplatinden ve kranial ışınlamadan hemen önce bolus 600 mg/m^2 amifostin uygulanmış ve amifostin uygulanan hastalarda işitme kaybının anlamlı derecede az olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda amifostin uygulaması ile sisplatin etkinliğinde azalma olmadığı da gösterilmiştir (127). Doolitle ve ark. tarafından yapılan çalışmada, yüksek doz karboplatin alan, kan beyin bariyeri bozulmuş erişkin hastalarda *Sodyum tiyosülfat (STS)* kullanımının ototoksisiteyi azalttığı gösterilmiştir (128). Wang ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise Gine domuzlarına intrakohlear STS verilmesi sonrasında dış tüylü hücre ölümünde azalma olduğu gösterilmiştir (85). Choe ve ark. tarafından Gine domuzları üzerinde yapılan çalışmada ise sisplatin ile birlikte transtimpanik NAC ve RL uygulamasını takiben DPOAE sonuçlarının normal saptandığı gösterilmiştir (45). Hayvan modellerinde kaspaz-3, kaspaz-9 inhibitörlerinin, A1 adenozin reseptör agonistlerinin, nörotropin-3'ün, "Brain-derived nerve growth factor" (BDNF)'ün, intratimpanik deksametazon uygulamasının ve flunarizinin çeşitli mekanizmalarla sisplatin ototoksisitesini azalttığı gösterilmiştir (100).

Kanser hastalarında bu sağaltım seçeneklerinin kullanımı, sisplatinin antitümör etkinliğini azaltabileceklerinden hala tartışmalıdır (100).

İdeal bir otoprotektif ajan;

1) Toksik olmamalı,
2) İç kulakta yüksek konsantrasyona ulaşmalı,
3) Sisplatinin antitümör etkinliğini etkilememelidir.

Günümüzde etkinliği kanıtlanmış ve kanser hastalarında kullanımının güvenli olduğu kanıtlanan bir otoprotektif ajan henüz mevcut değildir (100,128,129). Böyle bir ototprotektif ajanın bulunması ile sisplatinin önemli doz kısıtlayıcı yan etkilerinden biri azaltılmış, sağaltım etkinliği ve hastaların yaşam kalitesi arttırılmış olacaktır. Bu konuda daha çok çalışma yapılması gerekliliği tartışılmazdır.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışma Haziran 2011 tarihinden itibaren Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk sağlığı ve hastalıkları Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'na başvuran ve tedavi protokolleri içerisinde karboplatin ve sisplatin kullanılması planlanan 0-18 yaş arası hastalarda yapılmış prospektif bir çalışmadır. Sisplatin ve karboplatin klinikte santral sinir sistemi tümörleri, medülloblastom, nöroblastom, nazofarinks karsinomu, germ hücreli tümörler, osteosarkom, ewing sarkoma, karaciğer tümörü ve retinoblastom tanısı almış olan hastalara uygulanan kemoterapi protokollerinde yer almaktadır. Hastaların doğum tarihi, cinsiyet, tanı, tümör yerleşimi, tanı yaşı, toplam sağaltım süresi, kür başına aldığı sisplatin ve karboplatin dozu, kümülatif sisplatin ve karboplatin dozu kaydedilmiştir. Ayrıca, başka bir ototoksisite yaratabilecek ilaç kullanım öyküsü, böbrek yetmezliği olup olmadığı, kranial radyoterapi alıp almadığı, aldıysa dozu sorgulandı. Sağaltım öncesinde ve sağaltım sonrasında işitme testleri uygulanarak, yukarıda özetlenen tedavi yöntemlerinin hastaların işitme fonksiyonu üzerine etkileri olup olmadığı araştırıldı. Hastalara tedavi öncesi ve sonrasında işitsel değerlendirme için Pediatrik Genetik Bölümünde otoakustik emüsyon (OAE) ve odiyometri, Pediatrik Nöroloji Bölümünde Beyin Sapı İşitsel Potansiyeli (ABR) yapıldı. Her hasta için ayrı bir gün ve saat belirlenerek hastaların beklememeleri için gerekli özen gösterildi. Olgulara ayrıntılı olarak çalışmanın amacı ve sorumlulukları, sorumlu araştırıcı tarafından anlatıldı ve gönüllü olurları alındı. Olur formu alınan hastaların öncelikle Pediatri hekimi tarafından otoskop ile kulak muayeneleri yapıldı. Yapılan muayenede buşon, enfeksiyon gibi işitme testinin sonucunu etkileyecek bir patoloji saptanması durumunda hastalara gereken sağaltım önerilerek tekrar değerlendirilmek üzere başka bir tarihte çağrıldı. Hastalara işitme testleri öncesinde işitme ile ilgili herhangi bir yakınmaları olup olmadığı soruldu.

Hastalara uygulanan tedavi protokollerine göre hastaların aldığı, sisplatin ve karboplatin dozlarına, bakıldığında (Tablo 3.1);

Santral sinir sistemi tümörü tanılı olgulardan 2 medulloblastom hastasının 1'i yüksek riskli grup olduğundan 1500mg/m^2 karboplatin ve 100mg/m^2 sisplatin tedavisi verilmiştir, diğer medullablastom tanılı hastaya 2240mg/m^2 karboplatin tedavisi verilmiştir. (Medulloblastom tanılı hastaların protokolünde 4 hafta arayla 18 aya kadar alması planlanan karboplatin 560mg/m^2 'dir (130).

Nöroblastom tanılı <2 yaş 2 hastanın sağaltımı TPOG -2009 protokolüne uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Her iki hastaya da A7 blok kemoterapisi protokolünde yer alan karboplatin 6mg/kg/doz/gün 3 gün 1 saatlik infüzyon şeklinde toplam 5 kür kemoterapi uygulanmıştır (131).

Osteosarkom tanılı 8 hastanın sağaltımında POG-8651 protokolü kullanılmıştır. Bu protokolde sisplatin 60mg/m^2/doz cerrahi öncesi ve sonrası toplam 6 kez 4 saatlik infüzyon olacak şekilde verilmektedir. 1 hastaya 6 kür 60mg/m^2/doz, 1 hastaya 5 kür 90mg/m^2/doz, 1 hastaya 5 kür 60mg/m^2/doz, 2 hastaya 4 kür 60mg/m^2/doz, 2 hastaya 2 kür 60mg/m2/doz, 1 hastaya 1 kür 60mg/m2/doz sisplatin tedavisi verildi. Üç hastanın tedavisi ICE protokolü ile devam edilmiştir. Bu hastalardan biri toplamda 120mg/m^2 sisplatin - 3360mg/m^2 karboplatin, biri 100 mg/m^2 sisplatin -1000 mg/m^2 karboplatin, diğeri 360mg/m^2 sisplatin - 3360 mg/m^2 karboplatin almışlardır. Osteosarkom tanılı hastaların aldığı POG-8651 protokolünde (sisplatin, doksorobusin) sisplatin 60 mg/m^2 6 siklüs 4 saatlik infüzyon şeklinde verilmektedir. Ayrıca refrakter hastalığı olan hastalara ICE protokolü uygulanmıştır (375-560mg/m^2 karboplatin, ifosfamid 1,8 mg/m^2/gün 3 gün, etoposid 100 mg/m^2 1 gün) (132,133).

Germ hücreli tm tanısı alan 2 hastanın sağaltımında BEP protokolü kullanılmış olup bu protokolde sisplatin 100 mg/m^2/doz (5 güne bölünmüş şekilde, 20mg/m^2/gün), 30-60 dakikalık infüzyon şeklinde toplam 4 kür verilmektedir. Bu hastaların aldığı kümülatif sisplatin dozu 400mg/m^2, yolk Sac tümör tanılı hastanın tedavisinde ise 3 kür kümülatif 300mg/m^2 sisplatin ve tedavisine karboplatin eklenmiş olup total 1800mg/m2 karboplatin almıştır (134).

Nazofarenks Ca tanısı almış 1 hasta evre III-IV nazofarinks karsinomlu olgu olduğundan NPC-91 kemoterapi protokolü uygulanmıştır. Bu protokolde sisplatin 100 mg/m^2/doz, 6 saatlik infüzyon şeklinde toplam 4 kez kümülatif 400 mg/m^2 olacak şekilde sisplatin verilmektedir (135).

Retinoblastom tanısı almış 6 hastanın 2'sinin tedavisinde ICE protokolü uygulanmış olup, bu protokolün içinde karboplatin 560mg/m^2 verilmektedir, kümülatif karboplatin dozu 3360 mg/m^2'dir. Hastalardan biri ayrıca kemik iliği transplantasyonu öncesinde yüksek doz total 1200mg/m^2 karboplatin almıştır. 2 hastanın sırası ile 4ve 6 kür olmak üzere tedavisinde VEC protokolü uygulanmış olup, bu protokolde kür başına 750mg/m^2 (175mg/m^2/doz 4 gün) karboplatin yer

almaktadır. 1 hastanın sağaltımında VEC kemoterapi protokolü uygulanmış olup, total 75mg/kg karboplatin kullanılmıştır (133,136).

Optik gliom tanısı almış 1 hastaya 6 kür VEC protokolü verilmiş olup, her kür başına 750mg/m^2 karboplatin kullanılmış olup kümülatif karboplatin dozu 4500mg/m^2'dir. Hastanın aldığı VEC protokolünde 175mg/m^2/doz karboplatin 4 gün, Vincristin 1,5mg/m2 yer almakta olup 4 haftada bir tedavi uygulanmıştır (130).

Hepatoselüler karsinom tanısı almış olan 1 hastanın sağaltımında kullanılan kemoterapi rejimi içerisinde yer alan sisplatin 20mg/m^2/günX5 gün 6 kür verilmiştir. Hastanın tedavisinde 6 siklüs olarak verilen hepatosellüler Ca rejim 1 kemoterapisi uygulanmıştır, bu tedavi rejiiminde Adriamisin 25mg/m^2/ gün 3 gün, sisplatin 20 mg/m2/gün 5 gün verilmektedir (137).

Hodkgin lenfoma tanısı ile takip edilip tedavi sonrasında remisyon sağlanamayan 1 hastanın sağaltımında 3 kür ICE protokolünde yer alan kür başına 560 mg/m^2/doz karboplatin ve kemik iliği transplantasyonu öncesinde yüksek doz karboplatin kullanılmıştır, hasta total kümülatif doz 2880mg/m^2 karboplatin almıştır. Refrakter hastalıklarda kullanılan ICE protokolünde karboplatin 375-560mg/m^2/gün, ifosfamid 1,8 mg/m^2/gün 3 gün, etoposid 100 mg/m^2 1 gün yer almaktadır (133,139).

Willm's tm tanısı ile takip edilen ve remisyon sağlanamayan 1 hastanın sağaltım tedavisi için ICE protokolü uygulanmış olup, 560mg/m2 karboplatin 6 kür verilmiş olup, kümülatif karboplatin dozu 3360mg/m^2'dir. Hastanın tedavisinde refrakter hastalıklarda kullanılan ICE protokolü kullanılmış olup, bu protokolde karboplatin 375-560mg/m^2/gün, ifosfamid 1,8 mg/m^2/gün 3 gün, etoposid 100 mg/m^2 1 gün yer almaktadır (133).

Ewing sarkom tanısı ile takip edilen ve tedaviye refrakter 5 hastanın sağaltımında ICE protokolü kullanılmıştır. 2 hastaya 2 kür 560mg/m^2/doz karboplatin,1 hastaya 4 kür 560mg/m2 karboplatin verilmiştir. 2 hastaya 2 kür 560mg/m^2 ve kemik iliği transplantasyonu öncesi yüksek doz (1200mg/m^2) karboplatin verilmiştir. Hastaların tedavisinde refrakter hastalıklarda kullanılan ICE protokolü kullanılmış olup, bu protokolde karboplatin 375-560mg/m^2/gün, ifosfamid 1,8 mg/m^2/gün 3 gün, etoposid 100 mg/m^2 1 gün yer almaktadır (133).

Sinovyal sarkom tanısı almış ve tedavisinde remisyon sağlanmayan 1 hastaya 4 kür ICE protokolü verilmiş olup, bu protokolde her kür başına 560mg/m^2/doz karboplatin almış olup, kümülatif karboplatin dozu 2240mg/m^2'dir. Hastanın

tedavisinde refrakter hastalıklarda kullanılan ICE protokolü kullanılmış olup, bu protokolde karboplatin 375-560mg/m2/gün, ifosfamid 1,8 mg/m2/gün 3 gün, etoposid 100 mg/m2 1 gün yer almaktadır (133).

Tablo 3.1. Otuz iki hastanın sağaltımında kullanılan tedavi protokolleri

Hasta no	C	D. Yaş	Tanı	KT protokolü	KT	K.S mg/m2	K.K mg/m2	AG	RT
1	K	16,43	OST	POG-8651	S	120	yok	yok	yok
2	K	14,98	OST	POG-8651	S	240	yok	yok	yok
3	K	17,83	OST	POG-8651, ICE	S+K	120	3360	var	yok
4	E	14,63	OST	POG-8651, ICE	S+K	240	2160	var	yok
5	K	16,24	OST	POG-8651, ICE	S+K	60	1000	yok	yok
6	E	11,11	OST	POG-8651	S	360	yok	yok	yok
7	E	15,19	OST	POG-8651	S	450	yok	yok	yok
8	K	11,66	OST	POG-8651	S	300	yok	var	yok
9	K	14,94	ES	ICE	K	yok	2249	var	yok
10	E	16,04	ES	ICE	K	yok	2320	var	yok
11	E	12,4	ES	ICE	K	yok	1120	yok	yok
12	K	8,38	ES	ICE	K	yok	1120	yok	yok
13	E	10,92	ES	ICE	K	yok	2320	var	yok
14	E	11,46	RB	ICE	K	yok	4560	yok	var
15	K	7,99	RB	ICE	K	yok	1800	yok	var
16	E	2,97	RB	VEC	K	yok	225	yok	yok
17	K	2,68	RB	VEC	K	yok	3000	yok	yok
18	K	2,91	RB	VEC	K	yok	4500	yok	yok
19	E	1,53	RB	VEC	K	yok	75	yok	yok
20	K	1,09	NB	TPOG-2009	K	yok	2550	var	yok
21	E	0,78	NB	TPOG-2009	K	yok	700	var	yok
22	E	3,14	MB	SSS tdv protokolü	S+K	100	1500	var	var
23	E	18,04	MB	SSS tdv protokolü	K	yok	2240	yok	var
24	K	17,45	RMS	ICE	K	yok	1680	yok	yok
25	E	7,86	RMS	ICE	K	yok	600	var	yok
26	K	15,2	GHT	BEP	S	400	yok	yok	yok
27	K	2,36	YST	BEP	S+K	308	1800	yok	yok
28	E	10,34	HCC	HCC protokolü	S	120	yok	yok	yok
29	E	14,48	HL	ICE	K	yok	2240	var	var
30	E	5,52	WT	ICE	K	yok	3360	var	yok
31	K	10,98	NF	NPC-91	S	400	yok	yok	var
32	E	7,07	OGT	VEC	K	yok	4500	var	yok

H. No: hasta no **C:** Cinsiyet, **E:** Erkek, **K:** Kız, **KT:** Kemoterapi **S:** Sisplatin, **K:** Karboplatin **S+K**: Sisplatin + karboplatin, **KS:** Kümülstif sisplatin dozu, **K.K:** Kümülatif karboplatin dozu, **AG:** Aminoglikozit, **RT:** Radyoterapi, **OST:** Osteosarkom, **MB:** Medulloblastom, **NB:** Nöroblastom, **ES:** Ewing sarkom, **RB:** Retinoblastom**, NF:** Nazofarenks Ca, **OG:** Optik gliom, **RMS:** Rhabdomyosarkom, **WT:** Willm's tm, **HL:** Hodgkin lenfoma, **GHT:** Germ hücreli tm, **YST:** Yolk sac tm, **HCC:** Hepatocellüler Ca, **SSS:** santral sisnir sistemi, **TPOG:** Türk Pediatri Onkologi Grubu, **VEC:** Vincristin, Etoposid, Karboplatin **ICE:** İfosfamid, Karboplatin, Etoposid

Çalışma grubu içerisinde yer alan Hodgkin lenfoma tanılı hastanın, retinoblastom tanılı 1 hastanın Ewing sarkoma tanılı 2 hastanın sağaltımında kemik iliği transplantasyonu yapıldı. Bu hastaların KİT öncesi hazırlama rejiminde yüksek doz karboplatin (1200mg/m2) kullanıldı (Tablo 3.2).

Tablo 3.2. Kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalar ve sağaltım protokolleri

Hasta no	C	D. Yaş	Tanı	KT protokolü	KT	K.K mg/m2	AG	RT
1	E	11,46	RB	VEC	K	4560	yok	var
2	E	14,48	HL	ICE	K	2240	var	var
3	E	10,92	ES	ICE	K	2320	var	yok
4	E	16,04	ES	ICE	K	2320	var	yok

C: Cinsiyet, **E:** Erkek, **ES:** Ewing sarkom, **RB:** Retinoblastom**, HL:** Hodgkin lenfoma **K:** Karboplatin, **K.K:** Kümülatif karboplatin dozu, **AG:** Aminoglikozit, **RT:** Radyoterapi,

Otuz iki hastanın tümüne tedavi öncesi ve sonrası saf ses odiyometrisi, otoakustik emüsyon (OAE), konuşmayı ayırt etme SD ‘si ve Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyel testi (BAER) yapılmıştır.

Üç yaşın altındaki hastalara saf ses odyometrisinde kooperasyon sorun yaşayabilecekleri düşünüldüğünden bu hastalar konuşmayı ayırt etme ve BAER ile değerlendirilmesi planlandı. Sisplatin kemoterapi öncesinde bilinen bir işitme kaybı veya işitme kaybı yaptığı bilinen bir kulak anomalisi olan olguların çalışma dışında bırakılması planlandı.

Saf ses odyometrisi için AÜTF Genetik Bölümü tarafından rutin olarak kullanılmakta ve kalibrasyonları düzenli olarak kullanılmakta olan “***Interacustics AC40 Clinical Audiometer***” cihazı (Interacoustics A/S, DK-5610 Assens, Danimarka) kullanıldı. Saf ses odyometrilerin hepsi, aynı odyometrist tarafından, ses izolasyonu tam olan bir odada uygulandı. Öncelikle hava yolu işitme eşiği 250 Hz, 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 4000 Hz, 8000 Hz frekanslarda ayrı ayrı ölçüldü ve dB olarak saptandı. Ardından kemik yolu işitme eşiği 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 4000 Hz frekanslarda ayrı ayrı ölçülere ve dB olarak saptandı. Her iki kulak için hava ve kemik yolu için ayrı ayrı saf ses ortalamaları hesaplandı. Hava ve kemik yolu işitme eşikleri arasında 10 dB ve üzerine fark olan olguların odyogramlarının iletim tipi işitme kaybı olduğundan değerlendirmeye alınmaması planlandı. Aynı zamanda tüm

işitme testleri öncesinde her hastaya otoskopik bakı yapılarak iletim tipi işitme kaybına neden olabilecek buşon, otit gibi durumlar ekarte edilmeye çalışıldı. Buşon veya otit saptanan olgulara gerekli sağaltım verildikten ve kontrol otoskopik bakıları normal olarak saptandıktan sonra işitme testleri yapıldı. Testlerin yorumlanmasında saf ses odyometrisi eşik değerleri Brock evreleme sistemine göre evrelendi (115,116). Saf ses odyometrinin hemen ardından konuşmayı ayırd etme skoru hesaplandı. Konuşmayı ayırd etme skoru saptanırken, saf ses ortalamasının 40 dB üzerindeki şiddette hastanın en rahat dinlediği ses seviyesindeki sözcükler hastaya söylendi. Hastanın doğru anlayıp tekrar ettiği her kelime puan aldı ve testin sonunda bu kelimelerin yüzdesi bulundu.100 üzerinden yapılan değerlendirmede %88 ve üzeri normal diskriminasyon olarak kabul edildi.

Subjektif testlerin tamamlanması ardından tüm olgulara "***GSI 61 AUDERA***" (Grason-Stadler, Minnesota, USA) cihazı ile otoakustik emisyon testleri, ***"Nihon Kohden MEB-9200K"*** marka cihaz ile beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyel (BAER) uygulandı. Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyel (BAER) kayıtlarında klik uyaran kullanıldı. Saf ses odyometri ile işitme testi yapılamayan (kooperasyon kurulamayan) 4 hastaya BAER ile klik uyaran verilerek işitme eşiği saptandı. Klik uyaran ile yapılan BAER de dalga latanslarına ve interpeak latans sürelerine bakıldı. 80 dB, 1000 Hz'de I, II, III, IV, V. Dalga latansları ve I-III, III-V, I-V interpeak latanslar ölçülerek kaydedildi, ayrıca 80 dB de işitme kaybı, aileden veya hastanın kendisinden işitme kaybı belirtilerine ait semptomların bildirilmesine göre hastalara 60,50,40 dB de BAER ölçümleri yapıldı.

Otoakustik emisyon testinde TEOAE kullanılarak sonuçlar "emisyon var" veya "emisyon yok" olarak kaydedildi.

İstatiksel analizler AÜTF Biyoistatistik ABD'da ***SPSS-15*** versiyonu ile yapıldı. Grup karşılaştırmalarında ***"Chi-square Test",*** kategorik karşılaştırmalarda ***"Wilcoxon Signed Ranks Test"*,** değişkenlerin karşılaştırmalarında ***"Non-parametrik Test"*** kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Haziran 2011 tarihinden itibaren Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk sağlığı ve hastalıkları Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'na başvuran ve tedavi protokolleri içerisinde karboplatin ve sisplatin kemoterapisi kullanılacak olan 0-18 yaş arası toplam 32 hasta dahil edildi. Üç yaşın altındaki hastalar saf ses odiyometrisine dahil edilmedi bu hastalar otoakustik emüsyon (OAE), konuşmayı anlama eşiği SD'si ve beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyel testi (BAER) ile değerlendirildi.

Toplam 32 hastanın 17'si erkek (%53,1), 15'i (%46,9) kız idi. Hastaların 8'i (%25) osteosarkom, 6'sı (%18,7) retinoblastom, 5'i (%15,6) Ewing sarkoma, 2'si (%6,2) medulloblastom, 2'si (%6,2) germ hücreli tm, 2'si (%6,2) rhabdomyosarkom, 2'si (%6,2) nöroblastom, 1'i (%3,18) hepatosellüler Ca, 1'i (%3,18) Willm's tm, 1'i (%3,18) hodgkin lenfoma, 1'i (%3,18) nazofarenks Ca, 1'i (%3,18) optik gliom idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Tanı gruplarına göre hasta sayılarının gösterilmesi

Tanı	Hasta sayısı (n=32)	Yüzde (%)
Osteosarkom	8	%25
Retinoblastom	6	%18,7
Ewing sarkom	5	%15,6
Medulloblastom	2	%6,2
Germ hücreli tm	2	%6,2
Nöroblastom	2	%6,2
Rhabdomyosarkom	2	%6,2
Willm's tm	1	%3,18
Hodgkin Lenfoma	1	%3,18
Nazofarenks Ca	1	%3,18
Optik gliom	1	%3,18
Hepatoselüler Ca	1	%3,18

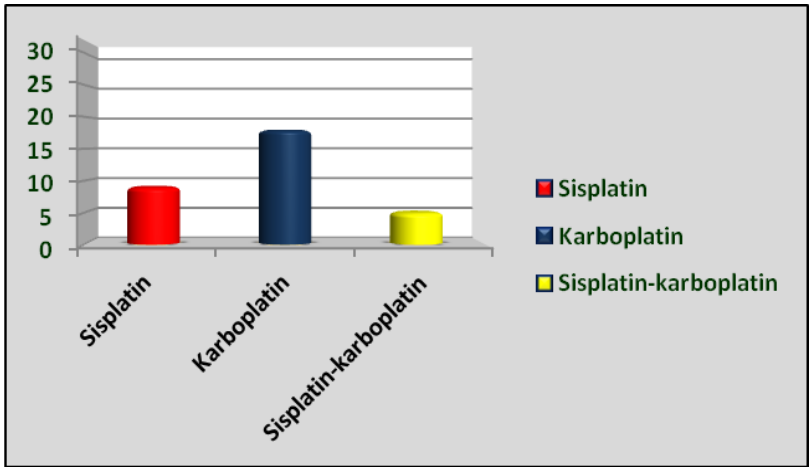
Hastaların ortalama yaşı 10,14 yaş (altsınır 8 ay- üst sınır 18yaş) olarak saptandı. Tanı gruplarına göre baktığımızda (Tablo 4.2); osteosarkom tanılı olguların ortalama yaşı 14,7 yaş (alt sınır 11,66- üst sınır 17,8 yaş), retinoblaston tanılı olguların ortalama yaşı 4,43 (alt sınır 1,53 yaş-11,46), ewing sarkoma tanılı olguların ortalama yaşı 10,73 yaş (alt sınır 8,38- üst sınır 14,94 yaş), medulloblastom tanılı olguların ortalama yaşı 12,16 yaş (3,14-18,04 yaş), germ hücreli tanılı olguların ortalama yaşı 8,78 yaş (2,37-15,2 yaş), rahbdomyosarkom tanılı olguların ortalama yaşı 12,65 yaş (7,86-17,45 yaş), nöroblastom tanılı olguların ortalama yaşı 0,93 yaş (7,8 ay-1,09 yaş) olarak hesaplanırken diğer tanılı hastalar 1'er olgu olduğundan ortalama yaşları yazılmamıştır. Hastaların sağaltım süreleri aldığı kemoterapi protokollerine göre ayarlanmıştır, ortalama olarak hastaların sağaltım süresi 6 ay ile 12 ay arasında değişmektedir.

Tablo 4.2. Hastaların tanı, ortalama yaş, alt sınır ve üst sınır yaş değerleri

Tanı (n=32)	Ortalama Yaş (yıl)	Alt sınır -Üst sınır (yıl)
Osteosarkom (n=8)	14,7	11,66 -17,8
Retinoblastom (n=6)	4,43	1,53-11,46
Ewing sarkoma (n=5)	10,73	8,38-14,94
Medulloblastom (n=2)	12,16	3,14-18,04
Germ Hücreli tm (n=2)	8,78	2,37-15,2
Rhabdomyosarkom (n=2)	12,65	7,86-17,45
Nöroblastom (n=2)	0,93	0,78-17,45
Hodgkin lenfoma (n=1)	14,48	
HCC (n=1)	10,34	
Willm's tm (n=1)	5,52	
Optik gliom (n=1)	7,07	
Nazofarenks Ca (n=1)	10,98	

Hastaların %100'üne tedavi öncesi planlanan işitme testleri (OAE, odiyometi, ABR, konuşmayı ayırt etme) yapılmış olup hepsinin normal olduğu görülmüştür, tedavi öncesi işitme testi anormal olan hastalar dışlanma kriterleri içerisinde tutulmuştur.

Tüm hastaların aldığı tedavilere bakıldığında 9 hastada sadece sisplatin (%28,1), 18 hastada sadece karboplatin (%56,3), 5 hastada sisplatin-karboplatin (%15,6) kemoterapileri kullanıldı (Grafik 4.1).



Grafik 4.1. Sisplatin, karboplatin ve sisplatin+karboplatin kullanılan hastalar

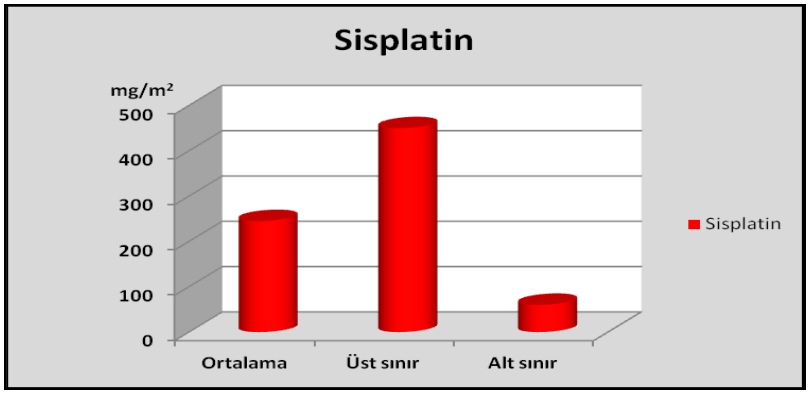
Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde hastaların aldığı ortalama sisplatin dozu 244,5mg/m^2 (60-450mg/m^2) idi (Grafik 4.2). Maksimum 450 mg/m^2 sisplatin alan olgu 15,1 yaşındaki osteosarkom tanılı hasta idi. Tedavisinde sadece sisplatin alan 9 hastanın ortalama sisplatin dozu 290,55 mg/m^2 (120-450 mg/m^2) idi. Hastaların aldığı ortalama karboplatin dozu 2070 mg/m2 (75-4560 mg/m^2) idi (Grafik 4.3). Maksimum karboplatin alan olgu retinoblastom tanılı ve kemik iliği transplantasyonu yapılan 11,66 yaşındaki hasta idi. 4 hastanın tedavi sağaltımında kemik iliği transplantasyonu yapılmış olup, bu hastaları KİT hazırlama rejimi içerisinde myeloablasyon amacıyla yüksek doz karboplatin kullanıldı. KİT yapılan hastaların tanısı 10,9 ve 16,04 yaşındaki Ewing sarkom tanılı 2 hasta, 11,46 yaşındaki nüks retinoblastom, 14,48 yaşındaki Hodgkin Lenfoma tanılı hasta idi. Tedavisinde sadece karboplatin alan 18 olgunun ortalama karboplatin dozu 2273 mg/m^2 (75-4500mg/m^2) idi. 5 hastanın tedavisinde sisplatin ve karboplatin beraber kullanıldı.

Tanı gruplarına göre kümülatif sisplatin ve karboplatin dozu dağılımlarına bakacak olursak (Tablo 4.3); osteosarkom tanılı hastaların kümülatif sisplatin dozu ortalama 236,25 mg/m^2 (60-450mg/m^2), Retinoblastom tanılı 6 hastanın tedavisinde karboplatin kullanılmış olup bu hastaların aldıkları ortalama kümülatif karboplatin dozu 2651 mg/m2 (75-4500mg/m^2) idi. Ewing sarkom tanılı olguların aldığı kümülatif karboplatin dozu ortalama 1824 mg/m^2 (1120-2320mg/m^2) idi. Medulloblastom tanılı olgunun 1'i hem sisplatin (100mg/m^2) hem karboplatin, diğer hasta sadece karboplatin aldı. Bu 2 hastanın ortalama kümülatif karboplatin dozu 1870mg/m^2 (1500-2240mg/m^2) idi. Germ hücreli tm tanılı 2 olgudan 1'i hem sisplatin hem karboplatin (1800 mg/m^2) almış olup, 2 olgunun aldığı ortalama kümülatif sisplatin dozu 354mg/m2 (308-400mg/m^2) idi. Nöroblastom tanılı 2 hastanın aldığı ortalama kümülatif karboplatin dozu 910 mg/m2 (700-1120mg/m^2) idi. Rhabdomyosarkom tanılı 2 hastanın aldığı kümülatif karboplatin dozu 1140 mg/m2 (600-1680mg/m^2) idi. Hepatosellüler Ca tanılı olgunun aldığı kümülatif sisplatin dozu 120 mg/m^2 idi. Optik gliom tanılı hastanın aldığı kümülatif karboplatin dozu 4500 mg/m^2 idi. Willm's tm tanılı hastanın aldığı kümülatif karboplatin dozu 3360 mg/m^2 idi. Nazofareks ca tanılı olgunun aldığı kümülatif sisplatin dozu 400mg/m^2 idi. Hodgkin lenfoma tanılı hasta tedaviye refrakter olgu olduğundan ve KİT hazırlama rejiminde tedavisinde karboplatin kullanılmış olup aldığı kümülatif karboplatin dozu 2240 mg/m^2 idi.

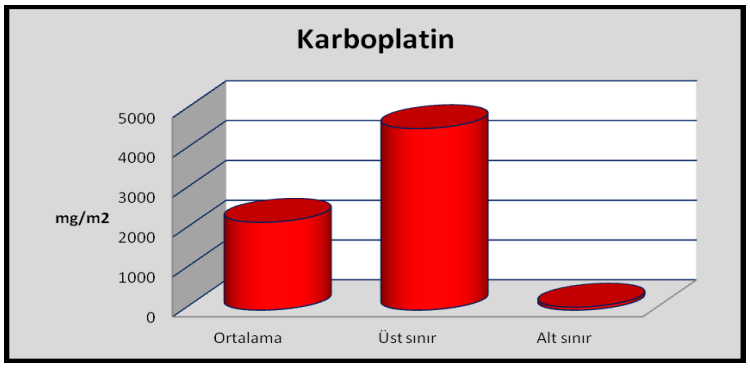
Tablo 4.3. Hastaların sayı, ortalama kümülatif sisplatin dozu, ortalama kümülatif karboplatin dozu, alt sınır ve üst sınır kümülatif sisplatin, karboplatin dozları

		OST (n=8)	RB (n=6)	ES (n=5)	MB (n=2)	NB (n=2)	RMS (n=2)	GHT (n=2)	HCC (n=1)	WT (n=1)	NF (n=1)	OGT (n=1)	HL (n=1)
Sisplatin mg/m²	Ort.	236,25	-	-	100	-	-	354	120	-	400	-	-
	Alt sınır	60	-	-	-	-	-	308	-	-	-	-	-
	Üst sınır	450	-	-	-	-	-	400	-		-	-	-
Karboplatin mg/m²	Ort.	2173	2651	1824	1870	910	1140	1800	-	3360	-	4500	2240
	Alt sınır	1000	75	1120	1500	70	600	-	-	-	-	-	-
	Üst sınır	3360	4500	2320	2240	1120	1680	-	-	-	-	-	-

OST: Osteosarkom, **MB:** Medulloblastom, **NB:** Nöroblastom, **ES:** Ewing sarkom, **RB:** Retinoblastom**, NF:** Nazofarenks Ca, **OG:** Optik gliom, **RMS:** Rhabdomyosarkom, **WT:** Willm's tm, **HL:** Hodgkin lenfoma, **GHT:** Germ hücreli tm, **YST:** Yolk sac tm, **HCC:** Hepatocellüler Ca

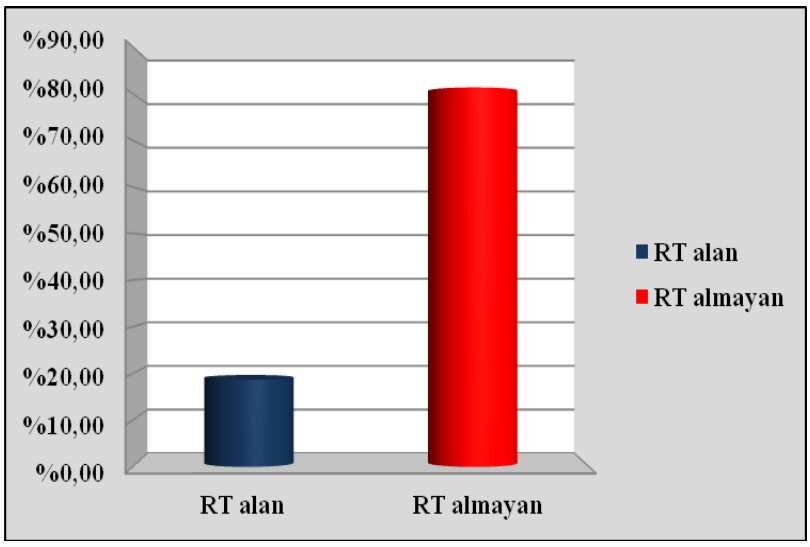


Grafik 4.2. Hastaların aldığı kümülatif sisplatin dozu, alt sınır ve üst sınır değerleri

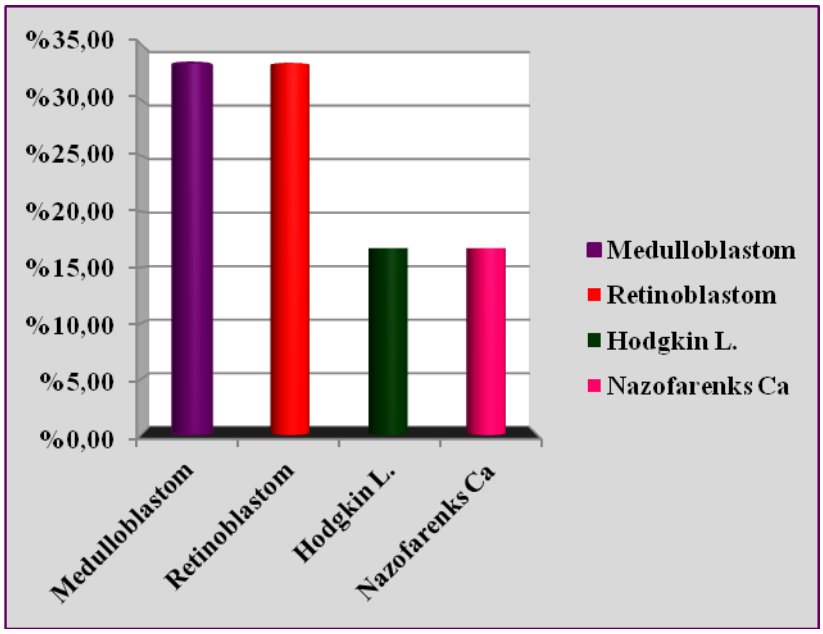


Grafik 4.3. Hastaların aldığı kümülatif karboplatin dozu, alt sınır ve üst sınır değerleri

Tanısal olarak RT alan hastaların tanıları; medulloblastom (2 hasta), Hodgkin lenfoma (1hasta), retinoblastom (2 hasta) ve nazofarenks ca (1 hasta) idi. Hasta dosyaları incelendiğinde 26 (%81,3) hastanın baş/boyun bölgesine radyoterapi almadığı, 6 (18,7) hastanın baş/boyun bölgesine RT aldığı görüldü (Grafik 4.4, Grafik 4.5).

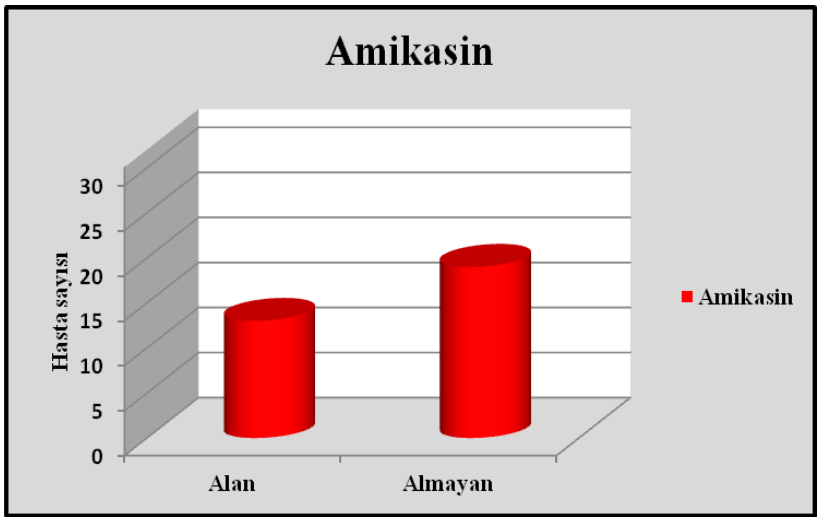


Grafik 4.4. Radyoterapi (RT) alan ve almayan hastaların yüzdesi



Grafik 4.5. Tanı gruplarına göre hastaların Radyoterapi (RT) alma yüzdeleri

Otuz iki hastanın tedavi süresi içerisinde 13 hastaya (%40,6) febril nötropeni tanısı ile aminoglikozit grubu içinde yer alan amikasin kullanılmıştır (Grafik 4.6). Bu hastaların aminoglikozit sürelerine bakacak olursak en fazla 14 gün kullanılan hasta ewing sarkom tanılı hasta idi. En az süre ile aminoglikozit kullanılan hasta ise 3 gün olmak üzere medulloblastom tanılı hasta idi. En uzun süre (150mgx14gün) ile amikasin tedavisi alan hastada işitme kaybı olmadığı görüldü.



Grafik 4.6. Amikasin alan ve almayan hasta sayısı

4.1. Odiyometri sonuçları

İşitme kaybını değerlendirmek amacıyla, hastalara tedavi öncesi ve sonrası saf ses odiyometrisi, beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyel (BAER) ve "transient" otoakustik emisyon (TEOAE) testleri yapıldı. Saf ses odiyometrisi 32 hastanın 28'ine yapıldı. 4 hastaya yaşlarının küçük olması (7 ay 8 günlük, 1 yaş 5 aylık, 2yaş 6 aylık,1 yaş) nedeni ile koopere olamadıklarından, saf ses odiyometrisi yapılamadı. 2 hasta yaşları (2yaş 9 aylık ve 2 yaş 3 aylık) küçük olmasına rağmen koopere olabildiklerinden değerlendirmeye alındı. Bu hastalar BAER ve OAE ile değerlendirmeye alındı. Saf ses odiyometrisi yapılamayan 4 hastanın işitme eşiği klik uyaran BAER ile belirlendi. Saf ses odiyometrisi değerlendirilmesi ve buna göre yapılan Brock evrelemesi, saf ses ortalaması ve konuşmayı ayırt etme yüzdeleri sağ kulakta 28, sol kulakta 28 hasta üzerinden yapıldı. TEOAE bilateral 32 hasta üzerinden yapıldı (Tablo 4.4).

Saf ses odyometrisinde sağ ve sol kulakta ayrı olarak önce 250,500,1000,2000,704000 ve 8000 Hz'lerde hava yolu işitme eşikleri, ardından ise 500,1000, 2000, 4000 Hz'lerde kemik yolu işitme eşikleri ölçüldü. Hava ve kemik yolu işitme eşikleri arasında 10 dB üzerinde fark olması iletim tipi işitme kaybını düşündüreceğinden, çalışma dışı bırakılması planlandı, bu paternde 1 hasta vardı ve çalışmaya dahil edilmedi.

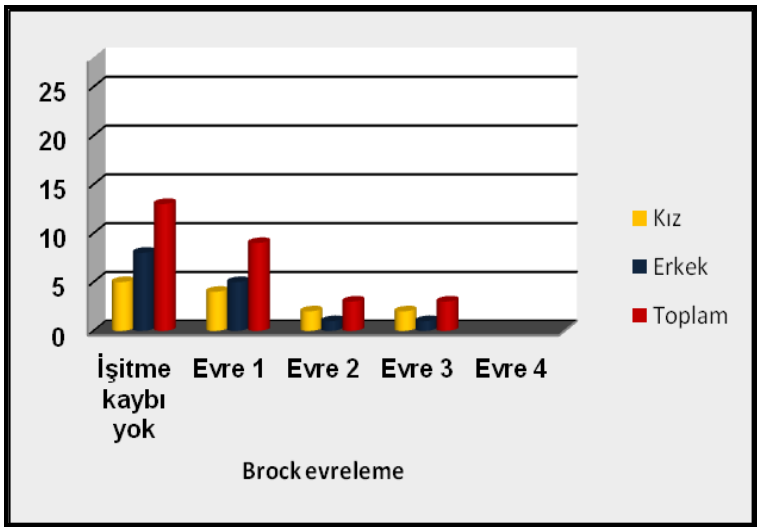
Brock evreleme sistemi saf ses odiyometrisi sonuçlarına göre yapıldığından kooperasyonları yetersiz olduğundan saf ses odiyometrisi uygulanmayan 4 hastanın brock evrelemesi yapılamadı. Otuz iki hastanın 28'inin (%87,5) sağ ve sol brock evrelemesi yapılmıştır. Sağ ve sol brock evrelemesi ayrı olarak hesaplandı, ayrıca bu hastaların ilk testleri normal olup, verilen veriler tedavi sonraları yapılmış olan test sonuçlarıdır (Tablo 4.5).

Tablo 4.4. Otuz iki hastanın tedavi sonrası bilateral Brock evresi ve SD sonuçlar

Hasta no	Brock sağ	Brock sol	SD sağ %	SD sol %
1	2	2	96	96
2	1	1	96	92
3	3	1	80	100
4	0	0	96	96
5	2	2	96	96
6	1	1	92	92
7	0	0	96	96
8	1	1	96	96
9	1	1	92	92
10	0	0	96	96
11	0	0	96	96
12	0	0	96	96
13	0	0	96	96
14	1	0	100	100
15	0	0	96	96
16	0	0	92	92
17	0	0	96	86
18	3	3	96	96
19	0	1	96	96
20	Y	Y	Y	Y
21	2	3	100	100
22	1	1	96	96
23	0	0	96	96
24	Y	Y	Y	Y
25	1	1	96	96
26	3	3	84	84
27	Y	Y	Y	Y
28	1	1	96	96
29	0	0	96	96
30	0	0	100	100
31	Y	Y	Y	Y
32	1	4	88	88

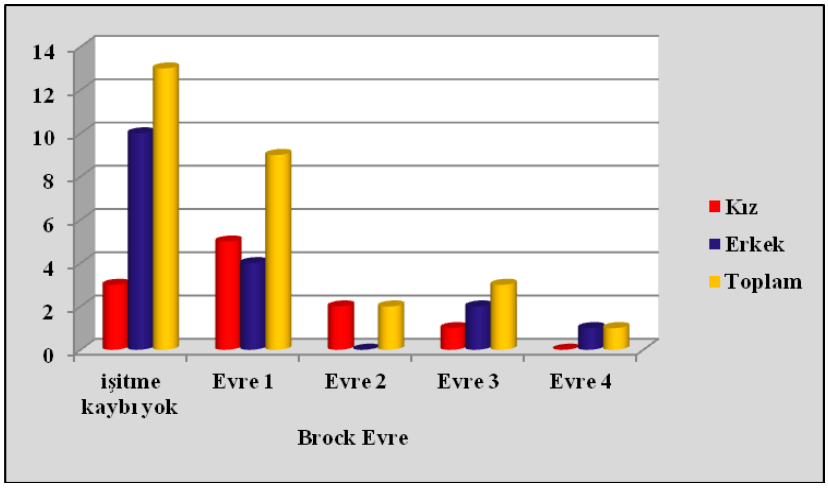
Not: "Y" (hastalar koopere olamadığından) yapılamadı anlamına gelmektedir. Brock **1**:evre 1, **2:** evre 2, **3:** evre 3, **4:** evre 4, **SD**: konuşmayı ayırt etme

Sağ kulak Brock evresine bakıldığında; sağ kulak için hastaların 15 ‘inde (%53,6) herhangi bir düzeyde işitme kaybı olduğu görüldü. 28 hastanın 13’ünde (%46,4) işitme kaybı yok, 9’unda (%32,1) evre 1, 3’ünde (%10,7) evre 2, 3’ünde (%10,7) evre 3 işitme kaybı olduğu görüldü (Grafik 4.7).



Grafik 4.7. Tüm hastaların tedavi sonrası sağ kulak Brock evrelemesi dağılımları

Sol kulak Brock evrelerine bakıldığında; sol kulak için hastaların 15’inde (%53) herhangi bir düzeyde işitme kaybı olduğu görüldü. Değerlendirilmeye alınan 28 hastanın 13’ünde (%46,4) işitme kaybı yok, 9’unda (%32,1) Brock evre 1, 2’sinde (%7,1) Brock evre 2, 3’ünde (%10,7) Brock evre 3, 1’inde (%3,6) Brock evre 4 olduğu görüldü (Grafik 4.8)



Grafik 4.8. Tüm hastaların tedavi sonrası sol kulak Brock evrelemesi dağılımları

Sağ kulak için Brock evre 0 olan 13 hastadan 1'i sol kulak Brock evre 1 olarak saptandı. Sağ kulak için Brock evre 1 saptanan 9 hastadan, 1'inin sol kulağında Brock evresi 0 saptanırken, 1'inde sol kulak brock evre 4 olarak saptandı (Tablo 4.5). Sağ kulak için Brock evre 2 saptanan 3 hastadan 2'sinde Brock evre2 saptanırken, 1 hastanın sağ kulağı Brock evre 2 iken, sol kulağı Brock evre 3 olarak saptandı. Sağ kulağı Brock evre 3 olan 3 hastadan 1'inde sol kulak brock evresi 1 iken, 2'sinin sol kulak evresi brock evre 3 saptandı. Sağ kulak için brock evre 0 olan 1 hastanın sol kulakta Brock evre 4 olarak saptandı. Yani 4 hastanın sağ ve sol kulak arasında fark olduğu görüldü.

Tanı gruplarına göre brock evrelemelerine bakıldığında (Tablo 4.6);

Osteosarkom tanısı ile izlenmiş olan 8 hastanın 2'inde sağ ve sol kulak Brock evre 0, 2'sinin sağ ve sol kulak brock evre 1, 2'sinin sağ ve sol kulak Brock evre 2, 1'inde sağ kulak Brock evre 1 iken sol kulak Brock evre 0 olarak saptanırken, 1 hastada da sağ ve sol kulak Brock evre 3 olarak saptandı. Sağ ve sol kulak Brock evre 3 saptanan hastanın 450mg/m^2 sisplatin aldığı ve orta-ağır işitme kaybının sisplatine bağlı olduğu düşünüldü. Sağ ve sol kulak Brock evre 0 olan hastanın 240 mg/m2 sisplatin ve 2160mg/m^2 karboplatin aldığı görüldü. Osteosarkom tanılı 8 hastanın 5'i sadece sisplatin almış, 3'ü sisplatin ve karboplatin birlikte aldı. Bu hastaların 6'sında (%75) hafif, orta ve ağır olmak üzere işitme kaybı olduğu belirlenmiştir. Sadece sisplatin alan hastalara bakılacak olursa 8 hastadan 4'ünde (%50) işitme kaybı saptanmış olduğu, sisplatin-karboplatin alan 3 hastadan 2 'sinde (%66,6) işitme kaybı olduğu saptandı.

Retinoblastom tanılı 6 hasta izlenmiş olup, yaşları küçük olan 2 hastada kooperasyon gerçekleştirilemediğinden saf ses odiyometrisi yapılamadı. Bir hastanın sağ ve sol kulak Brock evre 1 (%16,6), diğer hastaların Brock evre 0 olarak saptandı.

Ewing sarkom tanılı 5 hastadan 1'inin sağ ve sol kulak Brock evre 0, 1'inde sağ kulak Brock evre 0 iken sol kulak Brock evre 1,1'inde sağ kulak brock evre 2 ike sol kulak Brock evre 3, diğer 1 hastada da sağ kulak brock evre 1 iken sol kulak Brock evre 4 olarak saptandı. Ewing sarkom tanılı ve sağ kulak Brock evre 2 sol kulak Brock evre 3, sağ kulak Brock evre 1 sol kulak Brock evre 4 olan 2 hasta kemik iliği transplantasyonu olmuş ve KİT hazırlama rejiminde yüksek doz karboplatin alan hastalar olduğu saptandı. İşitme kayıp oranı %80 olarak bulundu.

Medulloblastom tanılı 2 hastanın sağ ve sol kulak Brock evre 0 olarak saptandı. Bu hastalar ayrıca baş ve boyun bölgesine RT almış olan hastalardır. Hastalarda işitme kaybı saptanmadı.

Nöroblastom tanılı 2 hastanın yaşı küçük olması nedeni ile kooperasyon sağlanamadığından saf ses odiyometrisi yapılamamıştır.

Germ hücreli tm tanısı ile izlenen 2 hastadan birinin sağ ve sol kulak Brock evre 0 olarak saptandı. Diğer hastanın sağ kulak Brock evre 1 ike sol kulak Brock evre 3 olarak saptandı. Sağ kulakta hafif derecede işitme kaybı ve sol kulakta orta-ağır derecede işitme kaybı olan hastanın tedavisinde 400mg/m^2 sisplatin kullanılması nedeni ile işitme kaybının sisplatine bağlı olduğu düşünüldü. İşitme kayıp oranı %50 olarak bulundu.

Rhabdomyosarkom tanısı ile izlenen 2 hastanın sağ ve sol kulak Brock evresi 1 olarak saptanmış olup, bu hastaların tedavisinde karboplatin kullanılmıştır. İşitme kayıp oranı %100 olarak bulundu.

Hepatosellüler Ca tanısı ile izlenen 1 hastanın sağ ve sol kulak Brock evre 1 olarak saptanmış olup, bu hastanın tedavisinde sisplatin kullanılmıştır. Hafif düzeydeki işitme kaybının sisplatinden kaynaklı olduğu düşünüldü.

Optik gliom tanısı ile izlenen 1 hastanın sağ ve sol kulak Brock evre 0 olarak saptandı. Bu hastanın tedavisinde karboplatin kullanılmıştır.

Willm's tm tanısı ile izlenen 1 hastanın sağ ve sol kulak Brock evre 0 olarak saptandı.

Nazofarenks ca tanısı ile izlenen 1 hastanın sağ ve sol kulak Brock evre 3 olarak saptandı. Bu hastanın tedavisinde sisplatin kullanılmış olup işitme kaybının sisplatinden kaynaklandığı düşünüldü. Ayrıca bu hastaya baş ve boyun bölgesine RT aldığı görüldü.

Hodgkin Lenfoma tanısı ile izlenen hastanın sağ ve sol kulak Brock evre 0 olarak saptandı. Bu hastanın tedavisinde ve KİT hazırlama rejiminde karboplatin kullanılmış olup, tüm vücut RT 'si almıştır.

Ayrıca çalışma grubumuz içerisinde yer alan 4 hasta kemik iliği transplantasyonu yapılmıştır. KİT hazırlama rejiminde yüksek doz (1200mg/m^2) karboplatin kullanıldı. Bu hastaların kemik iliği taransplantasyonu sonrası 3. Aylarında odiyometri, BAER ve TEOAE yapıldı. Bu 4 hastayı kendi aralarında

değerlendirdiğimizde; Ewing sarkom tanılı 11,46 yaşındaki hastanın KİT öncesi yapılan odiyometride Brock evrelemesi bilateral evre 1 iken, KİT sonrası yapılan odiyometride bilateral işitme kaybı yoktu. Ewing sarkom tanılı 16,04 yaşındaki hastanın KİT öncesi yapılan odiyometride brock sağ evre 2 sol evre 3 iken, KİT sonrası yapılan odiyometride bilateral işitme kaybı yoktu. Ewing sarkom tanılı 10,92 yaşındaki hastanın KİT öncesi yapılan odiyometride sağ kulak Brock evre 1, sol kulak Brock evre 4 iken, KİT sonrası yapılan odiyometride işitme kaybı yoktu. Hodgkin Lenfoma tanılı 14,48 yaşındaki hastanın KİT öncesi ve sonrası yapılan odiyometrisinde işitme kaybı yoktu (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. KİT yapılan hastaların, KİT öncesi ve sonrası Brock evreleri

Hasta no	D. Yaş	Tanı	KT	K.K mg/m^2	AG	RT	KİT Öncesi Brock Evre		KİT sonrası Brock Evre	
							Sağ kulak	Sol kulak	Sağ kulak	Sol kulak
1	11,46	RB	K	4560	yok	var	Evre 1	Evre 1	İ.K yok	İ.K yok
2	14,48	HL	K	2240	var	var	İ.K yok	İ. K yok	İ.K yok	İ.K yok
3	10,92	ES	K	2320	var	yok	Evre 1	Evre 4	İ.K yok	İ.K yok
4	16,04	ES	K	2320	var	yok	Evre 2	Evre 3	İ.K yok	İ.K yok

KT: Kemoterapi, **K:** Karboplatin, **RB:** Retinoblastom, **HL:** Hodgkin lenfoma, **ES:** Ewing sarkoma, **KK:** Kümülatif karboplatin, **AG:** Aminoglikozit, **RT:** Radyoterapi, **KİT:** Kemik iliği transplantasyonu, **İ.K:** İşitme kaybı

Tablo 4.6. Tanı gruplarına göre hastaların sağ ve sol Brock evreleri

H. No	C	D. Yaş	Tanı	KT	K.S mg/m^2	K.K mg/m^2	Sisp. İnf	Karb. İnf	AG (mg/kg)	RT	Brock sağ	Brock sol
1	K	16,43	OST	S	120	yok	4 saat		yok	yok	Evre 2	Evre 2
2	K	14,98	OST	S	240	yok	4 saat		yok	yok	Evre 1	Evre 1
3	K	17,83	OST	S+K	120	3360	4 saat	3 saat	150mgx12gün	yok	Evre 2	Evre 2
4	E	14,63	OST	S+K	240	2160	4 saat	3 saat	150mgx10gün	yok	işitme kaybı yok	İşitme kaybı yok
5	K	16,24	OST	S+K	60	1000	4 saat	3 saat	yok	yok	Evre 1	İşitme kaybı yok
6	E	11,11	OST	S	360	yok	4 saat		yok	yok	işitme kaybı yok	İşitme kaybı yok
7	E	15,19	OST	S	450	yok	4 saat	3 saat	yok	yok	Evre 3	Evre 3
8	K	11,66	OST	S	300	yok	4 saat		150mgx7gün	yok	Evre1	Evre 1
9	K	14,94	ES	K	yok	2249		3 saat	150mgx14gün	yok	işitme kaybı yok	Evre 1
10	E	16,04	ES	K	yok	2320		3 saat	150mgx10gün	yok	Evre 2	Evre 3
11	E	12,4	ES	K	yok	1120		3 saat	yok	yok	Evre 1	Evre 1
12	K	8,38	ES	K	yok	1120		3 saat	yok	yok	işitme kaybı yok	İşitme kaybı yok
13	E	10,92	ES	K	yok	2320		3 saat	150mgx10gün	yok	Evre 1	Evre 4
14	E	11,46	RB	K	yok	4560		3 saat	yok	var	Evre 1	Evre 1
15	K	7,99	RB	K	yok	1800		3 saat	yok	var	işitme kaybı yok	İşitme kaybı yok
16	E	2,97	RB	K	yok	225		3 saat	yok	yok	işitme kaybı yok	İşitme kaybı yok
17	K	2,68	RB	K	yok	3000		3 saat	yok	yok	Yapılamadı	Yapılamadı
18	K	2,91	RB	K	yok	4500		3 saat	yok	yok	işitme kaybı yok	İşitme kaybı yok
19	E	1,53	RB	K	yok	75		3 saat	yok	yok	Yapılamadı	Yapılamadı
20	E	3,14	MB	S+K	100	1500	6 saat	3 saat	150mgx3gün	var	işitme kaybı yok	İşitme kaybı yok
21	E	18,04	MB	K	yok	2240		3 saat	yok	var	Yapılamadı	Yapılamadı
22	E	0,78	NB	K	yok	700		3 saat	150mgx10gün	yok	işitme kaybı yok	İşitme kaybı yok
23	K	1,09	NB	K	yok	2550		3 saat	150mgx8gün	yok	Yapılamadı	Yapılamadı
24	K	15,2	GHT	S	400	yok	1 saat		yok	yok	Evre 3	Evre 1
25	K	2,36	YST	S+K	308	1800	1 saat	3 saat	yok	yok	işitme kaybı yok	İşitme kaybı yok
26	K	17,45	RMS	K	yok	1680		3 saat	yok	yok	Evre 1	Evre 1
27	E	7,86	RMS	K	yok	600		3 saat	150mgx6gün	yok	Evre 1	Evre 1
28	K	10,98	NF	S	400	yok	4 saat		yok	var	Evre 3	Evre 3
29	E	14,48	HL	K	yok	2240		3 saat	150mgx7gün	var	işitme kaybı yok	İşitme kaybı yok
30	E	10,34	HCC	S	120	yok	4 saat		yok	yok	Evre 1	Evre 1
31	E	5,52	WT	K	yok	3360		3 saat	150mgx3gün	yok	işitme kaybı yok	İşitme kaybı yok
32	E	7,07	OGT	K	yok	4500		3 saat	150mgx10gün	yok	işitme kaybı yok	İşitme kaybı yok

Not: H. No: hasta no **C:** Cinsiyet, **E:** Erkek, **K:** Kız, **KT:** Kemoterapi **S:** Sisplatin, **K:** Karboplatin **S+K**: Sisplatin + karboplatin, **KS:** Kümülstif sisplatin dozu, **K.K:** Kümülatif karboplatin dozu, **Sisp. İnf:** Sisplatin infüzyon süresi **Karb. İnf:** Karboplatin inf süresi, **AG:** Aminoglikozit, **RT:** Radyoterapi, **OST:** Osteosarkom, **MB:** Medulloblastom, **NB:** Nöroblastom, **ES:** Ewing sarkom, **RB:** Retinoblastom**, NF:** Nazofarenks Ca, **OG:** Optik gliom, **RMS:** Rhabdomyosarkom, **WT:** Willm's tm, **HL:** Hodgkin lenfoma, **GHT:** Germ hücreli tm, **YST:** Yolk sac tm, **HCC:** Hepatocellüler Ca

4.1.1. İstatiksel Değerlendirmeler

Brock evre 0 "işitme kaybı yok", Brock evre 1,2,3,4 "işitme kaybı var" olarak değerlendirildiğinde sağ kulakda işitme kaybı var olan 15 hastanın 8'i (%53,3) kız, 6'sı (%46,7) erkek olarak saptandı. Sağ kulak için cinsiyet ve işitme kaybı arasında yapılan tek yönlü varyant analizinde anlamlı sonuç saptanmadı (Tablo 4.7) (p:0,47).

Sol kulakta işitme kaybı var olan 15 hastanın 8'i (%53,3) kız, 7'sı (%46,7) erkek olarak saptandı. Sol kulak için cinsiyet ve işitme kaybı varlığı arasında yapılan tek yönlü varyant analizinde anlamlı sonuç saptanmadı (Tablo 4.7) (p:0,43).

Tablo 4.7. Cinsiyet ve işitme kaybı arasındaki ilişki

		Kız (n=13)	Erkek (n=15)	p
Sağ kulak	**İşitme kaybı yok**	5	8	0,47
	İşitme kaybı var	8	7	
Sol kulak	**İşitme kaybı yok**	5	8	0,43
	İşitme kaybı var	8	7	

Brock evre 0 "işitme kaybı yok", Brock evre 1,2,3,4 "işitme kaybı var" olarak değerlendirildiğinde, sağ kulakda işitme kaybı var 15 hastanın ortanca yaşı 14,9 (± 4,3) olarak hesaplandı. Sağ kulak için yaş ve işitme kaybı arasında yapılan tek yönlü varyant analizinde anlamlı sonuç saptanmıştır (p:0,004). Sol kulakta işitme kaybı olan 15 hastanın ortanca yaşı 14,9 (± 2,6) olarak hesaplandı. İşitme kaybı ve yaş arasında yapılan tek yönlü varyant analizinde yönünde anlamlı sonuç saptandı (p:0,008). Yani yaş arttıkça işitme kaybının artmış olduğu görüldü (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Sağ ve Sol kulak Brock evre ve yaş arasındaki değerlendirme

	İşitme kaybı yok (Brock evre 0) (n=13) Yaş ortanca (Yıl)	İşitme kaybı var Brock evre(1,2,3,4) (n=15) Yaş ortanca (Yıl)	p
Sağ kulak	7,07	14,9	0,004
Sol kulak	7,07	14,9	0,008

Brock evreleri ve baş/boyun radyoterapi alımı arasındaki ilişkiye bakıldığında; sağ kulak Brock evre 0 olan 13 hastanın 3'ünde (%23) radyoterapi kullanılmıştır. Sağ kulak Brock evre 1 olan 9 hastanın 1'inde (%11,1) radyoterapi kullanılmıştır. Sağ kulak Brock evre 2 olan hastalarda radyoterapi kullanılmamıştır. Sağ kulak Brock evre 3 olan 3 hastanın 1'inde (%33,3) radyoterapi kullanılmıştır. Radyoterapi alan 1 hastanın odiyometrisi yaşının küçük olması nedeni ile yapılamamıştır. Brock evre 0 "işitme kaybı yok", Brock evre 1,2,3,4 "işitme kaybı var" olarak gruplandırıldığında, işitme kaybı olmayan 13 hastanın 3'ünde (%23) radyoterapi kullanılmıştır. İşitme kaybı olan 15 hastanın 2'sinde (%13,3) radyoterapi kullanılmıştır.

Sol kulak Brock evre 0 olan 13 hastanın 3'ünde (%23) radyoterapi kullanılmıştır. Sol kulak Brock evre 1 olan 9 hastanın 1'inde (%11,1) radyoterapi kullanılmıştır. Sol kulak Brock evre 2 olan hastalarda radyoterapi kullanılmamıştır. Sol kulak Brock evre 3 olan 3 hastanın 1 'inde (%33,3) radyoterapi kullanılmıştır. Sol kulak Brock evre 4 olan hastanın tedavisinde radyoterapi kullanılmamıştır.

Brock evre 0 "işitme kaybı yok", Brock evre 1,2,3,4 "işitme kaybı var" olarak değerlendirildiğinde sağ kulakta ve sol kulakta işitme kaybı olan 15 hastanın 2'si (%13,3) RT aldığı saptandı. yapılan tek yönlü vartayn analizinde işitme kaybı ve RT arasında anlamlı sonuç saptanmadı (Tablo 4.9) (p: 0,63).

Tablo 4.9. İşitme kaybı ve Radyoterapi (RT) arasındaki ilişki

		RT var (n)	**RT yok (n)**	**p**
Sağ kulak	**İşitme kaybı yok**	3	10	0,63
	İşitme kaybı var	2	13	
Sol kulak	**İşitme kaybı yok**	3	10	0,63
	İşitme kaybı var	2	13	

Brock evre 0 "işitme kaybı yok", Brock evre 1,2,3,4 "işitme kaybı var" olarak değerlendirildiğinde sağ kulakta işitme kaybı olan 15 hastanın 5 'inin (%66,7) tedavisi sırasında amikasin kullanılmıştır. Bu hastaların işitme kayıpları ve amikasin arasında yapılan tek yönlü varyant analizinde anlamlı sonuç saptanmamıştır (p:0,44). Sol kulakta işitme kaybı olan 15 hastanın 6'sı (%40) tedavisi sırasında amikasin

almıştır. İşitme kaybı ve amikasin arasında yapılan tek yönlü varyant analizinde anlamlı sonuç saptanmamıştır (Tablo 4.10) (p:0,74).

Tablo 4.10. İşitme kaybı ve aminoglikozit (AG) arasındaki ilişki

		AG var (n)	**AG yok (n)**	**p**
Sağ kulak	**İşitme kaybı yok**	7	6	0,44
	İşitme kaybı var	5	10	
Sol kulak	**İşitme kaybı yok**	6	7	0,74
	İşitme kaybı var	6	9	

Sağ kulak Brock evrelerine göre hastaların aldığı sisplatin ve karbolatin kümülatif dozları arasındaki işitme kayıplarına bakıldığında sağ kulakta işitme kaybı olmayan 16 hastanın 5'i sisplatin almış olup ortanca sisplatin kümülatif dozu (240 mg/m^2), 11'i karboplatin almış olup ortanca kümülatif karboplatin dozu 2160 mg/m^2 idi (Tablo: 4.11, Tablo: 4.12). Sağ kulak Brock evre 1 olan 10 hastanın 4'ü sisplatin almış olup ortanca sisplatin kümülatif dozu 180 mg/m^2, 6'sı karboplatin almış olup ortanca kümülatif karboplatin dozu 1400 mg/m^2 idi. Sağ kulak Brock evre 2 olan 4 hastanın 2'si sisplatin almış olup ortanca sisplatin kümülatif dozu 120 mg/m^2, 2'si karboplatin almış olup ortanca kümülatif karboplatin dozu 2840 mg/m^2 idi. Sağ kulak Brock evre 3 olan 3 hastanın 3'de sisplatin kullanmış olup ortanca kümülatif sisplatin dozu 400 mg/m^2 idi. Sağ kulakta işitme kayıpları ve kümülatif sisplatin dozu arasında yapılan istatiksel analizde sınırda anlamlı sonuç saptanmıştır (p:0,052). Brock evrelerine göre sağ kulak işitme kaybı ve kümülatif karboplatin dozu arasında yapılan istatiksel analizde anlamlı sonuç saptanmamıştır (p:0,35).

Sol kulak için brock evreleri ve sisplatin,karboplatin ortanca kümülatif dozlarına bakıldığında (Tablo 4.11, Tablo 4.12); sol kulak Brock evre 0 olan 17 hastanın 6'sı sisplatin almış olup ortanca sisplatin dozu 232 mg/m^2, Brock evre 1 olan 9 hastanın 4'ü sisplatin almış olup ortanca sisplatin dozu 270mg/m^2, Brock evre 2 olan hastanın ortanca sisplatin dozu 120 mg/m^2, Brock evre 3 olan hastanın 3 hastanın 2'si sisplatin almış olup ortanca sisplatin dozu 425 mg/m^2 idi. Brock evre 4

olan hasta sisplatin almamıştır. Sol kulak brock evre 0 olan 17 hastanın 11'i karboplatin almış olup, ortanca kümülatif karboplatin dozu 1800 mg/m^2, Brock evre 1 olan hastaların 5'i karboplatin almış olup ortanca karboplatin 1680 mg/m^2, Brock evre 2 olan 1 hasta ortanca kümülatif karboplatin dozu 3360 mg/m^2, Brock evre 3 olan 1 hastanın aldığı ortanca kümülatif karboplatin dozu 2320 mg/m^2, Brock evre 4 olan 1 hastanın aldığı ortanca kümülatif karboplatin dozu 2320 mg/m^2 idi. Sol kulak işitme kayıbı ile kümülatif ortanca sisplatin (p:0,11), kümülatif karboplatin dozu (p:0,71) arasında yapılan arasında yapılan istatiksel analizde anlamlı sonuç saptanmamıştır.

Sağ kulak için brock evre 0 "işitme kaybı yok", Brock evre 1,2,3,4 "işitme kaybı var" olarak değerlendirildiğinde sisplatin alan hastalarda (p:0,89) ve karboplatin (p:0,84) alan hastalarda yapılan istatiksel analizde anlamlı sonuç saptanmamıştır.

Sol kulak için brock evre evre 0 "işitme kaybı yok", Brock evre 1,2,3,4 "işitme kaybı var" olarak değerlendirildiğinde sisplatin alan hastalarda (p:0,34) ve karboplatin alan (p:0,65) hastalarda yapılan istatiksel analizde anlamlı sonuç saptanmamıştır.

Tablo 4.11. Brock evrelerine göre sağ ve sol kulak için kümülatif sisplatin dozları

	Hasta sayısı (n)		**Ortanca kümülatif sisplatin dozu (alt-üst sınır)**	
Brock evre	**Sağ**	**Sol**	**Sağ**	**Sol**
işitme kaybı yok	5	6	240 mg/m^2 (100-360)	232 mg/m^2 (60-360)
1	4	4	180 mg/m^2 (60-300)	270 mg/m^2 (120-400)
2	2	2	120 mg/m^2 (120-120)	120 mg/m^2 (120-120)
3	3	2	416 mg/m^2 (400-450)	425 mg/m^2 (400-450)
4	0	1	-	-

Tablo 4.12. Brock evrelerine göre sağ ve sol kulak için kümülatif karboplatin dozları

	Hasta Sayısı (n)		Ortanca Karboplatin Dozu (alt-üst sınır)	
Brock Evre	**Sağ**	**Sol**	**Sağ**	**Sol**
işitme kaybı yok	11	11	2160 mg/m^2 (700-4500)	1800 mg/m^2 (700-4500)
1	6	5	1400 mg/m^2 (600-4560)	1680 mg/m^2 (600-4560)
2	2	1	2840 mg/m^2 (2320-3360)	3360 mg/m^2
3	0	1	-	2320 mg/m^2
4	0	1	-	2320 mg/m^2

Sisplatin infüzyon sürelerine bakıldığında 32 hastanın 11'ine (%34,3) sisplatin 4 saatlik infüzyon şeklinde, 2 (%62,5) hastaya protokol gereği 1 saat, 1 (%3,2) hastaya da 6 saatlik infüzyon şeklinde verilmiştir. 1 saatlik infüzyon şeklinde hastaların birinde işitme kaybı saptanmazken, diğer hastada işitme kaybı saptanmıştır. 4 saatlik infüzyon şeklinde alan hastaların 5 'inde herhangi bir evrede işitme kaybı saptanmıştır. 6 saatlik infüzyon alan hastada işitme kaybı saptanmamıştır (Tablo 4.6).

Çalışmamızda saf ses odiyometrisi ile birlikte tüm hastalara konuşmayı ayırt etme (SD) testi de yapıldı. Hastalarımızın 4'ü odiyometriye koopere olamadıklarından saf ses odiyometrisi yapılamadığından SD ölçümü de yapılamadı. 1 hastada test sırasında ağladığından net değerlendirme yapılamadı, bu nedenle ortalama değeri hesabına alınmamıştır. SD ölçümü yapılabilen 27 hastanın sağ kulak SD skor ortancası %96 ± 4,43 olarak hesaplandı. Yüzde 88 ve üzeri normal olarak değerlendirildiğinden, 3 hastanın SD skoru düşük olarak saptandı.Sağ kulak SD ölçülen 1 hastanın SD skoru %88 sağ kulak Brock evre 1 işitme kaybı olan hasta vardı. SD skoru %84 olan 1 hastanın sağ kulak Brock evre 3 işitme kaybı olan hasta idi. SD skoru %80 olan 1 hastanın ise sağ Brock evresi 3 işitme kaybı olarak değerlendirildi.

Sol kulak SD skorlamalarına bakıldığında 27 hastanın ortanca SD skoru %96±3,93 olarak hesaplandı. Bir hastanın sol kulak SD skoru %88, 1 hastanın SD skoru %84 olarak saptandı. %88 ve üzeri normal olarak değerlendirildiğinden 1 hastanın SD skoru düşük olarak değerlendirildi. SD skoru düşük olan hastanın sol kulak Brock evre 3 işitme kaybı olduğu görüldü.

4.2. TEOAE Sonuçları

TEOAE sonuçları "emisyon var" veya "emisyon yok" olarak kaydedildi. Bu sonuçlar ile saf ses odyometri sonuçları karşılaştırıldı. Bir hasta test sırasında çok ağladığından emisyon bakılamadı.

Sağ kulak için Brock evre 0 "işitme kaybı yok" Brock evre 1,2,3,4 "işitme kaybı var" olarak değerlendirildiğinde sisplatin alan 9 hastanın 4'ünde (%44,4) TEOAE var, 5'inde (%55,6) TEOAE yok olarak değerlendirildi. Bu hastaların 3'ünde işitme kaybı yok 6'sında işitme kaybı var olarak değerlendirildi. Karboplatin alan 14 hastanın 13'ünde (%92,9) TEOAE var, 1 hastada (%7,1) TEOAE yoktu, bu hastaların 8'inde işitme kaybı yok, 6'sında işitme kaybı vardı. sisplatin ve karboplatin birlikte alan 5 hastanın 4'ünde (%80) TEOAE var, 1'inde (%20) TEOAE yok olarak değerlendirildi, bu hastaların 2 sinde işitme kaybı yok, 3'ünde işitme kaybı vardı. Yapılan istatisel analizde sisplatin alan hastalarda(p:0,34), karboplatin alan hastalarda (p:0,23) ve sisplatin-karboplatin alan hastalarda (p: 0,36) işitme kayıpları ve TEOAE arasında anlamlı sonuç saptanmadı (Tablo 4.13).

Sol kulak için TEOAE ve ses odyometri sonuçları karşılaştırıldı. Sol kulak için Brock evre 0 "işitme kaybı yok" Brock evre 1,2,3,4 "işitme kaybı var" olarak değerlendirildiğinde sisplatin alan 9 hastanın 3'ünde işitme kaybı vardı, 5'inde (%55,6) TEOAE' de emisyon var, 1 inde işitme kaybı yoktu, 4'ünde (%44,4) TEOAE'de emisyon yok olarak değerlendirildi. Karboplatin alan 14 hastanın 7'sinde işitme kaybı yoktu ve bu 14 hastanın 12'sinde TEOAE'de emisyon var olarak değerlendirildi. Karboplatin alan ve İşitme kaybı olan 7 hastanın 5'inde (%35,7) TEOAE'de emisyon var, 2'sinde (%14,3) TEOAE'de emisyon yok olarak değerlendirildi. Karboplatin ve sisplatin birlikte alan 5 hastanın 3'ünde (%60) işitme kaybı yoktu, bu hastaların 3'ünde (%100) TEOAE'de emisyon vardı. İşitme kaybı olan 2 hastanın (%40) 1'inde TEOAE'de emisyon var, 1'inde TEOAE'de emisyon yok olarak değerlendirildi. Sol kulak için brock evreleri, sisplatin, karboplatin ve sisplatin, karboplatin birlikte alan hastalar ve TEOAE arasındaki yapılan istatiksel analizde anlamlı sonuç bulunamamıştır (Tablo 4.13).

Sağ kulak için Brock evre 0 "işitme yok", Brock evre 1,2,3,4 işitme var denildiğinde bu gruplar ile sağ TEOAE yapılan grup arasında negatif bir ilişki saptandı, işitme kaybı olanlarda emisyon olduğu görüldü (p:0,051).

Sol kulak için Brock evre 0 “işitme yok”, Brock evre 1,2,3,4 “işitme var” denildiğinde sol kulakda bu grup ile sol kulakda TEOAE yapılan grup arasında negatif bir ilişki saptandı (p:0,051).

Tablo 4.13. Hastaların TEOAE sonuçları

H.No	Tanı	Tedavi	Sağ TEOAE	Sol TEOAE	Sağ Brock	Sol Brock
1	Osteosarkom	S	Yok	Yok	Evre 2	Evre 2
2	Osteosarkom	S	Var	Var	Evre 1	Evre 1
3	Osteosarkom	S+K	Yok	Yok	Evre 2	Evre 2
4	Osteosarkom	S+K	Var	Var	İ.K yok	İ.K Yok
5	Osteosarkom	S+K	Var	Var	Evre 1	İ.K Yok
6	Osteosarkom	S	Var	Var	İ.K yok	İ.K Yok
7	Osteosarkom	S	Yok	Yok	Evre 3	Evre 3
8	Osteosarkom	S	Var	Var	Evre1	Evre 1
9	Ewing Sarkom	K	Var	Var	İ.K yok	Evre 1
10	Ewing Sarkom	K	Var	Yok	Evre 2	Evre 3
11	Ewing sarkom	K	Yok	Yok	Evre 1	Evre 1
12	Ewing Sarkom	K	Var	Var	İ.K yok	İ.K Yok
13	Ewing Sarkom	K	Var	Var	Evre 1	Evre 4
14	Retinoblastom	K	Var	Var	Evre 1	Evre 1
15	Retinoblastom	K	Var	Var	İ.K yok	İ.K Yok
16	Retinoblastom	K	Yok	Yok	İ.K yok	İ.K Yok
17	Retinoblastom	K	Yok	Yok	Y	Y
18	Retinoblastom	K	Var	Var	Y	Y
19	Retinoblastom	K	Var	Var	İ.K yok	İ.K Yok
20	Medulloblastom	S+K	Var	Var	İ.K Yok	İ.K Yok
21	Medulloblastom	K	Yok	Yok	Y	Y
22	Germ Hc Tm	S	Yok	Var	Evre 3	Evre 1
23	Yolk Sac tm	S+K	Var	Var	İ.K yok	İ.K Yok
24	Rhabdomyosarkom	K	Var	Var	Evre 1	Evre 1
25	Rhabdomyosarkom	K	Var	Var	Evre 1	Evre 1
26	Nöroblastom	K	Var	Var	Y	Y
27	Nöroblastom	K	Var	Var	İ.K yok	İ.K Yok
28	Heptaselüler Ca	S	Var	Var	Evre 1	Evre 1
29	Hodgkin L.	K	Var	Var	İ.K yok	İ.K Yok
30	Willm’s tm	K	Var	Var	İ.K yok	İ.K Yok
31	Optik Gliom	K	Var	Var	İ.K yok	İ.K Yok
32	Nazofarenks Ca	S	Yok	Yok	Evre 3	Evre 3

Not: OST: Osteosarkom, **MB:** Medulloblastom, **NB:** Nöroblastom, **ES:** Ewing sarkom, **RB:** Retinoblastom**, NF:** Nazofarenks Ca, **OG:** Optik gliom, **RMS:** Rhabdomyosarkom, **WT:** Willm’s tm, **HL:** Hodgkin lenfoma, **GHT:** Germ hücreli tm, **YST:** Yolk sac tm, **HCC:** Hepatocellüler Ca **İ.K:** işitme kaybı yok, **Y:** Yapılmadı

4.3. BAER Sonuçları

32 hastanın tümüne tedavi öncesi ve sonrası beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyel testi (BAER) yapıldı (Tablo 4.14, Tablo 4.15). Tüm hastaların I, II, III, IV,V. Dalga latansları ve I-III., III-V, I-V interpeak latansları kayıt edildi. Bu latans değerleri uzun, kısa ve normal olarak değerlendirildi. Tedavi öncesi bütün hastaların ABR sonuçları kliniğimiz elektrofizyoloji laboratuarı değerlerine göre normal olarak değerlendirildi.

Tablo 4.14. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası sağ kulak BAER sonuçları

	Tedavi öncesi - Sağ kulak BAER									Tedavi sonrası - Sağ kulak BAER							
	I	**II**	**III**	**IV**	**V**	**I-III**	**III-V**	**I-V**		**I**	**II**	**III**	**IV**	**V**	**I-III**	**III-V**	**I-V**
1	1,7	3,16	4,02	4,89	5,76	2,32	1,74	4,06		1,49	2,92	3,52	5,04	5,87	2,03	2,35	4,38
2	1,76	2,57	3,58	4,56	5,39	1,82	1,81	3,63		1,8	2,56	4,08	4,96	5,67	1,87	1,91	3,78
3	1,42	2,52	3,71	5,02	5,68	2,29	1,97	4,26		1,54	2,57	3,99	5,02	5,87	1,9	2,16	4,26
4	1,57	2,37	3,34	4,58	5,79	1,77	2,45	4,22		1,44	2,55	3,54	4,65	5,75	2,1	2,21	4,31
5	1,78	2,82	3,88	4,92	5,95	2,1	2,07	4,17		1,8	2,61	3,74	4,71	5,99	1,94	2,25	4,19
6	1,62	2,45	3,54	4,37	5,25	1,92	1,71	3,63		1,68	2,87	3,58	4,42	5,35	1,94	1,72	3,72
7	1,75	2,84	3,88	4,75	5,95	2,13	1,96	4,1		1,5	2,54	3,61	4,76	5,93	2,11	2,32	4,43
8	2,07	2,94	3,94	4,96	5,85	1,87	1,91	3,78		2,02	2,68	3,88	4,8	5,33	1,86	1,45	3,31
9	1,48	2,53	3,6	4,53	5,65	2,12	2,05	4,17		1,42	2,24	3,26	5,01	6,03	1,84	2,77	4,61
10	1,48	2,49	3,67	4,42	5,89	1,8	2,07	4,19		1,59	2,46	3,49	4,73	5,86	1,9	2,37	4,27
11	1,39	2,24	3,16	4,87	5,68	1,77	2,52	4,29		1,45	2,32	3,52	4,86	5,83	1,75	2,42	4,2
12	1,75	2,91	3,69	4,81	5,91	1,94	2,22	4,16		1,78	2,69	3,57	4,37	5,2	1,79	1,63	3,42
13	1,51	2,59	3,67	4,82	5,86	2,16	2,19	4,35		1,24	2,27	3,48	4,54	5,58	2,24	2,1	4,34
14	1,32	2,48	3,42	4,52	5,6	2,1	4,23	4,12		1,36	2,5	3,49	4,56	5,51	2,13	2,02	4,15
15	1,96	2,89	3,85	5,05	5,92	1,89	2,07	3,96		1,52	2,3	3,24	4,45	5,26	2,1	2,12	3,54
16	1,7	2,69	3,67	4,87	5,94	2,1	2,13	4,13		1,75	2,71	3,79	4,9	5,95	2,04	2,16	4,2
17	1,17	2,34	3,37	4,39	5,35	2,2	1,98	4,18		1,21	2,23	3,69	4,86	5,92	1,88	2,98	4,45
18	1,5	2,78	3,57	5,07	5,85	2,07	2,28	4,35		1,41	3,05	3,8	4,87	5,77	2,39	1,97	4,36
19	1,43	2,61	3,86	4,75	5,7	2,43	1,84	4,27		1,72	2,43	3,97	4,87	5,43	2,25	1,46	3,71
20	1,65	2,89	3,65	4,95	5,93	2	2,28	4,28		1,83	2,49	3,98	5,1	5,9	2,15	1,92	4,07
21	1,79	2,9	3,9	4,93	5,92	2,11	2,02	4,13		1,95	2,86	3,76	4,51	5,43	1,81	1,67	3,48
22	1,82	2,77	3,97	5,03	6,08	2,15	2,11	4,26		1,87	2,59	3,68	4,63	5,84	1,81	2,16	3,97
23	1,79	2,71	3,73	5,18	5,94	1,94	2,21	4,15		1,74	2,52	3,76	4,71	5,46	2,02	1,7	1,72
24	1,42	2,39	3,14	4,01	5,23	1,69	2,76	3,68		1,47	2,44	3,18	4,04	5,25	1,71	2,07	3,78
25	1,55	2,49	3,46	4,6	5,47	1,91	2,01	3,92		1,62	2,49	4,02	4,97	5,79	2,4	1,77	4,17
26	1,42	2,68	3,65	4,64	5,7	2,23	2,05	4,28		2,08	2,73	3,42	5,14	6,59	1,34	3,17	4,51
27	1,92	2,77	3,67	4,46	5,47	1,75	1,8	3,55		1,52	2,78	3,75	4,66	5,39	2,23	1,64	3,87
28	1,61	2,74	3,67	4,97	5,87	2,06	2,2	4,26		1,94	2,9	3,94	4,66	5,45	2	1,51	3,51
29	1,85	2,69	3,59	4,83	5,41	1,74	1,82	3,56		1,91	2,7	3,62	4,86	5,52	1,87	1,9	3,61
30	1,62	3,12	3,92	4,63	6	2,3	2,08	4,48		1,56	2,62	3,49	4,66	5,8	1,93	2,31	4,24
31	1,36	2,34	3,15	4,29	5,73	1,79	2,58	4,37		1,78	2,49	3,39	4,42	5,58	1,61	2,19	3,8
32	1,53	2,22	3,18	4,3	5,85	1,65	2,67	4,32		1,36	2,34	3,15	4,29	5,73	1,79	2,58	4,37

Tablo 4.15. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası sol kulak BAER sonuçları

	Tedavi öncesi-Sol kulak BAER									Tedavi sonrası- Sol kulak BAER							
	I	**II**	**III**	**IV**	**V**	**I-III**	**III-V**	**I-V**		**I**	**II**	**III**	**IV**	**V**	**I-III**	**III-V**	**I-V**
1	1,96	2,9	3,61	5,1	5,58	1,65	1,97	3,62		1,57	2,79	4,08	5,14	5,91	2,51	1,83	4,34
2	1,79	3,05	3,94	4,93	6,08	2,15	2,14	4,29		1,82	3,08	3,97	4,96	5,99	1,92	2,01	4,21
3	1,35	2,48	3,48	4,62	5,49	2,13	2,01	4,14		1,65	2,68	3,68	4,54	5,98	1,96	2,08	4,12
4	1,45	2,47	3,36	4,5	5,55	1,91	2,19	4,1		1,35	2,41	3,56	4,25	5,49	2,21	1,93	4,14
5	1,72	2,58	3,19	4,62	5,46	1,47	2,27	3,74		1,51	2,4	3,64	4,8	5,74	2,13	2,1	4,23
6	1,74	2,43	3,25	4,28	5,16	1,51	1,91	3,42		1,59	2,97	3,96	4,55	5,43	2,37	1,47	3,84
7	1,69	2,68	3,83	4,79	5,79	2,14	1,96	4,1		1,59	2,62	3,69	4,79	5,88	2,1	2,19	4,29
8	1,79	2,47	3,9	4,68	5,47	2,11	1,57	3,68		1,94	2,97	3,79	4,63	5,3	1,85	1,51	3,36
9	1,62	3,11	4,07	5,02	5,86	2,45	1,79	4,24		1,6	2,75	3,4	4,44	5,38	1,8	1,98	3,78
10	1,67	2,76	3,83	4,71	5,65	2,18	1,98	4,45		1,5	2,55	3,61	4,86	5,78	2,11	2,17	4,28
11	1,15	2,01	3,01	4,29	5,23	1,86	2,22	4,08		1,75	2,56	3,75	4,76	5,89	2,15	2,32	4,33
12	1,59	2,47	3,73	4,77	5,58	2,14	1,85	3,99		1,9	2,75	3,66	4,48	5,3	1,76	1,64	3,4
13	1,57	2,55	3,49	4,64	5,79	1,92	2,3	4,22		1,76	2,61	3,52	4,3	5,72	1,76	2,2	3,96
14	1,59	2,7	3,68	4,72	5,49	1,98	1,79	3,87		1,62	2,71	3,69	4,75	5,53	2,07	1,84	3,91
15	1,78	3,02	3,85	4,6	5,35	2,07	1,5	3,57		1,38	2,23	3,55	4,66	5,48	1,97	2,02	3,98
16	1,34	2,19	3,94	4,89	5,65	2,58	1,7	4,32		1,37	2,22	3,95	4,99	5,67	2,58	1,72	4,3
17	1,39	2,47	3,39	4,74	5,72	2	2,33	4,33		1,87	2,65	3,98	4,88	5,87	2,01	2,43	4,43
18	1,67	3,08	4,04	4,87	5,66	2,37	1,62	3,99		1,61	2,74	3,67	4,92	5,98	2,06	2,31	4,37
19	1,24	2,73	3,62	4,74	5,56	2,38	1,94	4,32		1,85	2,53	3,49	4,63	5,6	1,64	2,11	3,75
20	1,34	2,69	3,54	4,42	5,49	2,2	1,95	4,15		1,75	2,54	4,06	4,98	5,99	2,31	1,93	4,24
21	1,56	2,96	3,95	4,89	5,81	2,39	1,86	4,25		1,65	2,4	3,96	4,95	5,67	1,71	2,31	4,02
22	1,6	2,54	3,49	4,4	5,36	1,89	1,87	3,76		1,48	3,06	3,97	4,86	5,79	2,49	1,82	4,31
23	1,92	2,78	3,9	4,64	5,6	1,98	1,7	3,68		1,84	2,82	3,8	4,63	5,26	1,96	1,46	3,42
24	1,48	2,57	3,63	4,76	5,68	1,87	2,12	4,12		1,5	2,61	3,61	4,67	5,75	2,11	2,14	4,25
25	1,54	2,56	3,59	4,65	5,68	2,05	2,09	4,14		1,43	2,35	3,53	4,83	5,71	2,1	2,18	4,28
26	1,41	2,53	3,66	4,95	5,95	2,25	2,29	4,54		2,34	3,36	4,62	5,44	6,39	2,28	1,77	4,05
27	1,6	2,45	3,59	4,46	5,21	1,99	1,62	3,61		1,69	2,41	3,28	4,07	5,19	1,59	1,91	3,5
28	1,82	2,89	3,46	4,86	5,95	1,64	2,49	4,13		1,58	2,7	3,87	4,88	5,74	2,29	1,87	4,16
29	1,66	2,71	3,81	4,97	5,69	2,15	1,88	4,03		1,71	2,81	3,86	4,96	5,79	2,14	1,94	4,2
30	1,94	2,49	3,59	4,96	5,75	1,65	2,16	3,81		1,55	2,46	3,5	4,93	5,59	1,95	2,09	4,04
31	1,47	2,67	3,93	4,83	5,53	2,46	1,6	4,06		1,65	2,67	3,95	4,81	5,39	2,3	1,44	3,74
32	1,53	3,09	3,93	4,62	5,61	2,4	1,68	4,08		1,47	2,67	3,93	4,83	5,53	2,46	1,6	4,06

Sağ ve sol kulak için tedavi öncesi ve sonrası bakılan BAER dalga ve interpeak latanslarında istatiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmadı (Tablo 4.16, Tablo 4.17).

Tablo 4.16. Tedavi öncesi ve sonrası sağ kulak BAER dalga ve interpeak latans ortalama, SD ve P değerleri

	Sağ kulak	**I**	**II**	**III**	**IV**	**V**	**I-III**	**III-V**	**I-V**
Tedavi Öncesi	**Ortalama**	1,61	2,65	3,62	4,71	5,73	2	2,18	4,1
	SD	0,2	0,24	0,24	0,27	0,23	0,2	0,24	0,25
Tedavi sonrası	**Ortalama**	1,59	2,6	3,63	4,71	5,68	2	2,09	4
	SD	0,19	0,25	0,25	0,2	0,21	0,28	0,25	0,27
P değeri		**0,6**	**0,96**	**0,779**	**0,666**	**0,295**	**0,489**	**0,322**	**0,537**

Tablo 4.17. Tedavi öncesi ve sonrası sol kulak BAER dalga ve interpeak latans ortalama, SD ve p değerleri

	Sol kulak	**I**	**II**	**III**	**IV**	**V**	**I-III**	**III-V**	**I-V**
Tedavi Öncesi	**Ortalama**	1,59	2,6	3,66	4,73	5,6	2	1,94	4
	SD	0,19	0,25	0,25	0,2	0,21	0,28	0,25	0,27
Tedavi sonrası	**Ortalama**	1,65	2,65	3,76	4,75	5,67	2,08	1,94	4,04
	SD	0,2	0,25	0,25	0,23	0,24	0,25	0,26	0,3
P değeri		**0,58**	**0,71**	**0,29**	**0,28**	**0,23**	**0,984**	**0,918**	**0,786**

Tedavi öncesi ve sonrası yapılan BAER latanslar normal sınırlar içerisinde olmakla birlikte fakat latanslarda uzama kaydedilen hastalar mevcuttu.

Tedavi öncesi ve sonrası yapılan BAER sonuçları 80 dB, 1000 Hz'de normal referans değerlerine göre karşılaştırıldığında; 31 hastanın BAER yanıtları sağ ve sol kulakta normal olarak değerlendirildi. Nazofarenks Ca tanılı bir hastanın tedavi sonrası bakılan V. Dalga da anlamlı uzama olduğu kaydedildi. Bu hastanın tedavisinde sisplatin kullanıldı. Özellikle Nazofarenks tanılı hastanın 60, 50 ve 40 dB deki BAER yanıtında V. Dalgada belirgin uzama olduğu kaydedildi.

Tedavi sonrası yapılan BAER' de 80 dB de normal latans değerleri saptanan fakat, işitme kaybı yakınması yada 80 dB de latanslarda sınırda yükseklik saptanan 3 hastanın da 60 dB deki kayıtlarına da bakıldı. Bu hastaların klinik uygulamada kullandığımız V. Dalga latansları normal olarak değerlendirildi.

Sisplatin, karboplatin ve sisplatin karboplatin alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası BAER latanslarını karşılaştırdığımızda (Tablo 18, Tablo 20); istatiksel olarak anlamlı p değeri çıksa da, bu latans değerlerinin normal sınırlar içerisinde uzama, kısalma olduğundan ve klinik olarak anlamlı bulunmadığından normal olarak değerlendirildi (Tablo 4.19, Tablo 4.21).

Tablo 4.18. Sağ kulak için tedavi öncesi ve sonrası BAER dalga ve interpeak latanslarının ortalama, ortanca, alt sınır – üst sınır ve SD değerleri

		I	II	III	IV	V	I-III	III-V	I-V	I-TS	II-TS	III-TS	IV-TS	V-TS	I-III-TS	III-V- TS	I-V-TS
Sisplatin	**Ortalama**	1,51	2,6	3,57	4,76	5,64	2,07	2,05	4,12	1,59	2,62	3,75	4,95	5,91	1,95	2,32	4,25
	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	SD	0,187	0,258	0,239	0,229	0,203	0,203	0,236	0,227	0,254	0,264	0,24	0,095	0,265	0,323	0,476	0,214
	Ortanca	1,5	2,57	3,58	4,87	5,68	2,1	2,01	4,18	1,54	2,57	3,79	4,95	5,87	1,9	2,16	4,26
	Alt sınır	1,17	2,24	3,16	4,39	5,35	1,77	1,74	3,63	1,21	2,23	3,42	4,86	5,67	1,34	1,77	3,78
	Üst sınır	1,76	3,16	4,02	5,07	5,94	2,32	2,52	4,35	2,08	3,05	4,08	5,14	6,59	2,4	3,17	4,51
Karboplatin	**ortalama**	1,67	2,69	2,69	4,7	5,76	1,95	2,14	4,07	1,69	2,57	3,6	4,59	5,52	1,94	1,91	3,7
	N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
	SD	0,2	0,24	0,24	0,326	0,254	0,213	0,294	0,302	0,217	0,195	0,259	0,245	0,222	0,188	0,326	0,594
	ortanca	1,63	2,72	3,67	4,81	5,86	1,93	2,09	4,17	1,73	2,55	3,6	4,54	5,45	1,91	1,91	3,75
	Alt sınır	1,36	2,22	3,14	4,01	5,23	1,65	1,71	3,55	1,24	2,27	3,15	4,04	5,2	1,61	1,45	1,72
	Üst sınır	2,07	3,12	3,97	5,18	6,08	2,43	2,76	4,48	2,02	2,9	3,98	5,1	5,94	2,25	2,58	4,37
Sisp-karbo	**Ortalama**	1,58	2,6	3,62	4,66	5,78	2,04	3,01	4,15	1,5	2,48	3,52	4,73	5,84	2,02	2,34	4,33
	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	SD	0,19	0,21	0,251	0,172	0,163	0,15	0,17	0,47	0,172	0,144	0,176	0,169	0,214	0,127	0,278	0,187
	Ortanca	1,57	2,53	3,6	4,58	5,79	2,1	2,07	4,17	1,44	2,54	3,54	4,71	5,93	2,1	2,25	4,31
	Alt sınır	1,32	2,34	3,34	4,52	5,6	1,77	1,96	4,1	1,36	2,24	3,26	4,56	5,51	1,84	2,02	4,15
	Üst sınır	1,78	2,87	3,88	4,92	5,95	2,13	4,23	4,22	1,8	2,61	3,74	5,01	6,03	2,13	2,77	4,51
Total	**Ortalama**	1,61	2,65	3,62	4,71	5,73	2	3,37	4,1	1,63	2,57	3,63	4,71	5,68	1,96	2,09	3,96
	N	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32
	SD	0,2	0,24	0,248	0,278	0,23	0,205	0,213	0,254	0,227	0,208	0,25	0,254	0,294	0,222	0,414	0,543
	Ortanca	1,61	2,68	3,67	4,78	5,82	2,03	2,07	4,17	1,6	2,55	3,61	4,72	5,74	1,93	2,11	4,16
	Alt sınır	1,17	2,22	3,14	4,01	5,23	1,65	1,71	3,55	1,21	2,23	3,15	4,04	5,2	1,34	1,45	1,72
	Üst sınır	2,07	3,16	4,02	5,18	6,08	2,43	4,23	4,48	2,08	3,05	4,08	5,14	6,59	2,4	3,17	4,51

Tablo 4.19. Tedavi öncesi ve sonrası sağ kulak BAER dalgalarının ve interpeak latans değişimlerinin p değerleri

	I- TS I	**II- TS II**	**III-TS III**	**IV-TS IV**	**V-TS V**	**I-III TS I-III**	**III-V- TS III-V**	**I-V TS I-V**
Sisplatin	0,314	0,575	0,138	0,069	**0,015**	0,407	0,286	0,036
Karboplatin	0,556	0,078	0,527	0,222	**0,001**	0,896	**0,011**	**0,016**
Sisplatin-Karboplatin	0,225	0,225	0,345	0,345	1	0,893	0,893	**0,043**

Tablo 4.20. Sol kulak için tedavi öncesi ve sonrası BAER dalga ve interpeak latanslarının ortalama, ortanca, alt sınır – üst sınırve SD değerleri

		I	II	III	IV	V	I-III	III-V	I-V	I-TS	II-TS	III-TS	IV-TS	V-TS	I-III-TS	III-V- TS	I-V-TS
Sisplatin	**Ortalama**	1,51	2,58	3,62	4,78	5,67	2,11	2,04	4,16	1,71	2,71	3,91	4,94	5,93	2,17	2,07	4,27
	N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9
	SD	0,253	0,355	0,321	0,239	0,245	0,273	0,247	0,26	0,287	0,345	0,32	0,25	0,206	0,235	0,258	0,122
	Ortanca	1,41	2,53	3,61	4,87	5,66	2,13	2,09	4,14	1,65	2,68	3,95	4,92	5,91	2,1	2,08	4,3
	Alt sınır	1,15	2,01	3,16	3,01	5,23	1,65	1,62	3,62	1,37	2,22	3,53	4,54	5,67	1,92	1,72	4,05
	Üst sınır	1,95	3,08	4,02	4,08	6,08	2,58	2,33	4,54	2,34	3,36	4,62	5,44	6,39	2,58	2,43	4,43
Karboplatin	**Ortalama**	1,62	2,68	3,69	4,67	5,56	2,05	1,88	3,96	1,65	2,65	3,74	4,7	5,57	2,04	1,86	3,91
	N	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18	18
	SD	0,18	0,205	0,204	0,195	0,206	0,274	0,261	0,289	0,162	0,218	0,22	0,244	0,224	0,286	0,284	0,321
	Ortanca	1,6	2,68	3,68	4,72	5,59	2,09	1,87	4,04	1,65	2,64	3,79	4,74	5,59	2,04	1,92	4
	Alt sınır	1,24	2,43	3,24	4,28	5,16	1,51	1,5	3,42	1,38	2,23	3,28	4,07	5,19	1,59	1,44	3,36
	Üst sınır	1,94	3,09	3,95	4,97	5,95	2,46	2,49	4,45	1,94	3,06	4,06	4,98	5,99	2,49	2,31	4,31
Sisp-karbo	**Ortalama**	1,61	2,7	3,62	4,73	5,63	1,99	2	4,01	1,53	2,57	3,59	4,6	5,6	2,06	2	4,07
	N	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	SD	0,105	0,242	0,354	0,195	0,182	0,357	0,222	0,201	0,111	0,164	0,121	0,248	0,202	0,155	0,138	0,217
	Ortanca	1,62	2,68	3,68	4,72	5,55	1,98	1,96	4,1	1,59	2,62	3,64	4,75	5,53	2,1	1,98	4,14
	Alt sınır	1,45	2,47	3,19	4,5	5,46	1,47	1,79	3,74	1,35	2,4	3,4	4,25	5,38	1,8	1,84	3,78
	Üst sınır	1,72	3,11	4,07	5,02	5,86	2,45	2,27	4,24	1,62	2,75	3,69	4,8	5,88	2,21	2,19	4,29
Total	**Ortalama**	1,59	2,65	3,66	4,71	5,6	2,06	1,94	4,02	1,65	2,65	3,76	4,75	5,67	2,08	1,94	4,04
	N	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32
	SD	0,199	0,259	0,258	0,206	0,213	0,28	0,254	0,276	0,201	0,25	0,257	0,268	0,264	0,256	0,269	0,301
	Ortanca	1,59	2,62	3,64	4,73	5,6	2,09	1,94	4,09	1,61	2,66	3,72	4,8	5,71	2,1	1,96	4,13
	Alt sınır	1,15	2,01	3,01	4,28	5,16	1,47	1,5	3,42	1,65	2,22	3,28	4,07	5,19	1,59	1,44	3,36
	Üst sınır	1,96	3,11	4,07	5,1	6,80	2,58	2,49	4,54	2,34	3,36	4,62	5,44	6,39	2,58	2,43	4,43

Tablo 4.21. Tedavi öncesi ve sonrası sol kulak BAER dalgalarının ve interpeak latans değişimlerinin p değerleri

	I- TS I	II- TS II	III-TS III	IV-TS IV	V-TS V	I-III TS I-III	III-V- TS III-V	I-V TS I-V
Sisplatin	0,26	0,441	0,086	**0,028**	**0,021**	0,779	0,859	0,314
Karboplatin	0,695	0,758	0,925	0,862	0,663	0,679	0,616	0,499
Sisplatin-Karboplatin	0,136	0,078	0,893	0,465	0,893	0,5	0,893	0,343

5. TARTIŞMA

Ototoksisite ilaçlara veya bazı kimyasal maddeler nedeniyle gelişen iç kulak hasarı veya toksisitesi olup, kokleayı, vestibulü veya her ikisini birden etkileyebilmekte ve günümüzde işitme ve dengeyi bozan en önemli nedenlerden biri olarak kabul edilmektedir (1). Sisplatin ve karboplatin çocukluk çağı kanserlerinde sık olarak kullanılan, platin bileşikleri ve kemoterapötik ajanlardır. Osteosarkom, hepatoblastom, nöroblastom, germ hücreli tümörler, santral sinir sistemi tümörleri, baş ve boyun kanserlerinin sağaltımında protokollerde yer almaktadırlar (3,4).

Çalışmamızda 0-18 yaş arası merkezimizde santral sinir sistemi tümörü, osteosarkom, nöroblastom, germ hücreli tümör, ewing sarkom, retinoblastom, optik gliom, hepatosellüler ca, hodgkin lenfoma, ve nazofarinks karsinomu, Willm's tm tanısıyla sisplatin ve karboplatin kemoterapisi alan hastalarda işitme kaybı varlığını, işitme kaybının yaş ile ilgisi, bir kürde uygulanan sisplatin dozu, kümülatif sisplatin dozu, bir kürde uygulanan karboplatin dozu, kümülatif karboplatin dozu, sisplatin ve karboplatin infüzyon süresi, eş zamanlı kranial ve/veya servikal radyoterapi uygulaması, eş zamanlı aminoglikozit kullanımı ile ilişkisini göstermeyi amaçladık. Aynı zamanda işitme kaybını saptamak amacı ile 3 farklı odyometrik yöntem (saf ses odyometrisi, beyin sapı işitsel yanıtı ve otoakustik emisyon) yapıldı. Bu testlerin hangisinin daha kolay ve efektif olduğunun saptanması amaçlandı.

Sisplatine bağlı olarak gelişen ototoksisite progresif, geridönüşümsüz, genellikle bilateral, sensörinöral tipte ve öncelikle tiz frekanslarda başlayan bir işitme kaybı olarak tanımlanmıştır (115,116,139). Brock ve ark. tarafından sisplatine bağlı gelişen ototoksisite için saf ses odyogram değerleri kullanılarak bir evreleme sistemi geliştirilmiş ve bu evreleme sistemi daha sonra da sisplatin ototoksisitesinin araştırıldığı birçok çalışmada kullanılmıştır (6,78,79,115,116,118,128,140,141,142). Sisplatin öncelikli olarak yüksek frekanslarda (4000-8000 Hz) işitme kaybına neden olur ve Brock evrelerinde görüldüğü gibi işitme kaybının derecesi arttıkça daha düşük frekanslarda da işitme eşiğinde artış gözlenir (115).

Sisplatine bağlı olarak gelişen işitme kaybı varlığında, öncelikle mutlaka yüksek frekanslar etkilenmiş olmalıdır. 2000 Hz frekansta işitme eşiğinde artış

gözleniyorsa mutlaka 4000 Hz ve 8000 Hz'de de işitme eşiğinde artış olmuş olması beklenir. Aynı zamanda sisplatine bağlı gelişen ototoksisite sensörinöral bir işitme kaybıdır, bu nedenle de saf ses odyogramlarında hava ve kemik yolu işitme eşikleri arasında 10 dB den fazla fark olmaması, hava yolu ve kemik yolu işitme eşiklerinin birbirine paralel şekilde seyretmesi gerekir. Hava ve kemik yolu işitme eşiklerinde bakılan herhangi bir frekansta 10 dB'in üzerinde bir fark varsa bu iletim tipi işitme kaybına işaret eder. Bu nedenle bu tip bir odyogram saptandığında, çalışma dışı bırakılması planlanmış ve işitme testlerinin hepsi iletim tipi işitme kayıplarını ekarte etmek amacıyla otoskopik bakısının normal olması koşuluyla yapılmıştır.

Çalışmamızda 28 hastaya saf ses odiyometrisi ve TEOAE uygulandı. Saf ses odiyometrisine kooperasyon kurulamayan 4 hastaya ise sadece BAER uygulandı. Otuz iki hastaya tedavi öncesi ve sonrası BAER yapıldı. Yaptığımız 28 saf ses odyogramın hiçbirinde iletim tipi işitme kaybını düşündürecek bir patern saptanmadı. Sağ ve sol kulak için ayrı ayrı değerlendirme yapıldı ve her iki kulak için ayrı ayrı Brock evreleri hesaplandı. İşitme kaybı saptanan tüm olguların odyogramları, sisplatin ototoksisitesine bağlı gelişen sensörinöral tipte ve öncelikle yüksek frekansları etkileyen işitme kaybına uygun paternde idi.

Saf ses odiyometrisi yapılıp Brock evrelemesi yapılan 28 hastanın sağ kulak için 15'inde (%53,5), sol kulak için 15'inde (%53,5) herhangi bir düzeyde işitme kaybı olduğu görüldü. Saf ses odiyometrisi yapılamayan 4 hastaya uygulanan BAER'de işitme kaybı rastlanmadı. İşitme kaybı saptanan 15 hastanın 4'ünde 2 kulakta farklı evreler saptandı.

Stöhr ve ark. tarafından osteosarkom tanılı ortanca 360 mg/m^2 kümülatif sisplatin dozu alan hastaların %51'inde işitme kaybı saptandığı (143), Lewis ve ark. tarafından ortanca yaşları 14 yaş (3-18) olan 36 osteosarkomlu hasta ile yapılan çalışmada, %41.6'sında işitme kaybı saptandığı görülmektedir (124). Literatüre bakıldığında farklı grupların sisplatin ototoksisitesi insidansları %12-96 arasında değişmekte olup bulunan insidanslar geç dönem sonuçlarını yansıtmaktadır (Tablo 5.1) (6,78, 140,141,142,143,144,145,146).

Tablo 5.1. Literatürde yaş, tanı yaşı, kümülatif sisplatin dozuna göre Brock evrelemesi kullanılarak değerlendirilen ototoksisite insidansları

Literatür	Hasta Sayısı	Tanı	Yaş	Kümülatif Sisplatin	İşitme Kaybı	Orta-Ağır İşitme Kaybı
Lewis et al.[124]	36	Osteosarkom	14 (ortanca)	480 mg/m^2 (ortanca)	46%	%11(Sadece evre 2)
Kushner et al.[79]	173	Nöroblastom		400,600 mg/m^2 (ortanca)	%88-96	%65-90
Dhooge et al.[15]	16	Karışık		580 mg/m^2 (ortanca)	31%	25%
Knight et al.[78]	67	Karışık	9,7(ortalama)	490 mg/m^2 (ortalama)	42%	24%
Chang et al.[119]	67	Karışık	11,4(ortalama)	332 mg/m^2 (ortalama)	52%	18%
Bertolini et al.[6]	94	Karışık		400 mg/m^2 (ortanca)	65%	39%
Gupta et al.[141]	39	GHT	9(ortanca)	400 mg/m^2 (ortanca)	13%	%2(sadece evre 2)
Güneş et al.[142]	47	Karışık		405, 445 mg/m^2 (ortanca)	53%	21%
Li et al.[140]	153	Karışık		397 mg/m^2 (ortalama)	52%	35%
Skinner et al.[139]	22	Karışık		542 mg/m^2 (ortanca)	73%	41%
Çalışmamız	15	Karışık	11,04(ortanca	245 mg/m^2 (ortalama)	60%	30%

Çalışmamızda da, Saf ses odyometrisi yapılan 28 hastanın, iki kulak arasında fark olan olguların, daha ağır işitme kaybı olan kulakları göz önüne alınarak; Brock evrelerine ayrı ayrı bakıldığında 13 hastanın (%46,4) Brock evre 0 (işitme kaybı yok), yedi hastanın (%25) Brock evre 1, üç hastanın (%10,7) Brock evre 2, üç hastanın (%10,7) Brock evre 3, bir hastanın (%7,2) Brock evre 4 olduğu görüldü.

Literatüre baktığımızda retinoblastom tanısı ile takip edilmiş 175 çocuk hastanın aldığı ortanca kümülatif karboplatin dozu 2880 mg/m^2 (560-6160) imiş (144). Bu hastalara işitme kaybının varlığı amacıyla yapılan saf ses odiyometri incelemesinde toplam 8 hastada işitme kaybı saptanmış. Yapılan Brock evreleme sistemine göre, 3 hastada Brock evre 1, bir hastada Brock evre 2, iki hastada Brock evre 4 olarak değerlendirilmiş. Bu hastaların aldıkları kümülatif karboplatin dozu 3,120 mg/m^2 (1,200–5,830) hesaplanmış. Sonuçta, karboplatin tedavisi öncesi ve sonrası işitme testi yapılması önerilmiş (144).

Bizim çalışmamızda, 23 hastanın tedavisinde karboplatin kullanıldı. Hastaların aldığı ortanca kümülatif karboplatin dozu 2240 mg/m^2 (75-4560) olarak hesaplandı. Sadece karboplatin alan 18 hastanın ortanca kümülatif karboplatin dozu 2273 mg/m^2 (75-4500mg/m^2) olarak hesaplandı. İşitme kaybı saptanan hastaların aldığı ortanca kümülatif karboplatin dozu 2249 mg/m^2 (600-4560 mg/m^2) olarak hesaplandı. Karboplatin alan 23 hastanın 5'inde (%21,7) Brock evre 1 işitme kaybı, 1 hastada sağ kulakta Brock evre 1 sol kulakta Brock evre 4 işitme kaybı, 1 hastada Brock evre 2 işitme kaybı, 1 hastada Brock evre 1 saptanırken bu hastaların ayrıca sisplatin de aldığı görüldü. Sadece karboplatin alan 6 hastada (%33,3) herhangi bir düzeyde işitme kaybı olduğu görüldü.

Çalışmamızda saf ses odyometrisi ile birlikte tüm hastalara konuşmayı ayırt etme testi de yapıldı. Konuşmayı ayırt etmenin kişinin sosyal ve akademik hayatının sağlıklı şekilde sürdürülmesinde dolayısıyla yaşam kalitesinde önemli bir yeri olduğu tartışılmazdır. Kişide işitme kaybının olması, işitme ile ilgili problemin yanı sıra konuşmayı anlamada da problem yaratabilmektedir. Konuşmayı ayırt etme testinin gerçek anlamı konuşmayı anlamadır (113). Her zaman için yeterli ses şiddetinin olduğu konuşma uyaranına karşı, hastanın optimal yanıtın ölçümüdür. Özünde, bireyin işitme yeteneğinin berraklığını ölçmektedir. Konuşmayı ayırt etme (SD), basit bir soruya cevap olarak tasarlanmıştır. Zayıf konuşmayı ayırt etmede kişi sesleri

yeterli şiddette duyar ancak anlamlandırmayı yapamaz. SD skorunun saptanmasındaki genel uygulama şu şekildedir:

Saf ses ortalamasının 40 dB üzerindeki şiddette hastanın en rahat dinlediği ses seviyesindeki kelimeler hastaya söylenir. Hastanın doğru anlayıp tekrar ettiği her kelime puan alır ve testin sonunda bu kelimelerin yüzdesi bulunur. 100 üzerinden yapılan değerlendirmede %88 ve üzeri normal diskriminasyon olarak kabul edilir. Hastalarımızın 4'ü saf ses odyometrisine yaş nedeniyle koopere olamadıklarından bu hastalara SD ölçümü de yapılamadı. SD ölçümü yapılabilen 28 hastanın kulaklar arasında farklı skorlar saptanan olgularda, düşük SD skoru olan kulak göz önüne alınarak bakıldığında; SD skoru ortalaması %96 ±4,43 olarak saptandı. SD içi %88 ve üzeri normal olarak kabul edildiğinden 3 hastamızın SD skoru düşük olarak saptandı. Sağ kulak SD ölçülen 1 hastanın SD skoru %88, sağ kulak Brock evre 1 işitme kaybı olan hasta idi. SD skoru %84 olan hasta sağ kulak Brock evre 3 işitme kaybı olan hasta idi. SD skoru %80 olan hasta sağ Brock evresi 3 işitme kaybı olarak değerlendirildi. Konuşmayı ayırt etme ile ilgili yapılan bir çalışma olmadığından karşılaştırma yapılamadı.

Çalışmaya dahil ettiğimiz 32 hastanın 14'ü sisplatin almış olup bu hastaların aldığı ortanca kümülatif sisplatin dozu 240 mg/m^2 (60-450) idi. En düşük 60mg/m^2 kümülatif sisplatin almış 1 hastada sağ Brock evre 1 işitme kaybı olduğu görüldü. Tablo 4.6' da belirtildiği gibi bilateral ya da unilateral Evre 3 (orta-ağır) işitme kaybı olan 3 hastanın kümülatif sisplatin dozu 400 mg/m^2, 400 mg/m^2 ve 450 mg/m^2 dir. Yani evre 3 ototoksisite 400 mg/m^2 ve üzeri sisplatin alan hastalarda gelişmiştir. Literatürde yapılmış olan birçok çalışmada kümülatif sisplatin dozu arttıkça sisplatine bağlı ototoksisite gelişiminin arttığı gösterilmiştir (69,115,140,143,145). Bizim çalışmamızda böyle bir ilişki gösterilmiştir. Çalışmamızda en düşük 60 mg/m^2/doz sisplatin alımında dahi ototoksisite gelişmiş olan hasta mevcuttur. Bunun birçok nedeni olabilir. Daha fazla örneklem olduğunda literatürlere benzer sonuç çıkabileceği düşünülmektedir. Diğer önemli bir neden ise son zamanlarda daha da çok üzerinde durulmakta olan sisplatine bağlı ototoksisite gelişiminde genetik yatkınlıklar olabilir. Bu da bize kümülatif sisplatin dozundan daha çok sisplatin ototoksisitesine genetik yatkınlık yaratabilecek polimorfizmler üzerinde durulması gerektiğini düşündürmektedir.

Kümülatif sisplatin dozuna benzer şekilde, sisplatin ototoksisitesi ile ilgili olarak yapılmış birçok çalışmada, daha küçük yaşta sisplatin tedavisi verilmiş olmasının ototoksisiteyi arttırdığı ileri sürülmüştür (69,115,140,143,145). Li ve ark. tarafından yapılan çalışmada özellikle 5 yaş altındaki çocukların en büyük risk altında olduğu belirtilmiştir (140). Stohr ve ark. ve Ruiz ve ark. tarafından yapılan 2 ayrı çalışmada ise 12 yaş ve altındaki hastaların özellikle risk altında olduğu belirtilmiştir (143, 147). Bizim çalışmamızda Brock evre 3 bilateral yada unilateral toksisite geliştiren ve kümülatif sisplatin dozu 400-450 mg/m^2 olan hastaların yaşları 10-15 yaş arasındadır.

Bizim çalışmamızda saf ses odyometrisi değerlendirmeye alınan sağ kulak için 28 sol kulak için, 28 hastanın Brock evrelerine göre; Brock evre 0 "işitme kaybı yok", Brock evre 1,2,3,4 "işitme kaybı var" olarak değerlendirildiğinde sağ kulakda işitme kaybı var 15 hastanın ortanca yaşı 14,9 (± 4,3) olarak hesaplandı. Sağ kulak için yaş ve işitme kaybı arasında yapılan tek yönlü varyant analizinde anlamlı sonuç saptanmıştır (p:0,004). Sol kulakta işitme kaybı olan 15 hastanın ortanca yaşı 14,9 (± 2,6) olarak hesaplandı. İşitme kaybı ve yaş arasında yapılan tek yönlü varyant analizinde anlamlı sonuç saptandı. (p:0,008). Yani yaş arttıkça ototoksisite arttığını gördük. Bizim çalışmamızda hastalarımızın yaşı arttıkça işitme kaybının artmasının nedeni tanı grubumuzu oluşturan yaşı küçük olan hastaların protokolünde sisplatin değil karboplatin yer almasıdır. Bu nedenle küçük yaş grubunda toksisite daha az çıkmıştır.

Lewis ve ark. tarafından ortanca yaşları 14 (3-18) olan 36 osteosarkomlu hasta ile yapılan çalışmada, %41,6' sında Brock evrelerine göre herhangi bir evrede işitme kaybı olduğunu, işitme kaybının artan doz başına uygulanan sisplatin ve kümülatif sisplatin dozu ile ilişkili olduğunu göstermiştir (124). Bu çalışmada Brock evre 2 ve üstü olan işitme kayıpları eğitimde sorun yaşatabilecek işitme kaybı olarak değerlendirilmiş olup bu çalışmada hiç evre 3 ve 4 hasta saptanmazken sadece %11 evre 2 hasta saptanmıştır (124).

Bizim çalışmamızdaki osteosarkom tanılı hastalara baktığımızda ortanca tanı yaşları 14,7 yıl (11,66-17,8), ortanca kümülatif sisplatin dozları 240 mg/m^2 (60-450) olarak saptanmıştır. Osteosarkom tanılı 8 hastanın 5'i sadece sisplatin almış, 3'ü sisplatin ve karboplatin birlikte aldı. Bu hastaların 6'sında (%75) hafif, orta ve ağır

olmak üzere işitme kaybı olduğu belirlenmiştir. Sadece sisplatin alan hastalara bakılacak olursa 8 hastadan 4'ünde (%50) işitme kaybı saptanmış olduğu, sisplatin-karboplatin alan 3 hastadan 2 'sinde (%66,6) işitme kaybı olduğu saptandı. 8 hastanın 2'inde sağ ve sol kulak Brock evre 0, ikisinde sağ ve sol kulak Brock evre 1, ikisinde sağ ve sol kulak Brock evre 2, birinde sağ kulak Brock evre 1 iken sol kulak Brock evre 0 olarak saptanırken, 1 hastada da sağ ve sol kulak Brock evre 3 olarak saptandı.

Kushner ve ark. tarafından nöroblastom tanılı olgular ile yapılan çalışmada verilen tedavi rejimine göre hastalar 3 gruba ayrılmıştır (79). Ortanca yaşları 3 yaş 10 ay olan 1.gruptaki, 400 mg/m^2 kümülatif sisplatin alan 65 hastanın 8'inde (%12) işitme kaybı saptanmazken, %65 'inde orta-ağır derecede (Brock evre 2,3,4) işitme kaybı saptanmıştır. Ortanca yaşları 3 yaş 5 ay olan 2. gruptaki 600 mg/m^2 kümülatif sisplatin alan 50 hastanın ise sadece 4'ünde (%4) işitme kaybı gözlenmezken %90'ında orta-ağır derecede işitme kaybı saptanmıştır. Ortanca yaşın 3 olduğu 3.gruptaki 400 mg/m^2 kümülatif sisplatin ve karboplatin içeren myeloablatif rejim alan 58 hastanın ise 3'ünde (%5) işitme kaybı gözlenmezken, %85'inde orta-ağır düzeyde işitme kaybı olduğu görülmüştür. Tüm gruplarda 5 yaş altındaki hastalarda evre 3, 4 işitme kaybı insidansının 5 yaş ve üzerindeki hastalara göre daha fazla olduğu saptanmıştı (79). Bizim çalışmamızda sisplatin 400mg/m^2 üzerinde alan ve Brock evre 3 işitme kaybı gelişen hastaların yaşları 10,98 yıl, 15,1 yıl ve 15,98 yıldır.

Bizim çalışmamızda 2 nöroblastomlu hastanın tedavisinde karboplatin kullanılmış olup bu hastaların 1'inde işitme kaybı saptanmazken, diğerine yaşının küçük olması nedeni ile saf ses odiyometrisi yapılamamıştır. İşitmeyi saptamak için yapılan BAER latans değerleri de normal olarak saptanmıştır.

Cas Smith ve ark. tarafından yapılan çalışmada, ortanca yaşı 7 ay (0,5-41 ay) olan 25 retinoblastom tanılı hastanın tedavisinde ortanca karboplatin dozu 2240 mg/m^2 (560-6580) kullanılmış. Hastalara tedavi sırasında timpanometri, DPOAE, TEOAE, odiyometri ve BAER yapılmış. Hastaların 4'ünde tekrarlayan orta kulak iltihabı nedeni ile ventilasyon tüpü takılmış, diğer 21 hastada işitme kaybı rastlanmamış. Literatürde, retinoblastom tanılı hastalarda işitme kaybı varlığı açısından herhangi bir çalışma olmadığı belirtilmiş (148).

Çalışmamızda Retinoblastom tanılı 6 hasta izlenmiş olup, yaşları küçük olan 2 hastada kooperasyon gerçekleştirilemediğinden saf ses odiyometrisi yapılamadı. Bir hastanın sağ ve sol kulak Brock evre 1, diğer hastaların Brock evre 0 olarak saptandı. bu hastaların aldığı ortanca kümülatif karboplatin dozu 2400 mg/m^2 (75-4560) idi. Ancak, bilateral Brock evre 1 işitme kaybı olan hasta, retinoblastom tanılı hastalarımızın içinde en yüksek kümülatif karboplatini (4560 mg/m^2) alan hastamız olduğu görüldü.

Lambert P. Ve ark. tarafından yapılan çalışmada retinoblastom tanısı almış 248 hasta retrospektif olarak incelenmiş. Tedavisinde karboplatin alan 164 hasta değerlendirmeye alınmış. 116 hastanın odiyolojik incelemesi mevcut idi. 102 hastanın tedavi öncesi odiyolojik incelemeleri normal, 14 (%5,6) hastanın anormal olarak değerlendirilmiş. Hastaların ortanca yaşı 40 ay (3ay-123 ay) imiş. Bu hastalar 18,6 mg/kg/g 6 haftada bir 6 siklus karboplatin almış. Hastaların tedavi sonrasında bakılan odiyolojik incelemlerinde anormal sonuç saptanmamış (149).

Dean ve ark. tarafından yapılan çalışmada sisplatin, karboplatin ve sisplatin +karboplatin alan hastalar karşılaştırılmıştır (63). Bu çalışmada sadece sisplatin alan 47 hastanın %57 sinde herhangi bir evrede işitme kaybı saptanmıştır. Bu hastaların evrelere göre dağılımına bakıldığında %15 evre 1, %27 evre 2, %13 evre 3 ve %2 evre 4 olarak saptanmıştır. Ortalama kümülatif sisplatin dozu 392 mg/m^2 olarak saptanmış, sisplatin + karboplatin alan hastalarda (%70) sadece sisplatin alan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış ototoksisite insidansı saptanmıştır (64).

Bizim çalışmamızda sisplatin, karboplatin ve sisplatin-karboplatin alan hastalar karşılaştırıldı. Brock evre 0 "işitme kaybı yok", Brock evre 1,2,3,4 "işitme kaybı var" olarak değerlendirildiğinde; sisplatin alan 9 hastanın 3'ünde (%33,3) işitme kaybı yok, 6'sında (%66,7) işitme kaybı var, karboplatin alan 14 hastanın 8'inde (%57,1) işitme kaybı yok 6'sında (%42,9) işitme kaybı var, sisplatin-karboplatin alan 5 hastanın 2'sinde (%40) işitme kaybı var, 3'ünde (%60) işitme kaybı yok olarak değerlendirildi. Sisplatin-karboplatin grubunda bilateral Brock evre 2 toksisite geliştiren tek hastanın, kümülatif karboplatin dozu 3360 mg/m^2 dir.Ayrıca hastalarımızın tedavisinde kullanılan kemoterapi protokolü içerisinde daha çok karboplatin kullanılması ve karboplatinin ototoksiste gelişimi üzerine sisplatinden

daha az yan etkisi olduğundan, işitme kaybı bizim çalışmamızda diğer çalışmalara göre daha az saptanmasının nedeni olduğunu düşünmekteyiz.

Sisplatin infüzyon süresi ile ilgili olarak Gupta ve ark. tarafından ortanca yaşı 9 yaş, ortanca kümülatif sisplatin dozunun 400 mg/m^2 olduğu 43 germ hücerli tümör tanılı hasta ile yapılan çalışmada, hastalara 20 mg/m^2/gün 23 saatlik sürekli infüzyon şeklinde 5 gün süreyle sisplatin verildikten sonra işitme kayıpları değerlendirilmiştir (141). 43 hastanın sadece 5'inde (%12.5) Brock evrelemesine göre herhangi bir düzeyde işitme kaybı saptanırken, evre 3 ve 4 işitme kaybı olan hasta saptanmamıştır. Dört hasta Brock evre 1, bir hasta ise Brock evre 2 olarak değerlendirilmiştir. Literatürde işitme kaybı gelişme insidansının %41-65 oranlarında belirtilmesi nedeniyle, sürekli infüzyon şeklinde sisplatin verilmiş olmasının ilacın etkisini azaltmaksızın işitme kaybı insidansını azaltmada etkili olmuş olabileceği öne sürülmüştür (6,115,139). Çalışmanın retrospektif olması ve kontrol grubunun olmayıp tüm hastaların 23 saatlik infüzyon şeklinde sisplatin almış olmaları gibi eleştirilebilecek yönleri bulunmakla birlikte, sisplatin bolus ve sürekli infüzyon şeklinde verilişinin işitme kaybı üzerine etkisini araştıran randomize bir çalışma yoktur (148). Bizim çalışmamızda sisplatin alan 12 hasta sisplatin infüzyonunu genellikle 4 saat aldı, Germ hücreli tm tanısı ile takip edilen 2 hasta 1 saat infüzyon, medulloblastom tanılı hasta 6 saat infüzyon almıştır. Çalışmamızda sisplatin infüzyon süresi ve işitme kaybı arasında olumlu veya olumsuz herhangi bir ilişki ortaya konmamıştır.

Tablo 5.2. Literatürlerde Kümülatif karboplatin dozu, yaş, odiyolojik yöntem ve bulgular (148)

Literatür	Hasta sayısı	Yaş	K. Karboplatin dozu,zaman	Ek faktörler	Odiyolojik yöntem	Bulgular
Gaynon et al. 1990 [15]	95 (38)	1–20 (7)	560–12,880 (1020), 560 mg/m2 1 saat	12/38 sisplatin öncesi RT kayıtı yok	ABR	1 hastada ≥40dB, <4kHz işitme kaybı
						5 hastada ≥40dB, >4kHz işitme kaybı
						32 hastada anlamlı işitme kaybı yok
Macdonald et al. 1994 [18]	22	4–17	1000–5500 (2500) infüzyon NM	3/22 kranial RT	PTA	2 doz sonraında (1000mg/m2) 12 hastada
						8khz işitme kaybı
						kümülatif doz ile işitme kaybı oranı artar
Ettinger et al. 1994 [19]	117 (30)	1–23 (10)	560–3920 (560), 560 mg/m^2 1 saat	71 hastada sisplatin öncesi RT	PTA	1 hastada 30dB 3kHz işitme kaybı
						≥4khz de ≥60 dBişitme kaybı
						1 hastada ≥3kHz de 40dB işitme kaybı
Heideman et al. 1995 [20]	26 (23)	3.6–17.3 (9.5)	2800, 350 mg/m^2 in 1 saat 2 gün	pre-irridasyon KT	PTA	1 hastada 2kHz de 35 dB işitme kaybı
						1 hastada 2kHz de 45 dB işitme kaybı
Freilich et al. 1996 [21]	11	17–63 ay (43 ay)	1500, 500 mg/m^2 4 saat 3 gün	sisplatin, aminoglikozit ve 1 hasta RT	ODİYOMETRİ	5 hastada işitmede bozulma
						7 hastada sisplatin sonrası yüksek frekanslarda işitme kaybı
Parsons et al. 1998 [23]	11	1.1–17.5 (3.9)	3500, 350 mg/m^2 2–3 saat 5 gün yada 24 saat sürekli inf.	Aminoglikozit ve bu sırada alınan diüretik 9 hastada karanial RT	PTA,ABR ODİYOMETRİ	Tüm hastalarda kalıcı işitme bozulması
Aquino et al. 1999 [24]	12	1–15 (9)	3360–10,080 (8400), 560 mg/m2 1 saat	1 hastada KT öncesi RT	PTA	1 hastada tek taraflı işitme kaybı
Meyer et al. 2001 [28]	69 (33)	1.2–24.1 (14.1)	2800 mg/m^2, 560 mg/m^2 1 saat	Multi ajan KT	PTA	Hiçbir hastada işitme kaybı yok

PTA: pure-tone audiometry (saf ses odiyometrisi), **ABR:** auditory brain stem response audiometry (işitsel uyarılmış potansiyel), **DPOAE:** "Distortion product otoacustik emissions"distorsiyon ürünleri otoakustik emisyon

Bizim çalışmamızda karboplatin alan 19 hastanın sağ kulak Brock evrelerine bakıldığında; 11'inde Brock evre 0, hastaların aldığı kümülatif ortanca karboplatin dozu 2160mg/m^2 (700-4500) olarak değerlendirildi. 6 hasta da Brock evre 1, hastaların aldığı kümülatif ortanca karboplatin dozu 1400mg/m^2 (600-4560), 2 hastada Brock evre 2, hastaların aldığı kümülatif ortanca karboplatin dozu 2840mg/m^2 (2320-3360) olarak değerlendirildi. Sol kulak Brock evrelerine bakıldığında 11 hastada Brock evre 0, hastaların aldığı kümülatif ortanca karboplatin dozu 1800mg/m^2 (700-4500), 5 hastada Brock evre 1, hastaların aldığı kümülatif ortanca karboplatin dozu 1680 mg/m^2 (600-4560), 1 hastada Brock evre 2 hastanın aldığı kümülatif karboplatin dozu 3360 mg/m^2, 1 hastada Brock evre 3 hastanın aldığı kümülatif karboplatin dozu 2320mg/m^2, 1 hastada Brock evre 4 hastanın aldığı kümülatif karboplatin dozu 2320 mg/m^2 olarak aldı. Karboplatin alan 5 hasta ayrıca kranial ve/veya servikal bölgeye radyoterapi de almıştı, radyoterapi+karboplatin alan 1 hastada evre 1 işitme kaybı olduğu görüldü. 12 hasta beraberinde en yüksek doz olan aminoglikozit almıştı. Amikasin ve karboplatin alan 12 hastanın 7'sinde işitme kaybı saptanmadı. En yüksek amikasin dozu (150mg/kg/gün x 14 gün) alan hastanın Brock evre 1 işitme kaybı olduğu görüldü. Karboplatinin ototoksiste insidansının daha düşük olduğu için işitme kaybının az olduğunu (%20) düşünmekteyiz.

Cinsiyetler arasında işitme kaybı gelişimi açısından anlamlı fark saptanmadı. Toplam 28 hastanın 13'ü erkek 15'i ise kızdı. Kız ve erkekler arasında işitme kaybı gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Literatürde de böyle bir ilişkinin varlığını gösteren bir çalışma bulunamadı.

Daha önce yapılan çalışmalarda kranial ve/veya servikal radyoterapi uygulamasının sisplatine bağlı olarak gelişen ototoksisite riskini yaklaşık %30-50 oranında arttırdığı gösterilmiştir (123,124,151,152). Bizim çalışmamızda 28 hastanın 6'sının (%21,4) kranial ve/veya servikal radyoterapi aldığı görüldü. RT alan bir hastaya işitme testi yapılmamış. Geri kalan 5 hastadan, iki tanesinde (%40) bilateral işitme kaybı oluşmuş. Bu hastalardan birinde Brock evre 1, diğerinde Brock evre 3 işitme kaybı vardı. Hastaların 1'i retinoblastom tanısı ile takip edilen ve 4560 mg/m^2 kümülatif karboplatin alan hasta bilateral Brock evre 1 işitme kaybı, diğer hasta bilateral Brock evre 3 işitme kaybı olan nazofarenks Ca tanısı ile takip edilen ve kümülatif 400mg/m^2 sisplatin alan hasta idi. RT alan hastalarda ototoksite insidansı %40 bulundu.

Coradini ve ark. tarafından yapılan çalışmada hepatosellüler karsinom, osteosarkom, germ hücreli tümör tanılı sisplatin tedavisi almış ortanca tanı yaşları 12.3, ortanca kümülatif sisplatin dozu 406 mg/m^2 (317-575) 23 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve işitme değerlendirmesi için her hastaya hem saf ses odyometrisi hem de OAE uygulanmıştır (81). Çalışmanın sonucunda saf ses odyometrisi ile hastaların %52'sinde 8000 Hz'de, %43'ünde 6000 Hz'de, %33'ünde de 4000'Hz de işitme kaybı saptanmıştır.4000 Hz'in altında hiçbir hastada işitme kaybı olmadığı görülmüştür. Bunun da sadece Brock evre 1 ve evre 2 hastaların saptandığı, evre 3 ve evre 4 hiçbir hasta olmadığı anlaşılmaktadır. Aynı hastalar DPOAE ile değerlendirildiğinde ise bu hastaların %71'inde anormallik saptanmıştır. OAE tekniği ile yapılan işitme değerlendirmesinin sisplatinin hedefi olan dış tüylü hücrelerde hasarı daha iyi yansıttığından sisplatine bağlı işitme kaybını daha erken dönemde saptayabilmektedir. Saf ses odyometrisi normal olan %19 hastanın OAE ile yapılan işitme değerlendirmesinde anormallik saptanmıştır (81). Bu çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde kümülatif sisplatin dozu ve işitme kaybı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (81). Ancak yine bizim çalışmamızda 300-360 mg/m^2 arasında kümülatif sisplatin alan 3 hastada birinde Brock evre 1 bilateral işitme kaybı varken, kümülatif sisplatin dozu 400 mg/m^2 üzerinde olan 3 hastanın hepsinde (%100) bilateral işitme kaybı olduğu görülmektedir. Bu hastalardan birinde sağ Brock evre 3, sol kulak Brock evre 1, diğer ikiisnde ise bilateral Brock evre 3 işitme kaybı kaydedilmiştir. Dolayısı ile bizim çalışmamızda kümülatif sisplatin dozu 400mg/m^2 ve üzerinde olan hastaların bilateral işitme kaybı riski olduğu gösterilmiştir. Yüksek doz kümülatif sisplatin alan hastalar ile daha düşük dozlardaki kümülatif sisplatin alan hastalar arasında anlam bulunmamasının sebebi ise, düşük doz sisplatin grubundaki hastaların tedavisine sisplatinin yanı sıra yüksek dozlarda karboplatin ve/veya RT'nin eklenmiş olması ve böylece ototoksisitenin artmış olmasıdır.

DPOAE dış tüylü hücrelerdeki ototoksik etkileri duyma fonskiyonunda belirgin bir bozulma olmadan gösterebilen bir tekniktir. Sisplatin ototoksisitesini saptamada OAE'ların kullanılabileceği ilk olarak Zorowka ve ark. tarafından 1993 'de ortaya atılmıştır (16). Bu çalışmada klinik veya saf ses odyometrisi bulguları olmadan sisplatin uygulaması sonrasında OAE'nun kaybolduğu gösterilmiştir. OAE'nun alınamadığı, fakat kliniğin ve saf ses odyometrisinin normal olarak

saptandığı bu dönemin kokleada kalıcı hasarlanmanın henüz oluşmadığı geri dönebilir hasarlanma ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Hastaların bu erken dönemde saptanarak kalıcı hasarın önlenmesinde OAE'ların önemi vurgulanmıştır. TEOAE ise kooperasyon gerektirmemesi, küçük çocuklarda da rahatlıkla uygulanabilir olması ve objektif bir test olması yönleriyle saf ses odyometrisine üstündür. Çalışmamızda hastalara TEOAE bakılmış olup, "emisyon var" ve "emisyon yok" olarak değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda sağ ve/veya sol kulak TEOAE yok olarak değerlendirilen toplam 9 (%32,1) hastamız vardır. Bu hastaların 2 tanesi unilateral (%22,2), 7 tanesi bilateral (%77,8)'dir. Dokuz hastanın bir tanesine işitme testi uygulanamamıştır. Geriye kalan 8 hastanın 7 sinde (%87,5) Brock evrelemesine göre bilateral evre 1 ile evre 3 arasında işitme kaybı saptanmıştır (Tablo 4.13). Dolayısı ile TEOAE yokluğu ile işitme kaybı arasında pozitif korelasyon olduğu görülmektedir. OAE'ların doğru yorumlanabilmeleri için orta kulakta patoloji olmamalıdır. Çocuklarda östaki tüp disfonksiyonu ve orta kulak patolojileri daha sık görüldüğünden bu OAE'ların doğru ölçümünü zorlaştıran bir durumdur (153). Çalışmamızda, orta kulak patolojilerini ekarte etmek için tüm hastalara işitme testleri öncesi otoskopik bakı yapılmış ve otoskopik bakısı normal olanların testlerine başlanmıştır. Saf ses odyometrisinde de iletim tipi işitme kaybı olan hastaya rastlanmamıştır.

Yapılan yayınlarda Brock evrelemesinin ve saf ses odyometrisinin başka bazı dezavantajlarına da değinilmiştir. Son olarak Neuwelt ve ark. tarafından ototoksisite evrelemesi ile ilgil yapılan değerlendirilmede Brock evreleme sisteminin eksiklikleri şöyle sıralanmıştır (154):

- Brock evrelemesi 8000 Hz'e kadar olan işitme kayıplarını içerdiğinden 8000 Hz'den daha yüksek frekansta saptanan işitme kayıplarını saptamada yetersizdir.
- İşitme kaybı olarak 40 dB ve üzeri işitme eşiği işitme kaybı olarak kabul edildğinden 20-40 dB arası işitme kayıplarını saptayamamaktadır.
- 3000 Hz ve 6000 Hz deki işitme kayıpları Brock evrelemesinde yer almamaktadır.

Bu eksikliklerden yola çıkarak Chang ve ark. tarafından yeni bir evreleme sisteminin gerekliliği ortaya konulmuş ve yeni bir evreleme sistemi önerilmiştir (118). Uygun evreleme sisteminin klinisyenler tarafından kolay anlaşılabilir ve

uygulanabilir olması, fonksiyonel işitme düzeyi ile korele olması, ve güvenilirliğinin yüksek olması gerektiği belirtilmiştir. Bu nedenle odyologların ve klinisyenlerin ortak çalışması ile standardize edilmiş bir evreleme sistemine ihtiyaç vardır. İyi geliştirilmiş, ortak bir evreleme sisteminin kullanılması ile klinik çalışmalar için ortak bir dil oluşturulacağı gibi hastaların değerlendirilmesi ve uygun kemoterapi değişikliklerinin yapılıp erken tanı ve tedavinin başlatılabilmesi açısından da çok önemlidir (118,119).

Dhooge ve ark. tarafından yapılan değerlendirmede ise Brock evrelemesinin dezavantajları şöyle sıralanmıştır (15);

- Sisplatinin ototoksik etkileri öncelikle yüksek frekans bölgesinde görüldüğünden, 8000 Hz'e kadar işitme eşiğinin bakıldığı standart saf ses odyometrisi ile erken evrede işitme kayıplarının tesbit edilmesi saf ses odyometrisi ile mümkün olmamaktadır. Bu nedenle yüksek frekans odyometrisi yararlı olabilir (15).
- Küçük çocuklarda kooperasyon gerektirmesi nedeniyle saf ses odyometrisinin uygulanması zordur. Bu nedenle kokleadaki dış tüylü hücrelerin durumunu daha iyi yansıtan ve kooperasyon gereksinimi olmayan OAE tekniği kullanılabilir (14, 146).
- Brock evreleme sisteminde bazal odyometrik değerlendirme göz önüne alınmamaktadır.

Tüm bu dezavantajlar Dhooge ve ark. tarafından ortaya konmuş ve DPOAE nun, yüksek frekans odyometrisinin saf ses odyometriye üstünlüğünü göstermek amacıyla platin deriveleriyle tedavi edilmiş 16 hasta ve platin derivesi almamış kontrol grubu olarak kullanılan 18 hasta karşılaştırılmıştır (15). Sisplatin alan grupta yüksek frekans odyometrisinde 4000 Hz ve üzerinde sadece karboplatin alan ve hiç platin almayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek işitme eşikleri bulunmuştur. Platin almayan grupta ise hiç işitme kaybı gözlenmemiştir. Kümülatif sisplatin dozu ve yüksek frekanslarda (>8000 Hz) işitme kaybı arasında yüksek korelasyon saptanmıştır (15).

Bu çalışma ve diğer birçok çalışma sisplatin alan hastaların izleminin yüksek frekans (>8000 Hz frekansları içeren) odyometri ile yapılmasını önermektedir (155). Sisplatin ile birlikte aminoglikozit, furosemid gib başka ototoksik ilaçların kulllanımının işitme kaybı gelişimini arttırdığı düşünülmektedir (107,156,157). Biz

de bu nedenle yaptığımız dosya taramasında tüm hastaların aminoglikozit kullanıp kullanmadıklarını ve aminoglikozit kullanım sürelerini kaydettik. En uzun süreyle (14 gün) aminoglikozit kullanan olgu ise febril nötropeni nedeni ile amikasin alan 14 yaşındaki Ewing Sarkom tanısı ile takip edilen hasta idi. Bu hastada sol kulak Brock evre 1 işitme kaybı saptandı. Hastaların aminoglikozit kullanım oranının beklenenden az olduğu görüldü. Bu sonuç, kliniğimizde kemoterapi alan hastalarda ototoksisiteyi azaltmak için mümkün olduğu kadar aminoglikozit kullanımından kaçınıldığı içindir.

Yapılan birçok çalışmada platin grubu antikanser ilaçların neden olduğu ototoksisiteyi belirlemede BAER yöntemlerden biridir. Özellikle yüksek frekanslı BAER ototoksisteyi saptamada klik uyaran BAER'den daha üstündür (107,158,164). Literatürlerde belirtildi gibi klinik uygulamada ototoksisiteyi belirlemede en çok kullanılan BAER dalgası V. Dalgadır. Delarautes A. Ve ark tarafından 59 hastada yapılan çalışmada; 250mg/m2 karboplatin alan 12 hastada ve 70mg/m2 sisplatin alan ve 2 siklüs tedavi alan hastalarda 21 klik 90 dB de BAER yapılmış. Sisplatin alan grupta V. Dalgada uzama saptanırken, karboplatin alan grupta işitme kaybı saptanmamış (159). Yapılan birçok hayvan deneylerindede sisplatin verilen grupların BAER yanıtlarında değişim olduğu görülmüş (160,161,162,163).

Çalışmamızda tüm hastalara BAER testi yapıldı. BAER'nin saf ses odyometrisine göre saptayabildiğimiz avantajı, BAER'in küçük yaş gruplarında kooperasyon gerektirmemesi, anesteziden ve sedasyondan etkilenmemesi, ünitemiz içerisinde yapılıyor olması idi. Saf ses odyometriye yaşları nedeniyle koopere olamayan 4 hasta, işitme eşiklerini BAER ile saptayabilmemizdi. BAER kooperasyon gerektirmeyen bir tetkik olduğundan daha küçük yaşlardaki hastalara rahatlıkla uygulanabilmektedir. Fakat çalışmamızda frekans spesifik BAER kullanılmamış, klik uyaranlar ile işitme eşikleri belirlenmiştir. Bu nedenle saf ses odyometrisi yapılabilen hastalarda BAER'in üstünlüğünü gösterilemedi. Ünitemizde 80 dB de 1000 Hz'lik Klik uyaran ortalama bir uyarı verdiğinden sisplatine bağlı gelişebilecek yüksek frekans işitme kayıplarının erken dönemde tesbiti mümkün olmamaktadır. Bu nedenle sisplatin ototoksisitesini saptamada ve takibinde kullanılması gereken uygun teknik frekans-spesifik BAER'dir. BAER' de saptadığımız dalga latanslarına ve interpeak latanslara baktığımızda ise koklear patolojilerde uzun olmasını beklediğimiz I ve V. dalga latansının herhangi bir

düzeyde işitme kaybı olan hastalarda uzun olmadığını gördük. Ancak, tedavisinde 400mg/m2 sisplatin kullanılan Nazofareks Ca tanılı hastanın tedavi sonrası bakılan BAER V. Dalgasında belirgin uzama saptadık.

Karboplatin alan hastalarda sol kulak BAER dalga ve interpeak latanslarında anlamlı ilişki saptanmadı. Sisplatin- karboplatin alan hastalarda dalga ve interpeak latanslarında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Dalga ve interpeak latanslar ile radyoterapi alma ve işitme kaybı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Çalışmamızda odiyometri, BAER'e göre ototoksiteyi saptamada daha anlamlı olduğu görülmüştür. Fakat kliniğimizde uygulanan BAER'in 80 dB 1000 Hz de uygulanıyor olması test sonuçlarını etkilemiş olduğunu düşünmekteyiz, bu nedenle çalışmamız, ototoksisiteyi belirlemek için hastalara 60, 50 ve 40 dB de de işitsel uyarılmış potansiyellerine bakılması gerektiğini aklımıza getirdi.

Literatürde karboplatin ve sisplatinin de yer aldığı kemoterapi protokollerini alan ve 6 yaş altı beyin tümörü tanısı ile takip edilen ve kemik iliği transplantasyonu yapılan 11 hastanın odiyolojik incelemesi yapılmış, hastaların 7'sinde indiksiyon tedavisi sonrasında yüksek frekanslarda sensörinöral işitme kaybı saptanmıştır (165). Konsodilasyon tedavisi ve KİT sonrasında hastaların 5'inde 65 dB 2000-8000 Hz de işitme kaybı ağırlaşmış ve 3 hastaya işitme cihazı takılmış. Ayrıca bu 3 hasta konsodilasyon tedavisi sırasında kranial radyoterapi, 2 hafta süreyle aminoglikozit almış. Sonuç olarak yüksek doz karboplatin, sisplatin ve beraberinde ototoksisiteyi artıran faktörlerin varlığında işitmenin tedavi öncesi, sonrasında ve uzun dönem sonuçları içinde odiyolojik olarak değerlendirilmesi belirtilmiş (165).

Çalışmamızda 4 hastanın sağaltımıda kemik iliği transplatansyonu yapılmış olup 3 hastada KİT öncesi Brock evrelemesine göre işitme kaybı saptanmış olup, KİT sonrası 3. Aylarında yapılan saf ses odiyometrilerinde işitme kaybının gerilediğini ve işitme kaybının olmadığının gördük. Ayrıca bu hastaların hazırlık rejiminde karboplatin kullanılmış olması da, solid tümörlerin sağaltımında bir yandan karboplatinin etkisinden yararlanırken diğer yandan ototoksisite gelişiminin daha az olduğunu gördük. En önemlisi KİT yapılan hastalarımızda işitme kaybının geri dönmüş olması ile işitme kaybının geri dönüşümlü olabileceğini ve kemik iliği transplantasyonunun işitme kaybı gelişmiş olgularda geri dönüşüme etkisinin olabileceğini de düşündürdü. Ancak literatürde, tedavi sırasında otoksisite gelişmiş ve sağaltımında kemik iliği transplatasyonu yapılan olgularda ototoksisitenin geri

dönüşümü ile ilgili bir çalışmaya rastlamadık. Ancak bu hastaların uzun süreli izleminde işitme testlerinin tekrarlanması ve bu gözlemimizin kalıcı olup olmadığının izlenmesi gereklidir. Diğer yandan, çalışmamız sonucunda; platin grubu ilaçların ototoksisitesine uğrayan hastaların kendi aralarında gösterdikleri işitme kaybı farklılıklarının genetik yapılarından kaynaklanmış olabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamız daha sonra planlanacak ikinci bir araştırmaya ışık tutmuştur, zira işitme kaybı saptanan hastalarda genetik çalışmalara başlangıç noktasını oluşturacaktır.

6. SONUÇ

- Sisplatin ve karboplatin tedavisi almış olan hastaları değerlendirdiğimizde; 32 hastanın 15'inde (%53,5) herhangi bir düzeyde işitme kaybı saptadık. Tüm hastaların aldığı tedavilere bakıldığında 9 hastada sadece sisplatin (%28,1), 18 hastada sadece karboplatin (%56,3), 5 hastada sisplatin-karboplatin (%15,6) kemoterapileri kullanıldı.
- Sisplatin alan hastalara baktığımızda; sisplatin kullanılan 14 hastanın 9'unda (%64) herhangi bir düzeyde işitme kaybı saptanmıştır. Bu hastaların 5'inde (%55,5) orta-ağır düzeyde işitme kaybı mevcuttur. Ototoksisite sisplatin tedavisine bağlı olarak gelişen önemli bir yan etkidir. İlk dozdan sonra ortaya çıkabildiği gibi erken dönemde saptanamayıp uzun dönemde ototoksisite gelişmiş hastalar mevcuttur.
- Çalışmamızda 23 hastanın tedavisinde karboplatin kullanılmıştır. Bu hastaların 9'unda (%39) herhangi bir düzeyde işitme kaybı vardır ancak sisplatinden daha düşük oranda saptanmıştır. Karboplatinin, sisplatin kadar ototoksisite yan etkisi az olmakla beraber yapılan çalışmalarda yüksek dozlarda kullanıldığında işitme kaybının olduğu gösterilmiştir. Bu hastaların KBB tarafından takibi yapılması planlanarak uzun dönem sonuçlar için işitme testlerinin yapılması gerekmektedir.
- Hastalarımızın içerisinde işitme cihazı kullanılan hastamız olmamıştır.
- Çalışmamızda bilateral ya da unilateral Evre 3 (orta-ağır) işitme kaybı olan 3 hastanın kümülatif sisplatin dozu 400 mg/m^2, 400 mg/m^2 ve 450 mg/m^2 dir. Yani evre 3 ototoksisite 400 mg/m^2 ve üzeri sisplatin alan hastalarda gelişmiştir. Bu da bize, kümülatif sisplatin dozu arttıkça sisplatine bağlı ototoksisite gelişiminin arttığı gösterilmiştir.
- Çalışmamızda hastalarımızın yaşı arttıkça işitme kaybının olmasının nedeni tanı grubumuzu oluşturan yaşı küçük olan hastaların protokolünde sisplatin değil karboplatin yer almaktadır. Bu nedenle küçük yaş grubunda toksisite daha az çıkmıştır.

- SD içi %88 ve üzeri normal olarak kabul edildiğinden 3 hastamızın SD skoru düşük olarak saptandı. Sağ kulak SD ölçülen 1 hastanın SD skoru %88, sağ kulak Brock evre 1 işitme kaybı olan hasta idi. SD skoru %84 olan hasta sağ kulak Brock evre 3 işitme kaybı olan hasta idi. SD skoru %80 olan hasta sağ Brock evresi 3 işitme kaybı olarak değerlendirildi. Konuşmayı ayırt etme ile ilgili yapılan bir çalışma olmadığından karşılaştırma yapılamadı.
- Hastalarımızın tedavisinde kullanılan kemoterapi protokolü içerisinde daha çok karboplatin kullanılması ve karboplatinin ototoksisite gelişimi üzerine sisplatinden daha az yan etkisi olduğundan, işitme kaybının bizim çalışmamızda diğer çalışmalara göre daha az saptanmasının nedeni olduğunu düşünmekteyiz.
- Çalışmamızda kümülatif sisplatin dozu 400mg/m2 ve üzerinde olan hastaların bilateral işitme kaybı riski olduğu gösterilmiştir. Yüksek doz kümülatif sisplatin alan hastalar ile daha düşük dozlardaki kümülatif sisplatin alan hastalar arasında anlam bulunmamasının sebebi ise, düşük doz sisplatin grubundaki hastaların tedavisine sisplatinin yanı sıra yüksek dozlarda karboplatin ve/veya RT'nin eklenmiş olması ve böylece ototoksisitenin artmış olmasıdır
- Çalışmamızda sisplatin infüzyon süresi ve işitme kaybı arasında olumlu veya olumsuz herhangi bir ilişki ortaya konmamıştır.
- Kız ve erkekler arasında işitme kaybı gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.
- En yüksek amikasin dozu (150mg/kg/gün x 14 gün) alan hastanın Brock evre 1 işitme kaybı olduğu görüldü. Karboplatinin ototoksisite insidansının daha düşük olduğu için işitme kaybının az olduğunu (%20) düşünmekteyiz.
- Hastaların aminoglikozit kullanım oranının beklenenden az olduğu görüldü. Bu sonuç, kliniğimizde kemoterapi alan hastalarda ototoksisiteyi azaltmak için mümkün olduğu kadar aminoglikozit kullanımından kaçınıldığı içindir.

- Karboplatin alan 5 hasta ayrıca kranial ve/veya servikal bölgeye radyoterapi de almıştı, radyoterapi+karboplatin alan 1 hastada evre 1 işitme kaybı olduğu görüldü.
- RT alan hastalarda ototoksite insidansı %40 bulundu.
- TEOAE "yok" olan 8 hastanın 7 sinde (%87,5) Brock evrelemesine göre bilateral evre 1 ile evre 3 arasında işitme kaybı saptanmıştır. Dolayısı ile TEOAE yokluğu ile işitme kaybı arasında pozitif korelasyon olduğu görülmektedir.
- BAER kooperasyon gerektirmeyen bir tetkik olduğundan daha küçük yaşlardaki hastalara rahatlıkla uygulanabilmektedir. Fakat çalışmamızda frekans spesifik BAER kullanılmamış, klik uyaranlar ile işitme eşikleri belirlenmiştir. Bu nedenle saf ses odyometrisi yapılabilen hastalarda BAER'in üstünlüğünü gösterilemedi.
- Ünitemizde 80 dB de 1000 Hz'lik Klik uyaran ortalama bir uyarı verdiğinden sisplatine bağlı gelişebilecek yüksek frekans işitme kayıplarının erken dönemde tesbiti mümkün olmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda, ototoksisiteyi belirlemek için hastalara 60, 50 ve 40 dB de de işitsel uyarılmış potansiyellerine bakılması gerekmektedir.
- Çalışmamız sonucunda; platin grubu ilaçların ototoksisitesine uğrayan hastaların kendi aralarında gösterdikleri işitme kaybı farklılıklarının genetik yapılarından kaynaklanmış olabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamız daha sonra planlanacak ikinci bir araştırmaya ışık tutmuştur, zira işitme kaybı saptanan hastalarda genetik çalışmalara başlangıç noktasını oluşturacaktır.
- Çalışmamızda en düşük 60 mg/m^2 ile ilk kür sonrası ototoksisite gelişmiş hastalar olduğu gösterildiği gibi 360 mg/m^2 kümülatif sisplatin almış olup işitme kaybı olmayan olgu da mevcuttu. Aynı şekilde yüksek dozda karboplatin tedavisi alan ve işitme kaybı gelişmeyen olgular mevcuttu. Bu nedenle sisplatin ve karboplatin tedavisi alan hastaların ototoksisite gelişimi açısından yakın takip edilmeleri, kalıcı dış tüylü hücre hasarı gelişip, geri dönüşümsüz ototoksisite olmadan önce gerekli tedavi değişikliklerinin yapılabilmesini sağlar.

- Sisplatin ve karboplatin alacak olan hastalara tedavi öncesinde mutlaka bazal odyometrik değerlendirme yapılmalı; tedavi sırasında da her doz sonrasında, tedavi bitiminde ve uzun dönem etkileri görmek için tedavi sonrası izlemde belirli aralıklarla işitme testleri tekrarlanmalıdır.
- Frekans spesifik OAE saf ses odyometrisine koopere olamayan çocuklarda objektif ve etkili bir tetkiktir. Bu tetkik ile sisplatin ve karboplatin ototoksisitesinin erken tespiti, gerekli tedavi değişikliklerinin yapılması ile kokleada kalıcı hasarlanmanın gelişmesini önlemek mümkün olabilecektir.
- Çalışmamızda 4 hastanın sağaltımıda kemik iliği transplatansyonu yapılmış olup 3 hastada KİT öncesi Brock evrelemesine göre işitme kaybı saptanmış olup, KİT sonrası 3. aylarında yapılan saf ses odiyometrilerinde işitme kaybının gerilediğini ve işitme kaybının olmadığının gördük. Sağaltımında, kemik iliği transplantasyonu yapılan 4 hastanın 3'ünde işitme kaybının geri dönüşümlü olması da daha ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.
- En önemlisi KİT yapılan hastalarımızda işitme kaybının geri dönmüş olması ile işitme kaybının geri dönüşümlü olabileceğini ve kemik iliği transplantasyonunun işitme kaybı gelişmiş olgularda geri dönüşüme etkisinin olabileceğini de düşündürdü. Ayrıca bu hastaların işitme izlemleri de uzun süreli olarak yapılmalıdır.
- Çocuklar ototoksisite gelişimine daha hassastırlar. Dil ve konuşma gelişiminin şekillendiği bu kritik dönemde çocuklarda gelişen işitme kayıpları ciddi öğrenme ve sosyal iletişim sorunlarına yol açabilmektedir. Çocukluk çağı kanserlerinde sağ kalım arttıkça önemi artan yaşam kalitesi kavramı bağlamında, işitme kayıplarının uygun şekilde tedavi edilmesi gerekliliği kaçınılmazdır.
- Yine güncelliğini koruyan ve bu çalışma ile önemini daha iyi anladığımız genetik faktörlerin Türk çocuklarındaki prevalansı ve işitme kaybı ile olan ilişkisi ile ilgili bir çalışma yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.
- Tüm dünyanın üzerinde hemfikir olduğu bir diğer konu ise sisplatin ve karboplatin ototoksisitesini değerlendirmede gerekli olan ortak ve sağlıklı bir

evreleme sistemi geliştirilmesi gerekliliğidir. Çalışmamızın sonuçlarının bu konuya da ışık tutacağını ummaktayız.

- Sağ kalımı giderek artan çocukluk çağı kanser hastalarının gerek tedavi sırasında, gerekse uzun dönem takiplerinde sisplatine ve karboplatine bağlı gelişebilen ototoksisite en hızlı şekilde saptanıp tedavi edilmesi gereken bir sorundur.

7. ÖZET

ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİNİN TEDAVİSİNDE KULLANILAN SİSPLATİN VE KARBOPLATİN'E BAĞLI OTOTOKSİSİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Sisplatin ve karboplatin çocukluk çağı kanserlerinin sağaltımında sık olarak kullanılan bir kemoterapötik ajanlardır. Ototoksisite sık görülen önemli bir doz kısıtlayıcı yan etkidir. Çalışmamızda merkezimizde 0-18 yaşları arasında tedavisinde sisplatin ve karboplatin kemopterapisi alması planlan olgularda sisplatin ve karboplatin ototoksisite insidansını belirlemeyi, sisplatin, karboplatin ototoksisitesi ile yaş, kümülatif sisplatin dozu, kümülatif karboplatin dozu eş zamanlı kranial veya servikal radyoterapi alma, eş zamanlı aminoglikozit alımı gibi birçok faktör arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık. İşitme kaybının saptanmasında rutin olarak sisplatin alan hastaların takibinde kullanılmakta olan saf ses odyometrisinin yanı sıra; beyin sapı işitsel yanıtı, otoakustik emisyon testlerini de hastalara uygulayarak bu testlerin sisplatin ve karboplatin ototoksisitesini saptamada duyarlılıklarını değerlendirmeyi amaçladık.

Hastalar ve yöntem: Merkezimizde haziran 2011- Haziran 2012 yılları arasında 0-18 yaş ortalama yaşı 10,14 yıl (0,8-18 yıl) tedavisinde sisplatin ve karboplatin kemoterapisi alması planlanan hastalar prospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışma kriterlerine uygun olan hastaların otoskopik bakıları yapılarak kulak muayeneleri normal saptanan olgulara sırasıyla tedavi öncesi ve sonrasında saf ses odyometrisi, beyin sapı işitsel uyarılmış poyansiyel (BAER) ve "Transient Evocaied" otoakustik emisyon (TEOAE) testleri yapıldı. İstatiksel değerlendirme ***SPSS-15*** versiyonu ile yapıldı. Grup karşılaştırmalarında ***"Chi-square Test",*** kategorik karşılaştırmalarda ***"Wilcoxon Signed Ranks Test",*** değişkenlerin karşılaştırmalarında ***"Non-parametrik Test"*** kullanıldı.

Sonuçlar: Sisplatin ve karboplatin sağaltımı alan hastaları değerlendirdiğimizde 32 hastanın 15'inde (%53,5) herhangi bir düzeyde işitme kaybı saptadık. Tüm hastaların aldığı tedavilere bakıldığında 9 hastada sadece sisplatin (%28,1), 18 hastada sadece karboplatin (%56,3), 5 hastada sisplatin-karboplatin (%15,6) kemoterapileri kullanıldı.; sisplatin kullanılan 14 hastanın 9'unda (%64)

herhangi bir düzeyde işitme kaybı saptanmıştır. Bu hastaların 5'inde (%55,5) orta-ağır düzeyde işitme kaybı mevcuttur. Çalışmamızda 23 hastanın tedavisinde karboplatin kullanılmıştır. Bu hastaların 9'unda (%39) herhangi bir düzeyde işitme kaybı mevcuttur. Çalışmamızda bilateral ya da unilateral Evre 3 (orta-ağır) işitme kaybı olan 3 hastanın kümülatif sisplatin dozu 400 mg/m^2, 400 mg/m^2 ve 450 mg/m^2 dir. Yani, evre 3 ototoksisite 400 mg/m^2 ve üzerinde sisplatin alan hastalarda gelişmiştir. Bu da bize, kümülatif sisplatin dozu arttıkça sisplatine bağlı ototoksisite gelişiminin arttığı gösterilmiştir. Hastaların aminoglikozit kullanım oranının beklenenden az olduğu görüldü. Bu sonuç, kliniğimizde kemoterapi alan hastalarda ototoksisiteyi azaltmak için mümkün olduğu kadar aminoglikozit kullanımından kaçınıldığı içindir. Çalışmamızda hastalarımızın yaşı arttıkça işitme kaybının olmasının nedeni tanı grubumuzu oluşturan yaşı küçük olan hastaların protokolünde sisplatin değil karboplatin yer almaktadır. Bu nedenle küçük yaş grubunda toksisite daha az çıkmıştır.

Karboplatin alan 5 hasta ayrıca kranial ve/veya servikal bölgeye radyoterapi de almıştı, radyoterapi+karboplatin alan 1 hastada evre 1 işitme kaybı olduğu görüldü. RT alan hastalarda ototoksite insidansı %40 bulundu.

Bizim çalışmamızda sağ ve/veya sol kulak TEOAE yok olarak değerlendirilen toplam 9 (%32,1) hastamız vardır. Bu hastaların 2 tanesi unilateral (%22,2), 7 tanesi bilateral (%77,8)'dir. Dokuz hastanın bir tanesine işitme testi uygulanamamıştır. Geriye kalan 8 hastanın 7 sinde (%87,5) Brock evrelemesine göre bilateral evre 1 ile evre 3 arasında işitme kaybı saptanmıştır. Dolayısı ile TEOAE yokluğu ile işitme kaybı arasında pozitif korelasyon olduğu görülmektedir.

Kemik iliği transplantasyonu yapılan ve ototoksik ilaç kullanılan hastalarda KİT sonrası işitmenin düzelmiş olduğunu saptadık. Bu nedenle bu hastalarda daha önceden var olan işitme kayıplarının yeniden ortaya çıkıp çıkmayacağının belirlenmesi için uzun süreli izlenmelidir. Kemik iliği transplantasyonu yapılan 4 hastanın 3'ünde işitme kaybının geri dönüşümlü olması daha ileri çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Odiyometri altın standart yöntem kabul edilse de, BAER'in kliniğimizde yapılması, küçük yaş grubunda kooperasyon gerektirmemesi, anestezi ve sedasyondan etkilenmemesi nedeni ile ototoksiste değerlendirmese de hastaların işitmelerine 60 dB, 50 dB ve 40 dB de de bakılmasının hastalarımızı değerlendirmede BAER'in önemini artırabileceğini düşündük.

Ayrıca hastalarımızın tedavisinin çoğunda karboplatin kullanılmış olması da işitme kaybının daha az olması yönünde değerlendirdik.

Sonuç olarak, sisplatin ve karboplatin kemoterapisini alacak olan hastalara tedavi öncesi ve sonrası odiyometrik inceleme yapılması gerekmektedir. Çocuk hastalarda geç dönemde işitme kaybının ciddi bir sorun olduğunu, işitme kaybı saptanan tüm hastaların yakın takip edilmesi gerektiğini ve ağır işitme kaybı olan tüm hastalara mutlaka yardımcı işitme cihazları önerilmesi gerektiğini vurgulayabiliriz.

Anahtar kelimeler: Ototoksisite, sisplatin, karboplatin

8. SUMMARY

EVALUATION OF CYSPLATIN AND CARBOPLATIN RELATED AUTOTOXICITY IN THE TREATMENT OF CHILDHOOD CANCER

Aim of the study:

Cysplatin and carboplatin are chemotherapeutic agents used in the treatment of childhood cancers. Ototoxicity is a frequent and dose-limiting side effect. In our study, we aimed to asses the relations between carboplatin, cysplatin ototoxicity and cumulative cysplatin and carboplatin dosage, concomitant crainal or cervical radiotherapy, concomitant aminoglycoside use and also to detect ototoxicity incidence of cysplatin and carboplatin in patients between 0-18 years of age. Pure tone audiometry is used to detect hearing loss in patients administered cysplatin, brain stem auditory response and autoacustic emission tests were applied to our patients so as to detect sensitivity of these tests to examine cysplatin and carboplatin ototoxicity.

Pathients and Methods: In our center, patients with diagnosis of childhood cancer (mean age 10.14 (0.8 to 18 years)), who were planned to be administered cysplatin and carboplatin, were included in this prospective study, in our center between June 2011 - June 2012. Patients who met study criteria and are found to be normal by autoscopic examination were evaluated with tonal audiometry (evaluated according to Brock staging system), brain stem auditory evoked potential (BAER) and transient evocaid autoacustic emission (TEOAE) tests. Statistical analysis was performed with SPSS-15 version. Group comparisons, "Chi-square Test", categorical comparisons, "Wilcoxon Signed Ranks Test", the comparison of variables "Non-parametric test" was used.

Results: After evaluating patients treated with cysplatin and carboplatin, 15 patients out of 32 (53,5%) were found to have hearing loss at any level. Nine patients (%28,1) just received cysplatin, 18 patients (56,3%) recevied carboplatin, 5 patients (15,6%) received both cysplatin and carboplatin chemotherapy. Hearing loss at any level was detected in 9 patients (64%) out of 14 who were treated with cysplatin. In 5 patients (55,5%) out of these 9, hearing loss changing from moderate to heavy level, was detected. In our study, carboplatin was administered to 23 patients in which 9 of them (39%) had hearing loss at any level. In our study, cumulative dosage of

cysplatin in which 3 patients was detected to have bilateral or unilateral stage 3 hearing loss are as the following; 400mg/m^2, 400mg/m^2, 450mg/m^2. In other words, stage 3 autotoxicity occurred in patients who were administered 400mg/m^2 dose of cysplatin and higher. This clearly shows that as the dosage of cumulative cysplatin increases, probability of occurrence of ototoxicity rises. We also detected that aminoglycoside usage was found to be lower than expected. This is the result of avoidance to administer aminoglycosides as much as possible in order to lower the development of ototoxicity in our center. Due to the fact that carboplatin is more commonly used in the treatment protocols of younger patients, hearing loss is more commonly encountered within older age groups. This is why the ototoxicity is lower in young aged groups of patients.

Moreover, in 5 patients who were administered carboplatin were also treated with cranial and/or cervical radiotherapy. In one patient who were treated both carboplatin and radiotherapy also found to have hearing loss. The incidence of autotoxicity in patients who were treated with radiotherapy was found to be 40%.

In our study, 9 patients were detected as to be left and/or right ear TEOAE absent. 2 out of these 9 patients found to be unilateral (22,2%), 7 patients were bilateral (77,8%). 1 of these 9 patients couldn't be applied to hearing test. According to the Brock staging 8 patients (87,5%) ,out of these 9 , were detected to have hearing loss between stage 1 and 3. Thus, a positive correlation exists between hearing loss and absence of TEOAE.

We also found improved hearing in patients who underwent bone-marrow transplantation and administered autotoxic agents. In patients who had hearing loss before the treatment should be followed-up closely in order to find out if the hearing loss will take place later on or not. Due to the fact that 3 out of 4 patients who were treated with bone-marrow transplantation had reversible hearing loss made us to think that further studies should be performed.

As the result of our study, we have used BAER in four patients in which hearing threshold couldn't be detected by tonal audometry. We also think that the disparity between BAER results and audometry is the result of the fact that BAER is done at level of 80dB and 1000Hz in our center. Despite audometry is accepted as the gold standard, since BAER doesn't necessitate cooperation in young ages and doesn't get affected by anesthesia and sedation, we think to find concordant results

with audometry during the evaluation of ototoxicity in patients in which the hearing is assessed at the levels of 40dB, 50dB and 60dB.

Since we used carboplatin in the majority of our patients, it is possible that hearing loss was found to be lower. We also wanted to emphasize that patients treated with ototoxic agents and underwent bone-marrow transplantation should be evaluated in auditory function.

Consequently, patients who will be treated with carboplatin and cysplatin chemotherapy should be evaluated by audiologically before and after the treatment. We would like to emphasize that hearing loss can be a serious problem and patients who has varying degrees of hearing loss should be followed closely and the ones with heavy hearing loss should be recommended hearing aids.

Key words: Autotoxicity, Cysplatin, Carboplatin, Hearing Loss, Odometer

9. LİTERATÜR DİZİNİ

1) Stiller CA. Epidemiology and genetics of childhood cancer. Review *Oncogene* 2004;38: 6429-6444

2) Rybak LP, Ramkumar V. Ototoxicity. *Kidney Int* 2007;72: 931-935.

3) Kutluk MT, Şahiner UM, Akyüz C, Yalçın B, Varan A, Büyükpamukçu M. A Hospital based cancer registry for childhood cancer in Turkey. *Med Ped Oncol* 2002;39:317.

4) Kutluk T. First national pediatric cancer registry in Turkey: A Turkish Pediatric Oncology Group Study. *Ped Blood Canc*. 2004;43:452

5) Gaynon P. Carboplatin in pediatric malignancies. *Semin Oncol*. 1994;21:65-76.

6) Bertolini P, Lassalle M, Mercier G, Raquin MA, Izzi G, Corradini N, Hartmann O. Platinum compound-related ototoxicity in children: long-term follow-up reveals continuous worsening of hearing loss. *J Pediatr Hematol Oncol.*2004;26:649-655

7) Doz F. Carboplatin in pediatrics. *Bull Cancer* 2000;87:25-29

8) Ali I, Wani WA, Saleem K, Haque A Platinum Compounds: A Hope for Future Cancer Chemotherapy. *Anticancer Agents Med Chem.* 2012; 1875-5992.

9) Chen W.C, Jackson A, Budnick A.S, Pfister D.G, Kraus D.H, Hunt M.A., Stambuk H, Levegrun S.& Wolden, S.L. Senseurineural hearing loss in combined modality treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2006; 106: 820-829.

10) Kopelman J, Budnick A.S, Sessions R.B, Kramer M.B. & Wng G.Y, Ototoxicity of high dose cisplatin by bolus administration in patients with advanced cancer and normal hearing. *Laryngoscope*, 1998;98:858-864

11) Biro K, Baki M, Buki B, Nozsek L, Jokuti L, Detection of early ototoxic effect intesticular-cancer patients treated with Cisplatin by transiently evoked otoacoustic emisson:a pilot study. *Oncology*.1997;54:387-390

12) Roland P, Rutka J.A (Ed.) Ototoxicity. Chapter 6, On Canada, Hamilton, 2004; 212-221.

13) Vermorken JB, Kapteijin TS, Hart AA, Pinedo HM. Ototoxicity of cisdiamminedichloridoplatinum(II): influence of dose, schedule and mode of administration. *Eur J Cancer 1983*;19: 53-58.

14) Stavroulaki P, Apostolopoulos N, Segas J, Tsakanikos M, Adamopoulos G. Evoked otoacoustic emissions – an approach for monitoring cisplatin induced ototoxicity in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001;59:47-57.

15) Dhooge I, Dhooge C, Geukens S, De Clerk B, De Vel E & Vinck B. Distortion product otoacoustic emissions: An objectivetechnique for the screening of hearing loss in children treated with platin derivatives. *International Journal of Audiology* 2006: 45; 337- 343.

16) Zorowka PG, Schmitt HJ, Gutjahr P. Evoked otoacoustic emissions and pure tone threshold audiometry in patients receiving cisplatinum therapy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1993;25:73-80.

17) Lilian Cassia Bornia Jacob, Auditory monitoring in ototoxicity. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2006;72:836-844.

18) ACCIS (The Automated Cancer Information System) -Childhood cancer incidence and survival http://www.dep.iarc.fr/accis.htm

19) Charles W. Cummings , Bruce H. Haughey, MD , J Regan Thomas , Lee A. Harker , Paul W. Flint, MD , K Thomas Robbins , Mark A. Richardson ,David E Schuller, Cummings Otolaryngology: Head & Neck Surgery 4 th edition Elsevier Science Health Science Division, 2004.

20) Akyıldız A.N. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Cilt. 1 Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 1998; 35-57.

21) Arıncı K, Elhan A, Anatomi, Cilt 1, Ankara ,Güneş Kitabevi Limited şirketi, 2. Baskı 2006

22) Hafız G. Kulağın Anatomisi. In Ballenger JJ, Snow JB (eds).Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. Ankara. Nobel Tıp Kitapevi. 2000; 838-858

23) Donaldson JA, Duckert LG. Anatomy of the ears. In: Otolaringology. Paprelle MM, Shumrick DA (Eds). Philadelphia. WB Saunders Company. 1991;1: 23-58

24) Karasalihoğlu AR. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. Ankara. Güneş Kitabevi. 2. Baskı. 1992: 3-16.

25) Akyıldız AN: Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Cilt. 1 Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi. 1998: 77-102.

26) Wright A: Anatomy and ultrastructure of the human ear. Chapter 1. In: Scott Brown"s Otolaringology Vol 1. Kerr AG, Gleeson M (London Butterworth-Heinemann Reed Educational and Professional Publishing Ltd. 1997: 1-50.

27) Austin FA. Anatomy of the ear. In: Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery. Ballenger JJ, Snow JB (eds.) 15. ed. Williams and Wilkins. 1996: 838-857

28) Lim DJ. Cochlear anatomy related to cochlear micromechanics. J Acoust Soc Am. A review.1980;67:1686-1695

29) Ömür M, Dadaş B. Klinik Baş ve Boyun Anatomisi Cilt 1, İstanbul: Ulusal Tıp Kitapevi 1996: 181-213

30) Erdem T. Otoakustik emisyonların klinikte kullanım amaçları. (Çeşitli Tiplerde İşitme Kaybı Gösteren veya İşitme Taraması Yapılan 166 Olgunun 287 Kulağı üzerinde Yapılan Çalışma). Uzmanlık Tezi. Ege üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı. İzmir 1998.

31) Santi PA, Mancini P. Cochlear anatomy and Central Auditory Pathways. In: Otorinolaringology- Head and Neck Surgery. Cummings CW (Ed.) Vol. 4. St Louis Missouri, Mosby Year Book Inc. 1993: 2497-2524.

32) Lim DJ, Functional structure of the organ of Corti:A review. *Hear Res.* 1986;22:117-146

33) Lee KJ. Anatomy of the ear. In: Essential Otorinolaringology- Head and Neck Surgery. Lee KJ (ed). New York. Medical Examination Publishing Company. 1991: 1-24.

34) Çelik O.(Editör) Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi, Asya Tıp Kitapevi, 2007;1-35, 63-76, 269-282.

35) Duckert LG: Anatomy of the skull base, temporal bone, external and middle ear. In:Cummings CW(Ed.) Otolaryngology-Head and Neck Surgery Vol.4, St.Luis Missouri:Mosby Year Book Inc., 1993:2483-2496

36) Schwartz AM, Altschular D.W, Hoffman DW, Bobbin RP, Auditory Nerve and Spiral Ganglian Cells:Morphology and Organization", Neurobiology of Hearing:The Cochlea, Raven Press, 1986: 271-280

37) Russell IJ. Origin of the receptor potential in inner hair cells of the mammalian cochlea, evidence of Davis' theory. *Nature.* 1983;301:334-336.

38) Rabbitt RD, Brownell WE. Efferent modulation of hair cell function. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;19:376-381.

39) Kemp DT. Stimulated Acoustic Emissions from within the Human Auditory System. *J Acoust Soc Am*. 1978; 64:1386-1391

40) Sahley TL, Nodar RH, Musiek F.E. Efferent Auditory System, Singular Publishing Group, *Inc. San Diego*. 1997: 25-130.

41) Akyıldız AN. Kulak Hastalıkları ve Mikrocerrahisi. Cilt 1-2. Ankara. Bilimsel Tıp Yayınevi. 1998; 143-198.

42) Seligmann H, Podoshin L, Ben David J, Fradis Goldser M. Drug-induced tinnitus and other hearing disorders. *Drug Saf.* 1996; 14: 198–212.

43) Chen, W.C., Jackson, A., Budnick, A.S., Pfister, D.G., Kraus, D.H., Hunt, M.A.,Stambuk, H., Levegrun, S.& Wolden, S.L. Senseurineural hearing loss in combined modality treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer.* 2006; 106: 820-829

44) Rybak L.P, Whitworth C.A. Ototoxicity: therapeutic opportunities. *Drug Discovery Today*, 2005; 10: 1313–1321.

45) Choe W.T, Chinosornvatana N, Chang, K.W. Prevention of cisplatin ototoxicity using transtympanic N-acetylcysteine and lactate. *Otol. Neurotol*. 2004; 25: 910–915

46) Lopez-Gonzalez MA, Guerrero JM, Rojas F, Delgado F. Ototoxicity caused by cisplatin is ameliorated by melatonin and other antioxidants. *J Pineal Res*. 2000; 28: 73-80.

47) Park KR. The utility of acoustic reflex thresholds and other conventional audiologic tests for monitoring cisplatin ototoxicity in the pediatric population. *Ear Hear* 1996; 17: 107–115.

48) Reavis KM, Phillips DS, Fausti SA, Gordon JS, Helt WJ, Wilmington D, Bratt GW, Konrad-Martin D. Factors Affecting Sensitivity of Distortion-Product Otoacoustic Emissions to Ototoxic Hearing Loss, *Ear & Hearing* 2008; 29: 875–893

49) Lebwohl D, Canetta R. Clinical development of platinum complexes in cancer therapy: an historical perspective and an update. *Eur J Cancer*. 1998; 34: 1522-1534.

50) Safirsteın R, Winston J, Goldstein M, Moel D, Dikman S, Guttenplan J. Cisplatin nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis*. 1986; 8: 356-367

51) Singh G, Koropatnıck J. Differential toxicity of cis and trans isomers of dichlorodiammineplatinum. *J Biochem Toxicol*. 1988; 3: 223-233.

52) O'dwyer PJ, Johnson SW, Hamilton TC. Cisplatin and its analogues. In: Devita V,Helmann S, Rosenberg S (eds.) Cancer. Principles and practice of oncology, 5th ed, Lippincott-Raven Publishers, 1997; 418-432.

53) O'Dwyer PJ, Stevenson JP, Johnson SW. Clinical Pharmacokinetics and Administration of Established Platinum Drugs, Drugs 2000; 4: 19-27

54) Marais J, Rutka JA. Ototoxicity and topical eardrops. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1998;23: 360-367.

55) Rosenberg, B.H. and Cavalieri, L.F. Template deoxyribonucleic acid and the control of replication. *Nature.* 1965; 206: 999–1001

56) Çakıl B. Deneysel Olarak Oluşturulan Cisplatin Ototoksisitesini Önlemede Gingko Biloba Ekstresinin Etkinliğinin DPOAE Testi ile Araştırılması (uzmanlık tezi). Samsun: 19 Mayıs Ü.Tıp Fakültesi, 2007

57) Lippert B. Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug, Wiley VCH, Zurich 1999; 3-183.

58) Patricia L, Jackson A. Cisplatin OtotoxicityIn Children: Implications For Primary Care , *Pediatric Nurcing* 2009; 2:35

59) Qaddoumi I, Bass JK, Wu J, Billups CA, Wozniak AW, Merchant TE, Haik BG, Wilson MW, Rodriguez-Galindo C..Carboplatin-associated ototoxicity in children with retinoblastoma. *J Clin Oncol.* 2012; 30:1034-1041

60) Kelland L. The resurgence of platinum based cancer chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 573-584.

61) McKeage M. Comparative adverse effect profiles of platinum drugs. Drug Safety. 1995;13:228–244.

62) Rossof AH, Slayton RE, Perlia CP. Preliminary clinical experience with cisdiamminedichloroplatinum. *Cancer* 1972;30: 1451-1456.

63) Dean JB, Hayashi SS, Albert CM, King AA, Karzon R, Hayashi RJ. Hearing Loss in Pediatric Oncology Patients Receiving Carboplatin-containing Regimens, *J pediatr Hematol Oncol*, 2008; 130;134

64) Hitchcock, Y.J., Tward, J.D., Szabo, A., Bentz, B.G. & Shrieve, D.C. Relative contributions of radiation and cisplatin-based chemotherapy to senseurineural hearing loss in head-and-neck cancer patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009;73:779-788.

65) Van As JW, van den Berg H, van Dalen EC. Medical interventions for the prevention of platinum-induced hearing loss in children with cancer. Cochrane Database Syst Rev 2012 May 16;5

66) Rybak Leonard P. Mechanisms of cisplatin ototoxicity and progress in otoprotection, *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery* 2007,15:364-369

67) Rybak Leonard P, Ototoxicity: bioprotective mechanisms, *Current Opinion in Otolaryngology and Head and Neck Surgery* 2003,11;328-333

68) Aguilar-Markulis NV, Beckley S, Priore R, Mettlin C. Auditory toxivity effects of long term cis-diamminedichloridoplatinum(II) therapy in genitourinary cancer patients. *J Surg Oncol* 1981;16:111-123.

69) Laurell G, Jungnelius U. High dose cisplatin treatment: Hearing loss and plasma concentrations. *Laryngoscope* 1990;100:724-734.

70) Truong MT, Winzelberg J, Chang KW. Recovery from cisplatin-induced ototoxicity: a case report and review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71:1631-1638.

71) Coradini PP, Cigana L, Selistre SG, Rosito LS, Brunetto AL. Ototoxicity From Cisplatin Therapy in Childhood Cancer, *J pediatr Hematol Oncol* 2007; 29: 355-360

72) Sakamato M, Kaga K, Kamio T. Extended high frequency ototoxicity induced by the first administration of cisplatin. *Otorhinolaryngol Head and Neck Surg* 2000;122:828-833

73) Zorowka PG, Schmitt HJ, Gutjahr P. Evoked otoacoustic emissions and pure tone threshold audiometry in patients receiving cisplatinum therapy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1993;25:73-80

74) Al-Khatib T, Cohen N, Carret AS, Daniel S. Cisplatinum ototoxicity in children, long-term follow up. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2010;74: 913–919

75) Martinon RT, Shkurovich-Bialik P, Collado-Corona MA, Mora-Magana I, Goldgrub-Listopad S, Zaslavsky MS. Distortion product otoacustic emissions test is useful in children undergoing cisplatin treatment. *Arch Med Res* 2003; 34:205.

76) Ress BD, Sridhar KS, Balkany TJ, Waxman GM, Stagner BB, Lonsbury-MArtin BL.Effects of cisplatinum chemotherapy on otoacoustic emissions: the development of anobjective screening protocol. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999; 121:693-701

77) Ozturan O, Jerger J, Lew H, Lynch GR. Monitoring of cisplatin ototoxicity br distortionproduct otoacoustic emissions. *Auris Nasus Larynx* 1996; 23:147-151.

78) Knight KR, Kraemer DF, Neuwelt EA. Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development. *J Clin Oncol* 2005; 23:8588-8596

79) Kushner BH, Budnick A, Kramer K, Modak S, Cheung NK. Ototoxicity from high-dose use of platinum compounds in patients with neuroblastoma. *Cancer* 2006; 107:417-422.

80) Nakai YY, Konishi KK, Chang KC, Ohashi K, Morisaki N, Minowa Y, et al. Ototoxicity of the anticancer drug cisplatin, An experimental study. *Acta Oto-Laryngol* 1982; 3:227-232.

81) Coradini PP, Cigana L, Selistre SG, Rosito LS, Brunetto AL. Ototoxicity from cisplatin therapy in childhood cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29:355-360.

82) Salt AN, Melichar I, Thalmann R. Mechanisms of endocochlear potential generation by stia vascularis. *Laryngoscope* 1987; 97:984-991.

83) Siddik ZH. Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance. *Oncogene* 2003; 22: 7265-7279.

84) Deavall DG, Martin EA, Horner JM, Roberts R. Drug-Induced Oxidative Stress and Toxicity. *Journal of Toxicology* , 2012;13

85) Wang D, Lippard SJ. Cellular processing of platinum anticancer drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4:307-320.

86) Rabik CA, Dolan ME. Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 9-23.

87) Watanbe K, Inai S, Jinnouchi K, Bada S, Hess A, Michael O, Yagi T. Nuclear-factor kappa B (NF-kappa B)-inducible nitric oxide synthase (iNOS/NOS II) pathway damages the stria vascularis in cisplatin-treated mice*Anticancer* Rev 2002; 22:4081-4085

88) Mukherja D, Whitworth CA, Nandish S, Dunaway GA, Rybak LP, Ramkumar V. Expression of the kidney injury molecule 1 in the rat cochlea and induction br cisplatin. *Neuroscience* 2006; 139:733-740.

89) Rybak L.P, Whitworth C, Mukherjea D, Ramkumar V. Mechanisms of cisplatin-induced ototoxicity and prevention. *Hearing Research* 2007; 226:157-167.

90) Mukherja D, Jajoo S, Whitworth CA, Bunch JR, Turner JG, Rybak LP, Ramkumar V. Short interfering RNA against transient receptor potential vallinoid 1 attenuates cisplatininduced hearing loss in the rat. *J Neurosci* 2008;28:13056-13065

91) Oldenburg, J., Kraggerud, S.M., Cvancarova, M., Lothe R.A. & Fossa, S.D. Cisplatin-induced long-term hearing impairment is associated with specific gluthatione-Stransferasegenotypes in testicular cancer survivors. *J. Clin. Oncol*. 2007 25, 708-714

92) Caronia D. Patino-Garcia A, Zalacain-Diez M, Pita G, Alanso M.R, Moreno L.T, Sierrasesumaga-Ariznabaretta L, Benitez J. & Gonzalez-Neira A, Common variations in ERCC2 are associated with response to cisplatin chemotherapy and clinical outcome in osteosarcoma patients. *Pharmacogenomics J*. 2009: 9;347-353

93) Engin U , Preisler-Adams S , Lanvers-Kaminsky C , Jürgens H , Lamprecht-Dinnesen A . Sequence variations of mitochondrial DNA and individiual sensitivity to the ototoxic effect of cisplatin. *Anticancer Res* 2003; 23:1249-1255

94) Suk R, Gurubhagavatula S. Polymorphisms in ERCC1 and grade 3 or 4 toxicity in nonsmallcell lung cancer patients. *Clin Cancer Res* 2005; 15:1534-1538.

95) Zhou W , Gurubhagavatula S , Liu G , Park S , Neuberg DS , Wain JC , Lynch TJ , Su L , Christiani DC . Excision repair cross-complementation group 1 polymorphism predicts overall survival in advanced non-small cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2004; 10:4939-4943

96) Barahmani N, Carpentieri S, Li XN, Wang T, Cao Y, Howe L, Kilburn L, Chintagumpala M, Lau C, Okcu MF. Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphinsms may predict adverse effects aftertherapy in children with medulloblastoma. *Neuro. Oncol* 2009;11:292–300

97) Thomas JP , Lautermann J , Liedert B , Seiler F , Thomale J . High accumulation of platinum-DNAadducts in strial marginal cells of the cochlea is an early event in cisplatin but not carboplatin ototoxicity. *Mol Pharm* 2006; 70:23–29.

98) Riedemann L, Lanvers C, Deuster D, Peters U, Boos J, Jürgens H, am Zehnhoff-Dinnesen A. Megalin genetic polymorphismsand individual sensitivity to the ototoxic effect of cisplatin. *Pharmacogenomics* 2008; 8:23-28

99) Leonard P Rybak, Cisplatin Ototoxicity and Protection: Clinical and Experimental Studies, *Tohoku J Exp Med*. 2009; 219:177-186

100) Yancey A, Harris MS, Egbelakin A, Gilbert J, Pisoni DB, Renbarger J.Risk factors for cisplatin-associated ototoxicity in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 59:144-148

101) Knight K, Kraemer D, Winter C, Neuwelt E. Early changes in auditory function as a result of platinum chemotherapy: Use of extended high-frequency audiometry and evoked distortion product otoacoustic emissions. *Journal of Clinical Oncology.* 2007; 25:1190-1195

102) Lonsbury-Martin BL, Martin GK. Otoacustic emissions. *Curr Opin otolaryngol Head Surg*. 2003; 11(5): 361-366

103) Ozturan O, Lew H, Jerger J. Otoakustik emisyonlar ve klinik uygulamaları. KBB İhtisas Dergisi. 1994; 2:194-205.

104) Lonsbury-Martin BL, Haris FP, Stagner BB, Hawkins MD, Martin GK. Distortion Product emissions in humans: Basic Properties in normally hearing subjects. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1990; 9: 3-14.

105) Dawn Konrad-Martin, Evaluation of Audiometric Threshold Shift Criteria for Ototoxicity Monitoring. *J Am Acad Audiol* 2010; 21:301–314

106) Hall JW: Handbook of Auditory Evoked Responses. Boston: Allyn and Bacon, 1992.

107) Curtin R. Mitchell P.D, Roger M. Ellingson MS, James A. Henry P.D, Stephen A. Fausti P.D, Use of auditory brainstem responses for the early detection of ototoxicity from aminoglycosides or chemotherapeutic drugs National Center for Rehabilitative Auditory Research (R&D-NCRAR), 2004; 41:373-382

108) Muş N, Özdamar Ö (eds). İşitsel Beyin Sapı Cevapları, GATA Ankara. 1996: 2-69.

109) Koç C, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Bas-Boyun Cerrahisi, Günes kitapevi, Ankara 2004:73-87

110) Glasscock III ME, Auditory Brainstem Response, 1. Ed. Newyork, Thieme Medical Publishers Inc. 1987

111) Jiang ZD, Wu YY, Wilkinson AR. Age-related changes in BAER at different click rates from neonates to adults. *Acta Paediatr*. 2009; 98:1284-1287

112) Ballenger J, Snow B. Otolaringoloji ve bas boyun cerrahisi (eds by Şenocak D.) 15.baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitap Evi, 2000:830-973 .

113) O.Çelik. Kulak Burun Boğaz hastalıkları ve Bas Boyun Cerrahisi. 2. Baskı, Asya Tıp Kitapevi, Ankara 2007: 10-45

114) Koç C (editör). Cummings Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi 4. Baskı. Ankara, Güneş Tıp Kitabevi 2007; 2933-2943, 3373-3502, 3522-3534.

115) Brock PR, Cisplatin ototoxicity in children: A practical grading system. *Med Pediatr Oncol* 1991; 19:295-300

116) Brock PR, Knight KR, Freyer DR, Campbell KC, Steyger PS, Blakley BW, Rassekh SR, Chang KW, Fligor BJ, Rajput K, Sullivan M, Neuwelt EA. Platinum-induced ototoxicity in children: a consensus review on mechanisms, predisposition, and protection, including a new International Society of Pediatric Oncology Boston ototoxicity scale. *J Clin Oncol*. 2012 1; 30:2408-2417

117) Külekçi S, Terlemez Ş, Çiprut A. 500 Hz logon versus click ABR maturation. Int J Of Pediatric Otorhinolaryngology, 2007; 71:775-779

118) Kay W. Chang, Practical Grading System for Evaluating Cisplatin ototoxicity İn Children. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28:1610-1630

119) Chang KW. Clinically accurate assessment and grading of ototoxicity. *Laryngoscope*. 2011; 12:2649-2657

120) Campbell KCM, Audiologic monitoring for potential ototoxicity in a phase I Clinical trial of a new glycopeptide antibiotic. *J Am Acad Audiol* 2003;14: 157-169

121) American Speech-Language-Hearing Asociation: Guidelines for the audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy. *ASHA* 2004; 35:11-19

122) Kristin R. Gilmer Knight, Ototoxicity in Children Receiving Platinum Chemotherapy: Underestimating a Commonly Occurring Toxicity That May Influence Academic and Social Development. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;34:23

123) U.S.Department of Health and Human Services National Institutes of Health NationalCancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0, 2009 -2010

124) Lewis MJ, DuBois SG, Fligor B, Li X, Goorin A, Grier HE. Ototoxicity in children treated for osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2009; 52:387-91.

125) de Almeida-Silva I, de Oliveira JA, Rossato M, Salata FF, Hyppolito MA. Spontaneous reversibility of damage to outer hair cells after sodium salicylate induced ototoxicity. *J Laryngol Otol.* 2011 Aug; 125; 8:786-94

126) Ekborn A, Laurell G, Johnstrom P, Wallin I, Eksborg S, Ehrsson H. D-Methionine and cisplatin ototoxicity in the guinea pig: D- Methionine influences cisplatin pharmacokinetics. *Hear Res* 2002; 165:53-61.

127) Fauladi M, Chintagumpala M, Ashley D, Kellie S, Gururangan S, Hassall T,Gronewold L. Amifostine protects against cisplatin induced ototoxicity in children with average risk medülloblastoma. *J Clin Oncol* 2008; 26:3749-3755.

128) Doolittle ND , Muldoon LL , Brummett RE , Tyson RM , Lacy C , Bubalo JS , Kraemer DF , Heinrich MC , Henry JA , Neuwelt EA. Delayed sodium

thiosulfate as an otoprotectant against carboplatin-induced hearing loss in patients with malingnant brain tumors. *Clin Cancer Res* 2001;7:493-500.

129) Van den Berg JH, Beijnen JH, Balm A. JM, Schellens J. HM. Future opportunities in preventing cisplatin induced ototoxicity. *Cancer Treat Rev* 2006; 32:390-397.

130) Atlas M. Central Nervous System Malignancies (eds. by Philip Lanzkowsky) Lanzkowsky-Manuel of Pediatric Hematology and Oncology (5th ed), in Sandiago USA: Elsever 2011, p:647-665

131) Olgun N, 2009 Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) Nöroblastom –Tedavi protokolü

132) From Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M, Gebhardt MC, Ayala AG, Harris MB, Helman LJ, Grier HE, Link MP. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for non-metastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol* 2003; 21:1574–80,

133) Van Winkle P, Angiolillo A, Krailo M, Cheung YK, Anderson B, Davenport V, Reaman G, Cairo MS. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) reinduction chemotherapy in a large cohort of children and adolescents with recurrent/refractory sarcoma: The Children's Cancer Group (CCG) experience *Pediatric Blood & Cancer*. 2005: 44; 338-347

134) Sahdev I. Miscellaneous Tumors, (eds. by Philip Lanzkowsky) Lanzkowsky-Manuel of Pediatric Hematology and Oncology (5th ed), in Sandiago USA: Elsever 2011 p:784-791

135) Nancy Lee, Jonathan Harris, Adam S. Garden, William Straube, Bonnie Glisson, Ping Xia, Walter Bosch, William H. Morrison, Jeanne Quivey, Wade Thorstad, Christopher Jones, and K. Kian AngIntensity-Modulated Radiation Therapy With or Without Chemotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma: Radiation Therapy Oncology Group Phase II Trial 0225 *Journal of Clinical Oncology*, 2009; 27: 22

136) Friedman D. Retinoblastoma, (eds. by Philip Lanzkowsky) Lanzkowsky-Manuel of Pediatric Hematology and Oncology (5th ed), in Sandiago USA: Elsever 2011 pp 759-768

137) Sahdev I. Miscellaneous Tumors, (eds. by Philip Lanzkowsky) Lanzkowsky-Manuel of Pediatric Hematology and Oncology (5th ed), in Sandiago USA: Elsever 2011:804

138) Fredrick B. Hagemeister Treatment of relapsed aggressive lymphomas: regimens with and without high-dose therapy and stem cell rescue. *Canser Chemoteraphy and Pharmacology*, 2002; 49: 13-20

139) Skinner R , Pearson AD , Amineddine HA , Mathias DB , Craft AW. Ototoxicity of cisplatinum in children and adolescents. *Br J Cancer* 1990; 61:927-931

140) Li Y, Womer RB, Silber JH. Predicting cisplatin ototoxicity in cildren: The influence of age and the cumulative dose. *Eur J Cancer* 2004; 40:2445-2451.

141) Gupta AA, Capra M, Papaioannou V, Hall G, Maze R, Dix D, Weitzman S. Lowincidence of ototoxicity with continuous infusion of cisplatin in the treatment of pediatric germ cell tumors. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28:91-94.

142) Gunes D, Kirkim G, Demiral P, Uysal KM, Serbetcioglu B, Olgun N. Platinum-Induced ototoxicity in children and adolescents with cancer. *Int Adv* Otol 2009; 5:345-355.

143) Stöhr W, Langer T, Kremers A, Bielack S, Lamprecht-Dinnesen A, Frey E, Beck JD. Cisplatin-induced ototoxicity in osteosarcoma patients: A report from the late effects surveillance system. *Cancer Invest* 2005;23:201-207.

144) Jehanne M. Analysis of Ototoxicity in Young Children Receiving Carboplatin in the Context of Conservative Management of Unilateral or Bilateral Retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52:637–643

145) Weatherly RA, Owens JJ, Catlin FI, Mahoney DH. Cisplatinum ototoxicity in children *Laryngoscope* 1991; 101:917-924

146) Littman TA, Magruder A, Strother DR. Monitoring and predicting ototoxic damagenusing distortion product otoacoustic emissions: Pediatric case study. *J Am Acad Audiol* 1998; 9:257-262.

147) Ruiz L, Gilden J, Jaffe N, Robertson R, Wang YM.Auditory function in pediatric osteosarcoma patients treated with ömultiple doses of cis-dichlorodiammineplatinum(II). *Cancer Res* 1989;49:742-744.

148) Cas Smits, Assessment of hearing in very young children receiving carboplatin for retinoblastoma, *Europan Journal Of Cancer:*42; 92 –500

149) Lambert MP, Shields C, Meadows AT. A Retrospective Review of Hearing in Children With Retinoblastoma Treated With Carboplatin-Based Chemotherapy, *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50:223–226

150) Dean JB, Hayashi SS, Albert CM, King AA, Karzon R, Hayashi RJ. Hearing loss in pediatric oncology patients receiving carboplatin-containing regimens J *Pediatr Hematol Oncol*. 2008; 30:130-134.

151) Rademaker-Lakhai JM, Crul M, Zuur L, Baas P, Beijnen JH, Simis YJ, van Zandwijk N, Schellens JH. Relationship between cisplatin administration and the development of ototoxicity. *J Clin Oncol* 2006;24:918-924.

152) Schell MJ, McHaney VA, Green AA, Kun LE, Hayes FA, Horowitz M, Meyer WH. Hearing loss inchldren and young adults receiving cisplatin with or without prior cranial irradiation. *J Clin Oncol* 1989;7:754-760.

153) Allen GC, Tiu C, Koike K, Ritchey AK, Kurs-Lasky M, Wax MK. Transient-evoked otoacoustic emissions in children after cisplatin chemotherapy. Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 118:584-588.

154) Neuwelt EA, Brock P. Critical need for international consensus on ototoxicity assessment criteria. *J Clin Oncol* 2010; 28:1630-1631.

155) Fausti SA, Larson VD, Noffsinger D, Wilson RH, Phillips DS, Fowler CG. High frequency audiometric monitoring strategies for early detection of ototoxicity. *Ear Hear* 1994; 15:232-239.

156) Williams PC, Henner WD, Roman-Goldstein S, Dahlborg SA, Brummett RE, Tableman M, Dana BW, Neuwelt EA. Toxicity and efficacy of carboplatin and etoposide in conjunction with distruption of the blood-brain tumor barrier in the treatment of intracranial neoplasms. *Neurosurg* 1995;37:17-28.

157) Parsons SK, Neault MW, Lehmann LE, Brennan LL, Eickhoff CE, Kretschmar CS, Diller LR. Severe ototoxicity following carboplatin containig regimen for autologous marrow transplantation for neuroblastoma. Bone Marrow Trans 1998;22: 669-674.

158) Fausti SA, Flick CL, Bobal AM, Ellingson RM, Henry JA, Mitchell CR.Comparison of ABR stimuli for the early detection of ototoxicity:

conventional clicks compared with high frequency clicks and single frequency tonebursts. *J Am Acad Audiol.* 2003; 14:239-250

159) De Lauretis A, De Capua B, Barbieri MT, Bellussi L, Passàli D,ABR evaluation of ototoxicity in cancer patients receiving cisplatin or carboplatin. *Scand Audiol.* 1999; 28:139-143

160) Conijn EA, Brocaar MP, van Zanten GA. Frequency specificity of the auditory brainstem response elicited by 1,000-Hz filtered clicks. *Audiology*. 1990; 29:181-195

161) Miller MW, Riedel G, Hoistad D, Sutherland C, Juhn SK, Adams GL, Griffin R, Ondrey FG. Ototoxicity after combined platinum and fractionated radiation in a novel guinea pig model. *Am J Otolaryngol.* 2009; 30:1-7.

162) Freitas MR, Silva VC, Brito GA, Carvalho Junior JV, Gomes Junior RM, Ribeiro Rde A. Distortion-product otoacoustic emissions and auditory brainstem responses sensitivity assessment in cisplatin-induced ototoxicity in rats. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009 ; 75:476-484

163) Coupland SG, Ponton CW, Eggermont JJ, Bowen TJ, Grant RM Assessment of cisplatin-induced ototoxicity using derived-band ABRs. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1991; 22:237-248

164) Fausti SA, Flick CL, Bobal AM, Ellingson RM, Henry JA, Mitchell CR.Comparison of ABR stimuli for the early detection of ototoxicity: conventional clicks compared with high frequency clicks and single frequency tonebursts. *J Am Acad Audiol.* 2003;14:239-250

165) Freilich RJ, Kraus DH, Budnick AS, Bayer LA, Finlay JL. Hearing loss in children with brain tumors treated with cisplatin and carboplatin-based high-dose chemotherapy with autologous bone marrow rescue. *Med Pediatr Oncol.* 1996; 26:95-100

10. EKLER

EK – 1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

- Sayın gönüllü, çocuğunuz kliniğimiz çocuk Onkoloji Bölümünde kanser tanısı ile takip edildiğinden size bu araştırmaya gönüllü olarak katılmanızı teklif ediyorum. Bu araştırma 0-18 yaş arası çocuklarda onkoloji bölümünde kanser tanısı alan ve tedavisinde antineoplastik ilaç kullanılacak çocukları ilgilendirmektedir.
- Araştırma çocuk onkoloji bölümüde kanser tanısı alan ve tedaviisnde kullanılacak kemoterapi ilaçlarından platinum bileşiklerinin ototoksisite yan etkisinin belirlenmesi amaçlamaktadır.
- Çalışmaya gönüllü olarak katılırsanız öncelikle bu amaçla hazırlanmış olan gönüllü onam formumuzu imzalamanızı istiyoruz. Bu formu doldurmanızın ardından çocuğunuz çalışmaya dahil edilecektir. Çalışma kapsamında çocuğunuza tedavi öncesi ve sonrası işitmenin değerlendirilmesi için otoakustik emülsiyon, odiyometre ve VEP-BAER testi yapılacaktır.
- Bu araştırmada anlattığım yöntem dışında çocuğunuza uygulanacak faklı bir yöntem yoktur. Araştırma sırasında karşılaşılabilecek herhangi bir risk yoktur. Çocuğunuza herhangi bir zararı yoktur. Araştırmanın size getireceği maddi yük yoktur. Bu araştırmaya katılmanızdan dolayı size herhangi bir maddi kazanç da sağlanmayacaktır.
- Araştırmaya gönüllü olarak katılmama veya istediğiniz noktada araştırmadan çıkma hakkına sahipsiniz. Ankara Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında alacağınız hizmet bundan hiçbir şekilde etkilenmeyecek ve her zaman verilen hizmet aynen sürecektir.
- Araştırmadan rahatsızlık duyduğunuz ya da sorularınız olduğunda aşağıda iletişim bilgileri verilen araştırmadan sorumlu öğretim üyesine başvurabilirsiniz.
  Prof. Dr. Nurdan TAÇYILDIZ
  AÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Onkoloji AD Öğretim Üyesi
  Tel: 595 64 39

ONAM FORMU

Çocukluk çağı kanserlerinin tedavisinde kemoterapisinin ototoksisite yan etkisinin değerlendirilmesi' başlıklı çalışma bana sözlü olarak açıklandı. Çalışma ile ilgili tüm sorularıma tatmin edici cevaplar aldım. Çalışmaya kendi rızamla gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Hastanın Adı soyadı	Tarih	İmza
Veli Adı Soyadı	Tarih	İmza
Doktor Adı Soyadı	Tarih	İmza
Tanıklık Eden		
Kurum Yetkilisinin Adı Soyadı	Tarih	İmza