

Çocukluk Çağında Tedavi İlişkili Ototoksisiteye Yaklaşım

Approach To Treatment Related Ototoxicity in Children

Deniz Kızmazoğlu[®], Yüksel Olgun[®], Dilek İnce[®]

Derleme
Review

Öz

Ototoksisite; bir ilaç veya kimyasalın iç kulak fonksiyonlarını olumsuz yönde etkileyerek işitme-denge bozukluğına yol açmasıdır. Klinik bulguları; işitme kaybı, kulak çınlaması ve/veya vertigodur. Platinum grubu kemoterapötikler, loop grubu diüretikler, aminoglikozid grubu antibiyotikler ototoksisiteye en sık neden olan ilaçlar, radyoterapi ve cerrahi de işitme kaybı ilişkili olabilecek diğer tedavi yöntemleridir. Ototoksisite gelişiminde genetik predispozisyonun önemi de büyüktür. En önemli önleyici yöntem, ototoksisiteye neden olabilecek tedavi alan hastalarda aralıklı işitme testi ile işitme fonksiyonunun değerlendirilmesidir. Ototoksisitenin erken tespitinin sağlanması ile koruyucu ve tedavi edici önlemler alınarak işitme kaybı nedenli akademik, dil, konuşma, sosyal ve psikososyal morbidite azaltılabilir.

Anahtar kelimeler: Çocukluk çağı, koruyucu ajanlar, ototoksisite

ABSTRACT

Ototoxicity is disruption of hearing-balance as a result of a drug or chemical substance that affects the inner ear functions negatively. Its clinical manifestations include hearing loss, tinnitus and/or vertigo. Drugs including platinum-based antineoplastic therapies, loop diuretics, aminoglycoside antibiotics most frequently cause ototoxicity; also radiotherapy and surgery involving the ear and auditory nerve are other possible etiologic factors. Genetic predisposition is very important in drug-induced ototoxicity. Hearing assessment with periodic audiograms during potential ototoxic treatment is the best protective method for patients. With early identification of hearing deficits, preventive, and therapeutic measures can be taken, with potential decrease in academic, language, speech, social and pysicsocial morbidities.

Keywords: Childhood, protective agents, ototoxicity

Ototoksisitenin tanımı:

Ototoksisite, bir ilaç veya kimyasalın iç kulak fonksiyonlarını bozarak işitme-denge bozukluğuna yol açma potansiyeli olarak tanımlanabilir.

Ototoksisitenin klinik bulguları, işitme kaybı, kulak çınlaması ve/veya vertigodur. Antineoplastik ilaçların alt grubu olan platinum bazlı ajanlar, radyasyon, cerrahi ve destek tedavide kullanılan aminoglikozid grubu antibiyotikler ile loop grubu diüretikler ototoksisite için başlıca risk faktörle-

ridir⁽¹⁻³⁾. Özellikle pediatrik yaş grubunda ototoksisiteye bağlı iletişim ve sosyal ilişki sorunları, düşük kognitif performans, dil gelişiminde eksiklikler yaşam kalitesini etkileyen önemli morbidite nedenleridir⁽²⁾.

Tüm yaş gruplarındaki ototoksiste prevelansı %4-90 arasında değişir. Kullanılan ajanlar, yaş, kümülatif doz, ilacın verilme tekniği/süresi ototoksisite için risk faktörleridir. Genetik yatkınlığın da önemli rol oynuyor olabileceği düşünölmektedir⁽¹⁾.

Alındığı tarih: 16.09.2018

Kabul tarihi: 06.01.2019

Online Yayın tarihi: 31.12.2019

Deniz Kızmazoğlu

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Kliniği, İzmir - Türkiye

✉ denizcakir23@yahoo.com

ORCID: 0000-0003-3349-7140

Y. Olgun 0000-0003-1769-4224

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakóltesi,

Kulak Burun Boğaz

Anabilim Dalı,

İzmir, Türkiye

D. İnce 0000-0002-7914-7886

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakóltesi,

Çocuk Hematolojisi ve

Onkolojisi Bilim Dalı,

İzmir, Türkiye

Cite as: Kızmazoğlu D, Olgun Y, İnce D. Çocukluk çağında tedavi ilişkili ototoksisiteye yaklaşım. Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi. 2019;29(3):211-7.



© Telif hakkı T.C. Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eğit. ve Araşt. Hastanesi. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright Association of Publication of the T.C. Ministry of Health İzmir Tepecik Education and Research Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing.

Licensed by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

Normal işitme fizyolojisi:

Kulak üç bölümden oluşur: Dış, orta ve iç kulak. Dış kulak sesi toplayarak orta kulağa iletir, orta kulakta ossiküler kemikler ses dalgalarını mekanik enerjiye çevirir ve iç kulağa aktarır. İç kulakta ses kokleada hidrolik dalgalar tarafından iletilir, bu da Corti organında duyuusal tüy hücrelerini stimüle eder. Böylece 8. kranial siniri uyaran ve nöral impulsları beyin sapından temporal lobdaki işitme korteksine iletimine neden olan nörotransmitterler salınır ve işitme gerçekleşir.

Kemoterapi ve ilaç ilişkili ototoksisite:

Ototoksik ilaçlar fonksiyonel kayıp ve/veya iç kulak dokularında hüresel dejenerasyona neden olur. Koklear toksisite, tinnitus ve/veya sensörinöral işitme kaybı ile sonuçlanan, işitme sistemini etkileyen hasar olarak tanımlanır. Vestibulotoksisite, vestibüler sistem hasarı nedeniyle, baş dönmesi, bulantı, nistagmus ve dengesizlik ile karakterizedir. Semptomlar tedavi sırasında ya da tedavi bittikten sonra ortaya çıkabilir ⁽²⁾.

Ototoksik ilaçların başlıcaları aminoglikozidler, glikopeptitler, makrolid grubu antibiyotikler, platinum bazlı kemoterapötikler, loop diüretikleri, kinin ve salisilat grubu analjeziklerdir.

Ototoksisiteye neden olan ilaçların etki mekanizmaları aşağıda ayrıntılı olarak açıklanmıştır.

1-Kemoterapi, platinum grubu ajanlar

Çocuklarda nöroblastom, osteosarkom, hepatoblastom, germ hücreli tümörler ve SSS tümörlerinde platinum bileşikleri kullanılır. Üç ana platinum bileşiği: Sisplatin, karboplatin, oksaliplatin. Kimyasal yapıları ve yan etki profilleri farklılık gösterir.

Sisplatin -cis diamminedichloro platinum- (CDDP) ilk olarak Peyron tarafından 1845'te bulunmuştur

(Peyron's chloride). Sisplatin yatay düzlemde cis pozisyonda, ortada platin atomu, etrafında iki klor ve iki amonyum atomunda oluşan inorganik bir platin kompleksidir. Bileşik cis ve trans olmak üzere iki izomere sahiptir. Yalnızca cis formu sitotoksik özelliğe sahiptir ⁽⁴⁾. Sisplatin DNA zerindeki prin bazlarına bağlanarak tekli zincir içi ve zincirler arası çapraz bağlar oluşurmaktadır. Bu sayede tümör hücrelerinin transkripsiyon ve replikasyonunu engelleyerek kanser hücrelerini lme götürmektedir ⁽⁵⁾.

Sisplatin ilişkili ana yan etki geri dönüşsüz sensörinöral işitme kaybıdır. Ototoksisitenin oluşum mekanizmasına baktığımızda, kokleada reaktif oksijen radikallerinin toksik düzeyde üretilmesi, bunlara bağlı koklear tüy hücrelerin yıkımı ve stria vaskularis ve spiral ganglion hücrelerinin hasarı ile karakterizedir. DNA replikasyonunun inhibisyonu, mitokondride reaktif oksijen radikallerinin oluşumunun artışı ve bunu izleyen oksidatif mekanizma dekompenzasyonu, sisplatin ilişkili ototoksisite için olası mekanizmadır ^(2,6). Koklear tüy hücre hasarı genellikle doz bağımlı, bilateral ve irreversibldir. Öncelikle kokleanın alt kısmı etkilenir (yüksek frekanslı sesler), daha sonra üst kısmı (düşük frekanslı sesler) etkilenir. Koklear duyuusal tüy hücreleri hasarlandıktan sonra rejenere olamaz, bu nedenle ilaç ilişkili sensörinöral işitme kaybı bilateral ve geri dönüşsüzdür, tinnutus ve vertigo da eşlik edebilir. Başlangıçta yüksek frekanslı seslerde kayıp gelişir, fakat kümülatif doz arttığıa daha düşük frekanslarda da kayıp gelişir ⁽⁷⁾. Bir diğer mekanizma, sisplatine bağlı vasküler toksisite ve endotelial disfonksiyondur ⁽⁸⁾.

Tedavi sırasında yaşın küçük olması (<5 yaş), erkek cinsiyet, kümülatif dozun >400 mg/m² olması, SSS tümörü tanısı, baş boyun bölgesine RT uygulanması, azalmış renal fonksiyon, hızlı intravenöz uygulama, ve çoklu potansiyel ototoksik ajan (aminoglikozid, loop diüretiği, gentamisin, amikasin, amfoterisin B) kullanımı ototoksisite riskini arttıran genetik dışı risk faktörleridir ⁽⁹⁾.

Karboplatin, sisplatinden daha az ototoksiktir, infantlarda kullanımında ve myeloablatif dozlarda kullanımında risk artar. Oksaliplatin ilişkili ototoksisite nadirdir ⁽¹⁰⁾.

2-Diüretikler

Loop diüretiklerinin yaptığı ototoksisite, iç kulakta sıvı ve elektrolit konsantrasyonlarının yer değiştirmesiyle ilişkilidir. Bu da koklear dokuda ödem ve bununla ilişkili endokoklear potansiyelde azalmaya neden olur. Loop diüretikleri doz ilişkili, geçici işitme kaybına yol açar. Na-K-Cl pompası, Henlenin çıkan kolu gibi iç kulakta da yer alır ve endolenfin iyonik kompozisyonunun regülasyonundan ve mekanik iletiminden sorumludur. Loop diüretikleri bu pompayı etkileyerek endokoklear potansiyeli ve koklea lateral duvarındaki kanlanmayı bozar ⁽²⁾.

Loop diüretikleri ile ilişkili işitme kaybı genellikle geçicidir ama platin grubu kemoterapötikler veya aminoglikozidler ile eşzamanlı alınırsa birbirlerinin ototoksik etkilerini potansiyalize ederler ⁽²⁾.

3-Antibiyotikler, aminoglikozidler ve makrolidler

Aminoglikozidler, özellikle aerob, Gram negatif bakterilere etkilidir. Etki mekanizması olarak, mitokondriyal protein sentezinde bozulma, serbest oksijen radikallerinin oluşumunda artış, NMDA-reseptör bağımlı iyon kanallarının aşırı aktivasyonuna yol açarak hücre içine giren kalsiyum miktarını arttırıp hücreyi ölüme götürür (DTH ve spiral ganglion). Kokleanın fonksiyonunu sürdürmesi için gerekli protein sentezini azaltmak suretiyle ototoksisiteye yol açtığı düşünülmektedir. Kokleanın tüy hücrelerini, ayrıca stria vascularis, marjinal hücreler ve spiral ganglionu da hasarlar. Olası ototoksisite mekanizmalarından bir diğeri, oksidatif stresin koklear tüy hücreleri, marjinal hücreler ve stria vasculariste apoptoz ve nekrozu indüklemesidir ⁽²⁾.

Mitokondriyal genomda A1555G mutasyonu, artmış

aminoglikozid ototoksisitesi riski ile ilişkili bulunmuştur ⁽¹¹⁾. Aminoglikozidlerin terapötik aralığı dardır. En ototoksik olan neomisin iken bunu gentamisin, kanamisin ve tobramisin izler. Streptomisin ve gentamisin esas olarak vestibülotoksik iken, amikasin, neomisin ve kanamisin kokleatoksiktir ⁽²⁾.

Eritromisin, klaritromisin ve azitromisin gibi makrolid grubu antibiyotikler de işitme kaybı, tinnitus ve vertigoya neden olabilir. Ototoksisite bilateral ve simetrik, tedavi başlangıcından 2-7 gün sonra ortaya çıkar. Tedavi kesiminden 1-3 hafta sonrasında iyileşir. Mekanizması net olmamakla birlikte, bazı hayvan deneylerinde stria vascularis ve vestibüler hücrelerde iyon transportunun inhibisyonu olarak tanımlanmıştır ⁽²⁾.

4-Antimalaryal ilaç, kinin

Kinin, anti-malaryal bir ilaç olup, kokleada vazokonstriksiyona ve koklear kan akımının azalmasına yol açarak ototoksisiteye neden olur. Kinine bağlı işitme kaybı da ilaçların kesilmesi ile ortadan kalkar ⁽²⁾.

5-Salisilatlar

Salisilat ototoksisitesi ilacın fazla alınması durumunda gelişir, bilateral simetrik. Salisilatlar hızlıca kokleaya girer ve içeriye yayılır. Yirmi dört-yetmiş iki saat içerisinde geri döner ⁽²⁾.

Radyoterapi ilişkili ototoksisite:

Kulak ya da işitme sinirini içeren radyoterapi (RT) sıklıkla ototoksisite ilişkilidir. RT işitme sisteminin her yerini etkileyebilir. Yine de RT birçok SSS tümöründe, baş boyun bölgesi yerleşimli rabdomyosarkomda ve nazofaringeal sarkomda küratif tedaviyi sağlamak için önemlidir. İşitme kaybı iletim tipi, sensorinöral ya da mikst tipte olabilir. RT'nin kulağa etkisi doz ilişkilidir, sensörinöral işitme kaybı >30 gray dozlarda gelişir. RT ile eşzamanlı sisplatin gibi multimodal tedavi ihtiyacı olanlarda risk artar ^(1,2).

RT ilişkili işitme kaybının multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Posterior nazofarinks ve mastoid bölgesine ≥ 30 Gy uygulaması, seröz otitis media ve iletim tipi işitme kaybı ile ilişkilidir. Dış kulak yolunu içeren RT öyküsü daha çok yumuşak doku enfeksiyonları ilişkilidir. Kokleayı içeren bölgeye RT uygulaması sensörinal işitme kaybı ile ilişkilidir. Tam mekanizması bilinmemektedir, kokleanın direkt hasarı ya da iç kulak yapılarını da besleyen küçük damarların hasarına sekonder hipoksinin neden olabileceği düşünölmektedir. RT'nin neden olduğu beyin sapı hasarının da indirekt olarak işitme kaybı ile ilişkili olabileceği düşünölmektedir ^(1,2).

RT ilişkili sensörinöral işitme kaybı genellikle kalıcı ve ilerleyicidir, tedavinin başlangıcında ya da tedavi bitiminden yıllar sonra bile gelişebilir ⁽¹²⁾.

Tümör/cerrahi ilişkili ototoksisite:

İşitme kaybı tümörün yerleşim bölgesine (nazofarengeal, parameningeal, vestibular ve kafa tabanı) bağlı bir semptom olabilir. Uygulanan cerrahinin etkisi olarak da işitme kaybı gelişebilir. İşitme organlarına ve işitme sinirine yakın ya da bu bölgelerde yerleşen tümörler oluşturdukları basınçla ya da direkt infiltrasyonla işitmeyi etkiler. Cerrahi rezeksiyon, kulak ve işitme sinirine zarar verebilir. SSS tümörü olan hastalarda gelişebilecek ani intrakranial basınç değişiklikleri veya serebrospinal sıvının kalıcı şantlanması işitme kaybı ile ilişkili olabilir ⁽²⁾.

Genetik predispozisyon

Ototoksisite prevalansı ve derecesi, kişisel farklılıklar gösterebilir. Aynı tedaviyi yüksek dozlarda alıp etkilenmeyen hastalar olduğu gibi, düşük dozda alıp ağır hasar görenler de vardır. Bu kişisel farklılıklar tedavinin ototoksik etkilerine genetik duyarlılık farkından kaynaklanır. Kanser tedavisi ilişkili ototoksisite ile ilişkili olabilecek olası proteinler ve genler; megalin (transport proteini), glutatyon-S-transferaz (GSTs; sellüler detoksifikasyon ilişkili), eksizyon onarım çap-

raz tamamlayıcı grup 1 ve 2 (ERCC1 ve ERCC2; ilaç nedenli hasar onarımı ile ilişkili), açıl-fosfataz 2 (ACYP2, kalsiyum ve magnezyum transportu ilişkili), tiopürin S-metiltransferaz (TPMT) ve katekol-O-metiltransferaz (COMT) varyantları ve mitokondriyal gen mutasyonlarıdır (bazı apopitotik yollarda mediatör olan). Yapılan çalışmalarda, TPMT, COMT, ACYP2 genetik varyantlarının çocuklardaki platinüm ilişkili ototoksisite ile megalin geni varyantlarının erişkinlerdeki platinüm ilişkili ototoksisite ile; mitokondriyal mutasyonların aminoglikozid ototoksisitesi ile; GSTP1 varyantlarının RT ilişkili ototoksisite ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir ^(1,2,6).

Sisplatin ilişkili ototoksisitede genetik predispozisyon ile ilgili yapılan çalışmalarda, çok sayıda gende farklı varyasyon saptanmıştır. Bunların içinde DDIT4'in reaktif oksijen türlerinin oluşumunda, NEK2 in mitozda ve MYC nin hücre siklusu progresyonu, apopitozu ve hücrenel transformasyonunda rol alığı gösterilmiştir ⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Ototoksisitenin saptanması:

Test tipi

İşitmeyi değerlendirmek için temel test, saf ses odyometrisidir. Her iki kulağın tüm frekanslardaki en az duyma seviyelerini belirleyen bir testtir. Hastaya, ses izolasyonu yapılan bir odada kulaklıkla farklı frekans ve şiddetlerde sesler verilir ve geniş bir frekans aralığında (sıklıkla 500-8000 Hertz) değerlendirilir. Hasta duyana dek her ses artan yoğunlukta dinletilir ve hastanın sesi duyduğu en düşük yoğunluktaki desibel bazal eşik değer kabul edilir. Normal olarak kabul edilen değer ≤ 20 desibeldir. Sensorinöral işitme kaybında tipik olarak yüksek frekanslarda başlayan kayıp, toksik ajana maruziyet devam ediyorsa düşük frekanslara merdiven tipinde iner ve işitme kaybı ağırlaşır.

Konuşma testleri, hastanın konuşmayı duyma ve anlama yüzdesini ölçmeye yarar. İnfant ve çocuklarda, görsel güçlendirme odyometrisi ve şartlı oyun

odyometrisi gibi yaşa özel işitme testleri uygulanır. Bebeklerde ise beyin sapı uyarılmış yanıtlarına bakılır. Otoakustik emisyon testi objektif, noninvaziv ve çocuğun aktif katılımını gerektirmeyen bir yöntem olup özellikle küçük yaş grubunda daha kolay uygulanabilir bir yöntemdir. İç kulağın fonksiyonunun test edilmesini sağlar. Özellikle işitsel uyarılara tepki vermeyen bebeklerin işitme taramalarında tercih edilmektedir. İşitme kaybının derecesi ile ilgili, saf ses odyogramı kadar detaylı bilgi vermez. Timpanometri ile dış ve orta kulak fonksiyonları, iletimde bir sorun olup olmadığını değerlendirilir, orta kulak basıncı ölçülür ^(1,2).

Test sıklığı:

İşitme testinin hangi sıklıkta yapılacağını belirlemede yaş, kullanılması planlanan ototoksik ajan, kişisel risk faktörleri önemlidir. Özellikle dil gelişiminin devam ettiği küçük yaşlardaki çocuklar daha risklidir. Bazal işitme testi ve sonrasında aralıklı kontrol işitme testleri yapılması önerilir. Örneğin, sisplatin alacak bir çocukta bazal test ve sonrasında 1-2 kürde bir test tekrarı ototoksisitenin erken saptanması ve gerektiğinde tedavi modifikasyonu açısından önemlidir. İlaç içeren tedavi protokolleri de olası ilaç toksisisteleri açısından standart izlem şemaları içermektedir. Platinüm içeren kemoterapi alanlarda tedavi bitiminde ve 2 yıl sonrasında işitme testi, bozukluk varsa sonrasında da kontrol edilmelidir. Baş boyun bölgesine radyoterapi alanlarda ise normal olsa bile her 5 yılda bir işitmenin değerlendirilmesi önerilir. Riskli hastalarda geç yan etkiler açısından işitme testi kontrollerine devam edilmesi gerekir ^(2,6,7).

İşitme kaybının evrelendirilmesi/sınıflandırılması:

Birçok ototoksisite sınıflaması tanımlanmış, bu konudaki ilk sınıflama Khan ve ark. ⁽¹⁶⁾ tarafından geliştirilmiştir. Ardından Brock tarafından 1991 yılında işitme kaybını ve düzeyini daha net bir biçimde ortaya konan sınıflama geliştirilmiştir ⁽¹⁷⁾ (Tablo 1).

Tablo 1. Brock sınıflaması.

Brock sınıflaması	Evre
0	İşitme eşikleri tüm frekanslarda 40 dB'in altında
1	8000 Hz'de 40 dB' ve üzeri işitme eşikleri
2	4000-8000 Hz arasında 40 dB' ve üzeri işitme eşikleri
3	2000-8000 Hz arasında 40 dB' ve üzeri işitme eşikleri
4	1000-8000 Hz arasında 40 dB' ve üzeri işitme eşikleri

dB: Desibel

Bunu takiben birbirinden ufak farklarla ayrılan WHO, ASHA, Muenster, National Cancer Institute Common Terminology Criteria (CTCAE), Chang gibi birçok yeni sınıflama yapılmıştır ^(1,5-7). İdeal bir ototoksisite sınıflamasının yüksek bir spesifite ve sensitiviteye sahip olup ototoksisitenin erken saptanması açısından uyarıcı olmalıdır. Sınıflamaların çoğunda işitme kaybı 0 (normal işitme) - 4 (ağır işitme kaybı) arasında derecelendirilmiştir.

Ototoksisitenin yönetimi:

İşitme kaybı, yaşam kalitesini, sosyal ve duygusal gelişimi, akademik performansı etkiler. Çocukluk çağında, dil ve iletişim becerilerinin kazanıldığı dönem olduğu için düşükten orta dereceye yüksek frekanslı işitme kaybının etkileri önemlidir ⁽⁶⁾.

İşitme kaybı olan çocuklarda KBB, pediatri ve çocuk psikiyatrisi ile birlikte multidisipliner izlem gerekli olabilir.

KBB açısından düzenli işitme fonksiyonlarının takibi, gereksinim duyulan olgularda tedavi amaçlı uygulamalar önemli yer tutar.

1-İşitme cihazları: Birçok model geliştirilmiş olup, kulak arkası, kulak içi, kanal içi için tasarlanmış modelleri mevcuttur.

2-Koklear implantlar: İşitme kaybı ağır olan, işitme cihazından yarar görmeyeceği düşünülen olgularda yararlı olabilir. Cerrahi olarak yerleştirilen koklear implantlar direkt olarak işitsel nöral yolu uyarır. Hasarlı duysal saçsı hücreleri devre dışı bırakarak

ses dalgalarının beyine iletimini sağlar. Yüksek frekanslara sınırlı olan işitme kaybında hibrit koklear implantlar kullanılabilir.

3-Yardımcı cihazlar: İşitme eğitmenleri, telefon amplifikatörleri, işitme engellilere özel telefon araçları, mesajlaşma ve sosyal medya tarafından sağlanan alternatif iletişim yöntemleri ⁽²⁾.

Ototoksisitenin önlenmesi:

En önemli önleyici yöntem, ototoksisiteye neden olabilecek ajanları içeren tedavi alan hastalarda tedavi süresince aralıklı işitme testi ile işitme fonksiyonunun değerlendirilmesidir. Ototoksisitenin erken tespiti sağlanır ve ona göre önlemler alınabilir.

Erken tanı ve uygun yaklaşım ile işitme kaybı nedenli akademik, dil, konuşma, sosyal ve psikososyal morbidite azaltılabilir. İşitme kaybı saptanamazsa ve/veya tedavi edilmezse özellikle büyüyen çocukta daha fazla morbiditeye yol açar ⁽⁷⁾.

Tedavi alternatifleri, doz modifikasyonları ve otoprotektif ajanların kullanımı alınabilecek önlemlerdir. Bu şekilde ototoksisite azaltılabilir ya da progresyonu önenebilir ^(2,6).

Ototoksisitenin önlenmesi için otoprotektif ajanların kullanımı konusunda çok sayıda çalışma yapılmıştır. İdeal bir otoprotektif ajan; etkili, güvenli, en az yan etki profiline sahip, kolay uygulanabilir olmalıdır. Çalışılan antioksidanlar arasında N-asetil-sistein (NAC), alfatokoferol, lipoik asit, sodyum tiyosülfat (STS), ebselen, D-metiyonin ve amifostin yer alır ^(6,18,19).

Bunların en önemlilerinden biri antioksidan olan amifostindir. Serbest radikal toplayıcı WR-1065'in ön ilacıdır. Nefrotoksisite, nötropeni ve kserostomiye engellediği kanıtlanmış olsa da otoprotektif etkisi net değildir. Hepatoblastom, germ hücreli tümör, medulloblastom gibi sisplatin içeren rejimlerin kullanıldığı

çocuklarda eşzamanlı amifostin kullanımının koruyucu etkisi ile ilişkili klinik çalışmalar yapılmıştır ama otoprotektif etki çoğunda kanıtlanamamıştır ^(2,6,20).

NAC ile yapılan prelinik çalışmalarda oral yola kıyasla intravenöz uygulama ile daha yüksek konsantrasyona ulaşarak otoprotektif etki sağladığı gösterilmiştir ⁽²¹⁾.

Moleküler düzeyde hedef ajan çalışmalarına baktığımızda, OCT2 ve CTR1 sisplatin gibi ototoksik ajanların iç kulağa alımını selektif olarak düzenleyen taşıyıcılarıdır. Bu taşıyıcıların inhibisyonu sisplatinin iç kulağa geçişini azaltarak ilaç ilişkili ototoksisiteyi azaltabilir ya da önleyebilir. Bazı pediatrik tümör tiplerinde gösterildiği gibi tümör hücresi bu taşıyıcıları eksprese etmiyorsa, OCT2 eksprese eden non-malign dokular selektif olarak sisplatin toksisitesinden korunabilir ⁽²²⁾.

Sisplatin ilişkili ototoksisitede koklear reaktif oksijen radikalleri, bcl-2 ailesi, kaspaslar, p53 gibi mitokondrial hedefler üzerinde çalışılmakta ve hedefe yönelik tedaviler geliştirilmektedir. Çalışmaların çoğu hayvan deneyi aşamasındadır ⁽²³⁾.

Yine ototoksisite ile ilgili faz 3 klinik çalışmaların sayısı da artmaktadır ⁽²⁴⁾. Ototoksisite açısından riskli hastaları belirlenmesi en önemli koruyucu yöntem olarak düşünölmektedir. Farmakogenetik testler, klinik risk faktörleri için skorlama sistemleri, işitme testleri ve derecelendirmenin yanısıra farmakogenomik çalışmalar ile riskli hastaların belirlenip bireyselleştirilmiş tedaviye protokollerinin oluşturulması en önemli adım olacaktır.

Çıkar Çatışması: Yoktur

Finansal Destek: Yoktur

Conflict of Interest: None

Funding: None

KAYNAKLAR

1. Landier W. Ototoxicity and cancer therapy. *Cancer*. 2016;122(11):1647-58. [CrossRef]
2. Lanvers-Kaminsky C, Zehnhoff-Dinnesen AA, Parfitt R, Ciarimboli G. Drug-induced ototoxicity: Mechanisms, Pharmacogenetics, and protective strategies. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101(4):491-500. [CrossRef]
3. Theunissen EA, Bosma SC, Zuur CL, Spijker R, van der Baan S, Dreschler WA, et al. Sensorineural hearing loss in patients with head and neck cancer after chemoradiotherapy and radiotherapy: a systematic review of the literature. *Head Neck*. 2015;37(2):281-92. [CrossRef]
4. Kızmaçoğlu D. Deneysel hayvan modelinde asetil l-karnitin, sispaltine bağlı miyelosupresif etkiyi değiştirici rolünün araştırılması. Dokuz Eylöl Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Uzmanlık tezi; 2011.
5. Kelland L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(8):573-84. [CrossRef]
6. Brock PR, Knight KR, Freyer DR, Campbell KC, Steyer PS, Blakley BW, et al. 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;30(19):2408-17. [CrossRef]
7. Grewal S, Merchant T, Reymond R, McInerney M, Hodge C, Shearer P. Auditory late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatrics*. 2010;125(4):e938-50. [CrossRef]
8. Waissbluth S, Peleva E, Daniel SJ. Platinum-induced ototoxicity: a review of prevailing ototoxicity criteria. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274(3):1187-96. [CrossRef]
9. Langer T, am Zehnhoff-Dinnesen A, Radtke S, Meitert J, Zolk O. Understanding platinum-induced ototoxicity. *Trends Pharmacol Sci*. 2013;34(8):458-69. [CrossRef]
10. Bass JK, Knight KR, Yock TI, Chang KW, Cipkala D, Grewal SS. Evaluation and Management of Hearing Loss in Survivors of Childhood and Adolescent Cancers: A Report From the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(7):1152-62. [CrossRef]
11. Prezant TR, Agapian JV, Bohlman MC, Bu X, Oztas S, Qiu WQ, et al. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. *Nat Genet*. 1993;4(3):289-94. [CrossRef]
12. Mujica-Mota M, Waissbluth S, Daniel SJ. Characteristics of radiation-induced sensorineural hearing loss in head and neck cancer: a systematic review. *Head Neck*. 2013;35(11):1662-8. [CrossRef]
13. Faragher AJ, Fry AM. Nek2A kinase stimulates centrosome disjunction and is required for formation of bipolar mitotic spindles. *Mol Biol Cell*. 2003;14(7):2876-89. [CrossRef]
14. Lin CP, Liu JD, Chow JM, Liu CR, Liu HE. Small-molecule c-Myc inhibitor, 10058-F4, inhibits proliferation, downregulates human telomerase reverse transcriptase and enhances chemosensitivity in human hepatocellular carcinoma cells. *Anticancer Drugs*. 2007;18(2):161-70. [CrossRef]
15. Rybak LP, Ramkumar V. Ototoxicity. *Kidney Int*. 2007;72(8):931-5. [CrossRef]
16. Khan AB, D'Souza BJ, Wharam MD, Champion LA, Sinks LF, Woo SY, et al. Cisplatin therapy in recurrent childhood brain tumors. *Cancer Treat Rep*. 1982;66(12):2013-20.
17. Brock PR, Bellman SC, Yeomans EC, Pinkerton CR, Pritchard J. Cisplatin ototoxicity in children: a practical grading system. *Med Pediatr Oncol*. 1991;19(4):295-300. [CrossRef]
18. Brock PR, Maibach R, Childs M, Rajput K, Roebuck D, Sullivan MJ, et al. Sodium Thiosulfate for Protection from Cisplatin-Induced Hearing Loss. *N Engl J Med*. 2018;378(25):2376-85. [CrossRef]
19. Kim KH, Lee B, Kim YR, Kim MA, Ryu N, Jung DJ, et al. Evaluating protective and therapeutic effects of alpha-lipoic acid on cisplatin-induced ototoxicity. *Cell Death Dis*. 2018;9(8):827. [CrossRef]
20. van As JW, van den Berg H, van Dalen EC. Medical interventions for the prevention of platinum-induced hearing loss in children with cancer. The Cochrane database of systematic reviews. 2016;9:CD009219. [CrossRef]
21. Thomas Dickey D, Muldoon LL, Kraemer DF, Neuwelt EA. Protection against cisplatin-induced ototoxicity by N-acetylcysteine in a rat model. *Hear Res*. 2004;193(1-2):25-30. [CrossRef]
22. Ciarimboli G, Deuster D, Knief A, Sperling M, Holtkamp M, Edemir B, et al. Organic cation transporter 2 mediates cisplatin-induced oto- and nephrotoxicity and is a target for protective interventions. *Am J Pathol*. 2010;176(3):1169-80. [CrossRef]
23. Sheth S, Mukherjee D, Rybak LP, Ramkumar V. Mechanisms of Cisplatin-Induced Ototoxicity and Otoprotection. *Front Cell Neurosci*. 2017;11:338. [CrossRef]
24. Zuur CL, Simis YJ, Lansdaal PE, Hart AA, Schornagel JH, Dreschler WA, et al. Ototoxicity in a randomized phase III trial of intra-arterial compared with intravenous cisplatin chemoradiation in patients with locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(24):3759-65. [CrossRef]