



DERLEME/REVIEW

Pediyatrik Kanser Tedavisinde Kullanılan Sisplatine Bağlı Ototoksisite Nedenleri ve Önleyici Yaklaşımlar

**Causes of Ototoxicity Due to Cisplatin Used in Pediatric Cancer Treatment and
Preventive Approaches**

Güneş Ceren¹ , Atila Ahmet² 

¹Çukurova Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Kulak, Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı,
Odyoloji Programı, Adana, Türkiye

²Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak, Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Odyoloji Birimi,
Adana, Türkiye

ABSTRACT

Ototoxicity, which manifests as hearing loss, tinnitus and/or vertigo, is one of the side effects of platinum chemotherapy and is caused by the production of toxic levels of reactive oxygen species in the cochlea. Cochlear hair cell damage is generally dose-dependent, bilateral, and irreversible. Hearing loss may also occur during treatment or years after therapy is completed. Ototoxicity is permanent, and if not corrected, it can cause school and career problems in children and accelerate cognitive decline in the elderly. Standardized audiologic monitoring protocols to allow for the early detection of ototoxicity may be useful. The only FDA-approved treatment for preventing ototoxicity in children is sodium thiosulfate. In children with severe to profound hearing loss who are unable to benefit from hearing aids, a cochlear implant may provide significant benefit.

Keywords: Ototoxicity, cisplatin, hearing loss, antioxidants.

ÖZET

İşitme kaybı, tinnitus ve/veya vertigo olarak kendini gösteren ototoksisite platin kemoterapisinin yan etkilerinden birisidir ve koklea içinde reaktif oksijen türlerinin toksik düzeylerde üretilmesiyle ortaya çıkar. Koklear saç hücresi hasarı genellikle doza bağımlı, iki taraflı ve geri döndürülemezdir. İşitme kaybı tedavi sırasında veya tedavi tamamlandıktan yıllar sonra da ortaya çıkabilir. Ototoksisite kalıcıdır ve düzeltilmediği takdirde çocuklarda okul ve kariyer sorunlarına neden olabilir, yaşlılarda ise bilişsel gerilemeyi hızlandırabilir. Otoksisitenin erken tespitine imkan verecek standartlaştırılmış odyolojik izleme protokolleri faydalı olabilir. Çocuklarda ototoksisiteyi önlemek için FDA onaylı tek tedavi sodyum tiosülfattır. İşitme cihazlarından yararlanamayan ileri derecede işitme kaybı olan çocuklarda koklear implant önemli fayda sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Ototoksisite, sisplatin, işitme kaybı, antioksidanlar.

Giriş

Ototoksisite, işitme kaybını (kokleotoksisite) veya denge bozukluklarını (vestibülotoksisite) kapsayan bazı ilaçların alınmasının bir yan etkisi olarak gelişen iç kulak hasarıdır. Dolayısıyla, hastalar iç kulağın kontrol ettiği işlevler olan işitme ve denge ile ilgili sorunlarla karşılaşabilir¹⁻³.

Çocuklarda ototoksisite ile ilgili muhtemel spesifik örnekler arasında; başta premetüre veya yenidoğan dönemi olmak üzere, tanı konmuş her yaşta çocuk kanser hastalardaki kemoterapi ve/veya radyasyon uygulaması veya herhangi bir yaşta rahatsızlığı olan çocuklarda uygulanan ilaçlara bağlı gelişen sensörinöral işitme kaybı sayılabilir. Aminoglikozid antibiyotikler (örneğin streptomisin, gentamisin) ve diğer bazı antibiyotikler (örn. tetrasiklinler), loop diüretikleri (örn. furosemid, etakriik asit), bazı analjezikler ve antipiretikler (salisilatlar, kinin, klorokin), bazı antineoplastik ajanlar (örn. sisplatin, karboplatin, bleomisin), karbon disülfür, toluen, etilbenzen, n-propilbenzen, stiren ve metilstiren, trikloroetilen vb. kimyasallar, CO,



hidrojen siyanür ve 3-Butenenitril, cis-2-pentenenitril, akrilonitril gibi nitriller, civa bileşikleri, germanyum dioksit, organik kalay bileşikleri, kurşun gibi metaller ototoksositeye neden olan maddeler arasındadır².

Pediyatrik yaş grubunda kanser tedavisi sırasında ototoksosite ile suçlanan ajanların başında platin grubu ilaçlar gelmektedir.

Platin grubu ilaçlar

Sisplatin ilk olarak 1844 yılında İtalyan kimyager Dr. Michele Peyrone tarafından sentezlenmiştir ve 'Peyrone klorür' ($PtCl_2(NH_3)_2$) olarak bilinmektedir⁴. Sisplatinin antitümör özelliği, 1960'ların başında Michigan Eyalet Üniversitesi'nde biyofizik profesörü Barnett Rosenberg ve meslektaşları tarafından yapılan kazara keşife dayanmaktadır. Rosenberg, inert platin elektrotlar kullanılarak manyetik alanın ökaryotik hücre bölünmesi üzerindeki etkisini inceleyen araştırmasında, elektrik alanı varlığında tamponlu amonyum klorür çözeltisinde *Escherichia coli* (*E. coli*)'nin bölünmesinin durduğunu, bununla birlikte büyümeye devam ettiğini ve uzun filamentli hücreler (normal uzunluklarının 200-300 katı) oluştuğunu gözlemlemiştir⁵. Daha sonraki çalışmalar, hücre bölünmesinin engellenmesinden sorumlu etmenin hücreden gelen az miktardaki platinin olduğunu göstermiştir. Çözelti içinde çözünen elektrotlar, daha sonra büyüme ortamındaki amonyum ve klorür iyonlarıyla reaksiyona girerek hücre bölünmesinin inhibisyonundan sorumlu bileşiklerin oluşmasına yol açmıştır^{6,7}.

Moleküler yapılarını yöneten birtakım kurallar ilacın anti-kanser aktivitesini belirlemektedir. Nötr yüklü olan bu moleküllerdeki yapısal özellikler, merkezi olarak yerleştirilmiş platin ile kare düzlemsel geometride yer alan iki cis-amin ligandı ve iki cis anyonik ligandın koordinasyonunu içerir. Anyonik kısım kanser hücrelerine karşı sitotoksik aktivitesinin gücünü belirleyen, gevşek bağlı ayrılan gruplardır ve bu kısmın platine bağlanması ilacın toksisitesini veya aktivitesini belirler. Bu iki amin veya anyonik ligand, FDA tarafından onaylanan sırasıyla cis-diaminsiklobütan-dikarboksilatoplatinum (II) veya karboplatin ve R,R-sikloheksan-1,2-diaminoksalatoplatinum (II) veya okzalipatin olan şelatlayıcı dikarboksilat veya diammin ile değiştirilir. Sisplatin ile karşılaştırıldığında, karboplatin ve okzalipatin daha düşük reaktiviteye sahiptir ve toksik yan etkileri de azdır.

Sisplatin oda sıcaklığında beyaz veya koyu sarı ile sarı-turuncu kristal tozudur. Suda az çözünür ve dimetilprimanit ve N,N -dimetilformamidde çözünür. Sisplatin normal sıcaklık ve basınç altında stabildir, ancak zamanla yavaş yavaş trans - izomere dönüşebilir. Sisplatin, 301,1 gm/mol molekül ağırlığına, 3,74 g/cm³ yoğunluğa, 270° C erime noktasına, -2,19 log K akışına ve 25° C'de 2,53 g/L suda çözünürlüğüne sahiptir⁸.

Sisplatin, karboplatin, oksalipatin gibi platin bazlı tedavi veya bu ilaçların kombinasyonu çeşitli pediyatrik malignitelerin tedavisinde kullanılmaktadır. Sisplatin (cis-diamminedikloroplatinum), çocuklarda nöroblastoma, osteosarkom ve hepatoblastoma gibi tümörlerin tedavisinde kullanılan kemoterapetik bir ajandır. Sisplatin, DNA'nın çapraz bağlanmasını ve sonuçta kanser hücrelerinde apoptozu tetikleyen DNA eklentilerinin oluşumunu indükler. Klinik etkinliğine rağmen sisplatin, spesifik olmayan etki mekanizmaları nedeniyle hem kanser hücrelerini hem de sağlıklı dokuları hedef alarak ciddi yan etkilere (ototoksosite, nefrotoksosite, nörotoksosite, hepatotoksosite, gastrointestinal toksisite ve retinal toksisite) neden olabilir. Sisplatin kullanımının potansiyel bir olumsuz etkisi olan ototoksosite, tipik olarak önce yüksek frekans bölgesinde, daha sonra sürekli maruz kalma ile daha düşük frekanslara yayılan kalıcı iki taraflı sensörinöral işitme kaybıyla sonuçlanır ve çoğunlukla bu tabloya kulak çınlaması da eşlik eder, nadiren de vestibülotoksositeye bağlı olarak kulak ağrısı veya denge bozukluğu eklenebilir^{1-3,9}.

İşitme kaybı, yalnızca platin bazlı tedavi sırasında gelişmez, aynı zamanda terapinin tamamlanmasından yıllar sonra da ortaya çıkabilir. Bu durum vücuttaki platinin uzun süreli saklanmasıyla açıklanabilir. Diğer organlarla karşılaştırıldığında koklea sisplatin bünyesinde daha uzun süre tutma kapasitesine sahiptir¹⁰. Fare ve insan kokleası, sisplatin tedavisinden sonra sisplatin aylarca hatta yıllarca korur ve diğer koklear bölgelere göre stria vaskulariste yüksek bir sisplatin birikimi görülür¹⁰. Enjeksiyondan sonraki bir saat içinde çoğu organda (yani böbrek, akciğer ve kalp), sisplatin tespit edilir ve günler, haftalar içinde elimine edilir. Dahası, tedavi sonrası 10 yıldan daha fazla sürede dahi platin plazmada tespit edilebilmektedir¹¹. Sisplatinin koklea içinde uzun süreli tutulması muhtemelen ototoksitesiteye katkıda bulunmaktadır.

İnsidans ve risk faktörleri

Sisplatin ile tedavi edilen çocuklardaki insidansın değişiklik gösterdiği dikkati çekmektedir, çocukların yaklaşık %60'ında bilateral sensörinöral işitme kaybı görüldüğü bildirilmiştir^{12,13}. Stöhr ve ark.¹⁴ osteosarkom tedavisi için sisplatin alan 74 hastayı değerlendirmiş ve hastaların %51'inde 4000–8000 Hz'de 20 dB'den fazla işitme kaybı geliştiğini bildirmişlerdir. Attar ve ark.¹⁵ ise, sisplatin ve karboplatin ile tedavi uygulanan pediyatrik hastalarda insidansın %13 olduğunu (16/123 hasta) vurgulamışlardır.

Sisplatin ototoksitesisi için risk faktörleri arasında önceden var olan işitme kaybı, radyoterapi baş ve boyun bölgesine radyoterapi uygulanması, diğer ototoksik ilaçlarla kombine tedavi, genç yaş (<5yaş), yüksek doz sisplatin enjeksiyonları sayılabilir. Bunların dışında Glutatyon S transferaz, Megalin, Excision Repair Cross-Complementing group (ERCC), Tiopurin S-metiltransferaz (TPMT), Katechol O-metil transferaz (COMT) enzim ve proteinlerini kodlayan genlerdeki tek nükleotid polimorfizmlerinin de rol oynayabileceği belirtilmiştir^{3,16-19}. Erkek cinsiyetinin platinin neden olduğu işitme kaybı gelişimi için bağımsız risk faktörü olabileceği öne sürülse de cinsiyet arasında bir ilişki olmadığını savunanlar da bulunmaktadır²⁰⁻²⁴. Attar ve ark.'nın¹⁵ çalışmasında erkeklerde işitme kaybı gelişme riskinin kadınlara göre daha fazla (%16.7 erkeklerde % 9.5 kadınlarda) olduğu vurgulanmıştır. Buna karşın, Kırkım ve ark.¹⁶ sıçanlarda sisplatine bağılı ototoksitesinin cinsiyet ile ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında, her iki cinsiyette de 6 ve 8 kHz'de otoakustik emisyonların kötüleştiğini, ABR seviyelerinin her iki cinsiyette de yükseldiğini ancak dişi sıçanlarda hasarın daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Dişi sıçanlarda histopatolojik analizlerde de spiral ganglion hücrelerinde (daha fazla apoptotik spiral ganglion hücresi) ciddi hasar olduğunu gözlemişlerdir. Kümülatif sisplatin dozu ve ilave radyasyon tedavisinin de ototoksosite gelişimi için risk faktörleri olduğu belirlenmiştir. Sisplatin uygulama süresi de ototoksosite gelişimini etkileyen diğer bir risk faktörüdür¹⁵ (Ortalama >6,5 ay sisplatin uygulaması). Aynı sonuçlar, uzun süreli sisplatinin infüzyonun etkilerini değerlendiren daha önceki bir çalışmada bildirilmiştir²⁵. Platinin neden olduğu işitme kaybının görülme sıklığı artan doz ile ilişkili gibi görünmektedir ve vücut yüzey alanı başına veya kilogram başına doz gibi dozaj formülleri, özellikle bebeklerde gerçekte alınan platin dozlarını etkileyebilir²⁶. Beş yaş altı çocukların işitme kaybı gelişmesine daha duyarlı olduğu düşünülmektedir²¹. Li ve ark.²⁰ 5 yaş altındaki kümülatif doz 400 mg/m² sisplatin verilen çocuklarda orta veya ciddi işitme kaybı riskinin diğer büyük yaş gruplarında göre (15–20 yaş) 8 kat daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Vücudun değişik organlarındaki kanserlerin farklı yaş grubundaki pediatrik hastaları etkilediği gözönüne alınırsa tedavi edilen malignitenin türü de önemli bir faktördür. Bu, kemoterapinin tipini, dozajını ve eş zamanlı kullanımını da belirler. Attar ve ark.¹⁵ santral sinir sistemi tümörlerinde ototoksosite insidansının en yüksek olduğu (medulloblastoma da %37,5 ve optik gliomada %25) belirtmişlerdir. Knight ve ark.¹² da medulloblastoma ve osteosarkom tedavisi gören çocuklarda ototoksitesinin görülme sıklığının daha yüksek olduğunu bildirmiştir. İşitme kaybı gelişen hastalardan yedisi 400 mg/m²den büyük kümülatif sisplatin dozuna maruz kalmış, iki hastada ise hem sisplatin hem de karboplatin tedavisi uygulanmıştır. İlginç bir şekilde, 400 mg/m²den daha yüksek kümülatif sisplatin dozu alan 16 çocuktan 9'unda işitme kaybı gelişmemiştir, bu hastaların çoğunun 5 yaşından büyük olduğu dikkati çekmiştir. Berg ve ark.²⁷ ise çalışmalarında bireyler arasında doz, kümülatif doz ve işitme kaybı açısından bir fark belirlememişlerdir. Bu çalışmada, %26 oranında sensörinöral işitme kaybı gelişmiş ve işitme kaybı 400 mg/m²den daha yüksek doz alan 9 çocuktan 5 tanesinde gözlenmiştir. Bolus enjeksiyonlar, uzun infüzyondan daha ototoksik görünmektedir, ancak bu doğrulanmamıştır.

Özellikle sisplatin toksisitesinde tedavide alternatif olarak önerilen DNA alkilleyici bir ajan olan karboplatinin sisplatinden daha az ölçüde işitme kaybına neden olduğu bildirilmiştir²⁸. Stöhr ve ark.¹⁴ da karboplatin tedavisinden sonra daha düşük ototoksosite rapor etmiştir ve hastaların hiçbirinde >20 dB işitme kaybının olmadığını belirtmişlerdir. Bu sonuçlar, Bertolini ve ark. ve Dean ve ark. tarafından da desteklenmiş, tek başına karboplatinin ototoksik kemoterapötik ajan olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir^{26,29}. Her ne kadar Attar ve ark.'nın¹⁵ çalışmasında karboplatin ile tedavi edilen olguların %15,6'sında ototoksosite (sisplatine %13) bildirilse de bu sonuçlar Clemens ve ark.'nın³⁰ (%17) oranları ile benzerlik göstermektedir. Bununla birlikte, sisplatine ek olarak karboplatin alan hastalarda yalnızca sisplatin alanlara göre anlamlı düzeyde işitme kaybının daha fazla görüldüğü bilinmektedir²¹. Parsons ve ark.³¹ tarafından da daha önce sisplatin ile tedavi edilmiş hastalarda yüksek dozda karboplatinin ototoksik etkisi rapor edilmiştir. Attar ve ark.¹⁵ çalışmalarında sisplatin ve karboplatin kombinasyonu ile tedavi edilen olgularda ototoksosite

insidansının %20 olduğunu belirtmişlerdir. Diğer çalışmalarda karboplatin ve sisplatin kombinasyonu ile tedavi edilen hastalardaki otoksisite prevalansının daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir (Bertolini ve ark. %43, Dean ve ark. ise %70)^{29,32}. Bertolini ve ark. nöroblastoma, osteosarkom, hepatoblastoma veya germ hücreli tümörleri bulunan 120 hastanın kemoterapi rejimlerinde sisplatin ve/veya karboplatin uygulamışlardır. Ortalama kümülatif doz sisplatin için 400 mg/m² ve karboplatin için 1.600 mg/m² belirlenmiş ve Brock'un derecelendirme skalasına göre derece 2 ve üzeri işitme kaybı, saf ses odyometrisi ve davranışsal tekniklerle ortaya çıkarılmıştır. Sisplatin ile tedavi edilen hastaların %37'sinde ve sisplatin ile birlikte karboplatin uygulanan hastaların %43'ünde 2. derece veya daha yüksek işitme kaybı gözlenmiştir. Hastaların % 15'inde 3. veya 4. derece ototoksisite görülmüş olup ototoksisite sıklıkla 400 mg/m² toplam sisplatin dozundan sonra gözlenmiştir. Zamanla hiçbir iyileşme gözlenmemiş, aksine takipte düşük frekanslarda işitme kaybının kötüleştiği veya ilerlediği tespit edilmiştir. 400 mg/m²'ye yaklaşan kümülatif dozlarda sisplatin ile tedavi edilen çocuklarda, işitme bozukluklarının gözden kaçırılmaması için uzun süreli gözetimin gerektiği düşünülmüştür³².

Hastanede yatan çocuklara sıklıkla birden fazla ilaç aynı anda verilebilir ve klinik açıdan önemli birçok ototoksik olmayan ilaç, ilaca bağlı işitme kaybını artırabilir. İki veya daha fazla ototoksik terapötik maddenin eş zamanlı kullanılması, ototoksisite derecesini sinerjistik etkiyle daha fazla şiddetlendirebilir. Sisplatin, aminoglikozidler, kıvrım diüretikleri ve kraniyal radyasyonla birlikte uygulandığında ototoksisitede artış meydana gelebilir³⁰. Olgun ve ark³³. sisplatin tedavisi verilen 71 pediyatrik hastada erkek cinsiyetin, aminoglikozidlerle birlikte tedavi uygulamanın sisplatin ototoksisitesi için önemli risk faktörleri olduğunu ve GSTP1 rs1695'in mutant genotipinin de genetik bir risk faktörü olabileceğini bildirmişlerdir. Bu nedenle, tüm terapötikler açısından birden fazla ilaç aynı anda dozlanırken, güçlendirilmiş veya sinerjistik ototoksik etkiler de dahil olmak üzere toksik etkileşimler açısından incelenmeli ve mümkün olduğunda alternatif dozlama rejimleri belirlenmelidir.

Risk faktörleri³⁴

- Dozajlama (Uygulama yöntemi, döngü sayısı, süre)
- Kümülatif doz
- Yaş (Küçük çocuklar)
- Böbrek yetmezliği
- Azalan serum albümin düzeyi
- Anemi (Azalan hemoglobin seviyesi)
- Genetik faktörler
- Maruziyet öncesi işitme kaybı
- Diğer ototoksik ilaçlar
- Kokleaya radyasyon

Sisplatine bağlı ototoksisitenin mekanizması

İç kulak, iç kulak hücrelerini ve kan dolaşımından gelen sıvıları bölümlere ayıran bir kan-labirent bariyeri (BLB; kan-beyin bariyerine benzer) tarafından korunur. Koklear kan damarlarını kaplayan endotel hücreleri, ekstrasvazasyonu önlemek için sıkı bağlantılarla birbirine bağlanır^{35,36}. Sisplatine bağlı ototoksisite, kokleanın duysal kıl hücreleri, spiral ganglion nöronları (SGN'ler), salgı ve bağ dokuları (stria vaskularis ve spiral ligaman) üzerindeki olumsuz etkilerden kaynaklanır. Memeli saç hücrelerinin sayısının çok sınırlı olması ve SGN'lerde rejeneratif kapasitenin bulunmaması nedeniyle hücre ölümleri geri döndürülemez ve kalıcı sensörinöral işitme kaybı meydana gelir^{37,38}. Sinaptik bağlanma yoluyla ototoksinlerin afferent nöronlar üzerindeki etkileri saç hücrelerinin ölümüne veya hasar görmesine yol açabilir³⁹.

Sisplatin, pasif olarak etki edebilen, net yükü olmayan, küçük, oldukça reaktif bir moleküldür. Lipofilik olduğu için biyolojik membranlar boyunca elektrokimyasal gradyan boyunca hızla yayılır⁴⁰. Sisplatinin kokleaya girişinin birincil yolu stria vaskülisteki damar sistemidir^{41,42}. Skala mediadaki endolenf içine girişi takiben sisplatin, apikal membran boyunca duysal tüylü hücreler tarafından emilir. Burada basit difüzyon (başlangıçtaki alım oranının yaklaşık %50'si) ve kolaylaştırılmış difüzyon (geri kalan %50) rol oynar⁴³.

Kolaylaştırılmış difüzyona plazma zarındaki çeşitli transdüksiyon kanalları ve taşıyıcılar [tüylü hücre stereocilyasının uçlarında yer alan mekanoelektrik transdüksiyon (MET) kanalını oluşturan transmembran kanal benzeri protein 1'i (TMC1), bakır benzeri taşıyıcı-1'i (CTR1) ve organik katyon taşıyıcı-2'yi (OCT2)] aracılık eder. Bakır benzeri taşıyıcı-1'in dış tüy hücreleri (OHC), stria vaskularis ve SGN'ler dahil olmak üzere sisplatin kaynaklı ototoksisiteden etkilenen koklear dokularda yüksek düzeyde eksprese edildiği bildirilmiştir. Sisplatin hücre tarafından alındıktan sonra DNA, RNA, proteinler ve lipitler dahil olmak üzere hücre içindeki negatif yüklü makromoleküllere bağlanabilen ve onlara zarar verebilen, apoptotik hücre ölümüne yol açan aktif bir form oluşturur^{45,46}.

Yakın zamanda yapılan bir çalışma, sisplatinin stres granüllerine (SG; stres uyarılarına yanıt olarak geçici olarak bir araya gelen, hücrenin hayatta kalmasında önemli bir rol oynayan, membranöz olmayan, düzensiz şekilli hücresel bölmeler) lokalize olduğunu ortaya çıkarmıştır. Sisplatinle tedavi edilen olgularda hücrelerin ek strese karşı bir stres granülleri tepkisi oluşturamadığı ve bunun da sisplatin kaynaklı ototoksisitenin gelişmesine katkıda bulunabileceği belirtilmiştir⁴⁷. Sisplatin, DNA'da çapraz bağlantılara neden olur. Bu çapraz bağlantı, DNA dubleksinin 36° bükülmesine ve yapısal deformasyonuna neden olarak DNA'nın sarılmasını önler ve DNA transkripsiyonunu baskılar⁴⁸. Ardından DNA hasarını tanıyan proteinler apoptozu indükler⁴⁹. Ayrıca, yüksek metabolik gereksinimlere sahip koklear dokularda ROS kaynaklı oksidatif stres, mitokondriyal DNA'da mutasyonlara, protein oksidasyonuna ve lipid peroksidasyonuna neden olur. Bu hasar, pozitif geri besleme döngüsünde daha fazla ROS üretimini kolaylaştırabilen mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna yol açar⁵⁰. Sisplatin, destek hücrelerde ve OHC'lerde, özellikle kokleanın bazal kıvrımında NOX3 (bir süperoksit üreten enzim olan NADPH oksidaz-3 izoformu) ekspresyonunu artırır. NOX3'ün yukarı regülasyonunun sisplatin kaynaklı koklear hasar ve işitme kaybı ile ilişkili olduğu bilinmektedir⁵¹. Ksantin oksidazın (XO) da kokleada sisplatin kaynaklı ROS üretiminin kaynağı olduğu gösterilmiştir⁵². Her iki ROS üreten enzim (NOX3 ve XO), apoptotik sinyal yollarını içeren bir dizi olayı başlatır, sonuçta kokleada apoptozise ve fonksiyonel kayba neden olur.

Sisplatin, kokleadaki nitrik oksit (NO) üretiminin artmasına katkıda bulunur. NO, koklear proteinlerin nitrasyonuna neden olarak normal fonksiyonlarını ciddi şekilde bozar. Nitrasyon, koklear apoptozis ve ototoksisiteye katkıda bulunur⁵². NO'nun yanısıra sisplatinin mitokondriyal kalsiyum (Ca) homeostazisinde de düzensizliğe neden olduğu gösterilmiştir⁵⁴.

Kokleadaki inflamatuvar yanıtlar; dolaşımdaki monositlerin toplanması, doku infiltrasyonu ve çeşitli pro-inflamatuvar aracılardan (sitokinler, kemokinler ve hücre yapışma molekülleri) yukarı regülasyonunu ve salınmasını içerir. Koklear inflamasyonun sisplatin kaynaklı ototoksisitenin patogeneğinde önemli bir rol oynadığı ileri sürülmüştür^{55,56}. Sisplatin kaynaklı morfolojik değişiklikler, kan labirent bariyerinde aşırı geçirgenliğine neden olur. Bu da, stria vaskulariste sisplatin birikmesine neden olur ve inflamatuvar hücrelerin (makrofajların) kokleaya girmesine izin verir. Sisplatin, koklea içinde, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), IL-1 β ve interlökin-6 (IL-6) gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin salınmasıyla işaretlenen bir dizi inflamatuvar yanıtı tetikler. Kokleadaki pro-inflamatuvar sitokinlerin miktarı, sisplatin dozajı ve ilaca maruz kalma süresi ile doğru orantılıdır⁵⁷.

Sisplatin, transkripsiyon faktörü nükleer faktör kappa B'nin (NF- κ B) aktivasyonu yoluyla proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu indükler^{58,59}. İnflamasyonun gelişimini yönlendirebilen sitokinler ve kemokinlerin aracılık ettiği bir dizi sinyal olayını aktive ederler ve böylece sisplatin kaynaklı koklear hasarı şiddetlendirir. Genel işlevi hücre göçünü teşvik etmek olan kemokinlerin, sisplatin tarafından indüklenen koklear inflamatuvar tepkinin başlatılmasında rol oynadığı gösterilmiştir⁶⁰.

Sisplatin ayrıca, sinyal transdüseri ve transkripsiyon-1 aktivatörünün (STAT1) ekspresyonunu artırırken, kokleadaki STAT3 ekspresyonunu aşağı regüle eder. STAT1, siklooksijenaz 2 (COX-2), iNOS, TNF- α , IL-1 β ve IL-6 dahil olmak üzere birçok proinflamatuvar aracının ekspresyonunu teşvik ederek koklear inflamasyonu daha da şiddetlendirir. Tersine, STAT3 apoptozu engelleyen ve inflamasyonun çözülmesine yardımcı olan transkripsiyon faktörüdür⁶¹⁻⁶⁴.

Özetle, sisplatine bağlı ototoksisitenin ana mekanizması koklea içinde gerçekleşmektedir ve sisplatinin koklear hücre ölümüne neden olabileceği gözlenmiştir. Lokal inflamasyon, oksidatif stres ve DNA oluşumunun bir sonucu katkı maddeleri ve reaktif oksijen türlerinin üretiminin gerçekleştiği görülmektedir.

Sisplatin kaynaklı koklear inflamasyon, bazı sinyalleme yoluyla pro-inflamatuar medyatörlerin üretimine yol açar, STAT1'in yukarı regülasyonu ve STAT3'ün aşağı regülasyonu, proinflamatuvar medyatörlerin ekspresyonunu indükleyerek ve inflamasyonun çözümünü geciktirerek inflamasyona ayrıca katkıda bulunur. Ayrıca, ROS ve inflamatuvar araçlar arasındaki etkileşim, pozitif bir geri bildirim döngüsüne yol açarak koklear hasarı daha da şiddetlendirir. Ayrıca antioksidan enzimler için tek nükleotid polimorfizmlerini içeren birçok gen varyantı (glutasyon S-transferazlar, tiopurin S-metiltransferaz, katekol- O-metiltransferaz), megalin, bakır taşıyıcılar ve daha fazlası risk faktörleri olarak değerlendirilmiştir.

İşitme kaybının sonuçları

Platin kaynaklı işitme kaybı yaşamı tehdit edici olmasa da, özellikle yaşamın ilk üç yılında önemlidir. İşitme kaybı sınırdan veya hafif olduğunda bile önemli sonuçlar doğurabilir. Konuşma ve dil gelişimini olumsuz yönde etkileyebilir, okul performansında bozulmaya ve psikososyal zorluklara yol açabilir²⁹. Bu çocuklarda stres düzeyi daha yüksek olabilir ve aşırı aktivite, saldırganlık gibi davranış sorunları sergileyebilirler. Okulda alay konusu olduklarını hissedebilirler ve arkadaşlık kurmada zorluklarla karşılaşabilirler⁶⁵⁻⁶⁶. Bebeklerde ve çocuklarda işitme kaybının erken tespiti ve erken müdahale, konuşma, dil ve sosyal-duygusal gelişimi optimize etmek için gerekli olduğundan ototoksik ilaca maruz kalan çocuk ve genç hastalarda yüksek frekanslı işitme kaybının belirlenmesine duyarlı, klinik olarak anlamlı bir derecelendirme ölçeğinin uygulanması, bu hastaların başarıyla yönetilmesinde önemli bir bileşen olarak kabul edilmektedir⁶⁷⁻⁷⁰.

Odyolojik testler

Ototoksik ilaçların çoğu önce koklea içindeki dış tüy hücrelerini etkilemektedir, sonuçta yumuşak seslerin işitilebilirliğinin kaybolması ve muhtemelen frekans ayırt etme yeteneğini azaltmaktadır. Hastanın yaşına, bilişsel ve gelişimsel yeteneklerine ve işbirliği düzeyine bağlı olarak işitmeyi değerlendirmek için çeşitli odyolojik test yöntemleri kullanılır. Ototoksik ilaç kullanmak durumunda zorunda olan veya yüksek risk grubunda olan hastaların ilaç kullanmadan önce, konvansiyonel odyometri, yüksek frekans odyometri, otoakustik emisyon, beyin sapı yanıtları (ABR) ile değerlendirilerek işitme seviyeleri tespit edilmelidir. İşitmeyi değerlendirmek için temel test saf ses odyometrisidir. Konvansiyonel odyometri ile herhangi bir frekansta 15 dB'lik bir eşik yükselmesinin saptanması ilacın ototoksik etkisinin başladığı şeklinde yorumlanabilir. Ototoksitenin erken tanısı için duyarlı bir yol olarak iki-üç günde bir yüksek frekans odyometri (9-20 kHz) yapılması önerilmektedir. Yüksek frekans odyometride 8000-14000 Hz frekanslar arasında 15 dB'lik ya da daha fazla eşik yükselmesinin ototoksik ilacın zararlı etkisinin başladığını gösterebilir¹.

Test sırasında iletken mekanizmanın bütünlüğünü belirlemek için timpanometri gözden geçirilir. Saf ton hava iletimi eşikleri, desibel (dB) işitme seviyesinde (HL) 0,25, 0,5, 1, 2, 3, 4, 6 ve 8 kHz frekanslarında değerlendirilir. Saf ton kemik iletim eşikleri, işitme bozukluğunun doğasını (yani iletken, sensörinöral veya karışık) belirlemek için 0,25, 0,5, 1, 2, 3 ve 4 kHz frekanslarında değerlendirilir. İşitsel beyin sapı tepkisi (ABR), işitsel kararlı durum tepkisi ve/veya distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE) ölçümleri, genç yaş, bilişsel veya bilişsel nedenlerden dolayı geleneksel odyometrik testlere katılmayan hastalarda değerlendirilebilir. Nitekim, işitsel beyin sapı yanıtları konvansiyonel odyometriye uyum sağlayamayan küçük çocuklarda ve bebeklerde monitörizasyonda kullanılabilir. Retinoblastomlu çocuklarda 3-4 kür karboplatin kemoterapisinin ardından ortalama distorsiyon ürünü otoakustik emisyon seviyeleri çoğu frekansda değişmemiştir, ancak daha yüksek dozda karboplatin alan çocuklarda çeşitli frekanslarda distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlarda azalmalar görülmüştür. Bu bulgular, karboplatin yüksek dozlarında dış tüylü hücre fonksiyonunun daha çok etkilendiğini göstermektedir. Dolayısıyla karboplatin ototoksitesisi gelişme riski taşıyan çocukları izlerken distorsiyon ürünü otoakustik emisyon testleri yararlı bilgiler verebilir. Ototoksitenin raporlanması, çeşitli ototoksitesite kriterlerinin kullanılması nedeniyle sıklıkla karmaşık hale gelir. Hafif işitme bozukluğu önemli dil ve akademik eksikliklere yol açabileceğinden, klinik olarak anlamlı işitme kaybı olan çocukların belirlenmesi önemlidir. Bu nedenle, Brok ve ark. 1991 yılında sisplatinle bağlı gelişen ototoksitesite skorunu tanımlamışlardır⁷¹.

Sisplatine bağlı bilateral yüksek frekanslı işitme kaybının sınıflandırması (Brock skorlaması)

Bilateral işitme kaybı	Grade
<40 dB tüm frekanslarda	0
≥40dB yalnızca 8000 Hz	1
≥40dB 4000 Hz ve üzeri ^α	2
≥40dB 2000 Hz ve üzeri ^α	3
≥40dB 1000 Hz ve üzeri ^α	4

^α <40 dB bütün düşük frekanslarda

Ototoksisiteyi olabildiğince erken saptamak ve önleyebilmek için daha basit ASHA (American Speech-Language-Hearing Association) sınıflaması tanımlanmıştır⁷².

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

Ardından Schmidt 2007 yılında Muenster Sınıflandırmasını önermiştir⁷³. Bu sistemde işitme kayıpları hem yüksek hem de düşük frekanslarda 20 dB'lik adımlarla gruplandırılmıştır. Her ne kadar Muenster sınıflaması ile nispeten erken bir aşamada ototoksisite yakalanabilir ise de oldukça karmaşık bir sınıflama olduğu dikkati çekmektedir.

Muenster sınıflaması (İşitme Kaybı Pediatrik Odyoloji Değerlendirmesi)

0	<10dB tüm frekanslarda	Hasar yok
1	>10 ila ≤20 dB en az frekans veya kulak çınlaması	Başlangıç hasarı
2	İşitme kaybı ≥4 kHz >20 dB	Orta derecede hasar
2a	>20 bis ≤40 dB	
2b	>40 bis ≤60 dB	
2c	>60 dB	
3	İşitme kaybı <4 kHz >20 dB	İşitme cihazı gereksinimi
3a	>20 bis ≤ 40 dB 3a	
3b	>40 bis ≤ 60 dB 3b	
3c	>60 dB	
4	Orta derecede işitme kaybı <4 kHz (0,5/1/2kHz) ≥80dB	İşlevsel arıza, muhtemelen koklear implant göstergesi

Daha sonra, Ulusal Kanseri Enstitüsü Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE) sürüm 5 yayınlamıştır. Bu versiyonda kemoterapi kaynaklı işitme kayıpları derece 1, 2, 3 ve 4. olarak gruplandırılmıştır.

Derece 1	Eşik kayması >20 dB HL (yani 25 dB HL veya daha fazlası); 4 kHz'in (yani 6 veya 8 kHz) üzerindeki SNHL en az bir kulak
Derece 2	Eşik kayması en az bir kulakta 4 kHz'de >20 dB
Derece 3	İşitme cihazları da dahil olmak üzere terapötik müdahaleyi belirtmek için yeterli eşik kayması >20 dB, en az bir kulakta 2 ile < 4 kHz
Derece 4	Koklear implant için odyolojik endikasyon; > 40 dB HL (yani 45 dB HL veya daha fazlası); 2 kHz'de ve üzerine SNHL

Bu ölçeklerin dışında, Chang ve Uluslararası Pediatrik Onkoloji Derneği (SIOP) ototoksisite derecelendirme ölçekleri de bulunmaktadır. Chang ve ark.⁷⁰ 2011 yılında Brock derecelendirme ölçeğinden uyarlanmış bir skala geliştirmiştir. Bu sistemde 6-12 kHz bölgesindeki kayıplar detaylandırılmış ve 20 dB işitme kaybı minimum kayıp olarak kabul edilmiştir. SIOP (uluslararası ototoksisite derecelendirme ölçeği) ise, yakın zamanlarda kurumlar arasında işitme kaybı sonuçlarının raporlanmasında standart kullanım için önerilen skorlama sistemidir⁷⁴.

Chang ve SIOP işitme kaybı derecelendirme skalaları

Chang		SIOP	
O sınıf	1,2 ve 4 kHz'de ≤ 20 dB	O sınıf	Tüm frekanslarda ≤ 20 dB
Sınıf 1a	6-12 kHz herhangi bir frekansta ≥ 40 dB	Sınıf 1	20 dB HL(yani 25 dB HL veya fazlası) 4000 Hz'in üzerinde SNHL(yani 6 veya 8kHz)
Sınıf 1b	4 kHz 'de >20 ve <40 dB	Sınıf 2	4000 Hz ve üzeri 20 dB HL SNHL
Sınıf 2a	≥ 4 kHz üzerinde 40 dB	Sınıf 3	>20 dB HL SNHL, 2000 Hz veya 3000 Hz ve üzeri
Sınıf 2b	4kHz'in altındaki herhangi bir frekansta >20 ve <40 dB	Sınıf 4	>40 dB HL(yani 45 dB HL veya daha fazlası) 2000 Hz ve üzeri SNHL
Sınıf 3	2 veya 3 KHz ve üzeri ≥ 40 dB		
Sınıf 4	1 KHz ve üzeri ≥ 40 dB		

Genel anlamda hem çalışmalarda hem de kliniklerde kullanılmakta olan farklı ototoksiste sınıflamalarının birbirlerine belirgin bir üstünlükleri bulunmamaktadır. Waissbluth ve ark²⁴ çalışmalarında sisplatin ve/veya karboplatin ile edilen 28 çocuğu ortalama 21,5 ay takip etmişler ve çocukların %28,6'sında (8/28) sensörinöral işitme kaybının geliştiğini bildirmişlerdir. Bu hastaların hepsinde \geq Chang 2b ototoksiste saptanmıştır, yani herhangi bir zamanda >20 ve <40 dB frekansı 4 kHz'in altında saptanmıştır. Chang ve SIOP ölçekleri kullanılarak, yüksek doz sisplatin alan medulloblastomlu 379 pediatrik hastadaki işitme kaybı düzeyleri karşılaştırılmıştır⁷⁵. SIOP ölçeği, 1. derece işitme kaybını tanımlamak için daha düşük bir işitme düzeyi eşiği kullandığından, herhangi bir ototoksiste vakasını tanımlamak için Chang kriterlerinden daha duyarlı olabilir. Ancak amaç, ciddi ototoksisteyi olumsuz bir olay olarak tanımlamaksa, SIOP'un Chang ölçeğine göre üstünlüğü olmadığı görülmektedir. Klinik olarak anlamlı işitme kaybı olan hastaların sınıflandırılmasında Chang ve SIOP kriterleri arasında dikkate değer bir fark vardır. Esas olarak SIOP sınıf 2 hastalarının yarısı (%53) daha hafif Chang derece 1b ile kodlanmıştır. Bu, iki ölçek arasındaki her sınıf düzeyini tanımlamak için kullanılan desibel düzeyindeki farktan kaynaklanmaktadır. SIOP derece 2, ≥ 40 dB'lik Chang 2a desibel değerine kıyasla ≥ 25 dB'lik daha düşük bir desibel değeri kullanır. Bu nedenle SIOP derece 2, klinik olarak anlamlı işitme kaybı olan hastaların tespitinde daha hassastır. Chang derecesi $\geq 2b$ veya SIOP derecesi ≥ 3 işitme kaybı tanısı alan hastalarda ciddi derecede işitme kaybı vardır ve tipik olarak işitme cihazlarının, diğer yardımcı dinleme teknolojilerinin, eğitim kaynaklarının ve ek iletişim stratejilerinin kullanılmasını gerektirir.

İşitme testinin hangi sıklıkta yapılacağına belirlenmesinde yaş, kullanılması planlanan ototoksik ajan ve kişisel risk faktörleri önemli rol oynamaktadır. Özellikle dil gelişiminin devam ettiği küçük yaşlardaki çocuklar daha riskli olup bazal işitme testinin yapılması ve sonrasında aralıklı kontrol işitme testlerinin tekrarlanması önerilmektedir. Platin 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 önerilmektedir^{74,76}.

Önleme stratejileri

Alınabilecek önlemler arasında; tedavi alternatifleri, doz modifikasyonları ve otokoruyucu ajanların kullanımı sayılabilir. İdeal bir otokoruyucu ajan, etkili, güvenli, en az yan etki profiline sahip, kolay uygulanabilir olmalıdır. Kanser hastalarında uygulanacak önleme stratejilerinin uygulanmasında, sisplatinin antitümör etkinliğinin azaltılmaması da oldukça önemli bir konuyu oluşturur.

Ototoksisteyi önlemeye yönelik en yoğun şekilde araştırılan strateji, reaktif oksijen/nitrojen türlerinin toksik oluşumunu veya proapoptotik faktörlerin üretimini engelleme çabaları olmuştur^{44,74}. Burada sistemik olarak uygulanan ototoksinlerin BLB'yi geçişinin ve toksisteyi önlemek için iç kulak sıvılarına girmesinin engellenmesi rol oynar. Ancak ne yazık ki sisplatin türevleri için ototoksiste azalmasına rağmen sisplatinin klinik etkinliğinin azalması da (tümöre yönelik) gündeme gelmiştir⁷⁴.

Klinik öncesi ve klinik araştırmalardaki otokoruyucu ilaçların çoğunun antioksidan veya anti-inflamatuar ajanları içerdiği dikkati çekmektedir. Ototoksiste mekanizmasında bahsedilen yollardan birini veya daha fazlasını inhibe ederek etki gösterirler. Otokoruyucu bileşiklerin oral veya sistemik olarak verilmesi

gerekiyorsa ve birincil hedef bölge iç kulağın kendisi ise bu bileşiklerin öncelikle toksisite oluşturmaman terapötik dozlarının verilmesi ve BLB'yi geçmesi sağlanmalıdır. Bu mümkün değil ve otokoruyucu bileşikler perilenfte etkili ise intratimpanik uygulama yoluyla lokal yayılım sağlanabilir. Kemoterapi uygulanan hastalarda onları daha yüksek derecede bir ototoksisite riskine yatkın hale getiren yaşlanma, böbrek yetmezliği, inflamasyon, genetik polimorfizmler veya ek tedaviler gibi risk faktörleri tıbbi kayıtlardan kontrol edilebilir. Farmakolojik olmayan ek otokoruyucu stratejiler içinde mikrobiyal DNA dizilerinin türe özgü tespiti veya ilaca bağlı ototoksisiteye duyarlılığı arttıran genomik polimorfizmler için genomik taramanın yapılması faydalı olabilir^{18,77}. Günümüzde ototoksisiteye yatkın hale getirdiği bilinen mitokondriyal polimorfizmler için klinik kılavuzlar mevcuttur⁷⁸. Bununla birlikte, bir popülasyondaki her bireyin tıbbi ve ototoksisiteye neden olan dozlama geçmişinin değişkenliği nedeniyle çoğu predispozan faktörün prevalansı ve insidansı belirlemek oldukça zordur. Kistik fibroziste olduğu gibi, yaşamı tehdit eden durumlarda bireylere ototoksik ilaçların reçete edilmesi gerekliliği göz önüne alındığında, ototoksisite izleme protokollerinin uygulanması önemlidir. Ototoksisite izleme protokollerinin yaygın şekilde uygulanması, kokleotoksisite ve vestibülotoksisitenin prevalansı ve insidansı hakkında daha güvenilir yeni bilgiler sağlayacaktır⁷⁹.

Antioksidanlar

Kokleada bulunan antioksidan sistemler arasında glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, glutatyon-s-transferaz, süperoksit dismutaz, katalaz ve gama-glutamil sistein sentetaz gibi enzimler yer alır ve diğer enzimler endojen antioksidan sistemi oluşturur. Duyusal saç hücrelerine kıyasla stria vaskülaris, spiral ligaman ve destek hücrelerinde yüksek seviyelerde antioksidan bulunmuştur, bu da saç hücrelerinin sispaltin toksisitesine karşı savunmasızlığını gösterir^{80,81}. Bu bulgular, sispaltin kaynaklı işitme kaybının iyileştirilmesinde antioksidan enzim aktivitesini uyararak ROS detoksifikasyonunun önemini göstermektedir.

Ksantin oksidazın (XO), allopurinol tarafından inhibisyonu sispaltin kaynaklı ototoksisitenin azalmasına katkıda bulunur. Bir glutatyon peroksidaz GSH-Px mimetiği olan Ebselen'in de sispaltin kaynaklı ototoksisiteyi azalttığı gösterilmiştir⁸². Özellikle istenmeyen sistemik etkilerden kaçınmak için transtimpanik olarak kullanılan NOS inhibitörlerinin de otokoruyucu etki sağladığı gösterilmiştir. Nrf2/HO-1 (Nucleer faktör eritroid 2-related faktör 2/ hem oksijenaz 1) yolunun kurkumin ve ferulik asit tarafından yukarı regülasyonunun sispaltin ototoksisitesinde otokoruyucu olduğu gösterilmiştir. Kurkumin hem antioksidan hem de anti-inflamatuar mekanizmalara sahiptir, aynı zamanda kanser hücrelerini sispaltine karşı kemo-duyarlı hale getirir⁸³.

En önemli antioksidanlardan biri ise amifostindir. Amifostin, kemoterapi veya radyasyondan önce uygulandığında sispaltinin antitümör etkisini azaltmadan hematolojik, renal, nöral ve mukozal dokularda geniş spektrumlu olarak hücre koruması sağlar^{84,85}. Amifostin, alkalın fosfataz tarafından hızla aktif metaboliti olan WR-1065'e dönüştürülür^{86,87}. Normal dokudaki alkalın fosfataz konsantrasyonunun, neoplastik dokuya göre çok daha yüksek olması diferansiyel korumayı açıklamaktadır. Yetişkinler için önerilen günlük amifostin dozu (doz sınırlayıcı etki hipotansiyon olarak kabul edilir) 910 mg/ m²dir⁸⁸. Kanıtlar, özellikle sispaltin gibi ilaçlarla birlikte amifostinin günlük çoklu doz uygulamasının sitoprotektif etkilerini artabileceğini göstermektedir⁸⁹⁻⁹¹. Kemp ve ark.'nın⁸⁴ çalışmasında amifostin ile ön tedavi uygulamasının, ototoksisite insidansında %43 'lük bir azalma sağladığı bildirilmiştir. Fouladi ve ark.⁹¹ medulloblastomlu hastalarda sispaltin ile tedaviye başladıktan sonra (n=62), amifostinin işitme cihazı ihtiyacını (bir kulakta ≥ derece 3 ototoksisite olarak tanımlanır) kontrol grubu (n=35) ile karşılaştırmışlardır. Amifostin (doz başına 600 mg/m²), sispaltin infüzyonundan hemen önce ve 3 saat sonra bolus olarak verilmiştir. Bu çalışma, 600 mg/m²/doz sispaltin (kümülatif doz 300 mg/m²) medulloblastomlu hastalarda aminofostin ile 3. veya 4.derece ototoksisite insidansını önemli ölçüde azalttığını göstermektedir. Bu çalışmada amifostinin kısa yarı ömrü ve toksisite profili göz önüne alındığında, tüm sikluslarda amifostin infüzyonundan sonraki 48 saat içinde meydana gelen tüm olumsuz olaylar incelenmiştir. En sıklıkla bulantı/kusma olmak üzere hipokalsemi ve hipotansiyon görülmüştür. Bu konuda yetişkinlerde ve pediatrik hastalarda yapılan diğer çalışmalarda, aminofostinin herhangi bir koruyucu etkisi gösterilememiştir⁹²⁻⁹⁶. Bunu destekler nitelikte olan 2020 yılında yayımlanan kılavuzda kanserli çocuk ve ergenlerde özellikle yan etkiler nedeniyle sispaltin kaynaklı ototoksisitenin önlenmesinde amifostin kullanılması önerilmiştir⁹⁷.

Bu çalışmalara ek olarak, bir ferroptoz inhibitörü olan ferrostatin-1 ile ferroptozun inhibisyonunun, lipid peroksit radikallerini etkisiz hale getirerek ve mitokondriyal fonksiyonu koruyarak sisplatin kaynaklı saç hücresi hasarını belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir^{98,99}.

Koklear inflamasyonu engelleyen stratejiler

Sisplatin tedavisinden önce TNF- α nötrleştirici ajanların (i.p. veya transtimpanik) uygulanması hücre canlılığını arttırdı ve sisplatin kaynaklı işitme kaybını önemli ölçüde azaltmıştır⁵⁸. STAT1 ve STAT3, sisplatin kaynaklı ototoksisteyi hafifletmeye yönelik terapötik müdahaleler için umut verici hedefler sunar. STAT1'in inhibisyonu, inflamasyonu ve apoptozu baskılayabilir, STAT3 ekspresyonunun artırılması ise hücrenin hayatta kalmasını destekleyebilir. Bhatta ve ark.⁶¹ sisplatin tedavisinin STAT1'in fosforilasyonunu ve aktivasyonunu önemli ölçüde artırdığını ve STAT3'ün fosforilasyonunu ve aktivasyonunu azalttığını, artan STAT1:STAT3 oranının, sisplatin maruziyetinden sonra koklear hücrelerde dengeyi apoptoza doğru kaydırıldığını göstermişlerdir. STAT1'e spesifik bir inhibitör olan EGCG kullanılarak STAT1 aktivitesinin baskılanması, inflamatuvar mediatörlerin indüksiyonunu hafifletmiş ve sisplatin kaynaklı işitme kaybını önlemiştir¹⁰⁰. STAT ailesinin başka bir üyesi olan STAT6 da kokleadaki sisplatin kaynaklı proinflamatuvar sitokinlerin üretiminde rol oynar ve ayrıca sisplatin ototoksistesi için potansiyel bir terapötik hedef olarak hizmet edebilir¹⁰¹. Fizyolojik ve patolojik koşullar altında çeşitli uyaranlara karşı yanıtta aracılık eden membran reseptörleri (G-Protein Eşleşmiş Reseptörlerden bazıları), Kanabinoid reseptörü 2 (CB2) ve Sfingozin 1-Fosfat Reseptörü 2 (SIP2)] gösterilmiş ve CB2 reseptörünün agonisti JWH-015 tarafından aktivasyonu, sisplatin kaynaklı ABR eşik kaymalarını, tüylü hücre ölümünü ve sinaptopatiji önemli ölçüde azaltmıştır^{102,103}.

p53 tümör suppresör, sıcak şok proteinleri (HSP), bakır taşıyıcılar ve organik taşıyıcılar diğer ilaçlar arasındadır. p53 tümör supresör hücre sklusunu ve apaopotizisi regüle eder, sisplatinle kokleada arttığı gösterilmiştir. Sistemik veya transtimpanik uygulanan pifithrin- α 'nın otokoruyucu olduğu gösterilmiştir¹⁰⁴. Sıcak şok proteinlerinin (HSP70, HSP27, HSP90) ses önkoşullaması ile aktivasyonunun, kokleadaki süperoksit dismutaz ve antioksidan sistemleri aktive ederek sisplatin kaynaklı işitme kaybına karşı otokoruyucu olduğu gösterilmiştir¹⁰⁵.

Sisplatinin tümör öldürme yeteneği üzerinde hiçbir etki göstermeyen klinik öncesi oto-koruyucu ilaçlarla ilgili çalışmalar, özellikle sistemik olarak uygulandığında önemlidir. Otokoruyucu olması açısından şimdiye kadar çok az sayıda çalışma, (Epigallocatechin-3-gallate, kapsaisin, pifithrin- α) klinik öncesi ilacın sisplatin ile birlikte uygulanmasını desteklemiştir^{61,100,104}. İlginç bir şekilde, şu andaki eğilim, sistemik etkileşimleri ve yan etkileri önlemek için otokoruma amaçlı ilaçların transtimpanik uygulanması yönündedir. Bununla birlikte, son derece hassas pediatrik popülasyonda veya yaşlı yetişkinlerde her kemoterapi seansından önce transtimpanik uygulamaların tekrarlanmasının uygulanabilirliği, özellikle binaural uygulama gerekli olduğundan oldukça zor görünmektedir. Acil ihtiyaç, sisplatinin kemoterapötik yeteneğine müdahale etmeden sistemik olarak uygulanabilen işitme ve sinapsları yeniden sağlayabilen ilaç adaylarının bulunmasıdır.

Klinik uygulamalardaki ilaçlar

Preklinik çalışmalarda anti-inflamatuvar, antiapoptotik ve antioksidan olan deksametazonun (sistemik veya lokal) sisplatinine karşı otokoruyucu olduğu vurgulanmasına rağmen bu sonuç klinik araştırmalarda desteklenmemiştir¹⁰⁶⁻¹⁰⁹.

Sodyum tiyosülfat (STS), oksidatif stresi iyileştirir ve antioksidan enzimleri destekler. STS ayrıca sisplatin ile biyolojik olarak aktif olmayan kompleksler oluşturur^{110,111}. Bu sadece sisplatinin kemoterapötik yeteneğini etkisiz hale getirmekle kalmaz, aynı zamanda sisplatin kaynaklı toksisteyi de azaltır. Bu nedenle sisplatin tedavisinden sonra sistemik STS'nin gecikmeli olarak uygulanması zorunludur. Yani, sisplatin tedavisinden sonra STS'nin gecikmiş uygulanması, sisplatinin STS tarafından nötralize edilmeden önce anti-kanser özelliklerini göstermesini sağlar. Sisplatin ototoksistisinin önlenmesi için STS jelinin transtimpanik uygulanması ise anlamlı bir koruma göstermemiştir¹¹². Pediatrik hastalarda koruyucu ajanlarla ilgili klinik çalışmaların eleştirel bir incelemesi yakın zamanda 2019'da Cochrane Review'da yayınlanmıştır¹¹³. Burada sisplatin ototoksistisine karşı en umut verici koruyucu ajanın sodyum tiyosülfat olduğu görülmektedir.

Pediatrik kanser hastalarında yapılan klinik çalışmalarda, sispaltin enjeksiyonundan 6 saat sonra IV sodyum tiyosülfat uygulaması, tek başına sispaltin alan çocuklara kıyasla işitme kaybında önemli bir azalma göstermiştir^{114,115}. Freyer ve ark.'nın¹¹⁴ çalışması oldukça dikkat çekicidir, çünkü sispaltin ile tedavi edilen çocuklarda platin bazlı işitme toksisitesi görülme sıklığını sodyum tiyosülfatın önemli ölçüde azalttığını gösteren ilk randomize çalışmadır. Araştırmanın sonuçları umut verici olsa da medyan sispaltin kümülatif doz miktarı her iki grupta benzer olmasına rağmen (387 mg/m² vs 393 mg/m²) genel hayatta kalma oranındaki önemli bir fark vardır (Post hoc analize göre 3 yıllık genel sağkalım %45 vs %84). Sodyum tiyosülfat pediatrik hastalarda sispaltin kaynaklı işitme kaybını önlemek için FDA tarafından onaylanan tek ajandır¹¹⁶. Bu onay, sodyum tiyosülfatın sispaltin kemoterapisinden 6 saat sonra başlayarak 15 dakika boyunca intravenöz olarak uygulandığı iki Faz 3 klinik çalışmasının (SIOPEL 6, ClinicalTrial.gov tanımlayıcısı: NCT00652132 ve COG ACCL0431, ClinicalTrials.gov tanımlayıcısı: NCT00716976) ardından gelmiştir, ancak hastaların %28-33'ünde hala işitme kaybı olduğundan etkinliği sınırlı kalmaktadır.

N -asetil sistein (NAC), hem doğrudan serbest radikal temizleyicisi hem de antioksidan glutatyonun sentezi için bir substrat olarak işlev görmektedir ve sispaltin kaynaklı ototoksisteden koruduğu belirtilmektedir¹¹⁷. NAC'ın transtimpanik uygulamaları ise tartışmalıdır¹¹⁸⁻¹¹⁹. Oral uygulamanın da sispaltin ototoksitesine karşı anlamlı bir koruma sağlamadığı bildirilmiştir¹²⁰. Yıldırım ve ark.¹²¹ 54 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında sispaltin tedavi protokolüne N-asetilsistein (600 mg/gün) ve salisilat (300 mg/gün) eklemiştirler. N- asetilsistein ekledikleri hastalarda 10.000 ve 12.000 Hz frekanslarındaki sispaltin kaynaklı ototoksik hasarın azaldığını, buna karşın aspirin uygulananlarda ise işitme kaybı seviyelerinde herhangi bir azalma olmadığını tesbit etmişlerdir. Aspirinin sispaltin kaynaklı işitme kaybına etkisini inceleyen faz II çift-kör randomize kontrollü bir çalışmada da herhangi bir korumanın olmadığı gözlenmiştir¹²².

Klinik öncesi çalışmalarda olumlu sonuçlar veren antioksidan anti-inflamatuar bileşiklerden alfa lipoik asit, ebselen, amifostin, E Vitamini, C Vitamini ve selenyum, klinik uygulamalarda sispaltin kaynaklı işitme kaybına karşı herhangi bir koruma göstermede başarısız olmuşlardır.

Kanserli çocuklarda otoksisteyi önlemedeki klavuz⁹⁷

Öneri	Öneri gücü	Kanıt kalitesi	Notlar
Öneri 1 Kanserli çocuk ve ergenlerde sispaltin kaynaklı ototoksistenin önlenmesi için amifostin kullanmayın	Güçlü	Yüksek kalite	Amifostinin faydaları tekil çalışmalarda veya sentezlenmiş denemelerde gözlenmemiştir. Pediatrik hastalar için doğrudan veriler olduğu için kanıtların kalitesi artmıştır. Bu tavsiyenin yapılmasında amifostinin toksisiteyi dikkate alınmıştır.
Öneri 2 Kanserli çocuk ve ergenlerde sispaltin kaynaklı ototoksistenin önlenmesi için sodyum dietilditiyokarbamat kullanmayın	Güçlü	Düşük kalite	Dietilditiyokarbamatın faydaları tekil çalışmalarda veya sentezlenmiş denemelerde gözlenmemiştir, tüm çalışmaların yetişkinlerde yapılması ve tahminlerin kesin olmaması nedeniyle kanıt kalitesi düşüktür; sodyum dietilditiyokarbamatın toksisiteyi, rutin uygulamaya karşı güçlü öneriye katkıda bulunmuştur.
Öneri 3 Metastatik olmayan hepatoblastomlu çocuk ve ergenlerde sispaltin kaynaklı ototoksistenin önlenmesi için sodyum tiyosülfat kullanın	Güçlü	Yüksek kalite	Kanıtlar tutarlılık, kesinlik, araştırma kalitesi ve doğrudan verilerin kullanılabilirliği açısından yüksek kalitede olarak derecelendirilmiştir. Özellikle bu hasta popülasyonunda (SIOPEL 6) yürütülen deneyde STS'in sağkalımı azaltmadığı gözlemine değer vermiştir; Çoklu kanser türlerini (ACCL0431) içeren çalışmada, metastatik olmayan kanserli hastaların hayatta kalması üzerinde bir etkinin olmaması panele güven vermiştir.
Öneri 4	Zayıf	Düşük kalite	Kanser türüne göre farklılık göstermemesi nedeniyle panel, işitme koruması konusunda

Hepatoblastoma dışında metastatik olmayan kanserleri olan çocuk ve ergenlerde sisplatin kaynaklı ototoksisitenin önlenmesi için sodyum tiyosülfatın kullanılması düşünülmelidir.			daha emindir, Her ne kadar STS, çoklu kanser türlerini içeren bir çalışmada (ACCL0431) metastatik olmayan kanserleri olan çocuklarda sağkalımı azaltmamış olsa da, metastatik olmayan hastalığın post-hoc sınıflandırması göz önüne alındığında, bu tahminin yanlışlığa duyarlı olduğunu katkıda bulunmuştur
Öneri 5 Metastatik kanserli çocuk ve ergenlerde sisplatin kaynaklı ototoksisitenin önlenmesi için sodyum tiyosülfatın rutin olarak kullanılmamasını öneriyoruz.	Zayıf	Düşük kalite	Panel, metastatik kanserli hastalar için STS'nin rutin kullanımına karşı zayıf bir öneride bulunurken, çoklu kanser türlerini içeren bir çalışmada (ACCL0431); metastatik kanserli çocuklarda gözlemlenen STS ile ilişkili hayatta kalma oranındaki azalmayı değerlendirmiştir, Metastatik hastalığın post-hoc sınıflandırması, alt grup analizi ve kafa karıştırıcı olma potansiyeli göz önüne alındığında, bu tahminin yanlışlığa duyarlı olduğunu kabul etmiştir, Dolayısıyla tutarlılığın, kesinsizliğin ve araştırma tasarımının değerlendirilememesi, kanıtların düşük kaliteli olarak değerlendirilmesine katkıda bulunmuştur. Zayıf öneri, hastalar ve aileleriyle bir seçenek olarak STS'nin tartışılmasından kaynaklanır.
Öneri 6 Kanserli çocuk ve ergenlerde sisplatin kaynaklı ototoksisitenin önlenmesi için intratimpanik orta kulak tedavisi kullanmayın	Güçlü	Düşük kalite	Her ne kadar intratimpanik tedavinin yararları küçük tekli çalışmalarda gözlemlenmiş olsa da, sonuçlar tutarsızdır, genel olarak intratimpanik tedavi kullanarak kokleaya tutarlı ilaç maruziyeti sağlamak zordur; Pediatrik hastalarda doğrudan veriler azdır ve bu popülasyonda tekrarlı uygulamanın fizibilitesine ilişkin endişeler vardır.
Öneri 7 Kanserli çocuk ve ergenlerde ototoksisiteyi azaltmak için başlı başına bir araç olarak sisplatin infüzyon süresini değiştirmeyin.	Güçlü	Düşük kalite	Farklı sisplatin infüzyon sürelerini karşılaştıran çalışmalar genellikle işitme dışındaki sonuçlara odaklanmıştır; yalnızca ototoksisiteyi hedef alan iki çalışmada da tahminler kesin değildir; dolayısıyla infüzyon süresinin ototoksisite riski üzerindeki etkisi konusunda önemli bir belirsizlik vardır.

Bu klavuz özet olarak, metastatik olmayan hepatoblastomlu hastalar için sodyum tiyosülfat uygulaması için güçlü bir öneride bulunurken, diğer metastatik olmayan kanserleri olan hastalar ve metastatik kanserli hastalar için sodyum tiyosülfat uygulaması için zayıf bir öneride bulunmuştur. Sisplatin kaynaklı ototoksisiteyi azaltmak için amifostin, sodyum dietilditiyokarbamat ve intratimpanik tedavinin kullanılmamasına karşı güçlü önerilerde bulunmuştur. Metastatik kanserli hastalarda sodyum tiyosülfatın güvenliğini belirlemek ve lokal otokoruyucu tedavisine yönelik farklı yaklaşımları değerlendirmek için daha fazla araştırma yapılması teşvik edilmektedir⁹⁷.

İşitme cihazları ve koklear implant

Ciddi işitme kaybının tedavisinde önerilen işitme cihazlarının normal işitmeyi geri getirmediği, sesi güçlendirdiğinin bilinmesi önemlidir. Kulak arkası, kulak içi ve kanal içi işitme cihazları da dahil olmak üzere pek çok tipte ve modelde işitme cihazı mevcuttur. İşitme cihazlarının günlük kullanımı ve bakımı, özellikle küçük çocuklarda da zor olabilir.

Kokleadaki işitsel sinir yollarını doğrudan uyararak, cerrahi olarak yerleştirilen cihazlar olan koklear implantlar işitme cihazlarından yararlanamayan ileri derecede işitme kaybı olan hastalarda fayda sağlayabilir.

İşitme cihazlarına ek olarak, işitsel eğiticiler, telefon amplifikatörleri, işitme kaybı olanlar için telefon veya ses aktarıcılar gibi cihazlar alternatif iletişim yöntemleri geliştirmiştir¹²³.

Sonuç

Sisplatin ototoksitesinde genetik yapıya bağlı olduğunu düşünülen bireysel duyarlılık bulunmaktadır. Hastanede reçete edilen çok sayıda ilaç ve çevresel faktörler ototoksositeye neden olmaktadır. Ototoksitenin kalıcı, yaşam boyu olumsuz sonuçları vardır ve eğer düzeltilmezse çocuklarda okul ve kariyer problemlerine yol açabilir, ayrıca yaşlanan bireylerde bilişsel gerilemeyi hızlandırabilir.

Pek çok tedavi klinik öncesi çalışmalarda ümit verici olsa da, şu ana kadar FDA onaylı tek tedavi sodyum tiyosülfatdır. Sisplatin ile ilişkili sensörinöral işitme kaybıyla mücadelede yönelik potansiyel bir terapötik strateji, aynı anda ilave veya sinerjistik etkiler yoluyla çok yönlü bir kombinasyon terapisini içerebilir. Bu yaklaşım, özellikle mitokondriyal oksidatif strese karşı koymaya, koklear enflamasyonu azaltmaya ve mitokondriyal apoptozu engellemeye yönelik bileşikleri kapsayacaktır.

Kaynaklar

1. Taş A, Yağız R. Ototoksitenin Odyolojik Monitörizasyonu. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005;22:37-41.
2. Kızmaoğlu D, Olgun Y, İnce D. Çocukluk Çağında Tedavi İlişkili Ototoksositeye Yaklaşım. *Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi* 2019;29:211-217.
3. Olgun Y. Cisplatin Ototoxicity: Where We Are? *Int. Adv. Otol.* 2013;9:403-16.
4. Peyrone M. Ueber die Einwirkung des Ammoniaks auf Platinchlorür. *Justus Liebigs Annalen der Chemie.* 1844;51:1–29.
5. Rosenberg B, Vancamp L, Krigas T. Inhibition of Cell Division in Escherichia Coli by Electrolysis Products from a Platinum Electrode. *Nature.* 1965;205:698–9.
6. Rosenberg B, Van Camp L, Grimley EB, Thomson AJ. The inhibition of growth or cell division in Escherichia coli by different ionic species of platinum(IV) complexes. *J Biol Chem.* 1967;242:1347–52.
7. Rosenberg B, VanCamp L, Trosko JE, Mansour VH. Platinum compounds: a new class of potent antitumour agents. *Nature.* 1969;222:385–6.
8. Mukherjea D, Dhukhwa A, Sapra A, Bhandari P, Woolford K, Franke J, et al. Strategies to reduce the risk of platinum containing antineoplastic drug-induced ototoxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2020 ; 16: 965–982.
9. Frisina RD, Wheeler HE, Fossa SD, Kerns SL, Fung C, Sesso HD, et al. Comprehensive audiometric analysis of hearing impairment and tinnitus after cisplatin-based chemotherapy in survivors of adult-onset cancer. *J Clin Oncol.* 2016; 10;34:2712-20.
10. Breglio AM, Rusheen AE, Shide ED, Fernandez KA, Spielbauer KK., McLachlin KM. et al. Cisplatin is retained in the cochlea indefinitely following chemotherapy. *Nat. Commun.* 2017;8:1654.
11. Gietema JA, Meinardi MT, Messerschmidt J, Gelevert T, Alt F, Uges DR, et al. Circulating plasma platinum more than 10 years after cisplatin treatment for testicular cancer. *Lancet* 2000;355:1075-6.
12. 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;23:8588-96.
13. Knight KR, Kraemer DF, Winter C, Neuwelt EA. Early changes in auditory function as a result of platinum chemotherapy: Use of extended high-frequency audiometry and evoked distortion product otoacoustic emissions. *J Clin Oncol.* 2007;25:1190-5.
14. Stöhr W, Langer T, Kremers A, Bielack S, Lamprecht-Dinnesen A, Frey E., et al. Cisplatin-induced ototoxicity in osteosarcoma patients: a report from the late effects surveillance system. *Cancer Invest.* 2005;23:201-7.
15. Attar M , Alqarni MS , Alsinnari YM, Bukhari ZM, Alsharif H, Alzhrani A et al. The Incidence and Risk Factors of Cisplatin and Carboplatin Ototoxicity in Pediatric Oncology Patients at Tertiary Oncology Center. *Indian J Surg Oncol.* 2022;13:925-30.
16. Kırkırm G, Olgun Y, Aktas S, Kıray M, Kolatan E, Altun Z et al. Is there a gender-related susceptibility for cisplatin ototoxicity? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272:2755-63.
17. Zheng Z, Chen T, Li X, Haura E, Sharma A, Beppler G. DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer. *N Engl J Med.* 356: 800-8.
18. Ross JD, Katzov- Eckert H, Dube MP, Brooks B, Rassekh R, Barhdadi A et al. Genetic variants in TPMT and COMT are associated with hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy. *Nat. Genet.* 2009;41:1345-9.
19. Caronia D, Patina- Garcia A, Milne RL, Zalacain-Diez M, Pita G, Alonso MR et al. Common variations in ERCC2 are associated with response to cisplatin chemotherapy and clinical outcome in osteosarcoma patients. *Pharmacogenomics J.* 2009;9:347-5.
20. Li Y, Womer RB, Silber JH. Predicting cisplatin ototoxicity in children: the influence of age and the cumulative dose. *Eur J Cancer.* 2004;40:2445–51.

21. Yancey A, Harris MS, Egelakini A, Gilbert J, Pisoni DB, Renbarger J. Risk factors for cisplatin-associated ototoxicity in pediatric oncology patients. *Pediatr. Blood Cancer*. 2012;59:144–48.
22. Langer T, am Zehnhoff-Dinnesen A, Radtke S, Meiert J, Zolk O. Understanding platinum-induced ototoxicity. *Trends Pharmacol Sci*. 2013;34:458–69.
23. 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.
24. Waissblutha S, Del Vallea Á, Chuanga A, Beckerb A. Incidence and associated risk factors for platinum-induced ototoxicity in pediatric patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018;111:174–79.
25. Lanvers-Kaminsky C, Krefeld B, Dinnesen AG, Deuster D, Seifert E, Würthwein G, et al. Continuous or repeated prolonged cisplatin infusions in children: a prospective study on ototoxicity, platinum concentrations, and standard serum parameters. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47:183–193.
26. Bertolini P, Lassalle M, Mercier G, Raquin MA, Izzi G, Corradini N. et al. Platinum Compound-Related Ototoxicity in Children: Long-Term Follow-Up Reveals Continuous Worsening of Hearing Loss. *Pediatr Hematol Oncol*. 2004;26:649–655.
27. Berg AL, Spitzer JB, Garvin JH Jr. Ototoxic impact of cisplatin in pediatric oncology patients. *Laryngoscope*. 1999;109:1806–14.
28. Neuwelt EA, Brummett RE, Doolittle ND, Muldoon LL, Kroll RA, Pagel MA. et al. First evidence of otoprotection against carboplatin-induced hearing loss with a two compartment system in patients with central nervous system malignancy using sodium thiosulfate. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998;286:77–84.
29. 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;30:130–4.
30. Clemens E, de Vries AC, Pluijm SF, Zehnhoff-Dinnesen AA, Tissing WJ, Loonen JJ. et al. Determinants of ototoxicity in 451 platinum-treated Dutch survivors of childhood cancer: A DCOG late-effects study. *Eur J Cancer*. 2016;69:77–85.
31. Parsons SK, Neault MW, Lehmann LE, Brennan LL, Eickhoff CE, Kretschmar CS. et al. Severe ototoxicity following carboplatin-containing conditioning regimen for autologous marrow transplantation for neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22:669–74.
32. Bertolini P, Lassalle M, Mercier G, Raquin MA, Izzi G, Corradini N. et al. Platinum compound-related ototoxicity in children: long-term follow-up reveals continuous worsening of hearing loss *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004;26:649–55.
33. Olgun Y, Aktas S, Altun Z, Kırkm G, Kızmazoğlu DC, Erçetin AP et al. Analysis of genetic and non genetic risk factors for cisplatin ototoxicity in pediatric patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;90:64–9.
34. Blakley BW, Gupta AK, Myers SF, Schwan S. Risk Factors for Ototoxicity due to Cisplatin. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;120:541–46.
35. Steyger PS. Mechanisms of Ototoxicity and Otoprotection *Otolaryngol Clin North Am*. 2021;54:1101-15.
36. Nyberg S, Abbott NJ, Shi X, Steyger PS, Dabdoub A. Delivery of therapeutics to the inner ear: The challenge of the blood-labyrinth barrier. *Sci Transl Med*. 2019;11:eaa0935.
37. Rubel EW, Furrer SA, Stone JS. A brief history of hair cell regeneration research and speculations on the future. *Hear. Res*. 2013;297:42–51.
38. Lee, MP, Waldhaus J. In vitro and in vivo models: What have we learnt about inner ear regeneration and treatment for hearing loss? *Mol. Cell. Neurosci*. 2022;120:103736.
39. Liberman MC., Kujawa, SG. Cochlear synaptopathy in acquired sensorineural hearing loss: Manifestations and mechanisms. *Hear. Res*. 2017;349:138–147. doi:10.1016/j.heares.2017.01.003.
40. Martinho N, Santos TCB, Florindo HF, Silva LC. Cisplatin-membrane interactions and their influence on platinum complexes activity and toxicity. *Front. Physiol*. 2019;9:1898.
41. Gersten BK, Fitzgerald TS, Fernandez KA, Cunningham LL. Ototoxicity and platinum uptake following cyclic administration of platinum-based chemotherapeutic agents. *J. Assoc. Res. Otolaryngol*. 2020;21:303–21.
42. Chu YH, Sibrian-Vazquez M, Escobedo JO, Phillips AR, Dickey DT, Wang Q. et al. Systemic delivery and biodistribution of cisplatin in vivo. *Mol. Pharm*. 2016;13:2677–82.
43. Ishida S, Lee J, Thiele DJ, Herskowitz I. Uptake of the anticancer drug cisplatin mediated by the copper transporter Ctr1 in yeast and mammals. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 2002;99:14298–302.
44. Sheth S, Mukherjea D, Rybak LP, Ramkumar V. Mechanisms of cisplatin-induced ototoxicity and otoprotection. *Front. Cell. Neurosci*. 2017;11:338.
45. Ciarimboli G. Membrane transporters as mediators of cisplatin effects and side effects. *Scientifica (Cario)*. 2012;2012:473829.
46. Tan WJT, Vlajkovic SM. Molecular Characteristics of Cisplatin-Induced Ototoxicity and Therapeutic Interventions. *International J Mol Sci*. 2023;24:16545.
47. Martin JL, Terry SJ, Gale JE, Dawson SJ. The ototoxic drug cisplatin localises to stress granules altering their dynamics and composition. *J. Cell Sci*. 2023;136: jcs260590.
48. Dutta S, Rivetti C, Gassman NR, Young CG, Jones BT, Scarpinato K, et al. Analysis of single, cisplatin-induced DNA bends by atomic force microscopy and simulations. *J. Mol. Recognit*. 2018;31:E2731.
49. Tanida S, Mizoshita T, Ozeki K, Tsukamoto H, Kamiya T, Kataoka H. et al. Mechanisms of cisplatin induced apoptosis and of cisplatin sensitivity: Potential of BIN1 to act as a potent predictor of cisplatin sensitivity in gastric cancer treatment. *Int. J. Surg. Oncol*. 2012;2012:862879.
50. Someya S, Prolla TA. Mitochondrial oxidative damage and apoptosis in age-related hearing loss. *Mech. Ageing Dev*. 2010;131:480–86.
51. Mohri H, Ninoyu Y, Sakaguchi H, Hirano S, Saito, N, Ueyama T. Nox3-derived superoxide in cochleae induces sensorineural hearing loss. *J. Neurosci*. 2021;41:4716–31.

52. Bánfi B, Malgrange B, Knisz J, Steger K, Dubois-Dauphin M, Krause KH. NOX3, a superoxide-generating NADPH oxidase of the inner ear. *J. Biol. Chem.* 2004;279:46065–072.
53. Jamesdaniel S, Coling D, Hinduja S, Ding D, Li J, Cassidy L. et al. Cisplatin-induced ototoxicity is mediated by nitroxidative modification of cochlear proteins characterized by nitration of Lmo4. *J. Biol. Chem.* 2012;287:18674–86.
54. Zhao H, Xu Y, Song X, Zhang Q, Wang Y, Yin H., et al. Cisplatin induces damage of auditory cells: Possible relation with dynamic variation in calcium homeostasis and responding channels. *Eur. J. Pharmacol.* 2022;914:174662.
55. Ramkumar V, Mukherjea D, Dhukhwa A, Rybak LP. Oxidative stress and inflammation caused by cisplatin ototoxicity. *Antioxidants* 2021;10:1919.
56. Kalinec GM, Lomberk G, Urrutia RA, Kalinec F. Resolution of cochlear inflammation: Novel target for preventing or ameliorating drug-, noise-, and age-related hearing loss. *Front. Cell. Neurosci.* 2017;11:192.
57. Domingo IK, Latif A, Bhavsar AP. Pro-inflammatory signalling PRRopels cisplatin-induced toxicity. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23:7227.
58. So H, Kim H, Lee JH, Park C, Kim Y, Kim E. et al. Cisplatin cytotoxicity of auditory cells requires secretions of proinflammatory cytokines via activation of ERK and NF-B. *J. Assoc. Res. Otolaryngol.* 2007;8:338–55.
59. So H, Kim H, Kim Y, Kim E, Pae HO, Chung HT., et al. Evidence that cisplatin-induced auditory damage is attenuated by down regulation of pro-inflammatory cytokines via Nrf2/HO-1. *J. Assoc. Res. Otolaryngol.* 2008;9:290–306.
60. Al Aameri RFH, Alanisi EMA, Oluwatosin A, Al Sallami D, Sheth S, Alberts I, et al. Targeting CXCL1 chemokine signaling for treating cisplatin ototoxicity. *Front. Immunol.* 2023; 14:1125948.
61. Bhatta P, Dhukhwa A, Sheehan K, Al Aameri RFH, Borse V, Ghosh S. et al. Capsaicin protects against cisplatin ototoxicity by changing the STAT3/STAT1 ratio and activating cannabinoid (CB2) receptors in the cochlea. *Sci. Rep.* 2019;9:4131.
62. Yin H, Sun Y, Ya B, Guo Y, Zhao H, Zhang L., et al. Apelin-13 protects against cisplatin-induced ototoxicity by inhibiting apoptosis and regulating STAT1 and STAT3. *Arch. Toxicol.* 2023;97:2477–93.
63. Levano S, Bodmer D. Loss of STAT1 protects hair cells from ototoxicity through modulation of STAT3, c-Jun, Akt, and autophagy factors. *Cell Death Dis.* 2015;6:E2019.
64. Kaur T, Mukherjea D, Sheehan K, Jajoo S, Rybak LP, Ramkumar V. Short interfering RNA against STAT1 attenuates cisplatin-induced ototoxicity in the rat by suppressing inflammation. *Cell Death Dis.* 2011;2:E180.
65. Davis JM, Elfenbein J, Schum R., Bentler RA. Effects of mild and moderate hearing impairments on language, educational, and psychosocial behavior of children. *J. Speech Hear. Disord.* 1986;51:53–62.
66. Bess FH, Dodd-Murphy J, Parker RA. Children with minimal sensorineural hearing loss: prevalence, educational performance, and functional status. *Ear Hear.* 1998;19:339–54.
67. Yoshinaga-Itano C, Sedey AL, Coulter DK, Mehl AL. Language of early- and later-identified children with hearing loss *Pediatrics.* 1998;102:1161-71.
68. Yoshinaga-Itano C. Benefits of early intervention for children with hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am.* 1999;32:1089-102.
69. Downs MP, Yoshinaga-Itano C. The efficacy of early identification and intervention for children with hearing impairment. *Pediatr Clin North Am.* 1999;46:79-87.
70. Chang KW. Clinically accurate assessment and grading of ototoxicity. *Laryngoscope.* 2011;121:2649–57.
71. Brock PR, Bellman SC, Yeomans EC, Pinkerton CR, Pritchard J. Cisplatin ototoxicity in children: A practical grading system. *Med Pediatr Oncol* 1991;19:295-300.
72. American Speech-Language-Hearing Association: Guidelines for the audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy. *ASHA* 2004;35:11-19.
73. Schmidt CM, Bartholomous E, Deuster D, Heinecke A, Dinnesen AG. The “Muenster Classification” of high frequency hearing loss following cisplatin chemotherapy. *HNO.* 2007;55:299-306.
74. Brock PR, Knight KR, Freyer DR, Campbell KC, Steyger 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;30:2408-17.
75. Bass JK, Huang J, Onar-Thomas A, Chang KW, Bhagat SP, Chintagumpala M et al. Concordance Between the Chang and the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) Ototoxicity Grading Scales in Patients Treated with Cisplatin for Medulloblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:601–5.
76. Grewal S, Merchant T, Raymond 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:E938-50.
77. Trung NT, Hien TT, Huyen TT, Van Son T, Hoan PQ, Phuong NT et al. Enrichment of bacterial DNA for the diagnosis of blood stream infections. *BMC Infect Dis.* 2016;16:235.
78. McDermot t JH, Wolf J, Hoshitsuki K, Huddart R, Caudle KE, Whirl-Carrillo M. et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for the use of aminoglycosides based on MT-RNR1 genotype. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;111:366-72.
79. Garinis AC, Poling GL, Rubenstein RC, Konrad-Martin D, Hullar TE, Baguley DM., et al. Clinical Considerations for Routine Auditory and Vestibular Monitoring in Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Audiol.* 2021;30:800-9.
80. Pierson MG, Gray BH. Superoxide dismutase activity in the cochlea. *Hearing Research.* 1982;6:141–151.
81. Usami S, Hjelle OP, Ottersen OP. Differential cellular distribution of glutathione--an endogenous antioxidant--in the guinea pig inner ear. *Brain Res.* 1996;743:337–40.
82. Lynch ED, Gu R, Pierce C, Kilet J. Reduction of acute cisplatin ototoxicity and nephrotoxicity in rats by oral administration of allopurinol and ebselen. *Hear Res.* 2005;201:81–9.

83. Paciello F, Fetoni AR, Mezzogori D, Rolesi R, Di Pino A, Paludetti G. et al. The dual role of curcumin and ferulic acid in counteracting chemoresistance and cisplatin-induced ototoxicity. *Sci Rep.* 2020;10:1063.
84. Kemp G, Rose P, Lurain J, Berman M, Manetta A, Roulet B. et al. Amifostine pretreatment for protection against cyclophosphamide induced and cisplatin-induced toxicities: results of a randomized control trial in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2101–12.
85. Glover D, Glick JH, Weiler C, Hurowitz S, Kligerman MM. WR-2721 protects against the hematologic toxicity of cyclophosphamide: a controlled phase II trial. *J Clin Oncol.* 1986;4:584–88.
86. Romanul FCA, Bannister RG. Histochemistry: localized areas of high alkaline phosphatase activity in endothelium of arteries. *Nature* 1962;195:611–12.
87. Calabro-Jones PM, Aguilera JA, Ward JF et al. Uptake of WR-2721 derivatives by cells in culture: identification of the transported form of the drug. *Cancer Res.* 1988;48:3634–40.
88. Turrisi AT, Glover DJ, Hurwitz S, et al. Final report of the phase I trial of single-dose WR-2721 [S-2-(3-aminopropylamino)ethylphosphorothioic acid]. *Cancer Treat Rep.* 1986;70:1389–93.
89. Betticher DC, Anderson H, Ranson M, et al. Carboplatin combined with amifostine, a bone marrowprotectant, in the treatment of non-small-cell lung cancer: a randomised phase II study. *Br J Cancer.* 1995;72:1551–1555.
90. Budd GT, Lorenzi V, Ganapathi R, Delstein D, Pelley R, Olencki T. et al. Amifostine: potential for clinically useful cytoprotection. *Support Care Cancer* 1994;2:380–84.
91. Fouladi M, Stempak D, Gammon J, Klein J, Grant R, Greenberg ML. et al. Phase I trial of a twice-daily regimen of amifostine with ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with refractory carcinoma. *Cancer* 2001;92:914–23.
92. Ekborn A, Hansson J, Ehrsson H, Eksborg S, Wallin I, Wagenius G. et al. High-dose Cisplatin with amifostine: ototoxicity and pharmacokinetics. *Laryngoscope* 2004;114:1660–67.
93. Fouladi M, Chintagumpala M, Ashley D, Kellie S, Gururangan S, Hassall T. et al. Amifostine protects against cisplatin-induced ototoxicity in children with average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 2008;26:3749–55.
94. Marina N, Chang KW, Malogolowkin M, London WB, Frazier AL, Womer RB. et al. Amifostine does not protect against the ototoxicity of high-dose cisplatin combined with etoposide and bleomycin in pediatric germ-cell tumors: a Children's Oncology Group study. *Cancer* 2005;104:841–47.
95. Fisher MJ, Lange BJ, Needle MN, Janss AJ, Shu HK, Adamson PC. et al. Amifostine for children with medulloblastoma treated with cisplatin-based chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43:780–84.
96. Katzenstein HM, Chang K, Krailo M, Chen Z, Finegold MJ, Rowland J. et al. Amifostine does not prevent platinum-induced hearing loss associated with the treatment of children with hepatoblastoma: a report of the Intergroup Hepatoblastoma Study P9645 as a part of the Children's Oncology Group. *Cancer* 2009;15;115:5828–35.
97. Freyer DR, Brock PR, Chang KW, Dupuis LL, Epelman S, Knight K. et al. Prevention of cisplatin-induced ototoxicity in children and adolescents with cancer: a clinical practice guideline. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4:141–50.
98. Hu B, Liu Y, Chen X, Zhao, J, Han J, Dong H. et al. Ferrostatin-1 protects auditory hair cells from cisplatin induced ototoxicity in vitro and in vivo. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2020;533:1442–48.
99. Mei H, Zhao L, Li W, Zheng Z, Tang D, Lu, X, et al. Inhibition of ferroptosis protects House Ear Institute-Organ of Corti 1 cells and cochlear hair cells from cisplatin-induced ototoxicity. *J. Cell. Mol. Med.* 2020;24:12065–081.
100. Borse V, Al Aameri RFH, Sheehan K., Sheth S, Kaur T, Mukherjee D. et al. Epigallocatechin-3-gallate, a prototypic chemopreventive agent for protection against cisplatin-based ototoxicity. *Cell Death Dis.* 2017;8:e2921.
101. Kim HJ, Oh GS, Lee JH, Lyu AR, Ji HM, Lee SH. et al. Cisplatin ototoxicity involves cytokines and STAT6 signaling network. *Cell Res.* 2011;21:944–95697.
102. Vlajkovic SM, Housley GD, Thorne PR. Adenosine and the auditory system. *Curr Neuropharmacol.* 2009;7:246–56.
103. Ghosh S, et al., The Endocannabinoid/Cannabinoid Receptor 2 System Protects Against Cisplatin-Induced Hearing Loss. *Front Cell Neurosci.* 2018;12:271.92.
104. Benkafadar N, Menardo J, Bourien J, Nouvian R, François F, Decaudin D. et al. Reversible p53 inhibition prevents cisplatin ototoxicity without blocking chemotherapeutic efficacy. *EMBO Molecular Medicine.* 2017;9:7–26.
105. Roy S, Ryals MM, Van den Bruele AB, Fitzgerald TS, Cunningham LL. Sound preconditioning therapy inhibits ototoxic hearing loss in mice. *J Clin Invest.* 2013;123:4945–9.
106. Paksoy M, Ayduran E, Sanlı A, Eken M, Aydın S, Oktay ZA. The protective effects of intratympanic dexamethasone and vitamin E on cisplatin-induced ototoxicity are demonstrated in rats. *Med Oncol.* 2011;28:615–21.
107. Hill GW, Morest DK, Parham K. Cisplatin-induced ototoxicity: effect of intratympanic dexamethasone injections. *Otol Neurotol.* 2008;29:1005–11.
108. Marshak T, Steiner M, Kaminer M, Levy L, Shupak A. Prevention of Cisplatin-Induced Hearing Loss by Intratympanic Dexamethasone: A Randomized Controlled Study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;150:983–90.
109. Fernandez R, Harrop-Jones A, Wang X, Dellamary L, LeBel C, Piu F. The Sustained-Exposure Dexamethasone Formulation OTO-104 Offers Effective Protection against Cisplatin-Induced Hearing Loss. *Audiol Neurootol.* 2016;21:22–9.
110. Sooriyaarachchi M, Gailer J, Dolgova NV, Pickering IJ, George GN. Chemical basis for the detoxification of cisplatin-derived hydrolysis products by sodium thiosulfate. *J Inorg Biochem.* 2016;162:96–101.
111. Sooriyaarachchi M, George GN, Pickering IJ, Narendran A, Gailer J. Tuning the metabolism of the anticancer drug cisplatin with chemoprotective agents to improve its safety and efficacy. *Metallomics.* 2016;8:1170–76.
112. Rolland , Meyer F, Guitton MJ, Bussi eres R, Philippon D, Bairati I. et al. A randomized controlled trial to test the efficacy of trans-tympanic injections of a sodium thiosulfate gel to prevent cisplatin-induced ototoxicity in patients with head and neck cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;48:4.

113. 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*. 2019;5:CD009219.
114. Freyer DA, Chen L, Krailo MD, Knight K, Villaluna D, Bliss B. et al. Effects of sodium thiosulfate versus observation on development of cisplatin-induced hearing loss in children with cancer (ACCL0431): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:63–74.
115. 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;378:2376–85.
116. FDA Approves Sodium Thiosulfate to Reduce the Risk of Ototoxicity Associated with Cisplatin in Pediatric Patients with Localized, Non-Metastatic Solid Tumors. Available online: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approveddrugs/fda-approves-sodium-thiosulfate-reduce-risk-ototoxicity-associated-cisplatin-pediatric-patients> (accessed on 21 October 2022).
117. Rushworth GF, Megson IL. Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits. *Pharmacol Ther*. 2014;141:150–9.
118. Riga MG, Chelis L, Kakolyris S, Papadopoulous S, Stathakidou S, Chamalidou E. et al. Transtympanic injections of N-acetylcysteine for the prevention of cisplatin-induced ototoxicity: a feasible method with promising efficacy. *Am J Clin Oncol*. 2013; 36:1–6.
119. Yoo J, Hamilton SJ, Angel D, Fung K, Franklin J., Parnes LS. et al. Cisplatin otoprotection using transtympanic L-N-acetylcysteine: a pilot randomized study in head and neck cancer patients. *Laryngoscope*. 2014;124:E87–94.
120. Visacri MB, Quintanilha JCF, de Sousa VS, Amaral LS, de F. L. Ambrósio R, Calonga L., et al. Can acetylcysteine ameliorate cisplatin-induced toxicities and oxidative stress without decreasing antitumor efficacy? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial involving patients with head and neck cancer. *Cancer Medicine*. 2019;8:2020–30.
121. Yıldırım M, İnançlı HM, Samancı B, Oktay MF, Enöz M, Topçu İ. Preventing cisplatin induced ototoxicity by N-acetylcysteine and salicylate. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg*. 2010;20:173-83.
122. Crabb SJ, Martin K, Abab J, Ratcliffe I, Thornton R, Lineton B. et al. COAST (Cisplatin ototoxicity attenuated by aspirin trial): A phase II double-blind, randomised controlled trial to establish if aspirin reduces cisplatin induced hearing-loss. *Eur J Cancer*. 2017;87:75-83.
123. Landier W. Ototoxicity and Cancer Therapy. *Cancer*. 2016;122:1647-58.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Ahmet Atıla
Çukurova Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Kulak, Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı
Odyoloji Birimi
Adana, Türkiye
e-mail: odyahmetatila@gmail.com

Geliş tarihi/ Received: 24.09.2024**Kabul tarihi/Accepted:** 11.02.2025