

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SİSPLATİN OTOTOKSİSİTESİ VE
POLİMORFİZM İLİŞKİSİ**

YÜKSEL OLGUN

TEMEL ONKOLOJİ DOKTORA TEZİ

İZMİR-2016

TEZ KODU: DEU.HSI.PhD-2012970162

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SİSPLATİN OTOTOKSİSİTESİ VE POLİMORFİZM İLİŞKİSİ

TEMEL ONKOLOJİ DOKTORA TEZİ

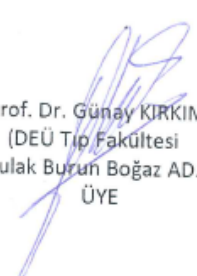
YÜKSEL OLGUN

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Safiye Aktaş

TEZ KODU: DEU.HSI.PhD-2012970162

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Onkoloji Anabilim Dalı, Temel Onkoloji
Doktora programı öğrencisi Yüksel OLGUN 'Sisplatin Ototoksitesi ve Polimorfizm İlişkisi'
konulu Doktora tezini 24/06/2016 tarihinde başarılı olarak tamamlamıştır.


Prof. Dr. Enis Alpin GÜNERİ
(DEÜ Kulak Burun Boğaz AD.)
BAŞKAN


Prof. Dr. Günay KIRKIM
(DEÜ Tıp Fakültesi
Kulak Burun Boğaz AD.)
ÜYE


Doç. Dr. Zekiye Sultan ALTUN
(DEÜ Onkoloji Enstitüsü)
ÜYE


Doç. Dr. Aydan ÇELEBİLER
(İzmir Üniversitesi Tıp Fak.
Tıbbi Biyokimya AD)
ÜYE


Doç. Dr. Ayşe Gülden DİNİZ
(İzmir Tepecik Eğt. Arş. Hst.
Tıbbi Patoloji Bölümü)
ÜYE


Prof. Dr. Safiye AKTAŞ
(DEÜ Onkoloji Enstitüsü)
DANIŞMAN
(oy kullanmıyor)

Doç. Dr. Yasemin BASKIN
(DEÜ Onkoloji Enstitüsü)
YEDEK ÜYE


Prof. Dr. Kemal ERGİN
(Adnan Menderes Üniv. Tıp Fak.
Histoloji-Embriyoloji AD)
YEDEK ÜYE

İÇİNDEKİLER

Sayfa

İçindekiler.....	i
Tablolar dizini.....	iii
Şekiller dizini.....	iv
Kısaltmalar.....	v
Teşekkür.....	vi
Türkçe özet.....	vii
İngilizce özet.....	ix
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Sisplatin.....	3
2.2. Koklea Anatomisi.....	4
2.3 Koklea Fizyolojisi.....	6
2.4. Sisplatin Ototoksitesi.....	9
2.5. Tek Nükleotid Polimorfizmi.....	15
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	17
3.1. Araştırma Tipi	17
3.2. Araştırma Yeri ve Zamanı.....	17
3.3 Araştırma Evreni.....	17
3.4. Çalışma Materyali	17

3.4. Odyolojik Değerlendirme	17
3.4.2. Distorsiyon ürünü Otoakustik Emisyon Testi.....	20
3.4.3. İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Potansiyelleri Testi.....	20
3.4.4 Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi.....	21
3.4.5. Genetik Olmayan Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi.....	21
3.4.6.Genetik Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi.....	22
3.4.7. Periferik kandan mononükleer hücre izolasyonu.....	22
3.4.8. DNA izolasyonu.....	23
3.4.9. Eş Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile Polimorfizm Saptanması...	23
3.5. Araştırmanın Değişkenleri.....	24
3.6. Veri Toplam Araçları.....	24
3.7. Araştırma Planı ve Takvimi	24
3.8. Verilerin Değerlendirilmesi	25
3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları.....	25
3.10. Etik Kurul Onayı.....	25
4.BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	44
7.KAYNAKLAR.....	46
8. EKLER.....	51
8.1. EK 1 Etik Kurul Belgesi	51
8.2. EK 2 Akademik Özgeçmiş.....	54

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo-1. Sisplatin ototoksisitesi ile ilişkili genetik olmayan risk faktörleri

Tablo-2. Brock ototoksisite sınıflaması

Tablo-3. Muenster ototoksisite sınıflaması

Tablo-4. Ototoksisite saptanan hastaların cinsiyetlerinin Brock ve Muenster sınıflamasına göre dağılımı

Tablo-5. Ek ototoksik ilaç kullanımı-Sisplatin ototoksisitesi ilişkisi

Tablo-6. Yaş-ototoksisite ilişkisi

Tablo-7. Baş boyun bölgesine alınan radyoterapi-sisplatin ototoksisitesi ilişkisi.

Tablo-8. Tedavi süresi-ototoksisite ilişkisi

Tablo-9. Tedavi şekli- ototoksisite ilişkisi

Tablo-10. İncelenen SNP sonuçları

Tablo-11. GSTP1 Ile 105Val SNP'i- sisplatin ototoksisitesi ilişkisi

Tablo-12. GSTP1 Ala114Val SNP'i sisplatin ototoksisitesi ilişkisi

Tablo-13. Megalin SNP'i-sisplatin ototoksisitesi ilişkisi

Tablo-14. ERCC1 SNP'i sisplatin ototoksisitesi ilişkisi

Tablo-15. COMT SNP'i sisplatin ototoksisitesi ilişkisi

Tablo-16. TPMT SNP'i sisplatin ototoksisitesi ilişkisi

Tablo-17. Brock sınıflaması baz alınarak oluşturulan lojistik regresyon modeli

Tablo-18. Muenster sınıflaması baz alınarak oluşturulan lojistik regresyon modeli

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1. Sisplatin DNA üzerindeki pürin bazlarına bağlanarak tekli-adduct, zincir iç ve zincirler arası çapraz bağlar oluşturur.

Şekil-2. Koklea transvers kesiti

Şekil-3. Corti organı

Şekil -4. Baziler membran ve sterosilyaların hareketi

Şekil -5. Santral işitme yolları

Şekil-6. Sisplatin ototoksisitesinin apoptotik mekanizması

Şekil 7. Tek nükleotid polimorfizmi (SNP)

Şekil 8. Sisplatin kemoterapisi alan hastaların tanıları

Şekil 9. Brock ototoksisite sınıflamasına göre ototoksisite saptanan hastaların dağılımı

Şekil 10. Muenster ototoksisite sınıflamasına göre ototoksisite saptanan hastaların dağılımı

KISALTMALAR

GST: Glutasyon –S- Transferaz

ERCC: Excision Repair Cross- Complementing Group

TPMT: Tiyopürin S-Metiltransferaz

COMT: Katekol-O-Metiltransferaz

CDDP: Sisplatin

FDA: Food and Drug Administration

CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria

SNP: Tek nükleotid polimorfizmi

SAM: S-adenozil methionin

DPOAE: Distorsiyon ürünü otoakustik emisyon

İUBP: İşitsel uyarılmış beyinsapı potansiyelleri

RT-PCR: Real Time Polymerase Chain Reaction

İZMİR 2016

TEŞEKKÜR

Temel Onkoloji Doktora eğitimim boyunca bilgi ve becerisini bana aktarmak için uğraşan, tezimin hazırlanması süresince de emeklerini benden esirgemeyen hocam Prof.Dr.Sayın Safiye Aktaş’a çok teşekkür ederim. Bu yolculuk sırasında her zaman bilgileri ve dostlukları ile arkamda olduklarını hissettiğim hocalarım Doç.Dr. Sayın Zekiye Altun ve Doç.Dr.Sayın Yasemin Baskın’a, her çalışmamda ve doktora eğitimim süresinde bana emek veren ,yol gösteren hocam Prof.Dr.Sayın Hülya Ellidokuza çok teşekkür ederim. Ayrıca doktora eğitimim sırasında benimle bilgilerini paylaşan Prof.Dr. Hilal Koçdor’a ve diğer tüm hocalarıma en içten teşekkürlerimi sunarım. Bana her aşamada yardımcı olan bilgi ve becerilerini benimle paylaşan sevgili arkadaşlarım Ayşe Pınar Erçetin’e (Ph D), Banu Demir’e (Ph D), yüksek lisans öğrencisi Efe Serinan’a ve diğer tüm doktora ve yüksek lisans öğrencisi arkadaşlarıma destekleri ve dostlukları için teşekkür ederim.

Doktora sırasında tez izleme komitemde yeralan ve gerek doktora gerekse tüm Kulak Burun Boğaz İhtisasım süresince benden destek ve emeklerini hiçbir zaman esirgemeyen hocam Prof. Dr. Sayın Enis Alpin Güneri’ye çok teşekkür ederim. Doktora çalışmalarımı sürdürebilmek için bana olanak tanıyan Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı değerli hocalarıma destekleri için çok teşekkür ederim.

Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı öğretim üyelerine, sevgili arkadaşım Uzman Dr.Deniz Kızımazoğlu’na, hastaların radyolojik değerlendirmelerini özveri ile yapan Radyoloji Bölümü çalışanlarına ve hocam ve ablam Prof.Dr.Günay Kırkım’ a minnettarım.Çocuk onkoloji hastalarına minnettarım. Onlar olmasaydı bu tez olmazdı.

Doktora eğitimim süresinde her türlü problemimi sabırla çözmeye çalışan ve çözen Sağlık Bilimleri Enstitüsü personeline, ve özellikle Onkoloji Enstitüsü Genel Sekreterliği ve personeline şükranlarımı bildiririm.

Beni hep desteklediler ;bugünlere gelmemi sağlayan tüm aileme çok teşekkür ederim.Yolumu aydınlatan ilk hocam, mentorum ve idolüm sevgili babam Dr.Levent Olgun’a, her zaman arkamda olduğunu bildiğim her sıkıştığımda bana el veren sığındığım liman olan birtanecik canım annem Dr. Nur Olgun’a sonsuz teşekkürler ederim.

Zamanlarından çaldığım canım eşim Aybükem ve aslan oğlum Levent’im varlığınız bana tüm bu çalışmalar için her zaman güç verdi ve motivasyon kaynağım oldunuz yorgun günlerin ardından sizin gülümsemenizle tekrar ayağa kalkabildim. Sizleri çok seviyor ve çok teşekkür ediyorum.

Dr Yüksel Olgun

SİSPLATİN OTOTOKSİSİTESİ VE POLİMORFİZM İLİŞKİSİ

ÖZET

Amaç: Sisplatin birçok çocukluk çağı kanserinin tedavisinde yaygın bir biçimde kullanılan antineoplastik bir ajandır. Ototoksisite, nörotoksisite, nefrotoksisite gibi yan etkileri yüksek dozlarda kullanımını engellemektedir. Değişik risk faktörlerinin sisplatin ototoksisitesi gelişiminde rolü olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı sisplatin ototoksisitesine yol açan genetik ve non genetik risk faktörlerinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Dr Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Hastanesi pediatrik Onkoloji kliniklerinde çocukluk çağı tümörleri nedeni ile sisplatin tedavisi alan yetmiş iki çocuk çalışmaya dahil edildi. Tüm çocukların odyolojik değerlendirmeleri tedavi öncesinde ve tedaviden en az 3 ay sonra saf ses odyometrisi, distorsiyon ürünü otoakustik emisyon ve işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyelleri testleri ile yapıldı. Ototoksisite Brock ve Muenster sınıflamaları kullanılarak değerlendirildi. Altı farklı tek nükleotid polimorfizmi ERCC1, GSTP1 Ala114Val, GSTP1 Ile105Val, Megalin, TPMT, COMT gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile değerlendirildi. Baş boyun bölgesine alınan radyoterapi, kümülatif sisplatin dozu, yaş, cinsiyet, furosemid, karboplatin, aminoglikozidler gibi başka ototoksik ilaç kullanımı, tedavinin süresi, veriliş şekli gibi başka non genetik risk faktörleri de değerlendirmeye alındı. Ki- kare testi ve Fischer kesin testi kullanılarak tüm genetik ve non genetik risk faktörleri her 2 ototoksisite sınıflaması ile eşleştirildi. Yapılan bu univaryant analizler sonucunda ototoksisite gelişimi açısından riskli bulunan faktörler kullanılarak logistik regresyon modeli oluşturuldu.

Bulgular: 72 hasta içinde Brock sınıflamasına göre 24 Muenster sınıflamasına göre ise 30 hasta da ototoksisite saptandı. Univaryant analizler sonucunda erkek cinsiyet, eş zamanlı aminoglikozid kullanımı ve GSTP1 Ile105Val mutant genotip ile sisplatin ototoksisitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0,05$). Bu 3 risk

faktörü kullanılarak yapılan logistik regresyon modeli sonucunda erkek cinsiyet ve eş zamanlı aminoglikozid kullanımı ile sisplatin ototoksitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu. Diğer taraftan sisplatin ototoksitesi ile GSTP1 Ile105Val mutant genotype arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ancak istatistiksel anlamlılığa oldukça yakındı.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda erkek cinsiyet ve eş zamanlı aminoglikozid kullanımı çocuk hastalarda sisplatin ototoksitesi gelişmesi için önemli bir risk faktörüdür. GSTP1 Ile105Val mutant genotype sahip olan hastaların ototoksite gelişimi için dikkatle izlenmesi ve daha geniş serilerde tekrar değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sisplatin, Ototoksite, Tek nükleotid polimorfizmi

CISPLATIN OTOTOXICITY AND ITS RELATIONSHIP WITH POLYMORPHISM

ABSTRACT

Objective: Cisplatin is an antineoplastic agent which is widely used for the treatment of various pediatric malignancies. Some side effects like ototoxicity, neurotoxicity and nephrotoxicity hinders its usage at higher doses. Up to date various risk factors have been accused for cisplatin ototoxicity. The aim of this study is to analyse genetic and non genetic risk factors contrubuting to cisplatin ototoxicity.

Material and Method: Seventy two children who received cisplatin chemotherapy in pediatric oncology department of Dokuz Eylul University School of Medicine and Behçet Uz Children's Hospital were included in this study. Audiological evaluation of all children were done before and minimum 3 months after their treatments by pure tone audiometry, distorsiton product otoacoustic emissions and auditory brainstem response test. Ototoxicity was evaluated using Brock and Muenster classifications. Six different single nucleotid polimorphisms including ERCC1, GSTP1 Ala114Val, GSTP1 Ile105Val, Megalin, TPMT, COMT were evaluated by real time PCR method. Non genetic factors such as cranial irradiation, cumulative doses of cisplatin, age, gender, administration of other ototoxic drugs such as furosemide, carboplatin or aminoglycosides, duration of treatment and administration route were also analysed. By using Chi-square test, all of the risk factors were matched with the two ototoxicity classifications. Risk factors which were found to be significant for ototoxicity by univariate analyses were reevaluated using logistic regression modelling.

Results: Of 72 patients, ototoxicity was observed in 24 patients according to Brock and in 30 patients according to Muenster classifications. In univariate analyses, male gender, concurrent use of aminoglycosides and GSTP1 Ile105Val mutant genotype were found to be significantly related with cisplatin ototoxicity ($p<0,05$). Logistic regression modelling analyses with these 3 risk factors showed that, male gender and concurrent use of aminoglycosides were found to be significantly related with cisplatin ototoxicity.

On the other hand, GSTP1 Ile105Val mutant genotype was not found to be significant, but very close to the level of statistical significance.

Conclusion: Our findings suggest that, male gender and the concurrent use of aminoglycosides are significant risk factors for cisplatin ototoxicity in pediatric patients. Patients with GSTP1 Ile105Val mutant genotype should be carefully watched for possible occurrence of ototoxicity and re-evaluated in larger series.

Keywords: Cisplatin, Ototoxicity, Single Nucleotide Polymorphism



1.GİRİŞ ve AMAÇ

Sisplatin birçok çocuk ve erişkin malignitesinin tedavisinde kullanılan antineoplastik bir ajandır. Ototoksisite, nefrotoksisite ve nörotoksisite gibi yan etkileri kullanımını sınırlamakta ve yüksek dozlara çıkılmasını engellemektedir. Nefrotoksisite hidrasyon ile önlenbilse de ototoksisite ve nörotoksisiteyi önleyebilen bir ajan bugüne dek tanımlanamamıştır.

Sisplatin ototoksisitesi çoğunlukla yüksek frekanslarda sensörinöral işitme kaybı ile kendini gösteren kalıcı ve bilateral bir işitme kaybına yol açar. Kümülatif dozun artması artması ile düşük frekanslarda da etkilenme olabilmektedir. İnsidansının %13 ila %96 arasında değişen oranlarda olduğu bildirilmiştir (1-6). Sisplatin özellikle apoptozun intrinsik yolu üzerinden etkisini gösterip iç kulakta dış tüylü hücreler, stria vaskularis ve spiral ganglion hücrelerinde hücre ölümüne yol açmaktadır (1, 3).

Yaş, cinsiyet, yüksek doz kullanımı, baş boyun bölgesine radyoterapi verilmesi, ek ototoksik ilaç kullanımı gibi risk faktörleri tanımlanmış (3, 6-8) olmakla beraber son yıllarda genetik risk faktörleri üzerindeki çalışmalar dikkat çekmektedir (10-15).

Bu genetik çalışmalarda tek nukleotid polimorfizmlerinin ototoksisite riskini artırdığı görüşü giderek daha çok önem kazanmakta ve özellikle Glutatyon –S- Transferaz (GST), Megalin, Excision Repair Cross- Complementing Group (ERCC), Tiyopürin S-Metiltransferaz (TPMT), Katekol-O-Metiltransferaz (COMT) enzim ve proteinlerini kodlayan genler ile ilgili tek nukleotid polimorfizmleri öne çıkmaktadır (9-14).

Megalin stria vasküleristeki marjinal hücrelerde bulunan ve sisplatinin hücre içine alımından sorumlu düşük dansiteli bir proteindir (9, 10). Glutatyon –S- Transferaz dış tüylü hücrelerde daha belirgin olarak bulunan serbest oksijen radikallerinin temizlenmesinde sorumlu mitokondriyal bir enzimdir (10, 11). ERCC ise tek nukleotid

eksizyon görevini yaparak DNA tamirinde yardımcı bir gendir (13). Sisplatin pürin bileşiklerine veya DNA içi çapraz bağlarındaki formlarına bağlanarak hücre ölümünü sağlamaktadır. TPMT ve COMT ise azothiopürin metabolitleri gibi pürin bileşiklerini inaktive etmekte ve bu enzimlerin inaktivasyonu durumunda DNA çapraz bağlarına bağlı sisplatin miktarı artmaktadır (12).

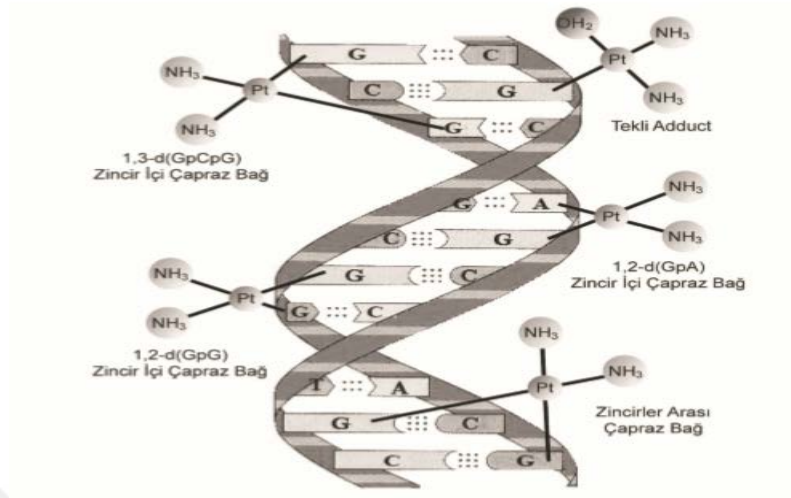
Türkiye’de sisplatin ototoksisitesini etkileyen klinik risk faktörleri üzerine yapılmış sınırlı sayıda araştırma olmakla birlikte genetik polimorfizm üzerine gerçekleştirilmiş herhangi bir çalışmaya literatürde rastlanamamıştır. Bu prospektif çalışmanın amacı sisplatin ototoksisitesi için başta genetik faktörler olmak üzere olası risk faktörlerini araştırmak ve planlanacak daha ileri çalışmalar için bir basamak oluşturmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Sisplatin

Sisplatin, “cis diamminedichloro platinum”(CDDP) pediatrik ve erişkin malignitelerinin tedavisinde sıkça kullanılan bir kemoterapötik ajandır. İlk olarak Peyron tarafından üretilmiştir. O dönemde üreticisinin adı ile Peyron’un chloridi olarak anılmıştır (3, 4, 16, 17). Sonrasında 1965 yılında sisplatin üzerinde yer alan 2 platinum elektronu arasındaki elektriksel bağın Esherichia Colinin proliferasyonunun durdurduğuna saptanmıştır. Bunu takiben bazı malignitelerin tedavisinde kemoterapötik ajan olarak kullanılmaya başlanmış ve hücre siklusunun da daha net bir biçimde anlaşılması ile günümüzde olduğu gibi birçok kemoterapi protokolünün ana ilacı haline gelmiştir (4, 16, 17). 1978 yılında Food and Drug Administration (FDA) onayı da alan sisplatin birçok yan etkisine rağmen halen yaygın bir biçimde kullanılmaktadır.

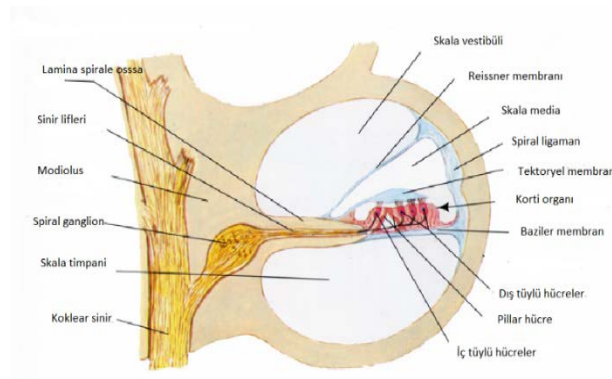
Sisplatin vucuda intravenöz olarak verilmektedir, kan dolaşımında klor konsantrasyonu yüksek olduğu için (~100mM) herhangi bir değişikliğe uğramadan hücre içine girebilmektedir. Sisplatin hücre içine girdiğinde ortamdaki klor konsantrasyonu düştüğü için (~4mM), klor iyonlarını kaybederek 2 adet su molekülü alır ve +2 yük kazanarak DNA’ya bağlanabilir hale gelir. Sisplatin DNA üzerindeki pürin bazlarına bağlanarak tekli zincir içi ve zincirler arası çapraz bağlar oluşturmakta (Şekil 1) ve bu sayede tümör hücrelerinin transkripsiyon ve replikasyonunu engelleyerek kanser hücrelerini ölüme götürmektedir (3, 18). Bu etki tümör hücreleri dışında vucuttaki diğer hücrelerde de gerçekleştiğinden dolayı ototoksisite, nefrotoksisite, nörotoksisite, myelosupresyon gibi yan etkiler ile sık olarak karşılaşılmaktadır. Ayrıca hepatotoksisite, kardiyotoksisite de sisplatinin nispeten daha nadir görülen yan etkilerini oluşturmaktadır.



Şekil 1. Sisplatin DNA üzerindeki pürin bazlarına bağlanarak tekli zincir içi ve zincirler arası çapraz bağlar oluşturur. (18 nolu kaynaktan alınmıştır.).

2.2. Koklea Anatomisi

İç kulak, işitme ve denge organlarını içermektedir. Zar ve kemik labirentten oluşmaktadır. İşitme ile ilgili kısmını koklea oluşturmaktadır (19, 20, 21). Koklea modiolus etrafında 2 tam $\frac{3}{4}$ dönüş yapmaktadır. Orta kulak ile olan bağlantısı ise oval ve yuvarlak pencere aracılığı ile olmaktadır. Modiolus düzeyinden alınan bir kesit ile koklea üç bölüme ayrılmıştır (Şekil 2).



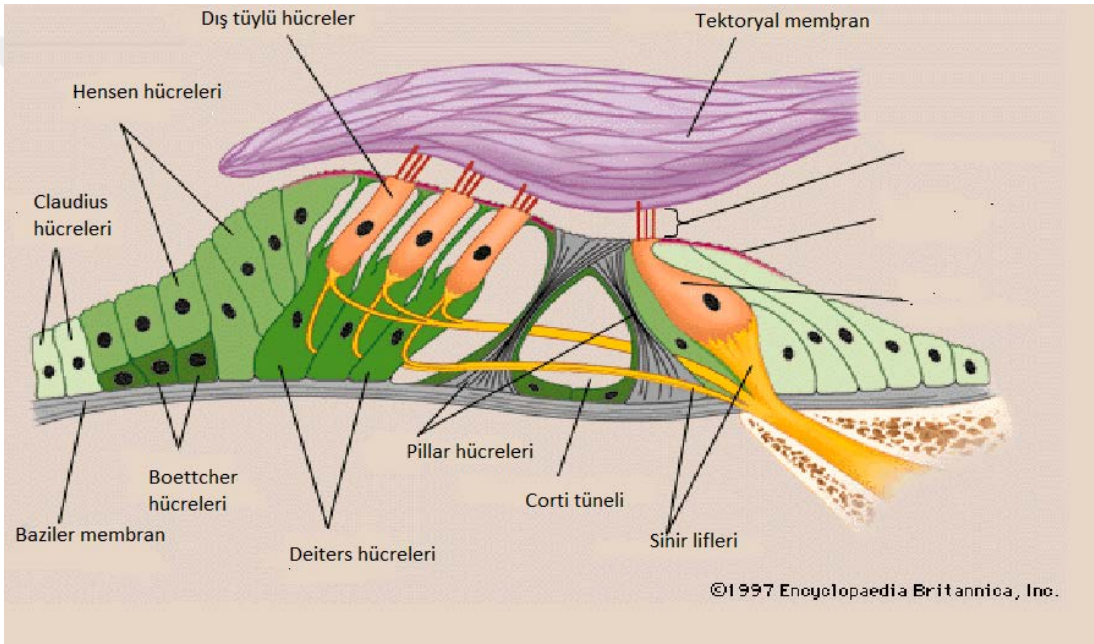
Şekil 2. Koklea transvers kesiti. (www.britannica.com/science/cochlea/images sitesinden alınmıştır)

Skala vestibüli, oval pecereden başlayıp koklear apekse kadar uzanır. Skala timpani helikotrema aracılığıyla skala vestibüli ile koklear apekse devamlılık gösteren ve kokleanın bazal kıvrımı düzeyinde yuvarlak pencerenin açıldığı yerdir. Bu 2 perilenfatik skala arasında kalan ve içi endolenf ile dolu olan bölüm ise skala media (duktus koklearis) dir. Reissner membranı skala media ile skala vestibüliyi birbirinden ayırmaktadır. Corti organı skala mediada yer almaktadır. Skala timpani proksimalde kör bir kese olarak sonlanmaktadır, burası yuvarlak pencerenin açıldığı yerdir. Skala vestibüli ise direkt olarak vestibüle açılmaktadır. Aquaduktus koklea skala timpaninin sonlanma noktası ile subaraknoid boşluğu birleştirir ve BOS ile perilenf arasında madde alışverişini sağlar.

VIII. sinire ait liflerin hücre gövdelerinin yer aldığı spiral ganglion, Rosenthal kanalı içine yerleşmiştir ve osseöz lamina ve modiolus arasında skala media boyunca yer alır. Baziler membran 2,5 dönüş yaptığı halde spiral ganglion sadece 1,5 dönüşü tamamlar. Böylece apikal kısımdan gelen periferik uzantılar, daha aşağıda yerleşmiş olan ganglion hücrelerine ulaşır. Spiral gangliondaki bipolar nöronlar, koklear reseptörleri santral sinir sistemine bağlar. Bipolar nöronlar bir uçları ile habenula perforata denen açıklıktan sensöriyel epitele ulaşırken, diğer uçları ile de fasikül halinde gruplanmış aksonlar olarak Rosenthal kanalından çıkarlar ve VIII.'inci sinirin akustik komponentini oluştururlar.

Skala mediada bunun dışında Reissner membranı, stria vaskülaris, baziler membran ve Corti organı bulunmaktadır. Baziler membran, skala mediayı skala timpaniden ayırır ve üzerinde Corti organı yer alır. Stria vaskülaris skala medianın lateral duvarını yapar ve 3 sıra epitel tabakası ve yoğun bir kapiller ağdan oluşur. Stria vaskülarisin skala mediaya bakan yüzeyinde endolenf üretiminden sorumlu olduğu düşünülen koyu (dark) hücreleri bulunur. Orta sırada yer alan intermediate hücreler fagositik aktivite gösterir ve karbonik anhidraz enzimi içerirler (19). Stria vaskülaris içerdiği Na-K-ATPaz pompası ile iyon değişiminden ve endokoklear potansiyelin sürdürülmesinden sorumlu bir yapıdır ve kokleanın adeta pili gibi çalışmaktadır.

Baziler membran üzerinde bulunan Corti organı, işitmenin reseptör organıdır. Burada ortaya çıkan elektriksel aktivite spiral ganglion hücrelerinin dentritlerince algılanır. Baziler membranın mekanik titreşimlerini üst işitsel merkezlere iletmek üzere nöral impulslara çevirir. Sensöryel ve destek hücrelerden ve bu hücrelerin sınırladığı tünellerden oluşur. Bu yapılar dıştan içe doğru; Hensen hücreleri, dış Corti tüneli, dış tüylü hücreler, Deiters hücreleri, Nuel aralığı, dış pillar hücreler, iç tüylü hücreler ve iç sınır hücreleri olarak sıralanmaktadır (20, 21, 22). (Şekil 3)



Şekil 3. Corti organı. (euronbank.org/wiki/index.php/Cochlea_hair_cell’den alınmıştır)

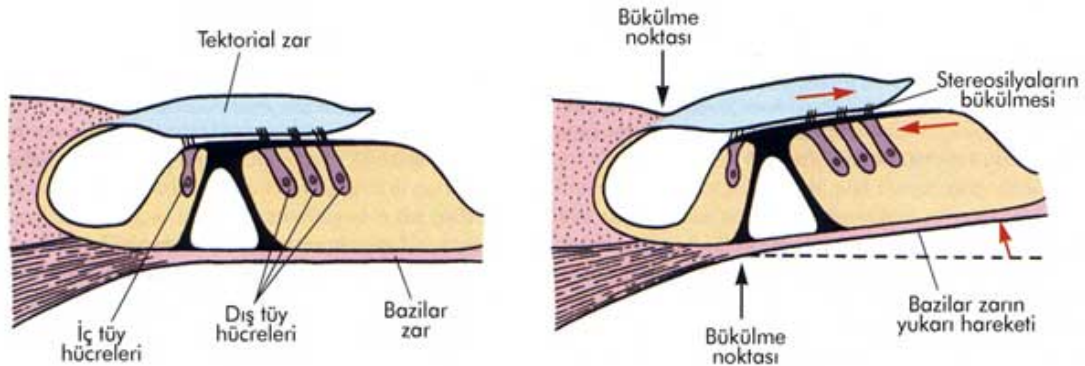
2.3. Koklea Fizyolojisi

Dış ortamdan gelen ses dalgaları aurikula tarafından toplanır, sonrasında timpan membran ve kemikçik zincirin titreşimleri ile iç kulağa iletilmektedir. Stapes tabanında olan hareket skala vestibüliye aktarılır. Ardından perilemfe oluşan dalga baziler membran ve Corti organında harekete ve yuvarlak pencere membranında distansiyona yol açmaktadır.

Von Bekesy tarafından yapılan çalışmalar sonucunda kokleada sesin iletimi için “ilerleyen dalga” teorisi üzerine durulmaktadır. Bu teoriye göre ses dalgaları kokleanın

bazal kıvrımından başlayarak apekse doğru ilerler ve baziler membranı titreştirir. İlerleyen dalganın amplitüdü maksimum düzeye çıkana kadar artış gösterip sonra zayıflamaktadır. Yüksek frekanslı ses dalgaları kokleanın bazal bölümünde pik yaparken düşük frekanslı ses dalgaları ise apekte pik yapmaktadır. Bu da kokleada bir “tonotopi”, frekans seçici özellik olduğunu göstermektedir.

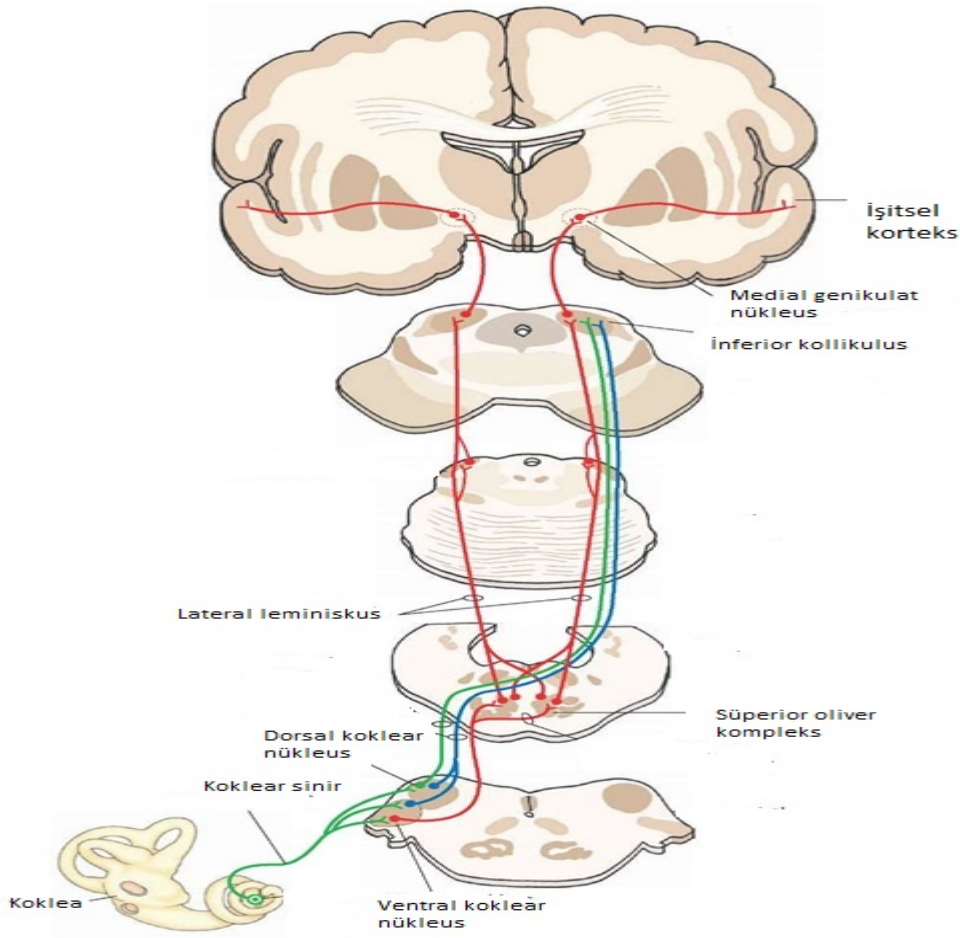
İç ve dış tüylü hücrelerin üzerinde sterosilya yapıları bulunmaktadır. Dış tüylü hücrelerin sterosilyaları tektoryal membran ile temas halindedir. Sterosilyaların üst kısmında iyon kanalları bulunur bunlar sterosilyaların hareketi ile açılıp kapanmaktadır. Normalde endolenf içinde +80 mV’luk bir elektriksel potansiyel vardır. Tüylü hücrelerde ise negatif bir elektriksel potansiyel mevcuttur. Bu fark nedeni ile baziler membran titreştiğinde sterosilyalar en uzun sterosilyaya doğru eğildiğinde, iyon kanalları açılır ve K⁺ iyonları hücre içine girer ve hücre depolarize olur. Sterosilyaların aksi yöne eğilmesi bu iyon kanallarının kapanmasına ve hiperpolarizasyona yol açmaktadır (Şekil 4). Sonuçta hücrenin depolarize olması ile baziler membranın vibrasyonuna yol açan mekanik enerji elektriksel bir akıma dönüşür ve akustik sinirin liflerine iletilir.



Şekil 4. Baziler membranının ve sterosilyaların hareketi. (işitme fizyolojisi.blogspot.com.tr sitesinden alınmıştır)

Akustik siniri oluşturan aferent lifler iki tiptir. Tüm liflerin %95’ini oluşturan Tip1 lifler yalnızca iç tüylü hücrelerle sinaps yapmaktadır. Myelinsiz olan tip 2 aferent lifler ise %5’lik bölümü oluşturmakta ve dış tüylü hücrelerle sinaps yapmaktadır. Tip1

myelinli lifler bipolardır gövdeleri spiral ganglionda yer alırken aksonları süperior oliver komplekse dek ulaşır. Tip 2 lifler ise monopolardır ve dış tüylü hücrelerde sonlanırlar. Akustik sinir boyunca taşınan akustik uyarı ponda bulunan dorsal, anteroventral, posteroventral nükleuslara ulaşır. Daha sonrasında ise süperior olivar kompleks, lateral leminiskus, inferior kollikulus ve medial genikulat cisim boyunca iletilerek süperior temporal girusun Sylvian fissürü kısmında ve parietal operkulumda yer alan işitsel kortekse ulaşır ve burada işlenir (23) (Şekil 5).



Şekil 5. Santral işitme yolları. (<http://www.lookfordiagnosis.com/mesh> sitesinden alınmıştır)

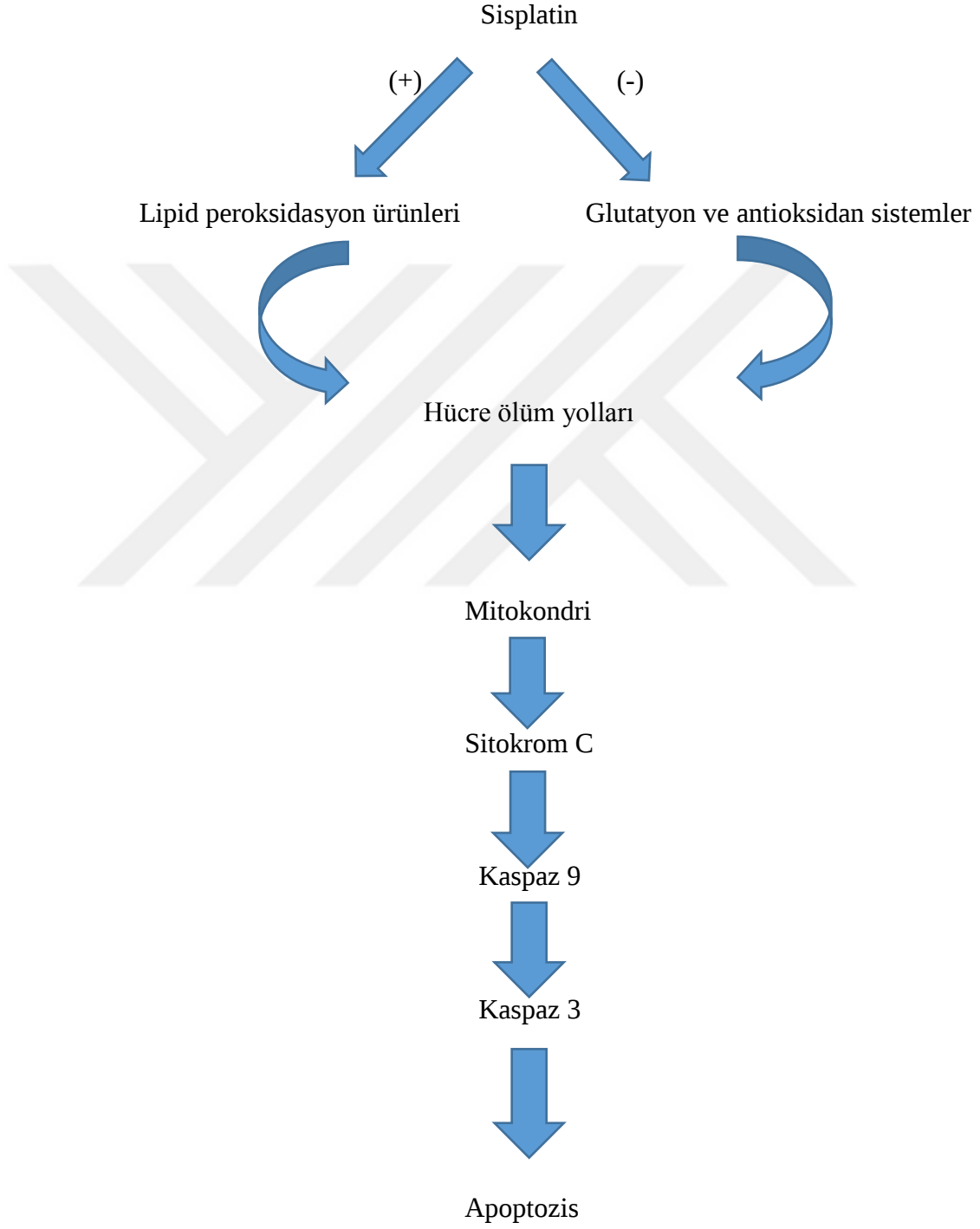
2.4. Sisplatin Ototoksitesitesi

Sisplatinin iç kulaktaki toksik etkisi dış tüylü hücreler, spiral ganglion hücreleri ve koklea lateral duvarı (stria vaskülaris ve spiral ligaman) üzerinde daha belirgindir. Sisplatin vucuda girdikten sonra kan- endolenf bariyerini geçer ve dış tüylü hücrelerin apikal membranlarından ve stria vaskülaristen koklea içine alınır (17). Bu süreçte bazı organik katyon transport proteinleri (OCT2-SLC22A2) ve özellikle stria vaskülaris düzeyinde Megalin rol oynamaktadır (6, 17). Koklea anatomik olarak kapalı bir sistem olduğu için buraya giren sisplatin ve metabolitleri birikir ve kolayca dışarı atılamazlar. Biriken bu metabolitler de antioksidan enzimler olan glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon redüktazın düzeylerinin düşmesine neden olur. Eş zamanlı toksik lipid peroksidleri ve malondialdehit, 4- hidroksinoneal ve peroksinitrit gibi enzimler artar. Beraberinde kokleada hücre içine kalsiyum girişi artar ve mitokondrialardan sitokrom-C salınır, kaspaz 9 ve kaspaz 3 aktivasyonu ile apoptoz oluşur (3-6, 16, 17, 24-29). (Şekil 6)

Sisplatin ototoksitesitesi kliniğe bilateral kalıcı sensörinöral işitme kaybı şeklinde yansımaktadır. İşitme kaybı çoğunlukla yüksek frekanslarda ($\geq 4\text{kHz}$) belirgin olmakla beraber artan dozlarda düşük frekanslarda etkilenebilmektedir. Özellikle küçük çocuklarda gelişen sisplatin ototoksitesitesi dil ve psikososyal gelişimde gecikmeye, nörokognitif disfonksiyonlara yola açabilmektedir (2, 24).

Dahası ototoksitesiteye bağlı gelişen işitme kaybı hem çocuk hem de erişkinlerde sosyal ve iş yaşamında iletişim problemlerine yol açarak hayat kalitesini de bozmaktadır (2, 24). Sisplatinin vücuttan atılma süreci bazen 20 yıla kadar uzayabileceği için işitme kaybı ilacın kesilmesinden yıllar sonra bile ortaya çıkabilmektedir (2). Sisplatin ototoksitesitesi çocuklarda erişkinlere göre daha sık ortaya çıkmakta ve çocuklar bu toksisiteden daha ciddi şekilde etkilenmektedir. Bu durum özellikle erişkinlerden farklı olarak yaşam süre beklentisi fazla olan çocuklarda ileriye yönelik hayat kalitesini ve özellikle de kognitif fonksiyonları etkilemektedir. Özellikle ototoksitesite gelişen çocukların %40'ında işitme cihazı rehabilitasyonu gerekebileceği belirtilmektedir (25). İşitme kaybı dışında tinnitus, kulak ağrısı veya vertigo da sisplatin ototoksitesitesinin bir

bulgusu olarak ortaya çıkabilmekte ve tinnitus sisplatin tedavisi alan hastaların % 2-36'sında görülebilmektedir (2, 5, 16, 17).



Şekil 6. Sisplatin ototoksitesinin apoptotik mekanizması.

Sisplatin ototoksitesinin erken saptanması halinde çoğunlukla tedavi protokolü daha az toksik platinum türevleri olan karboplatin ile değiştirilmektedir. Ototoksiteyi saptamak için hastanın yaşına uygun olarak yapılan tonal odyometri, yüksek frekans odyometrisi, oyun odyometrisi, transient (TOAE) ve distortion product otoakustik emisyon (DPOAE), işitsel uyarılmış beyin sapı potansiyelleri (İUBP) gibi testler ile işitme eşikleri saptanmaktadır. Sisplatin tedavisine başlamadan önce tüm hastaların mutlaka bazal işitme düzeyinin değerlendirilmesinin yapılması gerekmektedir (30). Ayrıca her kür öncesi bu testler tekrarlanmalıdır. Sisplatinin ototoksik etkilerinin geç dönemde de görülebilmesi mümkün olduğundan hastaların tedavi sonrası ilk 2 yıl için 6 ayda bir takiben eden 3 yıllık süre içinse yıllık işitme değerlendirilmesinin yapılması önerilmektedir (2). Hastaların hem bazal hem de tedavi sonrası odyolojik değerlendirmelerinde eğer mümkünse yüksek frekans odyometrisinin (16000kHz'e kadar) yapılması gerekmektedir (30-33).

Ototoksitenin erken dönemde saptanması ve derecelendirilmesi, oluşması muhtemel daha ciddi toksisitelerin önüne geçebilmek için önemlidir. Bu yüzden bir çok ototoksite sınıflaması tanımlanmıştır. Bu konudaki ilk sınıflama Khan (34) ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Ardından Brock tarafından 1991 yılında işitme kaybını ve düzeyini daha net bir biçimde ortaya koyan bir sınıflama geliştirilmiştir (35). Bunu takiben birbirinden ufak farklarla ayrılan WHO (36), Muenster (37), National Cancer Institute Common Terminology Criteria (CTCAE) (38), Chang (30) gibi birçok yeni sınıflama yapılmıştır. İdeal bir ototoksite sınıflamasının yüksek bir özgüllük ve duyarlılığa sahip olup, onkologları ototoksitenin erken saptanması açısından uyarıcı olmalıdır. Günümüzde mevcut sınıflamaların hepsi çeşitli çalışmalarda ve kliniklerde rutin olarak kullanılmakta olup birbirlerine belirgin bir üstünlükleri bulunmamaktadır.

Sisplatin ototoksitesi insidansının çalışmalara göre farklılık göstermekle beraber %13-%96 arasında değiştiği bildirilmektedir (1-6). Benzer tedaviyi alan hastaların bir bölümünde ototoksite gelişmezken diğer hastalarda gelişmesi ototoksiteye yol açan bazı risk faktörlerinin sorgulanmasına yol açmıştır. Sisplatin

ototoksisitesine yol açan risk faktörlerini genetik ve genetik olmayan risk faktörleri olmak üzere 2 ana gruba ayırabiliriz. Sisplatin ototoksisitesi gelişimi için genetik olmayan risk faktörleri; kümülatif sisplatin dozu, küçük yaş, erkek cinsiyet, sisplatinin başka ototoksik ilaçlarla eş zamanlı kullanımı, baş boyun bölgesine uygulanan radyoterapi, önceden varolan işitme kaybı, hipoalbuminemi ve anemi olarak belirlenmiştir. Kümülatif sisplatin dozunun 400 mg/m^2 'nin üstüne çıktığı durumlarda ototoksisite riski belirgin olarak artmaktadır, dahası ototoksisite riskinin, total sisplatin dozunun her 100 mg/m^2 artışı için %5-7 oranında arttığı gösterilmiştir (2, 5, 7). Sisplatin tedavisinin genç yaşta alınmış olması da başka bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle bazı çalışmalarda 5 yaşın altında sisplatin tedavisi alan hastalarda daha büyük yaş grubuna göre ototoksisitenin 20 kat daha sık görüldüğü belirtilmektedir (39). Cinsiyetin sisplatin ototoksisitesine herhangi bir etkisinin (40) olmadığını gösteren çalışmalar olsa da çalışmaların bir kısmında erkek cinsiyet sisplatin ototoksisitesi için bir risk faktörü olarak öne çıkmaktadır (2, 7, 8).

Karboplatin, vinkristin, aminoglikozidler, vankomisin, furosemid gibi ilaçlar da malignitelerin tedavisi sırasında kullanılabilmektedir. Kendileri de ototoksik olduğu bilinen bu ilaçlar aynı zamanda sisplatinin ototoksik etkisini de arttırmaktadır (2, 8). Bu faktörler dışında hastanın nutrisyonel durumu, anemi, önceden varolan işitme kaybı ve baş boyun bölgesine alınmış radyoterapi, sisplatinin vucuda bolus enjeksiyonlar şeklinde verilmesi gibi başka genetik olmayan risk faktörlerinin de sisplatin ototoksisitesi ile ilişkili olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (2, 5, 7, 8, 25, 30, 31) (Tablo 1).

Tablo 1. Sisplatin ototoksitesitesi ile ilişkili genetik olmayan risk faktörleri.

Sisplatin ototoksitesitesi ile ilişkili genetik olmayan risk faktörleri
Kümülatif sisplatin dozu(> 400 mg/m ²)
Küçük yaş (<5yaş)
Erkek cinsiyet
Sisplatin ile eş zamanlı olarak aminoglikozid, metotreksat, vinkristin, furosemid gibi başka ototoksik ilaçların kullanımı
Baş- boyun bölgesine alınmış radyoterapi
Önceden varolan işitme kaybı
Anemi, malnütrisyon, hipoproteinemi
Bolus enjeksiyonlar

Bir ilacın farmakolojik etkinliği ve yan etkileri ilacın vucuda girdiği andan itibaren başlayan hücre içine alımı, metabolizması, atılımı ve detoksifikasyon süreçleri ile ilişkilidir. Bu süreçlerde rol oynayan enzimlerin genetiğindeki farklılıklar aynı ilacın farklı insanlarda değişik etki ve yan etki profili göstermesinde rol oynamaktadır. Bu nedenle sisplatinin metabolizmasında yeralan genlerdeki tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) de ototoksitesite ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Literatür incelendiğinde sisplatin ototoksitesitesi ile ilgili genetik çalışmalar, GSTs, Megalin, Excision Repair Cross- Complementing group (ERCC), Tiopurin S-metiltransferaz (TPMT), Katechol O-metil transferaz (COMT) enzim ve proteinlerini kodlayan genlerdeki SNP'ler üzerinde yoğunlaşmıştır.

Glutasyon S transferaz (GSTs); GSTs serbest oksijen radikallerini uzaklaştırarak hücreyi oksidatif strese koruyan antioksidan enzimlerdir. Tümör hücrelerinde artmış GSTs izoenzim aktivitesinin kemoterapi direncinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. GSTs' ın insanlarda tanımlanmış “GSTA, GSTM, GSTP, GSTT, GTSZ” olmak üzere 5 farklı izoenzimi bulunmaktadır. Sisplatin ototoksitesi ve GSTs arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk farmakogenetik çalışmalar Peters (11) ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Pediatrik hasta grubu üzerinde yapılan bu çalışmada GSTM3 B allelinde polimorfizm olan bireylerde ototoksitenin daha az görüldüğü belirtilmiştir. Bu konuda diğer bir çalışmada ise GSTs izoenzimlerinde (GSTM1, GSTP1, GSTT1) görülen SNP ile sisplatin ototoksitesi gelişimi arasında bir ilişki olduğu, gelişen polimorfizm sonucunda azalan enzimatif aktivitenin ototoksite riskini arttırdığı düşünülmüştür (41, 42).

Megalin; lipoprotein ailesinin en büyük üyelerinden biridir. Megalin protein taşıyan vitaminler, steroid hormonları, proteazlar, proteaz inhibitörü gibi birçok liganda bağlanmaktadır. Özellikle böbrekteki proksimal tübül hücrelerinde bulunan megalin aynı zamanda iç kulakta stria vaskularisin apikal kısmında da bulunmaktadır (43). Megalin stria vaskularisteki marjinal hücrelerde sisplatin ve aminoglikozidlerin hücre içine alımını sağlamaktadır (41, 44). Son yıllarda bu lipoprotein ile sisplatin ototoksitesi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar artmaya başlamıştır. Megalin rs 2075252 ve rs 2228171 SNP'lerinin sisplatin ototoksitesi riski üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada rs 2075252 A allelindeki SNP'nin sisplatin ototoksitesi olan grupta daha yüksek oranda olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde 68 pediatrik hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada da megalinin rs2228171C alleli taşıyan hastalar ile ototoksite arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (44).

Katechol-O-metiltransferaz; dopamin, epinefrin, norepinefrin gibi katekolamin yapısındaki nörotransmitterlerin inaktivasyonundan sorumlu bir enzimdir. COMT enzimi katekolaminlere S-adenozil methioninden (SAM) aldığı bir metil grubu ekler. Bu

enzimin eksikliğinde veya fonksiyonundaki herhangi bir bozuklukta hücre içinde SAM'ın artıp, sisplatinin sitotoksik etkilerini arttırabileceğini düşünülmektedir (45).

Tiopurin S-metiltransferaz (TPMT); enziminin endojen substratı bilinmemektedir.

Sisplatin DNA üzerinde pürin bazlarına bağlanıp zincir içi veya zincirler arası bağlar oluşturarak hücrelerin transkripsiyonunu ve replikasyonunu önlemekte ve hücreyi ölüme götürmektedir. Azotiopürin gibi eksojen pürin bileşiklerini inaktive eden TPMT enziminin aktivasyonunun azalması durumunda ise DNA üzerindeki pürin bazlarına bağlanan sisplatin miktarının artacağı ve ototoksitenin gelişebileceği ön görülmektedir (12). Ayrıca aynı COMT enzimi gibi TPMT enziminin aktivasyonunun azaldığı durumlarda SAM düzeyinin artıp sisplatinin sitotoksik etkilerinin artabileceği düşünülmektedir (45). COMT ve TPMT genlerindeki SNP'leri araştıran çalışmalarda ise birbiri ile çelişen sonuçlara ulaşılmıştır. Ross sisplatin tedavisi almış 54 kişilik hasta grubu ve 112 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunu karşılaştırıldığı çalışmada TPMT ve COMT genlerindeki SNP'inin sisplatin ototoksitesi riskini arttırdığını belirtmektedir (12). İki yüz onüç medulloblastom hastası üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise bu genlerdeki genetik varyasyonlar ile sisplatin ototoksitesi arasında bir ilişki saptanamamıştır (45).

Excision Repair Cross- Complementing group 1 (ERCC 1); DNA tamir genlerindendir.

Bu görevini nükleotid eksizyonu yoluyla yapmaktadır. ERCC 1 ve ERCC 2, XPC, ERCC 4, ERCC 5 G gibi başka DNA tamir genleri ile sisplatin ototoksitesi arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmada ERCC gen polimorfizmi ile sisplatin ototoksitesi arasında bir ilişki bulunamamıştır (13).

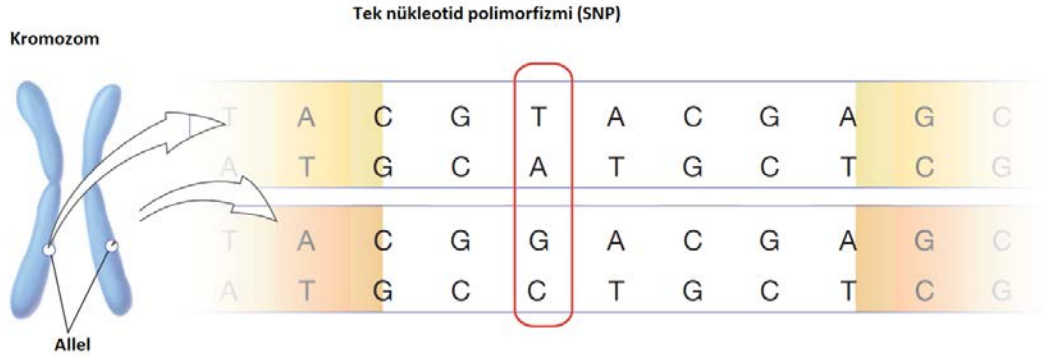
2.5. Tek Nükleotid Polimorfizmi (SNP)

Polimorfizm kelimesi çok anlamına gelen “poli” ve form anlamına gelen “morphos” kelimelerinin birleşmesinden oluşur. Genomdaki DNA dizilerinin bir kısmı yaşam boyunca sürekli korunurken bir bölümünde sınırlı değişiklikler olmaktadır. Değişikliklerin olduğu bu DNA bölümlerinin polimorfik o kısımlarındaki DNA dizisi

ise polimorfizm olarak adlandırılır (46). Bir genin ilgili bölgesindeki değişikliğin toplumun en az %1’inde görülmesi halinde bu polimorfizm olarak adlandırılmaktadır (46). İki tip polimorfizm bulunmaktadır.

Birincisi daha nadir olarak görülen ‘‘ Değişken Sayılı Bitişik Tekrarlar’’ (Variable Number Tandem Repats, VTNR) olup bir kromozom üzerinde belli bir bölgede ardı arda tekrarlayan kısa DNA parçalarının sayılarının değişmesi ile ortaya çıkabilir. İkincisi ise daha sık olan tek nükleotid polimorfizmi (SNP)’dir (46).

SNP DNA’deki tek nükleotid değişiklikleridir (şekil 7). Ortalama her 1000 bazda bir görülmektedirler. SNP’ler direkt olarak bir hastalığın ortaya çıkışı ile ilişkili değillerdir ancak bireyler arasındaki tedaviye verilen yanıtlardaki farklılıklar, aynı tedaviyi alan kişilerde farklı oran ve şiddette yan etkilerin görülmesi gibi, bireylerin hastalığa yakalanma riski gibi durumlardan sorumlu olabilecekleri düşünülmektedir (46).



şekil 7. Tek nükleotid polimorfizmi.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Araştırma Tipi

Araştırma kesitsel (cross-sectional) bir çalışma olup, Dr Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınarak (30.11.2012-56) yapılmıştır.

3.2.Araştırma Yeri ve Zamanı

Araştırma için literatür tarama süreci Şubat 2013'te başlamıştır. Araştırmanın verilerinin toplanması Şubat 2013- Mart 2015 tarihlerinde Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji Laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. Araştırma Haziran 2016'da sonlandırılmıştır

3.3.Araştırmanın Evreni

Dokuz Eylül Üniversitesi ve Dr Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Onkoloji kliniklerinde Ocak 2013 – Mart 2015 tarihlerinde pediatrik solid tümörler nedeni ile sisplatin bazlı tedavi alması planlanan 72 hasta bu çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm hastaların ebeveynlerinden aydınlatılmış onam formu alınmış ayrıca anlayabilecek yaşta olan tüm çocuklara sözel olarak açıklama yapılmıştır. Hastalardan herhangi bir nedenle kan alınırken 3 ml kan da bu çalışma için alınmıştır.

3.4. Çalışma Materyali

3.4.1 Odyolojik Değerlendirme

Tüm hastaların ilk sisplatin kürü öncesinde rutin Kulak Burun Boğaz muayenesi ve odyolojik değerlendirmesi yapılmıştır. Otoskopik bakıda buşon olanların dış kulak yolu temizliği yapıldıktan sonra işitmeleri test edildi. Dış ve orta kulaktaki işitme

kaybına neden olabilecek patolojisi olan çocuklar çalışma dışı bırakıldı. Bazal odyolojik değerlendirme sonucunda tedavi öncesi dönemde işitme kaybı saptanan hastalar çalışmaya alınmadı. Odyolojik değerlendirmede distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE), üç yaş yaş üzeri çocuklara saf ses odyometri, 3 yaş altı teste uyum sağlayamayanlara ise objektif bir elektrofizyolojik test olan klik, 6 kHz ve 8 kHz ton burst uyaran ile işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyelleri (İUBP) testleri gerçekleştirildi.

Sisplatin tedavisi başlamadan hemen önce yapılan bu testler her sisplatin kürü öncesi ve sisplatin tedavisi bitiminden en az 3 ay sonra tekrarlanmıştır. Hastalarda ototoksisite oluşup oluşmadığı Brock ve Muenster sınıflamaları kullanılarak değerlendirilmiştir. (tablo 2-3).

Tablo 2. Brock ototoksisite sınıflaması.

Evre	Brock Ototoksisite sınıflaması
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

Tablo 3. Muenster ototoksisite sınıflaması

Evre	Muenster Ototoksisite sınıflaması
1	Tinnitus
2a	4 kHz ve üzerindeki frekanslarda 20 dB – 40dB arası işitme eşikleri
2b	4 kHz ve üzerindeki frekanslarda 40 dB – 60dB arası işitme eşikleri
2c	4 kHz ve üzerindeki frekanslarda 60 dB ve üzeri işitme eşikleri
3a	4 kHz altındaki frekanslarda 20 dB – 40dB arası işitme eşikleri
3b	4 kHz altındaki frekanslarda 40 dB – 60dB arası işitme eşikleri
3c	4 kHz altındaki frekanslarda 60 dB ve üzeri işitme eşikleri
4	4 kHz altındaki frekanslarda 80 dB ve üzeri işitme eşikleri

3.4.2. Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon (DPOAE) Testi

DPOAE testleri “Otodynamics ILO-V6 Cochlear Emission Analyzer”, 5.61

(Otodynamics, London) versiyonu kullanılarak gerçekleştirildi. DPOAE testi ortam gürültüsü 40 dB SPL (A)’nın altında olan sessiz odada uygulandı. DPOAE testi için f_2 ve f_1 frekansları arasındaki oran (f_2/f_1) 1.22 olacak şekilde ayarlandı. L_1 - L_2 seviyeleri arasındaki fark 10 dB SPL ($L_1 = 65$ dB SPL, $L_2 = 55$ dB SPL) şiddetinde tutuldu.

DPOAE’lar, $2f_1-f_2$ frekansında ölçüldü. Her bir frekans için sinyal gürültü oranı 3 dB’den büyük değerler “OAE” var olarak değerlendirildi. DPOAE, f_1 ve f_2 ’nin geometrik ortalamalarında 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 6000 ve 8000 Hz’deki sinyal-gürültü oranları kaydedildi.

3.4.3. İşitsel Uyarılmış Beyinsapı Potansiyelleri (İUBP) Testi

Tüm işitsel uyarılmış beyinsapı potansiyelleri testlerinde *ICS Chartr EP* cihazı kullanıldı. Uyarıcı olarak 21.1/sn tekrarlama sıklığında, alterne polaritede 6 ve 8 kHz’de, uyarıcının frekans spektrumunu daha darlaştırmak amacıyla Blackman zarfıyla, iniş-çıkış süresi 1 ms olan ton burst uyarıcı kullanıldı. V. dalganın elde edildiği en düşük şiddet düzeyi bireyin o frekanstaki işitme eşiği olarak kabul edildi. 70 dB nHL şiddetinden başlanarak V. dalga elde edildiğinde şiddeti azaltma, V. dalga elde edilmediğinde şiddeti artırma yöntemiyle her iki kulağın işitme eşikleri belirlendi. Eşik üstü seviyelerde uyarıcı şiddeti 10 dB, eşiğe yaklaştıkça uyarıcı şiddeti 5 dB azaltılırken, V. dalga elde edilmediğinde uyarıcı 5 dB artırıldı. Elektrodlarla toplanan biyoelektriksel yanıtlar 100 - 3000 Hz bant geçiren filtreden geçirilerek analogdan dijitale çevrildi. 1024 ortalama sayısı ile kayıtlanan dalgalar, eşiğin bulunduğu son şiddet düzeyine kadar art arda ikişer

kez kaydedildi. Kayıt sırasında altın kaplı tekrar kullanılabilir metal plak elektrodlar kullanıldı. Aktif elektrod vertekse, referans elektrodlar test kulağının mastoidine, toprak elektrod ise iki kaşın ortasına yerleştirildi. Elektrod dirençleri 1 kOhm'nin altında tutuldu. Uyarının sunumunda ICS Chartr EP, ER3A kanal içi kulaklık kullanıldı.

3.4.4. Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Sisplatin ototoksitesisi riskini arttırabileceği düşünülen risk faktörleri genetik ve genetik olmayan risk faktörleri olarak 2 başlık altında incelenmiştir.

3.4.5. Genetik olmayan risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Sisplatin ototoksitesisine yatkınlık yaratacağı düşünülen yaş, cinsiyet, kümülatif sisplatin dozu, baş boyuna uygulanan radyoterapi, tedavinin süresi (tek gün/ 5 gün boyunca bölünmüş dozlarda), veriliş şekli (bolus/saatlik infüzyon), ek ototoksik ilaç kullanımı (furosemid, karboplatin, aminoglikozid) gibi faktörler de bu çalışmada değerlendirilmiştir.

Hastalar kendi içlerinde 5 yaş altı ve üstü olmak üzere 2 alt gruba ayrılıp küçük yaşın ototoksiste gelişimi için bir risk faktörü olup olmadığı değerlendirilmiştir. Benzer şekilde hastalar alınan kümülatif sisplatin dozunun 400 mg/m^2 'den fazla veya az olmasına göre iki alt gruba ayrılarak kümülatif sisplatin dozunun ototoksiste üzerine etkisi incelenmiştir.

3.4.6 Genetik risk faktörlerinin değerlendirilmesi

GSTP1 (Ala114Val) [rs1138272], GSTP1 ILE105Val [rs1695], LRP2 Megalin [rs2075252], COMT [rs9332377], TPMT [rs12201199] , ERCC1 c188t [rs11615], SNP'leri gerçek zamanlı PCR (RT-PCR) yöntemi ile araştırılmıştır

3.4.7. Periferik Kandan Mononükleer Hücre İzolasyonu:

*Olgulardan steril EDTA 'lı hemogram tüplerine alınan yaklaşık 3 ml taze kan fosfat tamponlu tuz solüsyonu (PBS) ile 1:1 oranında seyreltilmiştir. Daha sonra, 15 ml dibi konik boş falkon tüpe 4 ml Ficoll ayırma solüsyonu (d 1.077 g/ml) eklenmiştir. Üzerine tüpü 45 derecelik açı ile tutarak tüpün ağzının kenarında yavaşça pastör pipetiyle seyreltilmiş kan örneği ilave edilmiştir. Bu işlem sonunda falkon tüpünde altta şeffaf Ficoll solüsyonu ile üzerinde kan örneği olmak üzere ayrı iki faz gözlenmiştir. Fazların birbirine karıştırılmamasına dikkat edilmiştir. Daha sonra tüp +4°C 'de 1650 rpm 'de 20 dk santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonunda tüpün dibinde kırmızı eritrosit ve granülosit tabakası, biraz üzerinde ortada beyaz flu halde lenfosit tabakası ve onun da üzerinde sarımtırak halde trombositler ve monositlerin bulunduğu 3 ayrı tabaka gözlenmiştir.

* İzole edilmek istenen ortadaki flu PBMC tabakası temiz bir pastör pipet ile dikkatlice toplanıp başka bir dibi konik boş 15 ml 'lik falkon tüpe aktarılmıştır.

* Elde edilen PBMC 'lerden istenmeyen artıkların uzaklaştırılması için yıkama işlemi yapılmıştır. Yıkama için PBMC 'ler üzerine yaklaşık 8 ml PBS eklenmiş ve +4°C 'de 1200 rpm 'de 5 dk santrifüj edilmiştir. PBMC 'ler tüpün konik dibinde beyaz bir pellet olarak gözlenmiş ve istenmeyen artıklar uzaklaştırılmak üzere süpernatant atılmıştır.

3.4.8. DNA İzolasyonu:

Çalışmaya katılan hastaların EDTA'lı tüplerde gelen kan örneklerinden elde edilen monükleer hücrelerden, genotiplemede kullanılmak üzere DNA izolasyonu gerçekleştirilmiştir.

- *Herbir hasta için 1,5 ml lik ependorf tüplere 200 µl kan örneği alınmıştır
- *200 µl Binding Buffer ve 40 µl Proteinase K eklenerek iyice karıştırılmıştır.
- *10 dk 72 °C'de inkübasyona bırakıldıktan sonra, DNA'ların çökmesi için her tüpe 100 µl isopropanol eklenip pipetleme yapılmıştır.
- * Hasta sayısı kadar toplama tüpleri çıkartılıp, bu tüplere filtre tüpleri yerleştirilmiştir.
- *Hazırlanan karışım filter tüplerine aktarılıp, 8000x g de 1 dk santrifüj edilmiştir.
- * Toplama tüpleri atılıp, filtreli tüpler yeni toplama tüplerine alınmıştır ve her tüpe 500 µl inhibitör removal tampon solüsyonu eklenmiştir. 8000x g de 1 dk santrifüj edildikten sonra toplama tüpleri atılmış ve filtreli tüpler yeni toplama tüpler
- *Her tüpe 500 µl yıkama solüsyonu eklenmiş, 8000x g de 1 dk santrifüj edilmiştir.
- *Toplama tüplerindeki sıvı atılıp, tüpler 13000x g de 10 saniye tekrar döndürülmüştür.
- *Filtreli tüpler 1,5ml lik eppendorflara alınmıştır
- *Her tüpe 200 µl, 72 °C'deki elüsyon solüsyonu eklenmiştir.
- * 8000x g de 1 dk santrifüj yapıldıktan sonra eppendorf içinde kalan DNA'lar genotipleme için kullanılmıştır.

3.4.9. Eş Zamanlı (Real-time) Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile polimorfizm saptanması (Genotipleme):

PCR için karışım, PCR tüplerinde hazırlanıp, her bir örnek için;

- *2.5 µl (200ng) DNA, 7,5 µl TaqMan karışım solüsyonu (TaqMan karışım solüsyonu:12.5 µl TaqMan Universal PCR master mix, 1.25 µl prob ve primer

solüsyonu ve 11.25 µl distile su karışımı) kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

* PCR reaksiyonu; 10 dakika 95°C de başlatılmış, daha sonra 40 döngü boyunca; 15 saniye 92°C, 60 saniye 60°C sıcaklık siklusları ile tamamlanmıştır.

*Olgular her bir gen için wild type, heterozigot ve mutant olarak değerlendirilmiştir ve Megalin [rs2075252], COMT [rs9332377], ERCC1 c188t [rs11615], GSTP1 (Ala114Val) [rs1138272], GSTP1 ILE105Val [rs1695] ve TPMT [rs12201199] tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) Eş zamanlı PCR yöntemi ile analiz edilmiştir.

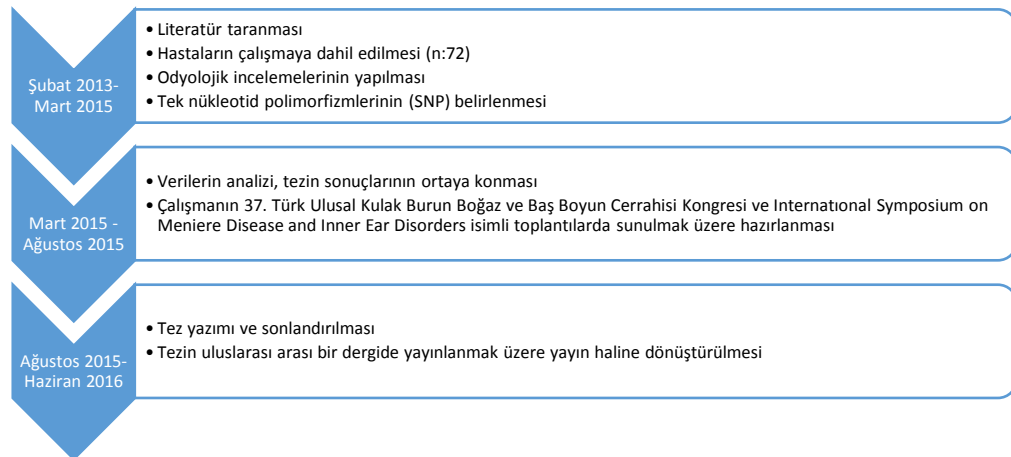
3.5. Araştırmanın Değişkenleri

Bu çalışma için bağımlı değişken “Sisplatin Ototoksisitesi” iken bağımsız değişken “ sisplatin ototoksisitesi ile ilişkili genetik ve genetik olmayan risk faktörleridir.”

3.6. Veri Toplama Araçları

Hastaların klinik verileri hasta dosyaları incelenerek toplanmıştır. Odyolojik veriler DPOAE testleri için “Otodynamics ILO-V6 Cochlear Emission Analyzer”, 5.61 (Otodynamics, London) ve IUBP testi için ise *ICS Chartr EP* cihazı kullanılarak elde edilmiştir. Hastaların genetik verileri ise RT PCR Methodu ile toplanmıştır.

3.7. Araştırma Planı ve Takvimi



3.8. Verilerin Değerlendirilmesi

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 15.0 (IBM, NY, USA) programı kullanılarak yapılmış ve $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Brock ve Muenster ototoksisite sınıflamalarının birbiri ile uyumu Kappa uyum testi ve Mc Nemar testleri ile değerlendirildi. Ki-kare testi ve Fischer kesin testi kullanılarak genetik ve non genetik tüm risk faktörleri Brock ve Muenster klasifikasyonları ile karşılaştırılmış ve ki-kare testinde anlamlı bulunan faktörler kullanılarak logistik regresyon modeli oluşturulmuş ve multivariate analiz yapılmıştır. Ayrıca Brock ve Muenster sınıflamasına göre ototoksisite saptanan hastalar kendi içlerinde orta veya şiddetli düzeyde ototoksisite izlenen (Grade 2 ve üzeri) ve ototoksisite izlenmeyen- hafif izlenen grup (Grade 0-1) olmak üzere 2 altgruba ayrılarak aynı istatistiksel analizler tekrarlanmıştır.

3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları

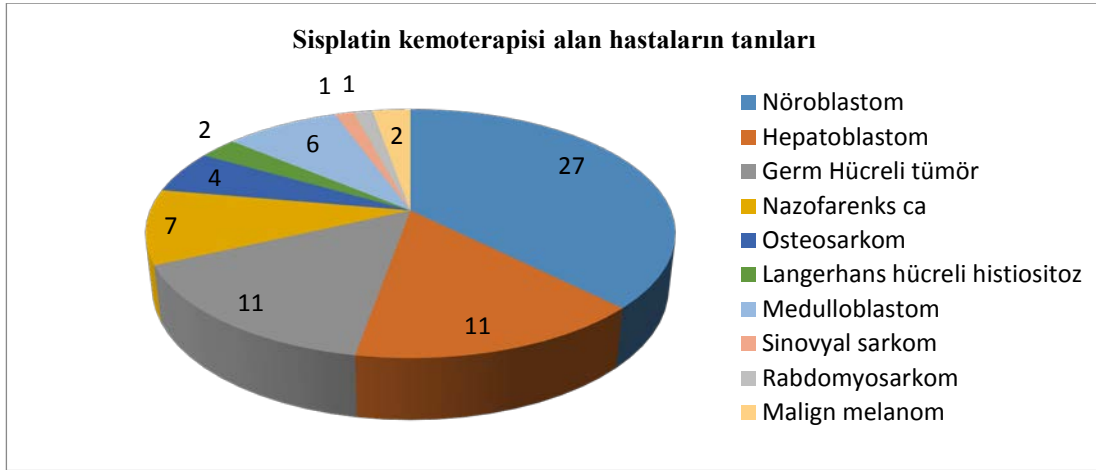
Araştırmanın kısıtlı noktası tüm genomda polimorfizme ekonomik nedenlerle bakılmamış olmasıdır.

3.10. Etik kurul onayı

Bu çalışma Dr Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınarak (30.11.2012-56) gerçekleştirilmiştir.

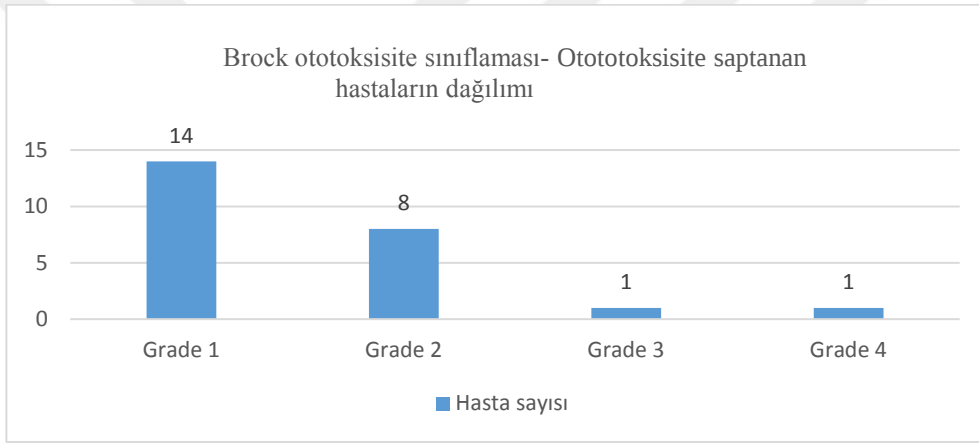
4.BULGULAR

Çalışmaya 40'ı erkek 32'si kız olmak üzere toplam 72 çocuk onkoloji hastası alındı. Bu hastaların 66'sı Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda, 6'sı ise Dr Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Pediatrik Onkoloji kliniğinde tedavi alan hastalardı. Ortalama yaş 10,2 (1-17) idi. Hastalar tanılarına göre incelendiğinde nöroblastom, hepatoblastom ve germ hücreli tümörlerin ilk 3 sırayı aldığı görülmekteydi. Bu tümörler dışında daha nadir karşılaşılan diğer tümörler ise nazofarenks karsinomu, osteosarkom, Langerhans hücreli histiositoz, medulloblastom, sinovyal sarkom, rabdomyosarkom ve malign melanomdu (Şekil 8).

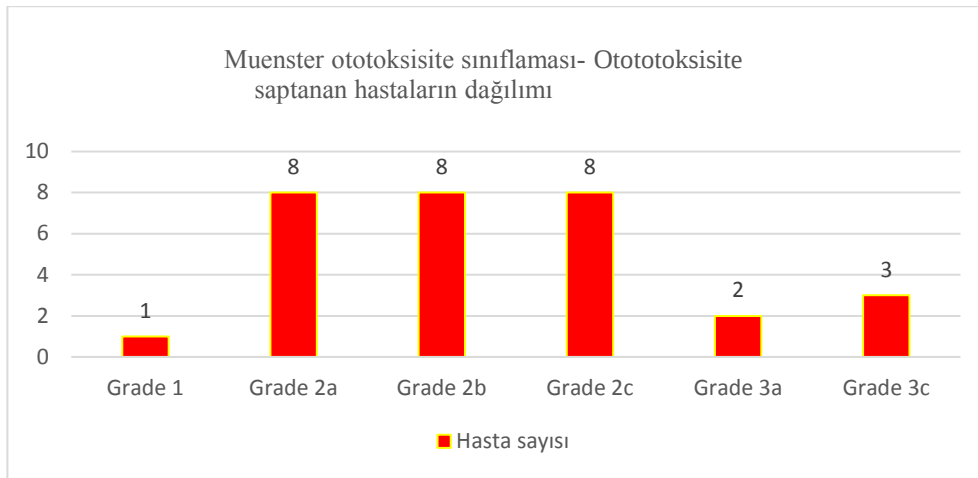


Şekil 8. Sisplatin kemoterapisi alan hastaların tanıları.

Brock ve Muenster ototoksisite sınıflamaları hem Kappa uyum testi ($p= 0,031$) hem de Mc Nemar ($p= 0,001$) testine göre değerlendirildiğinde birbirleri ile istatistiksel olarak uyumlu olarak değerlendirildi. Sisplatin tedavisi ile son radyolojik inceleme arası geçen süre ortalama 6,36 (3-23 ay) ay idi. Brock klasifikasyonuna göre 24 (%33,3), Muenster klasifikasyonuna göre ise 30 (%41,6) hastada değişik şiddetlerde ototoksisite saptandı (Şekil 9-10).



Şekil 9. Brock ototoksisite sınıflamasına göre ototoksisite saptanan hastaların dağılımı.



Şekil 10. Muenster ototoksisite sınıflamasına göre ototoksisite saptanan hastaların dağılımı.

Araştırılan tüm genetik olmayan risk faktörlerinin ki kare testi ve Fischer kesin testi kullanılarak Brock ve Muenster klasifikasyonları ile ayrı ayrı karşılaştırılması yapıldı.

Brock sınıflamasına göre ototoksisite saptanan 24 hastanın 19'u erkek, 5'i kızdı. Ototoksisite Muenster sınıflamasına göre değerlendirildiğinde ise 22 erkek, 8 kız hastada ototoksisite izlendi. Yapılan tek yönlü analizler sonucunda erkek cinsiyet ile sisplatin ototoksisitesi gelişimi arasında her 2 sınıflama ile de yapılan karşılaştırılmada istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (Tablo 4).

Tablo 4. Ototoksisite saptanan hastaların cinsiyetlerinin Brock ve Muenster sınıflamasına göre dağılımı.

Cinsiyet	Hasta sayısı	Brock sınıflamasına göre ototoksisite saptanan hasta sayısı	Muenster sınıflamasına göre ototoksisite saptanan hasta sayısı	p (Brock için)	p (Muenster için)
Erkek	40	19 (%47,5)	22 (%52,5)	0.04	0.037
Kız	32	5 (15,6)	8 (%18,1)		

Eş zamanlı başka ototoksik ajanların kullanımının sisplatin ototoksisitesi üzerine etkisi değerlendirildiğinde aminoglikozid kullanımının hem Brock hem de Muenster sınıflaması baz alınarak yapılan analizlerde ototoksisite riskini arttırdığı gözlemlendi. Furosemid ve Karboplatin kullanımı için benzer bir ilişki mevcut değildi (Tablo 5).

Tablo 5. Ek ototoksik ilaç kullanımı-Sisplatin ototoksitesi ilişkisi.

İlaç	Hasta sayısı	Brock sınıflamasına göre ototoksisite saptanan hasta sayısı	Muenster sınıflamasına göre ototoksisite saptanan hasta sayısı	p (Brock için)	p (Muenster için)
Aminoglikozid alan hasta sayısı	30	14 (%46,7)	17 (%56,7)	0,43	0,29
Aminoglikozid almayan hasta sayısı	42	10 (%23,8)	13 (%31,0)		
Furosemid alan hasta sayısı	63	23 (%36,5)	28 (%44,4)	0,256	0,288
Furosemid almayan hasta sayısı	9	1 (%11,1)	2 (% 22,2)		
Karboplatin alan hasta sayısı	14	6 (%42,9)	7 (%50)	0,529	0,481
Karboplatin almayan hasta sayısı	58	18 (%31)	23 (39,7)		

Yaşın sisplatin ototoksitesi üzerindeki etkisini incelemek için hastalar 5 yaş altı ve 5 yaş ve üzeri olmak üzere 2 altgruba ayrıldı. Yapılan analizlerde yaş ile sisplatin ototoksitesi arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi (Tablo 6).

Tablo 6. Yaş-ototoksosite ilişkisi

Yaş	Hasta sayısı	Brock sınıflamasına göre ototoksosite saptanan hasta sayısı	Muenster sınıflamasına göre ototoksosite saptanan hasta sayısı	p (Brock için)	p (Muenster için)
< 5yaş	35	11 (%31,4)	14 (%40)	0,739	0,78
> 5 yaş	37	13 (%35,1)	16 (%43,2)		

Hasta grubu incelendiğinde 15 hastanın baş boyun bölgesine sisplatin tedavisi ile eş zamanlı radyoterapi aldığı gözlemlendi. Ancak baş boyun bölgesine alınan radyoterapi ile sisplatin ototoksitesitesi arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi (Tablo 7).

Tablo 7. Baş boyun bölgesine alınan radyoterapi- sisplatin ototoksitesitesi ilişkisi

	Hasta sayısı	Brock sınıflamasına göre ototoksosite saptanan hasta sayısı	Muenster sınıflamasına göre ototoksosite saptanan hasta sayısı	p (Brock için)	p (Muenster için)
Baş- boyun bölgesine radyoterapi alan	15	5 (%33,3)	7 (%46,7)	1	0,659
Baş- boyun bölgesine radyoterapi almayan	57	19 (%33,3)	23 (%40,4)		

Sisplatin tedavisi alan hastalarda tanı, evre ve hastanın yaşı gözönüne alınarak değişik tedavi protokolleri izlendi. Sisplatin hastaların sadece iki tanesinde bolus injeksiyon şeklinde verilirken, diğerlerinin 1, 4, 18 veya 24 saatlik infüzyonlar şeklinde verildi. Benzer şekilde kimi hastalarda sisplatin tek günlük tedavi şeklinde verilirken kimisinde 5 günlük dozlara bölünerek verildi. Çalışmamız sonucunda gerek sisplatin veriliş metodu gerekse tedavi süresi ile ototoksosite arasında anlamlı bir ilişki

saptanmadı (Tablo 8-9).

Tablo 8. Tedavi süresi- ototoksisite ilişkisi.

Tedavi süresi	Hasta sayısı	Brock sınıflamasına göre ototoksisite saptanan hasta sayısı	Muenster sınıflamasına göre ototoksisite saptanan hasta sayısı	p (Brock için)	p (Muenster için)
Tek günlük tedavi	27	11	13	0,316	0,462
Beş günlük tedavi	45	13	17		

Tablo 9. Tedavi şekli-sisplatin ototoksisitesi ilişkisi.

Tedavi şekli	Hasta sayısı	Brock sınıflamasına göre ototoksisite saptanan hasta sayısı	Muenster sınıflamasına göre ototoksisite saptanan hasta sayısı	p (Brock için)	p (Muenster için)
Bolus enjeksiyon	2	0	1 (%50)	p değeri hücrelerde düşen hasta sayısı az olduğu için hesaplanamadı	p değeri hücrelerde düşen hasta sayısı az olduğu için hesaplanamadı
1 saatlik infüzyon	22	4 (%18,2)	6 (27,3)		
4 saatlik infüzyon	13	4 (30,8)	4 (30,8)		
18 saatlik infüzyon	21	10 (%47,6)	11 (%52,4)		
24 saatlik infüzyon	14	6(%42,9)	8 (%57,1)		

İncelenen her bir gen için SNP sonuçları wild type, heterozigot veya mutant genotip olarak ayrı ayrı değerlendirildi (Tablo 10).

Tablo 10. İncelenen genlerin SNP sonuçları.

Tek nükleotid polimorfizmi (SNP) araştırılan gen	Heterozigot genotipe sahip hasta sayısı	Wild genotipe sahip hasta sayısı	Mutant genotipe sahip hasta sayısı
Megalin rs2075252	26	5	41
GSTP1 Ala114Val	5	67	0
GSTP1 Ile105Val	26	39	7
ERCC1	30	22	20
TPMT	7	65	
COMT	27	40	5

Real time PCR yöntemi kullanılarak çalışılan 6 genin SNP'leri incelendiğinde GSTP1 Ile105Val mutant genotipe sahip olma ile sisplatin ototoksitesitesi arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Ancak çalışmamızda incelenen diğer SNP'leri ile sisplatin ototoksitesitesi arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi (Tablo 11-16).

Tablo 11. GSTP1 Ile105Val SNP'i- sisplatin ototoksitesitesi ilişkisi.

GSTP1 Ile105Val	Hasta sayısı	Brock sınıflamasına göre ototoksitesite saptanan hasta sayısı	Muenster sınıflamasına göre ototoksitesite saptanan hasta sayısı	p (Brock için)	p (Muenster için)
Wild+ Heterozigot genotip	65	19 (%29,2)	24 (%36,9)	0,037	0,018
Mutant genotip	7	5 (%71,4)	6 (%85,7)		

Tablo 12. GSTP1 Ala114Val SNP'i- sisplatin ototoksitesitesi ilişkisi.

GSTP1 Ala114Val	Hasta sayısı	Brock sınıflamasına göre ototoksitesite saptanan hasta sayısı	Muenster sınıflamasına göre ototoksitesite saptanan hasta sayısı	p (Brock için)	p (Muenster için)
Wild genotip	5	2 (%40)	3 (%60)	1	0,643
Heterozigot genotip	67	22 (%32,8)	27 (%40,3)		
Mutant genotip	0	0	0		

Tablo 13. Megalin SNP'i-sisplatin ototoksitesitesi ilişkisi

Megalin	Hasta sayısı	Brock sınıflamasına göre ototoksitesite saptanan hasta sayısı	Muenster sınıflamasına göre ototoksitesite saptanan hasta sayısı	p (Brock için)	p (Muenster için)
Wild + Heterozigot genotip	31	11	14	0,803	0,636
Mutant genotip	41	13	16		

Tablo 14. ERCC1 SNP'i-sisplatin ototoksitesitesi ilişkisi.

ERCC 1	Hasta sayısı	Brock sınıflamasına göre ototoksitesite saptanan hasta sayısı	Muenster sınıflamasına göre ototoksitesite saptanan hasta sayısı	p (Brock için)	p (Muenster için)
Wild + Heterozigot genotip	52	16	21	0,578	0,793
Mutant genotip	20	8	9		

Tablo 15. COMT SNP'i-sisplatin ototoksitesi ilişkisi.

COMT	Hasta sayısı	Brock sınıflamasına göre ototoksisite saptanan hasta sayısı	Muenster sınıflamasına göre ototoksisite saptanan hasta sayısı	p (Brock için)	p (Muenster için)
Wild + Heterozigot genotip	67	23	29	0,659	0,393
Mutant genotip	5	1	1		

Tablo 16. TPMT SNP'i-sisplatin ototoksitesi ilişkisi.

TPMT	Hasta sayısı	Brock sınıflamasına göre ototoksisite saptanan hasta sayısı	Muenster sınıflamasına göre ototoksisite saptanan hasta sayısı	p (Brock için)	p (Muenster için)
Wild genotip	66	22 (%33,3)	27 (%40,9)	1	0,688
Heterozigot genotip	6	2 (%33,3)	3 (%50)		
Mutant genotip	0	0	0		

Hem Brock hem de Muenster sınıflamasına göre yapılan univariate analizlerde erkek cinsiyet, eş zamanlı aminoglikozid kullanımı ve GSTP1 Ile 105Val mutant genotipe sahip olma ile sisplatin ototoksitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlendi ($p < 0.05$). Univariate analizler sonucunda ototoksisite gelişimi ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunan bu üç faktör kullanılarak bir lojistik regresyon modeli oluşturuldu ve multivariate analiz yapıldı (Tablo 17-18).

Tablo 17. Brock sınıflaması baz alınarak oluşturulan lojistik regresyon modeli.

Risk faktörleri	95.0% CI	p	OR
Erkek cinsiyet	1,777-22,495	0,04	6,323
Aminoglikozid kullanımı	1,181-12,476	0,025	3,838
GSTP1 Ile 105 Val mutant genotip	0,755-37,264	0,093	5,306

Tablo 18. Muenster sınıflaması baz alınarak oluşturulan lojistik regresyon modeli.

Risk faktörleri	95.0% CI	p	OR
Erkek cinsiyet	1,127-10,408	0,03	3,424
Aminoglikozid kullanımı	1,188-10,663	0,023	3,558
GSTP1 Ile 105 Val mutant genotip	0,939-93,871	0,057	9,39

Oluşturulan lojistik regresyon modeline göre; Brock sınıflaması baz alındığında erkek cinsiyet sisplatin ototoksitesisi gelişme riskini 6.32 kat (95.0% CI; 1.77 to 22.49; $p=0.04$) arttırmaktaydı. Aynı değerlendirme Muenster sınıflamasına göre yapıldığında ise erkek cinsiyete sahip olmanın sisplatin ototoksitesisi riskini 3.42 kat (95.0% CI; 1.12 to 10.4; $p=0.03$) arttırdığı görüldü.

Eş zamanlı aminoglikozid kullanan hastalarda sisplatin ototoksitesisi gelişme riski Brock sınıflamasına göre 3.83 (95.0% CI, 1.18 to 12.47; $p=0.025$), Muenster sınıflamasına göre ise 3.55 (95.0% CI, 1.18 to 10.66; $p=0.023$) kat artmış olarak bulundu.

Lojistik regresyon modeline göre GSTP1 Ile105Val mutant genotipe sahip olmak ile sisplatin ototoksitesisi gelişimi arasındaki ilişki istatistiksel anlamlılığa oldukça

yakındı. Odds ratio Brock sınıflamasına göre 5.3 (95.0% CI, 1.2 to 10.4; **p= 0.093**), Muenstere göre ise 9.39. (95.0% CI, 0.93 to 93.8; **p= 0.057**) idi.

Brock ve Muenster sınıflamasına göre ototoksisite saptanan hastalar kendi içinde orta-şiddetli düzeyde ototoksisite (Grade 2 ve üzeri) ve ototoksisite izlenmeyen-hafif izlenen grup (Grade 0-1) olmak üzere 2 alt gruba ayrıldığında ise 400 mg/m² üzeri kümülatif sisplatin dozlarının orta-şiddetli düzeyde (Grade 2 ve üzeri) ototoksisite saptanan grup için bir risk faktörü olduğu görüldü (p<0,05). Yine bu alt grup analizlerinde erkek cinsiyetin de Muenster sınıflamasına göre orta-şiddetli düzeyde ototoksisite gelişimi için bir risk faktörü olduğu ortaya çıkmıştı (p<0,05).

5. Tartışma

Erken tanı, destek tedavi ve multimodal tedavi yöntemleri ile kansere yakalanmış pediatrik hastalarda yaşam süresi tüm dünyada % 70'leri geçmektedir. Bu oran erişkin hastalar için % 66'lara ulaşmaktadır. Amerika Birleşik devletlerinde 13.7 milyon kişi kanserden kurtulmuş olarak yaşamaktadır. Bu da nüfusun %4'ünü oluşturmaktadır. Her yıl bu oranın % 2 oranında artacağı tahmin edilmektedir (47). Ancak kanserden kurtulan bu hastalar geç yan etkilerle karşı karşıya kalmaktadır. Bu durum özellikle yaşam beklentisi uzun olan çocuk hastalar için önem taşımaktadır.

İşitme kaybı da bu yan etkilerden biri olup sisplatin, karboplatin ve baş boyun bölgesine alınan radyoterapiye bağlı olarak gelişebilir. Bu yan etki özellikle çocuklarda önlem alınmadığı takdirde işitme, konuşma, anlama gibi fonksiyonları etkileyerek psiko-sosyal problemlere neden olabilir.

Sisplatin erişkin ve pediatrik yaş grubundaki birçok kanserin tedavisinde kullanılan kemoterapi protokollerinde yeralan önemli bir antineoplastik ajandır. Ototoksisite, nefrotoksisite ve nörotoksisite gibi önemli doz sınırlayıcı yan etkileri vardır. Nefrotoksisite iyi bir hidrasyon protokolü ile önlenebilse de ototoksisite ve nörotoksisite için aynı sonucu söyleyebilmek mümkün değildir. Amerikan Gıda ve İlaç dairesinin (FDA) (US Food & Drug Administration) bugüne dek onayladığı ototoksisiteyi önleyen bir ajan mevcut değildir. Başlangıçta Amifostin ile over kanserlerinde sisplatin alan hastalarda başarılı sonuçlar bildirilse de çocukluk çağı kanserlerinde beklenen sonuçlara ulaşamamıştır (47, 48, 49). Son yapılan Cochrane analizinde de Amifostinin ototoksisiteyi önleyici bir faydası gösterilememiştir (50).

Sisplatinin mitokondrial DNA hasarı yarattığı son yayınlarda bildirilmekle birlikte asıl antineoplastik etkisi DNA sentezinin bozulması ile gerçekleşmektedir. İlaç hücre siklusunu G1 fazında durdurmaktadır. Bu süreç tümör supressor genlerden p53'ün ve siklin-bağımlı kinaz inhibitörü olan p21'in "up-regulasyonu" ile gerçekleşmektedir. Sisplatinin oluşturduğu apoptoz ise apoptotik proteinlerden Bax gibi proteinleri aktive eden p53'e bağımlıdır. Temel olarak intrinsek yol üzerinden serbest oksijen radikalleri ortaya çıkmakta, mitokondriyal hasar ve caspaz 9 ve 3 üzerinden hücre ölümü gerçekleşmektedir. Sisplatinin iç kulakta etkileyip apoptoza götürdüğü temel yapılar dış tüylü hücreler, stria vaskularisin marjinal hücreleri ve spiral ganglion hücreleridir (1-3, 6).

Çeşitli çalışmalarda sisplatin ototoksisitesinin % 13 ile % 96 arasında değişen çok geniş bir aralıkta görüldüğü belirtilmektedir (1-6). Ayrıca hastaların % 19-22'sinde devamlı tinnitus görülebilmektedir (1-6). Oranların bu denli değişken olmasının bir nedeni değerlendirmede değişik ototoksisite sınıflamalarının kullanılmış olması olabilir. Ancak benzer sisplatin tedavisi alan kişilerde de toksisite oranlarının değişkenlik göstermesi bazı genetik ve non-genetik faktörlerin ototoksisitenin gelişiminde rol aldığı düşüncesinin ön plana çıkmasına ve araştırmaların bu risk faktörleri üzerinde yoğunlaşmasına yol açmıştır.

Birçok çalışma kümülatif sisplatin dozlarının özellikle 400 mg/m² üzerine çıktığında ototoksisite riskini artırdığını göstermiştir. Bu risk total doz her 100 mg/m² arttığında % 5-7 oranında artmaktadır (3, 5, 7, 15). Çalışmamızda ototoksisite ile yüksek doz arasında direkt bir ilişki bulunmamıştır. Ancak ototoksisitenin daha belirgin olduğu

(Grade 2 ve üzeri) hastalar ayrıca ele alındığında 400 mg/m² üzeri kümülatif dozun bir risk faktörü olduğu gözlenmiştir.

Cinsiyetin ototoksite üzerine etkisi bulunmadığını gösteren bazı çalışmalar olsa da (16) erkeklerin sisplatin ototoksisitesi açısından kızlara göre daha ciddi risk altında olduğunu gösteren çalışmalar çoğunluktadır (3, 8, 15). Çalışmamızda da ototoksisite saptanan olgularda erkek cinsiyet her 2 ototoksisite sınıflamasına göre bir risk faktörü olarak göze çarpmaktadır. Ototoksisitenin seviyesine göre yapılan altgrup analizlerinde de erkek cinsiyet Muenster sınıflaması baz alındığında orta-şiddetli düzeyde ototoksisite gelişimi için bir risk faktörü olarak ortaya çıkmaktadır.

Stria vaskularisin marginal hücrelerinde östrojen reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir. Östrojen yokluğu olan insan/fare çalışmalarında erken presbiakuzi bildirilmekte ve bu östrojen ile de ilişkilendirilmektedir (42). Erkek cinsiyetindeki bu eğilimi östrojen ile ilişkilendirmek mümkün olabilir.

Sisplatin tedavisi sırasında karboplatin, furosemid, aminoglikozid gibi diğer ototoksik ajanların kullanımı bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (2, 3, 6). Çalışmamızda karboplatin kullanımı ve furosemid ile ototoksisite gelişimi arasında bir ilişki saptanmasa da aminoglikozid kullanımı ototoksisite gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak ortaya çıkmıştır. Özellikle yüksek dozda kemoterapi uygulanan olgularda oluşan nötropenik enfeksiyonlar Amikasin gibi ototoksik ajan kullanımının gerekli kılabilir. Bu nedenle bu ajan önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır.

Kraniyal iradyasyon, bolus enjeksiyonlar, böbrek yetmezliği, küçük yaş gibi etkenler sisplatin ototoksitesite riskini artıran risk faktörleri olarak suçlansa da (1-7) hasta grubumuzda bu parametrelerin ototoksitesite üzerine bir etkisi bulunmamıştır. Sonucumuzu etkileyen en önemli neden serimizde bolus enjeksiyon uygulanan hasta sayısının (2 hasta) çok az olmasıdır. Bu hastalar da eski yıllara ait hastalardır. Son yıllarda yan etkileri azaltmak ve hücre siklusunda antineoplastik etkiyi arttırmak için 4-8 saatlik hatta 18-24 saatlik devamlı infüzyonlar uygulanmaktadır.

Bir ilacın farmakolojik etkisi ve yan etkileri bu ilacın vucuda girdiği andan itibaren başlayan hücre içine alımı, metabolizması, atılımı ve detoksifikasyon süreçleri ile ilişkilidir. Dolayısıyla bu aşamalarda rol oynayan genlerdeki bazı değişiklikler toksisite gelişim riskini arttırabilmektedir. Benzer tedaviyi alan kişilerde farklı oranda toksisite görülmesi veya tedaviye değişik oranlarda yanıtların olması bireysel farklılıkların sorgulanmasına ve gen polimorfizmlerinin araştırılması gereğinin ortaya çıkmasına yol açmıştır.

Sisplatin ototoksitesite üzerine yapılan genetik çalışmalar tek nukleotid polimorfizmleri üzerinde yoğunlaşmaktadır. Özellikle ERCC, GSTP, Megalin, TPMT, COMT genleri ile ilgili tek nukleotid polimorfizmleri giderek ön plana çıkmaktadır (9-14). Daha önce de belirtildiği üzere bu çalışma ülkemizde gen polimorfizmi üzerine yapılmış olan ilk prospektif klinik çalışmadır. Bunun dışında hasta sayısı ve çalışılan gen polimorfizmi çeşitliliği açısından ele alındığında pediatrik popülasyonda literatürdeki en geniş serilerden birini oluşturmaktadır.

Düşük dansiteli lipoprotein yapısında bir reseptör olan Megalin böbrekteki proksimal tübüler hücrelerde ve kokleada stria vasküleriste marginal hücrelerde bulunmaktadır (9,10). Sisplatin ve aminoglikozidlerin hücre için alımından sorumludur (9,10). Riedmann (10) ve arkadaşları sisplatin tedavisi alan 50 hasta üzerinde yaptığı ve Megalinin rs2075252 ve rs4668123 polimorfizmlerinin araştırdıkları çalışmada rs2075252 A allelindeki tek nükleotid polimorfizminin sisplatin ototoksitesi olan grupta daha yüksek oranda görüldüğünü ve bu durumun ototoksosite ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir. Choeprasert (9) ve arkadaşları ise 68 çocuk hasta üzerinde yaptıkları çalışmada Megalinin rs22281171 C allelindeki tek nükleotid polimorfizminin ototoksosite ile ilintili; olabileceğini vurgulamışlardır. Kanada kökenli bir çalışmada sisplatin ototoksitesi ile megalin rs2075252 alleli arası ilişki saptanmamıştır (12). Bizim serimizin sonuçları da Kanada kökenli bu çalışma ile uyumlu olarak bulundu. Yine Riedmann ve arkadaşlarının aksine Megalinin rs2075252 tek nükleotid polimorfizmi ile ototoksosite arasında belirgin bir ilişki saptanmadı. Bu farklı bulgunun Riedmann'ın çalışmasında küçük yaş, baş bölgesine alınmış radyoterapi ve ek ototoksik ilaç kullanımı gibi faktörleri olan hastaların çalışma dışı bırakılması, nispeten küçük bir hasta grubunda çalışılması (50 hasta) gibi nedenler dolayısıyla ortaya çıkmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Glutasyon S- transferazlar, serbest oksijen radikallerini uzaklaştırarak hücreyi koruyan antioksidan enzimlerdir. Glutasyon-S- transferaz enziminin izoformlarındaki (GSTM1, GSTP1,GSTT1) polimorfizm sonucunda enzimatik aktivitenin azalması ve kaybolmasının ototoksosite gelişiminden rolü olduğu gösterilmiştir (17). Glutasyon S- transferaz ve sisplatin ototoksitesi üzerine yapılan genetik çalışmalarda bu gendeki

bazı polimorfizmlerin (GSTT1 wild genotip ve GSTP1 105 AG/GG genotip) sisplatin ototoksitesitesi için bir risk faktörü olabileceği belirtilirken (9, 14), Peters (11) ise GSTM3 B allelinde polimorfizm olan bireylerde ototoksitesitenin daha az görüldüğünü belirtmiştir. Bizim çalışmamızda değerlendirdiğimiz Glutayon S- Transferaz enzimi ile ilgili 2 polimorfizmden biri olan GSTP1 Ala114Val ile ototoksitesite arasında anlamlı bir ilişki ortaya çıkmamıştır. Ancak GSTP1 Ile105Val tek nükleotid polimorfizmi ile sisplatin ototoksitesitesi arasındaki ilişki ki kare testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p < 0,05$). Lojistik regresyon modeli oluşturularak yapılan çoklu analizlerde ise bu değer ($p = 0,057$) istatistiksel anlamlılığa oldukça yakın bulunmuştur. Bu veriler GSTP1 Ile105 Val tek nükleotid polimorfizminin hasta sayısının artması ya da çok merkezli yapılacak çalışmalarla çok daha anlamlı bir risk faktörü olarak ortaya çıkabileceğini kuvvetle düşündürmektedir.

Ross (12) 33'ünde otototoksitesite saptanan sisplatin tedavisi almış 54 kişilik hasta grubu ve 112 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunu karşılaştırdığı çalışmada TPMT ve COMT enzimlerini kodlayan genlerindeki polimorfizmin sisplatin ototoksitesitesi riskini arttırdığını belirtmiştir. Çalışmamızda TPMT ve COMT ile sisplatin ototoksitesitesi arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir.

Sisplatin ototoksitesitesinden korunmada bir başka önemli basamakta da DNA tamir genleri yer almaktadır. ERCC Sisplatinin yaptığı DNA hasarını tek nükleotid eksizyonu yaparak önleyen bir DNA tamir genidir. Caronia ve arkadaşlarının sisplatin kemoterapisi alan 91 osteosarkom hastası üzerinde yaptığı ve ERCC1, ERCC 2, XPC, XPA, ERCC4 ve ERCC 5 gibi birçok DNA tamir geninde polimorfizm varlığını

araştırdıkları çalışmalarında sadece XPC lys939Gln geninin CC genotipi ile sisplatin ototoksisitesi arasında bir ilişki saptanmış olup ERCC gen polimorfizmi ile sisplatin ototoksisitesi arasında bir ilişki bulunamamıştır (13). Bu bulgu da bizim çalışmamızı destekler niteliktedir.

Her toplumun genetik yapısında belli farklılıklar olduğu gerçeği göz önüne alındığında yerel araştırmalar önem kazanmaktadır. Bu bağlamda çalışmamız Türkiye’de bir ilk olma özelliğindedir. Tüm genom üzerinde çok merkezli çalışmaların gerçekleştirilmesi halinde ototoksisite riski taşıyan hastaların belirlenerek kişiye özel tedavi protokolleri düzenlenebilecektir. Bunun için de Türkiye çapında çocuk ve erişkin hastaları kapsayan ulusal farmakogenetik çalışmaların erişkin ve pediatrik onkoloji gruplarının işbirliği ile ivedilikle planlanması gereklidir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çocukluk çağı kanserlerinde erken tanı ve multimodal tedavi yöntemleri ile yaşam sürelerinin uzaması tedaviye bağlı yan etkileri de beraberinde getirmektedir. Bu yan etkiler arasında platin gruplarına ve radyoterapiye bağlı ototoksisite önemli bir yer tutmaktadır. İşitme kaybı ileri yaşlarda psikososyal problemlere yol açmakta , kognitif fonksiyonları ve eğitim kalitesini etkileyebilmektedir.

Bu çalışmada sisplatin ototoksisitesine yol açabilecek genetik ve genetik olmayan faktörler değerlendirilmiştir.

Sonuçta;

*Ototoksisite oranı; Brock klasifikasyonuna göre % 33.3, Muenster klasifikasyonuna göre % 41.6 olarak bulunmuştur.

*Erkek cinsiyet her iki klasifikasyon baz alınarak yapılan analizler de anlamlı bir risk faktörü olarak ortaya konmuştur

*Eş zamanlı Aminoglikozid kullanımı anlamlı bir risk faktörüdür.

*400 mg/m² ve üzeri kümülatif sisplatin dozları orta-ileri düzeyde sisplatin otototoksisitesi gelişimi için bir risk faktörüdür.

*GSTP1 Ile 105 Val mutant genotip ile sisplatin ototoksisitesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

*Logistik regresyonda erkek cinsiyet, eş zamanlı aminoglikozid kullanımı anlamlı olup, GSTT1Ile105 Val mutant genotip istatistiksel olarak anlamlılığa çok yakın bulunmuştur.

* GSTT1Ile105 Val mutant genotipe sahip bireylerin üzerinde dikkatle durulması ve daha geniş serilerde tekrar incelenmesi gerekmektedir.

Bu çalışma sayı ve kapsamı nedeni ile Türkiye’de ilkdir. Literatürde bu konuda ülkemizde yapılmış bir genetik polimorfizm çalışmasına rastlanmamıştır. Ayrıca literatürde bu alanda yapılmış çok az sayıdaki pediatrik hasta popülasyonuna ait çalışmalardan biridir. Bir sonraki aşamada multisentrik merkezli tüm genom çalışmalarına gidilmesi, Türkiye’de farmakogenetik bir haritanın çıkarılması önemli bir ihtiyaçtır. Çünkü bilindiği üzere popülasyonlar arasındaki etnik farklılıklar kemoterapötiklere farklı yanıtlara ve toksisitelere neden olmaktadır. Etnik çeşitliliğin çok fazla olduğu ülkemizde çok merkezli bu çalışmaların yararı kaçınılmazdır. Erişkin, özellikle pediatrik hasta popülasyonunda ülkemize ait genetik harita sonuçları ulusal protokollerin geliştirilmesinde önemli bir basamak olacaktır. Ayrıca kişiye özel tedavi protokollerini gündeme getirecek ve yaşam beklentisi uzun olan çocuklara daha kaliteli bir yaşam sağlanmasına neden olacaktır.

7. KAYNAKLAR

- 1- Rybak LP. Mechanisms of cisplatin ototoxicity and progress in otoprotection. *Curr Opin Otolaryngol Head and Neck Surg.* 2007; 15- 364-9.
- 2- Langer T, Zehnoft- Dinnesen A, Radtke S, Meiert J and Zolk O. Understanding platinum- induced ototoxicity. *Trends in Pharmacological Science* 2013; 1059:1-12.
- 3- Olgun Y. Cisplatin Ototoxicity: Where we are ? *International Journal of Advanced Otolology.* 2013; 9: 403-416.
- 4- Ali I, Wani WA, Saleem K, Haque A. Platinum compounds: a hope for future cancer chemotherapy. *Anti cancer Agents Med Chem.* 2013; 13: 296-306.
- 5- Rybak LP, Mukherjea D, Jajoo S and Ramkumar V. Cisplatin ototoxicity and protection: Clinical and experimental studies. *Tohoku J Exp. Med.* 2009; 219: 177-86.
- 6- Rybak LP, Whitworth CA, Mukherhea D, Ramkumar V. Mechanism of cisplatin induced ototoxicity and prevention. *Hearing Research.* 2007; 26: 157-67.
- 7- Li Y, Womer RB, Silber JH. Predicting cisplatin ototoxicity in children: the influence of age and the cumulative doses. *Eur J of Cancer.* 2004; 40: 2445-51.
- 8- Yancey A, Harris MS, Egbelakin A et al. Risk factors for cisplatin associated ototoxicity in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2012; 9: 144-8.
- 9- Choeprasert W, Sawangpanich R, Lertsukprasert K, Udomsubpayakul U, Songdej D, Unurathapan U, Pakasama S, Hongeng S. Cisplatin-induced Ototoxicity in Pediatric Solid Tumors: The Role of Glutathione S – Transferases and Megalin Genetic Polymorphisms. 2013; 35: 138-43
- 10- Riedmann L, Lanvers C, Deuster D, Peters U, Boos J, Jurgens H, Dinnesen AZ. Megalin genetic polymorphisms and individual sensitivity to the ototoxic effect of cisplatin. 2008; 8: 23-8.
- 11- Peters U, Preisler-Adams S, Hebeisen A, Hahn M, Seifert E, Lanvers C, Heinecke A and al. Glutathione S- Transferase genetic polymorphisms and individual sensitivity to the ototoxic effect of cisplatin. *Anticancer Drug.* 2000; 11: 639-43.

- 12- Ross JD, Katzov- Eckert, Dube MP, Brooks B, Rassekh R, Barhdadi A, Feroz-Zada Y et al. Genetic variants in TPMT and COMT are associated with hearing loss in children receiving cisplatin chemotherapy. *Nat. Genet.* 2009; 41: 1345-9.
- 13- Caronia D, Patina- Garcia A, Milne RL, Zalacain-Díez M, Pita G, Alonso MR, Moreno LT et al. Common variations in ERCC2 are associated with response to cisplatin chemotherapy and clinical outcome in osteosarcoma patients. *The Pharmacogenomics Journal.* 2009; 9 : 347-53.
- 14- Rednam S, Scheurer ME, Adesina A, Lau CC, Okcu MF. Glutathione S-Transferase P1 Single Nucleotide Polymorphism Predicts Permanent Ototoxicity in Children with Medulloblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 593-58.
- 15- Bokemeyer C, Berger CC, Hartmann JT, Kollmansberger C, Schmoll HJ, Kuczyk MA et al. Analysis of risk factors for cisplatin-induced ototoxicity in patients with testicular cancer. *Br J Cancer.* 1998; 77: 1355-62.
- 16- Rybak LP, Whitworth CA. Ototoxicity therapeutic opportunities. *Drug Discovery Today* 2005; 10: 1313-21.
- 17- Karasawa T, Steyger P. An integrated view of cisplatin-induced nephrotoxicity and ototoxicity. *Toxicology Letters* 2015; 219-27.
- 18- Çetinalp VB, Eroğlu Z. Sisplatin direncinde etkili moleküler mekanizmalar S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. 2013; 20: 72-79.
- 19- Runge-Samuelsn CL, Friedland DR. Anatomy of the auditory system. In Flint P, Haughey BH, Lund VJ, Niparko JK, Richarson MA, Robbins KT, Thomas JR. *Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery volume 2 Fifth edition.* Mosby Elsevier. 2010 Philadelphia pp 1831-37.
- 20- Gulya AJ. Anatomy of the temporal bone and skull base. In: Gulya AJ, Minor LB, Poe DS. *Surgery of the Ear (6th edition)* Shelton-Connecticut. People's Medical Publishing House –USA 2010: 29-48.
- 21- Gacek RR. Anatomy of the auditory and vestibular systems. In: Snow JB, Wackym PA. *Ballenger's Otolaryngology Head and Neck Surgery (17th edition)* Shelton-Connecticut. People's Medical publishing House- USA 2009: 1-15.

- 22- Akyıldız N. İç kulak anatomisi. Kulak hastalıkları ve mikrocerrahisi. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 1998; 1: 49-61.
- 23- Kanlıkama M. İşitme fizyolojisi. Onur Çelik. Otoloji ve Nörootoloji. Elif Ofset Matbaacılık, İstanbul 2013: 59-85.
- 24- Tharp AM. Unilateral and mild bilateral hearing loss in children: Past and current perspectives. Trends in Amplification. 2008; 12: 7-15.
- 25- Al-Khatib T, Cohen N, Carret AS, Daniel S. Cisplatin ototoxicity in children, long term follow up. Int. J of Ped Otorhinolaryngol. 2010; 74: 913-19.
- 26- Gonçalves MS, Silveira AF, Teixeira AR, Hyppolito MA. Mechanisms of cisplatin ototoxicity: Theoretical review. J Laryngol Otol. 2013; 127: 536-41.
- 27- Ding D, Allman BL, Salvi R. Review: Ototoxic characteristics of platinum antitumor drugs. The Anatomical Record. 2012; 295:1 851-67.
- 28- Schacht J, Talaka AE and Rybak LP. Cisplatin and aminoglycoside antibiotics: Hearing loss and its prevention. The Anatomical Record. 2012; 295: 183750.
- 29- Devarajan P, Savoca M, Patricia M et al. Cisplatin-induced apoptosis in auditory cells: role of death receptor and mitochondrial pathways. Hearing Research. 2002; 174: 45-54.
- 30- Chang KW. Clinically accurate assessment and grading of ototoxicity . The Laryngoscope. 2011; 121: 2469-57.
- 31- Brock P, Knight KR, Freyer DR et al. Platinum-induced ototoxicity in children. A consensus review on mechanism , predisposition and protection, including a new international society of pediatric oncology Boston ototoxicity scale. J of Clin. Oncol. 2012; 30: 2408-17.
- 32- Abujamra AL, Escostequy JR , Dall'Iqna C et al. The use of high frequency audiometry increases the diagnosis of asymptomatic hearing loss in pediatric patients treated with cisplatin treated patients. Pediatr Blood Cancer. 2013; 60: 474-8.
- 33- Reavis KM, Mc Millan G, Austin D et al. Distortion product otoacoustic emission test performance for ototoxicity monitoring. Ear Hear. 2011; 32: 61-64.

- 34- Khan AB, D'Souza BJ, Wharam MD et al. Cisplatin therapy in recurrent childhood brain tumors. *Cancer Treat Rep.* 1982; 66: 2013-20.
- 35- Brock P, Bellman SC, Yeomans EC, Pinkerton LR, Pritchard. Cisplatin ototoxicity in children: A practical grading system. *Med Pediatr Oncol.* 1991; 19: 295-300.
- 36- World Health Organisation Report of the First Informal Consultation on Future Programme Developments for the Prevention of Deafness and Hearing Impairment. 1997. World Health Organisation.
- 37- Schmidt CM, Bartholomew E, Deuster D et al. The "Muenster Classification" of high frequency hearing loss following cisplatin chemotherapy. *HNO.* 2007; 55(4): 299-30.
- 38- US Department of Health Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. 2010. National Institutes of Health, National Cancer Institute.
- 39- Güneş D, Kırkım G, Demiral P, Mutafoğlu K, Şerbetçioglu B, Olgun N. Platinum-induced ototoxicity in children and adolescents with cancer. *Int. Adv. otol.* 2009; 5: 345-55.
- 40- Coradini PP, Cigana L, Selistre SG, Rosito LS, Brunetto AL. Ototoxicity from cisplatin therapy in childhood cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29: 355-60.
- 41- Kushner BH, Budnick A, Kramer K et al. Ototoxicity from high-dose use of platinum compounds in patients with neuroblastoma. *Cancer* 2006; 107: 417-22.
- 42- Zheng Z, Chen T, Li X, Haura E, Sharma A, Bepler G. DNA synthesis and repair genes RRM1 and ERCC1 in lung cancer. *N Engl J Med* 356: 800-8.
- 43- Mukherjee D, Rybak LP. Pharmacogenomics of cisplatin –induced ototoxicity. *Pharmacogenomics* 2011; July; 12: 1039-50.
- 44- Skinner R. Best practice in assessing ototoxicity in children with cancer. *European Journal of Cancer* 2004; 40: 2352-4.
- 45- Yang JJ, Lim JYS, Huang J, Bass J, Wu J, Wang C et al. The role of inherited TPMT and COMT genetic variation in cisplatin induced ototoxicity in children with cancer. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 94: 252-9.

- 46-** Bozkaya ÖG. Klinisyenler için Mutasyon ve Polimorfizm. Türkiye Klinikleri J Pediatr 2009; 18: 147-153.
- 47-** Travis LB, Fossa SD, Sesso HD, Frisina RD, Hermann DN, Beard CJ et al. Chemotherapy- Induced Peripheral Neurotoxicity and Ototoxicity: New Paradigms for Translational Genomics. J Natl Cancer Inst. 2014 12; 106: 1-11.
- 48-** Marina N, Chang KW, Malogolowkin M, 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: 841-7.
- 49-** Galleegos CS, Martinez AA, Mohar BA, et al. Toxicity prevention with amifostine in pediatric osteosarcoma patients treated with cisplatin and doxorubisin. Pediatr Hematol Oncol 2007; 24: 403-8.
- 50-** van As JW, van den Berg H, van Dalen EC. Medical interventions for the prevention of platinum-induced hearing loss in children with cancer. Cochrane Database Syst Rev 2012;5:CD0091219.

8. EKLER

8.1 Etik Kurul Belgesi

fardiyne



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

SAYI : B-10-4-ISM-4-35-65-72/ Etik Kurul
TARİH : 30.11.2012 / 56
KONU : Etik Kurul Başvuruları

Sayın.. Prof. Dr. Safiye Aktaş

"Sisplatin Otoksitesitesi ve Polimorfizm İlişkisi." isimli araştırmanız 29.11.2012 tarihinde İzmir BUÇH İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na görüşülmüş, ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.

Çalışmanızın durumunu yılda bir "Klinik Araştırma İçin Etik Kurula Yapılan Yıllık Bildirim Formu" ile bildirmeniz, fakat çalışmanızın erken bitmesi durumunda araştırmanızın özeti ile beraber "Klinik Araştırmanın Sona Erdiğine İlişkin Etik Kurula Yapılan Bildirim Formu" nu doldurarak İzmir Dr Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurul'una bildirmenizi rica ederim.

İlaç Dışı Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı
Uz. Dr. Aysel ÖZTÜRK



İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU

ETİK KURULUN ADI	BUÇ İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL
AÇIK ADRES	Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İsmet Kaptan Mah. Sezer Doğan Sok. No:1135210 Konak/İZMİR
TELEFON	0232 4418207 / 0232 4116433
FAKS	0232 4418207
E-POSTA	Buch.etikkurul@gmail.com--4noluetikkurul@gmail.com
ARŞİV NO	2012 / 50

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Sisplatin Otoksitesisi ve Polimorfizm İlişkisi		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uzm.Dr.Bengu DEMİRAĞ		
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Pediyatrik Onkoloji		
	KOORDİNATÖRÜN UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Safiye AKTAŞ		
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI	Patoloji, Temel Onkoloji		
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	1-DEÜ Onkoloji Enstitüsü, 2-Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediyatrik Hematoloji ve Onkoloji Servisi		
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ	Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İsmet Kaptan Mah. Sezer Doğan Sok. No:1135210 Konak/İZMİR		
	BAŞVURULAN ETİK KURULUN ADI	Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu		
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	D E Ü Bilimsel Araştırma Projeleri Fon Saymanlığı		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	Dokuz Eylül Üniversitesi Rektörlüğü Alsancak İzmir		
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ ☐	AKADEMİK AMAÇLI ☒	DOKTORA TEZİ ☒
		Diğer ☐	Diğer ise belirtiniz:	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	BİLGİLENDİRME FORMU	23.11.2012		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BAŞVURU FORMU	23.11.2012		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	23.11.2012		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	23.11.2012		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ÖZGEÇMİŞLER	23.11.2012		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	HELSINKİ BİLDİRGESİ	☒	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	
	SİGORTA	☐	
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	Diğer	☐	

Etik Kurul Değerlendirme Formu

İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:	Tarih: 29.11.2012
	Prof.Dr.Safiye AKTAŞ sorumluluğunda yapılması tasarlanan ' Sisplatin Otoksisitesi ve Polimorfizm İlişkisi ' isimli başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıda katılan Etik Kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik , İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, ve Etik Kurul SOP
ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Uzm. Dr. Aysel ÖZTÜRK	
ETİK KURUL ÜYELERİ	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *	Katılım **	İmza
Uz. Dr. Aysel ÖZTÜRK	Çocuk Hast. , Çocuk Nörolojisi	Dr.Behçet Uz Çoc. Hast. ve Cer. E.A.H.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Münevver HOŞGÖR	Çocuk Cerrahisi	Dr.Behçet Uz Çoc. Hast. ve Cer. E.A.H.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. İlker DEVRİM	Çocuk Enfeksiyon Hast.	Dr.Behçet Uz Çoc. Hast. ve Cer. E.A.H.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Mukadder YASA	Eczacılık	Ege Üniversitesi Eczacılık Fak.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Aycan ÜNALP	Çocuk Hast. , Çocuk Nörolojisi	Dr.Behçet Uz Çoc. Hast. ve Cer. E.A.H.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Safiye AKTAŞ	Patoloji, Temel Onkoloji Doktoru	Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enst.	E ☐ K ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐	XXXXXXXXXX
Prof. Dr. Cenk CAN	Farmakoloji	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd. Doç. Dr. İbrahim Eren AKÇİÇEK	Tıp Tarihi-Etik Anabilim Dalı Öğrt. Üyesi	Sıfı Üniversitesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Demet CAN	Çocuk Allerji Hast.	Dr.Behçet Uz Çoc. Hast. ve Cer. E.A.H.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Türkan GÜNAY	Halk Sağlığı	Dokuz Eylül Üniversitesi Halk Sağlığı	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uz. Dr. Filiz DEMİRİZ	Biyokimya	Dr.Behçet Uz Çoc. Hast. ve Cer. E.A.H.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uz. Dr. Murat SONGU	Kulak Burun Boğaz Hastalıkları	Atatürk EAH KBB	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yrd.Doç. Dr. Ahmet AKAY	Biyofizik	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Baki OKAN	Avukat	Serbest	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Göksele AYTAÇ	Fizik Mühendisi	Dr.Behçet Uz Çoc. Hast. ve Cer. E.A.H.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

* :Araştırma ile İlişki

** :Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Değerlendirme Formu

8.2. Akademik Özgeçmiş

UZMAN DR YÜKSEL OLGUN AKADEMİK CV

Pasaport No:	20474245806
Doğum Yılı:	1983
Yazışma Adresi :	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilimdalı 35180 İzmir/Türkiye
Telefon :	02322444444/2780
e-posta :	yuksel.olgun@deu.edu.tr

EĞİTİM BİLGİLERİ

Ülke	Üniversite	Fakülte/Enstitü	Öğrenim Alanı	Derece	Mezuniyet Yılı
Türkiye	Dokuz Eylül Üniversitesi	TIP FAKÜLTESİ	KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI	Tıpta Uzmanlık	2012

AKADEMİK/MESLEKTE DENEYİM

Kurum/Kuruluş	Ülke	Şehir	Bölüm/Birim	Görev Türü	Görev Dönemi
Dokuz Eylül Üniversitesi	Türkiye	İzmir	TIP FAKÜLTESİ	Uzman (Dr.)	2014-
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Türkiye	İzmir	Kulak Burun Boğaz	Teknik Personel	2012-2015

UZMANLIK ALANLARI

Uzmanlık Alanları

DİĞER AKADEMİK FAALİYETLER

Son Bir Yılda Uluslararası İndekslere Kayıtlı Makale/Derleme İçin Yapılan Danışmanlık Sayısı	2
Son Bir Yılda Projeler İçin Yapılan Danışmanlık Sayısı	0
Yayınlara Alınan Toplam Atıf Sayısı	23

Danışmanlık Yapılan Öğrenci Sayısı		Tamamlanan	Devam Eden
	Yüksek Lisans		
	Doktora		
	Uzmanlık		
Diğer Faaliyetler (Eser/görev/faaliyet/sorumluluk/olay/üyelik vb.)			

ÖDÜLLER

	Ödülün Adı	Alındığı Kuruluş	Yılı
☐	11. Uluslararası Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi poster bildiri üçüncülük ödülü	Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Derneği	2014
☐	1st Global Otology Research Forum Metting First Price on Hearing Research	The Global Otology Research Forum	2013
☐	35. Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi Otoloji Nörootoloji alanında en iyi araştırma birincilik ödüllü	Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Derneği	2013
☐	2. Ulusal Otoloji ve Nörootoloji Kongresi En İyi Sözel Bildiri Ödülü	Otoloji Nörootoloji Derneği	2012
☐			

YAYINLARI

SCI, SSCI, AHCI indekslerine giren dergilerde yayınlanan makaleler

Kirkim, Gunay; Olgun, Yuksel; Aktas, Safiye; Kiray, Muge; Kolatan, Efsun; Altun, Zekiye; Ercetin, Pinar; Bagriyanik, Alper; Yilmaz, Osman; Ellidokuz, Hulya, Is there a gender-related susceptibility for cisplatin ototoxicity?, 2015, EUROPEAN ARCHIVES OF OTO-RHINO-LARYNGOLOGY
Olgun, Yuksel; Altun, Zekiye; Guneri, Enis Alpin, Letter to the Editor regarding "Protective effect of resveratrol against cisplatin-induced ototoxicity in HEI-OC1 auditory cells", 2015, INTERNATIONAL JOURNAL OF PEDIATRIC OTORHINOLARYNGOLOGY
Imre, Abdulkadir; Pinar, Ercan; Erdogan, Nezahat; Ece, Ahmet Ata; Olgun, Yuksel; Aladag, Ibrahim; Ozturkcan, Sedat, Prevertebral Space Invasion in Head and Neck Cancer: Negative Predictive Value of Imaging Techniques, 2015, ANNALS OF OTOTOLOGY RHINOLOGY AND LARYNGOLOGY
Olgun, Yuksel; Durmusoglu, Mehmet; Dogan, Ersoy; Erdag, Taner Kemal; Sarioglu, Sulen; Ikiz, Ahmet Omer, Role of Elective Neck Dissection in Early Stage Lip Cancers, 2015, TURKISH ARCHIVES OF OTOLARYNGOLOGY-TURK OTOLARENGOLOJİ ARSIVI
Kaya, Ercan; Cingi, Cemal; Olgun, Yuksel; Soken, Hakan; Pinarbasli, Ozgur, Three Layer Interlocking: A Novel Technique for Repairing a Nasal Septum Perforation, 2015, ANNALS OF OTOTOLOGY RHINOLOGY AND LARYNGOLOGY
Catli, Tolgahan; Acar, Mustafa; Olgun, Yuksel; Dag, Ilknur; Cengiz, Betul Peker; Cingi, Cemal, Analysis of acute impact of oleoresin capsicum on rat nasal mucosa using scanning electron microscopy, 2015, EUROPEAN ARCHIVES OF OTO-RHINO-LARYNGOLOGY
Dogan, Ersoy; Olgun, Yuksel; Kirkim, Gunay; Kolatan, Efsun; Ercetin, Pinar; Aktas, Safiye; Altun, Zekiye; Ellidokuz, Hulya; Kiray, Muge; Bagriyanik, Alper; Yilmaz, Osman; Guneri, Enis Alpin, The Protective Effect of Recombinant Human Erythropoietin against Cisplatin-Induced Ototoxicity, 2014, JOURNAL OF INTERNATIONAL ADVANCED OTOTOLOGY
Olgun, Yuksel; Bayrak, Asuman Feda; Catli, Tolgahan; Ceylan, Mehmet Emrah; Aydin, Ruhi; Duzenli, Ufuk; Olgun, Levent, Pediatric cochlear implant revision surgery and reimplantation: An analysis of 957 cases, 2014, INTERNATIONAL JOURNAL OF PEDIATRIC OTORHINOLARYNGOLOGY
Olgun, Yuksel; Kirkim, Gunay; Kolatan, Efsun; Kiray, Muge; Bagriyanik, Alper; Olgun, Aybuke; Kizmazoglu, Deniz Cakir; Ellidokuz, Hulya; Serbetcioglu, Bulent; Altun, Zekiye; Aktas, Safiye; Yilmaz, Osman; Guneri, Enis Alpin, Friend or Foe? Effect of Oral Resveratrol on Cisplatin Ototoxicity, 2014, LARYNGOSCOPE
Kalafatcilar, Ayse Ipek; Tufekci, Ozlem; Oren, Hale; Hiz, Semra; Guleryuz, Handan; Akay, Aynur; Orcim, Esmahan; Olgun, Yuksel; Irken, Gulersu, Assessment of Neuropsychological Late Effects in Survivors of Childhood Leukemia, 2014, PEDIATRIC HEMATOLOGY AND ONCOLOGY

Altun, Z.; Olgun, Y.; Ercetin, P.; Aktas, S.; Kirkim, G.; Serbetcioglu, B.; Olgun, N.; Guneri, E. A., Protective effect of acetyl-L-carnitine against cisplatin ototoxicity: role of apoptosis-related genes and pro-inflammatory cytokines, 2014, CELL PROLIFERATION
Olgun, Yuksel, Cisplatin Ototoxicity: Where We Are?, 2013, JOURNAL OF INTERNATIONAL ADVANCED OTOLOGY
Olgun, Yuksel; Erdag, Taner Kemal; Aydin, Barbaros; Mutafoğlu, Kamer; Ozer, Erdener; İkiz, Ahmet Omer; Akman, Fadime, Pediatric laryngeal cancer with 5-year follow up: Case report, 2013, INTERNATIONAL JOURNAL OF PEDIATRIC OTORHINOLARYNGOLOGY
Dogan, Ersoy; Olgun, Yuksel; Erdag, Taner Kemal, EVALUATION OF TREATMENT OUTCOMES AND PROGNOSTIC FACTORS FOR IDIOPATHIC PERIPHERAL FACIAL PARALYSIS IN GERIATRIC PATIENTS, 2013, TURKISH JOURNAL OF GERIATRICS-TURK GERIATRI DERGISI
Olgun, Yuksel; Altun, Zekiye; Aktas, Safiye; Ercetin, Pinar; Kirkim, Gunay; Kiray, Muge; Bagriyanik, Alper; Ozogul, Candan; Serbetcioglu, Bulent; Guneri, Enis Alpin, Molecular Mechanisms of Protective Effect of Resveratrol Against Cisplatinium Induced Ototoxicity, 2013, JOURNAL OF INTERNATIONAL ADVANCED OTOLOGY
Olgun, Yuksel; Kirkim, Gunay; Kolatan, Efsun; Kiray, Muge; Bagriyanik, Alper; Serbetcioglu, Bulent; Yilmaz, Osman; Gokmen, Necati; Ellidokuz, Hulya; Kumral, Abdullah; Sutay, Semih, Otoprotective effect of recombinant erythropoietin in a model of newborn hypoxic-ischemic encephalopathy, 2013, INTERNATIONAL JOURNAL OF PEDIATRIC OTORHINOLARYNGOLOGY

Diğer dergilerde yayınlanan makaleler

Hale Aslan, Ercan Pınar, Sedat Öztürkcan, İbrahim Aladağ, Nezahat Karaca Erdoğan, Demet Etit, Bilge Demirkol Tuna, Abdülkadir İmre, Yüksel Olgun, Düzgün Ateş, Potential pitfalls of computed tomography in advanced laryngeal cancer, 2016, ENT Uptades
Pınar, Ercan; İmre, Abdülkadir; Olgun, Yüksel; Ece, Ahmet Ata; Songu, Murat; Aslan, Hale, Combined treatment in Ramsay Hunt syndrome:evaluation of clinic and prognosis, 2014, Journal of Medical Uptades

Hakemli konferans/sempozyumların bildiri kitaplarında yer alan yayınlar

Cisplatin Ototoxicity and Related Risk Factors, 12th International Congress of the European Society of Pediatric Otorhinolaryngology, 2014
Prevertebral Space Invasion in Head and Neck Cancer: Negative Predictive Value of Imaging Techniques, 11. Uluslararası Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 2014
Adult laryngeal hemangioma, 11. Uluslararası Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 2014

Swelling on the implant body: A late complication of cochlear implantation.How to deal?, 29th Politzer Society Meeting, 2013
Is there a gender related susceptibility for cisplatin ototoxicity ?, 29th Politzer Society Meeting, 2013
Protective Effect of Korean Red Ginseng on Cisplatin Ototoxicity, 1.Global Otology Research Forum, 2013
Eritropoetin'in Cisplatin Ototoksitesini Üzerine Koruyucu Etkisi, 35. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 2013
Evaluation of Ototoxicity in Children with Cancer Who Received Cisplatin and/or Carboplatin During Treatment, 20th IFOS World Congress , 2013
Friend or Foe? Effect of Oral Resveratrol on Cisplatin Ototoxicity, 20th IFOS World Congress , 2013
In vitro Effect Of Korean Red Ginseng on Cisplatin Induced Ototoxicity , 20th IFOS World Congress , 2013
Otoprotective Effect of Recombinant Erythropoietin in a Model of Newborn Hypoxic-Ischemic Encephalopathy, 20th IFOS World Congress , 2013
Complications in Pediatric Cochlear Implantation, 11th European Symposium on Paediatric Cochlear Implantation, 2013
Cochlear Implantation in Children Younger than Two Years. A Multicentric Study of the Turkish Cochlear Implant Study Group., 11th European Symposium on Paediatric Cochlear Implantation, 2013
Resveratrolün Cisplatin Ototoksitesine Karşı Koruyucu Etkisi, 2. Ulusal Otoloji Nörootoloji Kongresi, 2012
Protective Effect of Resveratrol Against Cisplatin Induced Ototoxicity, 9th Annual Middle East Update In Otolaryngology Conference & Exhibition Head and Neck Surgery, 2012
Nasopharyngeal Hairy Polyp, 10th International Congress of the European Society of Pediatric Otorhinolaryngology, 2010







