T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SİSPLATİN KULLANAN HASTALARDA STATİK POSTUROGRAFİ BULGULARININ VE İŞİTMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Arzu TATAR

ODYOLOJİ, SES VE KONUŞMA BOZUKLUKLARI PROGRAMI

Ankara, 2021

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SİSPLATİN KULLANAN HASTALARDA STATİK POSTUROGRAFİ BULGULARININ VE İŞİTMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Arzu TATAR

ODYOLOJİ, SES VE KONUŞMA BOZUKLUKLARI PROGRAMI

Ankara, 2021

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış olan tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.
07.08.2021

Arzu TATAR

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim sırasında değerli bilgilerini ve deneyimlerini benimle paylaşan, donanımlı bir uzman olmam için her türlü olanağı sağlayan; güleryüzü, sabrı ve bilgisi ile yanımda olan tez danışmanım, saygı değer hocam Sayın Doç. Dr. Banu MÜJDECİ'ye;

Tezim süresi boyunca dostluklarını ve manevi desteklerini her zaman hissettiğim Atatürk Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi odyoloji ekibine ve onkoloji kliniği çalışanlarına tüm kalbimle teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET ……..... iv

ABSTRACT …..…..... v

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ vi

ŞEKİLLER DİZİNİ vii

TABLOLAR DİZİNİ ……..... viii

1. GİRİŞ ……..... 1

2. GENEL BİLGİLER ……..... 5

2.1. Ototoksisite …….…. 5

2.1.1. Ototoksisite mekanizmaları 5

2.2. Sisplatin 7

2.2.1. Klinik uygulama 7

2.2.2. Sisplatin nörotoksisitesi 7

2.2.3. Sisplatin ototoksisitesi 8

2.3. Ototoksite için odyolojik değerlendirme ve izleme 12

2.3.1. Kokleotoksisite takibinde temel ilkeler …..... 13

2.3.2. Vestibülotoksisite İzleme ……..……...…….. 16

2.4. Posturografi ……...……..…. 21

2.4.1. Postürografi Tipleri ……...…….....…. 22

2.4.2. Tetrax Postürografi Cihazı …….……..…… 22

3. MATERYAL VE YÖNTEM …… 25

3.1. Katılımcılar ……..….... 25

3.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri …….……... 25

3.1.2. Çalışmaya alınmama kriterleri …….……..... 26

3.1.3. Sisplatin Tedavi Protokolü ……..……....… 26

3.2. Yöntem ……...…… 27

3.2.1. Saf Ses Odyometri ……..……....… 27

3.2.2. Konuşma Odyometresi ……..……..... 27

3.2.3. Akustik İmmitansmetri ……...…..… 28

3.2.4. Posturografi ……...……..…….....… 28

3.3. Araştırmada Kullanılan İstatistiksel Yöntemler ……..…… 32

4. BULGULAR ……..…… 33

5. TARTIŞMA …….…….. 43

6. SONUÇ VE ÖNERİLER ……. 55
7. KAYNAKLAR ……..…..… 58
8. EKLER 71
EK-1. ETİK KURUL RAPORU 71
EK-2. ÖZ GEÇMİŞ ……..……..… 72

ÖZET

Sisplatin Kullanan Hastalarda Statik Posturografi Bulgularının ve İşitmenin Değerlendirilmesi

Amaç; bu çalışmanın amacı yüksek frekans odyometri ile sisplatinin kokleotoksik etkilerini incelemek, posturografi ile sisplatinin denge üzerine etkilerini araştırmak ve ASHA kriterlerine göre kokleotoksisite gelişen hastalarla gelişmeyen hastaların statik posturografi sonuçlarını karşılaştırmaktır.

Metod; çalışmaya 30 kanser hastası dahil edildi. Hastalara sisplatine başlamadan önce ve tedavi bitiminden bir gün sonra; saf ses odyometri, konuşma odyometrisi, yüksek frekans odyometri, akustik immitansmetri ve postürografi testleri yapıldı.

Bulgular; ASHA kriterlerine göre 30 hastanın 17'sinde (%56.6) ototoksisite geliştiği saptandı. Tetrax IBS ™ stabilite indeksi, Grup 2'de sekiz duyusal koşulun tamamında, Grup 1'de ise NC, PO, PC de tedavi sonrasında istatiksel anlamlı farklılık gösterdi (p<0,05). Ağırlık dağılım indeksi değerlerinde Grup 1'de PC, HB ve HF de, Grup 2'de ise NC, PC, HL, HB, HF de tedavi sonrasında istatiksel anlamlı farklılık saptandı (p<0,05). Fourier indeks analizlerinde Grup 2'de (F2-4), (F5-6), (F7-8) frekanslarında, Grup 1'de, (F5-6) ve (F7-8) frekanslarında postural kontrol performansında tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında tedavi sonrasında anlamlı bozulma saptandı (p<0,05). İşitme kaybı gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında tedavi sonrası Fourier indeks değerlerinin karşılaştırmalarında (F2-4) frekans aralığında NC, PO, PC ve HL, HB, HF'de anlamlı fark saptandı (p<0.05).

Sonuç; bu frekanslardaki sapmalar somotosensorial ve merkezi sinir sisteminin etkilendiğini göstermektedir. Bu sonuçlar koklear toksisite ile vestibüler toksisitenin birlikteliğine işaret edebilir. İşitme kaybı gelişmeyen hasta grubunda da denge performansının tedavi öncesine göre bozulması, sisplatin alan işitme kaybı gelişmeyen hastaların da denge açısından risk altında olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak sisplatin alan hastaların rutin takiplerinde işitme ile birlikte denge fonksiyonlarının da değerlendirilmesi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Düşme, kokleotoksisite, ototoksisite, posturografi, sisplatin, vestibulotoksisite

ABSTRACT

Evaluation of Static Posturography Findings and Hearing in Patients Using Cisplatin

Objective; the purpose of this study was to examine the cochleotoxic effects of cisplatin with high-frequency audiometry, to investigate the effects of posturography and cisplatin on balance, and to compare the static posturography results of patients who developed cochleotoxicity according to ASHA criteria and those who did not.

Methods; thirty cancer patients were included in the study. Before starting cisplatin and one day after the end of the treatment; Pure tone audiometry, speech audiometry, high-frequency audiometry, acoustic immitansmetry, and posturography tests were performed.

Findings; according to ASHA criteria, ototoxicity developed in 17 (56.6%) of 30 patients. Tetrax IBS^{TM} stability index showed statistical differences after treatment in all eight sensory conditions in Group 2, and in NC, PO and PC in Group 1 (p<0.05). A statistically significant difference was found in the weight distribution index values after treatment in PC, HB and HF in Group 1, and in NC, PC, HL, HB, HF in Group 2 (p<0.05). In Fourier index analysis, the postural control performance in Group 2 (F2-4), (F5-6), (F7-8) frequencies, in Group 1, (F5-6) and (F7-8) frequencies compared with pre-treatment significant deterioration was detected after treatment (p<0.05). When comparing the post-treatment Fourier index values between the groups with and without hearing loss (F2-4), a significant difference was found in the frequency range of NC, PO, PC and HL, HB, HF (p<0.05).

Results; deviations in these frequencies indicate that the somatosensory and central nervous systems are affected. These results may indicate the coexistence of cochlear toxicity and vestibular toxicity. The deterioration of balance performance in the patient group who did not develop hearing loss compared top re-treatment shows that the patient who received cisplatin without hearing loss were also at risk in terms of balance. As a result, it is recommended to evaluate balance functions along with hearing in the routine follow-up of patients taking cisplatin.

Keywords: Cisplatin, cochleotoxicity, fall, ototoxicity, posturography, vestibulotoxicity.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAA : American Academy of Audiology
ADİ : Ağırlık yüzdesi ve ağırlık dağılım indeksi
ASHA : American Speech-Language-Hearing Association
Bcl-2 : B Hücresi Lenfoma 2 Protein
CTSIB-M : Modifiye Edilmiş Sensör Entegrasyon Denge Testi
CIN : Kemoterapiye Bağlı Nöropati
DPOAE : Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon
ENG : Elektronistagmografi
FAB : Fullerton Gelişmiş Denge Ölçeği
TNF-R : Tümör Nekroz Faktör Reseptörü
ROS : Reaktif Oksijen Radikalleri
Sİ : Genel stabilite endeksi
SP : Sisplatin
SNİK : Sensorinöral İşitme Kaybı
TUG : Süreli Kalk ve Yürü testi
OAE : Otoakustik emisyon
PTA : Saf Ses Odyometri
VAT : Rotasyonel Testler
VEMP : Vestibüler Uyarılmış Miyojenik Potansiyeller
vHIT : Video Head Impulse Test
VOR : Vestibülo Oküler Refleks
YFO : Yüksek Frekans Odyometri
DHI : Dizziness Handikap Envanteri
NO : Tetrax cihazında sabit yüzey, gözler açık ve baş nötral pozisyonda değerlendirme;
NC : Tetrax cihazında sabit yüzey, gözler kapalı ve baş nötral pozisyonda değerlendirme;
PO : Tetrax cihazında dengesiz yüzey, gözler açık ve baş nötral pozisyonda değerlendirme;
PC : Tetrax cihazında dengesiz yüzey, gözler kapalı ve baş nötral pozisyonda değerlendirme;

HR : Tetrax cihazında sabit yüzey, gözleri kapalı ve baş sağa 45 ° dönük pozisyonda değerlendirme,

HL : Tetrax cihazında sabit yüzey, gözler kapalı ve baş sola 45 ° dönük pozisyonda değerlendirme;

HB : Tetrax cihazında sabit yüzey, gözler kapalı ve baş 30◦ geriye eğik pozisyonda değerlendirme;

HF : Tetrax cihazında sabit yüzey, gözler kapalı ve baş 30◦ öne eğik pozisyonda değerlendirme.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1. Tetrax IBSSTM ile değerlendirilen duyusal koşullarda hasta pozisyonları 29
Şekil 3.2. Tetrax IBSTM, postüral salınım spektrumunu dört frekans bandına ait analiz örneği ……...…….……..... 31
Şekil 3.3. Düşme riskinin TetraxIBSTM tarafından düzenlenen sonuç ekranı …..…32

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 3.1. Hastaların demografik özellikleri……. 26
Tablo 4.1. Birinci gruptaki hastaların sağ ve sol kulaklarına ait tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1.gün saptanan işitme eşiklerinin karşılaştırmaları …….. 33
Tablo 4.2. İkinci gruptaki hastaların sağ ve sol kulaklarına ait tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1.gün saptanan işitme eşiklerinin karşılaştırmaları …….. 34
Tablo 4.3. Gruplara ait işitme eşik ortalamaları ve tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.gün kontrollerinde saptanan işitme eşik artış düzeyleri…… 35
Tablo 4.4. Gruplara ait Tetrax IBS ™ stabilite indeks değerleri karşılaştırmaları.…35
Tablo 4.5. Gruplara ait Tetrax IBS ™ ağırlık dağılım indeks değerleri karşılaştırmaları ……...……... 36
Tablo 4.6. Birinci grup (grup 1)' a ait Tetrax IBS ™ Fourier indeks analizleri karşılaştırmalar …… 38
Tablo 4.7. İkinci grup (grup 2)'a ait Tetrax IBS ™ Fourier indeks analizleri karşılaştırmaları ……..…….…….……..…….39
Tablo 4.8. Birinci grup ve ikinci gruba ait tedavi sonrası 1.gün Fourier indeks analiz değerlerinin karşılaştırmaları ……40
Tablo 4.9. Tetrax IBS'deki Ortalama düşme riski değerlerinin karşılaştırması…..… 41
Tablo 4.10. Tetrax IBS' deki birinci ve ikinci gruplara ait dereceye bağlı düşme riskleri……..……..…… 41

1. GİRİŞ

Kanser, dünya çapında önde gelen bir ölüm nedenidir. Yaygın olan tütün kullanımı, fiziksel hareketsizlik, aşırı vücut ağırlığı ve kötü yaşam tarzı gibi risk faktörlerinin çoğu, kanser hastalığının yaygınlaşmasına sebep olmaktadır. Bu risk faktörlerine ilave olarak, kanser vakalarının ve ölümlerinin sayısının, populasyonlar büyüdükçe, yaşlandıkça ve kanser riskini artıran yaşam tarzı davranışlarını benimsedikçe hızla artması beklenmektedir. Gelişen teknoloji ve tedavi modaliteleri sayesinde artan hayatta kalma oranlarının bir sonucu olarak, kanser tedavisinin uzun vadeli etkilerinin, hastaların sağlıkla ilişkili yaşam kalitelerinin ve kanser tedavisi sonrası takip bakımının önemi giderek artmaktadır (1).

Platin bazlı kemoterapi, testis, yumurtalık, mesane, baş ve boyun ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri gibi birçok kanser hastalığında kullanılan etkili bir antineoplastik müdahaledir (2). Platin bazlı ilaçların, özellikle sisplatinin ototoksik, nörotoksik, nefrotoksik, hepatotoksik etkileri iyi bilinmektedir. Ototoksisitenin klinik raporları büyük ölçüde koklear semptomlarla sınırlıdır. Sisplatin tedavisi (tedavi edilen hastaların %40-80'inde) geri dönüşü olmayan işitme kaybına neden olur (3). Bu nedenle, platin bazlı kemoterapinin kokleotoksik etkilerinin uzun süreli izlenmesi tavsiye edilmektedir (4).

Platin bazlı kemoterapi alan hastalarda vestibüler toksisitenin koklear toksisiteye eşlik etmesi için güçlü bir potansiyel vardır. İç kulağın işitsel ve vestibüler organlarının aynı kan, sinir ve sıvı kaynaklarını paylaştığı düşünüldüğünde, sisplatinin her iki kompartmanın işlevlerinin bozulması açısından risk oluşturması muhtemeldir (5,6). Ancak vestibüler toksisite potansiyeli hala belirsizdir (7, 8). Platin bazlı kemoterapiden kaynaklanan vestibülotoksisitenin işitsel semptomlardan neden daha az sıklıkla tanımlandığına dair birçok olası açıklama vardır. İlk olarak bazı klinik belirtiler ve hasta tarafından bildirilen semptomlar klinisyenler tarafından yeterince tespit edilememiş olabilir. İlaca bağlı vestibüler kayıp, her iki kulağı da simetrik olarak etkileyebilir ve kademeli olarak sinsi dizziness, dengesizlik ve osilopsiye neden olabilir. Benign paroksismal pozisyonel vertigo, vestibüler nörit ve Meniere hastalığı gibi ani başlangıçlı vertigo ile karşılaştırıldığında bu semptomların klinik

değerlendirmede gözden kaçırılması olasıdır (9). İkinci olarak merkezi kompansasyon veya görme ve propriosepsiyon ile ikame vestibüler hasarı gizleyerek maskeleyebilir (10). Son olarak, spesifik olmayan dengesizlik semptomları, hastaların altta yatan kanser hastalıklarına, tedavi sırasında ve sonrasında gelişen dehidratasyon, bulantı, kusma, kronik yorgunluk ve anemi gibi sebeplerle gelişebilecek genel kondisyonsuzluğuna atfedilebilir. Bu nedenle ototoksisitenin neden olduğu koklear ve vestibüler kayıp arasındaki ilişki netleştirildiğinde koklear semptomlar vestibüler sistem fonksiyon bozukluğu açısından da uyarıcı olabilir. Literatürde bu ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma vardır (11-13).

İç kulağın vestibüler organları, karmaşık ve dinamik insan denge sisteminde önemli bir rol oynar. İç kulaktaki periferik vestibüler sistem beş duyu organından oluşur: üç semisirküler kanal (horizontal, anterior ve posterior) ve iki otolit organ (sakkul ve utrikül). Entegrasyon, vestibülo-oküler ve vestibülo-spinal yollara efferent lifler veren merkezi sinir sisteminde meydana gelir (14). Daha geniş bağlamda denge sistemi, görsel, somatosensoriyel ve vestibüler girdilerin merkezi sinir sistemine entegrasyonu ile sürdürülen tüm vücudun mekansal yönelimini kapsar. Denge ancak görsel, somatosensoriyel ve vestibüler sistemin koordine çalışmasıyla gerçekleşmektedir. Bu sistemlerden birinin etkilenmesi diğer sistemler tarafından kısmen kompanse edilebilse de birden fazla sistemin birlikte etkilenmesi ciddi denge problemlerine sebep olacaktır (14). Sisplatin alan hastalarda vestibüler sistem kadar somatosensoriyel sistemin de etkilenme potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir (15). Bu nedenle bu hastalardaki denge problemlerini belirlemede, vestibüler sistemin ve somatosensoriyel sistemin birlikte değerlendirilmesi hastaların denge problemlerinin belirlenmesinde daha faydalı olacaktır. Ancak mevcut literatür bu hastaların değerlendirilmesinde vestibüler ve somatosensoriyel sistemleri ayrı ayrı ele almış, denge üzerine etkilerini birlikte değerlendirmemiştir.

Son kanıtlar, kanserden kurtulanlarda düşme ve hareketsizlik gibi denge sorunlarının genel populasyonda olduğundan daha yaygın olduğunu göstermektedir (16). Düşme, toplumda morbidite ve mortalitenin önde gelen bir nedeni olduğu için büyük önem taşımaktadır (17,18). Bu nedenle, düşmeyi önleme ve müdahale önlemleri sağlanması açısından, kanser hastalarında denge sorunlarına farkındalığın arttırılmasının gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Sisplatin kemoterapisinden kaynaklanan ototoksisite, şu anda kanser tedavisinin bir yan etkisi olarak önemli bir klinik problem oluşturmaktadır. Bugün henüz ototoksisiteden korunmaya veya tedavisine yönelik onaylanmış bir yöntem bulunmamaktadır. Bu nedenle, sisplatin kaynaklı ototoksisitenin etkili odyolojik takip ile erken tespiti, uygun yönetimi önemlidir. Ototoksisite izleme kılavuzları, kohlear toksisite için izleme protokolleri önermiştir. Ancak henüz vestibülotoksisite izlemede yerleşik bir bakım standardı ve/veya yatak başı değerlendirme için iyi uyarlanmış bir test bataryası yoktur. Bu nedenle bu çalışmanın amacı, yüksek frekans odyometri ile sisplatinin kokleotoksik etkilerini incelemek, posturografi ile sisplatinin denge üzerine etkilerini araştırmak ve ASHA kriterlerine göre kokleotoksisite gelişen hastalar ile gelişmeyen hastaların posturografi sonuçlarını karşılaştırmaktır.

Bu çalışmanın hipotezleri şunlardır;

Hipotez 1:

H_0: Yüksek frekans odyometri, sisplatinin konvansiyonel odyometri ile saptanamayacak düzeydeki kokleotoksik etkilerini belirlemede etkili değildir.

H_1: Yüksek frekans odyometri, sisplatinin konvansiyonel odyometri ile saptanamayacak düzeydeki kokleotoksik etkilerini belirlemede etkilidir.

Hipotez 2:

H_0: Sisplatin alan hastalarda posturografi, vestibüler toksisitenin saptanmasında belirleyici değildir.

H_1: Sisplatin alan hastalarda posturografi, vestibüler toksisitenin saptanmasında belirleyicidir.

Hipotez 3:

H_0: Sisplatine bağlı kokleotoksisite gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında statik posturografi bulguları açısından fark yoktur.

H_1: Sisplatine bağlı kokleotoksisite gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında statik posturografi bulguları açısından fark vardır.

Bu araştırmadan elde edilecek bulguların, sisplatin tedavisi alan kanser hastalarında işitme ve denge fonksiyonlarının korunması ve hastaların yaşam kalitelerinin iyileştirilmesi açısından yön gösterici olması beklenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ototoksisite

Ototoksisite, kimyasal veya farmasötik ajanların, iç kulak ve sekizinci kraniyal sinirin fonksiyonel bozulmasına ve hücresel dejenerasyonuna neden olma eğilimini tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Altıyüzden fazla kimyasal ve ilacın potansiyel olarak ototoksik olduğu ve işitsel ve/veya vestibüler işlevde bozulmaya neden olabileceği bilinmektedir (8). Farklı ototoksik ajanlar, geçici veya kalıcı olarak değişen derecelerde hasara neden olabilir. Literatürde açıklanan ototoksik ajanların ana grupları arasında aminoglikozit antibiyotikler ve diğer antimikrobiyaller, salisilatlar, loop diüretikler, antimalaryal ilaçlar ve antineoplastik ajanlar bulunur.

2.1.1 Ototoksisite Mekanizmaları

Ototoksisiteye neden olan hücre ölümünün arkasındaki mekanizmalar ikiye ayrılabilir. Bunlar; nekroz ve apoptoz dahil programlanmış hücre ölümüdür.

Nekroz

Nekrotik hücre ölümü, hücreler aşırı stres koşullarına maruz kaldığında meydana gelen ve normal hücresel aktivitelerin deregülasyonuyla sonuçlanan pasif bir olaydır. Bu morfolojik olarak sitoplazmanın aşırı derecede vakuolizasyonu, mitokondrinin şişmesi, endoplazmik retikulumun genişlemesi ve plazma zarının yırtılmasıyla karakterize edilir (18). Kokleadaki nekrozun bir örneği, travmatik gürültüye maruz kalmanın bir sonucu olarak ortaya çıkandır.

Apoptoz

Nekrozun aksine apoptoz, genetik olarak düzenlenen programlanmış hücre ölümüdür. Dört ana fonksiyonel moleküler grup, apoptoz sürecini etkilemektedir. Bunlar kaspazlar, adaptör proteinler, tümör nekroz faktör reseptörü (TNF-R) süper ailesinin üyeleri ve B hücresi lenfoma 2 (Bcl-2) protein ailesinin üyeleridir (19).

Apoptotik programı başlatabilen iki ana yol vardır; ekstrinsik (hücre dışı) ve intrensik (hücre içi) yol. Ekstrensik yol, TNF-R ailesine ait olan hücre zarı üzerindeki reseptörlerin aktivasyonunu içerir. Bu ölüm reseptörleri, ligandlar tarafından aktive

edilir ve daha sonra adaptör proteinler aracılığıyla pro-kaspaz proteinlerine bağlanarak ölüme neden olan sinyalleşme kompleksini oluşturur. Bu kompleks daha sonra, kaspaz-8 gibi aktif başlatıcı kaspaz proteinini oluşturmak için zimojenleri toplayabilir ve aktive edebilir, böylece hücresel proteinlerin proteolitik bozulmasına ve apoptozise yol açar (19).

Mitokondriyal yol olarak da bilinen intrensik yol, iyonlaştırıcı radyasyon, kemoterapötik ilaçlar gibi uyaranlara yanıt olarak apoptozun başlamasını açıklar (20). Bcl-2 ailesi, pro-apoptotik olanları (Grup I) ve anti-apoptotik olanları (Grup II ve III) kapsayan üç gruba ayrılabilir. Apoptozun meydana gelip gelmediğini belirleyen, belirli bir hücredeki pro-apoptotik ve anti-apoptotik bileşenlerin dengesidir.

Reaktif Oksijen Türleri

Reaktif oksijen radikallerinin (ROS) de apopitozis'de rol oynadığı düşünülmektedir. Mitokondri, hücreler içinde adenozin trifosfat (ATP) üreten (enerji üreten) ana güç merkezleri olarak görev yapar. Bu enerji üretimi sırasında bir dizi reaktif oksijen türü oluştuğu tahmin edilmektedir. Serbest radikaller, dış yörüngelerinde eşleşmemiş bir elektron bulunan moleküllerdir ve diğer molekülleri kararsız hale getirme ve moleküler bağları parçalama potansiyeli ile doku ve hücre hasarına yol açarlar (18). ROS, kendileri serbest radikal görevi gören veya serbest radikal üretme kabiliyetine sahip oksijen bazlı moleküllerdir.

O_2'nin H_2O'ya indirgenmesinde oluşan üç önemli ROS, süperoksit anyonu, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalidir. Bu reaktif oksijen türlerinin oluşumu, peroksiradikaller gibi diğer daha zararlı türlerin oluşumuna yol açabilir. Reaktif türlerin biyolojik dokulara zarar verdiği, lipid peroksidasyonuna, karbonhidrat ve protein hasarına, DNA ipliği kırılmalarına ve membrana bağlı enzim ve reseptörlerde değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (21).

Mitokondri, serbest radikalleri glutatyon, askorbat, E vitamini ve koenzim Q gibi suda çözünür ve yağda çözünür antioksidanlar ve glutatyon peroksidaz, katalaz, tioredoksinler ve peroksiredoksin gibi antioksidan enzimler yoluyla nötralize ederek oksidatif hasara yanıt verir (22). Ancak nihayetinde, bu antioksidan süreçlerin boğulması nedeniyle hasar birikir.

2.2. Sisplatin

Sisplatin(SP)‟nin antikanser aktivitesi, DNA çifte sarmalında sarmal içi çapraz bağlar oluşturarak DNA sentezini engelleyen bir komplekse dönüşmesinden, yani DNA çift-zincirinde çapraz bağlanma yapmasından ileri gelir. Böylece SP, tümör hücresinde DNA biyosentezini inhibe eder. SP' nin sitotoksik etki mekanizması, nükleer DNA' ya bağlanması ve transkripsiyonu ve/veya DNA replikasyon mekanizmasını interfere etmesi ile açıklanmaktadır (23). SP, çeşitli mekanizmalar ile mitokondriyal permeabiliteyi artırarak apoptozu da indüklemektedir. Ancak aynı apoptotik etki SP toksisitesinde de rol oynamaktadır.

2.2.1. Klinik Uygulama

Sisplatin, testis, prostat, yumurtalık, endometriyal, servikal, mesane ve akciğer karsinomu ve baş ve boyun suquamöz hücreli karsinomları dahil olmak üzere çok çeşitli yumuşak doku neoplazmalarının tedavisinde güçlü bir anti-neoplastik ilaç olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ancak sisplatinin toksisite profili önemlidir ve nefrotoksisite, gastrointestinal toksisite, periferal nörotoksisite, hematolojik toksisite ve ototoksisiteyi içerir (24).

2.2.2. Sisplatin Nörotoksisitesi

Nörotoksisite ciddi bir SP toksisitesidir. Nöron sisteminin en çok etkilenen kısımları periferik duyu sinirleridir. Sisplatin ile kemoterapi tedavisi gören hastalar arasında nöropati; periferik nöropati, otomatik nöropati, işitme kaybı, nöbetler, Lhermitte belirtisi ve ensefalopati kliniği ile kendini gösterir. İstatistikler hastaların %30-50'sinde nöropatinin asla geri döndürülemez olduğunu göstermiştir. Nörotoksisite, nöron sistemi içinde sisplatinin birikmesidir. DNA eklentileri, periferik sinirler dahil olmak üzere vücudun çeşitli organlarında bulunur. Bununla birlikte, araştırmacılar, özellikle otopsi yapılan hastaların dorsal kök gangliyonlarında, daha yüksek platin DNA eklentileri birikimi olduğunu göstermiştir (25). Bunun sebebi dorsal kök gangliyonlarının, bir kan-beyin bariyeri tarafından korunmamasıdır. Bu

beyin ve omuriliğe kıyasla o bölgede on kat daha yüksek sisplatin konsantrasyonunu açıklamaktadır.

Sisplatin nöropatisinin ilk semptomları, çorap ve eldiven dağılımında parestezi ve uyuşmadır. Daha sonra tendon refleksleri, titreşim algısı, ince dokunuş algısı ve propriyosepsiyon gibi esas olarak kalın lif aracılı duyusal niteliklerde azalma görülebilir. Bu durum ince motor koordinasyonda zorluklara yol açabilir. Nöropati arttıkça, engelleyici bir duyusal ataksi ortaya çıkabilir ancak kas güçsüzlüğü son derece nadirdir.

Nöropati, tedavinin kesilmesinden sonra üç ila dört aya kadar kötüleşmeye devam edebilir. Nöropatinin ciddiyeti için ana prognostik faktör kümülatif sisplatin dozudur. Konvansiyonel döngü başına 50-75 mg / m^2 sisplatin dozları ve 300 mg/m^2'yi aşan kümülatif dozları ile bildirilen nöropati insidansı %24 ile %92 arasında değişmektedir. Hastaların 500 ve 600 mg/m^2 arasında kümülatif sisplatin dozu aldığı büyük bir prospektif çalışmada, nöropati genel insidansının %47 olduğu ve hastaların %4' ünde yürüme güçlüğüne yol açan şiddetli nörotoksisite meydana geldiği saptandı. Nöropatinin şiddeti ile yaş, cinsiyet veya tümör tipi arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (25).

2.2.3. Sisplatin Ototoksisitesi

Klinik Özellikler

Sisplatin, tüm platin bileşikleri arasında en yüksek ototoksik potansiyele sahiptir ve tipik olarak tinnitus ile ilişkili geri dönüşümsüz, ilerleyici, iki taraflı ve yüksek frekanslı sensorinöral işitme kaybı (SNİK) olarak kendini gösterir (26). Sisplatin uygulamasından kaynaklanan tek taraflı işitme kaybı nadiren rapor edilir ve genellikle tek taraflı kraniyal radyasyon ve/veya cerrahi müdahale ile açıklanır. İç kulağa simetrik hasarın sisplatinin sistemik uygulanmasından kaynaklandığı fikri, yapıların fizyolojisinin simetrik olduğu varsayımına dayanmaktadır.

Bazı odyometrik çalışmalar sisplatin ile tedavi edilen hastaların %75-100'ünde yüksek saf ses eşikleri bildirmiştir (24). Bununla birlikte, yalnızca yüksek frekans odyometrik değerlendirme ile tespit edilebilen bir kayıptan, iletişimi etkileyen ciddi

bir kayba kadar değişen derecelerde etkilenme görülebilmektedir (8). Sisplatin ototoksisitesi esas olarak kokleayı etkiler, ancak sınırlı vestibüler disfonksiyon da belgelenmiştir (11-13).

Sisplatin Kaynaklı Ototoksisitenin Etkileri

İç kulakta sisplatin ototoksisitesinin mekanizmalarına yönelik araştırmalar elektrofizyolojik ve histopatolojik analizlere dayanmaktadır. Bu yöntemler tipik olarak invazivdir ve bu nedenle insanlarda etik olarak savunulamaz. Sonuç olarak, sisplatinin koklea üzerindeki etkileri hakkında şu anda bilinenler, hayvan modellerinden, özellikle kobaylar, sıçanlar ve farelerden tespit edilmiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalar, kokleada sisplatin ototoksisitesinin en az üç ana hedefini tespit etmiştir. Bunlar, corti organı, spiral ganglion hücreleri, stria vaskülaris ve spiral ligament dahil yan duvardır.

Kobayların Corti organı içinde, yüksek doz sisplatinin intravenöz uygulamasından bir gün sonra çok çeşitli hücresel değişiklikler gözlenmiştir (27). Bu çalışma, tek bir yüksek doz (12.5 mg / kg) sisplatin enjeksiyonundan bir, iki, üç ve dört gün sonra kobayların kokleasında meydana gelen morfolojik değişiklikleri belgelemiştir. Corti organında üç ana hasar aşaması tespit edilmiştir. İlk aşama, destekleyici hücrelerde patolojiyi, yani Hensen hücrelerinin ve Nuel boşluğuna çıkıntılı Deiters hücrelerinin şişmesini içermiştir. İkinci aşama, stereosilia kaybı ve hücre içi vaküolizasyon dahil olmak üzere dış saç hücrelerinin dejenerasyonu ile karakterize edilmiştir. Son aşamada, Corti'nin tüm organının dejenerasyonu ve Reissner'ın zarının çökmesi kaydedilmiştir. Bu son aşamada, iç saç hücrelerde oluşan hasar, saç hücresindeki morfolojik değişikliklerden tam dejenerasyona kadar değişmiştir. Bu ototoksiteye ait patolojik aşamalar, başka çalışmalarla da desteklenmektedir (28). Bununla birlikte, Deieters ve Hensen hücrelerinin sisplatinden etkilenmediğini raporlayan çalışmalar da mevcuttur (29).

Spiral ganglion hücrelerinin sisplatin kaynaklı dejenerasyonunun kanıtı sınırlıdır, ancak tip I spiral ganglion hücrelerinin miyelin kılıflarının ayrıldığı gözlemlenmiştir (30). Ancak bu olayların zaman sıralaması ve herhangi bir ototoksik sürecin diğerini tetiklediğine dair herhangi bir kanıt ortaya koyulamamıştır.

Sisplatin Kaynaklı Ototoksisite Mekanizmaları

Sisplatin kaynaklı ototoksisitenin hücresel ve moleküler mekanizmaları şu anda tam olarak anlaşılmamıştır (31). Garcia-Berrocal ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada (31), sıçan kokleasında intrensek apoptotik yolun rolünü destekleyen veriler toplanmıştır. Ayrıca, immünohistokimyasal tekniklerle, protein özütlerindeki farklı kaspaz aktivitelerini ve ATP seviyeleri incelenmiş sisplatin uygulamasıyla oluşan apoptoz nedeniyle hücre ölümüne uğrayan hücrelerin artan enerji gereksinimleri ile tutarlı olarak ATP seviyelerinde önemli düşüş saptanmıştır (32). Ek olarak, giderek daha yüksek kaspaz-9 ekspresyonları sergileyen koklear ekstraktlarla, intrensek apoptotik yolun katılımını destekleyen kanıtlar bulunmuştur (33). Genel olarak, literatür, cisplatin kaynaklı ototoksisitenin intrensik apoptotik yol aracılığıyla gerçekleştiğini göstermektedir (31,34).

Bununla bağlantılı olarak, kokleadaki duyu hücrelerinin yok edilmesinde ROS'un rolünü inceleyen çok sayıda çalışmadan kanıtlar toplanmıştır (30,34-37). Cisplatin uygulamasının koklear dokularda glutatyon ve antioksidan enzimlerin (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz) tükenmesine ve malondialdehit seviyelerinde eşdeğer bir artışa neden olduğu gösterilmiştir (35). Glutatyon seviyelerindeki bu düşüş, sisplatinin neden olduğu oto ve nefrotoksisitede ROS oluşumunun etkili olduğunu göstermektedir (36). Sisplatine maruz kalma, dokuda hidrojen peroksit ve oldukça reaktif hidroksil radikaline dönüşebilen süperoksit anyonunun oluşumuna neden olur. Hidroksil radikali daha sonra tüm biyolojik makro moleküller ve çoklu doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girmekte serbesttir ve lipid peroksidasyonu yoluyla toksik aldehit 4-hidroksinonenal (4-HNE) oluşturur. Başka bir çalışmada elde edilen bulgular saç hücresi dejenerasyonunun kısmen hidroksil radikalinden kaynaklandığını göstermektedir (37). Ayrıca ROS'a maruz kalma apoptozu indükleyebilir (34).

Sisplatin Kaynaklı Ototoksisite için Risk Faktörleri

İnsanların sisplatin kaynaklı ototoksisiteye duyarlılığında, kümülatif doz, yaş, böbrek fonksiyon bozukluğu, kraniyal ışınlama ve diyet gibi hastayla ilişkili faktörler ile ilişkili olarak, önemli farklılıklar görünmektedir. Bilateral orta ila çok ileri derecede

yüksek frekans işitme kaybı gelişme riskinin, önemli ölçüde kümülatif sisplatin dozu ile ilişkili olduğu bulunmuştur (38). Sisplatin kaynaklı ototoksisitenin yaşa bağlı olduğu ve küçük çocukların ve yaşlı yetişkinlerin duyarlılığının arttığı gösterilmiştir (39). Böbreklerin sisplatinin temizlenmesindeki rolü göz önüne alındığında, serum kreatinin seviyeleri ile ölçülen böbrek fonksiyonu önemlidir. Böbrek yetmezliği (böbrek kreatinin klerensi zayıf) olan hastalar, artan serum aktif sisplatin düzeyleri nedeniyle daha yüksek ototoksisite riski altındadır (40).

İşitme kaybı, baş ve boyun bölgesine ışınlamanın nispeten yaygın bir komplikasyonudur. Işınlama iki tür işitme bozukluğuna neden olabilir; iletim tipi işitme kaybı (orta kulak iltihabı gibi) ve SNİK (41). Literatürün sistematik bir incelemesi, tek başına ışınlamadan kaynaklanan SNİK insidansında %0 ila %50 arasında değişen önemli değişkenlik göstermiştir (42). Yazarlar, iç kulağa yakın bölgeye 70 Gy'lik standart doz alan üç hastadan en az birinin 4 kHz'de 10 dB veya daha fazla işitme kaybı geliştirmesinin beklenebileceği sonucuna varmışlardır. Sisplatin tedavisi ile kombinasyon halinde, riskte artış olmuştur (43).

Sisplatin Kaynaklı Ototoksisiteye Karşı Koruma

Kokleanın, örneğin cisplatin maruziyetinden kaynaklanan oksidatif stresten kaynaklanabilen hasara karşı endojen sitoprotektif tepkilere sahip olduğu düşünülmektedir (44). Bununla birlikte, yüksek ROS konsantrasyonları bu rejeneratif süreci zorlayabilir ve hücre ölümüne yol açabilir. Kokleadaki cisplatin aracılı hasara karşı koruyucu özellikleri nedeniyle çok sayıda ajan araştırılmıştır. Ancak, sisplatinin anti-tümör etkisiyle potansiyel etkileşime ilişkin endişeler nedeniyle, şu anda Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) veya Medsafe tarafından insanlarda kullanım için onaylanmış hiçbir otoprotektif ajan bulunmamaktadır.

Kokleayı cisplatin kaynaklı ototoksisiteden korumaya yönelik bir strateji, antioksidan ilaçların uygulanmasıdır. Antioksidanlar, hücresel bileşenleri, serbest radikallerin ve diğer reaktif oksijen türlerinin neden olduğu oksidatif hasardan koruyan kimyasallardır. Antioksidanların kokleada hücre ölümünün başlamasını önlediği düşünülmektedir (35,44). Birçoğu tiyol grupları içeren sisplatin kaynaklı ototoksisiteye karşı çeşitli antioksidan bileşikler test edilmiştir. Bu grubun etkinliği, platinin yüksek kükürt afinitesine dayanmaktadır (45).

Glukokortikoidler, bir otoprotektan olarak ümit verici sonuçlar gösteren bir ilaç sınıfıdır. Hidroklear kan akışı ve koklear vasküler iletkenlik bozukluğunu hafifletmede hidrokortizonun etkili olduğu bulunmuştur. Doza bağlı olarak koklear kan akımında azalmayı önemli ölçüde engellediği ve stria vaskülarisin dejenere olmuş kısmının boyutunu azalttığı tespit edilmiştir. Bu gözlemler, hidrokortizonun ROS tarafından indüklenen kokleanın doku inflamasyonunu iyileştirmek için terapötik potansiyele sahip olduğu hipotezini desteklemektedir (26). Bununla birlikte, deksametazon gibi kortikosteroidlerin, tümör hücrelerindeki apoptoz genlerini regüle ettiği de gösterilmiştir (46). Bu, kortikosteroidleri sistemik olarak uygulamanın sisplatinin anti-tümör özelliklerinin etkinliğini azaltabileceği endişesini arttırır. Ek olarak, yüksek doz oral kortikosteroidlerin uzun süreli uygulanması, kemik kırıkları, osteoporoz, enfeksiyonlara yatkınlık, hiperglisemi ve kilo alımı gibi ciddi yan etkilerle ilişkilendirilmiştir (47).

Kobaylarda sisplatin kaynaklı ototoksisiteye karşı, kaspaz-3 inhibitörü (z-DEVD-fmk) ve kaspaz-9 inhibitörünün (z-LEHD-fmk) intrakoklear perfüzyonu denenmiştir (48). Her iki ajan da işitme kaybı, apoptoz ve saç hücresi kaybı insidansını önemli ölçüde azaltmıştır. Ancak uygulama yöntemi invazivdir ve bu nedenle hastalarda kullanım için uygun olmayabilir.

2.3. Ototoksite için Odyolojik Değerlendirme ve İzleme

Ototoksisite, mesleki, eğitimsel ve sosyal problemlere neden olabilir. Ototoksisite için risk faktörleri, oldukça değişken olmakla birlikte tanımlanmıştır. Ototoksisiteden kaynaklanan işitme kaybı ve vestibüler kayıp, tespit zamanında yapılırsa ve uygun olduğu takdirde, ototoksik ilacın dozunu değiştirmek veya daha az ototoksik alternatif bir tedaviye geçmekle en aza indirilebilir veya önlenebilir. Bunun gerçekleşmesi için, sağlık profesyonellerinin koordinasyonunu ve eğitimini içeren sıkı bir protokol gereklidir.

Odyologlar için en büyük yönetim organlarından biri olan American Speech-Language-Hearing Association (ASHA), Ototoksik ve / veya Vestibulotoksik İlaç Tedavisi Alan Bireylerin Odyolojik Yönetimi için Ad Hoc Komite oluşturmuş ve ardından bireylerin odyolojik yönetimi için Kılavuz geliştirmiştir (49). Kılavuzda, bir

kokleotoksisite izleme programının altı temel unsurunu özetlemişlerdir. Bunlar; (1) toksisitenin tanımlanması için spesifik kriterler; (2) risk altındaki hastaların zamanında belirlenmesi; (3) potansiyel kokleotoksik etkilere ilişkin tedavi öncesi danışmanlık; (4) geçerli temel önlemler (tedavi öncesi veya tedavinin erken döneminde); (5) işitme kaybının ilerlemesini veya duyarlılıkta dalgalanmayı belgelemek için yeterli aralıklarla değerlendirmeleri izlemek; ve (6) tedavi sonrası etkileri belirlemek için takip değerlendirmeleridir. Bu temel unsurların her biri aşağıda özetlenmiştir.

2.3.1. Kokleotoksisite Takibinde Temel İlkeler

Kokleotoksisite için ASHA Kriterleri (Toksisitenin Tanımlanması için Spesifik Kriterler)

Ototoksisitenin klinik olarak ortaya çıkıp çıkmadığının belirlenmesi, odyometrik testlerin sonuçlarının tedavinin başlamasından önce elde edilen temel verilerle karşılaştırılmasıyla başarılır. ASHA saf ses eşiklerinde klinik olarak önemli değişiklikleri şu şekilde tanımlar: (1) herhangi bir test frekansında işitme eşiklerinde ≥20 dB azalma; (2) herhangi iki bitişik test frekansında işitme eşiklerinde ≥ 10 dB azalma; veya (3) yanıtların daha önce elde edildiği üç ardışık test frekansında yanıt kaybı (49). Bu eşikler, tekrarlanan bir değerlendirme ile doğrulanmalıdır. Üçüncü kriter, özellikle, önceki yanıtların odyometrenin sınırlarına yakın elde edildiği test edilen en yüksek frekanslara atıfta bulunur. Yanlış pozitif ve yanlış negatif oranları en aza indirmek için eşikte klinik olarak önemli değişiklikler için kriterler hassas ve spesifik olmalıdır. Davranışsal saf ses işitme eşikleri için test-tekrar test güvenilirliğinin 0,5 - 16 kHz frekans aralığı için ± 10 dB olduğu bildirilirken (50), iki bitişik frekanstaki eşik kaymaları gerçek bir değişikliğin daha iyi bir göstergesi olarak kabul edilir (51). ASHA kriterleri işitme kaybının şiddetini şu şekilde tanımlamıştır (her iki kulak için en az bir test edilmiş frekans için): hafif: 21 ila 40 dB; orta: 41-55 dB; orta derecede: 56 ila 70 dB; ileri derecede: 71 ila 90 dB; çok ileri derecede: >90 dB (49).

Hasta Kimliği (Risk Altındaki Hastaların Zamanında Belirlenmesi)

ASHA (American Speech-Language-Hearing Association, 1994) kokleotoksik özelliklere sahip olduğu bilinen veya şüphelenilen ilaçlarla tedavi gören tüm hastaların, zamanında uygulanan bir protokolün parçası olarak izlenmesini

önermektedir (49). Bunun gerçekleşmesi için potansiyel olarak kokleotoksik ilaç tedavisi gören hastaların (hem yatan hem de ayakta tedavi gören) kayıtlarına erişim ve odyoloji, onkoloji, hemşirelik ve hastane eczane personeli arasında etkili iletişim ve iş birliği gerekir. Ototoksisiteye özellikle duyarlı olma olasılığı yüksek olan hastalar da tanımlanmalıdır. Bunlar, çok genç hastaları (38), kötü böbrek fonksiyonuna sahip hastaları (40) ve önceden veya eşzamanlı kraniyal ışınlama (41) alan hastaları içerir.

Tedavi Öncesi Danışmanlık

Kokleotoksik ilaçlarla tıbbi tedavi görmeden önce, uygun danışmanlık alınmalıdır. Fausti ve arkadaşları, odyolog tarafından hasta danışmanlığının üç farklı aşamasını önermektedir: (1) potansiyel olarak ototoksik ilaçlar hakkında hastayı eğitmek ve onunla temas kurmak; (2) hastaya olası işitme değişiklikleri ve tedavi sonrası rehabilitasyon konusunda danışmanlık yapmak; ve (3) terapötik tedavi sırasında ve sonrasında işitme korumasının öneminin vurgulanması (52). Hastalar kulak çınlaması, işitsel dolgunluk, denge kaybı ve işitme duyarlılığında değişiklikler meydana gelirse doktorlarına bildirmeleri konusunda teşvik edilmelidir.

Temel Test (Tedavi Öncesi veya Tedavinin Erken Döneminde)

Ototoksik ilaç tedavisi gören hastaların başarılı bir şekilde izlenmesi için doğru temel verilerin elde edilmesi çok önemlidir. Sisplatin, tek bir dozun uygulanmasının ardından ölçülebilir işitme kaybına neden olabileceğinden, ASHA, tercihen ilk sisplatin dozundan önce ve en geç 24 saat sonra bir temel değerlendirme yapılmasını önermektedir. Değerlendirmeler, mevcut işitsel ve vestibüler semptomların varlığını, önceki gürültüye maruz kalmanın ayrıntılarını ve ototoksik ilaca önceden maruz kalmayı belirleyen kapsamlı bir vaka geçmişi ile başlamalıdır. Ayrıca Fausti ve arkadaşları, Tinnitus Ototoksisite İzleme Görüşmesi gibi bir anketle kulak çınlaması değerlendirmesini önermektedir (52). Bu, tinnitus başlangıcını ve izleme aşamasında meydana gelen herhangi bir algısal değişikliği belgelemek için tasarlanmıştır. Tinnitus, dışarıdan akustik uyaranların yokluğunda ses duyulması olarak tanımlanmaktadır. Tinnitus iki genel kategoriye ayrılabilir: Objektif ve sübjektif tinnitus. Objektif tinnitus, mikrofonla objektif olarak kaydedilebilen veya başka bir dinleyici tarafından duyulabilen ve iletim yoluyla kulağa ulaşan, vücut dokularında dahili olarak üretilen seslerden kaynaklanır. Tinnitus, birden çok etiyolojiye sahip bir

semptom olarak düşünülmektedir. Gürültüye bağlı işitme kaybı, presbiakuzi ve ilaca bağlı ototoksisite dahil olmak üzere çeşitli işitme kaybı türleri ile ilişkilendirilmiştir (53). Yoğunluğu veya ciddiyeti objektif olarak ölçmek için mevcut bir araç olmamasına rağmen, tinnitusun bireylerin fiziksel, duygusal, sosyal ve mesleki işleyişi üzerindeki etkisini kanıtlamaya yardımcı olacak anketler mevcuttur (54).

Başlangıç değerlendirmesi orta kulağın durumunu değerlendirmek için otoskopik muayeneyi, timpanometri, akustik refleksleri ve yüksek frekans odyometriyi içermelidir. Odyometri; her iki kulak hava yolu işitme eşikleri için 0,5 kHz-20 kHz aralığındaki frekansları içermelidir. Herhangi bir iletim tipi patolojiyi tanımlamak için kemik iletim eşikleri de 0,5, 1, 2 ve 4 kHz' de elde edilmelidir. İncelemeye konuşmayı ayırt etme testi de dahil edilmelidir.

Sisplatin ototoksisitesinin, kokleanın bazal dönüşünde ilk hasara neden olduğu, dolayısıyla daha alçak frekansları etkilemeye başlamadan önce yüksek frekansları etkilediği iyi belgelenmiştir. Sonuç olarak, bir dizi çalışma, ototoksisitenin erken tespitinde geleneksel odyometriye (8 kHz) göre genişletilmiş yüksek frekans odyometrinin (>8 kHz) daha fazla duyarlılığa sahip olduğunu göstermiştir (55-57).

Kokleotoksisite takibi için diğer alternatif test yöntemi Otoakustik emisyon (OAE)lardır. OAE'ler, koklear fonksiyonun invaziv olmayan objektif bir ölçümünü sağlar. OAE' ler, dış kulak yolundan kaydedilen koklea tarafından üretilen akustik enerjiden oluşur. Kokleanın dış tüy hücrelerinde oluşan elektromekanik transdüksiyondan kaynaklandığı düşünülür. OAE'ler, genellikle OAE'lerin 'tipleri' olarak adlandırılan bir dizi farklı mod aracılığıyla gözlemlenebilir. Bu türler arasında spontan otoakustik emisyonlar (SOAE'ler), sitimulus frekans otoakustik emisyonlar (SFOAE'ler), geçici uyarılmış otoakustik emisyonlar (TEOAE'ler) ve distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar (DPOAE) bulunur. Ototoksisitenin izlenmesi amacıyla, DPOAE'lerin, geniş bant koklear yanıt ortaya çıkaran TEOAE'lerden daha etkili olduğu bulunmuştur (58). DPOAE'ler, yaş veya hastalık nedeniyle güvenilir davranış eşikleri sağlayamayan hastalarda ototoksisiteyi izlemek için özellikle değerlidir.(55) DPOAE'lerin güvenilirliği, özgüllüğü ve hassasiyeti genellikle yüksektir ve çalışmalar%94 (59) ile %100 (60) arasında hassasiyet bildirmiştir. OAE'ler, spesifik

ototoksisite kılavuzları ASHA tarafından şart koşulduğunda yaygın klinik kullanımda değildi ve bu nedenle test bataryasının bir parçasını oluşturmazlar.

İzleme Programı

İzleme değerlendirmeleri, konuşma algısını korumak için ideal olarak geleneksel frekanslar etkilenmeden önce, koklear hasarın mümkün olan en erken tespitini sağlayacak aralıklarla planlanmalıdır (61). Uygun zaman aralıkları, kanser türüne ve kokleotoksik ilaçların sıklığı ve dozuna bağlı olarak değişebilir.

Takip Değerlendirmeleri

Takip değerlendirmesinin amacı, tedavi sonrası kokleotoksisiteyi tespit etmek ve/veya işitme duyarlılığında herhangi bir düzelmeyi belgelemektir. Fausti ve arkadaşları, testin potansiyel olarak ototoksik ajan ile tedavinin kesilmesinden bir ay ve üç ay sonra yapılmasını önermektedir (52). Tedaviden altı ay sonra, hastanın genel işitme sağlığını değerlendirmek için tekrar bir değerlendirme yapılmalıdır. Rehabilitasyon danışmanlığı da test sonuçlarına bağlı olarak uygun olabilir.

2.3.2.Vestibülotoksisite İzleme

Periferik vestibüler sistemin ototoksisitesi, saç hücrelerinin kısmen veya tamamen tahrip olmasına veya vestibüler uç organların farklılaşmasına neden olabilir. Bilateral vestibüler sistem kaybının fonksiyonel etkisi, diğer iki destek duyudan, görme ve somatosensorial sistemden gelen bilgiler hastalık nedeniyle ya olmadığında ya da bozulduğunda baş hareketleri sırasında osilopsi ve postüral dengesizlikle sonuçlanır. Ambulasyon sırasında ortaya çıkan osilopsi, doğal olarak kafa karıştırıcı ve istikrarsızlaştırıcı olabilir. Bilateral kalıcı vestibüler sistem bozukluğu olan hastalar, ambulasyon için yardımcı cihazlara ihtiyaç duyar. Örneğin karanlıkta, iki taraflı vestibüler sistem kayıpları olan hastalar, düşme riski altındadır. Bu nedenle, kalıcı hasarı ortadan kaldırırmak için, tedaviye müdahale etmenin mümkün olduğu ve tercih edildiği durumlarda (yani, dozajları azaltarak veya daha az zarar veren ilaçları ikame ederek) ototoksik özelliklere sahip ilaçları kullanan hastalarda tıbbi tedavilerden önce, sırasında ve sonrasında vestibüler sistem işlevini izlemek kritik bir ihtiyaçtır (62).

Ancak bazı ilaçların, özellikle belirli aminoglikozitlerin vestibülotoksisitesi iyi belirlenmiş olmasına rağmen vestibulotoksisite izleme için geniş çapta kabul edilmiş bir kılavuz bulunmamaktadır (63). Ayrıca, bazı klinik vestibüler testler, bu hasta popülasyonunun rutin izlenmesi için tavsiye edilsede, kullanımları pratik değildir. Vestibulotoksisite gelişen hastaların bu tür testlerin neden olabileceği herhangi bir rahatsızlığa karşı toleransı düşüktür. Bununla birlikte, denge bozukluklarının taranmasına yardımcı olacak birkaç test vardır, ancak ototoksisite izlemesi için duyarlılık ve özgüllük için tam olarak değerlendirilmemişlerdir (62).

Vestibüler sistem işlevini değerlendirmek için kullanılabilecek bir dizi klinik test vardır. Ancak hiçbir klinik test vestibüler fonksiyonu doğrudan ölçemez. Bunun yerine, vestibüler işlev hakkında genellikle vestibülooküler refleks (VOR) temelinde çıkarımlar yapılmaktadır. Bunlar arasında elektronistagmografi testi (ENG), rotasyonel testler (VAT), vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyeller (VEMP'ler), Video Head Impulse Test ve posturografi yer alır (7). Bu değerlendirmelerin performans özellikleri değişiklik gösterir (62). Örneğin, ENG' de yapılan kalorik test, yalnızca vestibüler sistemin 0,003 Hz aralığındaki frekanslar için bir değerlendirme sağlar. Günlük yaşamda meydana gelen normal baş hareketlerinde karşılaşılan "fizyolojik" frekanslar 1-6 Hz aralığındadır. Bununla birlikte, düşük frekans hassasiyeti ilk olarak hastalıktan etkilendiğinden, kalorik test periferik vestibüler sistem bozukluğunun varlığına oldukça duyarlıdır. Tüm vücut rotasyonel testi, vestibüler sistemin 0.01 Hz ve 0.64 Hz arasındaki daha yüksek frekanslara verdiği yanıtların duyarlılığının ve simetrisinin değerlendirilmesine izin verir. Bununla birlikte, bu frekanslar hala günlük yaşamda karşılaşılanların fizyolojik frekansların gerisinde kalmaktadır. VAT' ın kullanımı, fizyolojik aralığa (örneğin, 1 ila 3-4 Hz) giren frekansları değerlendirmek için bir yol sağlar. Ancak bu teknik klinik olarak geniş kabul görmemiştir (62).

Bilateral periferik vestibüler sistem bozukluğunu tanımlamak için kullanılabilecek "yatak başı" testleri de vardır (64). Bunlar, baş itme ve dinamik görme keskinliği testlerini içerir. Bununla birlikte, bu testler, yüksek frekans işlevindeki bozukluklara duyarlıdır. Bu nedenle, daha düşük frekanslarda başlayan bilateral periferik vestibüler sistem bozukluğunun en erken belirtilerinin tanımlanmasına yardımcı olmazlar (62).

Son olarak, Dizziness Handikap Envanteri (DHI)'ni de içeren baş dönmesi için anketler de vardır (65,66). Basit bir anket olan DHI, ototoksisite izlemesi için odyolojik değerlendirme sırasında uygulanabilir (66). DHI başlangıçta ototoksisite izleme için tasarlanmamıştır, ancak baş dönmesi ve dengesizlik için en yaygın kullanılan ve en iyi doğrulanmış öz değerlendirme ölçeğidir. Bununla birlikte, önceki araştırmalar, öz bildirim ölçülerindeki puanlar ile vestibüler sistemin kantitatif testinin sonuçları arasında zayıf bir ilişki olduğunu göstermiştir. Artık, baş dönmesine ilişkin öz bildirim ölçümlerinin, geleneksel nicel testlerle değerlendirilmeyen bir işlev vektörünü (örneğin başa çıkma becerileri, anksiyete, depresyon) yansıttığı düşünülmektedir (67,68). Yinede, hızlı, invaziv olmayan ve uygun maliyetli bir tarama yöntemi olarak, DHI'yi ototoksisite programlarına dahil etmek faydalı olabilir.

Sonuç olarak, vestibülotoksisite izlemede yerleşik bir bakım standardı ve / veya yatak başı değerlendirme için iyi uyarlanmış bir test bataryası yoktur. Ancak mobilizasyon sorunu olmayan hastalar için bir protokol önerilmelidir. İzlemenin hem ENG hem de videonistagmografi testinden ve kapsamlı rotasyonel testten oluşması önerilir (ör. 0.01, 0.02, 0.04, 0.08, 0.16, 0.32 ve 0.64 Hz frekansları dahil). Bu tür testler, bilinen ototoksik ilaçlarla tedavi sırasında herhangi bir denge bozukluğu belirtileri gösteren hastalar için şiddetle tavsiye edilir (62).

Vestibüler ve/veya Denge Fonksiyonu için Objektif Testler

Birçok çalışma bir veya daha fazla objektif vestibüler veya denge fonksiyon testi kullanarak sonuçları bildirmiştir (12,13,69-74). Bu raporların neredeyse tamamı sisplatin'den kaynaklanan toksisitelere odaklanmıştır. Literatürde ototoksik ilaç kullananlarda vestibüler fonksiyonları değerlendirmek için kalorik test (12,13,69-71), rotasyonel testler (13,70-72), vestibular otorotasyon test (VAT) (73,74), ve horizontal video head impuls test (vHIT) (11) incelenmiştir. Tüm bu testler, horizontal VOR anormalliklerini tespit eder. Çoğu çalışma, kalorik test (12,69), VAT (73,74) ve vHIT (11) gibi tek bir vestibüler fonksiyon testinin sonuçlarını rapor etmiştir. Üç çalışma hem kalorik hem de rotasyonel testleri değerlendirmiştir (13,70,71).

Kemoterapi uygulamasından sonra kalorik test ile saptanan anormal bulgu oranı %0 (71), %2,9 (70), %4,2 (12,69) ve %50,0 (13) arasında rapor edilmiştir. VHIT

tarafından saptanan anormal vestibüler fonksiyon, hayatta kalanların %25'inde bildirilmiştir (11). Kalorik test (12, 69) ve vHIT (11) kullanan çalışmalarda bilateral vestibüler hipofonksiyon bildirilirken, bazı çalışmalar hangi tarafta anormal kalorik yanıtların olduğunu bildirmemiştir (13,70). Rotasyonel testin ve VAT'ın bilateral vestibüler bozukluğun saptanmasında etkili olduğu bulunmuştur (70-74).

Literatürde, denge fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan objektif testler arasında postural test (13,72), Süreli Kalk ve Yürü testi (TUG) test (75,76), Fullerton Gelişmiş Denge (FAB) Ölçeği (75, 76), ve Modifiye Edilmiş Sensör Entegrasyon Denge testi (CTSIB-M) (77) bulunmaktadır. Bu çalışmalardan ikisi vestibüler disfonksiyonu da değerlendirmiş ve kemoterapi tedavisi tamamlandıktan sonra postüral testin anormal yanıt oranı %18,8 (72) ve %54,5 (13) olarak rapor etmiştir. Kemoterapiye bağlı nöropati (CIN) olan kanserden kurtulanlarda, Süreli Kalk ve Yürü testinde (TUG) ve Fullerton Gelişmiş Denge (FAB) Ölçeğinde daha kötü skorlar bulunmuştur (75,76). Çocukluğunda kanser tedavisi gören elli hastadan üçünün (%6), anormal bir CTSIB-M skoruna sahip olduğu saptanmıştır (77).

Hastaların Belirtileri

Literatürde, yazarlar tarafından vestibüler yan etkileri tanımlamak için kullanılan terimler genellikle birbirinin yerine ve spesifik olmayan bir şekilde kullanılır; örneğin "vertigo" terimi, *"disequilibrium," "lightheadedness*," ve "*dizziness*" tanımlarını içerir (78). Bu nedenle sadece semptomlara dayanarak vestibüler denge bozukluğunu güvenilir bir şekilde ayırt etmek zordur (5).

Objektif vestibüler testler kullanılarak yapılan değerlendirmelerde vestibüler semptomların oranı %0'dan (70,71,73,74) %41,7' ye değişebilir (11). Ancak bu çalışmaların hiçbirinde, objektif bir testle vestibüler bozukluk tespit edilen hastalar herhangi bir subjektif vestibüler bozukluk hissi bildirilmemiştir (70,71,73,74). Diğer çalışmalarda bildirilen vestibüler semptomlar; dizziness (12,69), unsteadiness (13) ve vertigodan (11) oluşmaktadır. Hastaların objektif ölçümlerle doğrulanmayan, vestibüler yan etkilere bağlı semptomlardan şikayet ettikleri bildirilmiştir. Platin bazlı ilaçlar dahil olmak üzere çok sayıda ilacı içeren kanser tedavisinde yapılan çalışmalar, dizziness, vertigo, ataksi, denge sorunları ve yürüme bozukluğu gibi spesifik olmayan denge semptomları bildirmiştir (11,12,69,79). Sisplatin bazlı kemoterapi alan 952

testis kanserinden sağ kurtulan birey üzerinde yapılan çok merkezli bir çalışma, genel olarak, dizziness, vertigo veya denge problemleri yeni gelişen vaka oranını %9,3 olarak bildirmiştir (79).

Fiziksel Muayene Bulguları

Literatürde ototoksisitenin fiziksel muayene bulgularını rapor eden çalışmalar bulunmaktadır (11,13,71,77). Kobayashi ve arkadaşları, 10 hastanın yedisinde (%70) spontan nistagmus (herhangi bir uyarı olmadan istirahat pozisyonunda nistagmus) ve 10 hastanın 6'sında (%60) pozisyonel nistagmus (belirli bir baş pozisyonunda nistagmus) bildirmiştir (13). Baş dönmesinden yakınan üç hastanın hepsinde spontan nistagmus, ikisinde de pozisyonel nistagmus gelişmiştir. Ancak spontan nistagmus olan hastaların hepsi baş dönmesinden şikayetçi olmamıştır. 74 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların hepsinde optokinetik testler, Romberg testleri, yürüme testleri ve adım atma testleri normal bulunmuştur (71). Vestibüler tarama testi olarak dinamik görme keskinliğinin kullanıldığı başka bir çalışmada anormal sonuç oranı %28'dir (77). Beyin kanseri tanısı konulan ve sisplatin tedavisi alan on iki hastadan üçünde (%25) tandem yürüyememe, ikisinde (%16,6) gaze-evoked nistagmus saptanmıştır (11).

Vestibülotoksisite ile İlişkili Faktörler

Literatürde bahsedilen vestibülotoksisitenin bazı ilişkili faktörleri, dozaj, önceden var olan vestibüler disfonksiyon ve eşlik eden kokleotoksisitedir. Vestibüler fonksiyonun her hastada sisplatin dozunun artmasıyla azaldığı bildirilmiştir (72-74). Bununla birlikte, sisplatinin, vestibüler sistem veya denge üzerine etkisi ile ilişkili spesifik kümülatif doz eşikleri tam olarak tanımlanamamıştır.

Önceden var olan vestibüler fonksiyon kaybı olan deneklerin sisplatina bağlı vestibüler toksisiteye sahip olma olasılığının daha yüksek olduğunu gösteren bazı kanıtlar vardır. Daha önce anormal vestibüler işlevi olan beş hastadan ikisinde (%40), tedavinin kesilmesinden sonra ilave vestibüler kayıp varken, daha önce normal vestibüler işlevi olan dokuz hastadan biri (%11,1) kemoterapi sonrası vestibüler toksisite geliştirmiştir (72).

Literatürde, anormal vestibüler fonksiyon testi ile tanımlanan vestibüler toksisiteye, üç araştırmada koklear toksisite (işitme bozukluğu veya kulak çınlaması) eşlik etmiştir (69,11-13). Bir çalışmada kalorik ve rotasyon yanıtı azalmış hastalarda işitme kaybı saptanmazken (71), diğer çalışmalarda ise işitme durumu belirtilmemiştir (70, 72- 74).

2.4. Postürografi

Postürografi postürün ve dengenin ne kadar kontrol edebildiğini kantifiye etmek için kullanılan non-invaziv, özelleşmiş bir klinik değerlendirme tekniğidir. Postürografi teknikleri, çeşitli koşullar altında dengenin, aktif ve pasif düzenlenmesini araştırmak için kullanılır. Denge sorunu ve/veya baş dönmesi olan hastaların denge sorunlarının sistematik olarak dökümüntasyonunu sağlar. Bu sayede dengeden sorumlu olan, somatosensorial, görsel ve vestibüler sistem verilerinin uygun şekilde kullanıp kullanmadığı ya da bu sistemlerden alınan bilgilerin koordinasyonunun doğru bir şekilde yapılıp yapılmadığı anlaşılır (80,81).

Posturografi cihazları kantitatif olarak çeşitli yüzey ve görsel çevre durumlarını taklit ederek postural salınımı ölçer. Egzersiz ve farklı pozisyonlar hasta ayağının uyguladığı basıncın değişimine sebep olur. Platform üzerine yerleştirilmiş basınç algılayıcılar, basınç merkezindeki yer değiştirme paternlerini algılar. Ayrıca basınç merkezi ve yerçekimi merkezi salınım açılarını kullanarak kişinin düşme riskini hesaplar (81-83).

Postürografi cihazları ile köpük yastıkçıklar üzerinde (somatosensoriyel girdiyi kısıtlamak için), göz kapalı (vizüel girdiyi kısıtlamak için), veya gözler açık, her iki durumu kapsayacak şekilde, baş sağa sola, öne arkaya eğilerek ölçümler yapılabilir. Bu sayede denge için farklı sistemler devre dışı bırakılarak stres belirli bir alt sistem veya sistemlerde yoğunlaştırılmaktadır. Referans konumla kıyaslama yaparak problemin hangi sistem veya sistemlerle ilgili olduğu hakkında bilgi verebilmektedir (81-83).

Posturografi, elektronistagmografi gibi diğer vestibuler testlerin ya da radyodiagnostik testlerin yerine geçmez diğer diagnostik testlerin tamamlayıcısıdır. Klinik olarak dengesizlik ve postüral instabilite kliniğini karşılaştırarak analiz etmeye

olanak sağlamaktadır (80). Tanısal amaçlar dışında, görsel geri besleme aracılığı ile rehabilitasyonda, protezler gibi ortopedik araç ve gereçlerin etkilerinin analiz edilmesinde, çocuk gelişiminde gelişimsel faktörlerle duruş kontrolü arasındaki ilişkilerin araştırılması gibi birçok alanda kullanılabilir (80).

2.4.1. Postürografi Tipleri

Dengenin test edildiği koşullara bağlı olarak postürografi tekniklerini 2 ana kategoriye ayırmak mümkündür (81). Statik Postürografide bireylerin sıklıkla enstrumante edilmiş bir platform gibi sabitlenmiş destekli bir yüzeyde sakin duruşlarını sürdürürken kullandıkları postural kontrol mekanizmalarını değerlendirilir. Dinamik Postürografi ise bireylerin deneysel olarak dışarıdan bir köpük yastık, hareketli bir destek yüzeyine sahip özel bir düzenek ile veya gövde, omuz veya pelvis gibi vücudun bir bölgesine direkt olarak dışardan bir güç uygulayarak yapılan müdahalelerle indüklenmiş postural kontrolünü değerlendirir (80,81,83).

2.4.2. Tetrax Postürografi Cihazı

Tetrax postürografi cihazı, her iki ayağın parmak uçlarından ve topuklarından vertikal basınç değişimlerini ölçen dört farklı platform ve bu platformdan gelen verileri dijital olarak analiz eden bir bilgisayardan oluşmaktadır.

Statik postürografide ölçümler toplam sekiz pozisyonda yapılır: gözler açık ve kapalı iken, baş düz pozisyonda ayak tabanlarında sünger ile gözler açık ve kapalı iken, gözler kapalı iken baş sağa ve sola rotasyon, gözler kapalı iken boyunun tam ekstansiyon ve fleksiyonu. Gözler açık normal pozisyon referans olarak alınır. Gözler kapalı pozisyonda görmenin denge üzerindeki etkileri değerlendirilir. Gözler açık, sünger yastık üzerinde somatosensöriel sistem kısıtlanır. Gözler kapalı yastık üzeri pozisyonda iken sadece vestibüler sistem çalışır ve test edilir. Baş 45 derece sağa dönük ve sola dönük, gözler kapalı pozisyonlarda vestibüler ve somatosensöriel sistem incelenir. Gözler kapalı, baş 30 derece ekstansiyon ve fleksiyon pozisyonlarda, merkezi ve periferal vestibüler bozuklukların etkisi değerlendirilir (80,82,83).

Statik postürografide dört denge parametresi hesaplanmaktadır:

1) Genel stabilite endeksi (Sİ)

2) Duruş salınımlarının Fourier dönüşümü

3) Ağırlık yüzdesi ve ağırlık dağılım indeksi (ADİ)

4) Senkronizasyon basınç paternleri (82,83).

Genel stabilite indeksi yaş ve ağırlıktan bağımsızdır ve kişinin postüral kontrolünün matematiksel bir ifadesidir. Stabilite indeksinin yüksek olması kişinin daha instabil olduğunu gösterir. 1.0-1.5 standart sapma gösteren genel stabilite değerleri normal kabul edilir. 1.5-3.0 standart sapma gösteren değerler normalin üstünde değerler olarak kabul edilirken, 3.0 ve üstündeki standart sapma değerlerinde detaylı incelemeler önerilir.

Fourier dönüşümü bütün dalga sinyallerine uygulanabilen matematiksel bir formüldür. Fourier dönüşümü farklı frekanslardaki postüral salınımı gösterir. Bu farklı frekans değerleri sekiz frekans bandına ayrılır:

- ✓ F1 = 0.01-0.1 Hz
- ✓ F2 = 0.1-0.25 Hz
- ✓ F3 = 0.25-0.35 Hz
- ✓ F4 = 0.35-0.50 Hz
- ✓ F5 = 0.50-0.75 Hz
- ✓ F6 = 0.75-1.00 Hz
- ✓ F7 = 1.00-3.00 Hz
- ✓ F8 = 3.00 Hz ve yukarısı (82,83).

Düşük frekanslar (0.1 Hz‟in altı), görsel kontrol ile ilişkili, normal duruş ve rahatsız edilmeyen postür ile; düşük orta frekanslar (0.1-0.5 Hz arası), vestibüler stres ve bozuklukları ile; yüksek orta frekanslar (0.5-1.00 Hz arası), somatosensoryal aktivite ve alt ekstremite ile ilişkili postural reflekslerle; yüksek frekanslar (1.00 Hz ve üstü) santral sinir sistemi disfonksiyonu ile ilişkilidir. Fourier frekanslarında standart sapmanın düşük olması daha iyi bir postural performansı gösterir. Frekans aralıklarının denge sistemleriyle ilişkisi aşağıda verilmiştir.

- ✓ F1 (0.01-0.1 Hz) - Görsel
- ✓ F2-4 (0.1-0.5 Hz arası)- Periferik vestibüler

- ✓ F 5-6 (0.5-1.00 Hz arası)- Somatosensöriel
- ✓ F7-8 (1.00 Hz ve üstü)- Merkezi vestibüler

Tetrax® İnteraktif Denge Sistemi; stabilite indeksi, Fourier Dönüşümleri, Senkronizasyon ve ağırlık dağılım indeksi gibi bileşenleri formulize ederek düşme riski veya düşme indeksi olarak sayısal bir değer verir. Bu değere göre hastalar düşme riski açısından, düşük (0-35), orta (36-58) ve yüksek (59-100) düşme riskli olmak üzere 3 gruba ayrılır (82,83).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu çalışma Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Odyoloji, Ses ve Konuşma Bozuklukları yüksek lisans programı kapsamında yürütülmüştür. Çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 24.06.2021 tarih ve 103 karar no'lu onayı ile Atatürk Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Odyoloji Merkezinde yapılmıştır.

3.1. Katılımcılar

Bu prospektif çalışma, onkoloji kliniğinde sisplatin tedavi protokolünü tamamlayabilen 50 hasta arasından, tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1.gün kontrol değerlendirmeleri yapılabilen 30 kanser hastasını kapsamaktadır. Tüm katılımcılardan yazılı izin alınmıştır.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

1. 18-70 yaş aralığında olmak,
2. Sisplatin tedavisine yeni başlamış olmak
3. Otoskopik muayene sonuçları normal olmak
4. Sisplatin tedavisi öncesi normal orta kulak basıncı (-100 ile 50 da Pa arasında) ve normal ipsilateral ve kontralateral akustik refleksler elde edilmiş olmak
5. Vestibüler ve/veya koklear fonksiyonları bozacak ek patolojiye sahip olmamak
6. Sisplatin tedavisi öncesi odyolojik değerlendirmesinde 20 dB ve altında kemik yolu işitme eşiklerine sahip olmak
7. Hava ve kemik yolu işitme eşikleri arasında 10 dB 'den (HL) büyük fark olmamak
8. Kanser tedavisi veya yönetimi için kraniyal ışınlama ve/veya eş zamanlı başka ototoksik ilaç kullanmamış olmak.
9. Bilgilendirilmiş onam formunu imzalamak

3.1.2. Çalışmaya Alınmama Kriterleri:

1. İşitme ve denge kaybı ile ilişkili olabilecek ek hastalığı olmak
2. Dengeyi bozacak nörolojik, ortopedik ve görmeyle ilgili bir problemi olmak

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan hastaların sisplatin tedavileri başlamadan önce, tedavi tamamlandıktan 1 gün sonra olmak üzere toplam iki kez; otoskopik muayene, akustik immitansmetri, standart saf ses odyometri (0.25 ila 8 kHz), yüksek frekans odyometri (10 ila 18 kHz) ve konuşma odyometrisini içeren tanısal odyolojik değerlendirmeleri ve postürografi testleri yapıldı. Katılımcıların saf ses odyometri sonuçları ASHA kriterlerine göre değerlendirilerek tedavi öncesi değerlendirme ile karşılaştırıldığında (1) herhangi bir test frekansında işitme eşiklerinde ≥20 dB azalma; (2) herhangi iki bitişik test frekansında işitme eşiklerinde ≥ 10 dB azalma; veya (3) yanıtların daha önce elde edildiği üç ardışık test frekansında yanıt kaybı olması ototoksisite gelişmesi olarak tanımlandı (49). ASHA kriterlerine göre ototoksisite gelişmeyen hastalar Grup 1 (n=13), gelişen hastalar Grup 2 (n=17) olarak belirlendi.

Katılımcıların demografik özellikleri Tablo 3.1.'de gösterilmektedir. Hastaların yaşları 32 ile 68 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 48.33 dür. Hastaların 17'si erkek ve 13'ü kadındır. Ortalama yaş 48.33 dür.

Tablo 3.1. Hastaların demografik özellikleri

	Grup 1	**Grup 2**	**Total Hasta**
Hasta sayısı	13	17	30
Cinsiyet	8 kadın 5 erkek	9 kadın 8 erkek	17 kadın, 13 erkek
Yaş (Ort±SS)	54.83±10.66	58.33±8.83	56.33±9.51
Ortalama kümülatif sisplatin dozu (Ort±SS)	359.38±65.73 mg	500.24±120.86 mg	439.20±122.01 mg

3.1.3. Sisplatin Tedavi Protokolü

Çalışmaya dahil edilen hastaların aldıkları ortalama kümülatif sisplatin dozu işitme kaybı gelişmeyen grupta; 359.38±65.73mg, işitme kaybı gelişen grupta 500.24±120.86 dır.

3.2. YÖNTEM

Tüm katılımcıların bilinen kronik hastalık, gürültüye maruziyet, kullandıkları ilaçlar ve tinnitus ile ilgili öz geçmişleri alındı. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan hastaların sisplatin tedavileri başlamadan önce ve tedavi tamamlandıktan 1 gün sonra otoskopik muayene, timpanometri, ipsilateral akustik refleksler, standart saf ses odyometri (0.25 ila 8 kHz), yüksek frekans odyometri (10 ila 18 kHz) ve konuşma odyometrisini içeren tanısal odyolojik değerlendirmeleri ve postürografi testleri yapıldı. Hastaların hiçbiri muayeneden önceki 48 saat içinde sedatif ilaç kullanmıyordu. Postürografik yorgunluk faktörünü dışlamak için tüm katılımcılar üzerinde günün aynı saatinde testler yapıldı. Tüm çalışma randevuları onkoloji kliniği ile koordine olarak planlandı. Bununla birlikte, hastalar tedavi süresince herhangi bir otolojik semptomla karşılaşırlarsa, planlanan randevular arasında odyolojik değerlendirmeleri yapıldı. ASHA kriterleri (49), önemli ototoksik işitme kaybını belirlemek için kullanıldı.

3.2.1. Saf Ses Odyometri

Tüm katılımcılara odyometre cihazı ile (Maico, Diagnostics MA 42, Berlin, Germany), Senheiser HDA 200 Audiometric Headphone kullanılarak saf ses odyometri ve yüksek frekans odyometri testleri yapıldı. Test, ses izolasyonu yapılmış kabinlerde gerçekleştirildi. Her bir katılımcının hava iletim eşikleri, her kulakta 0.25, 0.5, 2, 4, 8, 10, 12.5, 14, 16, 18 kHz' de değerlendirildi. Kemik iletim eşikleri kemik vibratör kullanılarak 0,5- 4 kHz arasında değerlendirildi. Ölçümler tedavi sonrasında tekrarlandı.

3.2.2. Konuşma Odyometrisi

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin konuşmayı alma eşiği belirlendi. Konuşmayı ayırdetme testi (sağ/sol kulak) yapıldı, doğru ifade edilen kelimelerin yüzdeleri belirlendi. Değerlendirmeler tedavi sonrasında tekrarlandı.

3.2.3. Akustik immitansmetri

Timpanometri ve akustik refleks testleri timpanometre (Interacoustics İmpedance Audiometer AT 235h, Middelfart, Denmark) cihazı ile 226 Hz probe tone kullanılarak yapıldı, katılımcıların orta kulak basıncı ölçüldü ve statik impedans değerleri hesaplandı. Akustik refleks eşikleri 500, 1000, 2000, 4000 Hz' de (sağ/sol kulak) saptandı. Değerlendirmeler tedavi sonrasında tekrarlandı.

3.2.4. Posturografi

Statik posturografi testi, Tetrax IBSTM sistem, (Sunlight Medical, TelAviv, İsrail) kullanılarak gerçekleştirildi.

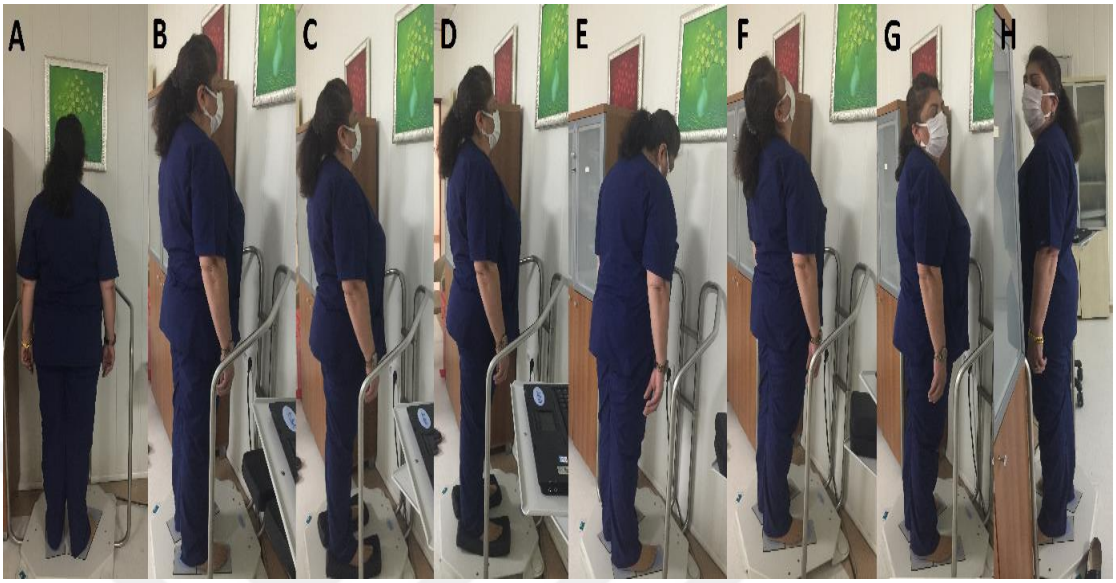
Tetrax IBSTM, bir bilgisayara yüklenmiş özel bir programdan, ağırlık dağılımının, trabzanlar ve köpük şiltelerdeki varyasyonlarını yakalayan dört entegre ancak bağımsız plakaya (A-B-C-D) sahip bir platformdan oluşur. Platform, halısız, sağlam, düz bir zeminde desteklenmiştir. Değerlendirilen kişinin bir metre ilerisine göz hizasına bir hedef yerleştirildi. Çalışmaya dahil edilen bireyler çıplak ayakla durdular, ayak parmaklarını dinlendirdiler ve platformda belirtilen işareti kaldırıp hedefe baktılar.

Aşağıdaki sekiz duyusal koşulun her birinde 32 saniye boyunca hastalara duruşlarını dik ve sabit tutmaları talimatı verildi:

- ✓ NO: sabit yüzey, gözler açık ve baş nötral pozisyonda;
- ✓ NC: sabit yüzey, gözler kapalı ve baş nötral pozisyonda;
- ✓ PO: dengesiz yüzey, gözler açık ve baş nötral pozisyonda;
- ✓ PC: dengesiz yüzey, gözler kapalı ve baş nötral pozisyonda;
- ✓ HR: sabit yüzey, gözleri kapalı ve baş sağa 45 ° dönerek,
- ✓ HL: sabit yüzey, gözler kapalı ve baş sola 45 ° dönerek;
- ✓ HB: sabit yüzey, gözler kapalı ve baş 30◦ geriye eğik;
- ✓ HF: sabit yüzey, gözler kapalı ve baş 30◦ öne eğik.

Postürografi, bireyin postural salınımlarla basınç merkezinin yer değiştirmesine göre, ayak topuklarına ve parmak uçlarına uyguladığı dikey kuvvetin

varyasyonlarını ölçtü. Şekil 3.1.'de hastaların değerlendirmeye alındığı duyusal koşullar gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Tetrax IBSSTM ile değerlendirilen duyusal koşullarda hasta pozisyonları. A: NO; sabit yüzey, gözler açık ve baş nötral pozisyonda.B: NC; sabit yüzey, gözler kapalı ve baş nötral pozisyonda. C: PO; dengesiz yüzey, gözler açık ve baş nötral pozisyonda; D: PC, dengesiz yüzey, gözler kapalı ve baş nötral pozisyonda. E: HF; sabit yüzey, gözler kapalı ve baş 30◦ öne eğik. F: HB ; sabit yüzey, gözler kapalı ve baş 30◦ arkaya eğik. G: HR; sabit yüzey, gözleri kapalı ve baş sağa 45 ° dönerek. H: HL; sabit yüzey, gözler kapalı ve baş sola 45 ° dönerek.

Tetrax IBSTM aşağıdaki parametreler değerlendirildi:

- ✓ stabilite indeksleri,
- ✓ ağırlık dağılım indeksleri,
- ✓ sağ / sol ve ayak / topuk arasında postural salınım senkronizasyonu,
- ✓ F1, F2 --- F4, F5 --- F6, F7 --- F8 frekans aralıklarında sekiz duyusal koşulun her birinde postüral salınımı
- ✓ düşme riski endeksi (82, 83, 84).

Stabilite indeksi, genel stabiliteyi ve postüral değişiklikleri telafi etme yeteneğini matematiksel olarak gösterdi.

Sağ-sol ve topuk/ayak parmağı postüral salınım senkronizasyon oranları, alt ekstremite ve ağırlık dağılım simetrisi arasındaki koordinasyonu ölçtü.

Her koşul için altı senkronizasyon ölçüldü:

- ✓ her ayağın topuk ve ayak parmakları arasında (AB, CD);
- ✓ iki topuk ile iki ayağın parmakları arasında (AC, BD)
- ✓ ve iki köşegen; kontralateral ayak parmakları ile bir ayağın topuğu arasında (AD, BC).

Senkronizasyon indeksleri AB, CD, AD ve CB negatiftir ve BD ve AC pozitiftir.

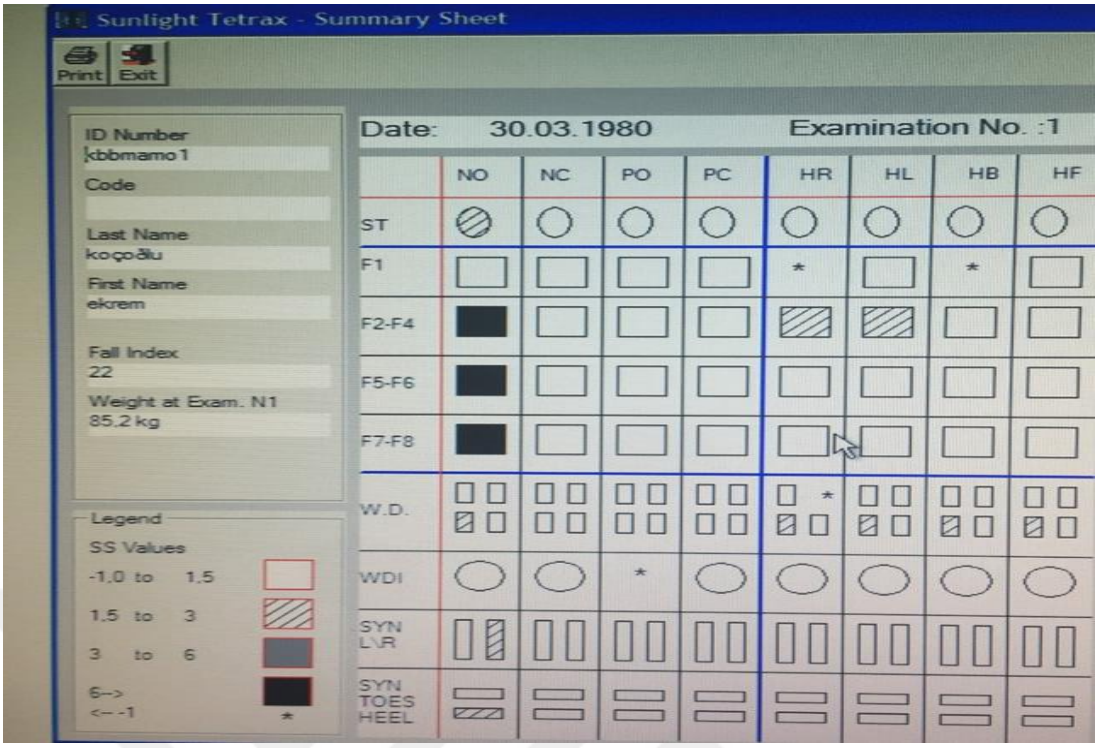
Ters işaretli değerler, aşırı postüral salınımı gösterir; düşük değerler bozulmayı gösterir. Yüksek değerler postüral sertlik veya kasıtlı medio-lateral─salınım simülasyonundan kaynaklanıyor olabilir (82,83).

Postüral salınımın frekansları, 0,01 ile 3,0 Hz arasında bir spektrum içinde değişir. Farklı frekanslarda postüral salınımın yoğunluğunu gösteren ve dikey konumu korumak için en yaygın yatay düzleme göre vücut salınım frekansını belirleyen dalga sinyallerinin matematiksel bir göstergesi olan Fourier Dönüşümü ile ölçüldüler.

Dört sensörde ölçülen dört sinyal analiz edildi ve Tetrax IBSTM sonuçların ortalamasını yeniden hesaplayarak hangi frekansın en çok tekrarlanan olduğunu belirleyerek tek değer belirledi. Tetrax IBSTM, postüral salınım spektrumunu dört frekans bandına ayırdı:

- ✓ düşük (F1), 0.1 Hz'nin altında;
- ✓ orta-düşük (F2 --- F4), 0.1 ile 0.5 Hz arasında;
- ✓ orta-yüksek (F5 --- F6), 0,5 ile 1,0 Hz arasında; ve
- ✓ yüksek (F7 --- F8), 1.0 Hz'nin üstünde.

Tetrax IBSTM, postüral salınım spektrumunu dört frekans bandına ait analiz örneği Şekil 3.2.' de verilmiştir.



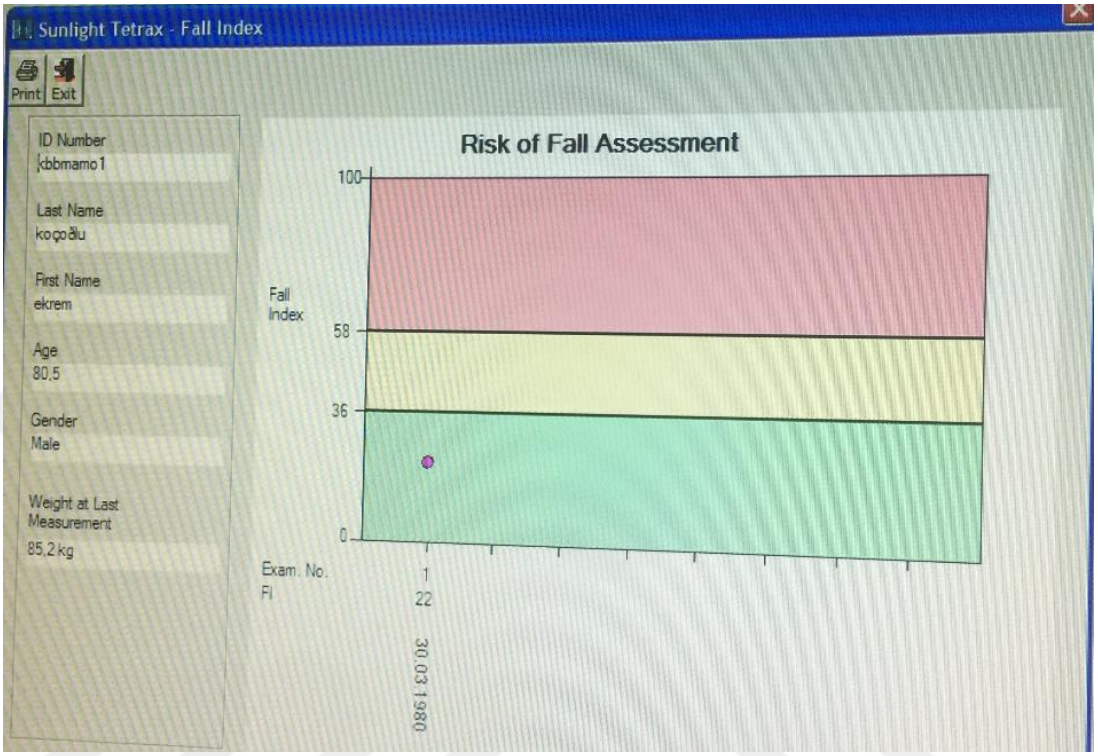
Şekil 3.2. Tetrax IBSTM, postüral salınım spektrumunu dört frekans bandına ait analiz örneği. (Düşük (F1), 0.1 Hz'nin altında; orta-düşük (F2 --- F4), 0.1 ile 0.5 Hz arasında; orta-yüksek (F5 --- F6), 0,5 ile 1,0 Hz arasında; yüksek (F7 --- F8), 1.0 Hz'nin üstünde).

Aşırı postüral salınımlar, bozuklukları veya telafi edici girişimleri düşündürür. Postural salınım spektrumunun her bir frekans aralığı, belirli bir postüral alt sistemin kullanımını vurgular. Düşük frekans aralığında (F1) salınım artışı, vestibüler-görsel-otolitik sistemlerin bütünlüğünün bozulduğunu; orta-düşük frekans aralığında (F2-F4) salınım artışı, periferik vestibüler disfonksiyonu, yorgunluk veya fiziksel yorgunluğu, alkol zehirlenmesini; orta-yüksek frekans aralığında (F5- F6) salınım artışı, alt ekstremite ve omurganın motor sisteminin aracılık ettiği somatosensörial sistem bozukluğunu; ve yüksek frekans aralığında salınım artışı merkezi sinir sistemi bozukluğunu düşündürmektedir (82).

TetraxIBSTM, sekiz duyusal koşuldaki parametrelerin sonuçlarını analiz etti ve 0 ile 100 arasında yüzde ve değişken olarak ifade edilen düşme riski endeksini belirledi. Düşme riski:

- ✓ 0 ile %36 arası, düşük risk (Tetrax IBS çizelgesinde yeşil olarak işaretlenmiştir);
- ✓ %37 ile %58 arası, orta risk (Tetrax IBS çizelgesinde sarı olarak işaretlenmiştir);

- ✓ %59 ile%100 arası, yüksek risk (Tetrax IBS çizelgesinde kırmızı olarak işaretlenmiştir) olarak kabul edilir (84). Düşme risk endeksini gösteren bilgisayar ekranı Şekil.3' de gösterilmiştir.



Şekil 3.3. Düşme riskinin TetraxIBSTM tarafından düzenlenen sonuç ekranı. 0 ile %36 arası, düşük risk (Tetrax IBS çizelgesinde yeşil olarak işaretlenmiştir); %37 ile %58 arası, orta risk (Tetrax IBS çizelgesinde sarı olarak işaretlenmiştir); %59 ile%100 arası, yüksek risk (Tetrax IBS çizelgesinde kırmızı olarak işaretlenmiştir).

3.3. Araştırmada Kullanılan İstatistiksel Yöntemler

Hastaların standart saf ses odyometri ve yüksek frekans odyometri testlerinin tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırması eşleştirilmiş t- testi ile yapıldı. Posturografi sonuçlarının istatistiksel karşılaştırmaları LSD (Fisher's Least Significant Difference) testi ile yapıldı. $P<0.05$ istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

ASHA kriterlerine göre ototoksisite gelişmeyen 1. grup (n=13) ve ototoksisite gelişen 2. grup (n=17) hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

İşitme kaybı olmayan ve işitme kaybı olan hastalara ait sağ kulak ve sol kulak işitme eşikleri sırasıyla Tablo 4.2. ve Tablo 4.3.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Birinci gruptaki hastaların sağ ve sol kulaklarına ait tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1. gün saptanan işitme eşiklerinin karşılaştırmaları.

GRUP 1 SOL KULAK İŞİTME EŞİKLERİ				**GRUP 1 SAĞ KULAK İŞİTME EŞİKLERİ**		
Frekans (Hz)	TÖ	TS	P Değeri (TÖ-TS)	TÖ	TS	P Değeri (TÖ-TS)
250	8.75±8.56	9.10± 7.01	0.720	*9.5± 7.82*	*9.58±7.82*	*1.000*
500	12.5±10.97	12.91±10.54	0.670	*6.21±7.11*	*7.91±7.52*	*0.104*
1000	12.9±10.75	13.33±9.84	0.582	*10.4±6.89*	*10.83±7.63*	*0.723*
2000	15.4±10.32	16.25±10.25	0.331	*11.66± 6.51*	*12.16±5.57*	*0.067*
4000	16.6±9.84	17.91±9.64	0.420	*17.08± 9.15*	*19.16±9.96*	*0.096*
8000	25.0±8.25	30.41±8.38	**0.005**	*23.33±12.30*	*26.66±11.46*	***0.039***
10000	32.0±8.64	35.00±10.00	**0.012**	*30.00±13.48*	*32.50±14.53*	***0.026***
12.500	46.2±0.10	47.91±7.82	0.103	*42.05±14.05*	*43.75±14.16*	*0.266*
14000	46.6±10.94	51.25±14.32	0.093	*46.25±14.94*	*47.50±15.59*	*0.389*
16000	41.2±9.32	43.33± 9.12	0.171	*43.33± 9.12*	*46.25± 8.01*	***0.012***
18000	27.5±7.53	27.91 ± 5.82	0.720	*28.75 ±5.27*	*29.58± 5.82*	*0.166*

TÖ: Sisplatin tedavisi verilmeden önce TS: Sisplatin tedavisinin bitiminden 1 gün sonra.

İşitme kaybı gelişmeyen grupta (Grup 1) sol kulakta tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1.gün işitme eşikleri arasında 8000,10000 Hz frekanslarda; anlamı fark saptandı (p<0.05). İşitme kaybı gelişmeyen grupta (Grup 1) sağ kulakta tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1.gün işitme eşikleri arasında 8000,10000,16000 Hz frekanslarda istatistiksel anlamlı fark saptandı (p<0.05).

Tablo 4.2. İkinci gruptaki hastaların sağ ve sol kulaklarına ait tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1. gün saptanan işitme eşiklerinin karşılaştırmaları.

GRUP 2 SOL KULAK				GRUP 2 SAĞ KULAK		
Frekans	TÖ	TS	P Değeri (TÖ-TS)	TÖ	TS	P Değeri (TÖ-TS)
250	16.66±10.84	20.27± 9.31	**0.011**	12.50±7.71	16.94± 5.72	**0.003**
500	16.94± 7.88	21.38± 8.18	**0.002**	14.94±5.97	18.33±6.85	**0.009**
1000	14.72± 6.52	18.05± 8.59	**0.018**	15.00±5.14	19.72±5.54	**0.001**
2000	17.22±9.42	22.77±11.01	**0.017**	16.94±5.18	24.72±7.94	**0.000**
4000	22.66±11.37	38.88±14.40	**0.000**	21.38±5.89	42.77±11.65	**0.000**
8000	28.94±11.89	53.05±18.87	**0.000**	26.66±8.74	64.72±16.66	**0.000**
10000	39.44±10.12	64.44±19.47	**0.000**	33.61±8.87	70.27±15.76	**0.000**
12.500	46.94±10.30	70.55±19.08	**0.000**	44.44±5.65	73.61±12.92	**0.000**
14000	46.94± 8.76	68.33±14.85	**0.000**	45.00±7.66	64.72±11.81	**0.000**
16000	39.16± 8.78	53.88± 9.47	**0.000**	42.50±6.69	59.44±5.11	**0.000**
18000	27.77± 6.90	36.94±7.50	**0.000**	26.11±4.39	35.83±7.32	**0.000**

TÖ: Sisplatin tedavisi verilmeden önce TS: Sisplatin tedavisinin bitiminden 1 gün sonra

İşitme kaybı olan grupta (grup 2) sol kulakta tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1. Gün işitme eşikleri arasında ölçülen tüm frekanslarda anlamlı fark saptandı (p<0.05). İşitme kaybı gelişen grupta (grup 2) sağ kulakta tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1.gün işitme eşikleri arasında ölçülen tüm frekanslarda istatistiksel anlamlı fark saptandı (p<0.05).

Her iki grupta, ikinci grupta daha belirgin olmak üzere işitme eşikleri yüksek frekanslarda daha fazla artış göstermiştir. Gruplara ait işitme eşik ortalamaları ve tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.gün kontrollerinde görülen işitme eşik artışları Tablo 4.4.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Gruplara ait işitme eşik ortalamaları ve tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.gün kontrollerinde saptanan işitme eşik artış düzeyleri.

	GRUP 1			GRUP 2		
Frekans	Tedavi öncesi (TÖ)	Tedavi sonrası 1.gün (TS)	Fark	Tedavi öncesi (TÖ)	Tedavi sonrası 1.gün (TS)	Fark
250Hz	9.16	9.37	0.21	14.58	18.75	4.17
500Hz	9.37	10.41	1.04	14.44	19.85	5.41
1000	11.16	12.08	0.48	14.86	18.85	3.99
2000	13.58	15.25	1.67	17.08	23.78	6.7
4000	16.87	18.53	1.63	21.52	40.82	19.30
8000	24.16	26.55	2.39	26.30	58.88	32.58
10000	31.04	33.75	2.71	36.52	68.35	31.83
12.500	44.15	45.83	1.68	45.69	72.08	26.39
14000	46.85	49.33	2.48	45.97	66.52	20.55
16000	42.29	44.79	2.20	40.83	56.66	15.83
18000	28.12	28.74	0.62	26.94	36.38	9.44

Birinci ve ikinci gruptaki bireylere ait Tetrax IBS ™ stabilite indeks değerleri Tablo 4.5.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Tedavi öncesi ve sonrasında saptanan Gruplara ait Tetrax IBS ™ stabilite indeks değerleri karşılaştırmaları.

	Grup 1 Stabilite İndeksi			Grup 2 Stabilite İndeksi		
	TÖ	TS	P (TÖ-TS)	TÖ	TS	P (TÖ-TS)
NO	13.29±4.22	14.62±4.73	0.784	12.42±2.14	17.71±3.72	**0.000**
NC	18.51 ±5.35	22.48±5.12	**0.021**	19.49±4.79	28.84±8.61	**0.002**
PO	18.90±4.01	23.80±5.23	**0.020**	21.79±7.73	31.22±7,47	**0.001**
PC	29.45±6.04	34.47±3.48	**0.015**	24.48±13.0	47.62±7.80	**0.000**
HR	18.42±6.46	19.96 ±10.13	0.409	17.94±6.84	24.85±6.58	**0.003**
HL	17.18±7.61	20.77±8.12	0.892	15.19±4.30	25.28±6.31	**0.000**
HB	17.48±5.32	18.68 ±5.33	0.608	15.99±5.71	24.31±9.24	**0.011**
HF	17.70±4.62	17.25 ±4.92	0.716	17.79±7.12	22.02±8.17	**0.025**

TÖ: Sisplatin tedavisi verilmeden önce TS: Sisplatin tedavisinin bitiminden 1 gün sonra. NO: sabit yüzey, gözler açık ve baş nötral pozisyonda; NC: sabit yüzey, gözler kapalı ve baş nötral pozisyonda; PO: dengesiz yüzey, gözler açık ve baş nötral pozisyonda; PC: dengesiz yüzey, gözler kapalı ve baş nötral pozisyonda; HR: sabit yüzey, gözleri kapalı ve baş sağa 45 ° dönerek, HL: sabit yüzey, gözler kapalı ve baş sola 45 ° dönerek; HB: sabit yüzey, gözler kapalı ve baş 30◦ geriye eğik; HF: sabit yüzey, gözler kapalı ve baş 30◦ öne eğik pozisyonda.

İşitme kaybı gelişmeyen grupta (Grup 1) tedavi öncesi (TÖ) ile tedavi sonrası 1. gün kontrol (TS) değerlendirmeleri arasında NC, PO, PC'de istatiksel farklılık saptandı (p<0.05).

İşitme kaybı gelişen grupta (Grup 2) tedavi öncesi (TÖ) ile tedavi sonrası 1. gün kontrol (TS) değerlerinin karşılaştırması sekiz duyusal koşulun tamamında istatistiksel farklılık gösterdi (p<0.05).

Birinci ve ikinci gruptaki bireylere ait Tetrax IBS ™ ağırlık dağılım indeks değerleri Tablo 6 da gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Gruplara ait Tetrax IBS ™ ağırlık dağılım indeks değerleri karşılaştırmaları.

	Grup 1 Ağırlık Dağılım İndeksi			**Grup 2 Ağırlık Dağılım İndeksi**		
	TÖ	TS	P (TÖ-TS)	TÖ	TS	P (TÖ-TS)
NO	53±26.01	61.62±25.10	0.225	54.28±29.35	62.28±18.96	0.183
NC	67.45 ±22.55	61.00 ±22.13	0.447	63.28±19.96	79.31±22.78	**0.005**
PO	53.28 ±16.88	63.22 ±24.65	0.706	57.19±20.55	61.99±21.55	0.335
PC	50.88 ±19.60	57.95±17.39	**0.034**	54.28±18.15	79.46±21.59	**0.005**
HR	63.45 ±22.68	67.80 ±20.18	0.195	63.70±24.62	75.76±26.04	0.414
HL	68.60±19.94	77.10 ±34.92	0.812	61.33±21.44	80.57±27.34	**0.001**
HB	61.99 ±15.94	80.17 ±10.69	**0.003**	63.66±22.86	76.86±22.56	**0.005**
HF	62.76±15.95	80.17 ±26.92	**0.041**	63.40±21.09	84.30±20.35	**0.000**

TÖ: Sisplatin tedavisi verilmeden önce TS: Sisplatin tedavisinin bitiminden 1 gün sonra NO: sabit yüzey, gözler açık ve baş nötral pozisyonda; NC: sabit yüzey, gözler kapalı ve baş nötral pozisyonda; PO: dengesiz yüzey, gözler açık ve baş nötral pozisyonda; PC: dengesiz yüzey, gözler kapalı ve baş nötral pozisyonda; HR: sabit yüzey, gözleri kapalı ve baş sağa 45 ° dönerek, HL: sabit yüzey, gözler kapalı ve baş sola 45 ° dönerek; HB: sabit yüzey, gözler kapalı ve baş 30◦ geriye eğik; HF: sabit yüzey, gözler kapalı ve baş 30◦ öne eğik pozisyonda.

İşitme kaybı gelişmeyen grupta (grup 1) tedavi öncesi (TÖ) ile tedavi sonrası 1. gün kontrol (TS) ağırlık dağılım indekslerinin karşılaştırmasında PC, HB, HF'de istatistiksel farklılık saptandı (p<0.05).

İşitme kaybı gelişen grupta (grup 2) tedavi öncesi (TÖ) ile tedavi sonrası 1. gün kontrol (TS) ağırlık dağılım indekslerinin karşılaştırmasında NC, PC, HL, HB, HF de istatistiksel farklılık gözlendi ($p<0.05$).

İşitme kaybı gelişmeyen (grup 1) ve işitme kaybı gelişen (grup 2) gruplara ait Tetrax IBS ™ Fourier indeks analizleri sırasıyla Tablo 4.7. ve Tablo 4.8.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Birinci grup (grup 1)' a ait Tetrax IBS ™ Fourier indeks analizleri karşılaştırmaları.

GRUP 1 (n=13)				
Frekans	Duyusal koşul	TÖ	TS	P (TÖ-TS)
F1	NO	1.00±0.00	1.15±0.37	0.175
	NC	1.00±0.00	1.23±0.43	0.152
	PO	1.07±0.27	1.15±0.37	0.568
	PC	1.07±0.27	1.15±0.37	0.556
	HR	1.00	1.15±0.37	0.173
	HL	1.00	1.07±0.27	0.399
	HB	1.07±0.27	1.15±0.37	0.688
	HF	1.07±0.27	1.00	0.286
F2-4	NO	1.00	1.23±0.43	0.650
	NC	1.15±0.37	1.30±0.48	0.124
	PO	1.07±0.27	1.61±0.65	0.542
	PC	1.07±0.27	1.76±0.72	0.194
	HR	1.07±0.27	1.53±0.66	0.059
	HL	1.15±0.37	1.46±0.66	0.286
	HB	1.07±0.27	1.15±0.37	0.639
	HF	1.07±0.27	1.30±0.48	0.353
F5-6	NO	1.07±0.27	1.23±0.59	0.433
	NC	1.00	1.76±1.01	**0.014**
	PO	1.07±0.27	1.15±0.37	0.643
	PC	1.07±0.27	1.84±0.98	**0.012**
	HR	1.00	1.23±0.59	0.203
	HL	1.07±0.27	1.38±0.65	0.216
	HB	1.07±0.27	1.23±0.59	0.614
	HF	1.00	1.46±0.66	**0.025**
F7-8	NO	1.07±0.27	1.23±0.59	0.433
	NC	1.15±0.37	1.69±0.75	**0.024**
	PO	1.07±0.27	1.76±0.83	**0.008**
	PC	1.07±0.27	1.84±0.89	**0.009**
	HR	1.07±0.27	1.61±0.86	0.173
	HL	1.07±0.27	1.53±0.37	**0.045**
	HB	1.15±0.37	1.38±0.50	0.278
	HF	1.07±0.27	1.46±0.87	0.110

TÖ: Sisplatin tedavisi verilmeden önce TS: Sisplatin tedavisinin bitiminden 1 gün sonra NO: sabit yüzey, gözler açık ve baş nötral pozisyonda; NC: sabit yüzey, gözler kapalı ve baş nötral pozisyonda; PO: dengesiz yüzey, gözler açık ve baş nötral pozisyonda; PC: dengesiz yüzey, gözler kapalı ve baş nötral pozisyonda; HR: sabit yüzey, gözleri kapalı ve baş sağa 45 ° dönerek, HL: sabit yüzey, gözler kapalı ve baş sola 45 ° dönerek; HB: sabit yüzey, gözler kapalı ve baş 30◦ geriye eğik; HF: sabit yüzey, gözler kapalı ve baş 30◦ öne eğik pozisyonda.

İşitme kaybı gelişmeyen grupta (grup 1) tedavi öncesi (TÖ) ile tedavi sonrası 1. Gün kontrol (TS) Fourier indeks analiz değerlerinin karşılaştırmasında (F5-6)

frekans aralığında; NC, PC, HF' de, (F7-8) frekans aralığında; NC, PO, PC ve HL de istatistiksel farklılık saptandı (p<0.05).

Tablo 4.7. İkinci grup (grup 2)'a ait Tetrax IBS ™ Fourier indeks analizleri karşılaştırmaları.

		GRUP 2	(n=17)	
Frekans	Duyusal koşul	TÖ	TS	P (TÖ-TS)
F1	NO	1.00	1.11±0.33	0.235
	NC	1.05±0.24	1.35±0.60	**0.038**
	PO	1.00	1.17±0.39	0.136
	PC	1.00	1.17±0.39	0.125
	HR	1.00	1.11±0.33	0.233
	HL	1.00	1.05±0.24	O.461
	HB	1.00	1.41±0.79	**0.016**
	HF	1.00	1.05±0.24	0.351
F2-4	NO	1.05±0.24	1.35±0.60	0.050
	NC	1.00	1.52±0.71	**0.003**
	PO	1.00	2.47±1.06	**0.000**
	PC	1.05±0.24	2.70±1.04	**0.000**
	HR	1.05±0.24	1.88±0.92	**0.000**
	HL	1.05±0.24	2.17±1.07	**0.000**
	HB	1.05±0.24	1.47±0.62	**0.005**
	HF	1.00	1.88±0.99	**0.000**
	NO	1.00	1.17±0.39	0.185
F5-6	NC	1.05±0.24	1.70±0.98	**0.018**
	PO	1.00	1.29±0.58	0**.045**
	PC	1.00	2.00	**0.000**
	HR	1.00	1.29±0.58	**0.045**
	HL	1.00	1.64±0.86	**0.004**
	HB	1.00	1.41±0.71	**0.003**
	HF	1.00	1.47±0.62	**0.010**
F7-8	**NO**	1.05±0.24	1.35±0.70	0.089
	NC	1.05±0.24	1.76±0.75	**0.001**
	PO	1.00	1.82±0.88	**0.00**
	PC	1.00	1.82±1.01	**0.002**
	HR	1.05±0.24	1.41±0.87	0.131
	HL	1.11±0.48	1.70±0.77	**0.011**
	HB	1.00	1.47±0.62	**0.013**
	HF	1.00	1.64±0.78	**0.003**

TÖ: Sisplatin tedavisi verilmeden önce TS: Sisplatin tedavisinin bitiminden 1 gün sonra NO: sabit yüzey, gözler açık ve baş nötral pozisyonda; NC: sabit yüzey, gözler kapalı ve baş nötral pozisyonda; PO: dengesiz yüzey, gözler açık ve baş nötral pozisyonda; PC: dengesiz yüzey, gözler kapalı ve baş nötral pozisyonda; HR: sabit yüzey, gözleri kapalı ve baş sağa 45 ° dönerek, HL: sabit yüzey, gözler kapalı ve baş sola 45 ° dönerek; HB: sabit yüzey, gözler kapalı ve baş 30◦ geriye eğik; HF: sabit yüzey, gözler kapalı ve baş 30◦ öne eğik pozisyonda.

İşitme kaybı gelişen grup (Grup 2)'da tedavi öncesi (TÖ) ile tedavi sonrası 1. gün kontrol (TS) Fourier indeks analiz değerlerinin karşılaştırmasında (F1) frekans aralığında; NC, HB' de, (F2-4) frekans aralığında; NC, PO, PC HR, HL, HB, HF de, (F5-6) frekans aralığında; NO, NC, PO, PC, HR, HL, HB, HF' de, (F7-8) frekans aralığında; NC, PO, PC, HL, HB, HF' de, istatistiksel farklılık saptandı (p<0.05).

Tablo 4.8. Birinci grup ve ikinci gruba ait tedavi sonrası 1.gün Fourier indeks analiz değerlerinin karşılaştırmaları.

Frekans	F1		P	F2-4		P	F5-6		P	F7-8		P
	(Grup 1)	(Grup 2)		(Grup 1)	(Grup 2)		(Grup 1)	(Grup 2)		(Grup 1)	(Grup 2)	
NO	1.15±0.37	1.11±0.33	0.733	1.23±0.43	1.35±0.60	0.237	1.23±0.59	1.17±0.39	0.136	1.23±0.59	1.35±0.70	0.052
NC	1.23±0.43	1.35±0.60	0.417	1.30±0.48	1.52±0.71	**0.043**	1.76±1.01	1.70±0.98	0.826	1.69±0.75	1.76±0.75	0.742
PO	1.15±0.37	1.17±0.39	0.858	1.61±0.65	2.47±1.06	**0.001**	1.15±0.37	1.29±0.58	0.369	1.76±0.83	1.82±0.88	0.820
PC	1.15±0.37	1.17±0.39	0.854	1.76±0.72	2.70±1.04	**0.001**	1.84±0.98	2.00	0.588	1.84±0.89	1.82±1.01	0.934
HR	1.15±0.37	1.11±0.33	0.732	1.53±0.66	1.88±0.92	0.133	1.23±0.59	1.29±0.58	0.709	1.61±0.86	1.41±0.87	0.415
HL	1.07±0.27	1.05±0.24	0.832	1.46±0.66	2.17±1.07	**0.009**	1.38±0.65	1.64±0.86	0.260	1.53±0.37	1.70±0.77	0.493
HB	1.15±0.37	1.41±0.79	0.155	1.15±0.37	1.47±0.62	**0.042**	1.23±0.59	1.41±0.71	0.074	1.38±0.50	1.47±0.62	0.507
HF	1.00	1.05±0.24	0.385	1.30±0.48	1.88±0.99	**0.015**	1.46±0.66	1.47±0.62	0.962	1.46±0.87	1.64±0.78	0.410

NO: sabit yüzey, gözler açık ve baş nötral pozisyonda; NC: sabit yüzey, gözler kapalı ve baş nötral pozisyonda; PO: dengesiz yüzey, gözler açık ve baş nötral pozisyonda; PC: dengesiz yüzey, gözler kapalı ve baş nötral pozisyonda; HR: sabit yüzey, gözleri kapalı ve baş sağa 45 ° dönerek, HL: sabit yüzey, gözler kapalı ve baş sola 45 ° dönerek; HB: sabit yüzey, gözler kapalı ve baş 30◦ geriye eğik; HF: sabit yüzey, gözler kapalı ve baş 30◦ öne eğik pozisyonda.

İşitme kaybı gelişmeyen (Grup 1) ve işitme kaybı gelişen (Grup 2) gruplara ait tedavi sonrası 1. gün Fourier indeks karşılaştırmaları Tablo 4.9.'da gösterilmiştir.

İşitme kaybı gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında 1.gün Fourier indeks değerlerinin karşılaştırmalarında (F2-4) frekans aralığında NC, PO, PC ve HL, HB, HF'de anlamlı fark saptanmıştır(p<0.05). Diğer frekanslarda (F1, F5-6, F7-8) fark bulunmamıştır (p>0.05).

Tablo 4.9. Tetrax IBS'deki Ortalama düşme riski değerlerinin karşılaştırması.

Ortalama Düşme Riski			
	TÖ	TS	P Değeri (TÖ-TS)
Grup 1	21,58+12.30	30.08+14.66	0.225
Grup 2	23.94+15.91	54.72+23.27	0.000

TÖ: Sisplatin tedavisi verilmeden önce TS: Sisplatin tedavisinin bitiminden 1 gün sonra.

Tetrax IBS' deki birinci ve ikinci gruplara ait ortalama düşme riskleri ve dereceye bağlı düşme riskleri sırasıyla Tablo 4.10.'da gösterilmiştir. Tetrax IBS'deki düşme riskinin ortalama değerleri, işitme kaybı gelişen grupta (grup 2) tedavi öncesi değerlerine kıyasla tedavi sonrası 1. gün değerlendirmelerinde anlamlı derecede daha yüksekti (p<0.05).

Tablo 4.10. Tetrax IBS' deki birinci ve ikinci gruplara ait dereceye bağlı düşme riskleri.

Dereceye Bağlı Düşme Riski				
RİSK	Grup 1		Grup 2	
	TÖ	TS	TÖ	TS
DÜŞÜK (Hasta sayısı)	11	9	14	7
ORTA (Hasta sayısı)	2	4	2	6
YÜKSEK (Hasta sayısı)	0	0	1	4

TÖ: Sisplatin tedavisi verilmeden önce TS: Sisplatin tedavisinin bitiminden 1 gün sonra.

Dereceye bağlı düşme riski analizlerinde hastaların, tedavi öncesi çoğunlukla düşük düşme riskine sahip iken tedavi sonrası kontrollerinde daha çok orta ve yüksek düşme riskine sahip olduğu saptandı. İşitme kaybı gelişmeyen grup (Grup 1)' ta tedavi öncesi düşme riski açısından 2 hasta orta riskli iken tedavi sonrası 1.günde 4 hasta orta düşme riskine sahipti. İşitme kaybı gelişen grup (Grup 2)' ta

tedavi öncesi düşme riski açısından 2 hasta orta, 1 hasta yüksek düşme riskine sahip iken tedavi sonrası 1.günde; 6 hasta orta, 4 hasta yüksek düşme riskine sahipti.

5. TARTIŞMA

Sisplatin kaynaklı işitme kaybı, bilateral, simetrik, progresif ve geri dönüşsüz yüksek frekans SNİK ile karakterizedir. Bazı çalışmalarda sisplatin ile tedavi edilen kanser hastalarında %100'üne varan oranda yüksek işitme eşikleri bildirilmiştir (24,85). Waters ve ark. yumurtalık kanserli hastaların %92'sinde sisplatin ile ilişkili ototoksisite ortaya çıktığını bildirmiştir (86). Strumberg ve ark. testis kanserli hastalarda, sisplatin alan 30 hastanın 7'sinde sisplatin ile ilişkili ototoksisite geliştiğini bildirmiştir (87). Bokemeyer ve ark. tarafından 1976 ile 1987 yılları arasında yürütülen 86 hastayı içeren kohort çalışmasında sisplatin ile tedavi edilen testis kanserli hastaların %50'sinden fazlasında sisplatine bağlı ototoksisite geliştiği rapor edilmiştir (88). Benzer şekilde, Kopelman ve ark. ileri kanserli hastaların %100'ünün bir dereceye kadar işitme kaybı geliştiğini bildirmiştir (89). Sisplatin kullananlarda SNİK gelişme oranı ortalama %62'dir (86). Çalışmamızda ASHA kriterlerine göre 30 hastanın 17'sinde (%56,6) ototoksisite gelişmiştir ve işitme kaybı gelişen ve gelişmeyen her iki grupta da işitme eşiklerinde yükselme saptanmıştır.

İşitme kaybı kümülatif doza bağlıdır ve sisplatin uygulamasından sonra saatler ila günler arasında gelişebilir (88, 90). Literatürde yer alan insidans farklılıkları büyük oranda dozla ilişkilidir. Cisplatin kümülatif dozu 300 mg'dan fazla olduğunda, işitme kaybı riski doz artışı ile doğrudan ilişkilidir (90). Yüksek doz uygulama çizelgeleriyle ilgili olarak, 150-225 mg/m^2/doz aralığında, hastaların yaklaşık %100' ünün etkilendiği bulunmuştur (86, 89). Bokemeyer ve arkadaşları, testis kanseri için sisplatin bazlı kemoterapi alan hastaların %20'sinde kalıcı işitme kaybı bildirmiştir ancak daha yüksek doz tedavi alan diğer bir grup testis kanseri hastasında işitme kaybı insidansı %50'ye yükselmiştir (88). Yüksek dozda cisplatin alan kanser hastalarında işitme kaybı insidansında artış Dutta ve ark. (2005) tarafından da rapor edilmiştir (91). Whitehorn ve ark, retrospektif çalışmalarında hastaların %55.1' inin yüksek doz (≥60mg/m^2) sisplatin tedavisi alırken ototoksisite geliştirdiğini bildirmişlerdir (92). Çalışmamıza dahil edilen hastalara uygulanan toplam kümülatif doz işitme kaybı gelişmeyen grupta ortalama 359.38 mg işitme kaybı gelişen grupta ortalama 500.24 mg idi. Bu sonuçlar kümülatif doz ile kokleotoksisite arasındaki ilişkiyi desteklemektedir.

Sisplatin' in antikanser aktivitesi, DNA çifte sarmalında sarmal içi çapraz bağlar oluşturarak DNA sentezini engelleyen bir komplekse dönüşmesinden, yani DNA çift-zincirinde çapraz bağlanma yapmasından ileri gelir. Böylece sisplatin, tümör hücresinde DNA biyosentezini inhibe eder. SP' nin sitotoksik etki mekanizması, nükleer DNA' ya bağlanması ve transkripsiyonu ve/veya DNA replikasyon mekanizmasını interfere etmesi ile açıklanmaktadır (24). SP, çeşitli mekanizmalar ile mitokondriyal permeabiliteyi artırarak apoptozu da indüklemektedir. Ancak aynı apoptotik etki SP toksisitesinde de rol oynamaktadır. İşitsel sistemde, sisplatin toksisitesinin birincil hedef bölgesi dış tüy hücreleridir ve kokleanın bazal dönüşü en çok etkilenir (93). Bununla birlikte, sisplatin uygulaması devam ederse, daha apikal alanlarda hasar meydana gelmesi olasıdır (86). Bu nedenle, sisplatin ile ilişkili ototoksisitenin ilk belirtisi, yüksek frekans işitme eşiklerinin yükselmesidir (94). Çalışmamızda işitme kaybı gelişen grupta 4 ve 8 kHz de işitme eşiği ortalamaları tedavi sonrası 1.gün kontrol değerlendirmesinde sırasıyla; 19.3 dB, 32.58 dB artmıştır. İşitme kaybı gelişmeyen grupta ise tedavi sonrası 1.gün kontrol değerlendirmelerinde bu frekanslarda başlangıç değerlerine oranla sırasıyla 1.63 ve 2.39 dB artış saptanmıştır. İşitme kaybı gelişen grupta 250, 500, 1000, 2000 Hz frekanslarda başlangıç değerlerine oranla sırasıyla 4.17, 5.41, 3.99, 6.7 dB lik istatiksel olarak anlamlı artış (sağ kulak 2 kHz hariç) görülmüştür. İşitme kaybı gelişmeyen grupta 0.25-2 kHz frekansa aralığında belirgin değişiklik saptanmamıştır.

Tarama için en sık kullanılan geleneksel saf ses odyometri sonuçları, (0.25-8 kHz), sisplatinin ilk olarak yüksek frekans işitme eşiklerini (4 kHz' in üzerinde) etkilediğini ve daha sonra kümülatif doz 400 mg/m^2 den büyük olduğunda kaybın orta frekanslara (konuşma frekanslarına, 500 Hz-3 kHz) ilerlediğini göstermektedir (88). Frisina ve ark. germ hücreli kanseri olan 488 genç erkekten (ortalama yaş 31; aralık 15-49) oluşan bir kohortta, ototoksisitenin retrospektif tıbbi kayıt verilerini paylaştı. Hastalara ortalama 400 mg/m^2 kümülatif dozda sisplatin uygulanmıştı. Tedaviden ortalama 4,5 yıl sonra bu kohortta elde edilen tedavi sonrası odyogramlar, 4, 6 ve 8 kHz'de erkekler için normatif işitme eşik değerleri ile karşılaştırıldı. Hastaların sadece %20' sinin tedavi sonrası normal işitmeyi koruduğu rapor edildi (≤20 dB HL). Beklendiği gibi, maruziyet sonrası işitme kaybı, artan yaşla güçlü bir şekilde ilişkiliydi. Yaşa göre ayarlama yapıldıktan sonra, 300 mg/m^2 den daha yüksek kümülatif dozun, 300 mg /m^2 den daha düşük dozlara kıyasla 4- 8 kHz aralığında daha

yüksek işitme eşikleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ek olarak, her 100 mg/m^2 kümülatif doz için, yaş ayarlamasından sonra işitme kaybında 3, 2 dB artış (4-12 kHz aralığında) gözlenmiştir (3). Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar yüksek doz sisplatin uygulaması ile 4 ve 8 kHz de işitme eşiklerinin etkilendiği görüşünü desteklemektedir.

Çalışmamızda işitme kaybı gelişen grupta değerlendirilen tüm frekanslarda işitme eşiklerinde istatiksel olarak anlamlı artış bulunmuştur. Kayıp gelişmeyen grupta tüm frekanslarda artış olup artış sadece 8 kHz, 10kHz ve 16 kHz'de istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yüksek doz sisplatin (150-225 mg/m^2/doz) alan hastalarda, yüksek frekans odyometrik çalışmalar hastaların %100' ünde işitme kaybı geliştiğini göstermiştir (89). Sisplatin ile tedavi edilen hastalardan alınan odyometrik verileri değerlendiren prospektif bir çalışma, 8 kHz' in üzerindeki frekanslarda ortalama işitme kaybının 75-80 dB, 8 kHz' in altındaki frekanslar için kaybın 45-60 dB civarında olduğunu göstermiştir (95). Yukarıda bahsedildiği gibi, sisplatin ototoksisitesine bağlı olarak işitme sisteminin durumundaki en erken önemli değişiklikler, standart odyometri ile tespit edilemeyen 8 kHz' den yüksek frekanslarda meydana gelir. Bu nedenle, ototoksisitenin izlenmesi için AAA tarafından hasarın daha erken bir aşamasında işitsel değişiklikleri tespit edebilen genişletilmiş yüksek frekans odyometri (YFO) veya DPOAE önerilmektedir (62). Çalışmamızın sonuçları, literatürle uygun olarak, sisplatin kullanımının standart odyometri ile tespit edilemeyen yüksek frekansları daha fazla etkilediğini göstermektedir.

Sisplatine bağlı işitme kaybı gelişimi için diğer risk faktörleri arasında hipoalbüminemi, anemi, çok genç veya çok yaşlılık, böbrek yetmezliği, loop diüretik kullanımı ve iç kulak yapılarını içeren radyoterapi yer alır (96, 97). Önceden var olan işitme kaybının veya gürültüye maruz kalmanın sisplatin kaynaklı ototoksisite için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada hastaların yaş ortalaması 56. 33 idi ve 70 yaş üstü hastalar, çocuk hastalar ve hava yolu işitme eşikleri 30 dBHL in üzerinde olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca başka ototoksik ilaç kullanımı olan ve baş boyun bölgesine radyoterapi alan hastalar çalışma dışı bırakılarak kümülatif doz dışında diğer risk faktörleri sınırlandırılmaya çalışıldı.

Odyometrik testleri etkili ototoksisite izleme araçları olarak destekleyen kapsamlı araştırmalara rağmen, ototoksisite izleme için altın standart rejim

konusunda bir fikir birliği yoktur. Yakın tarihli bir gözden geçirme makalesi, odyometrik sonuçları kullanarak 13 anahtar kokleotoksik sınıflandırma sistemi tanımlamıştır (98). ASHA sınıflandırması derecelendirmeyi içermesede, temel değerlendirmeyi vurgulayan mevcut tek sınıflandırmadır ve ototoksisitenin en erken tanımlanması için en uygun olanıdır (8, 49). Bizde çalışmamızda ototoksisite gelişen hastaların belirlenmesinde ASHA sınıflandırma sistemini kullandık.

Ototoksisite sınıflandırma sistemlerinin çoğu, kokleotoksisitenin oluşumunu tanımlamak için bir işitme değişikliği kriteri olarak daha sıklıkla saf ses ortalaması kullanır. Literatür gözden geçirildiğinde YFO'nun kokleotoksisiteyi tespit etmede daha etkili olduğu söylenebilir (98). Ancak yine de ototoksisitenin saptanmasında standart odyometri, YFO ve DPOAE'nin duyarlılığını inceleyen az sayıda çalışma vardır (57, 99, 100). Yetişkinlerde yapılan prospektif bir çalışma, DPOAE'leri ve davranışsal ölçümleri (YFO) araştırdı ve DPOAE'lerin özgüllük oranının %78 olduğunu bildirdi (99). Aminoglikozid alan kistik fibrozisli çocuklar üzerinde yapılan benzer bir çalışmada, DPOAE' lere kıyasla YFO' nun daha belirgin değişiklikler gösterdiği rapor edilmiştir (100). Knight ve ark. platin bazlı kemoterapi alan hastalarda ototoksik işitme kaymalarının önce YFO' da, sonra DPOAE 'lerde ve son olarak standart odyometride meydana geldiği sonucuna varmışlardır (57). Bizim çalışmamızın sonuçları (Hastalarda 8kHz-18kHz aralığında daha fazla işitme kaybı saptanması), standart odyometri ile karşılaştırıldığında YFO' nun ototoksisite teşhisinde daha duyarlı olduğu görüşünü desteklemektedir.

İşitme kaybı gibi vestibüler disfonksiyon da, bireylerin yaşam kaliteleri üzerine olan etkileri ve toplum için önemli bir ekonomik yük oluşturmaları nedeniyle önemlidirler (101). İç kulağın vestibüler organları, karmaşık ve dinamik insan denge sisteminde önemli rol oynar. Entegrasyon, vestibülo-oküler ve vestibülospinal yollara efferent lifler veren merkezi sinir sisteminde meydana gelir (14). Vestibülotoksisiteyi belirleyebilecek tek bir test olmadığından, mevcut literatür, vestibülotoksisitenin değerlendirilmesi için objektif testleri, fizik muayene bulgularını ve hasta tarafından bildirilen semptomları içermektedir.

Klinisyenler tarafından ölçülebilen "klinik belirtilerin objektif testleri" ile sadece hastalar tarafından bildirilebilen "subjektif klinik semptomlar" arasındaki

ayrım önemlidir. Objektif test bulgularının ve hasta semptomlarının her zaman birbirine uymadığı gösterilmiştir (70,71,73,74). Bu uyumsuzluğun birçok sebebi olabilir. Örneğin ototoksik ilaçların iki taraflı simetrik etki potansiyeli nedeniyle çoğu hastada yoğun semptomlar gelişmeyebilir. Ayrıca vücudun vestibüler kaybı zamanla telafi etme kabiliyeti nedeniyle, işlevin geri kazanılması, bildirilen semptomların gerçek olmadığının kanıtı olarak hatalı bir şekilde yorumlanabilir. Hastalar ya hissettiklerini hastalıklarına atfettikleri için ya da tedavileriyle ilgili sorunlar tespit edilirse tıbbi yönetimlerinde değişiklik riskine girmek istemedikleri için semptomları eksik bildirebilirler. Bilateral vestibüler bozukluğu olan hastalarda daha önce vertigo, baş dönmesi, baş ağrısı, bulantı, çift görme, fotofobi, ataksi ve sersemlik gibi semptomlar bildirilmiştir (102,103). Baş dönmesi ve dengesizlik gibi vestibüler semptomlar vestibüler disfonksiyon ile ilişkilidir; ancak vestibülotoksisite ile ilgili diğer spesifik olmayan vestibüler semptomlar arasındaki ilişki her zaman net olmayabilir. Vestibüler toksisite semptomları, klinisyen tarafından, kemoterapi alan kanser hastalarında nadir olmayan, mide bulantısı, kusma veya baş dönmesi şeklinde ortaya çıkan semptomlar olarak değerlendirilebilir. Bu gibi nedenlerle klinik semptomlar genellikle hem hastalar hem de klinisyenler tarafından fark edilmeyebilir. Bu nedenle objektif testlerle değerlendirme önemlidir.

Denge sistemi, görsel, somatosensoriyel ve vestibüler girdilerin merkezi sinir sistemine entegrasyonu ile sürdürülen tüm vücudun mekansal yönelimini kapsar (14). Vestibüler işlev, iç kulağın vestibüler kısmının sağlığına atıfta bulunurken, denge işlevi yalnızca bir vestibüler bileşenle sınırlı değildir. Vestibüler fonksiyon kaybı, hasta karanlıkta yürürken olduğu gibi görme ve somatosensörden diğer ipuçlarını kaybedene veya eşlik eden periferik nöropati geliştirene kadar tanınmayabilir. Bu hastalarda ayakta dururken veya yürürken dengesizlik, hem vestibüler kaybın ciddiyetine hem de diğer duyusal sistemlerin işlevsel bütünlüğüne bağlı olarak hafiften aşırı derecede sakatlığa kadar değişebilir (104). Bu nedenle sisplatinin ototoksik etkisinin yanı sıra periferik nöropati etkisi göz önüne alındığında bu hastalarda dengenin sadece vestibüler sistem üzerinden değerlendirilmesi yetersiz olacaktır.

Bilgisayarlı dinamik posturografi (CDP), bir bireyin dik duruşun sürdürülmesi için görme, propriyosepsiyon ve vestibüler sistem girdisini kullanma yeteneğini değerlendirmek için altın standart testtir (80). Postüral testler, baş dönmesi ve / veya

vertigo öyküsü olmayan kişilerde bile klinik olarak önemli olabilen subklinik vestibüler disfonksiyonların tanımlanmasına izin verir (82). Tetrax IBS ™ sisteminde ve diğer posturografi testlerinde, hareket etmeden dik pozisyonda kuvvet platformunda kalma görevi dikkate alınarak, vücut dengesinin korunmasında her bilginin rolünün tanımlanmasına izin vermek için duyusal bilgiler değiştirilir veya hariç tutulur. Farklı duyu koşullarındaki sonuçlar karşılaştırılarak belli bir sistemdeki bozukluklar tespit edilir (80-84).

Postüral salınımı ölçen, genel stabilitenin bir göstergesi olan ve postüral bozuklukları kontrol etme ve telafi etme yeteneğini ifade eden Tetrax IBS ™ stabilite indeksi, hem işitme kaybı gelişen hem de gelişmeyen grupta tedavi öncesi değerlere göre tedavi sonrası 1.gün kontrol değerleri sekiz duyusal koşulun tümünde artış gösterdi. İşitme kaybı gelişen grupta gelişmeyene göre artışlar sekiz duyusal koşulun tamamında istatiksel farklılık gösterdi. İşitme kaybı gelişmeyen grupta ise tedavi öncesi ile tedavi sonrası 1. gün kontrol arasında NC, PO, PC de istatiksel farklılık saptandı. Mevcut sonuçlar, hastaların genel durumlarındaki yorgunluk, dikkat eksikliği gibi faktörlere bağlı olabileceği gibi bu hastaların denge sistemlerindeki geçici koordinasyon bozukluğuyla da ilişkilendirilebilir.

Tetrax IBS ™ sistemindeki ağırlık dağılım indeksi değerlerinde(ağırlık dağılım indeksi ne kadar yüksek olursa, postürü korumak o kadar zor olur), değerlendirilen tüm duyusal koşullarda her iki grup, tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1. gün kontrollerinde daha kötü performans gösterdi. Ağırlık dağılım indeks değerleri işitme kaybı olmayan grupta her iki kontrolde PC, HB VE HF de istatiksel olarak anlamlı fark gösterdi. İşitme kaybı olan grupta ise tedavi sonrası 1.gün kontrolde NC, PC, HL, HB, HF de istatiksel fark saptandı. Bu durumlardaki değişikliklerin hepsi, vizüel sistemi baskılamaktadır. Hastalar NC de propriosepsiyon ve vestibüler sistemle, PC de sadece vestibüler sistemle dengesini sağlamak zorunda bırakılmaktadır. NC pozisyonunda istatistiksel fark bu hastaların her iki sistemdeki bozukluklarına atfedilebilir (82,83). PC duyusal koşulunda hastaların daha kötü performans göstermeleri vestibüler sistem bozukluğuna atfedilebilir. HB ve HF deki duruş görsel, vestibüler ve servikal stresi ortadan kaldırmaya yardımcı olur. Hastaların tedavi sonrası HB ve HF' de daha kötü performans göstermeleri propriosepsiyon kaybıyla ilişkilendirilebilir. İşitme kaybı gelişen ve işitme kaybı gelişmeyen gruptaki hastalar

ağırlık dağılım indeksleri ve vücut dengesini sağlama yeteneği bakımından tedavi sonrası 1.gün kontrolünde benzer performans gösterdiler.

Fourier indeks analizlerinde işitme kaybı gelişen ve gelişmeyen grup, kontrol değerlerine göre zayıf performans göstermiştir. Bu durum işitme kaybı gelişen grupta (F2-4), (F5-6), (F7-8) frekanslarında gözler açık nötral pozisyon hariç ve (F7-8) de HL pozisyonu hariç istatiksel olarak anlamlıdır. Fourier indeks analizlerinde, düşük ila orta frekansta (F2-4) 0,1 - 0,5 Hz dalgalanma genellikle vestibüler organda bir anormallik veya kas-iskelet sistemi yorgunluğu anlamına gelir (105,106). (F5-6) dalgalanma somatosensorial, (F7-8) deki dalgalanma MSS patolojilerine işaret eder. Çalışmamızda, hastalar vizüel sistemin desteğini ortadan kaldıran tüm duyusal koşullarda kontrol değerlerine oranla zayıf performans göstermiştir. Fourier indeksi, stabilite ve ağırlık dağılım indeksi analizleri ile birlikte, bu sonuç sisplatin alan hastalarda vestibüler, somatosensoriyel ve merkezi sinir sistemlerinin eşzamanlı katılımına atfedilebilir (105,107).

Fourier indeks analizlerinde işitme kaybı gelişmeyen grupta, (F2-4) frekanslarında istatiksel olarak anlamlı olmayan artış vardı. (F5-6) da, NC, PC ve HF; (F7-8), NC, PO, PC ve HL de istatiksel olarak önemli artış saptandı. Bu frekanslardaki sapmalar işitme kaybı olmayan hastalarda somotosensorial ve merkezi sinir sisteminin etkilendiğini göstermektedir. Başın sol pozisyonunun amacı görme sistemini ve vestibüler stresi ortadan kaldırmak, baş fleksiyonda pozisyonunun amacı ise görme sistemi ile vestibüler ve servikal stresi ortadan kaldırmaktır (106). Bu pozisyonlar, vestibüler organlar veya lomber veya servikal vertebra ile ilgili problemlerde postüral sapmalara duyarlıdır. Bu sonuçlar merkezi vestibüler sistemdeki patolojilere atfedilebilir.

İşitme kaybı gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında tedavi sonrası 1. gün Fourier indeksi karşılaştırmalarında (F2-4) frekansında NC, PO, PC, HL, HL, HB, HF'de anlamlı fark saptanmıştır. Diğer frekanslarda fark bulunmamıştır. Bu sonuçlar koklear toksisite ile vestibüler toksisitenin birlikteliğine işaret edebilir. İç kulağın işitsel ve vestibüler organları aynı kan, sinir ve sıvı kaynaklarını paylaşmaktadır ve koklear fonksiyonlar kadar vestibüler fonksiyonların da etkilenmesi için bir potansiyel vardır (5,6). Bununla birlikte, koklear ve vestibüler uç organlar arasında fizyoloji ve

işlev açısından bazı farklılıklar vardır ve bunlar, platin bileşikleri ile ilişkili toksisitenin bu iki organ üzerinde farklı düzeyde etkilerine aracılık edebilir (6). Koklear bozukluk ve vestibüler toksisite arasındaki ilişki hala bilinmemektedir. Koklear fonksiyon eksikliği literatürde daha sık tanımlanmaktadır (7), bunun sebebi potansiyel olarak daha sık görülmesi veya vestibüler bozukluktan daha önce fark edilmesi nedeniyle olabilir. Literatürde anormal bir vestibüler fonksiyon testi ile tanımlanan vestibüler toksisiteye, üç çalışmada (11-13, 69) koklear toksisitenin (işitme bozukluğu veya tinnitus) eşlik ettiği, bir raporda işitme kaybı bulunmadığı rapor edilmiştir (71). Bu çalışmaların hiçbirinde vestibüler ve koklear semptomların zamansal korelasyonu belirtilmemiştir. Bizim çalışmamızda kokleotoksisite gelişen hasta grubunda stabilite indeksi, ağırlık dağılım indeksi ve Fourier indeksi analiz sonuçları, işitme kaybı ile vestibulotoksisitenin yüksek oranda birlikteliğine işaret etmektedir. Yine işitme kaybı gelişen grupta (F5-6) ve (F7-8) değerlerinin kayıp gelişmeyen gruba oranla yüksek olması bu hastaların somotosensorial ve merkezi sinir sistemi etkilenme düzeyinin de daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Literatürde bahsedilen bazı ilişkili vestibülotoksisite faktörleri, dozaj, önceden var olan vestibüler disfonksiyon ve eşlik eden kokleotoksisitedir. Vestibüler fonksiyonun her hastada sisplatin dozunun artmasıyla azaldığı bildirilmiştir (72-74). Bununla birlikte, bugüne kadar olan çalışmalarda, vestibüler veya denge etkisi ile ilişkili spesifik kümülatif doz eşikleri tanımlanamamıştır. Önceki çalışmalar, artan kümülatif dozlar ve kemoterapi döngüleri ile nöropati geliştirme riskinin de arttığını göstermiştir (108,109). İşitme kaybının ve periferik nöropatinin yüksek kümülatif dozlarla ilişkili olduğu göz önüne alınacak olursa işitme kaybı olan hasta grubunda denge testi sonuçlarının daha kötü olması şaşırtıcı olmayacaktır. Bu sonuçlara etki eden başka bir faktör de hasta sayısının az olması ile ilişkili olabilir. Ancak çalışmamızın sonuçları kokleotoksisite gelişmeyen grupta da hem ağırlık dağılım indeksi, hem stabilite indeksi hem de foruier indekslerinin kontrol grubuna göre artış gösterdiği görülmektedir. Bu sonuçta kokleotoksisite gelişmeyen hasta grubunun da vestibüler sistemin, somatosensorial sistemin ve merkezi sinir sisteminin etkilendiğini göstermektedir.

Çalışmamızda Tetrax IBS'deki düşme riskinin ortalama değerleri, tedavi öncesi değerlerine kıyasla tedavi sonrası 1. gün kontrol değerlendirmelerinde anlamlı

derecede daha yüksekti. Dereceye bağlı düşme riskini analiz ederken, hastalar, tedavi öncesi çoğunlukla düşük düşme riskine sahip iken tedavi sonrası kontrollerinde daha çok orta ve yüksek riskli bir prevalansa sahipti. Sisplatin kullanımına bağlı periferik nöropati (CIPN) ve/veya vestibüler disfonksiyon gelişen bireylerde düşme riskinin değerlendirilmesi veya yönetimi hakkında çok az şey bilinmektedir. Literatürde çok az çalışma onkoloji hastalarını dahil etmiştir ve kemoterapiye bağlı düşme riskini incelemiştir (110,111). Ancak bu değerlendirmeler objektif bir değerlendirme yöntemi olan posturografiyi içermemektedir. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız posturografi cihazı kullanarak sisplatin kullanan hastalarda düşme riskini değerlendiren ilk çalışmadır. Kanser hastalarında antikanser ajanların kemik mineral kaybına neden olması (112) ve radyoterapi ile ışınlanan bölgede kalan kemiklerin radyoteapi dozunu absorbe etmesi ile kemik yapıda zayıflık oluşur.(Işınlama alanı içinde bulunan kemikler dozu absorbe edebilir ve kırılma riski artabilir (113). Bu durum bu hasta grubunda düşmelere karşı daha dikkatli olunmasını gerektirir. Düşme, toplum popülasyonunda morbidite ve mortalitenin önde gelen bir nedeni olduğu için büyük önem taşımaktadır (17, 18). Düşük düşme riski olan hastalar için özel bir önlem alınması gerekmez. Orta düzeyde riske sahip olanların ise potansiyel kaygan yüzeylere karşı dikkat etmeleri, düzenli egzersiz yapmaları gerekmektedir. Yüksek riskli grupta yer alanların detaylı tıbbi bir taramadan geçmeleri, denge ve koordinasyonlarını geliştirici egzersizleri yapmaları, ev ve işyerlerini uygun dizayn etmeleri, gerekirse yürüteç ya da kanedyen gibi yürüme destek cihazları kullanmaları gereklidir (84). Bu nedenle, yüksek düşme riskine sahip hastaların belirlenerek doğru önleme ve müdahale önlemlerinin sağlanması ile düşmeye bağlı morbidite ve mortalite önlenebilir.

Postüral bozukluk vestibüler fonksiyon, propriyosepsiyon, uzaysal-görsel yönelim yanı sıra kas gücü veya postüral refleks eksiklikleri, ortostatik kan basıncı disfonksiyonu veya dikkat eksiklikleri ile ilişkili olabilir (114). Kemoterapi alan hastalarda ayakta dururken veya yürürken dengesizlik, hem vestibüler kaybın ciddiyetine hem de diğer duyusal sistemlerin işlevsel bütünlüğüne bağlı olarak hafiften aşırı derecede sakatlığa kadar değişebilir. Bilateral vestibüler kaybı olan hastalar, postüral kontrolün sürdürülmesi için görsel ve somatosensoriyel girdilere daha bağımlı olduklarından, bu sistemlerden birinin veya her ikisinin işlevini olumsuz yönde etkileyen bozuklukların daha büyük bir fonksiyonel etkisi olacaktır. İlave olarak

ilerleyen yaş, yorgunluk, genel güçsüzlük, kas güçsüzlüğü ve atrofi, anemi ve kötü performans durumunun da eklenmesi kemoterapi alan kişilerde düşme endişesini arttırmaktadır (110,111,114). Çalışmamızda Tetrax IBS'deki tüm veriler birlikte değerlendirildiğinde hem somotosensor hem vestibüler hem de merkezi sinir sisteminde oluşan değişiklikler hastaların yüksek düşme skorlarını açıklamaktadır.

Nörotoksik kemoterapi ilaçlarının klinik çalışmaları çoğunlukla, nöropatinin sıklığını ve şiddetini bir yan etki olarak değerlendirmiş, ancak nöropatinin hasta güvenliği veya düşme riski üzerindeki etkilerini değerlendirmemiştir (108, 109). Ancak son kanıtlar, denge sorunlarının ve düşmelerin CIPN'li sağ kalanlar için önemli bir sorun olduğunu göstermektedir. Bir çalışma, kümülatif dozlar ve kemoterapi döngüleri ile düşme riskinin arttığını ve daha yüksek periferik nöropati puanına sahip kişilerin düşme riskinin daha yüksek olduğunu göstermektedir (115). Bu nedenle posturografi, çeşitli koşullarda dengeyi değerlendirebilme özelliği ile gerçek hayatta ve dinamik durumlarda denge hakkında ek bilgi sağlayabilir.

Ototoksik ilaç kullanan hastalarda denge işlevi için kullanılan klinik belirtilerin objektif testleri arasında postüral test (13, 72), Süreli Kalk ve Yürü testi (TUG) test (75, 76), Fullerton Gelişmiş Denge (FAB) Ölçeği (75, 76), Fullerton Gelişmiş Denge (FAB) Ölçeği ve Modifiye Edilmiş Sensör Entegrasyon Denge Testi (CTSIB-M) yer almaktadır (77). Bu çalışmalardan vestibüler disfonksiyonu da değerlendiren iki çalışmada kemoterapi tedavisi tamamlandıktan sonra postüral testin anormallik oranı %18,8 (72) ve %54,5 (13) olarak bildirilmiştir. Literatürde ototoksisitede vestibüler fonksiyon değerlendirmeleri için kullanılan objektif testler arasında kalorik test (12, 13, 69- 71) rotasyonel testler (13, 70- 72), vestibüler otorotasyon testi (73, 74) ve horizontal video head impulse test (vHIT) (11) bulunmaktadır. Tüm bu testler, horizontal VOR anormalliklerini tespit eder. Çoğu çalışmada, vestibüler fonksiyonları değerlendirmek için, kalorik test (12, 69), VAT (73,74) ve vHIT (11) gibi tek bir vestibüler fonksiyon testi kullanılmıştır. Birkaç çalışmada (13, 70,71) hem kalorik hem de rotasyonel test sonuçları kullanılmıştır. Kemoterapi uygulamasından sonra kalorik test ile saptanan anormal bulgu oranı % 0 (71), %2,9 (70), %4,2 (12, 69) ve %50,0 (13) arasında rapor edilmiştir. Kemoterapi uygulaması sonrası rotasyonel test ile saptanan anormal bulgu oranı %0 (71), %20 (13), % 20.6 (70) ve % 31.2 (72) arasında bulunmuştur. vHIT ile saptanan anormal vestibüler fonksiyon, hayatta

kalanların %25'inde bildirilmiştir (11). Test sırasında vestibüler fonksiyonda geçici azalma üç çalışmada bildirilmiştir (70- 72). Biz çalışmamızda vestibüler sistemi değerlendirmek amacıyla posturografi kullandık. Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız posturografiyi sisplatin toksisistesini değerlendirmek için kullanan ilk çalışmadır. Fourier indeks analizlerinde F(2-4) frekans aralığında sadece işitme kaybı olan grupta istatistiksel anlamlı değişiklikler saptandığımızdan, posturografi ile belirlenen vestibüler etkilenme oranının yaklaşık %56.6 olduğu söylenebilir. Uzun süreli tedavi vestibüler sistem gibi propriyosepsiyonu da etkileyebilir ve bu da ataksik yürüyüşe neden olabilir (117). Prospektif çok merkezli bir çalışmada, Argyriou ve ark. platin grubu ilaçla tedavinin, oksiplatin alan hastaların %85'inde (169 hastada 200) ve sisplatin alan hastaların %73'ünde (200 hastanın 145 hastada) akut ve kronik nöropati oranına neden olabileceği rapor edildi (118). Bizim çalışmamızda (F5-6) frekans aralığında her iki grupta da istatiksel önemli artışlar somotosensorial sistemin etkilenme düzeyinin vesibüler sistemin etkilenmesinden daha fazla olabileceğini göstermektedir.

Önceki yayınlarda vestibülotoksisitenin değerlendirilmesine yönelik testler, (kalorik test, rotasyonel testler ve VOR) büyük ölçüde horizontal semisirküler kanal testinin düşük ila orta frekanslarına odaklanmıştır. Nispeten yeni bir teknik olan VHIT, yakın zamanda yapılan bir çalışmada daha yüksek frekanslı stimülasyonda horizontal semisürküler kanalın fonksiyonunu test etmek için kullanılmıştır (11). Literatürdeki mevcut vestibüler toksisite bilgisi, yalnızca beş periferik vestibüler duyu organından biri olan horizontal semisürküler kanalın fonksiyonu ile ilgilidir (7). Tek bir test, gerçek vestibüler fonksiyonun iyi bir göstergesi olmayabilir ve kapsamlı bir vestibüler test bataryasından elde edilen bulgular henüz rapor edilmemiştir. Bizim çalışmamız posturografinin bu hasta grubunda vestibüler toksisite ve nörotoksisite takibinde faydalı olabileceğini ve vestibüler test bataryasına dahil edilmesinin iyi olabileceğini göstermektedir. Ayrıca sisplatinin somatosensorial sistem ve merkezi sinir sistemi üzerine etkileri nedeniyle, tek başına vestibüler muayene ve vestibüler testler bu hastaların denge durumları hakkında yeterli bilgi sağlamamaktadır. Posturografi cihazı, sisplatin alan hastalarda, somatosensoriyal, vestibüler, ve merkezi sinir sisteminini birlikte değerlendirme avantajı sağlaması nedeniyle denge sisteminin bütün olarak değerlendirilmesine imkan sağlamaktadır.

Kanserden kurtulanlarda düşme ve hareket güçlüğü gibi denge sorunlarının genel popülasyona göre daha yaygın olduğu bilinmektedir (110,111,115,116). Düşme, toplum popülasyonunda morbidite ve mortalitenin önde gelen bir nedeni olduğu için büyük önem taşımaktadır (17,18,114,115). Bu nedenle, kanser hastalarında denge sorunları konusunda farkındalığın artırılmasına ihtiyaç vardır. Posturografi düşme riskini objektif olarak belirlemektedir. Bu nedenle posturografi kullanımı düşmeye bağlı morbidite ve mortalitenin önlenmesine katkı sağlayabilir.

Çalışmamızın sonuçları sisplatin kullanan hastalarda işitme kaybı ile denge problemlerinin yüksek oranda birlikteliğine işaret etmektedir. Bu nedenle sisplatin kullanırken işitme kaybı gelişen hastaların denge işlevlerine yönelik takip altına alınmasının uygun olacağı kanaatindeyiz. Ancak işitme kaybı gelişmeyen hasta grubunda da posturografi sonuçlarının tedavi öncesine göre daha kötü olması işitme kaybı gelişmeyen hastaların da denge açısından risk altında olduğunu ve bu hastalarında takip altına alınması gerektiğini göstermektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sisplatin kullanan hastalarda statik posturografi bulgularının ve işitmenin değerlendirildiği çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar aşağıda sıralanmıştır.

1. ASHA kriterlerine göre 30 hastanın 17'sinde (%56.6) ototoksisite geliştiği saptandı.

2. Çalışmamıza dahil edilen hastalara uygulanan toplam kümülatif doz işitme kaybı gelişmeyen grupta ortalama 359.38 mg gelişen grupta ortalama 500.24mg idi. Bu sonuçlar kümülatif doz arttıkça kokleotoksisite riskinin arttığını göstermektedir. Ayrıca işitme kaybı gelişen grupta posturografi sonuçlarının daha kötü çıkması vestibülotoksisite ile kümülatif dozun ilişkili olduğunu göstermektedir.

3. İşitme kaybı olan grupta tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.gün değerlerinde tüm frekanslarda işitme eşiklerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme saptandı.

4. Sisplatin kullanımı ile tüm hastaların işitme eşikleri standart odyometri ile tespit edilemeyen 8 kHz üzerindeki yüksek frekanslarda daha fazla artış gözlendi. Bu sonuç ototoksisite takibinde yüksek frekans odyometrinin standart odyometriden daha hassas olduğunu göstermektedir.

5. Tetrax IBS ™ stabilite indeksi, işitme kaybı gelişen grupta sekiz duyusal koşulun hemen tamamında istatiksel farklılık gösterdi. İşitme kaybı gelişmeyen grupta ise tedavi öncesi ile tedavi sonrası sadece 1.gün kontrolde NC, PO, PC de istatiksel farklılık saptandı. İşitme kaybı gelişen grupta bütün duyusal koşullarda tedavi öncesine göre daha kötü performans sergilemeleri bu grubun denge işlevleri açısından işitme kaybı gelişmeyen gruba göre daha fazla riske sahip oldukları anlamına gelmektedir.

6. Tetrax IBS ™ sistemindeki ağırlık dağılım indeksi değerleri işitme kaybı olmayan grupta tedavi sonrası 1. Gün kontrolünde PC, HB VE HF de istatiksel olarak anlamlı fark gösterdi. İşitme kaybı olan grupta ise tedavi sonrası 1.gün kontrolde NC, PC, HL, HB, HF de istatistiksel fark saptandı. Tetrax IBS ™ sistemindeki ağırlık

dağılım indeksi değerlerinde(ağırlık dağılım indeksi ne kadar yüksek olursa, postürü korumak o kadar zor olur), değerlendirilen tüm duyusal koşullarda her iki grup, tedavi öncesine göre tedavi sonrası 1.gün kontrollerinde daha kötü performans gösterdi. NC pozisyonunda istatistiksel fark bu hastaların her iki sistemdeki bozukluklarına atfedilebilir. PC duyusal koşulunda hastaların daha kötü performans göstermeleri vestibüler sistem bozukluğuna atfedilebilir. Hastaların tedavi sonrası HB ve HF' de daha kötü performans göstermeleri propriosepsiyon kaybıyla ilişkilendirilebilir. İşitme kaybı gelişen ve işitme kaybı gelişmeyen gruptaki hastalar ağırlık dağılım indeksleri ve vücut dengesini sağlama yeteneği bakımından tedavi sonrası 1. gün kontrollerinde benzer performans gösterdiler.

7. Fourier indeks analizlerinde işitme kaybı gelişen ve gelişmeyen grup, kontrol değerlerine göre zayıf performans göstermiştir. İşitme kaybı gelişen grupta (F2-4), (F5-6), (F7-8) frekanslarında gözler açık nötral pozisyon hariç ve (F7-8) de HL pozisyonu hariç istatiksel olarak anlamlıdır. Fourier indeks analizlerinde, düşük ila orta frekansta (F2-4) dalgalanma genellikle vestibüler organda bir anormallik veya kas-iskelet sistemi yorgunluğu anlamına gelir. (F5-6) dalgalanma somatosensorial, (F7-8) deki dalgalanma MSS patolojilerine işaret eder. Fourier indeks analizlerinde işitme kaybı gelişmeyen grupta, (F5-6) da; NC, PC ve HF, (F7-8) de; NC, PO, PC ve HL de istatiksel olarak önemli artış saptandı. Bu frekanslardaki sapmalar işitme kaybı olmayan hastalarda somotosensorial ve merkezi sinir sisteminin etkilendiğini göstermektedir.

8. İşitme kaybı gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında tedavi sonrası 1. gün Fourier indeksi karşılaştırmalarında (F2-4) frekansında NC, PO, PC ve HL de anlamlı fark saptandı. Diğer frekanslarda fark bulunmadı. Bu sonuçlar koklear toksisite ile vestibüler toksisitenin birlikteliğine işaret edebilir.

9. Çalışmamızda Tetrax IBS'deki düşme riskinin ortalama değerleri, tedavi öncesi değerlerine kıyasla tedavi sonrası 1.gün kontrol değerlendirmelerinde anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Dereceye bağlı düşme riskinin analizlerinde hastaların, tedavi öncesi çoğunlukla düşük düşme riskine tedavi sonrası kontrollerinde ise daha çok orta ve yüksek düşme riskine sahip olduğu tespit edildi.

Çalışmanın limitasyonu; siplatin tedavisi tamamlandıktan sonra uzun süreli takip değerlendirmelerinin olmamasıdır.

Bu çalışmanın sonuçları doğrultusunda önerilerimiz şunlardır;

Kanser hastalığı gibi potansiyel olarak yaşamı tehdit eden durumlar için kullanılan ototoksik ilaçlar, işitme kaybı ve/veya vestibüler kayıp riski nedeniyle endişe kaynağı olmaya devam etmektedir. Hasarın tahmin edilemez olduğu açıktır, bu nedenle tedavi sırasında ve sonrasında işitsel ve vestibüler fonksiyonun izlenmesi önemlidir. Kokleotoksisite takibinde protokoller geliştirilmişken vestibüler fonksiyonların takibi için vestibüler testlerin etkinliklerinin belirlenmesi için ilave çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızın sonuçları posturografi ile vestibüler fonksiyonların takibinin bu hasta grubu için kullanışlı olabileceğini göstermektedir. Ancak posturografinin vestibüler testlerle karşılaştırmalarını içeren ilave çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ayrıca koklear toksisite ve periferik nöropati ile korelasyon dahil olmak üzere kümülatif doz, önceden var olan anormal vestibüler fonksiyon ve yaşlanma gibi risk faktörlerini tanımlayan vestibüler toksisitenin vestibüler testler ile kapsamlı değerlendirmesi, daha fazla araştırma gerektirmektedir.

Sisplatinin somatosensorial sistem ve merkezi sinir sistemi üzerine etkileri nedeniyle, tek başına vestibüler muayene ve vestibüler testler sisplatin alan hastaların denge performansı hakkında yeterli bilgi sağlamamaktadır. Posturografi ise dengenin somatosensoriyal, vestibüler, ve merkezi sinir sistemi bileşenlerini birlikte değerlendirebilme avantajı sağlar. Çalışmamızın sonuçlarına dayanarak sisplatin alan hastalarda dengenin değerlendirilmesinde posturografi kullanımını öneriyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Shapiro CL, Jacobsen PB, Henderson T, Hurria A, Nekhlyudov L, Ng A, Surbone A, Mayer DK, Rowland JH. ReCAP: ASCO core curriculum for cancer survivorship education, *J. Oncol. Pract*., 2016, 12:145, e08-17.

2. Paken J, Govender CD, Sewram V. Research protocol: Cisplatin-associated ototoxicity amongst patients receiving cancer chemotherapy and the feasibility of an audiological monitoring program, *BMC Womens Health*. 2017, 17(1):129.

3. Frisina RD, Wheeler HE, Fossa SD, Kerns SL, Fung C, Sesso HD, Monahan PO, Feldman DR, Hamilton R, Beard CJ, Budnick A, Johnson EM, Ardeshir-Rouhani-Fard S, Einhorn LH, Lipshultz SE, Dolan ME, Travis LB. Comprehensive audiometric analysis of hearing impairment and tinnitus after cisplatin-based chemotherapy in survivors of adult-onset cancer, *J. Clin. Oncol*., 2016, 34:2712–2720.

4. Konrad-Martin D, Poling GL, Garinis AC, Ortiz CE, Hopper J, Bennett KC, Dille MF. Applying U.S. national guidelines for ototoxicity monitoring in adult patients: Perspectives on patient populations, service gaps, barriers and solutions, *Int. J. Audiol*., 2018, 57(SUP4): S3–S18.

5. Flint PW, Haughey BH, Robbins KT, Thomas JR, Niparko JK, Lund VJ, et al. *Cummings Otolaryngology - Head and Neck Surgery* E-Book. Philadelphia, PA: Elsevier Health Sciences, 2014.

6. Mukherjea D, Rybak LP. Pharmacogenomics of cisplatin-induced ototoxicity, *Pharmacogenomics*, 2011, 12:1039–1050.

7. Prayuenyong P, Taylor JA, Pearson SE, Gomez R, Patel PM, Hall DA, Kasbekar AV, Baguley DM. Vestibulotoxicity Associated With Platinum-Based Chemotherapy in Survivors of Cancer: A Scoping Review, *Front. Oncol.*, 2018, 25(8):363.

8. Ganesan P, Schmiedge J, Manchaiah V, Swapna S, Dhandayutham S, Kothandaraman PP. Ototoxicity: A Challenge in Diagnosis and Treatment, *J. Audiol. Otol*., 2018, 22(2):59-68.

9. Lucieer F, Vonk P, Guinand N, Stokroos R, Kingma H, van de Berg R. Bilateral vestibular hypofunction: insights in etiologies, clinical subtypes, and diagnostics, *Front Neurol*., 2016, 7:26.

10. Lacour M, Helmchen C, Vidal PP. Vestibular compensation: the neuro-otologist's best friend, *J. Neurol*., 2016, 263(Suppl. 1):S54–64.

11. Waissbluth S, Chuang A, Del Valle A, Cordova M. Long term platinum- induced ototoxicity in pediatric patients, *Int. J. Pediatric Otorhinol.*, 2018, 107:75–79.

12. Schaefer SD, Wright CG, Post JD, Frenkel EP. Cis-platinum vestibular toxicity, *Cancer*, 1981, 47:857–859.

13. Kobayashi H, Ohashi N, Watanabe Y, Mizukoshi K. Clinical features of cisplatin vestibulotoxicity and hearing loss, *ORL*, 1987, 49:67–72.

14. Bronstein AM. Multisensory integration in balance control. *Handbook Clin. Neurol.*, 2016, 137:57–66.

15. Guinand N, Boselie F, Guyot JP, Kingma H. Quality of life of patients with bilateral vestibulopathy. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol*., 2012, 121:471–477.

16. Tofthagen C, Overcash J, Kip K. Falls in persons with chemotherapy-induced peripheral neuropathy, *Support Care Cancer*, 2012, 20(3):583-589.

17. Wildes TM, Dua P, Fowler SA, Miller JP, Carpenter CR, Avidan MS Stark S. Systematic review of falls in older adults with cancer, *J. Geriatr. Oncol.*, 2015, 6:70–83.

18. Henderson D, Bielefeld EC, Harris KC, Hu BH. The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss, *Ear & Hearing*, 2006, 27:1-19.

19. Strasser A, O'Connor L, Dixit VM. Apoptosis signaling, *Annu. Rev. Biochem.*, 2000, 69:217-245.

20. Stennicke HR, Salvesen GS. Caspases - controlling intracellular signals by protease zymogen activation, *Biochim. Biophys. Acta*, 2000, 1477:299-306.

21. Ghersi-Egea JF, Livertoux MH, Minn A, Perrin R, Siest G. Enzyme mediated superoxide radical formation initiated by exogenous molecules in rat brain preparations, *Toxicol. Appl. Pharmacol*., 1991, 110:107-117.

22. Heck DE, Kagan VE, Shvedova AA, Laskin JD. An epigrammatic (abridged) recounting of the myriad tales of astonishing deeds and dire consequences pertaining to nitric oxide and reactive oxygen species in mitochondria with an ancillary missive concerning the origins of apoptosis, *Toxicology*, 2005, 208:259-271.

23. Boulikas T. Clinical overview on Lipoplati: a successful liposomal formulation of cisplatin, *Expert Opin. Investig Drugs.*, 2009, 18:1197-1218.

24. McKeage M. Comparative adverse effect profiles of platinum drugs, *Drug Safety*, 1995, 13(4):228-244.

25. Avan A, Postma TJ, Ceresa C, Avan A, Cavaletti G, Giovannetti E, Peters GJ. Platinum-induced neurotoxicity and preventive strategies: past, present, and future, *Oncologist*, 2015, 20(4):411-432.

26. Daldal A, Odabasi O, Serbetcioglu B. The protective effect of intratympanic dexamethasone on cisplatin-induced ototoxicity in guinea pigs, *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2007, 137:747-752.

27. Laurell G, Bagger-Sjöbäck D. Degeneration of the organ of Corti following intravenous administration of cisplatin, *Acta Otolaryngol*., 1991, 111(5):891-898.

28. Ramírez-Camacho R, García-Berrocal JR, Buján J, Martín-Marero A, Trinidad A. Supporting cells as a target of cisplatin-induced inner ear damage: therapeutic implications, *Laryngoscope*, 2004, 114(3):533-537.

29. Dehne N, Lautermann J, Petrat F, Rauen U, de Groot H. Cisplatin ototoxicity: involvement of iron and enhanced formation of superoxide anion radicals, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2001, 174:27-34.

30. van Ruijven MWM, de Groot JCMJ, Smoorenburg GF. Time sequence of degeneration pattern in the guinea pig cochlea during cisplatin administration. A quantitative histological study, *Hear. Res.*, 2004, 197:44-54.

31. García-Berrocal JR, Nevado J, Ramírez-Camacho R, Sanz R, González-García JA, Sánchez-Rodríguez C, Cantos B, Espana P, Verdaguer JM, Trinidad Cabezas A. The anticancer drug cisplatin induces an intrinsic apoptotic pathway inside the inner ear, *Br. J. Pharmacol.*, 2007, 152:1012-1020.

32. Eguchi Y, Shimizu S, Tsujimoto Y. Intracellular ATP levels determine cell death fate by apoptosis or necrosis, *Cancer Res.*, 1997, 57:1835-1840.

33. Devarajan P, Savoca M, Castaneda MP, Park MS, Esteban-Cruciani N, Kalinec G, Kalinec F. Cisplatin-induced apoptosis in auditory cells: role of death receptor and mitochondrial pathways, *Hear. Res*., 2002, 174:45-54.

34. Wang J, Bobbin R. Mechanisms of toxicity in the cochlear (including physical, free radical: oxidative and anti-oxidative mechanisms, protein interactions, and defense mechanisms). In K. C. M. Campbell (Ed.), Pharmacology and ototoxicity for audiologists United States: Thomson Delmar Learning. 2007: 70-85.

35. Rybak LP, Husain K, Morris C, Whitworth CA, Somani S. Effect of protective agents against cisplatin ototoxicity, *Am. J. Otol.*, 2000, 21(4):513-520.

36. Husain K, Morris C, Whitworth C, Trammel GL, Rybak LP, Somani S. Protection by ebselen against cisplatin-induced nephrotoxicity: antioxidant system, *Mol. Cell. Biochem*., 1998, 178:127-133.

37. Lee JE, Nakagawa T, Kim TS, Endo T, Shiga A, Iguchi F, Lee SH, Ito J. Role of reactive radicals in degeneration of the auditory system of mice following cisplatin treatment, *Acta Otolaryngol*., 2004, 124(10):1131-1135.

38. Lİ Y, Womer RB, Silber JH. Predicting cisplatin ototoxicity in children: the influence of age and cumulative dose, *Eur. J. Cancer*, 2004, 40, 2445- 2451.

39. Helson L, Okonkwo E, Anton L, Cvitkovic E. cis-Platinum ototoxicity, *Clin Toxicol*, 1978, 13(4):469-478.

40. Rybak LP. Renal function and ototoxicity of loop diuretics. In K. C. M. Campbell (Ed.), Pharmacology and ototoxicity for audiologists. United States: Thomson Delmar Learning. 2007, 177-186.

41. Honoré HB, Bentzen SM, Møller K, Grau C. Sensori-neural hearing loss after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: individualized risk estimation, *Radiother Oncol*., 2002, 65:9-16.

42. Raaijmakers E, Engelen AM. Is sensorineural hearing loss a possible side effect of nasopharyngeal and parotid irradiation? A systematic review of the literature, *Radiother Oncol*., 2002, 65:1-7.

43. Low WK, Toh ST, Wee J, Fook-Chong SMC, Wang DY. Sensorineural hearing loss after radiotherapy and chemoradiotherapy: a single, blinded, randomized study, *J. Clin. Oncol*., 2006, 24(12):1904-1909.

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

45. Campbell KCM, Rybak LP. Otoprotective agents. In K. C. M. Campbell (Ed.), *Pharmacology and ototoxicity for audiologists*. United States: Thomson Delmar Learning. 2007, 287-300.

46. Herr I, Ucur E, Herzer K, Okouoyo S, Ridder R, Krammer PH, von Knebel Doeberitz M, Debatin KM. Glucocorticoid cotreatment induces apoptosis resistance toward cancer therapy in carcinomas, *Cancer Res*., 2003, 63:3112-3120.

47. Manson SC, Brown RE, Cerulli A, Vidaurre CF. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use, *Respir. Med*., 2009, 103(7):975-994.

48. Wang J, Ladrech S, Pujol R, Brabet P, Van De Water TR, Pujol JL. Caspase inhibitors, but not c-Jun NH2-terminal kinase inhibitor treatment prevents cisplatin-induced hearing loss, *Cancer Res.*, 2004, 64:9217-9224.

49. American Speech-Language-Hearing Association. Guidelines for the audiologic management of individuals receiving cochleotoxic drug therapy, *Asha*, 1994, 36 (Suppl. 12):11-19.

50. Schmuziger N, Probst R, Smurzynski J. Test-retest reliability of pure-tone thresholds from 0.5 to 16 kHz using Sennheiser HDA 200 and Etymotic Research ER-2 earphones, *Ear Hear*. 2004, 25(2):127-132.

51. Pasic TR, Dobie RA. Cis-platinum ototoxicity in children, *Laryngoscope*, 1991, 101(9):985-991.

52. Fausti SA, Helt WJ, Gordon JS, Reavis KM, Phillips DS, Konrad-Martin DL. Audiologic monitoring for ototoxicity and patient management. In K. C. M. Campbell (Ed.), *Pharmacology and ototoxicity for audiologists*. United States: Thomson Delmar Learning. 2007, 230- 251.

53. Koç C. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi*. Güneş Kitabevleri, 2. Baskı, 2013.

54. Newman CW, Jacobson GP, Spitzer JB. Development of the tinnitus handicap inventory, *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg*., 1996, 122:143-148.

55. Dreschler WA, Hulst RJAM, Tange RA, Urbanus NAM. Role of high-frequency audiometry in the early detection of ototoxicity, *Audiology*, 1989, 28:211-220.

56. Fausti SA, Frey RH, Henry JA, Olson DJ, Schaffer HI. High- frequency testing techniques and instrumentation for early detection of ototoxicity, *J. Rehabil. Res. Dev.*, 1993, 30(3):333- 341.

57. Knight KR, Kraemer DF, Winter C, Neuwelt EA. Early changes in auditory function as a result of platinum chemotherapy: use of extended high- frequency audiometry and evoked distortion product otoacoustic emissions, *J. Clin. Oncol.*, 2007, 25(10):1190-1195.

58. Schmidt CM, Knief A, Lagosch AK, Deuster D, Zehnhoff-Dinnesen A. Left-right asymmetry in hearing loss following cisplatin therapy in children - the left ear is slightly but significantly more affected, *Ear Hear.*, 2008, 29(6):830-837.

59. Harris FP. Distortion-product otoacoustic emissions in humans with high frequency sensorineural hearing loss, *J. Speech Hear. Res.*, 1990, 33(3):594-600.

60. Gorga MP, Neely ST, Dorn PA. Distortion product otoacoustic emission test performance for a priori criteria and for multifrequency audiometric standards, *Ear Hear.*, 1999, 20(4):345-362.

61. Jacob LCB, Aguiar FP, Tomiasi AA, Tschoeke SN, de Bitencourt RF. Auditory monitoring in ototoxicity, *Rev. Bras. Otorrinolaringol.*, 2006, 72(6):836-844.

62. Clinical guidelines for ototoxicity monitoring, as the one published by the American Association of Audiology (AAA) (www.audiology.org, October 2009).

63. Day AS, Lue JH, Yang T, Young YH. Effect of intratympanic application of aminoglycosides on click-evoked myogenic potentials in guinea pigs, *Ear Hear,* 2007, 28:18-25.

64. Tusa RJ. Bedside assessment of the dizzy patient, *Neurol. Clin.*, 2005, 23:655-673.

65. Jacobson GP, Newman CW. The development of the Dizziness Handicap Inventory, *Arch. Otolaryngol. Head. Neck Surg.*, 1990, 116:424-427.

66. Jacobson GP, Newman CW, Hunter L, Balzer GK. Balance function test correlates of the Dizziness Handicap Inventory, *J. Am. Acad. Audiol.*, 1991, 2:253-260.

67. Whitney SL, Hudak MT, Marchetti GF. The Activities-Specific Balance Confidence Scale and the Dizziness Handicap Inventory: a comparison, *J. Vestib. Res.*, 1999, 9:253-259.

68. Jacobson GP, Calder JH. Self-perceived balance disability/handicap in the presence of bilateral peripheral vestibular system impairment. *J. Am. Acad. Audiol.*, 2000, 11:76-83.

69. Schaefer SD, Post JD, Close LG, Wright CG. Ototoxicity of low- and moderate-dose cisplatin, *Cancer*, 1985, 56:1934–1939.

70. Myers SF, Blakley BW, Schwan S. Is cis-platinum vestibulotoxic? *Otolaryngol. Head Neck Surgery,* 1993, 108:322–328.

71. Hartwig S, Pettersson U, Stahle J. cis-Diamminedichloroplatinum: a cytostatic with an ototoxic effect, *ORL*, 1983, 45:257-261.

72. Black FO, Myers EN, Schramm VL, Johnson J, Sigler B, Thearle PB, Burns DS. Cisplatin vestibular ototoxicity: preliminary report, *Laryngoscope*, 1982, 92:1363–1368.

73. Kitsigianis GA, O'Leary DP, Davis LL. Active head-movement analysis of cisplatin-induced vestibulotoxicity, *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 1988, 98:82–87.

74. Kitsigianis GA, O'Leary DP, Davis LL. Vestibular autorotation testing of cisplatin chemotherapy patients, *Adv. Oto-Rhino-Laryngol.*, 1988, 42:250–253.

75. Miaskowski C, Mastick J, Paul SM, Topp K, Smoot B, Abrams G, Chen LM, Kober KM, Conley YP, Chesney M, Bolla K, Mausisa G, Mazor M, Wong M, Schumacher M, Levine JD. Chemotherapy-induced neuropathy in cancer survivors, *J. Pain Symptom Manage.*, 2017, 54:204–218 e2.

76. Miaskowski C, Mastick J, Paul SM, Abrams G, Cheung S, Sabes JH, Kober KM, Schumacher M, Conley YP, Topp K, Smoot B, Mausisa G, Mazor M, Wallhagen M, Levine JD.. Impact of chemotherapy-induced neurotoxicities on adult cancer survivors' symptomburden and quality of life, *J. Cancer Surv.*, 2018, 12:234–245.
77. Camet ML, Hayashi SS, Sinks BC, Henry J, Gettinger K, Hite A, Kiefer J, Mohrmann C, Sandheinrich T, Gao F, Hayashi RJ. Determining the prevalence of vestibular screening failures in pediatric cancer patients whose therapies include radiation to the head/neck and platinbased therapies: a pilot study, *Pediatr. Blood Cancer*, 2018, 65:e26992.
78. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0. NCI, NIH, DHHS (2009).
79. Fung C, Sesso HD, Williams AM, Kerns SL, Monahan P, Abu Zaid M, Feldman DR, Hamilton RJ, Vaughn DJ, Beard CJ, Kollmannsberger CK, Cook R, Althouse S, Ardeshir-Rouhani-Fard S, Lipshultz SE, Einhorn LH, Fossa SD, Travis LB, Platinum, Platinum Study Group. Multi-institutional assessment of adverse health outcomes among North American testicular cancer survivors after modern cisplatin-based chemotherapy, *J. Clin. Oncol.*, 2017, 35:1211–1222.
80. Visser JE, Carpenter MG, van der Kooij H, Bloem BR. The clinical utility of posturography, *Clin. Neurophysiol.*, 2008, 119(11):2424-2436.
81. Furman JMR, Baloh RW, Barin K, Hain TC, Herdman S, Horst RK. Assessment: posturography. Report of the Therapeutics and TechnologyAssessment Subcommittee of the American Academy of Neurology, *Neurology*, 1993, 43(6):1261–1264.
82. Kohen-Raz R. Application of tetra-ataxiametric posturography in clinical and developmental diagnosis, *Percept Mot Skills,* 1991, 73:635-656.
83. Tetrax Hekim Rehberi, YazılımVersiyonu 5.0/15.0 DUM 0062 Revision 01. Available At: http://www.caglarmedical.com/tetrax/thr.pdf. .
84. Tetrax Düşme İndeksi Available At: http://www.caglarmedical.com/tetrax/d.pdf.

85. Bisht M, Bist SS. Ototoxicity: the hidden menace. *Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2011, 63:255-259.

86. Waters GS, Ahmad M, Katsarkas A, Stanimir G, McKay J. Ototoxicity due to Cis-diamminedichloroplatinum in the treatment of ovarian cancer: influence of dosage and schedule of administration, *Ear Hear.*, 1991, 12(2):91–102.

87. Strumberg D, Brugge S, Korn MW, Koeppen S, Ranft J, Scheiber G, Reiners C, Mockel C, Seeber S, Scheulen ME. Evaluation of long-term toxicity in patients after cisplatin-based chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer, *Ann. Oncol.*, 2002, 13:229–236.

88. Bokemeyer C, Berger CC, Hartmann JT, Kollmannsberger C, Schmoll HJ, Kuczyk MA, Kanz L. Analysis of risk factors for cisplatin induced ototoxicity in patients with testicular cancer, *Br. J. Cancer*., 1998, 77:1355–1362.

89. Kopelman J, Budnick AS, Kramer MB, Sessions RB. Ototoxicity of high-dose cisplatin by bolus administration in patients with advanced cancers and normal hearing, *Laryngoscope*, 1988, 98:855–864.

90. Konrad-Martin D, James KE, Gordon JS, Reavis KM, Phillips DS, Bratt GW, Fausti SA. Evaluation of audiometric threshold shift criteria for ototoxicity monitoring, *J. Am. Acad. Audiol.*, 2010, 21,301-314.

91. Dutta A, Venkatesh MD, Kashyap RC. Study of the effects of chemotherapy on auditory function, *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.*, 2005, 57(3):226–228.

92. Whitehorn H, Sibanda M, Lacerda M, Spracklen T, Ramma L, Dalvie S, Ramesar R. High prevalence of cisplatin-induced ototoxicity in cape town, South Africa. *S. Afr. Med. J.*, 2014, 104(4):288–291.

93. Choe WT, Chinosornvatana N, Chang KW. Prevention of cisplatin ototoxicity using transtympanic N-Acetylcysteine and lactate, *Otol. Neurotol.*, 2004, 25:910–915.

94. Rademaker-Lakhai JM, Crul M, Zuur L. Relationship between cisplatin administration and the development of ototoxicity, *J. Clin. Oncol.*, 2006, 24:918–924.

95. Zuur CL, Simis YJW, Lansdaal PEM. Audiometric patterns in ototoxicity of intra-arterial cisplatin chemoradiation in patients with locally advanced head and neck cancer, *Audiol. Neurotol.*, 2006, 11:318–330.

96. Hitchcock YJ, Tward JD, Szabo A, Bentz BG, Shrieve DC. Relative contributions of radiation and cisplatin-based chemotherapy to sensorineural hearing loss in head-and-neck cancer patients, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009, 73:779–788.

97. Schacht J, Talaska AE, Rybak L. Cisplatin and Aminoglycoside antibiotics: hearing loss and its prevention, *Anat. Rec.*, 2012, 295:1837-1850.

98. Crundwell G, Gomersall P, Baguley DM. Ototoxicity (cochleotoxicity) classifications: a review, *Int. J. Audiol.*, 2016, 55:65-74.

99. Reavis KM, Phillips DS, Fausti SA, Gordon JS, Helt WJ, Wilmington D, Bratt GW, Konrad-Martin D. Factors affecting sensitivity of distortion-product otoacoustic emissions to ototoxic hearing loss, *Ear Hear*, 2008, 29:875-893.

100. Geyer LB, Menna Barreto SS, Weigert LL, Teixeira AR. High frequency hearing thresholds and product distortion otoacoustic emissions in cystic fibrosis patients, *Braz. J. Otorhinolaryngol.*, 2015, 81:589-597.

101. Sun DQ, Ward BK, Semenov YR, Carey JP, Della Santina CC. Bilateral vestibular deficiency: quality of life and economic implications, *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surgery*, 2014, 140:527–534.

102. Rinne T, Bronstein AM, Rudge P, Gresty MA, Luxon LM. Bilateral loss of vestibular function: clinical findings in 53 patients, *J. Neurol.*, 1998, 245:314–321.

103. Zingler VC, Weintz E, Jahn K, Huppert D, Cnyrim C, Brandt T, Strupp M. Causative factors, epidemiology, and follow-up of bilateral vestibulopathy, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2009, 1164:505–508.

104. Rogers C. Presbyastasis: a multifactorial cause of balance problems in the elderly. *South Af Family Pract*., 2010, 52:431–434.

105. Oppenheim U, Kohen-Raz R, Alex D, Kohen-Raz A, Azarya M. Postural characteristics of diabetic neuropathy, *Diabetes Care*, 1999, 22:328-332.

106. Kim HS, Yun DH, Yoo SD, Kim DH, Jeong YS, Yun JS, Hwang DG, Jung PK, Choi SH. Balance control and knee osteoarthritis severity, *Ann. Rehabil. Med.*, 2011, 35:701-709.

107. Cihan C, Issever H, Aydın R. Servikal radikulopatili hastalarda postural performans, *Turk Fiz. Tıp Rehab. Derg.*, 2009, 55:153-157.

108. Dzagnidze A, Katsarava Z, Makhalova J, Liedert B, Yoon MS, Kaube H, Limmroth V, Thomale J. Repair capacity for platinum-DNA adducts determines the severity of cisplatin-induced peripheral neuropathy, *J. Neurosci.*, 2007, 27:9451–9457.

109. Gregg RW, Molepo JM, Monpetit VJ, Mikael NZ, Redmond D, Gadia M, Stewart DJ. Cisplatin neurotoxicity: The relationship between dosage, time, and platinum concentration in neurologic tissues, and morphologic evidence of toxicity, *J. Clin. Oncol.*, 1992, 10:795–803.

110. Overcash J. Prediction of falls in older adults with cancer: a preliminary study, *Oncol. Nurs. Forum*, 2007, 34(2):341–346.

111. Holley S. A look at the problem of falls among people with cancer, *Clin. J. Oncol. Nurs.*, 2002, 6(4):193–197.

112. Holmes SJ, Whitehouse RW, Clark ST, Crowther DC, Adams JE, Shalet SM. Reduced bone mineral density in men following chemotherapy for Hodgkin's disease, *Br. J. Cancer*, 1994, 70(2):371-375.

113. Brown SA, Guise TA. Cancer treatment-related bone disease. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.*, 2009, 19(1):47-60.

114. Herndon JG, Helmick CG, Sattin RW, Stevens JA, DeVito C, Wingo PA. Chronic medical conditions and risk of fall injury events at home in older adults, *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1997, 45(6):739–743.

115. Gewandter JS, Fan L, Magnuson A, Mustian K, Peppone L, Heckler C, Hopkins J, Tejani M, Morrow GR, Mohile SG. Falls and functional impairments in cancer survivors with chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a University of Rochester CCOP study, *Support Care Cancer*, 2013, 21(7):2059–2066.

116. Richardson JK, Ashton-Miller JA. Peripheral neuropathy: an often-overlooked cause of falls in the elderly, *Postgrad. Med.*, 1996, 99(6):161–172.

117. Argyriou AA, Bruna J, Marmiroli P, Cavaletti G. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): An update, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 2012, 82:51–77.

118. Argyriou AA, Cavaletti G, Antonacopoulou A, Genazzani AA, Briani C, Bruna J, Terrazzino S, Velasco R, Alberti P, Campagnolo M, Lonardi S, Cortinovis D, Cazzaniga M, Santos C, Psaromyalou A, Angelopoulou A, Kalofonos HP.Voltage-gated sodium channel polymorphisms play a pivotal role in the development of oxaliplatininduced peripheral neurotoxicity: Results from a prospective multicenter study, *Cancer*, 2013, 119:3570–3577.