

ARAŞTIRMA / RESEARCH ARTICLE

Sıçanlarda sistemik ve intratimpanik E vitamini uygulamalarının cisplatin kaynaklı ototoksisite üzerine koruyucu etkilerinin karşılaştırılması

N. Özdemir, U. Derinsu, A. Çiprut, B. Çam, M. Sarı, A. Tutkun

Özet

Amaç: Cisplatin bir çok kemoterapi protokolünde kullanılmakta olan bir antineoplastik ajandır. Bilateral, irreversible, progresif ve yüksek frekansları tutan sensörinöral işitme kaybına yol açabilmektedir. Bu nedenle cisplatinin ototoksik etkisinden korunmak amacıyla bir çok ajanın koruyucu etkinlikleri araştırılmıştır. Aminoguanidin, trolox, methionin, thiosulfat, steroidler, fosfomisin, metil benzoik asit, lipoik asit gibi koruyucu etkinliği gösterilmiş preparatların arasına E vitamini de girmiştir. Yapılan bir çok çalışmada E vitamininin koruyuculuğu elektrofizyolojik ve morfolojik incelemelerde saptanmıştır.

Yöntem: Çalışmamız 34 dişi Wistar cinsi sıçan üzerinde gerçekleştirildi. Hayvanlar beş gruba ayrıldı. Bütün hayvanların uygulamalar öncesinde ABR (auditory brainstem response) ile işitme eşikleri saptandı. Birinci gruba (n:6) intraperitoneal saline solüsyonu, ikinci gruba (n:6) intratimpanik saline solüsyonu, Üçüncü gruba (n:6) intraperitoneal cisplatin, dördüncü gruba (n:8) intraperitoneal cisplatin ve intramusküler E vitamini, beşinci gruba (n:8) intraperitoneal cisplatin ve intratimpanik E vitamini uygulandı. Intramusküler E vitamini standart olarak uyruk arka grup kaslarına uygulandı. Intratimpanik uygulamalar timpanik membranda anterosüperior kadranda oluşturulan miringotomi aracılığıyla yapıldı. Cisplatin her gün intraperitoneal olarak 10 mg/kg verilmek üzere iki günde 20 mg/kg olarak kümülatif doz uygulandı. E vitamini ve saline uygulamasına ise altı gün boyunca devam edildi. Altı gün sonra tüm grupla-

ra kontrol ABR testi uygulandı. ABR ile 4 kHz, 8 kHz, 12 kHz, 16 kHz frekanslarındaki eşikler ölçüldü.

Bulgular: Çalışma sonucunda cisplatin ototoksitesinden 4 kHz ve 8 kHz frekanslarının etkilenmeyip sadece 12 kHz ve 16 kHz frekanslarının etkilendiği görüldü. Sadece cisplatin verilen 3. grupta 12 kHz'te uygulama öncesi ABR eşik ortalaması 16.67 ± 5.16 iken uygulama sonrası ABR eşik ortalaması 86.6 ± 12.11 olarak ölçüldü ($p=0.003$). Aynı grupta 16 kHz'te uygulama öncesi ABR eşik ortalaması 16.67 ± 8.16 iken uygulama sonrası ABR eşik ortalaması 86.7 ± 5.16 olarak ölçüldü ($p=0.003$). Böylelikle cisplatinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p<0.05$) işitme kaybı yaptığı saptandı. Diğer dört grupta hiçbir frekansta uygulama öncesi ve sonrası ABR eşik ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmadı. Intramusküler ve intratimpanik E vitamini uygulanan hayvan gruplarında yalnız cisplatin uygulanan gruba göre ABR eşiklerinde önemli ölçüde korunma sağlanmıştır.

Sonuç: Cisplatin içeren kemoterapi protokollerinde, E vitamininin klinik uygulamaya dahil edilmesinin ototoksik yan etkiyi azalttığı düşünülmektedir.

Türk Otolarengoloji Arşivi, 2008; 46(3): 273-275

Giriş

Ototoksisite, çeşitli terapötik ajanlar ve kimyasal maddelerle karşılaşma sonucu koklear ve vestibüler organda ortaya çıkan hasarlanmaya verilen genel bir isimdir. İç kulağın çeşitli kimyasal maddelere karşı duyarlılığı uzun zamandan beri bilinmektedir.

Dr. Nevruz Özdemir, Dr. Behram Çam, Dr. Murat Sarı, Dr. Alper Tutkun
Marmara Üniversitesi KBB Baş ve Boyun Cerrahisi Ana Bilim Dalı, İstanbul

Dr. Ufuk Derinsu, Dr. Ayça Çiprut
Marmara Üniversitesi Odyoloji Bilim Dalı, İstanbul

Cisplatinin ototoksik etkisi irreversible, bilateral, progresif, yüksek frekanslardaki sensorinöral işitme kaybı ve tinnitus ile karakterizedir. Cisplatin kokleada dış tüy hücrelerini bazalden apekse doğru progresif haraplayarak etki gösterir. Antitümöral etkinliği olmaksızın cisplatinin oluşturduğu hasarı azaltmak için bir çok koruyucu ajan cisplatin ile birlikte kullanılmaktadır. E vitamini de bu ajanlardan biridir.¹

E vitamini tokoferol ve tokotrienol türevlerini kapsayan bir vitamindir. Antioksidan aktivitesi en yüksek olan α -tokoferoldür. Yapılan çalışmalarda antioksidan maddelerin cisplatin kaynaklı ototoksisite üzerine koruyucu etkinliğinin olduğu gösterilmiştir.^{1,2}

Bizim çalışmamızda daha önce cisplatin ototoksisitesini azalttığı gösterilen E vitamininin sistemik ve intratimpanik uygulanmalarının koruyucu etkinliklerinin ABR ile kantitatif olarak değerlendirilip karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma 190-300 gram ağırlığındaki sağlıklı erişkin 34 dişi Wistar cinsi sıçan üzerinde gerçekleştirildi. Tüm sıçanların tedavi öncesi ABR (4, 8, 12, 16 kHz tone burst uyarıcılar kullanılarak yapılmıştır) ile bazal işitme eşikleri tespit edildi ve işitme kaybı olan

sıçanlar çalışma dışı tutuldu. Deney hayvanları 5 gruba ayrıldı. 1. Gruba (n:6) intraperitoneal (i.p) saline, 2. Gruba (n:6) intratimpanik saline, 3. Gruba (n:6) i.p cisplatin, 4. Gruba (n:8) i.p cisplatin ve intramusküler (i.m) E vitamini, 5. Gruba (n:8) i.p cisplatin ve intratimpanik E vitamini uygulandı. Cisplatin günde 10 mg/kg olmak üzere 2 gün boyunca i.p verilerek 20 mg/kg'lık kümülatif doza ulaşılarak uygulandı. İntratimpanik uygulamalar (E vit, saline) ise hayvanların timpanik membranlarına anterosuperior kadranda myringotomi yapıp buradan dental enjektör (28 gauge) ile 0.1-0.3 ml verilerek uygulandı. Başlangıç gününden 6 gün sonra (cisplatin dışındaki diğer tedaviler 6 gün boyunca verildi). Tüm gruplarda sıçanların tedavi sonrası ABR ile işitme eşikleri tespit edildi. Veriler "SPSS 16.0" kullanılarak değerlendirildi. Gruplar arasındaki farklılıkları ortaya koymak için "one way ANOVA" yöntemi ve grup içi değerlendirme için "t test" kullanılarak hipotezin ispatına gidildi. Çalışmada p değerinin <0.05 olması istatistiksel farkı belirledi.

Bulgular

Tablo 1'de ilaç öncesi ve sonrası klik ve 4, 8, 12, 16 kHz tone burst ABR bulguları özetlenmiştir.

12 kHz ve 16 kHz frekanslarında cisplatinin ileri düzeyde işitme kaybına yol açtığı görüldü. İntraperi-

Tablo 1. İşitsel beyinsapı davranımları eşikleri (ABR) (dB). Ortalama değerler \pm SD, ilaç uygulamaları öncesi ve sonrası.

	1.grup	2.grup	3.grup	4.grup	5.grup
Pre-4 kHz	11.67 \pm 4.08	20 \pm 6.32	18.33 \pm 4.08	22.5 \pm 12.61	25 \pm 9.25
Post-4 kHz	11.67 \pm 4.08	21.67 \pm 4.08	23.33 \pm 8.16	25 \pm 13.09	28.75 \pm 11.26
Pre-8 kHz	10.00 \pm 6.32	15 \pm 8.36	13.33 \pm 8.16	13.75 \pm 9.16	22.5 \pm 10.35
Post-8 kHz	11.67 \pm 4.08	16.67 \pm 8.16	20 \pm 6.32	17.5 \pm 8.86	22.5 \pm 10.35
Pre-12 kHz	30 \pm 6.32	36.67 \pm 8.16	16.67 \pm 5.16	35 \pm 7.55	37.5 \pm 7.07
Post-12 kHz	31.67 \pm 7.52	40 \pm 10.95	86.67 \pm 12.11	42.5 \pm 7.07	48.75 \pm 9.91
Pre-16 kHz	28.3 \pm 7.52	28.33 \pm 3.29	16.67 \pm 8.16	32.5 \pm 8.86	33.75 \pm 7.44
Post-16 kHz	30 \pm 6.32	30 \pm 14.14	86.67 \pm 5.16	37.5 \pm 10.35	45 \pm 9.25

toneal yolla cisplatin verilen ve intramusküler yolla E vitamini verilen sıçanlarda ototoksik deney grubuna göre ABR eşiklerinde anlamlı derecede düzelme görüldü. İntraperitoneal yolla cisplatin verilen ve intratimpanik yolla E vitamini verilen sıçanlarda ototoksik deney grubuna göre ABR eşiklerinde anlamlı derecede düzelme görüldü. İntramusküler E vitamini verilen sıçanlarda intratimpanik E vitamini verilen sıçanlara göre anlamlı derecede olmasa da ABR eşiklerinde bir miktar daha düzelme sağladığı görüldü.

Tartışma

Cisplatin etkinliği kanıtlanmış, özellikle baş boyun, testis ve over malign hastalıklarında yaygın olarak kullanılmakta olan antineoplastik bir ilaçtır. Kemoterapide tek başına veya diğer ilaçlarla kombine edilerek güvenle kullanımını sağlamak amacıyla yan etkileri konusunda pek çok çalışma yapılmıştır.

Kalkanis ve Teranishi'nin ayrı ayrı yaptıkları çalışmalarda benzer şekilde sistemik olarak uygulanan E vitaminin, cisplatin sonrası ortaya çıkan işitme kaybı ve koklear hasarda çok önemli ölçüde düzelmeler olduğunu gözlemlemişlerdir.^{1,2}

Fetoni ve arkadaşları bir araştırmalarında intramusküler uygulanan E vitamini ve tioproninin cisplatin ototoksitesini üzerine etkilerini elektrofizyolojik ve morfolojik olarak incelemişlerdir. Cisplatin verilen grupta ABR eşiklerinde ciddi düşüşler görülmüş ve kokleanın özellikle bazal kıvrımında dış tüy hücrelerinde önemli kayıplar saptanmıştır. E vitamini

ve tioproninin birlikte verildiği grupta E vitamininin ve tioproninin ayrı ayrı verildiği gruba göre ABR eşiklerinde daha fazla düzelme ve koklear hasarda daha fazla azalma görülmüştür. Böylece bu iki preparatın birlikte kullanımının daha etkin olduğu gösterilmiştir.⁴

Bizim araştırmamızda da sistemik olarak uygulanan (intramusküler) E vitamini ve intratimpanik olarak uygulanan E vitamininin cisplatin ototoksitesinde ki koruyucu etkinliği karşılaştırılmıştır. Sonuçta her iki uygulamanın da cisplatin ototoksitesini önemli ölçüde engelleyici etkileri görülmüştür. Her iki uygulamanın koruyucu etkinlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen intramusküler uygulamanın intratimpanik uygulamaya göre bir miktar daha koruyucu olduğu gözlenmiştir. Bu sebeple intratimpanik E vitamininin uygulama zorluğu da göz önünde bulundurulursa intramusküler uygulamanın klinik kullanımda daha uygun olacağı söylenebilir.

Kaynaklar

1. **Teranishi MA, Nakashima T.** Effects of trolox, locally applied on round windows, on cisplatin-induced ototoxicity in guinea pigs. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003; 67: 133-9.
2. **Kalkanis JG, Whitworth C, Rybak LP.** Vitamin E reduces cisplatin ototoxicity. *Laryngoscope* 2004; 114: 538-42.
3. **Daldal A, Odabasi O, Serbetcioğlu B.** The protective effect of intratympanic dexamethasone on cisplatin-induced ototoxicity in guinea pigs. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137: 747-52.
4. **Fetoni AR, Sergi B, Ferraresi A, Paludetti G, Troiani D.** Protective effects of alpha-tocopherol and tiopronin against cisplatin-induced ototoxicity. *Acta Otolaryngol* 2004; 124: 421-6.

Bağlantı Çakışması:

Bağlantı çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

İletişim Adresi: Dr. Gediz Murat Serin

Marmara Üniversitesi KBB Anabilim Dalı

Tophanelioğlu Caddesi, No:13/15

Allunizade İSTANBUL

Tel: +90 216 545 00 47

e-posta: gedizserin@yahoo.com