

## Ototoksisitede Güncel Yaklaşım

### Current Approaches to Ototoxicity

<sup>a</sup>Belde ÇULHAOĞLU<sup>a</sup>, <sup>b</sup>Fulya ÖZER<sup>b</sup>, <sup>c</sup>Berna Deniz AYDIN<sup>b</sup>, <sup>c</sup>Gizem BABAOĞLU DEMİRÖZ<sup>c</sup>,  
<sup>d</sup>Tuğçe Gül ÇAĞLAR<sup>d</sup>, <sup>e</sup>Ömer KÜÇÜKÖNER<sup>a</sup>, <sup>f</sup>Seyra ERBEK<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Odyoloji Bölümü, Samsun, TÜRKİYE

<sup>b</sup>Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ABD, Ankara, TÜRKİYE

<sup>c</sup>Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Odyoloji Bölümü, Ankara, TÜRKİYE

<sup>d</sup>Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ABD, Ankara, TÜRKİYE

**ÖZET** Ototoksisite çeşitli terapötik ajanlar ve kimyasal maddelerle (organik çözücüler, boğucu gazlar, böcek ilaçları, ağır metaller, çevresel kimyasallar) karşılaşma sonucu koklear ve vestibüler organlarda oluşan hasarlanmadır. Ototoksisiteye neden olduğu bilinen ajanlar, antibiyotikler, antineoplastikler, diüretikler, antiinflamatuar, antimalaryal ilaçlar ve ototopik ilaçlardır. Ototoksisite, korti organında bulunan dış saçlı hücrelerde ve vestibüler sistemde bulunan Tip I tüy hücrelerinde hasara yol açar. Ototoksisite en fazla görülen semptomlar; tinnitus, işitme kaybı, baş dönmesi, hiperakuzi ve işitsel dolgunluktur. Ototoksisite prevalansı ve derecesi, kişisel farklılıklar gösterebilir. Bu kişisel farklılıklar, tedavi'nin ototoksik etkilerine genetik duyarlılık farkından kaynaklanır. Tüm yaş gruplarındaki ototoksisite prevalansı %4-90 arasında değişir. Ototoksisite, yaşamı tehdit eden bir durum olmasa da önemli mesleki, eğitimsel ve sosyal sonuçlarla iletişim ve sağlıklı ilişkili yaşam kalitesi üzerinde olumsuz bir etkisi olabilir. Etkili bir ototoksisite izleme programı; saf ses odyometri, otoakustik emisyon ve immittansmetrik değerlendirme yapan temel odyolojik test bataryası ve uygun takip testlerini içeren bir protokolü içermelidir, ancak yaygın olarak kabul edilen bir protokol bulunmamaktadır. Ototoksisitenin sonucunu meydana gelen hasarı en aza indirmek için çeşitli tedavi yöntemleri ve koruyucu ajanlar kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra ototoksisitenin önlenmesi adına çok sayıda hayvan çalışması yapılmaktadır. Bu bilgiler doğrultusunda hazırlanmış olduğumuz bu derlemede, ototoksisite ayrıntılı şekilde ele alınmış olup, ototoksisiteye neden olan ilaçlar, koruyucu ajanlar ve bununla ilgili olarak yapılan hayvan çalışmaları incelenmiştir.

**ABSTRACT** Ototoxicity is the damage to the cochlear and vestibular organs as a result of exposure to various therapeutic agents and chemicals (organic solvents, asphyxiant gases, pesticides, heavy metals, and environmental chemicals). Agents known to cause ototoxicity are antibiotics, antineoplastic agents, diuretics, and anti-inflammatory, antimalarial, and ototopical drugs. Ototoxicity causes damage to the outer hair cells in the organ of corti and the type I hair cells in the vestibular system. The most common ototoxicity symptoms are tinnitus, hearing loss, dizziness, hyperacusis, and auditory saturation. The prevalence and degree of ototoxicity may manifest differently in each person. These individual differences result from the difference in genetic susceptibility to the ototoxic effects of the treatment. The prevalence of ototoxicity in all age groups varies between 4% and 90%. Although ototoxicity is not a life-threatening condition, it can have a negative impact on communication and health-related quality of life, affecting important professional, educational, and social outcomes. Even though there is no widely accepted protocol, an effective ototoxicity monitoring program should include a protocol that includes pure tone audiometry, a basic audiological test battery for otoacoustic emission and immittance meter, and appropriate follow-up tests. Various treatment methods and protective agents are used to minimize the damage caused by ototoxicity. In addition, many animal studies are carried out to prevent ototoxicity. In this review, ototoxicity is discussed in detail in line with these considerations, and drugs that cause ototoxicity, protective agents, and related animal studies are examined.

**Anahtar Kelimeler:**Ototoksisite; işitme kaybı; ototoksik ilaç; korucu ajanlar; hayvan modelleri

**Keywords:** Ototoxicity; hearing loss; ototoxic drugs; protective agents; animal models

## OTOTOKSİSİTE

Ototoksisite, çeşitli terapötik ajanlar ve kimyasal maddelerle (organik çözücüler, boğucu gazlar, böcek ilaçları, ağır metaller, çevresel kimyasallar) karşı-

laşma sonucu koklea ve vestibüler organlarda oluşan hasarlanmadır.<sup>1</sup> Ototoksisiteye neden olduğu bilinen ajanlar, antibiyotikler, antineoplastikler, diüretikler, antiinflamatuar, şelat yapıcı ajanlar, antimalaryal ilaçlar, ototopik ilaçlardır.<sup>2</sup> Ototoksisite, korti orga-

**Correspondence:** Belde ÇULHAOĞLU

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Odyoloji Bölümü, Samsun, TÜRKİYE/TURKEY

**E-mail:** culhao@belde@gmail.com



Peer review under responsibility of Journal of Ear Nose Throat and Head Neck Surgery.

**Received:** 24 Jan 2021

**Accepted:** 22 Feb 2021

**Available online:** 23 Mar 2021

1307-7384 / Copyright © 2021 Turkey Association of Society of Ear Nose Throat and Head Neck Surgery. Production and hosting by Türkiye Klinikleri.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

nında bulunan dış saç hücrelerinde kalıcı tüy hücre kaybına ve vestibüler sistemde Tip 1 tüy hücre hasarına yol açar. Tüy hücrelerindeki hasar, kokleanın bazal kısmından (yüksek frekanslı ses algılama alanı) apikal kısmına (düşük frekanslı ses algılama alanı) doğru ilerler.<sup>3</sup> Periferik vestibüler sistemin ototoksitesisi, tüy hücrelerinin kısmen veya tamamen tahrip olmasına neden olabilir. Bilateral vestibüler sistem kaybının fonksiyonel etkisi, kafa hareketleri sırasında osilopsi ve diğer 2 destekleyici duyu, görme ve proprioseptif sistemden elde edilen bilgilerde bozulma sonucu postüral dengesizlik görülür.<sup>4</sup> Ototoksistide en fazla görülen semptomlar; tinnitus, işitme kaybı, baş dönmesi, hiperakuzi ve işitsel dolgunluktur.<sup>5</sup> Ototoksistite prevalansı ve derecesi, kişisel farklılıklar gösterebilir. Aynı tedaviyi, yüksek dozlarda alıp etkilenmeyen hastalar olduğu gibi düşük dozda alıp ağır hasar görenler de vardır. Bu kişisel farklılıklar, tedavinin ototoksik etkilerine genetik duyarlılık farkından kaynaklanır. Tüm yaş gruplarındaki ototoksistite prevalansı %4-90 arasında değişir.<sup>6</sup> Baş ve boyun kanserleri tedavisinde kullanılan sisplatin bazlı kemoterapilerden kaynaklanan ototoksistite insidansı, kısmen işitme kaybının nasıl tanımlandığına bağlı olarak %17-88 arasında değişmektedir.<sup>7</sup> Antineoplastik ilaçlara bağlı gelişen işitme kaybı erişkinlerde %23-50, çocuklarda %60 oranında değişmektedir. Sisplatin ve/veya karboplatin alan pediatrik hastalarda %26-90 oranında insidans göstermiştir.<sup>8</sup> Aminoglikozidler erişkinlere, çocuklara ve bebeklere uygulandığında ototoksik olabilir. Yenidoğanlarda, aminoglikozid kaynaklı koklea ototoksistite insidansının erişkinlere göre daha fazla olduğu bildirilmiştir. Ayrıca ototoksistite riski, prematüre yenidoğanlarda normal yenidoğanlara göre daha yüksektir.<sup>9</sup> Vestibüler fonksiyon bozukluğu çoğunlukla dengesizlik şeklindedir. Vestibüler semptomlar, tam vestibüler kayıp gelişmedikçe, merkezî kompensatuar mekanizmaların bir sonucu olarak zamanla azalma eğilimindedir.<sup>4</sup>

Ototoksistite, yaşamı tehdit eden bir durum olmasa da önemli mesleki, eğitimsel ve sosyal sonuçlarla iletişim ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkisi olabilir.<sup>5</sup> Özellikle çocuklarda, çok hafif ile hafif işitme kaybı bile dil ve ko-

nuşma, bilişsel ve sosyal gelişmeyi engelleyebilir, okul performansı ve psikososyal gelişimde azalmaya yol açabilir.<sup>8</sup>

## OTOTOKSİSİTE TANI VE TAKİBİ

Tanı, hastanın geçmişine, semptomlarına ve test sonuçlarına dayanmalıdır. Yaş, eşlik eden tıbbi durumlar ve biliş düzeyleri gibi birçok değişken ototoksistenin erken saptanmasını geciktirebilir.<sup>10</sup>

Etkili bir ototoksistite izleme programı, odyoloji kliniğine etkili bir sevk sistemi ve tüm hedef hasta popülasyonları için saf ses odyometrisi, otoakustik emisyon ve immitansmetrik değerlendirmeyi içeren temel odyolojik test bataryası ve uygun takip testlerinin olduğu bir protokolü içermelidir, ancak yaygın olarak kabul edilen bir protokol bulunmamaktadır.<sup>5</sup>

### Takip basamakları

- 1) Tedavi sırasında işitsel test sonuçlarının karşılaştırılması,
- 2) İşitme değişikliklerinin erken tanınması,
- 3) Tedavide olası değişikliklere duyulan ihtiyaç,
- 4) Tedavi değiştirilirse ototoksik kaynaklı işitme kaybının önlenmesi,
- 5) Ototoksistenin olumsuz etkisini en aza indirmek için işitsel rehabilitasyon.<sup>10</sup>

## OTOTOKSİSİTEDE ODYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Ototoksistenin önlenmesi ve yönetilmesi, onkoloji, enfeksiyon hastalıkları ve kulak burun boğaz hastalıkları uzmanı ekibi ile iş birliği içinde kişiye özel bir ototoksistite izleme programı gerektirir. Temel odyolojik değerlendirme testleri ototoksistite izlemenin önemli bir parçası olmaya devam etmektedir.<sup>8</sup>

Ototoksistite de odyolojik izlem programı; tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedavi sonrası olmak üzere 3 aşamada yapılır. Amaç, erken tanılama ve erken müdahaleyi sağlamaktır. Ototoksistite izleme programı başarısı için her aşamanın tam olarak uygulanması gerekir. Saf ses odyometri, yüksek frekans odyometri (YFO), timpanometri, konuşma odyometrisi ve otoakustik emisyon (OAE) testini içerir. Tedavi sürecinde meydana gelen değişikliklerin; doza,

ilaç değişikliğine ve diğer eşlik eden faktörlere (örneğin otitis medya) bağlı olup olmadığını belirlemek için daha kapsamlı testler yapılmalıdır.<sup>8</sup>

## TEMEL DEĞERLENDİRME BASAMAKLARI

Hasta gruplarına göre fayda, güvenilirlik, amaç ve uygulanabilirlik bakımından kullanılacak testler farklılık gösterirler. Bu farklılık, monitörizasyon programının amacına bağlıdır. Testler tek veya kombine olarak kullanılabilir.<sup>11</sup>

**Anamnez:** Otoakustik bozukluklar, eşlik eden hastalıklar, gürültüye maruz kalma, ailede işitme kaybı öyküsü, ototoksik ilaçlara genetik yatkınlık ve ototoksik ilaçların önceden kullanımı gibi kapsamlı bir anamnez alınmalıdır.<sup>5</sup>

**Otoskopik İnceleme:** Hastanın dış kulak, orta kulak yapıları tedavi öncesi ve sonrası muayene edilmelidir.<sup>10</sup>

### SAF SES ODYOMETRİ TESTİ (HAVAYOLU-KEMİK YOLU İLETİM)

Saf ses odyometri testiyle 125-8.000 Hz arasında işitme eşikleri değerlendirilir. Tedaviye başlamadan önce yapılmalıdır. Ototoksisitenin erken tanılanmasında yeterli olmayabilir. Tedavi öncesi ve sonrası ototoksisite etkisini karşılaştırmamızı sağlar. Kemik iletimi yoluyla saf ton eşik ölçümü, 500-4.000 Hz oktav frekanslarında temel değerlendirmenin bir parçası olarak uygulanmalıdır. İşitme kaybının tipinin belirlenmesini sağlar. Efüzyonlu otitis medya eğilimli olan pediatrik popülasyonda, immünsupresif kemoterapötik ilaçların veya kraniyal radyasyonun kullanılması efüzyonu artırabilir.<sup>8</sup>

### KONUŞMA ODYOMETRİSİ

Konuşmayı alma eşiği ve konuşmayı ayırt etme eşiği testleri başlangıç değerlendirmesine dâhil edilmiştir. Hasta ve ailesi, işitme eşikleri ve konuşmayı anlama yeteneği azalması durumunda bilgilendirilmelidir. Gürültüde konuşmayı alma ölçümleri, iletişim zorluklarını daha iyi yansıtabilir.<sup>8</sup>

### TİMPANOMETRİ VE AKUSTİK REFLEKS

Pediatrik gruplarda aminoglikozid antibiyotikler ve kemoterapi ile immünsupresif ilaç alan hastalarda,

enfeksiyona yatkınlık olur ve otitis medya gözlenebilir. Otitis medya prevalansı pediatrik hastalarda daha yüksek olduğu için timpanometri rutin olarak uygulanmalıdır. Havayolu işitme eşikleri işitme kaybı gösterdiğinde ve OAE cevapları azaldığında veya cevap alınmadığında orta kulak işlev bozukluğunu ekarte etmeyi sağlar. Akustik refleks eşikleri, hem ipsilateral hem de kontralateral stimülasyon ile kaydedilmeli ve timpanometriyle birlikte kullanılmalıdır.<sup>8</sup>

### OTOAKUSTİK EMİSYONLAR

OAE testi, saf ses odyometriye yanıt vermeyen hastaları test etmek için önerilen objektif ölçümdür. OAE'ler, hastalarda dış tüy hücre düzeyinde koklea fonksiyonu değerlendirmek için uygundur.<sup>12</sup> Distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar (DPOAE) frekansa özgü yanıt verdiği ve 10 kHz'ye kadar ölçüm yapılabildiği için ototoksisite izleme programında daha fazla tercih edilir. Koklea yüksek frekans alanlarına daha duyarlı olması nedeniyle ototoksik değişikliği, geçici uyarılmış OAE'lerden daha erken tespit edebilir.<sup>8,13</sup> Ototoksik hasar, başlangıçta DPOAE amplitüdü ve sinyal-gürültü oranlarında azalma ve daha sonra DPOAE yanıtlarının kaybı olarak görülür.<sup>13</sup>

### YÜKSEK FREKANS ODYOMETRİ

Yüksek frekans odyometri (YFO), odyolojide ototoksisite izleme programındaki en önemli testtir. Başlangıç değerlendirmesinde ve sonraki tüm izleme testlerinde uygulanmalıdır. YFO, 8-20 kHz arasında değişen frekanslardaki hava iletim eşiği testidir. Ototoksik ilaçların en erken etkileri, kokleanın bazal kısmında dış tüy hücrelerinde ortaya çıkma eğilimindedir.<sup>8</sup> Konvansiyonel odyometride belirgin hâle gelmeden önce ototoksik kayıpların erken tanılanmasına izin verir. YFO'nun ototoksisite tespiti için etkili olduğu, çalışmalarda da gösterilmiştir.<sup>5,13</sup>

### VESTİBÜLER DEĞERLENDİRME

Ototoksisiteye koklea ve vestibüler sistemin hassasiyetleri farklıdır, 2 sistemi ayrı ayrı değerlendirmek gerekir. Vestibüler sistem fonksiyonunu değerlendirmek için kalorik testi, rotasyon testi, vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyel testi ve bilgisayarlı dinamik postürografi testleri kullanılabilir. İki taraflı periferik vestibüler sistem bozukluğunu tanımlamak için kullanılabilecek informal yatak

başı testleri, dinamik görme keskinliği testi, baş itme testi (head thrust), postüral kontrol (Fukuda ve Romberg testi) ve baş savurma testidir (head shake).<sup>14</sup>

## TAKİP SÜRESİ (ZAMANLAMA)

İlaçların ototoksite etkileri, akut ve uzun dönemde ortaya çıkmaktadır. Ototoksistede takip (süre) yönetimi, temel değerlendirme ilk tedaviye başlamadan önce uygulanmalıdır, ancak bu her zaman mümkün olmayabilir. Bu durumda yaygın ve kabul edilen görüş, temel değerlendirme testinin, kemoterapötik ajanların uygulanmasından sonraki 24 saat içinde ve aminoglikozid antibiyotiklerin uygulanmasından sonraki 72 saat içinde yapılması gerektiğini belirtmektedir. İlk test yapıldıktan sonra 24 saat içinde tekrar test yapılarak, davranış testlerinin güvenilirliği sağlanır. Sisplatin, karboplatin ve aminoglikozid antibiyotiklerle tedavi edilen hastalara, son tedaviden 1 ay sonra ve 1 yıl boyunca her 3 ayda bir takip yapılır. Kranial radyasyon ile tedavi edilen hastalar için tedaviden sonraki 1 ay içinde ve daha sonra her 6-12 ayda bir 10 yıl boyunca takip yapılır.<sup>10</sup> Ototoksite etkisini belirlemek ve uygun rehabilitasyonu planlamak için 2-10 yıl boyunca uzun süreli odyolojik takip gerekmektedir.<sup>5</sup>

## TEMEL ODYOLOJİK TESTLERİN SINIRLILIKLARI

1. Ototoksistede, işitme kaybının erken tanınmasının önemi bilinmesine rağmen çoğu klinik ortamda ototoksite için etkili izleme araçları ve protokolü uygulanmamaktadır.

2. Ototoksik etki kokleanın bazal kısmından başladığı için saf ses odyometri testi erken tanılamada tek başına yeterli olmayabilir. Mutlaka YFO ile birlikte değerlendirilmelidir.

3. YFO tüm hastalar için etkin kullanılmayabilir. 125-8.000 Hz arası işitme kaybı olan birçok hasta, yüksek frekanslarda ölçülebilir işitmeye sahip olmayabilir. Özellikle geriatric popülasyonda presbiakuzi varlığı yüksek frekans odyometrinin yararlılığını sınırlamaktadır.

4. OAE sonuçları, orta kulak patolojilerinden önemli ölçüde etkilenmektedir. Mutlaka timpanometriyle birlikte değerlendirilmelidir.<sup>8</sup>

## OTOTOKSİSİTE TAKİBİNDE ETKİNLİK KRİTERLERİ

■ Test yöntemleri ve protokolleri; yönetimi kolay, hızlı, hassas, güvenilir ve mümkün olduğunca objektif olmalıdır.

■ Ototoksisteye izleme protokolleri, kişiye özel bir ototoksisteye izleme programı gerektirir.

■ Bireyselleştirilmiş önleyici ve rehabilitasyon stratejileri geliştirmek, kronik morbiditeleri en aza indirerek yaşam kalitesini artırır.

■ Kullanılan test teknikleri ve programı ilgili ilaca, hastanın yaşına ve davranış testi yapma yeteneğine ve odyolojik izlemenin amacına göre planlanmalıdır.

■ Hastanın yaşam kalitesini korumak ve iyileştirmek için erken teşhis, düzenli izlem, danışmanlık ve uygun odyolojik bakım ve tedaviye olası müdahale ihtiyacı çok önemlidir.

■ Çoklu ilaç tedavileri yaygın olduğundan, ototoksik işitme kaybına karşı en etkili korunma, bireyleri rutin işitme kontrolleri yapmaya ve kayıtlarını korumaya teşvik eden ulusal bir kampanya olacaktır.

■ Kalıcı ototoksik hasar ve maruziyet öncesi işitme kaybı durumunda, iletişim stratejileriyle birlikte işitme cihazları, koklea implantlar, yardımcı dinleme cihazları gibi işitsel rehabilitasyon seçenekleri düşünülmelidir.<sup>8,15</sup>

## GEÇİCİ OTOTOKSİSİTEYE YOL AÇAN İLAÇLAR

### MAKROLİDLER

#### Eritromisin

Eritromisin, 1952 yılında keşfedilen, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları dâhil olmak üzere çeşitli bakteriyel enfeksiyonları tedavi etmek için yaygın olarak kullanılan bir makrolid antibiyotiktir.<sup>16</sup> Eritromisin, genel olarak geçici ototoksik etki göstermesine rağmen kalıcı etki görülen vakalar da mevcuttur. Yapılan çalışmalar, eritromisin ototoksitesinin doza bağlı olduğunu, böbrek yetersizliği olan veya nakil olan hastaların yüksek risk altında olduğunu göstermektedir. Bunlara ek olarak, karaciğer fonksiyon bozukluğu, ileri yaş ve kadın cinsiyet de risk faktörleri

olabilir.<sup>17</sup> Eritromisin ototoksikite mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. İşitsel yollar üzerinde hem periferik hem santral etkilerine dair çalışmalar mevcuttur.

### Azitromisin

Azitromisin, HIV ile ilişkili enfeksiyonların tedavisinde sıklıkla kullanılan yeni nesil bir makrolid antibiyotiktir. HIV hastalarında azitromisin tedavisinin ototoksik etkileri olmasına rağmen HIV enfeksiyonu olmayan hastalarda da azitromisin sonrasında işitme kaybı görülmüştür.<sup>18</sup>

### Klaritromisin

Klaritromisin tedavisinin ototoksik etkilerini gösteren birçok vaka bildirilmiştir. Klaritromisin kesilmesinden sonra işitme genellikle düzelmiştir. Bunun yanında kalıcı işitme kaybı görülen vakalar da mevcuttur.<sup>19</sup>

## ANTİMALARYALLER

### Klorokin

Klorokin, 1934 yılında Hans Andersag tarafından keşfedilmiştir. Malarya, romatoid artrit ve diğer bağ dokusu hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Koronavirüs hastalığı-2019 [coronavirus disease-2019 (COVID-19)] pandemisinin başlangıcında tedavide yararlı olduğu öne sürülmüştür. COVID-19 enfeksiyonu için önerilen klorokin dozu, sıtma tedavisi için kullanılan dozdan oldukça yüksektir, bu nedenle ototoksik etkinin daha büyük olacağı düşünülmektedir.<sup>20</sup> Klorokin, sensörinöral işitme kaybı, tinnitus, dengesizlik hissi ve kokleovestibüler bulgulara neden olduğu öne sürülmüştür. Klorokin ototoksik etkisinin geçici olup olmadığı tartışmalıdır. İlaç kesildiğinde, steroidler veya plazma genişleticilerle tedavi edildiğinde düzeldiği ileri sürülmektedir. Klorokin tedavisinden sonra sensörinöral işitme kaybı ve/veya tinnitus geçici olabilir, ancak kalıcı işitsel ve vestibüler disfonksiyon raporları mevcuttur. Yapılan çalışmalarda klorokin, duysal tüylü hücrelerde hasara, nöronal popülasyonda azalmaya, destek hücrelerinde kayba ve stria vaskularis atrofiğine neden olduğu görülmüştür.<sup>21</sup>

Prayuenyong ve ark., 2020 yılında literatürde klorokin ototoksitesisiyle ilgili araştırmaların bulgu-

larını özetlemişlerdir. Bu derlemede, klorokin ile tedavi edilen COVID-19 vakalarında ototoksik etki görülebileceği belirtilmiştir. Klorokin klinik araştırmalarında, odyolojik takip yapılması gerektiği eklenmiştir.<sup>20</sup>

### KİNİN

Kinin, 1600'lü yılların başından beri malarya tedavisinde kullanılmaktadır. Yüksek dozlarda kinin, geçici işitme kaybı, tinnitus ve vertigoya neden olmaktadır. Kininin neden olduğu işitme kaybı, genellikle yüksek frekansların etkilendiği bilateral, simetrik ve geçicidir.<sup>22</sup>

Ototoksik etki, dış tüylü hücrelerde görülmektedir. Kobaylarda yapılan çalışmalar, uzun süreli, yüksek doz kinin uygulamasının dış tüylü hücre kaybına neden olduğunu göstermiştir. Dieler ve ark. kininin, tüylü hücrelerde önce hiperpolarizasyona sonra depolarizasyona yol açtığını bildirmiştir.<sup>23</sup> Dış tüylü hücrelerin ve Hensen hücrelerinin kinine maruz kalması, korti organında mikromekanik değişikliklere neden olmuştur.<sup>24</sup>

### SALİSİLATLAR

Muller, 1877 yılında ilk kez yüksek dozda salisilatın ototoksik etkilerini tanımlamıştır. 1899 yılında Bayer ile Hoffman adı verilen asetilsalisik asit (ASA) bileşiğini hazırlamıştır. Salisilatların en sık görülen ototoksik etkileri, tinnitus ve geçici sensörinöral işitme kaybıdır. İşitme kaybı genellikle hafif orta derecede, bilateral ve simetriktir. İlacın kesilmesinden 24-72 saat sonra iyileşme görülür. Bu nedenle salisilat ototoksitesinin, kokleadaki morfolojik anormalliklerden değil, geri dönüşümlü biyokimyasal veya metabolik değişikliklerden kaynaklandığı düşünülür.<sup>25</sup>

Salisilat ototoksitesisiyle ortaya çıkan tinnitus genellikle 7-9 kHz arasındadır. Normal işiten hastalarda tinnitusun, salisilat ototoksitesinin göstergesi olabileceği gibi uzun süreli salisilat tedavisinde tinnitusun birkaç gün içerisinde ortaya çıktığını, tedavi devam ettikçe şiddetlendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur.<sup>26</sup>

Serum salisilat seviyeleri, doz ve uygulama süresinin, işitme kaybı derecesini etkilemektedir. Day ve ark, işitme kaybı ve tinnitus şiddetinin ASA dozu

ile kademeli olarak arttığını göstermiştir.<sup>27</sup> Salisilat ototoksitesinin, zamansal entegrasyonda (temporal) azalma, zayıf zamansal (special) çözünürlük ve bozulmuş frekans seçiciliği gibi eşik üstü değişikliklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir.<sup>25</sup>

Salisilat, apoptoza yol açan süperoksid radikal-lerin yükselmesine neden olarak, spiral ganglion nöronlarını bozar. Salisilat, santral sinir sisteminde nörotransmisyonu değiştirir, bu da işitme bölgelerinin salisilat uygulamasından sonra hiperaktivite göstermesine neden olur. Salisilatlar, insanlarda kelime ayırt etme ve zamansal entegrasyon yeteneği gibi işitsel algıyı etkiler.<sup>28</sup>

## NONSTEROİDAL ANTIİNFLAMATUARLAR

Nonsteroidal antiinflamatuvar ototoksitesisi, salisilat ototoksitesine benzerdir. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, siklooksijenaz yollarını inhibe ederek, analjezik ve antiinflamatuvar olarak işlev görür. Genellikle geçici vakalar görülmüştür, kalıcı vakalar nadirdir.<sup>29</sup>

## LOOP DİÜRETİKLER

### Furosemid

Furosemid en yaygın kullanılan loop diüretik grubu ilaçtır. Konjestif kalp yetersizliği, böbrek yetersizliği, siroz ve hipertansiyon, bronkopulmoner displazi tedavisinde kullanılır. Klinik deneyimler, furosemidin geçici veya kalıcı işitme kaybına neden olabileceğini göstermektedir.<sup>9</sup>

## BETA BLOKERLER

Beta blokerler; hipertansiyon, konjestif kalp yetersizliği ve kardiyak aritmi tedavisinde kullanılır. Karvedilol, işitme kaybı ile anlamlı derecede ilişkili bulunmuş, metoprolol ve atenolol dâhil olmak üzere diğer beta blokerler, işitme kaybıyla bir ilişki göstermemiştir.<sup>30</sup>

## KALICI OTOTOKSİSİTEYE YOL AÇAN İLAÇLAR

Bu ajanların kullanımına bağlı işitme kaybı ve/veya vestibüler sistemde bozukluklar görülür. Klinik kullanımında en yaygın olarak kullanılan kemorapatik ilaçlar ve antibiyotikler ototoksik ilaç olarak 2 gruba ayrılabilir.<sup>31</sup>

## ANTİBİYOTİKLER

### Aminoglikozoidler

Aminoglikozoid antibiyotikler geniş spektrumlu antibiyotikler olup, ucuz ve kolay ulaşılabilir olması tercih nedenidir.<sup>32</sup> Klinikte hayati tehdit oluşturan tüberküloz ve aerobik gram negatif bakterilere bağlı hastalıkların (yenidoğan bebeklerde sepsis, endokardit, pnömoni gibi) tedavisinde kullanılır.<sup>33</sup> İlaç kullanımına bağlı gelişen işitme kaybı insidansı %1-33 arasında değişirken, vestibüler toksisite görülme oranı yaklaşık %15'tir. Gelişmiş ülkelerde kullanımı, önemli toksisite ve piyasada daha iyi alternatiflerin mevcudiyeti nedeniyle oldukça azdır.<sup>3</sup>

En çok kullanılan aminoglikozoidlere örnek olarak gentamisin, tobramisin, kanamisin, neomisin ve streptomisin verilebilir. En çok kalıcı ototoksisiteye yol açan ilaç neomisin olup, gentamisin, kanamisin ve tobramisin olarak sıralanabilir. Amikasin, neomisin, kanamisin kokleatoksik etkiye sahipken, streptomisin ve gentamisin vestibülotoksik etkiye sahiptir. Tobramisin, hem vestibülotoksik hem de kokleatoksik etkileşim göstermektedir.<sup>34</sup>

Kokleatoksik etki olarak yüksek frekanslarda, kalıcı ve bilateral işitme kaybı saptanmaktadır. Vertigo, mide bulantısı ve kusma, nistagmus, ataksik hareketler vestibülotoksik etki sonucu açığa çıkmaktadır. Gentamisin vestibülotoksik etkisinden faydalanarak, tek taraflı Meniere hastalığının tedavisinde kullanılabilir, ancak ototoksisiteye dikkat edilmelidir.<sup>35</sup>

Kokleatoksik etki kokleanın bazal kısmında yüksek frekanslı bölgelerde başlayıp, daha sonra kokleanın apikal kısımlarına doğru ilerler. İç saçlı tüy hücrelerinin etkilenmesi sonucu konuşma frekanslarında da kayıp gelişir. Kokleatoksik etki mekanizması, aminoglikozidlerin hücre içine alınmasıyla başlar ve reaktif oksijen türleri [reactive oxygen species (ROS)] mekanizması sonucunda potasyum kanallarında inhibisyon açığa çıkar. Potasyum kanallarının görevini tam yapamaması sonucu hücre çekirdeğinde epigenetik değişiklikler gelişir ve bu değişiklikler sonucu saçlı hücrelerde apoptozis ve/veya nekroz açığa çıkar. Apoptozis ve nekroz sonucu stria vaskularis, marjinal hücreler ve spiral ganglion etkilenirken, perilenf ve endolenfin etkilenimiyle ilgili bir bilgi yoktur.<sup>36</sup>

## Glikopeptidler

Metisiline dirençli antibiyotiklerdendir ve nefrotoksik olmasından dolayı diğer ototoksik ilaçlardan ayrılır. En bilinen ilaç olarak vankomisin örnek verilebilir. Kullanımına bağlı olarak tinnitus ve sensörinöral işitme kaybına yol açmıştır. İlk kullanımda ototoksisite saptanmış, ancak daha sonra raporlanmamıştır.<sup>37</sup>

## KEMOTERÖPATİK AJANLAR

Hayati öneme sahip olan bu ilaçlar nöroblastom, germ hücreli tümörler, osteosarkomlar, beyin tümörleri, testis kanseri, yumurtalık kanseri, akciğer kanseri ve baş boyun kanserleri gibi hastalıklarda kullanılmaktadır. Terapatik etki olarak ototoksisite gözlenir ve %60 oranında görülür. Ancak açığa çıkan ototoksisite şiddeti ve görülme oranı kullanılan doza ve hastalığa göre değişmektedir.<sup>38</sup> En bilinen ve yaygın olarak kullanılan kemoterapatik ilaçlar sisplatin, oksiplatin, karboplatin'dir. İlaçların ototoksik etkileri karşılaştırıldığında karboplatin sisplatin ve oksiplatine göre daha az ototoksiktir. Kokleada meydana gelen hasar, sistemik platinin kan endolenf bariyerinden geçerek stria vaskülaris ve saç hücrelerine ulaşması sonucu gerçekleşir. Kullanılan ilacın yanı sıra 4 yaşından büyük olmak, radyoterapi görmüş olmak, gürültüye maruz kalmak, diüretik veya aminoglikozid kullanımıyla beraber daha önceden var olan işitme kaybında ototoksisitenin etkileri daha çok görülür ve işitme kaybı görülme olasılığını artırır.<sup>39</sup> Sisplatin'e bağlı açığa çıkan ototoksisite sonucu görülen işitme kaybı sensörinöral işitme kaybı olup, tedaviye başladıktan sonraki haftalarda çoğunlukla bilateral ve yüksek frekanslarda ileri dereceli işitme kaybı görülür. İşitme kaybına ek olarak bu hastalarda genellikle tinnitus açığa çıkar.<sup>40</sup>

Sisplatin ototoksisitesi kokleanın bazal bölgedeki saçlı hücreler, spiral ganglion hücreleri, lateral duvar dokusunda (spiral ligament ve stria vaskülaris) meydana gelir sisplatinin hücreye alınmasıyla ROS üretiminde artış meydana gelir. Bu artış kokleanın savunma mekanizmasına zarar verir. Apoptoz aktive olur ve dış saçlı hücrelerde kayıp gelişir. Zaman içerisinde iç saçlı hücrelerde de etkilenebilir ve konuşma frekanslarında kayıp gelişir.<sup>41</sup>

## GENETİK YAKLAŞIMLAR

Ototoksisite oluşum nedenleri arasında genetik kaynaklar son dönemlerde yapılan çalışmalarla daha kesin sonuçlar elde edilmeye başlandı. Bu çalışmalar daha çok gen lokusları üzerindeki mutasyonları içermektedir.

Ototoksisitede genetik yatkınlığın nedenleri ilaç alımı, hücre içindeki ilaç etkileşimleri, doku yanıtı dâhil olmak üzere birçok seviyede olabilir. Aynı tedaviyi yüksek dozlarda alıp etkilenmeyen hastalar olduğu gibi düşük dozda alıp ağır hasar görenler de vardır. Bu kişisel farklılıklar, tedavinin ototoksik etkilerine genetik duyarlılık farkından kaynaklanır.

Aminoglikozid duyarlılığı için genetiğin temel kanıtı hayvan çalışmalarından gelir. Yapılan hayvan çalışmalarında aynı sınıf farklı türde kullanılan tek bir ototoksik ajanın farklı sonuçları açığa çıkarması, ototoksisitenin genetik etkisinin bulunduğunu göstermektedir.<sup>42</sup>

Ototoksisitedeki gene tabanlı çalışmalar, genel olarak uluslararası literatür tarandığında 2 başlık altında toplayabiliriz. Bunlar, dünya genelinde çok kullanılan aminoglikozidler ve kemoterapide kullanılan sisplatin grubu ilaçlardır.

## AMİNOGLİKOZİD OTOTOKSİTESİNİN PATOFİZYOLOJİSİ

Aminoglikozid grubunda gen mutasyonları çalışmaları en çok A1555G ve A1494G mutasyon noktalarını içermektedir. Çalışmalar, mitokondriyal 12S ribozomal RNA genindeki mutasyonların işitme kaybıyla ilişkili olduğunu ve bunlar arasında 1555 pozisyonundaki adeninden guanine geçiş, işitme kaybıyla ilişkili en yaygın patojenik mutasyonlardan biridir. Mitokondriyal genomdaki A1555G mutasyonu, aminoglikozid ototoksisite için artmış riskle ilişkilendirilmiştir. 12S rRNA'nın 3'lü yapısında bulunan bir diğer gen mutasyonu da adenin 1494 pozisyonunda guanin ile değiştirilmesi. Bu mutasyona uğramış 12S rRNA'yı, aminoglikozidlerin yapısını değiştirmesiyle işitme kaybına neden olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, A1555G mutasyonunu taşıyan kişiler, ileri işitme kaybından normal işitmeye kadar çok çeşitli klinik fenotipler sergilerler.<sup>43</sup> Bu nedenle A1555G mutasyonunu taşıyan bir kişi, aminoglikozid mutasyonunu ailesinde taramak, anneden

kalıtsal işitme kaybını önlenmesi ve erken teşhisi için çok önemlidir.

### SİSPLATİN KAYNAKLI OTOTOKSİSİTENİN PATOFİZYOLOJİSİ

Hastaların sispilin kaynaklı ototoksiste duyarlılığı sadece klinik risk faktörleriyle ilişkili değildir. Buna ek olarak hastaların bireysel riskini belirleyen genetik varyasyonların varlığını güçlü bir şekilde düşündürmektedir. Sispilin kaynaklı ototoksiste için artmış risk, düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü SNP veya kseroderma pigmentozum ( C SNP rs228001) ile ilişkilendirilmiştir. İlaç, metabolize edici genlerdeki varyasyonları analiz eden ilk yüksek verim büyük ilgi gördü.

Sonuç olarak, retrospektif aile hikâyesi araştırılmalı ve gerekli durumlarda prospektif olarak bilgilendirilmelidir. Aminoglikozidlerden sonra işitme kaybı olan bir bireyin aile bireyleri, ototoksiste riski altında oldukları konusunda uyarılmalıdır. Bu gibi durumlarda alternatif antibiyotik kullanımı genellikle mümkündür. Buna ek olarak, moleküler testlerle mutasyon lokalizasyon testi yapılmalıdır.

### OTOTOKSİSİTE VE KORUYUCU AJANLAR

Daha önceki bölümlerde de tartışıldığı üzere kullanılan ilaç veya kimyasal ajanın türüne, miktarına veya bireylerin genetik yatkınlığa göre değişik derecelerde hem kokleatoksik hem de vestibülotoksik etki göstermesi sonucu gelişen ototoksiste karşı koruyucu ajan araştırmaları da güncel konulardan biridir. Koruyucu ajanların çalışma prensiplerini anlamak için öncelikle ototoksiste hücre içinde meydana gelen oksidatif strese sebep olan mekanizmaları bilmek ve buna karşı çalışan antioksidanları bilmek faydalı olacaktır.

Oksidatif stres, vücutta serbest radikaller ve antioksidanlar arasındaki dengesizlikte ortaya çıkar. Hücre içi elektron dengesi bozulduğunda ve eşleşmemiş elektronlar varlığında ROS oluşur.<sup>44</sup> Serbest radikaller, yapısında en az bir adet eşleşmemiş elektron bulunduran kararsız atomlardır. Bu eşleşmemiş ve kararsız atomlar, kararlı olabilmek için yakınından elektron çalmaya çalışır. Serbest radikaller günlük yaşantıda çevre kirliliği, yaşam tarzı, kötü

beslenme alışkanlıkları, oksijen azlığı, alkol-sigara fazla tüketimi, bazı tedavi ve ilaçlar sebebiyle vücutta sürekli oluşurlar, fakat sayı çok fazla olmadıkça metabolik sistem serbest radikalleri nötralize edebilmektedir.<sup>45</sup> Bu sayede kalıcı değil, düzeltilebilen hasarlar olmaktadır. Antioksidanlar, serbest radikalleri nötralize etmek ve vücuda verdiği hasarı önlemek için vücutta görev yapan savunma sistemleridir.<sup>36</sup> Yapılan çalışmalarda antioksidanların oksidatif stresin DNA etkisine karşı koruyucu etki yaptığını göstermiştir. Bu sebeplerden dolayı da son yıllarda sıkça antioksidanlardan zengin beslenme alışkanlıklarının önemine ve dengeli meyve sebze tüketimine vurgu yapılmaktadır.<sup>46</sup>

Kimyasal ajanlar sebebiyle vücutta oluşan oksidatif stres sonucu oluşan ototoksiste ise koruyucu ajan çalışmaları uzun zamandır özellikle hayvan deneylerinde yapılmaktadır. Henüz Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi onaylı bir ilaç olmamasına karşın umut vaat eden çalışmalar vardır. Yapılan histolojik çalışmalarda dış tüy hücrelerinin öncelikli etkilendiği ve maruziyet devam ettikçe hasarın ilerlediği iç saçlı hücrelerde de stria vaskülariste ve spiral ganglion hücrelerinde olabileceği gösterilmiştir.<sup>47</sup> İnflamasyon sebebiyle oluşan bu hasarın önlenmesine veya belirlenecek olan protokolle eş zamanlı koruyucu ajanların oral, intravenöz ve hatta lokal yüksek konsantrasyon uygulanan intratimpanik enjeksiyon ile oksidatif stresin dağılması dolayısıyla hücre koruması ve planlı hücre ölümü olan apoptoz önlenmesi hedeflenmiştir.<sup>46</sup>

Yapılan çalışmalarda E vitamini başta olmak üzere demir takviyesi, *Gingko biloba*, lipoik asit, d-methionine, salisilat, melatonin, ebselen C vitamini gibi antioksidanların yanı sıra sispilin ototoksiste aspirin kullanımının koruyucu etkisinden bahsedilmiştir.<sup>3</sup>

### OTOTOKSİSİTEDE HAYVAN MODELLERİ

Ototoksik ilaç veya kimyasal madde, iç kulakta hücre dejenerasyonu ve/veya fonksiyonel kayıp yaparak etkisini oluşturur. Ototoksistenin günümüzde iç kuldaki bu etkilerini anlamamıza yardımcı olan çalışmalar, hayvan çalışmalarıdır. Hayvan çalışmaları, bize tedavi amaçlı kullanmak zorunda olabilece-



ğimiz ilaçların etki mekanizmasını ve yarattığı kokleatoksik veya vestibülotoksik yan etkinin geçici veya kalıcı olduğunu, tedaviyle etkisinin azalıp azalmadığını, doza bağlı gelişip gelişmediğini gösterebilir.<sup>37</sup>

Bu bölümde ototoksisite alanında hayvan modeli oluştururken dikkat edilmesi gereken hususlar ve bu çalışmalarındaki etik kurallar hakkında bilgi verilecek, çeşitli ototoksik ajanlarla oluşturulan modeller ve tedavilerin etkisine örnekler sunulacak ve bu modeller üzerinde uygulanan odyolojik testler, histopatolojik inceleme gibi adımlar açıklanarak önemli noktalar vurgulanacaktır.

## OTOTOKSİSİTE HAYVAN MODELİ OLUŞTURURKEN DİKKAT EDİLMESİ GEREKEN HUSUSLAR

### Hayvan Seçimi ve Bakımı

Literatürde ototoksisite çalışmalarında en sık kullanılan hayvanlar, guinea pig, rat, fare çinçilla ve gerbillerdir. Çünkü bu hayvanların kısa hayat döngüsü, kısa gebelik süresi ve çok sayıda yavrulamaları nedeniyle hızlı ve çok sayıda üretim elde edilebilir. Dış kulak yolu veya orta kulak anatomisindeki farklılıklar olmakla beraber ototoksisite modeli oluştururken ve sonuçlarını incelerken önemli nokta, iç kulak anatomik ve fizyolojik farklılıklarıdır.<sup>48</sup> Hayvanlarda ototoksisite oluştururken cinsiyet ve dolayısıyla özellikle östrojenin kokleada koruyucu etkisi ve menstrüel siklusun olası etkileri göz önünde bulundurularak, genellikle erkek cinsiyet hayvan seçilmelidir.<sup>49</sup>

Hayvanların bakımında mutlaka deneyimli ve yetkili kişilerin yardımı alınmalıdır. Hayvanların gece/gündüz ayarlaması, oda sıcaklığı, beslenmesi, odyolojik testlerin yapıldığı odanın ortam gürültüsü gibi pek çok husus, hayvanların çalışma süresince kaybını azaltmaya ve deneyin doğru yapılmasına yönelik önemli adımlardır.<sup>50</sup>

### Model Oluşturma

Ototoksisite için model oluştururken hayvana verilen ilaçlar, toksik olduğu için araştırılmaktadır. Dolayısıyla yan etkilerine bağlı olarak hayvanlarda kayıp da yaşanabilir. Bunu önlemek için verilen ilacın dozunun azaltılması bir çözüm olabilir. Ancak bu durumda da ototoksisite etkisinin tam olarak gösterilememesi dolayısıyla da modelin oluşturul-

maması riski vardır. Örneğin sisplatin ototoksisite modeli oluştururken, önceki çalışmalarda tek ve yüksek doz sisplatin kullanılırken, zamanla sisplatinin yüksek mortaliteye neden olması, işitsel sonuçların tutarsız olması nedeniyle multidoz sisplatin veya multisiklus sisplatin protokolleri uygulanmaya başlamıştır.<sup>51</sup>

### Odyolojik Testler

Hayvanlarda odyolojik testleri yapmak için kullanılan cihazlar, klinikte insanlar üzerinde uygulanan test cihazlarından farklılık gösterir. Ototoksisite hayvan modelleri için genellikle DPOAE ve işitsel beyinsapı cevapları [auditory brainstem response (ABR)] kullanılır. Ancak hayvanların fizyolojik özellikleri nedeniyle 32 kHz düzeyine kadar ölçüm alabilen, yüksek frekanslarda tarama ve işitme değerlendirmesi yapabilen cihazlar kullanılır.<sup>48</sup>

## OTOTOKSİSİTEDE ÇEŞİTLİ HAYVAN MODELLERİNE ÖRNEKLER

### Sisplatin Modeli

Sisplatin ototoksik etkisi çok iyi bilinen etkili bir antineoplastik ilaçtır. Ototoksik etkisinin azaltılması için doz azaltımı ve/veya çeşitli ajanların koruyucu veya tedavi etkilerinin araştırılması için hayvan çalışmalarına hâlen ihtiyaç vardır. Literatürde sisplatin modeli için en sık kullanılan protokol, 16-20 mg/kg intraperitoneal olarak tek ve yüksek bir dozun verilmesiyle oluşturulan modeldir.<sup>52</sup> Sisplatin ototoksisite modeli için bir diğer protokol, multisiklus protokoldür. Dört gün art arda 2,5 mg/kg intraperitoneal verilmesini takiben 10 gün iyileşme döngüsü 3 kez tekrarlanarak model oluşturulur.<sup>51</sup>

### Aminoglikozid Modeli

Aminoglikozoidler en sık kullanılan antibiyotiklerden olup, ototoksisite insidansı oldukça yüksektir. Literatürde aminoglikozid ototoksisite modellerinin çeşitli şekillerde oluşturuldukları görülmüştür. Avcı ve ark., sıçanlarda 600 mg/kg amikasin 21 gün intraperitoneal uygulayarak, 21. günün sonunda amikasin grubunda DPOAE'de sinyal gürültü oranının özellikle 6 ve 8 kHz'den itibaren azaldığını ve histopatolojik olarak stria vasküleriste genişlemiş damarlar, spiral ganglionda dejenerasyon nöronlar ve korti orga-

nında tüylü hücrelerin tamamen kaybını tespit etmişlerdir.<sup>53</sup>

Gentamisin ototoksitesitesi genellikle vestibülotoksik özellikleriyle dikkat çekmektedir. Deney hayvanlarında gentamisin modeli oluşturmak için genellikle 2 farklı yöntem kullanılır. Birinci yöntemde gentamisin, 220 mg/kg 5 gün süreyle intrapertoneal olarak uygulanabilir.<sup>54</sup> Daha düşük doz ve daha uzun süreli bir protokolle de gentamisin ototoksitesitesi oluşturabilmek mümkündür. Le Prell ve ark., 140 mg/kg gentamisin 14 gün süreyle subkütan uyguladıkları koyalarda hem ABR'de işitme eşiklerinde hem de histopatolojik olarak korti organındaki tüylü hücrelerde kayıp olduğunu göstermişlerdir. Yaptıkları modelde A,C,E vitaminleriyle magnezyum kompleksinin hem işitmede hem de hücre kaybına karşı koruyucu etkisini de göstermişlerdir.<sup>55</sup>

#### Salisilat Modeli

Salisilat aspirinin aktif bir bileşeni olarak, özellikle yüksek dozlarda dış tüy hücrelerinde prestindeki bağlanma alanlarına bağlanarak, dış tüy hücrelerin elektromotalitelerine engel olurlar. Salisilat modeli, çalışmalarda genellikle yüksek ve tek doz sistemik olarak verilerek oluşturulur.<sup>56</sup>

#### Kinin ve Makrolid Modelleri

Kinin, kokleadaki saç hücrelerinin dejenerasyonu ve nöronların kalsiyum kanallarındaki blokajıyla ototoksik etkilerini gösteren antimalaryal bir ilaçtır.<sup>57</sup> Ochi ve ark., koyalarda 200mg/kg tek doz intramüsküler yavaş enjeksiyonla verilerek yuvarlak pencere elektrodu ile aksiyon potansiyel bakmışlar ve eşik yükselmesini gözlemişlerdir. Antivazokonstriktör olan nimodipin ilacının bu etkiyi düzelttiğini de tespit etmişlerdir.<sup>58</sup>

Makrolid grubundan olan eritromisin ototoksik etkisini göstermek için çalışılan bir modelde, koyalarda eritromisin intravenöz olarak 100 ve 150 mg/kg verilerek elektrokokleaografi yapılmış ve koklea mikrofoniğinde düşme gözlenmiştir. Yüksek dozda en düşük düzeyin gözleendiği modelde 20 dk sonra tüm parametrelerde düzelme olmuştur.<sup>59</sup>

Ototoksitede hayvan modelleri, enfeksiyon ve kanser tedavisinde kullanılan pek çok ilacın yan etki mekanizmasını anlamak, bu durumu azaltmak ve

yeni koruyucu tedavi modaliteleri geliştirmek için önemlidir. Ancak hayvan çalışmalarının, eğitim almış yeterliliği olan kişilerce ve doğru yöntemler kullanılarak yapılması çok önemlidir. Hayvanlara eziyet etmeden uygulamaların yapılması, çalışmaların sonucunu da etkileyen dikkat edilmesi gereken en önemli noktadır.

## SONUÇ

Tedavi amaçlı kullanılan ilaçların bazı yan etkileri olabilmektedir. Ototoksitede, açığa çıkan önemli yan etkilerden biridir. Kullanılan ilaçların fayda zarar ilişkisi göz önüne alınmalı, hangi ilacın veya kimyasal maddenin açığa çıkarttığı ototoksik etkiler bilinmelidir. Bu ilaçlar, uygun kullanım şekli ve dozlarda kullanılırsa ototoksiteden korunmuş olunur. Bu derlemeyle ototoksitede ayrıntılı olarak ele alınmış olup, açığa çıkarttığı etkileri, ototoksitede etki mekanizmaları ve bununla ilgili yapılmış hayvan çalışmalarından bahsedilmiştir. Yapılan çalışmalar, daha çok ototoksitenin açığa çıkardığı etkiler ve mekanizmalarına yöneliktir. Ototoksiteden korunmaya yönelik kullanılan ajanlarla ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

#### Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

#### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Seyra Erbek, Belde Çulhaoğlu; **Tasarım:** Fulya Özer; **Denetleme/Danışmanlık:** Seyra Erbek; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Tuğçe Gül Çağlar; **Analiz ve/veya Yorum:** Belde Çulhaoğlu; **Kaynak Taraması:** Ömer Küçüköner, Gizem Babaoğlu; **Makalenin Yazımı:** Belde Çulhaoğlu; **Eleştirel İnceleme:** Seyra Erbek; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Seyra Erbek; **Malzemeler:** Berna Deniz Aydın.

## KAYNAKLAR

1. Morata TC. Chemical exposure as a risk factor for hearing loss. *J Occup Environ Med*. 2003;45(7):676-82. [[Crossref](#)]
2. Chiodo AA, Alberti PW. Experimental, clinical and preventive aspects of ototoxicity. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1994;251(7):375-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
3. Chen Y, Huang WG, Zha DJ, Qiu JH, Wang JL, Sha SH, et al. Aspirin attenuates gentamicin ototoxicity: from the laboratory to the clinic. *Hear Res*. 2007;226(1-2):178-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
4. Hain TC, Cherchi M, Yacovino DA. Bilateral vestibular loss. *Semin Neurol*. 2013;33(3):195-203. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
5. Ganesan P, Schmiedge J, Manchiaiah V, Swapna S, Dhandayutham S, Kothandaraman PP. Ototoxicity: a challenge in diagnosis and treatment. *J Audiol Otol*. 2018;22(2):59-68. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
6. Landier W. Ototoxicity and cancer therapy. *Cancer*. 2016;1:122(11):1647-58. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
7. Schmitt NC, Page BR. Chemoradiation-induced hearing loss remains a major concern for head and neck cancer patients. *Int J Audiol*. 2018;57(sup4):S49-S54. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
8. Lord SG. Monitoring protocols for cochlear toxicity. *Semin Hear*. 2019;40(2):122-43. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
9. Henley CM, Rybak LP. Developmental ototoxicity. *Otolaryngol Clin North Am*. 1993;26(5):857-71. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
10. Konrad-Martin D, Gordon JS, Reavis KM, Wilmington DJ, Helt WJ, Fausti SA. Audiological monitoring of patients receiving ototoxic drugs. *Perspectives on Hearing and Hearing Disorders Research and Diagnostics*. 2005;9(1):17-22. [[Crossref](#)]
11. Campbell KC, Kalkanis J, Glatz FR. Ototoxicity: mechanisms, protective agents, and monitoring. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*. 2000;8(5):436-40. [[Crossref](#)]
12. Leigh-Paffenroth E, Reavis KM, Gordon JS, Dunckley KT, Fausti SA, Konrad-Martin D. Objective measures of ototoxicity. *Perspectives on Hearing and Hearing Disorders Research and Diagnostics*. 2005;9(1):10-6. [[Crossref](#)]
13. Brooks B, Knight K. Ototoxicity monitoring in children treated with platinum chemotherapy. *Int J Audiol*. 2018;57(sup4):S34-S40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
14. Handelsman JA. Vestibulotoxicity: strategies for clinical diagnosis and rehabilitation. *Int J Audiol*. 2018;57(sup4):S99-S107. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. Konrad-Martin D, Reavis KM, McMillan G, Helt WJ, Dille M. Proposed comprehensive ototoxicity monitoring program for VA healthcare (COMP-VA). *J Rehabil Res Dev*. 2014;51(1):81-100. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
16. McGuire JM, Bunch RL, Anderson RC, Boaz HE, Flynn EH, Powell HM, et al. Ilotycin, a new antibiotic. *Antibiot Chemother (Northfield)*. 1952;2(6):281-3. [[PubMed](#)]
17. Sacristán JA, Soto JA, de Cos MA. Erythromycin-induced hypoacusis: 11 new cases and literature review. *Ann Pharmacother*. 1993;27(7-8):950-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
18. Brown BA, Griffith DE, Girard W, Levin J, Wallace RJ Jr. Relationship of adverse events to serum drug levels in patients receiving high-dose azithromycin for mycobacterial lung disease. *Clin Infect Dis*. 1997;24(5):958-64. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
19. Hajioannou JK, Florou V, Kousoulis P, Fragkos M, Moshovakis E. Clarithromycin induced reversible sensorineural hearing loss. *B-ENT*. 2011;7(2):127-30. [[PubMed](#)]
20. Prayuenyong P, Kasbekar AV, Baguley DM. Clinical implications of chloroquine and hydroxychloroquine ototoxicity for COVID-19 treatment: a mini-review. *Front Public Health*. 2020;29;8:252. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
21. Bortoli R, Santiago M. Chloroquine ototoxicity. *Clin Rheumatol*. 2007;26(11):1809-10. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Koegel L Jr. Ototoxicity: a contemporary review of aminoglycosides, loop diuretics, acetylsalicylic acid, quinine, erythromycin, and cisplatin. *Am J Otol*. 1985;6(2):190-9. [[PubMed](#)]
23. Dieler R, Davies C, Shehata-Dieler WE. Der einfluss von chinin auf aktive motilität und feinstruktur isolierter äusserer haarzellen der meerschweinchenkoehlea [The effects of quinine on active motile responses and fine structure of isolated outer hair cells from the Guinea pig cochlea]. *Laryngorhinootologie*. 2002;81(3):196-203. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Karlsson KK, Ulfendahl M, Khanna SM, Flock Å. The effects of quinine on the cochlear mechanics in the isolated temporal bone preparation. *Hearing Research*. 1991;53(1):95-100. [[Crossref](#)]
25. Jung TT, Rhee CK, Lee CS, Park YS, Choi DC. Ototoxicity of salicylate, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and quinine. *Otolaryngol Clin North Am*. 1993;26(5):791-810. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Cazals Y, Huang ZW. Average spectrum of cochlear activity: a possible synchronized firing, its olivo-cochlear feedback and alterations under anesthesia. *Hear Res*. 1996;1;101(1-2):81-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Day RO, Graham GG, Bieri D, Brown M, Cairns D, Harris G, Hounsell J, et al. Concentration-response relationships for salicylate-induced ototoxicity in normal volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 1989;28(6):695-702. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
28. Sheppard A, Hayes SH, Chen GD, Ralli M, Salvi R. Review of salicylate-induced hearing loss, neurotoxicity, tinnitus and neuropathophysiology. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2014;34(2):79-93. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
29. Koopmann CF Jr, Glatte TA, Caffrey JD. Effect of ibuprofen upon hearing in the guinea pig. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1982;90(6):819-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Al-Ghamdi BS, Rohra DK, Abuharb GAI, Alkofide HA, AlRuwalli NS, Shoukri MM, et al. Use of beta blockers is associated with hearing loss. *Int J Audiol*. 2018;57(3):213-20. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Roland PS. New developments in our understanding of ototoxicity. *Ear Nose Throat J*. 2004;83(9 Suppl 4):15-6; discussion 16-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Kitasato I, Yokota M, Inouye S, Igarashi M. Comparative ototoxicity of ribostamycin, dactimicin, dibekacin, kanamycin, amikacin, tobramycin, gentamicin, sisomicin and netilmicin in the inner ear of guinea pigs. *Chemotherapy*. 1990;36(2):155-68. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Musiime GM, Seale AC, Moxon SG, Lawn JE. Risk of gentamicin toxicity in neonates treated for possible severe bacterial infection in low- and middle-income countries: systematic review. *Trop Med Int Health*. 2015;20(12):1593-606. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Kusunoki T, Cureoglu S, Schachern PA, Sampaio A, Fukushima H, Oktay MF, et al. Effects of aminoglycoside administration on cochlear elements in human temporal bones. *Auris Nasus Larynx*. 2004;31(4):383-8. [[Crossref](#)]
35. Kaplan DM, Nedzelski JM, Chen JM, Shipp DB. Intratympanic gentamicin for the treatment of unilateral Meniere's disease. *Laryngoscope*. 2000;110(8):1298-305. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Rybak LP, Ramkumar V. Ototoxicity. *Kidney Int*. 2007;72(8):931-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Lanvers-Kaminsky C, Zehnhoff-Dinnesen AA, Parfitt R, Ciarimboli G. Drug-induced ototoxicity: mechanisms, pharmacogenetics, and protective strategies. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;101(4):491-500. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Wei M, Yuan X. Cisplatin-induced ototoxicity in children with solid tumor. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019;41(2):e97-e100. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

39. Langer T, am Zehnhoff-Dinnesen A, Radtke S, Meiert J, Zolk O. Understanding platinum-induced ototoxicity. *Trends Pharmacol Sci.* 2013;34(8):458-69. [Crossref] [PubMed]
40. Brock PR, Knight KR, Freyer DR, Campbell KC, Steyger PS, Blakley BW, et al. Platinum-induced ototoxicity in children: a consensus review on mechanisms, predisposition, and protection, including a new International Society of Pediatric Oncology Boston ototoxicity scale. *J Clin Oncol.* 2012;1;30(19):2408-17. [Crossref] [PubMed] [PMC]
41. Mukherjee 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;12;139(2):733-40. [Crossref] [PubMed]
42. Stebbins WC, McGinn CS, Feitosa MAG, Moody DB, Prosen CA, Serafin JV. Animal models in the study of ototoxic hearing loss. In: Lerner SA, Matz GJ, Hawkins JE, eds. *Aminoglycoside Ototoxicity.* Boston: Little Brown; 1981. p.5-25. (Baskı sayısı eklenmelidir.) [Link]
43. Prezant TR, Agapian JV, Bohlman MC, Bu X, Oztas S, Qiu WQ, et al. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. *Nat Genet.* 1993;4(3):289-94. [Crossref] [PubMed]
44. Sezer K, Keskin M. [Role of the free oxygen radicals on the pathogenesis of the diseases]. *F.Ü. Sağlık Bil Vet Derg.* 2014;28(1):49-56. [Link]
45. Rybak LP, Whitworth CA. Ototoxicity: therapeutic opportunities. *Drug Discov Today.* 2005;1;10(19):1313-21. [Crossref] [PubMed]
46. Hazlitt RA, Min J, Zuo J. Progress in the development of preventative drugs for cisplatin-induced hearing loss. *J Med Chem.* 2018;61(13):5512-24. [Crossref] [PubMed] [PMC]
47. Cascella V, Giordano P, Hatzopoulos S, Petrucci J, Prosser S, Simoni E, et al. A new oral otoprotective agent. Part 1: electrophysiology data from protection against noise-induced hearing loss. *Med Sci Monit.* 2012;18(1):BR1-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
48. dos Reis A, Dalmolin SP, Dallegre E. Animal models for hearing evaluations: a literature review. *Revista CEFAC.* 2017;19(3):417-28. [Crossref]
49. Ohlemiller KK, Jones SM, Johnson KR. Application of mouse models to research in hearing and balance. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2016;17(6):493-523. [Crossref] [PubMed] [PMC]
50. Resmî Gazete (6.7.2006, Sayı: 26220) Sayılı Hayvan Deneyleri Etik Kurullarının Çalışma Usul ve Esaslarına Dair Yönetmelik; 2011.
51. Fernandez K, Wafa T, Fitzgerald TS, Cunningham LL. An optimized, clinically relevant mouse model of cisplatin-induced ototoxicity. *Hear Res.* 2019;375:66-74. [Crossref] [PubMed] [PMC]
52. Paken J, Govender CD, Pillay M, Sewram V. A review of cisplatin-associated ototoxicity. *Semin Hear.* 2019;40(2):108-121. [Crossref] [PubMed] [PMC]
53. Avcı D, Erkan M, Sönmez MF, Kökoğlu K, Güneş MS, Gündoğdu R, et al. A prospective experimental study on the protective effect of resveratrol against amikacin-induced ototoxicity in rats. *J Int Adv Otol.* 2016;12(3):290-7. [Crossref]
54. Kim YJ, Tian C, Kim J, Shin B, Choo OS, Kim YS, et al. Autophagic flux, a possible mechanism for delayed gentamicin-induced ototoxicity. *Sci Rep.* 2017;1;7:41356. [Crossref] [PubMed] [PMC]
55. Le Prell CG, Ojano-Dirain C, Rudnick EW, Nelson MA, DeRemer SJ, Prieskorn DM, et al. Assessment of nutrient supplement to reduce gentamicin-induced ototoxicity. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2014;15(3):375-93. [Crossref] [PubMed] [PMC]
56. Guitton MJ, Caston J, Ruel J, Johnson RM, Pujol R, Puel JL. Salicylate induces tinnitus through activation of cochlear NMDA receptors. *J Neurosci.* 2003;23(9):3944-52. [Crossref]
57. Zou L, Xue Y, Jones M, Heinbockel T, Ying M, Zhan X. The effects of quinine on neurophysiological properties of dopaminergic neurons. *Neurotox Res.* 2018;34(1):62-73. [Crossref]
58. Ochi K, Kinoshita H, Kenmochi M, Nishino H, Ohashi T. Effects of nimodipine on quinine ototoxicity. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2003;112(2):163-8. [Crossref] [PubMed]
59. Kobayashi T, Rong Y, Chiba T, Marcus DC, Ohyama K, Takasaka T. Ototoxic effect of erythromycin on cochlear potentials in the guinea pig. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1997;106(7 Pt 1):599-603. [Crossref] [PubMed]