

DENEY HAYVANLARINDA OTOTOKSİSİTE MODELLERİ

56 BÖLÜM

Derya KAYA

GİRİŞ

İnsanlarda ototoksosite yapan etkenleri, dozlarını ve ototoksositeyi engelleyen ajanları ortaya koymanın en etkili yöntemlerinden biri de deney hayvanları ile yapılan çalışmalardır. Deney hayvanı olarak tavşan, fare, guinea pig kullanılsada en sık kullanılan deney hayvanı ratlardır. Bunun nedeni şekil 1’de de gösterildiği gibi sıçan kulak anatomisinin insan kulak anatomisine benzerliğidir. Bu bölümde hayvan modellerinde ototoksosite yapan ilaçlar ve ototoksositeye ortaya koyan klinik ve labaratuvar testler anlatılacaktır.

1.OTOTOKSİSİTE

Herhangi bir ajanın, işitme kaybı, denge bozukluğu ya da her ikisini beraber ortaya çıkarcak şekilde iç kulak fonksiyon bozukluğuna yol açmasına ototoksosite denir. İç kulak dokuları reversibl yada irreversibl olarak etkilenebilir.

Ototoksositeye yol açan bir çok etken bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda başlıca antibiyotikler ve diüretiklerin ototoksositeye neden olduğu gösterilmiştir.⁽¹⁾ Bunların dışında antimalarial, antineoplastik, antienflamatuvar gibi tedavi ediciler de ototoksosite yapabilmektedir.⁽¹⁾

Ototoksosite insidansını etkileyen çeşitli faktörler bulunmaktadır. Bu faktörler uygulanım

şekli, gürültüye maruz kalma, yaş, beslenme faktörleri, kümülatif doz, serum protein düzeyleri, genetik yatkınlıklar, diğer ototoksik ilaçların sinerjik etkileşmesi, daha önce işitme kaybı öyküsü, düşük renal fonksiyon ve baş-boyun bölgesine radyoterapi öyküsü bulunmaktadır^(2,3).

Ototoksitede tinnitus, işitme kaybı ve vertigo en fazla görülen semptomlardır. Tinnitus ototoksitenin en erken belirticidir. Tinnitus genellikle 4 ile 6 kHz arasında değişen frekanslardadır. Tinnitus genellikle irreversibl dır. Ancak zamanla nöral yapıların rejenarasyonu ile çınlamanın şiddetinde azalma olabilmektedir. Çınlama ve işitmenin kaybı genellikle her 2 kulağı beraber etkilemektedir. Fakat bu semptomların unilateral olması da ototoksositeyi ekarte ettirmez.

Ototoksositeye bağlı olan işitme kayıpları önce yüksek frekanslardan başlar ve sensörinöraldır. İlerleyen evrelerde tiz tonları da etkilemektedir. İşitme kaybı doza bağlı reversibl yada irreversibl olabilir. Ani işitme kaybı ile başvuru nedenlerinden biri de Loop diüretik kullanımıdır. İlaç maruziyeti durdurulunca düzelme gerçekleşebilir. Aminoglikozid kullanımına bağlı ototoksitede ise kalıcı işitme kaybı görülür. Bir diğer reversibl işitme kaybı nedeni ise salisilat ve kinin maruziyetidir^(4,5) Vestibulotoksitede de has-

Li ve arkadaşları yaptıkları bir araştırmada salisilatların koruyucu etkilerini ortaya koymuşlardır. Cisplatinin tek doz infüzyonu sırasında salisilat verilen grup ile verilmeyen grup kıyaslandığında ABR ölçümlerinin salisilat verilen grupta anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu veriler histolojik olarak desteklenmiştir. Cisplatin ve salisilatın beraber verildiği grupta sadece cisplatin verilen grup karşılaştırılmış. Beraberinde salisilat da verilen grupta cochleanın semisirküler kanallarında dış tüylü hücre kaybının daha az olduğu görülmüştür. Bu deney hayvan modelinde salisilatın cisplatinin antineoplastik aktivitesine herhangi bir etkisi olmadığı görülmüştür⁽⁵⁵⁾

Yapılan çalışmalarda kokleada patolojik değişiklik yapan bir diğer ajanda Nitrik oksit sentaz olarak gösterilmiştir Kelly ve arkadaşları nitrik oksit sentaz inhibitörü olan aminoguanidinin cisplatin ototoksitesine etkisini araştırmışlardır. Sıçanlarda yapılan bu çalışmada aminoguanidinin cisplatinin ototoksik etkisini anlamlı düzeyde azalttığı gösterilmiştir. Benzer yöntemle denek hayvanlarında cisplatin ototoksitesite modeli oluşturan Ekborn ve arkadaşları cisplatinle beraber verilen tirozin (mikrokanüllerle koklea içine) dış tüylü hücre hasarını engellediğini ortaya koymuşlardır.^(56,57)

Choe ve arkadaşları kobaylarda cisplatin ile yaptıkları hayvan modelinde eş zamanlı intratimpanik ringer laktat solusyonu ve N-asetilsistein uygulayarak bu iki ajanın koruyuculuğunu araştırmışlar. Beraberinde Nasetilsistein uygulanan grupta dış tüylü hücre hasarında orta derece düzelme görülmüştür. Ringer laktat solusyonu uygulanan grupta ise tama yakın bir oranda düzelme görülmüştür. Bunun nedeni olarak, laktatın moleküler ağırlığının daha düşük olması ve bu nedenle de fenestra cochleanın membran geçirgenliğinin laktat için daha permeabl olarak belirtilmiştir

4.3. Loop Diüretikleri

Loop diüretikleri böbrekte Henle kulbunda etkilidir. Bu bölgede sodyum, potasyum ve

klor emilimlerini engeller. Bu ilaçlar ototoksik ilaçlardır⁽⁵⁸⁾ Furosemid en sık kullanılan loop diüretik olup renal yolla atılır. Bu nedenle böbrek fonksiyonları bozuk olan yada konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda serum düzeyleri yüksek olarak saptanır. 50 mg/l'yi aşan serum seviyelerinde ototoksik etki daha sık görülmektedir⁽⁵⁸⁾. Arnold ve arkadaşları⁽⁵⁹⁾ yaptıkları çalışmada, renal yetmezlik nedeniyle exitus olan hastanın temporal kemiğini incelemişler. Hastanın son 5 gün içinde toplam 5000 mg furosemid ve 250 mg etakrinik asit aldığı görülmüştür. Yapılan incelemede iç ve dış tüylü hücreler hem ışık hem de elektron mikroskopisinde normal izlenirken stria vaskülarisde bazı değişiklikler saptamışlardır. Loop diüretiklerin ototoksitesiteleri genelde reversibl görülür. Çok nadiren ise irreversibl görülebilir.

4.4. Salisilatlar

Oral salisilatların gastrointestinal sistem emilimleri çok hızlıdır. Bu ilaçların ortalama yarı ömürleri 6-15 dk arasındadır. Salisilatlar renal yolla atılmaktadır⁽⁶¹⁾. Salisilatların 20-50 mg/dl'lik serum konsantrasyonları yaklaşık olarak 30 dB işitme kaybına yol açar⁽⁶²⁾. Salisilat ototoksitesite dozdan bağımsız olarak görülmektedir. Serum düzeyi 40 mg/dl'yi aştıktan sonra tinnitus görülmektedir. Yapılan çalışmada salisilatların hücre apoptozundan daha çok hücre metabolik değişiklikler oluşturduğu gözlemlenmiştir⁽⁶³⁾.

Sonuç

İşitme kaybı bireylerin hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyen ciddi bir durumdur. Bu nedenle ototoksitesite modellerinin yapılması ve geliştirilmesi işitme kaybının önlenmesi ve tedavi metotlarının geliştirilmesi açısından son derece önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Kerr AG, Booth JB. Scott-Brown's Otolaryngology. London: Butterworth International Editions. 1987. part 3 (otology). p.465.
2. Sakamoto M, Kaga K, Kamio T. Extended high-frequency ototoxicity induced by the first administration of

- cisplatin. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:828-33.
3. Cooley ME, Davis L, Abraham J. Cisplatin: a clinical review. Part II-Nursing assessment and management of side effects of cisplatin. *Cancer Nurs* 1994; 17: 283-93.
4. Wright A, Forge A, Kotecha B. Ototoxicity. In: Kerr AG, Gleeson M, editors. *ScottBrown's Otolaryngology*. Vol:3 6 th edit. London: Butterworth-Heinemann, Reed Educational and Professional Publishing; 1997. P 1-36.
5. Riggs LC, Matz GJ, Rybak RP. Ototoxicity. In: Bailey BJ, Calhoun KH, editors. *Head and Neck Surgery-Otolaryngology*. 2nd edit. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p 2165-70.
6. Wackym PA, Storper IS, Newman AN. Cochlear and vestibular ototoxicity. In: Canalis RF, Lambert PR, eds. *The Ear Comprehensive Otolaryngology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000:571-85.
7. Roland JT, Cohen NL. Vestibular and auditory ototoxicity. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE, eds. *Otolaryngology*
8. Judkins RF, Li H. Surgical anatomy of the rat middle ear. *Otolaryngol Head and Neck Surg*. 1997; 117: 438-47
9. Fleischer G. Evolutionary Principles of the Mammalian middle ear. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 1978; 55: 1-70.
10. Zimmer WM, Deborah FR, Saunders JC. Middle-ear development VI: Structural maturation of the rat conducting apparatus. *Anatomical Record* 1994; 239:475-84.
11. Daniels HJ, Fulgham RS, Brinn JE, Barrett KA. Comparative anatomy of Eustachian tube and middle ear cavity in animal models for otitis media. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1982; 91:82-9.
12. Hellström S, Stenfors LE. The pressure equilibrating function of pars flaccida in middle ear mechanics. *Acta Physiol Scand* 1983; 118:337-41
13. Albiin N, Hellström S, Stenfors L-E, Cerne A. Middle ear mucosa in rats and humans. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1986; 126:2-15.
14. Hellström S, Salén B, Stenfors LE. Anatomy of the rat middle ear. A study under the dissection microscope. *Acta Anat* 1982; 112:346-52.
15. Fleischer G. Evolutionary Principles of the Mammalian middle ear. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 1978; 55: 1-70
16. Reddel RR, Kefford RF, Grant JM, Coates AS, Fox RM, Tattersall MH. Ototoxicity in patients receiving cisplatin: importance of dose and method of drug administration. *Cancer Treat Rep* 1982;66: 19-23.
17. Campbell KC, Durrant J. Audiologic monitoring for ototoxicity. *Otolaryngol Clin North Am* 1993;26: 903-14.
18. Mutlu C. Ototoxisite. In: Çelik O, editör. *Burun Boğaz hastalıkları ve baş boyun cerrahisi*. İstanbul: Turgut Yayıncılık; 2002. s. 257-70.
19. Dreschler WA, van der Hulst RJ, Tange RA, Urbanus NA. Role of high-frequency audiometry in the early detection of ototoxicity. II. Clinical Aspects. *Audiology* 1989;28: 211-20.
20. Valente M, Potts LG, Valente M, French-St George M, Goebel J. High-frequency thresholds: sound suite versus hospital room. *J Am Acad Audiol* 1992;3: 287-94
21. Kemp DT. Exploring cochlear status with otoacoustic emissions. In: Robinette MS, Gattke TJ, editors. *Otoacoustic emissions*. 2nd ed. New York: Thieme Medical Publishers; 2002. p. 1-47.
22. Hall JW 3rd, Baer JE, Chase PA, Schwaber MK. Clinical application of otoacoustic emissions: what do we know about factors influencing measurement and analysis? *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 110: 22-38.
23. Johnson KC. Audiologic assessment of children with suspected hearing loss. *Otolaryngol Clin North Am* 2002;35: 711-32
24. Harris FP, Probst R. Otoacoustic emissions and audiometric outcomes. In: Robinette MS, Gattke TJ, editors. *Otoacoustic emissions*. 2nd ed. New York: Thieme Medical Publishers; 2002. p. 213-42.
25. Moulin A, Collet L, Veuillet E, Morgon A. Interrelations between transiently evoked otoacoustic emissions, spontaneous otoacoustic emissions and acoustic distortion products in normally hearing subjects. *Hear Res* 1993;65: 216-33.
26. Plinkert PK, Bootz F, Vossiek T. Influence of static middle ear pressure on transiently evoked otoacoustic emissions and distortion products. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1994;251: 95-9.
27. Naeve SL, Margolis RH, Levine SC, Fournier EM (1992) Effect of ear-canal air pressure on evoked otoacoustic emissions. *J Acoust Soc Am* 91:2091-2095.
28. Brown MC, Nuttall AL (1984) Efferent control of cochlear inner hair cell responses in the guinea pig. *J Physiol* 354:625-646.
29. Geoffrey A. Manley, Richard R. Fay and Arthur N. Popper Springer handbook of Auditory research Active Process and Otoacoustic Emission in Hearing 10.1007/9780-387-71469-1_8
30. Brown AM, McDowell B, Forge A. Acoustic distortion products can be used to monitor the effects of chronic gentamicin treatment. *Hear Res* 1989;42:143-56.
31. Özbayır S. 0-9 Yaş Çocuklarında Normal ABR Bulgularının Standardizasyonu. Doktora tezi, 1995
32. Moller AR, Jannetta PJ. Neural generators of the auditory brainstem response. In JT Jacopson (Ed.), *The Auditory Brainstem Response* (pp. 13-31). San Diego, CA: Collage Hill, 1985
33. Huang MY, Schacht J. Formation of a cytotoxic metabolite from gentamicin by liver. *Biochem Pharmacol* 1990;40(11):R11-4.
34. Keene M et al. Histopathological findings in clinical gentamicin ototoxicity. *Arch Otolaryngol* 1982; 108(2):65-70.
35. Smith CR et al. Double-blind comparison of the nephrotoxicity and auditory toxicity of gentamicin and tobramycin. *N Engl J Med* 1980;302(20):1106-9. <https://doi.org/10.1056/NEJM198005153022002>
36. Lerner SA, Matz GJ. Aminoglycoside ototoxicity. *Am J Otolaryngol* 1980;1(2):169-79. [https://doi.org/10.1016/S0196-0709\(80\)80012-3](https://doi.org/10.1016/S0196-0709(80)80012-3)

37. Prezant TR, Agapian JV, Bohlman MC et al. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. *Nat Genet* 1993;4(3):289-94. <https://doi.org/10.1038/ng0793-289>
38. Hutchin T, Haworth I, Higashi K, et al. A molecular basis for human hypersensitivity to aminoglycoside antibiotics. *Nucleic Acids Res* 1993;21(18):4174-9. <https://doi.org/10.1093/nar/21.18.4174>
39. Teranishi MA, Nakashima T. Effects of trolox, locally applied on round windows, on cisplatin-induced ototoxicity in guinea pigs. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003 Feb;67(2):133-9.
40. Daldal A, Odabasi O, Serbetcioglu B. The protective effect of intratympanic dexamethasone on cisplatin-induced ototoxicity in guinea pigs. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007 Nov;137(5):747-52
41. Kanter M, Tarladaçalışır YT, Uygun M. Cisplatin Nefrotoksitesinde E Vitamininin Koruyucu Etkileri: Işık ve Elektron Mikroskopik Çalışma. *Tıp Araştırmaları Dergisi*. 2007;5:83-90
42. Rybak LP, Whitworth CA, Mukherjee D, Ramkumar V. Mechanisms of cisplatin-induced ototoxicity and prevention. *Hear Res* 2007;226:157-67.
43. Sie KC, Norton SJ. Changes in otoacoustic emissions and auditory brain stem response after cisplatin exposure in gerbils. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 1997;116:585-592
44. Kopke RD, Liu W, Gabaizadeh R, Jacono A, Feghali J, Spray D. Use of organotypic cultures of Corti's organ to study the protective effects of antioxidant molecules on cisplatin-induced damage of auditory hair cells. *Am J Otol* 1997;18:559-71.
45. Choe WT, Chinosornvatana N, Chang KW. Prevention of cisplatin ototoxicity using transtympanic N-acetylcysteine and lactate. *Otol Neurotol* 2004;25:910-5.
46. Dehne N, Lautermann J, Petrat F, et al. Cisplatin ototoxicity: involvement of iron and enhanced formation of superoxide anion radicals. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001;174:27Y34.
47. Clerici WJ, DiMartino DL, Prasad MR. Direct effect of reactive oxygen species on cochlear outer hair cells. *Hear Res* 1995; 84:30Y40.
48. Rybak LP, Husain K, Morris C, Whitworth C, Somani S. Effect of protective agents against cisplatin ototoxicity. *Am J Otol* 2000;21:513Y20
49. Rybak LP, Husain K, Whitworth C, Somani SM. Dose dependent protection by lipoic acid against cisplatin-induced ototoxicity in rats: antioxidant defense system. *Toxicol Sci* 1999;47:195-202
50. Fetoni AR, Quaranta N, Marchese R, Cadoni G, Paludetti G, Sergi B. The protective role of tiopronin in cisplatin ototoxicity in Wistar rats. *Int J Audiol*. 2004 Sep;43(8):465-70.
51. van den Berg JH, Beijnen JH, Balm AJ, Schellens JH. Future opportunities in preventing cisplatin induced ototoxicity. *Cancer Treat Rev*. 2006 Aug;32(5):390-7.
52. Dickey DT, Muldoon LL, Kraemer DF, Neuwelt EA. Protection against cisplatin induced ototoxicity by N-acetylcysteine in a rat model. *Hear Res* 2004;193: 25-30.
53. Feghali JG, Liu W, Van De Water TR. L-n-acetyl-cysteine protection against cisplatin- induced auditory neuronal and hair cell toxicity. *Laryngoscope*. 2001 Jul;111(7):1147-55.
54. Wang J, Lloyd Faulconbridge RV, Fetoni A, et al. Local application of sodium thiosulfate prevents cisplatin-induced hearing loss in the guinea pig. *Neuropharmacology*. 2003;45: 380-93.
55. Li G, Sha SH, Zotova E, et al. Salicylate protects hearing and kidney function from cisplatin toxicity without compromising its oncolytic action. *Lab Invest* 2002;82: 585-96.
56. Ekborn A, Laurell G, Ehrsson H, Miller J. Intracochlear administration of thiourea protects against cisplatin-induced outer hair cell loss in the guinea pig. *Hear Res*. 2003 Jul;181(1-2):109-15.
57. Kelly TC, Whitworth CA, Husain K, Rybak LP. Aminoguanidine reduces cisplatin ototoxicity. *Hear Res*. 2003 Dec;186(1-2):10-6.
58. Rybak LP. Ototoxicity of loop diuretics. *Otolaryngol Clin North Am* 1993;26(5):829-44.
59. Arnold W, Nadol JB Jr, Weidauer H. Ultrastructural histopathology in a case of human ototoxicity due to loop diuretics. *Acta Otolaryngol* 1981;91(5-6):399M. Koçyiğit, Ototoksik İlaçlar ve İç Kulağa Etkileri 414. <https://doi.org/10.3109/00016488109138521>
60. Tuzel IH. Comparison of adverse reactions to bumetanide and furosemide. *J Clin Pharmacol* 1981;21(11-12 Pt 2):615-9.
61. Hollister L, Levy G. Some aspects of salicylate distribution and metabolism in man. *J Pharm Sci* 1965;54(8):1126-9. <https://doi.org/10.1002/jps.2600540806>
62. Myers EN, Bernstein JM. Salicylate ototoxicity; a clinical and experimental study. *Arch Otolaryngol* 1965;82(5):483-93. <https://doi.org/10.1001/archotol.1965.00760010485006>
63. DeMoura LF, Hayden RC, Jr. Salicylate ototoxicity: a human temporal bone report. *Arch Otolaryngol* 1968;87:60.