

## Research Article

# Auditory brainstem responses in children treated with cisplatin

Mahsa Bakhit<sup>1</sup>, Akram Pourbakht<sup>1</sup>, Masoumeh Rouzbahani<sup>1</sup>, Shahla Ansari<sup>2</sup>, Mohammad Kamali<sup>3</sup>

<sup>1</sup>- Department of Audiology, Faculty of Rehabilitation, Tehran University of Medical Sciences, Iran

<sup>2</sup>- Clinic of Hematology and Oncology of Children, Ali Asghar Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Iran

<sup>3</sup>- Department of Rehabilitation Management, Faculty of Rehabilitation, Tehran University of Medical Sciences, Iran

Received: 17 May 2011, accepted: 6 November 2011

## Abstract

**Background and Aim:** In view of improvement in therapeutic outcome of cancer treatment in children resulting in increased survival rates and the importance of hearing in speech and language development, this research project was intended to assess the effects of cisplatin group on hearing ability in children aged 6 months to 12 years.

**Methods:** In this cross-sectional study, hearing of 10 children on cisplatin group medication for cancer who met the inclusion criteria was examined by recording auditory brainstem responses (ABR) using the three stimulants of click and 4 and 8 kHz tone bursts. All children were examined twice: before drug administration and within 72 hours after receiving the last dose. Then the results were compared with each other.

**Results:** There was a significant difference between hearing thresholds before and after drug administration ( $p < 0.05$ ). Right and left ear threshold comparison revealed no significant difference.

**Conclusion:** Ototoxic effects of cisplatin group were confirmed in this study. Insignificant difference observed in comparing right and left ear hearing thresholds could be due to small sample size. auditory brainstem responses test especially with frequency specificity proved to be a useful method in assessing cisplatin ototoxicity.

**Keywords:** Cisplatin, carboplatin, ototoxicity, children, auditory brainstem responses

---

**Corresponding author:** Department of Audiology, Faculty of Rehabilitation, Tehran University of Medical Sciences, Nezam Alley, Shahid Shahnazari St., Madar Square, Mirdamad Blvd., Tehran, 15459-13487, Iran. Tel: 009821-22228051-2 ext. 263, E-mail: pourbakht@tums.ac.ir

## بررسی پاسخ‌های شنوایی ساقه مغز در کودکان تحت درمان با خانواده دارویی سیس پلاتین

مهسا بخت<sup>۱</sup>، اکرم پوربخت<sup>۱</sup>، معصومه روزبهانی<sup>۱</sup>، شهلا انصاری<sup>۲</sup>، محمد کمالی<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> - گروه شنوایی‌شناسی، دانشکده توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

<sup>۲</sup> - بخش هماتولوژی و انکولوژی کودکان بیمارستان حضرت علی‌اصغر(ع)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

<sup>۳</sup> - گروه مدیریت توانبخشی، دانشکده توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

### چکیده

**زمینه و هدف:** نظر به افزایش تعداد کودکانی که از بیماری سرطان جان سالم به در می‌برند و با توجه به اهمیت شنوایی در رشد گفتار و زبان، این پژوهش اقدام به بررسی تأثیر خانواده دارویی سیس پلاتین بر شنوایی کودکان شش ماه تا دوازده سال مبتلا به سرطان نمود.

**روش بررسی:** در این پژوهش مقطعی، ۱۰ کودک تحت درمان با گروه دارویی سیس پلاتین که شرایط ورود به طرح را داشتند، توسط آزمون پاسخ‌های شنوایی ساقه مغز با سه محرک کلیک، تن‌برست ۴۰۰۰ و ۸۰۰۰ هرتز و طی دو مرحله، یک‌بار قبل از دریافت داروی شیمی‌درمانی و یک‌بار ۷۲ ساعت پس از دریافت آخرین دوز دارو، مورد بررسی قرار گرفتند. سیس نتایج با هم مقایسه شد.

**یافته‌ها:** تفاوت آستانه‌های شنوایی قبل و بعد از دریافت دارو برای کلیک، تن‌برست ۴۰۰۰ و ۸۰۰۰ هرتز معنی‌دار بود ( $P < 0/05$ ). آستانه‌های گوش چپ و راست تفاوت معنی‌داری را نشان نداد.

**نتیجه‌گیری:** در این مطالعه تأثیر نامطلوب خانواده دارویی سیس پلاتین بر ایجاد افت شنوایی تأیید شد. تفاوت تغییرات آستانه گوش چپ و راست معنی‌دار نبود که می‌تواند به واسطه تعداد کم نمونه‌ها باشد. به‌طور کلی نتایج این مطالعه تأیید کرد که پاسخ‌های شنوایی ساقه مغز به‌ویژه با استفاده از ویژگی فرکانسی، ابزاری ارزشمند در بررسی مسمومیت گوش ناشی از خانواده دارویی سیس پلاتین باشد.

**واژگان کلیدی:** سیس پلاتین، کربوپلاتین، مسمومیت گوش، کودکان، پاسخ‌های شنوایی ساقه مغز

(دریافت مقاله: ۹۰/۲/۲۷، پذیرش: ۹۰/۸/۱۵)

### مقدمه

بودن سیس پلاتین در سال ۱۹۷۲ شناسایی و گزارش شد و در بین ترکیبات پلاتینوم به‌عنوان مسمومیت‌زاترین دارو معرفی شد (۱). مکانیسم اثر آن به این صورت است که سیس پلاتین به اتم N7 اسید نوکلئیک پورین در مولکول دئوکسی‌ریبونوکلئیک اسید (Deoxyribonucleic acid: DNA) متصل شده و این اتصال مانع همانندسازی و رونویسی مطلوب DNA و در نهایت تخریب سلولی می‌شود. البته ممکن است به مولکول‌های غیر DNA مانند پروتئین‌ها نیز متصل شده و باعث تولید رادیکال‌های آزاد و مهار

سیس-کلرودی‌آمینوپلاتین (سیس پلاتین) و پاراپلاتین (کربوپلاتین) از ترکیبات پلاتینوم بوده و جزء خانواده دارویی سیس پلاتین محسوب می‌شوند. این داروها به‌طور گسترده برای درمان سرطان‌های سر و گردن، استخوان، کبد، مثانه، تخمدان، بیضه، شش‌ها، نوروبلاستوما و برخی تومورهای سیستم عصبی مرکزی به کار می‌روند (۱). همچنین عوارض جانبی متعددی دارند که عمده‌ترین آنها تهوع، استفراغ، درگیری اعصاب محیطی، آسیب به کلیه و مسمومیت گوش (ototoxicity) است (۲). اتوتوکسیک

**نویسنده مسئول:** تهران، بلوار میرداماد، میدان مادر، خیابان شهید شاه نظری، کوچه نظام، دانشکده توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه شنوایی‌شناسی، کد پستی: ۱۳۴۸۷-۱۵۴۵۹، تلفن: ۲-۲۲۲۲۸۰۵۱ داخلی ۲۶۳، E-mail: pourbakht@tums.ac.ir

فرکانس‌های بالا، می‌تواند با از دست رفتن واج‌های صامت و به عبارتی واج‌های سایشی منجر به تأخیر در رشد گفتار و زبان و نیز عقب‌ماندگی‌های تحصیلی و اختلال در توانایی‌های ارتباطی کودک شود (۱۱ و ۱۰). با توجه به این که با پیشرفت علوم پزشکی، تعداد بیشتری از کودکان از سرطان‌های دوران کودکی جان سالم به در می‌برند، اهمیت حفاظت شنوایی و پیشگیری از اختلالات شنوایی صد چندان می‌گردد (۱۲). با این وجود، متأسفانه به ندرت پایش شنوایی کودکان حین مصرف این داروها به‌طور جدی اجرا می‌شود. بنابر آنچه گفته شد و نظر به عدم پیشینه انجام چنین مطالعه‌ای در ایران، در این پژوهش اثرات زود هنگام مصرف خانواده دارویی سیس‌پلاتین بر شنوایی کودکان مبتلا به سرطان با استفاده از آزمون ABR بررسی شد.

### روش بررسی

پژوهش حاضر از نوع بررسی مقطعی بوده و در کلینیک شنوایی‌شناسی دانشکده توانبخشی دانشگاه علوم پزشکی تهران و با همکاری بیمارستان کودکان حضرت علی‌اصغر (ع) انجام شد. روش نمونه‌گیری به‌صورت غیرتصادفی تدریجی بود. جامعه مورد مطالعه، کودکان شش ماه تا ۱۲ ساله تحت درمان با گروه دارویی سیس‌پلاتین بودند که تحت نظارت پزشک متخصص سرطان‌شناسی، در فاصله زمانی زمستان ۱۳۸۸ تا تابستان ۱۳۸۹ از بخش شیمی‌درمانی بیمارستان کودکان حضرت علی‌اصغر (ع) ارجاع داده می‌شدند. از تعداد ۱۰ بیمار شرکت‌کننده در این پژوهش، شش نفر مبتلا به رتینوبلاستوما، سه نفر مبتلا به نوروبلاستوما و یک نفر مبتلا به تومور ژرم سل بودند. از این تعداد، چهار نفر کربوپلاتین و شش نفر سیس‌پلاتین دریافت می‌کردند. معیارهای ورود کودکان به مطالعه شامل مصرف سیس‌پلاتین یا کربوپلاتین به‌عنوان داروی شیمی‌درمانی از شروع دوره درمان، عدم مصرف دیگر داروهای اتوتوکسیک به‌طور هم‌زمان، نداشتن اختلالات و نارسایی‌های کلیوی، پاتولوژی گوش میانی، عدم سابقه قرار گرفتن طولانی مدت در معرض نویز بلند، عدم سابقه پرتودرمانی در سر و گردن قبل یا هم‌زمان با دریافت دارو و مساعد

آنتی‌اکسیدان‌های داخلی شود. بنابراین براساس تحقیقات Rybak و همکاران (۲۰۰۷) در مسمومیت گوش ناشی از سیس‌پلاتین تخریب ناشی از تولید رادیکال‌های آزاد مطرح است (۳). در مطالعه دیگری که توسط Truong و همکاران (۲۰۰۷) صورت گرفت، نتایج حاکی از این بود که سلول‌های حاشیه‌ای، نوار عروقی و سلول‌های مویی خارجی به‌دلیل فعالیت سلولی و تغذیه عروقی بالا، نسبت به اثرات مسمومیت گوش مستعدترند و بیشتر آسیب می‌بینند (۴). مطالعه Toral-Martiñón و همکاران (۲۰۰۳) نشان داد که کودکان نسبت به مسمومیت گوش این دارو، به‌ویژه دوزهای بالای آن (۲۰۰-۴۰۰ میلی گرم) حساس‌ترند و شیوع افت شنوایی ناشی از سیس‌پلاتین در کودکان، ۵۰ تا ۸۸ درصد گزارش شده است (۵). نتایج حاصل از مطالعه Fausti و همکاران در سال ۲۰۰۷ نشان داد که علائم مسمومیت گوش ممکن است بعد از ارائه یک دوز دارو مشاهده شوند و یا برای روزها و ماه‌ها تأخیر داشته باشند. علائم معمولاً پیش‌رونده و دائمی هستند و خطر افت شنوایی معمولاً مرتبط با دوز تجمعی دارو است (۶). با در نظر گرفتن حال عمومی کودکان سرطانی، انجام آزمون‌های رفتاری دشوار است و امروزه برای پایش وضعیت شنوایی این کودکان به‌دنبال آزمون‌های عینی (آبجکتیوی) هستند. گسیل‌های صوتی گوش (Otoacoustic Emissions: OAE) و پاسخ‌های شنوایی ساقه مغز (Auditory Brainstem Responses: ABR) نمونه‌هایی از این آزمون‌های عینی هستند. آزمون OAE هرچند نیازمند پاسخ‌های رفتاری کودک نیست، اما وجود اوتیت میانی و گریه احتمالی کودک می‌تواند ثبت پاسخ را با اشکال رو به رو سازد (۷).

یکی از پتانسیل‌های برانگیخته شنوایی ABR است که مستقل از هوشیاری فرد بوده و در تخمین حساسیت شنوایی و نیز در ارزیابی‌های اوتونورولوژیک با هدف تشخیص ضایعات عصب شنوایی و مسیرهای شنوایی در ساقه مغز اعتبار و کاربرد بالایی دارد (۹ و ۸). در سنین کودکی، حفظ شنوایی اهمیتی چند برابر می‌یابد، چرا که کودکان در حال دریافت اطلاعات شنوایی و یادگیری زبان و گفتار بوده و افت شنوایی در آنان، به‌خصوص در

به کار می‌رفت. آزمون از سطح شدتی ۱۰۰ دسی‌بل SPL شروع می‌شد و در صورتی که در این سطح پاسخی مشاهده نمی‌شد، سطح شدت در گام‌های ۱۰ دسی‌بلی تا مشخص شدن موج V افزایش می‌یافت، و چنانچه در سطح ۱۰۰ دسی‌بل SPL موج V مشاهده می‌شد، سطح شدت به تدریج تا کمترین حدی که موج V قابل ردیابی بود کاهش داده می‌شد و سطح شدت مذکور به‌عنوان آستانه موج V در آن فرکانس خاص تعیین می‌شد. پس از انجام آزمون در هر دو مرحله، نتایج با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه شماره ۱۷ بررسی شد. به این منظور، ابتدا با استفاده از آزمون آماری کولموگروف-اسمیرنوف وجود توزیع هنجار در داده‌ها بررسی شد که با توجه به تأیید وجود توزیع هنجار، آزمون‌های آماری  $t$  زوج و  $t$  مستقل به ترتیب برای بررسی معنی‌دار بودن تغییرات آستانه و تفاوت بین دو گوش و قبل و بعد از دریافت دارو به کار رفت.

از تمامی والدین رضایت‌نامه کتبی برای مشارکت فرزندشان در پژوهش دریافت شد و والدین در تداوم یا قطع همکاری با پژوهش اختیار تام داشتند. شرایط حاد بیماران شرکت‌کننده در طرح و معیارهای ورود و خروج و نیز عدم امکان اجرای آزمون‌ها در محیط بیمارستان و عدم همکاری برخی از بیماران در مراجعه به کلینیک شنوایی‌شناسی، از جمله مسائلی بود که باعث کاهش تعداد نمونه‌ها شد. این پژوهش، منطبق بر معاهده هلسینکی و توکیو بوده و مورد تأیید کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران قرار گرفت.

### یافته‌ها

به‌منظور بررسی اثرات زودهنگام خانواده دارویی سیس‌پلاتین، نتایج حاصل از آزمون ABR قبل و بعد از دریافت دارو با یکدیگر مقایسه شد. در این یافته‌ها، میانگین آستانه‌های موج V با استفاده از محرک کلیک قبل از دریافت دارو، در گوش راست ۴۰/۵۰ با انحراف معیار ۱۰/۶۶ دسی‌بل SPL بوده و این مقدار پس از دریافت دارو ( حداکثر به فاصله سه روز از خاتمه دریافت دارو) به ۵۲/۵۰ با انحراف معیار ۱۵/۱۴ دسی‌بل SPL

بودن حال عمومی کودک بود.

میانگین دوز داروی دریافتی برای سیس‌پلاتین ۱۱۳/۶۷ میلی‌گرم بر هر متر مربع سطح بدن با انحراف معیار ۱۴/۷۹۱ و برای داروی کربوپلاتین ۲۱۰/۰۰ میلی‌گرم بر هر متر مربع سطح بدن با انحراف معیار ۵۳/۴۵۲ بود. لازم به ذکر است که رژیم‌های شیمی‌درمانی معمولاً به شکل دوره‌ای تجویز می‌شوند. رژیم درمانی در رابطه با داروی سیس‌پلاتین، میزان ۲۰ میلی‌گرم بر متر مربع سطح بدن در هر روز به‌صورت تزریق وریدی برای مدت پنج روز یا ۵۰-۷۰ میلی‌گرم بر متر مربع سطح بدن به‌عنوان یک تک دوز و هر سه هفته یک‌بار بوده و این مقدار برای داروی کربوپلاتین ۳۶۰ میلی‌گرم بر متر مربع سطح بدن به‌صورت تزریق وریدی و هر چهار هفته یک‌بار است (۱۳). بیمار طی چندین دوره و در فواصل سه یا چهار هفته‌ای برای دریافت داروی خود به بیمارستان مراجعه می‌کند. از تعداد ۱۰ کودک شرکت‌کننده در این پژوهش، هشت کودک در هنگام مراجعه اولیه به کلینیک شنوایی‌شناسی در ابتدای دریافت دوره دوم شیمی‌درمانی و دو کودک در ابتدای دریافت دوره اول شیمی‌درمانی خود بودند و سطح شنوایی آنها طی دو مرحله، یک‌بار قبل از دریافت دارو و یک‌بار پس از آن (حداکثر به فاصله ۷۲ ساعت پس از اتمام دریافت دارو) با استفاده از ABR با محرک‌های کلیک و تن‌برست ۴۰۰۰ و ۸۰۰۰ هرترز مورد ارزیابی قرار گرفت.

آزمون دراتاقک ضد صدا و با استفاده از دستگاه ERA 2250 ساخت شرکت Madsen دانمارک و گوشی ER3A انجام می‌شد. بیمار در وضعیت راحت قرار می‌گرفت، امواج تولید شده از ساقه مغز توسط الکترودهای مستقر بر پیشانی (الکتروود مثبت)، بر ماستوئید گوش آزمایشی (الکتروود منفی) و بر ماستوئید گوش غیرآزمایشی (الکتروود مشترک) ثبت شده و آستانه موج V در امواج مذکور مورد بررسی قرار می‌گرفت. برای ثبت ABR، ۲۰ محرک در هر ثانیه با قطبیت متناوب و دیرش ۰/۱ ثانیه برای کلیک تنظیم می‌شد و برای محرک تن‌برست از الگوی Blackman استفاده می‌شد (۹). زمان تحلیل آزمون ۲۰ میلی‌ثانیه و از پالایشگر ۱۵۰ تا ۲۵۰۰ هرترز بود. تعداد ۲۰۰۰ محرک در هر بار ثبت امواج

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار آستانه موج V با استفاده از محرک‌های مختلف قبل و بعد از معرف سیس‌پلاتین در کودکان مورد مطالعه

میانگین (انحراف معیار) آستانه موج V (دسی‌بل SPL)					
نوع محرک	گوش	تعداد	قبل از دریافت دارو	بعد از دریافت دارو	p
کلیک					
	راست	۱۰	۴۰/۵۰ (۱۰/۶۶)	۵۲/۵۰ (۱۵/۱۴)	۰/۰۰۱
	چپ	۱۰	۴۵ (۹/۴۳)	۵۶/۵۰ (۱۳/۵۵)	۰/۰۰۱
تن‌برست (۴۰۰۰ هرتز)					
	راست	۱۰	۴۰/۵۰ (۹/۵۶)	۶۰/۵۰ (۱۴/۹۹)	۰/۰۰۱
	چپ	۱۰	۴۶/۵۰ (۷/۴۷)	۶۵/۵۰ (۱۵/۱۷)	۰/۰۰۱
تن‌برست (۸۰۰۰ هرتز)					
	راست	۱۰	۵/۶۰ (۱۴/۱۵)	۷۰/۵۰ (۱۲/۷۹)	۰/۰۰۱
	چپ	۱۰	۵۷/۵۰ (۱۲/۷۵)	۷۸/۵۰ (۱۷/۳۳)	۰/۰۰۱

SPL با انحراف معیار ۱۲/۷۲۲ به‌دست آمد. تغییرات آستانه، قبل و بعد از دریافت دارو برای هر سه محرک کلیک و محرک تن‌برست ۴۰۰۰ و ۸۰۰۰ هرتز معنی‌دار بود ( $p < ۰/۰۰۱$ ) که در جدول ۱ نشان داده شده است.

مقایسه میزان تغییر آستانه موج V در گوش چپ و راست با استفاده از آزمون t مستقل بیانگر عدم تفاوت معنی‌دار بین دو گوش در محرک‌های کلیک و تن‌برست ۴۰۰۰ و ۸۰۰۰ هرتز بود ( $p > ۰/۰۵$ ). مقدار شاخص p به‌دست آمده برای تفاوت بین دو گوش با محرک کلیک ۰/۵۴، برای محرک تن‌برست ۴۰۰۰ هرتز، ۰/۹۶ و با محرک کلیک ۸۰۰۰ هرتز، ۰/۶۸ بود.

### بحث

براساس نتایج حاصل از این پژوهش، تأثیرات نامطلوب خانواده دارویی سیس‌پلاتین بر شنوایی و ایجاد افت شنوایی تأیید شد و این مسئله اهمیت پایش دقیق شنوایی افراد تحت درمان با این خانواده دارویی به‌ویژه کودکان را نشان می‌دهد. شیوه اثرگذاری این داروها عمدتاً بر فرکانس‌های بالای شنوایی بود که

رسید. این مقادیر برای گوش چپ به‌ترتیب ۴۵ با انحراف معیار ۹/۴۳ دسی‌بل SPL و ۵۶/۵۰ با انحراف معیار ۱۳/۵۵ دسی‌بل SPL بود.

میانگین آستانه‌های موج V برای محرک تن‌برست ۴۰۰۰ هرتز قبل از دریافت دارو، در گوش راست ۴۰/۵۰ با انحراف معیار ۹/۵۶ دسی‌بل SPL بود که پس از دریافت دارو، به ۶۰/۵۰ با انحراف معیار ۱۴/۹۹ دسی‌بل SPL رسید. مقادیر مذکور برای گوش چپ، به‌ترتیب ۴۶/۵۰ و ۶۵/۵۰ با انحراف معیار ۷/۴۷ و ۱۵/۱۷ دسی‌بل SPL بود. میانگین آستانه‌های موج V برای محرک تن‌برست ۸۰۰۰ هرتز قبل از دریافت دارو، در گوش راست ۵۶/۵۰ با انحراف معیار ۱۴/۱۵ دسی‌بل SPL و پس از دریافت دارو ۷۰/۵۰ با انحراف معیار ۱۲/۷۹۱ دسی‌بل SPL بود. مقادیر مذکور برای گوش چپ به‌ترتیب ۵۷/۵۰ و ۷۸/۵۰ با انحراف معیار ۱۲/۷۵ و ۱۷/۳۳ دسی‌بل SPL بود. میانگین تغییرات آستانه موج V برای محرک‌های کلیک، تن‌برست ۴۰۰۰ هرتز و ۸۰۰۰ هرتز، به‌ترتیب ۱۱/۷۵ دسی‌بل SPL با انحراف معیار ۹/۶۳۵، ۱۹/۵ دسی‌بل SPL با انحراف معیار ۱۳/۶۵۹ و ۱۷/۵ دسی‌بل

Hatzopoulos و همکاران (۲۰۰۲) مطابقت داشت. مشاهده تغییرات بارز در شنوایی در فاصله زمانی ۷۲ ساعت، حاکی از اثر زودهنگام این خانواده دارویی، حتی پس از یک یا دو سیکل از دریافت دارو، بر شنوایی بود که یافته‌های سایر محققان نیز مؤید آن است.

Knight و همکاران (۲۰۰۵) در تحقیقی به بررسی اثرات مسمومیت گوش (اتوتوکسیسیستی) مشتقات پلاتینیوم پرداختند. در این تحقیق که روی ۶۷ بیمار در محدوده سنی هشت ماه تا ۲۳ سال صورت گرفت، ادیومتری دوره‌ای متناسب با سن بیماران انجام شد. نتایج حاکی از کاهش شنوایی دوطرفه در ۶۱ درصد از بیماران بود (۱۲). نظر به محدودیت سنی و حال عمومی بیماران شرکت‌کننده در این پژوهش، انجام ABR در اولویت قرار داشت. در پژوهش حاضر، تمامی بیماران افت شنوایی دوطرفه را حداقل در یک نوع محرک نشان دادند که مطابق با الگوی مسمومیت گوش اکثر داروها بود.

در پژوهش حاضر تغییرات آستانه در رابطه با تفاوت بین گوش راست و چپ معنی‌دار نبود. Schmidts و همکاران (۲۰۰۸) در تحقیقی به بررسی تفاوت دو گوشی در تأثیرات سیس‌پلاتین بر شنوایی پرداختند. در این تحقیق، از ادیومتری تن خالص، TEOAE و DPOAE قبل و بعد از شیمی‌درمانی استفاده شد. از ۵۵ کودک شرکت‌کننده در این تحقیق (۴۳ مرد و ۲۱ زن) میانگین آستانه شنوایی در تمامی ۵۵ کودک در فرکانس‌های ۲۰۰۰ تا ۸۰۰۰ هرتز در گوش چپ اندکی بالاتر بود. این تفاوت بین گوش راست و چپ در فرکانس‌های ۴۰۰۰، ۶۰۰۰ و ۸۰۰۰ هرتز بارز بود (۱۵). نتایج حاصل از پژوهش حاضر با تحقیق Schmidts و همکاران (۲۰۰۸) تطابق نداشت که می‌تواند به دلیل تعداد کم نمونه باشد.

### نتیجه‌گیری

مشاهده تغییرات زودهنگام در آستانه شنوایی بیماران، به‌ویژه در فرکانس‌های بالا، نشان‌دهنده اثر نامطلوب داروهای شیمی‌درمانی خانواده سیس‌پلاتین بر شنوایی و اهمیت پایش

در اکثر بیماران پژوهش حاضر نیز مشاهده شد. برخی بیماران در ABR با محرک کلیک از شنوایی نسبتاً مطلوبی برخوردار بودند، در حالی که نتایج حاصل از ABR با محرک تن‌پرست ۸۰۰۰ هرتز افت شنوایی را نشان می‌داد. البته این مسئله به معنای نادیده گرفتن سایر فرکانس‌های شنوایی نیست. یادآوری می‌شود که تغییرات آستانه‌ای مشاهده شده در این پژوهش، بیانگر تأثیرات زودهنگام این داروها بوده و نباید از اثرات تأخیری احتمالی غافل بود. همان‌گونه که پیش‌تر مطرح شد، پژوهش حاضر تأثیرات دریافت دارو را به‌صورت زودهنگام و حداکثر طی ۷۲ ساعت پس از دریافت دارو بررسی کرده است و از این رو احتمال افزایش افت شنوایی بیماران با گذر زمان را منتفی نمی‌داند.

نتایج پژوهش حاضر، بیانگر تغییرات قابل ملاحظه در آستانه‌های شنوایی در فرکانس‌های بالا بود. البته از جمله محدودیت‌های اصلی این تحقیق عدم دسترسی به ABR با محرک تن‌پرست در فرکانس‌های بالاتر از ۸۰۰۰ هرتز بود. با این وجود، تغییرات مشاهده شده در نتایج آزمون تن‌پرست با فرکانس ۸۰۰۰ هرتز معنی‌دار بوده و در برخی از بیماران علی‌رغم وجود نتایج طبیعی در محرک کلیک، نتایج با تن‌پرست ۸۰۰۰ هرتز، حاکی از وجود افت شنوایی بود. از این رو، استفاده از تن‌پرست در ABR برای تشخیص تغییرات زودهنگام مسمومیت گوش در اولویت است.

Hatzopoulos و همکاران (۲۰۰۲) با به‌کارگیری ABR و OAE به بررسی تأثیر سیس‌پلاتین بر شنوایی در نوعی رت پرداختند. در آن تحقیق از تن‌پیپ در فرکانس‌های ۸۰۰۰، ۱۰۰۰۰، ۱۲۰۰۰، ۱۶۰۰۰ و ۲۰۰۰۰ هرتز استفاده شد و تعداد ۲۰ رت مورد ارزیابی قرار گرفت که ۱۶ رت تحت درمان با سیس‌پلاتین بوده و چهار رت به‌عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شدند. نتایج حاکی از تغییرات بارز در شاخص‌های ABR و OAE در ۷۲ ساعت پس از دریافت دارو بود (۱۴). در پژوهش حاضر، مراجعه بیماران برای ارزیابی شنوایی، حداکثر ۷۲ ساعت پس از خاتمه دوره درمان با سیس‌پلاتین یا کربوپلاتین بود و نتایج به‌دست آمده، با یافته‌های تحقیق صورت گرفته توسط

پزشکی تهران به شماره ۱۶۶۹۸۰۶ مورخ ۱۳۸۹/۲/۲۹ است. دست‌اندرکاران این پژوهش مراتب سپاس خود را نسبت به پرسنل محترم بیمارستان فوق تخصصی کودکان حضرت علی‌اصغر (ع) به‌ویژه جناب آقای دکتر سلیمی و سرکار خانم صانعی سرپرستار بخش خون و نیز والدین و کودکان بیمار شرکت‌کننده در این تحقیق اعلام می‌نمایند.

شنوایی افراد تحت درمان با این گروه دارویی با آزمون‌هایی با ویژگی فرکانسی است. نتایج این پژوهش در رابطه با تفاوت بین دو گوش، با توجه به تعداد کم نمونه‌ها، قابل تعمیم نیست.

### سپاسگزاری

این مقاله نتیجه طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم

## REFERENCES

1. Rossof AH, Slayton RE, Perlia CP. Preliminary clinical experience with cis-diamminedichloroplatinum (II) (NSC 119875, CACP). *Cancer*. 1972;30(6):1451-6.
2. Schaefer SD, Post JD, Close LG, Wright CG. Ototoxicity of low- and moderate-dose cisplatin. *Cancer*. 1985;56(8):1934-9.
3. Rybak LP, Whitworth CA, Mukherjea D, Ramkumar V. Mechanisms of cisplatin-induced ototoxicity and prevention. *Hear Res*. 2007;226(1-2):157-67.
4. Truong MT, Winzelberg J, Chang KW. Recovery from cisplatin-induced ototoxicity: a case report and review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007;71(10):1631-8.
5. Toral-Martiñón R, Shkurovich-Bialik P, Collado-Corona MA, Mora-Magaña I, Goldgrub-Listopad S, Shkurovich-Zaslavsky M. Distortion product otoacoustic emissions test is useful in children undergoing cisplatin treatment. *Arch Med Res*. 2003;34(3):205-8.
6. Fausti SA, Reavis KM, Helt WJ, Gordon JS, Philips DS, Konrad-Martin DL. Audiologic monitoring for ototoxicity and patient management. In: Campbell KCM, editor. *Pharmacology and ototoxicity for audiologists*. 1<sup>st</sup> ed. New York: Thomson-Delmar Learning; 2007. p. 231.
7. Stavroulaki P, Apostolopoulos N, Segas J, Tsakanikos M, Adamopoulos G. Evoked otoacoustic emissions--an approach for monitoring cisplatin induced ototoxicity in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2001;59(1):47-57.
8. Hall J. *New Handbook of auditory evoked responses*. 1<sup>st</sup> ed. Boston: Allyn & Bacon Education; 2007.
9. Roeser RJ, Valente M, Hosford DH. *Audiology diagnosis*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Thieme Medical Publishers; 2007.
10. Stelmachowicz PG, Pittman AL, Hoover BM, Lewis DE, Moeller MP. The importance of high-frequency audibility in the speech and language development of children with hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(5):556-62.
11. Kampbell KCM. Audiologic monitoring for Ototoxicity. In: Roland PS, Rutka JA, editors. *Ototoxicity*. 1<sup>st</sup> ed. Hamilton: BC Decker Inc; 2004. p. 153-60.
12. Knight KR, Kraemer DF, Neuwelt EA. Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8588-96.
13. Katzung BG. *Basic and clinical pharmacology*. 8<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
14. Hatzopoulos S, Petruccioli J, Laurell G, Avan P, Finesso M, Martini A. Ototoxic effects of cisplatin in a Sprague-Dawley rat animal model as revealed by ABR and transiently evoked otoacoustic emission measurements.

- Hear Res. 2002;170(1-2):70-82.
15. Schmidt CM, Knief A, Lajosch AK, Deuster D, am 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):830-7.