

تاثیر سیس پلاتین روی حس بویایی در بیماران سرطانی تحت درمان با شیمی درمانی بر پایه سیس پلاتین

دکتر احمد مصلائی^۱، دکتر محمد حسن حیدری^۲، دکتر بیژن خادمی^۳،
دکتر شاپور امیدواری^۴، دکتر نیلوفر احمدلو^{۵*}، دکتر محمد محمدیان پناه^۶

استاد گروه رادیوتراپی و انکولوژی دانشگاه علوم پزشکی شیراز،^۱ متخصص رادیوتراپی و انکولوژی دانشگاه علوم پزشکی ایران،
استاد گروه گوش، گلو، بینی،^۴ دانشیار گروه رادیوتراپی و انکولوژی،^{۵*} استادیار گروه رادیوتراپی و انکولوژی -
دانشگاه علوم پزشکی شیراز

خلاصه

مقدمه: با وجود این که داروی سیس پلاتین باعث اتوتوکسیسیته و نوروپاتی می شود، تا کنون عارضه اختلال بویایی در اثر این دارو گزارش نشده است. هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثر سیس پلاتین روی حس بویایی در بیماران سرطانی تحت درمان با این دارو بود.
روش کار: ۵۸ بیمار (۱۳ نفر زن و ۴۵ نفر مرد با متوسط سنی ۵۴ سال) از بین بیمارانی که جهت دریافت شیمی درمانی با داروی سیس پلاتین به این مرکز مراجعه کرده بودند، وارد مطالعه شدند. سیس پلاتین با دوز ۷۰-۱۰۰ میلی گرم برای هر متر مربع از سطح بدن بیمار در رژیم های مختلف شیمی درمانی تجویز شد. قبل از شیمی درمانی با داروی سیس پلاتین شنوایی بیماران با اودیومتری و بویایی آن ها با استفاده از تست Sniffin stick به عنوان پایه و حس بویایی قبل از هر تزریق، مورد آزمایش قرار گرفتند و در انتهای ۳ هفته پس از آخرین شیمی درمانی نیز تست بویایی و اودیومتری مجدداً انجام شد.

نتایج: از بین ۵۸ بیمار تحت مطالعه ۷ نفر به علت بیماریشان فوت کردند. بیماران یک دوز تجمعی سیس پلاتین بین ۱۰۰ تا ۷۰۰ میلی گرم (متوسط ۳۸۰ میلی گرم) را در طول مدت درمان دریافت کردند. از بین بقیه بیماران ۱۴ نفر دچار کاهش شنوایی و ۵ نفر دچار کاهش بویایی شدند که در میان افرادی که دچار کاهش بویایی شده بودند، تنها در یک نفر شدت آن در حد هایپوسمیا بود. حس شنوایی این فرد نرمال بود. این تغییر از لحاظ آماری معنی دار نبود، اما رابطه دوز دارو و کاهش شنوایی از لحاظ آماری معنی دار بود ($P=0/039$).
نتیجه گیری: نتایج مطالعه حاضر نشان داد که داروی سیس پلاتین در دوزهایی که باعث کاهش شنوایی می شود، اثر قابل توجهی از نظر آماری روی حس بویایی ندارد.

واژه های کلیدی: سیس پلاتین، شیمی درمانی، حس بویایی، اتوتوکسیسیته، تست Sniffin stick

مقدمه

شیمی درمانی یکی از درمان های متداول در درمان اغلب سرطان ها می باشد.

از دسته داروهایی که به صورت گسترده در درمان تعداد بسیار زیادی از سرطان ها استفاده می شود گروه پلاتینیوم ها می باشد که سردسته آن ها داروی سیس پلاتین است (۱).

آدرس مؤلف مسؤول: دانشگاه علوم پزشکی شیراز، بیمارستان نمازی، گروه رادیوتراپی و انکولوژی

تلفن تماس: ۰۷۱۱-۶۲۶۰۱۳۵ Email: Mohpanah@gmail.com

تاریخ تایید: ۸۷/۴/۲۵

تاریخ وصول: ۸۷/۲/۲۶

تست های آزمایشگاهی شمارش کامل گلبول های خونی (CBC)، عملکرد کبدی (LFT)، عملکرد کلیوی (RFT)، و الکترولیت های سرم قرار می گرفتند. سیس پلاتین با دوز ۷۰-۱۰۰ میلی گرم برای هر متر مربع به صورت وریدی و در مدت ۳-۲ ساعت تجویز می شد. دوز تجمعی سیس پلاتین بین ۷۰۰-۱۰۰ میلی گرم (متوسط ۳۸۰ میلی گرم) بود. کلیه بیماران قبل از تزریق سیس پلاتین داروهای ضد تهوع و استفراغ نظیر دگزامتازون (۲۴-۱۶ میلی گرم) و گرانسترون (۳ میلی گرم) دریافت می کردند. برای جلوگیری از عوارض کلیوی سیس پلاتین، همه بیماران قبل و بعد از دریافت شیمی درمانی ۲۰۰۰-۱۰۰۰ سی سی محلول نرمال سالین دریافت می کردند. از ادیومتری به عنوان یک شاهد، قبل از شروع و پس از اتمام درمان استفاده گردید. با استفاده از تست Sniffin stick حس بویایی کلیه بیماران قبل از شروع درمان به عنوان پایه و قبل از هر بار درمان با داروی سیس پلاتین و سه هفته پس از آخرین دوز شیمی درمانی مورد آزمایش قرار گرفت (۳).

شرایط ورود بیماران به مطالعه شامل موارد زیر بود:

- ۱- حس بویایی بیمار قبل از درمان سالم باشد. ۲- سابقه بیماری مزمن سینوس و بینی نداشته باشد.
- ۳- سابقه جراحی سروگردن نداشته باشد. ۴- سابقه تومورهای مغزی و ناحیه بینی نداشته باشد.
- ۵- سابقه رادیوتراپی به ناحیه سر و گردن نداشته باشند.
- ۶- سابقه بیماری یا اختلالات مربوط به ناحیه Sinonasal مثل پولیپ و آلرژی نداشته باشند. در این مطالعه از یک سری کیت جهت تست بویایی با نام تجاری Sniffin stick test استفاده شد.

این تست دارای سه جزء می باشد: ۱- Threshold یا آستانه بویایی ۲- Discrimination یا تمایز ۳- Identification یا تشخیص بوهای خاص. در زمان انجام تست Sniffin stick بیمار نباید سرما خورده باشد، زیرا سرما خوردگی مخاط بویایی را تخریب می کند و باعث اختلال در تست بویایی می شود. یک ساعت قبل از انجام تست، بیمار به جز آب هیچ ماده ای نباید خورده یا نوشیده باشد، به دلیل این که خوردن و نوشیدن باعث غیر فعال شدن مخاط چشایی می شود که این مخاط در

داروی سیس پلاتین با ترکیب شدن با DNA سلول ها باعث توقف میتوز می شود که در سلول های با قدرت تکثیر بالاتر مثل بسیاری از سلول های سرطانی و تعدادی از سلول های بافت های طبیعی بدن با قدرت تکثیر بالا، اثر این دارو بیشتر است.

این دارو روی سلول های با قدرت تکثیر پایین هم تاثیر می گذارد (۲،۱). سیس پلاتین علاوه بر اثر روی سلول های سرطانی باعث آسیب سلول های طبیعی نیز می شود که خود را به صورت عوارضی از قبیل تهوع و استفراغ، نفروتوکسیسیته، اتوتوکسیسیته، میلوساپرشن و نوروپاتی نشان می دهد (۲).

به دلیل این که سیس پلاتین می تواند نوروپاتی و هم چنین اختلال عملکردی زوج ۸ مغزی بدهد، مطالعه حاضر جهت بررسی تاثیر احتمالی این دارو بر روی حس بویایی در بیماران سرطانی دریافت کننده داروی فوق انجام شد. در گذشته مطالعه ای بر روی ۲۱ بیمار این اثر را بررسی کرده است که در آن مطالعه تنها یک نفر دچار کاهش بویایی شده بود (۳).

در آن مطالعه از تست یک قسمتی تشخیص (Identification) حس بویایی Sniffin stick (۴) استفاده شده بود که دقت کمتری نسبت به تست مورد استفاده در این مطالعه، دارد. در مطالعه حاضر نیز میزان حس بویایی بیماران با استفاده از همان روش (Sniffin stick) انجام شد، ولی از آن جا که در این مطالعه هر سه قسمت آستانه (Threshold)، تمایز (Discrimination) و تشخیص (Identification) حس بویایی مورد مطالعه قرار گرفته، نتایج به دست آمده به مراتب از دقت بالاتری برخوردار است (۴).

روش کار

از آبان ماه سال ۱۳۸۵ لغایت شهریور ۱۳۸۶ در یک مطالعه مشاهده ای و توصیفی، تعداد ۵۸ بیمار از بین بیماران نیازمند به شیمی درمانی با داروی سیس پلاتین که قبلاً داروهای سیتوتوکسیک دیگری دریافت نکرده بودند، انتخاب شدند. از این تعداد ۱۳ نفر زن و ۴۵ نفر مرد بودند که در طیف سنی ۲۰ تا ۸۰ سال (متوسط ۵۴ سال) قرار داشتند. کلیه بیماران قبل از شروع شیمی درمانی و در فواصل هر دوره شیمی درمانی تحت

مربوطه تست شده و در هر بار با توجه به شماره قلم های تشخیص داده شده به بیمار نمره ای داده می شود. معدل چهار نمره به دست آمده، نمره نهایی بیمار در تست مربوطه را نشان خواهد داد. سپس در کل به تست آستانه بویایی حداکثر ۱۴ امتیاز، تست تمایز بو حداکثر ۱۶ امتیاز و تست تشخیص بوهای خاص حداکثر ۱۶ امتیاز تعلق خواهد گرفت. اگر مجموع امتیازات کسب شده توسط بیمار بالای ۳۰ باشد، وی حس بویایی طبیعی دارد. امتیاز بین ۱۵ تا ۳۰ هیپوسمیا (کاهش بویایی) و کمتر از ۱۵ آنوسمی یا کاهش شدید حس بویایی در نظر گرفته می شود (۳).

نتایج

از ۵۸ بیمار تحت مطالعه ۱۳ نفر زن و ۴۵ نفر مرد بودند. در حین مطالعه ۷ بیمار به علت پیشرفت بیماریشان فوت نمودند که از آن میان ۶ نفر مرد و ۱ نفر زن بودند. بنابراین مطالعه با ۵۱ بیمار ادامه یافت. بیماران مورد مطالعه طیف سنی ۲۰ تا ۸۰ سال (متوسط ۵۴ سال) داشتند. بیماران یک دوز تجمعی سیس پلاتین بین ۱۰۰ تا ۷۰۰ میلی گرم (متوسط ۳۸۰ میلی گرم) را در طول مدت درمان دریافت کردند. با مقایسه ادیومتری قبل و بعد از درمان بیماران مشخص شد که ۱۴ نفر کاهش شنوایی داشتند. ۴ بیمار در فرکانس های ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ و ۴ بیمار در فرکانس ۱۰۰۰ تا ۴۰۰۰ و در ۶ نفر نیز در فرکانس های ۴۰۰۰ تا ۸۰۰۰ کاهش دیده شد (جدول شماره ۱).

حس بویایی شرکت دارند. اتاکی که تست Sniffin stick در آن انجام می شود، باید تهویه مناسب داشته باشد و فرد آزمایش کننده باید دستکش به دست کند. در تمام مدت انجام تست چشم بیمار باید بسته باشد. کیت های تست Sniffin stick حاوی سه سری قلم متفاوت جهت سنجش سه جزء آستانه بویایی، تمایز و تشخیص بوهای خاص می باشد. قلم های مربوط به تست آستانه بویایی (Threshold) دارای غلظت های متفاوتی از N-butanol می باشند و آزمایش به ترتیب با قلم های حاوی غلظت کم شروع شده و به تدریج افزایش می یابد تا زمانی که بیمار بتواند آن را تشخیص دهد. قلم های مربوط به تست تمایز (Discrimination) شامل سه سری می باشند که تنها یک سری آن دارای بو و دو سری دیگر فاقد بو می باشند. در این تست قلم ها با ترتیب های مختلف جلوی بینی بیمار قرار گرفته و بیمار می بایست حدس بزند که کدام قلم ها دارای بو و کدام فاقد بو می باشند. قلم های مربوط به تست (Identification) ۱۶ عدد بوده که هر یک حاوی بوی خاصی می باشد. در این تست بیمار باید پس از بو کردن هر قلم از ۴ گزینه ای که به وی ارائه می شود، یکی را انتخاب کند که انتخاب صحیح امتیاز مثبت گرفته و در غیر این صورت امتیازی برای وی در نظر گرفته نمی شود. برای سنجش هر یک از اجزای فوق بیمار می بایست چهار بار با قلم های

جدول ۱- نحوه توزیع محل اولیه سرطان، عوارض شنوایی و بویایی و نوع رژیم های شیمی درمانی حاوی سیس پلاتین به کار رفته در ۵۸ بیمار مورد مطالعه

| محل اولیه سرطان | تعداد بیماران | رژیم های شیمی درمانی به کار رفته | تعداد موارد کاهش شنوایی | تعداد موارد کاهش حس بویایی |
|-----------------|---------------|---|-------------------------|----------------------------|
| مثانه | ۲۱ | MVAC (متوترکسات، وین بلاستین، دوکسوروبیسین، سیس پلاتین) | ۵ | ۲ |
| | | CMV (سیس پلاتین، متوترکسات، وین بلاستین) | | |
| | | GC (جمسیتابین، سیسپلاتین) MC (متوترکسات، سیس پلاتین) | | |
| مری | ۱۵ | PF (سیس پلاتین، ۵ فلونوئوراسیل) | ۴ | ۲ |
| | | VC (وینورلین، سیس پلاتین) PC (پاکلیتاکسل، سیس پلاتین) | ۲ | ۰ |
| ریه | ۸ | DC (دوکستاکسل، سیس پلاتین) GC (جمسیتابین، سیس پلاتین) | | |
| | | EP (اتوپوساید، سیس پلاتین) | | |
| معده | ۵ | ای (رویبیسین، سیس پلاتین، فلونوئوراسیل) ECF | ۲ | ۱ |
| تخمندان | ۵ | PC (پاکلیتاکسل، سیس پلاتین) DC (دوکیتاکسل، سیس پلاتین) | ۱ | ۰ |
| | | BEP (اتوپوساید، سیس پلاتین) EP (اتوپوساید، سیس پلاتین) | ۰ | ۰ |
| بیضه | ۳ | PF (سیس پلاتین، ۵-فلونوئوراسیل) | ۰ | ۰ |
| | | PVB (بلنومایسین، وین بلاستین، سیس پلاتین) | | |
| دهانه رحم | ۱ | PVB (بلنومایسین، وین بلاستین، سیس پلاتین) | | |
| | | PFMtx (متوترکسات، ۵-فلونوئوراسیل، سیس پلاتین) | | |

گذشته به دلیل فقدان روش های دقیق، بررسی وضعیت حس بویایی مشکل بوده است. تست Sniffin stick یک کیت بدون عارضه تشخیصی بو با رایحه های متنوع می باشد که در مطالعات متعدد مورد استفاده قرار گرفته و ارزش آن مورد تایید قرار گرفته است (۲۲-۱۹).

داروهای ضد سرطان موجود در رژیم های شیمی درمانی از جمله سیس پلاتین همراه با عوارض چشمایی قابل توجهی در بیماران مبتلا به سرطان می باشند، اما عوارض بویایی این داروها به خوبی بررسی نشده اند. این داروها با آسیب رساندن به سلول های حسی از جمله عوامل بالقوه در اختلالات حس چشمایی و بویایی هستند (۸، ۲۳). سیس پلاتین با عوارض متعددی مثل مسمومیت کلیوی (Nephrotoxicity)، مسمومیت عصبی گوش (Ototoxicity)، نوروپاتی، تضعیف مغز استخوان (Myelosuppression) و مسمومیت گوارشی همراه خواهد بود. برخی از این عوارض مثل مسمومیت کلیوی (Nephrotoxicity) و مسمومیت عصبی گوش (Ototoxicity) وابسته به دوز تجمعی دارو بوده و با افزایش دوز دارو احتمال بروز آن ها افزایش می یابد (۲۱، ۲).

با این وجود در مورد تاثیر سیس پلاتین بر روی حس بویایی اطلاعات اندکی در دست می باشد و تنها مطالعه موجود مطالعه ای می باشد که در آن حس بویایی و شنوایی ۲۱ بیمار تحت درمان با داروی سیس پلاتین با طیف سنی ۷۸-۲۸ سال بررسی شده است (۳).

در آن مطالعه بیماران دوز تجمعی بین ۱۸۰ تا ۹۴۵ میلی گرم (متوسط ۳۳۰ میلی گرم) سیس پلاتین دریافت کردند. این بیماران قبل از درمان همانند بسیاری از بیماران دریافت کننده شیمی درمانی، با داروهای ضد استفراغ ۸ میلی گرم اندانسترون و ۸ میلی گرم دگزامتازون، درمان شده بودند. آن ها همچنین هیدراتاسیون کافی برای کاهش عوارض دریافت کردند. در آن مطالعه حس بویایی ۱۳ بیمار مرد و ۸ بیمار زن با استفاده از تست Identification Sniffin Stick مورد بررسی قرار گرفت که قبل از شروع درمان و قبل از هر بار تزریق دارو و در انتهای ۳ هفته پس از تزریق آخرین دوز دارو، تست بویایی انجام شده بود.

با بررسی ادیومتری افرادی که دچار کاهش شنوایی شده بودند، مشخص شد که دوزهای پایین سیس پلاتین باعث کاهش در فرکانس های بالا و دوزهای بالای سیس پلاتین باعث کاهش در فرکانس های پایین شده است. متوسط دوز دریافتی در این بیماران بالای ۳۸۶ میلی گرم بود که با استفاده از دو تست آماری (۰/۰۳۶) chi square و (۰/۰۲) t-test نتایجی معنی دار بودند که می توان نتیجه گیری کرد که هرچه دوز داروی سیس پلاتین بالاتر باشد هم احتمال کاهش شنوایی بیشتر است و هم این که این کاهش شنوایی در فرکانس های پایین تر است.

از بین ۵۱ بیمار مطالعه شده، ۵ نفر دچار کاهش بویایی ۱۰-۴۰٪ شدند که از این تعداد یک نفر کاهش بویایی شدید داشت که از حالت طبیعی به وضعیت با کاهش بویایی (هایپوسمیا) دچار شده بود. ۴ مورد دیگر با وجود این که کاهش بویایی داشتند، ولی شدت آن بر اساس تست Sniffin stick به اندازه ای نبود که بیماران به عنوان هایپوسمیا محسوب شوند. افرادی که کاهش حس بویایی داشتند، هیچ یک دچار کاهش شنوایی نشدند. همچنین بین جنس و سن و کاهش شنوایی، رابطه آماری وجود نداشت ولی بین دوز و کاهش شنوایی، رابطه آماری معنی دار بود و دوزهای بالاتر دارو همراه با کاهش بیشتر شنوایی بود.

بحث

بسیاری از افراد مبتلا به سرطان از اختلالات بویایی رنج می برند (۵، ۶). مطالعات متعدد نشان می دهند که سرطان و درمان های مربوط به آن مثل داروهای ضد سرطان، رادیوتراپی و جراحی می توانند باعث نقایص حس بویایی شوند (۱۴-۷). سوء تغذیه و سن خیلی بالا نیز از جمله عوامل بالقوه در اختلالات بویایی می باشند (۱۸-۱۵). اختلالات بویایی می توانند کیفیت زندگی بیماران سرطانی را تحت تاثیر قرار دهند و در مراحل پیشرفته بیماری، عوامل به وجود آورنده این اختلالات مورد بررسی و توجه قرار نمی گیرند (۵). در

باعث تخریب سلول های گوش داخلی می شود و به این دلیل برخی استفاده از آنتی اکسیدان ها را در جلوگیری از آسیب های اولیه آن پیشنهاد می کنند (۲۷-۲۴). کاهش شنوایی ناشی از تجویز سیس پلاتین معمولاً متعاقب مصرف مکرر این دارو و بیشتر با دوزهای بالاتر از ۶۰ میلی گرم به ازاء هر متر مربع از بدن دیده می شود. هم چنین این عارضه در پروتکل های هر ۲ هفته یک بار سیس پلاتین شایعتر است (۲۷،۲۸).

نتیجه گیری

این مطالعه نشان می دهد که داروی سیس پلاتین در دوزهایی که باعث کاهش شنوایی می شود، تاثیر قابل توجهی روی حس بویایی ندارد.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر نتیجه طرح پژوهشی دستپاری به شماره ۲۹۲۰ سال ۱۳۸۳ دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز می باشد.

در آن بیماران اودیومتری نیز قبل و پس از درمان انجام شد. در آن مطالعه در یک نفر ۶۰٪ کاهش بویایی در مقایسه با تست اولیه دیده شده بود، در حالی که حس شنوایی وی طبیعی بود. از ۲۱ بیمار بررسی شده در آن مطالعه ۹ نفر کاهش شنوایی داشتند که این کاهش شنوایی همگی در فرکانس های بالا بود. محدودیت آن مطالعه نسبت به مطالعه حاضر این بود که در آن مطالعه تنها از تست یک قسمتی تشخیص (Identification) حس بویایی Sniffin stick استفاده شده بود که دقت کمتری نسبت تست مورد استفاده در مطالعه حاضر دارد (۳).

در تست اودیومتری فرکانس های ۵۰۰ تا ۸۰۰۰ مشخص می شود. داروی سیس پلاتین روی فرکانس های مختلف شنوایی از ۵۰۰ تا ۸۰۰۰ اثر دارد که دوزهای بالاتر باعث کاهش شنوایی در فرکانس های پایین تر می شود که با مقایسه اودیومتری قبل از درمان بیماران می توان مشخص کرد که دارو باعث اختلال شنوایی شده است یا بیمار این اختلال را از قبل داشته است (۲۴،۲۵). مکانیسم دقیق این آسیب ها مشخص نیست، اما به نظر می رسد که سیس پلاتین با واسطه واکنش های اکسیداسیون

References

- 1- Johnson SW, O'Dwyer PJ. Pharmacology of Cancer Chemotherapy. In: DeVita, Vincent T, Hellman, Samuel, Rosenberg, Steven A, editors. Cancer: principles and practice of oncology. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2005. P. 344-358.
- 2- Hartmann JT, Lipp HP. Toxicity of platinum compounds. Expert Opin Pharmacother 2003; 4: 889- 901.
- 3- Yakirevitch A, Talmi YP, Baram Y. Effects of cisplatin on olfactory function in cancer patients. Br J Cancer 2005; 92: 1611-3.
- 4- Heilmann S, Strehle G, Rosenheim K, Damm M, Hummel T. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. Chem Senses 1997; 22: 39-52.
- 5- Yakirevitch A, Bercovici M, Migirov L, Adunsky A, Pfeffer MR, Kronenberg J. Olfactory function in oncologic hospice patients. J Palliat Med 2006; 9:57-60.
- 6- Schiffman SS. Critical illness and changes in sensory perception. Proc Nutr Soc 2007; 66: 331-45.
- 7- Rhodes VA, McDaniel RW, Hanson B, Markway E, Johnson M. Sensory perception of patients on selected antineoplastic chemotherapy protocols. Cancer Nursing 1994; 17:45-51.
- 8- Doty RL, Bromley SM. Effects of drugs on olfaction and taste. Otolaryngol Clin North Am 2004; 37: 1229-54.

- 9- Wickham RS, Rehwaldt M, Kefer C, Shott S, Abbas K, Glynn-Tucker E, et al. Taste changes experienced by patients receiving chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 1999; 26: 697-706.
- 10- Comeau TB, Epstein JB, Migas C. Taste and smell dysfunction in patients receiving chemotherapy: a review of current knowledge. *Support Care Cancer* 2001; 9:575-80
- 11- Ho WK, Kwong DL, Wei WI, Sham JS. Change in olfaction after radiotherapy for nasopharyngeal cancer-A prospective study. *Am J Otolaryngol* 2002; 23: 209-14.
- 12- Olszewska E, Chodynicky S, Soroczyńska J. Hearing disorders, dysosmia and dysgensia in patients undergoing irradiation for head and neck cancer. *Otolaryngol Pol* 2002; 56:297-301.
- 13- De Graeff A, De Leeuw JR, Ros WJ, Hordijk GJ, Blijham GH, Winnubst JA. Long-term quality of life of patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 2000; 110:98-106.
- 14- Harris AM, Griffin SM. Postoperative taste and smell deficit after upper gastrointestinal cancer surgery--an unreported complication. *J Surg Oncol* 2003; 82: 147-50.
- 15- Hickson M. Malnutrition and ageing. *Postgrad Med J*. 2006; 82:2-8.
- 16- Hutton JL, Baracos VE, Wismer WV. Chemosensory dysfunction is a primary factor in the evolution of declining nutritional status and quality of life in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2007; 33: 156-65.
- 17- Schiffman SS. Taste and smell losses in normal aging and disease *JAMA* 1997; 278: 1357-1362.
- 18- Schiffman SS, Graham BG. Taste and smell perception affect appetite and immunity in the elderly. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54:54-63.
- 19- Katotomichelakis M, Balatsouras D, Tripsianis G, Tsaroucha A, Homsoglou E, Danielides V. Normative values of olfactory function testing using the 'sniffin' sticks'. *Laryngoscope* 2007; 117:114-20.
- 20- Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: An upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 264: 237-43.
- 21- Kobal G, Klimek L, Wolfensberger M, Gudziol H, Temmel A, Owen CM, et al. Multicenter investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000; 257:205-11.
- 22- Katotomichelakis M, Balatsouras D, Tripsianis G, Tsaroucha A, Homsoglou E, Danielides V. Normative values of olfactory function testing using the 'sniffin' sticks'. *Laryngoscope* 2007; 117: 114-20.
- 23- Comeau TB, Epstein JB, Migas C. Taste and smell dysfunction in patients receiving chemotherapy: A review of current knowledge. *Support Care Cancer* 2001; 9: 575-80.
- 24- Rybak LP, Whitworth CA, Mukherjea D, Ramkumar V. Mechanisms of cisplatin-induced ototoxicity and prevention. *Hear Res* 2007; 226: 157-67.
- 25- Rybak LP, Husain K, Morris C, Whitworth C, Somani S. Effect of protective agents against cisplatin ototoxicity *Am J Otol*. 2000; 21: 513-20
- 26- Sockalingam R, Filippich L, Charles B. Cisplatin-induced ototoxicity and pharmacokinetics: Preliminary findings in a dog model. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111:745-50.
- 27- Smoorenburg GF, De Groot JC, Hamers FP, Klis SF. Protection and spontaneous recovery from cisplatin-induced hearing loss. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 884: 192-210.
- 28- Rademaker-Lakhai JM, Crul M, Zuur L, Baas P, Beijnen JH, Simis YJ, et al. Relationship between cisplatin administration and the development of ototoxicity. *J Clin Oncol* 2006; 24: 918-24.