

İLAÇ OTOTOKSİSİTESİ: MEKANİZMASI, RİSK FAKTÖRLERİ ve ÖNLENMESİ

*Sami BERÇİN

*Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilkent-ANKARA

ÖZET

Birtakım ilaçlar veya kimyasal maddelerin alımı sonucunda iç kulak yapılarında ortaya çıkan hasar ototoksosite olarak adlandırılır. İç kulak yapılarında ortaya çıkan toksisite kohlea, vestibül veya her iki sistemi de ilgilendirebilir. Klinik çalışmalarda ototoksitenin tanımı, iki veya daha çok frekansta 15 dB'den fazla kayıp, bir veya daha fazla frekansta 20 dB'den fazla kayıp ya da herhangi bir frekansta 15 dB kayıp olarak tarif edilmiştir (1).

İlaçlar oral, parenteral veya topikal kullanımları sonrası, iç kulakta toksik etkiye yol açabilecek yüksek konsantrasyonlara ulaşabilir. Ototoksosite genellikle iatrojenik olarak ortaya çıkan bir olaydır. Bu nedenle klinisyen, reçete ettiği bir ilacın ototoksik bir potansiyele sahip olup olmadığını aklında bulundurmalıdır. Bu nokta, ototoksosite yönünden predispozan faktörler saptandığında veya özellikle de ototoksik potansiyele sahip bir ilaç başladığında

hastanın yakın takibi ile olası ototoksik etkilerin erken fark edilip gerekli önlemlerin alınması açısından önemlidir. Bu konunun aynı zamanda medikolegal önemi de vardır.

Anahtar Kelimeler: *Ototoksosite, iç kulak, sensorinöral işitme kaybı, tinnitus*

SUMMARY

Ototoxicity is generally iatrogenic and an important clinical problem. This entity is defined as damage to inner ear structures secondary to drugs or chemical agents, and accounts for a significant proportion of sensorineural hearing loss. Tinnitus, hearing loss and vertigo are the main symptoms of ototoxicity. Aminoglycosides, erythromycin, loop diuretics, cisplatin, salicylates and deferoxamine are the most

Dirim 2007; 82 (1): 335-342

Yazışma Adresi: Op. Dr. Sami BERÇİN

Gürler Sokak 129/3 Yenimahalle-Ankara

important ototoxic medications. Prevention and early recognition of ototoxic agents exposure play a critical role in the reduction of hearing loss. Clinicians must be aware of these potentially ototoxic drugs and the risk factors predisposing to ototoxicity. The information about the mechanisms of ototoxicity, risk factors and preventions are discussed.

Key Words: Ototoxicity, inner ear, sensorineural hearing loss, tinnitus

Ototoksik etkisi ilk bildirilen ilaç kinindir. Kinine bağlı geçici sağırılık, 1684'te Morton tarafından bildirilmiştir. 19. yüzyılın başlarında, bu tespitlere yenileri eklenmiş, North (1880) ve Schwabach (1884), kemopodium ve salisilatların tinnitus, işitme kaybı ve vestibüler bozukluklar oluşturduğunu bildirmişlerdir. 20. yüzyılın ortalarına doğru Werner (1940), arsenik, etil ve metil alkol, nikotin, bakteriyel toksinler ve ağır metalleri içeren bir takım ajanlara ait ototoksik etkilerden bahsetmiştir. Hinshaw ve Feldman (1945), streptomisin bulunması ve klinik kullanıma girmesi ile işitme kaybı ve vestibüler bozukluklara yol açtığını gözlemlemişlerdir. Bu gruba eklenen diğer aminoglikozid antibiyotiklerin de ototoksik yan etkileri farkedilince, ototoksosite konusundaki çalışmalara hız verilmiştir (2). Helson 1978 yılında, antimitotik sisplatinin ototoksik olduğunu yayımlarken, 1979 yılında De Virgillis deferoksaminin, 1982 yılında da Thalmann lup diüretiklerinin ototoksik olduğunu yayımlamışlardır (3, 4, 5).

İç kulak hasarına etken ne olursa olsun (vasküler hastalıklar, ilaçlar, yaşlılık,

metabolik hastalıklar, mekanik overstimulasyon) genelde sensöriyal hücrelerde hasar aynıdır. Hücre metabolizması ne kadar fazlaysa, sitotoksik etki de o ölçüde artmaktadır (6, 7, 8). Kohlear veya vestibüler toksisiteye bağlı olarak ortaya çıkan hücresel hasar, hücre metabolizmasına bağlı olarak bir sıralama izlemektedir. İlaçlar, saçlı hücreleri iç kulak homeostasisini bozarak indirekt olarak veya sensoriyel hücrelere spesifik ve direkt etki ederek toksisite yaratabilir. Salisilatlar, kinin ve lup diüretikleri iç kulak homeostasisini etkileyen ajanlar arasındadır. Aminoglikozidlerin etkisi direkt olarak sensoriyel saçlı hücreler üzerindedir. Sisplatinin hem kohlear homeostasis hem de saçlı hücre fonksiyonuyla ilgili toksik mekanizmalar ile etkisi olası görülmektedir (6).

Ototoksik etkiler, erken dönemde uygulamayı takiben saatler içinde veya genellikle üç dört gün içinde ortaya çıkabileceği gibi, geç dönemde haftalar sonra ya da altı aya kadar da ortaya çıkabilir. Semptomlar geçici veya kalıcı, unilateral veya bilateral olabilir. Geçici ototoksik etki mekanizmasında saçlı hücre apikal kısmında transdüksiyon kanallarının blokajı, kalıcı etkiye ise hücre canlılığını sağlayan biyokimyasal mekanizmanın işlememesi söz konusudur.

Antibiyotikler

Antibiyotiklerin özellikle aminoglikozid alt grubu, sık kullanılan ve ototoksosite potansiyeli en yüksek olan gruptur. Bu gruptaki antibiyotiklerin ototoksosite, nefrotoksosite, nöromusküler blokaj, nörotoksosite gibi etkileri belirlenmiş ve kullanımları kısıtlanmıştır. Böbrek hücrelerinin reje-

nerasyon kabiliyeti bulunduğundan, nefrotoksisite geri dönüşlüdür. Akut nöromusküler blokaj, ilaçlarla beraber kalsiyum verilmesi ile önlenebilir (8). Ancak, ototoksisite geri dönüşsüzdür. Aminoglikozidler streptomisin, dihidrostreptomisin, tobramisin, gentamisin, neomisin, netilmisin, amikasin ve kanamisini içerir.

Bu antibiyotikler gram-negatif aerobik bakterilere, bakterisidal etki gösterir. Oral olarak alınan aminoglikozidlerin ancak %3'ü emilir (9, 10). Serum konsantrasyonları, doku düzeylerinin üç katıdır. Aminoglikozidler, kan-beyin bariyerini efektif olarak geçemediklerinden, santral sinir sistemi enfeksiyonlarının tedavisinde etkin değildirler. İnfant ve neonatlarda bu bariyeri geçebildikleri yönünde görüşler vardır. Plasenta bariyerini kısmen aşarlar. Aminoglikozidlerin atılımı esas olarak glomeruler filtrasyon yoluyla olduğu için, idrar konsantrasyonları serum konsantrasyonlarının on katı kadar düzeye çıkabilir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda aminoglikozidler, kanda ve iç kulakta yüksek konsantrasyonlara ulaşarak, ototoksisite riskini artırır.

Makrolid antibiyotikler, eritromisin ve bu gruba yakın zamanlarda ilave olan azitromisin ve klaritromisini içerir. Eritromisine bağlı ototoksisiteyi ilk olarak Mintz bildirmiştir (11). Bunlar tedavi kesildiğinde genelde geri dönüşlüdür. Eritromisine bağlı işitme kaybı vakaların çoğunda reversibl olmasına rağmen, kalıcı tinnitus, işitme kaybı ve labirentin disfonksiyon bildirilen vakalarda vardır. Azitromisin ve klaritromisin gibi yeni makrolidlerin ototoksik

potansiyeli hakkında kısıtlı bilgi mevcuttur.

Glikopeptid bir antibiyotik olan vankomisin, metisiline rezistan *S. aureus* enfeksiyonlarında ve enterokokal endokardit tedavisinde intravenöz olarak kullanılır. Oral verildiğinde *C. difficile* enterokolitine karşı etkilidir fakat ilaç sağlam barsaktan emilmez. İnfüzyon hızı pik konsantrasyonları etkileyebilir.

Vankomisin ototoksik olarak değerlendirilmesinde, vakaların çoğunda beraberinde aminoglikozid kullanımının söz konusu olduğu bildirilmiştir. Vankomin ototoksisitesinin gerçek insidansının çok düşük olduğu ve belki de sadece diğer ototoksik ilaçlarla beraber kullanıldığında ototoksik olduğu sonucuna varılmıştır. Kan seviyeleri 45 mg/l'den yüksek olduğunda vankomisine ikincil işitme kaybı bildirilmiştir.

Diüretikler

Furosemid, etakrinik asit ve bumetanid gibi lup diüretikleri tedavide yaygın kullanılırlar. Ototoksik özelliklerine dair literatürde pek çok çalışma vardır. Lup diüretikleri, böbrekte Henle kulpunda, Na-K pompası vasıtasıyla sodyum, potasyum ve klorun geri emilimini inhibe ederek etki ederler. Furosemid, çoğunlukla idrarla atılır ve yaklaşık 30 dakika yarı ömrü vardır. Böbrek yetmezlikli hastalarda, yarı ömrü 10-20 saate çıkabilir. Etakrinik asit, klinik pratikte furosemidden daha az kullanılan potent bir oral diüretiktir. Henle kulpunun çıkan kolunda klor transportunu inhibe eder fakat, distal kulp alanlarında, sodyum-

potasyum transportunu inhibe etmede furosemidden daha etkilidir.

Furosemidin 85-90 İg/ml'den daha fazla kan düzeylerinin ototoksik olabileceği ve kanamisin gibi aminoglikozitlerle birlikte kullanımının ototoksisiteye yol açabileceği kaydedilmiştir (12).

Furosemid ve etakrinik asit, endokohlear potansiyeli inhibe edecek konsantrasyonlarda stria vaskülariste adenilat siklazın güçlü inhibitörleridir (13). Ancak, lup diüretiklerinin ototoksik etkisinde adenilat siklaz-siklik AMP sistem rolüne karşı görüşler de ileri sürülmüştür (14). Stria vaskülarise olan hasar kohlear sıvılara ototoksik antibiyotiklerin geçişini hızlandırdığı için, aminoglikozitlerle beraber diüretik kullanımı, sinerjistik ototoksik etki oluşturur (7).

Antineoplastik İlaçlar

Ototoksisiteye yol açabilen antineoplastik ilaçlar, sisplatin, nitrojen mustard, vinkristin, misonizadol ve diflorometilornitindir. Sisplatin klinikte en yaygın kullanılanıdır. Sisplatin ototoksitesisi olan hastalar, tinnitus, otalji ve işitme kaybından şikayet ederler.

Sisplatin, 70 mg/ml dozunda bir saat infüzyondan sonra, 23 dk ve 67 saat yarı ömre, bifazik klirense sahip bir ilaçtır. Atılım daha çok glomeruler filtrasyonla olur. Verilen dozun %17'si ilk günde atılır. Sisplatin, kohlear dokularda özellikle stria vaskülariste adenilat siklazı inhibe edebilir. Kobaylara verilen ototoksik dozda sisplatin, kohleanın lateral duvar dokularında Na-K-ATPase aktivitesinde azalma olmaksızın,

doza bağlı saçlı hücre hasarı yapmıştır (15). Sisplatinin önce dış saçlı hücre kanallarını bloke ederek, saçlı hücre reseptör akımında bir azalma ve işitme kaybına yol açtığı ileri sürülmüştür (16). Lup diüretikleri, aminoglikozidler gibi diğer ototoksik ajanlar yanısıra gürültü de sisplatin ototoksitesini artırabilir.

Salisilatlar

Klinik çalışmalarda, 30 mg / 100 cc'yi aşan serum seviyelerinde, salisilatların 30-40 dB işitme kaybına yol açtıkları gösterilmiştir. İşitme kaybının derecesinin, plazma salisilat seviyesi ile orantılı olduğu ve işitme kaybının ilacın kesilmesinden hemen sonra düzeldiği sonucuna varılmıştır. Salisilat ototoksitesisi reversibl olsa da, literatürde kalıcı işitme kaybı bildirilmiştir.

Salisilatların kohlear semptomlar oluşturdukları yıllardır bilinmektedir. Salisilatlar, romatoid artrit için kullanılırken, doz limiti tinnitusun başlaması ile belirlenirdi. Salisilatlar klinikte en çok kullanılan ilaçlar arasındadır ve normal dozlar kalıcı işitme kaybı ve tinnitus oluşturmaz. Ototoksisite doza bağımlı olsa da, idiosenkrotik reaksiyon gösteren bazı hastalarda çok küçük dozlarda bile kalıcı işitme kaybı oluşabilir, bu durum yakın kimyasal konfigürasyondan ötürü kininde de söz konusudur.

Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, etki ve yan etki açısından salisilatlara benzerler. Bu ilaçların ototoksik olduğunu gösteren çalışma olmasa da, naproksen kullanan beş hastada işitme kaybı saptanmış, üç hasta-

da ise işitme kaybı kalıcı olmuştur (17). Kobaylarda indometazin kullanımından sonra, histopatolojik olarak Reissner membranında distansiyon tespit edilmiştir. İşitme kaybı, azalmış perilenfatik prostaglandinler, artmış lökotrienler ve azalmış kohlear kan akımı, deney hayvanlarının yuvarlak pencere membranından indometazin uygulamasından sonra gözlenmiştir (18).

Antimalarial İlaçlar

Kinin, ototoksik etkisinden söz edilen ilk ilaçtır. Kohleotoksik, antimalarial bir ajandır. Bununla beraber, klorokin ve hidroksiklorokine bağlı kalıcı işitme kaybı bildirilmiştir (7, 19). Kinin ototoksitesisi için, iskemi görüntüsü ve Corti organında dejeneratif değişiklikler üzerinde durulmaktadır.

Şelasyon Yapan Ajanlar

Beta-thalassemia major ve steroide cevap vermeyen Diamond-Blackfan anemisi için multipl transfüzyon yapılan hastalarda, şelasyon yapan bir ajan olarak deferoksaminin intramüskuler veya subkutan enjeksiyonları yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ilaç ayrıca, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda alüminyum osteodistrofisi için de kullanılabilir. Deferoksamin, talassemili hastalarda üriner demir ekskresyonunu artırır. Bu ilacın, işitsel ve görsel nörotoksitesisi olduğu belirlenmiştir.

Ototopikal Ajanlar

Özellikle kronik otitis media ve eksternal

otitte, topikal antibiyotiklerle beraber anti-inflamatuar ajanlar, solventler veya antiseptikler otoloji pratiğinde uygulanmaktadır. Lundy ve Graham tarafından, 2000'den fazla otolarenolog ile yapılan ankete göre, %84'ünün akan perfore kulakta ototopikal ajan kullanırken, %92.8'inin akan timpanomastoid kaviteye, %93.7'sinin akıntılı ventilasyon tübü uygulanan olgularda bu ajanları uygulamakta oldukları öğrenilmiştir (20). Hekimlerin çoğunluğu (%80), otitis mediadan kaynaklanan sensorinöral işitme kaybına ait riskin ototopikal ajanların kullanımına bağlı olandan daha fazla olduğu kanısındadır. Bu grubun sadece %3.4'ü ototopikal ajanlara bağlı ototoksitesite bildirmiştir. Kobayların orta kulaklarına verildiğinde, %0.3 gentamisininin sensoriyal hücre kaybına yol açtığı bildirilmiştir (21). Neomisin, polimiksin B, hidrokortizon ve propilen glikol içeren preparatlar deneklerde, kohleada iç ve dış saçlı hücre dejenerasyonu, strial hasar ve vestibüler reseptör organlara hasar verdiği görülmüştür (22). Literatürde, topikal aminoglikozid kullanımından kaynaklanan birçok ototoksitesite vakası gözlenmesine karşılık, hiçbir ototoksik etkinin görülmediği serilerde vardır (7).

Birçok topikal antibiyotik, ototoksik etkilerine ek olabilecek solvent veya diğer ajanları içerebilir. Propilen glikol kulak damlalarında en sık kullanılan maddedir ve hayvan deneylerinde düşük konsantrasyonlarda (<10) kullanıldığında, ototoksik olmadığı gösterilmiştir (23).

Klinik Özellikler

Kohlear toksisite genellikle tinnitus ile başlar. Tinnitus yüksek perdeli, şiddetli ve 4000-6000 Hz aralığındadır. Eritromisin ototoksitesisi olan hastalar, patlayıcı bir tinnitusdan şikayet ederler (6, 7).

İşitme kaybı tedavi esnasında veya tedavinin başlangıcından haftalar sonra ortaya çıkabilir. İşitme kaybı genellikle sinirsel tipte ve iki taraflı olmasına rağmen, bazen tek taraflı da olabilir. İşitme kaybı başlangıçta yüksek frekans tipindedir (>8000 Hz). Daha alçak frekanslarda kayıp, hasar ilerledikçe görülür.

Vestibüler toksisitede vertigo ortaya çıkar. Streptomisin ve gentamisin, aminoglikozid antibiyotikleri arasında en vestibülotoksik ajanlardır. Erken evrede hücrel hasar genellikle kalıcı olmasına rağmen vestibüler disfonksiyon reversibl olabilir. Bu da santral kompanzasyon mekanizmaları yolu ile olur.

Oküler imajların stabilizasyon güçlüğü (osilopsia) veya vertikal hareket algısı, toksisitenin ciddiyetini gösteren bir bulgudur. Bu okülomotor fiksasyon mekanizmasının bozulması sonucu oluşur ve genellikle vestibüler fonksiyonun tamamıyla yokluğu söz konusudur. Etkilenen hastalarda ataksik yürüyüş ve hareketle artan denge bozukluğu görülür. Kalorik ve rotasyonel cevaplarda azalma veya yok olma görülebilir.

Risk Faktörleri ve Önlemler

Hasta yaşı (ileri yaş, prematürite, neonatalite), genel durum, sistemik hastalıklar, renal fonksiyonlar, karaciğer fonksiyonları, işitme düzeyi, daha önce ototoksik ilaç

kullanımı, ototoksik ilaçların birlikte kullanımı, önceden mevcut sinirsel işitme kaybı, gürültüye maruziyet, ototoksisiteye genetik predispozisyon, ateş yüksekliği, sepsis, hipertiroidizm ve hamilelik durumu ototoksik bir ilaca başlarken önem taşıyan faktörlerdir.

Ototoksik bir ilaç kullanırken böbrek ve karaciğer fonksiyonlarının bilinmesi, dikkatli bir doz ayarlamasının yapılması, tedavi süresinin on günü geçmemesi ve riskli hastaların yakından izlenmesi dikkat edilmesi gereken noktalarlardır.

Aminoglikozid ototoksitesisi için risk faktörleri ele alındığında, 6-10 mg/l serum seviyesi maksimal etkilik, minimal toksisite için uygun görülmektedir. Yüksek tek doz uygulanımı, düşük tekrarlayan doz uygulanımına her zaman tercih edilmelidir (8). Eritromisin ototoksitesite riski, günlük 4 g'dan yüksek dozlarda artar. Ototoksik seviye 63-78 mg/l olarak belirlenirken, farklı bir araştırmada 100 mg/l ototoksik seviye olarak tespit edilmiştir (6, 7). İleri yaş, kadın cinsiyet, renal veya hepatik disfonksiyon ve legioner hastalık eritromisin ototoksitesisi için risk faktörü olarak düşünülmüştür. Schweitzer ve Olson aşağıdaki korunma yöntemlerini önermektedir (24);

1. Kreatinin 180 mol/l'den fazla ise, eritromisin günlük dozu 1.5 g'ı geçmemelidir.
2. Karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan hastalar veya yaşlı hastalarda tedavi öncesi ve sonrası odyogramlar yapılmalıdır.
3. Eritromisin, furosemid, cisplatin veya aminoglikozidler gibi diğer ototoksik ilaçlarla veriliyorsa dikkatli olunmalıdır.

Lup diüretiklerinin kullanımında yavaş, sürekli infüzyon bolus infüzyona tercih edilmektedir ve kan seviyelerini 50İg/ml'den aşağıda tutmak için serum monitorizasyonu ve bölünmüş oral doz halinde kullanım uygundur. Furosemidin 50 mg/l'den daha fazla düzeylerde olduğunda ototoksisiteye yol açabileceği bildirilmiştir. Ayrıca, eğer furosemid kullanımında diüretik etki sağlanmadıysa, bumetanid gibi başka bir diüretikçe geçilmesi önerilmiştir. Lup diüretiklerinin 15 mg/dk'dan daha düşük hızda infüze edilmesi gerektiği belirtilmiştir (7, 10, 12).

Sisplatin bağılı ototoksisitenin belirlenmesi ve korunma için, yüksek-frekans odyometrinin yararlı olduğu bildirilmiştir (25, 26). Sisplatin ile birlikte kullanıldığında, sodyum tiyosülfat ve fosfomisin toksisiteyi azalttığı belirtilmiştir (7).

Takip Yöntemleri

Hastaların çoğu, 3000-4000 Hz'de, en az 30 dB kayıp olmadıkça işitme kaybının farkına varmazlar. Yani, çoğu hastada erken yakınma yoktur. Bu yüzden, ototoksisitenin erken belirlenmesinde yüksek-frekans odyometrinin bir rolü olabileceği öne sürülmüştür. Bununla birlikte, bu teknik günümüzde yaygın olarak kullanılmamaktadır. Elektronistagmografi, uyanılmış cevap odyometrisi, serum ilaç düzeyi takibi ve otoakustik emisyon ototoksisitenin erken saptanmasında önerilmiş yöntemlerdir (25, 26).

KAYNAKLAR

1. Brummett RE, Morrison RB. *The incidence of aminoglycoside antibiotic-induced hearing loss. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 116: 406-410, 1990.*
2. Stringer SC, Meyerhoff WL, Wright CG. *Ototoxicity. In Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL, Meyerhoff WL (eds). Otolaryngology (3rd ed). Philadelphia, WB Saunders Company, 1653-1669, 1991.*
3. Helson L, Okonwo E, Anton L, Cvitovic E. *Cis-platinum ototoxicity. Clin Toxicol 13: 469-478, 1978.*
4. DeVirgillis S, Argioli F, Sanna G. *Auditory involvement in thalassemia major. Acta Haematol 61: 209-215, 1979.*
5. Thalmann I, Kobayashi T, Thalmann R. *Arguments against a mediating role of the adenylate cyclase-cyclic amp system in the ototoxic action of loop diuretics. Laryngoscope 92: 589-593, 1982.*
6. Aran JM. *Current perspectives on inner ear toxicity. Otolaryngol Head and Neck Surg 112: 133-145, 1995.*
7. Chiodo AA, Alberti PW. *Experimental, clinical and preventive aspect of ototoxicity. Eur Arch Otorhinolaryngol 251: 375-392, 1994.*
8. Priuska EM, Schacht J. *Mechanism and prevention of aminoglycoside ototoxicity: outer hair cells as targets and tools. ENT Journal 76: 164-172, 1997.*
9. Lim DJ. *Effects of noise and ototoxic drugs at the cellular level in the cochlea: A review. Am J Otolaryngol 7: 73-99, 1986.*
10. Matz GJ. *Clinical perspectives on ototoxic drugs. Ann Otol Rhinol Laryngol 99: 39-43, 1990.*

11. Mintz U, Amir J, Pinkhas J, De Vries A. Transient perseptive deafness after erythromycin. *JAMA* 225: 1112-1123, 1973.
12. Rybak LP. Furosemide ototoxicity: clinical and experimental aspects. *Laryngoscope* 95 (Suppl) 38: 1, 1985.
13. Palohermo S, Thalmann R. Influence of loop diuretics upon Na⁺K⁺-ATPase and adenylate cyclase of the stria vascularis. *Arch Otorhinolaryngol* 217: 347-359, 1977.
14. Thalmann I, Kobayashi T, Thalmann R. Arguments against a mediating role of the adenylate cyclase-cyclic amp system in the ototoxic action of the loop diuretics. *Laryngoscope* 92: 589-593, 1982.
15. Barron SE, Daigneault EA. Effect of cisplatin on hair cell morphology and lateral wall NaK-ATPase activity. *Hear Res* 26: 131-137, 1987.
16. Mc Alpine D, Johnstone BM. The ototoxic mechanism of cisplatin. *Hear Res* 47: 191, 1990.
17. Chapman P. Naproxen and sudden hearing loss. *J Laryngol Otol* 96: 905-912, 1982.
18. Jung T, Miller S, Rosenthal S. Effect of round window membrane aplication of salicylate and indhomethacin on hearing and level of archidonic acit metabolites in perilymph. *Acta Otolaryngol [Suppl] (Stockh)* 493: 81-87, 1992.
19. Johansen PB, Gran JT. Ototoxicity due to hydroxychloroquine: report of two cases. *Clin Exp Rheumatol* 16: 472-474, 1988.
20. Lundy LB, Graham MD. Ototoxicity and ototopical medication: A survey of otolaryngologist. *Am J Otol* 14: 141-146, 1993.
21. Beder E, Gerçeker M, Yorulmaz İ, Demireller A, Akbay C, Sayın N. Topikal gentamisin ototoksitesi: kobaylarda koklear ultrastrüktür değişiklikleri. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 29: 154-157, 1991.
22. Wright CG, Meyerhoff WL. Ototoxicity of otic drops applied to the middle ear in the chinchilla. *Am J Otolaryngol* 5: 166-176, 1984.
23. Vernon J, Brummet Re, Walsch T. The ototoxic potential of propylene glycol in guinae pigs. *Arch Otolaryngol* 104: 726-729, 1978.
24. İkedo K, Morizono T. The preparation of acetic acid for use in otic drops and its effect on endocochlear potential and pH in inner ear fluid. *Am J Otolaryngol* 10: 382-385, 1989.
25. Bilgen V. Yüksek frekans odyometrisi. *Medikal Magazin* 98: 17-8, 1994.
26. Tange RA, Dreshler WA, Hulst RJV. The importance of high-tone audiometry in monitoring for ototoxicity. *Arch Otolaryngol* 242: 77-81, 1985.