

# Aminoglikozit ototoksitesini önleme

Giray Aynalı

Eğirdir Kemik-Eklem Hastalıkları Tedavi ve Rehabilitasyon Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, Isparta

## Özet

Aminoglikozitler bütün dünyada en yaygın olarak reçete edilen antibiyotiklerden biridir. Bu ajanların tüberküloz ve gram negatif aerobik bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde etkinlikleri kabul edilmiştir. Aminoglikozitler kohlear ve vestibüler hücrelerin oksidatif stres vasıtasıyla apoptotik yol ile ölümüne neden olurlar. Bu ototoksiste işitme kaybı, tinnitus ve/veya vertigo olarak karşımıza çıkabilir. Aminoglikozit ototoksitesinden korunma stratejilerinin gelişimi, ototoksiste araştırmalarının primer amacıdır. Otoprotektif tedavi demir şelatörlerinden ve antioksidan ajanlardan meydana gelir. Bu çalışmada bu ajanların aminoglikozit toksitesini engellemede ki etkinlikleri ilgili literatür bilgileri ile değerlendirildi.

**Anahtar kelimeler:** Ototoksiste, aminoglikozit, işitme kaybı

## Abstract

### The prevention of aminoglycoside ototoxicity

Aminoglycosides are one of the most commonly prescribed antibiotics worldwide. These agents are well established for the treatment of tuberculosis and gram-negative aerobic bacterial infection. Aminoglycosides kill cochlear and vestibular cells by activating apoptotic signalling pathways via oxidative stress. This ototoxicity classically may presents with sensorineural hearing loss, tinnitus and vertigo. The development of aminoglycoside otoprotective strategies is a primary goal in ototoxicity research. Otoprotective treatment was achieved by administration of iron chelators and antioxidant agents. The objective of this work was to assess the efficacy of these agents in prevention of aminoglycoside-induced ototoxicity.

**Key words:** Ototoxicity, aminoglycoside, hearing loss

## Giriş

Ototoksiste, kohlear ve/veya vestibüler olarak iç kulak dokularının, ilaçlar ve terapötik ajanlar nedeni ile hücresel dejenerasyonu ve fonksiyonel olarak bozulmasıdır (1). Ucuz ve etkili olmaları nedeni ile dünyada yaygın olarak kullanımları mevcut olan aminoglikozitler bu ajanlar içerisinde ototoksiste açısından önemli bir orana sahiptir (2). Günümüzde de özellikle gelişmekte olan ülkelerde daha çok olmak üzere kullanımlarının devam ettiği göz önüne alındığında, hastaların işitme ve denge fonksiyonlarının korunması açısından bu ilaçların ototoksitelerini önleyici çalışmalar değer kazanmaktadır.

## Aminoglikozitler

Aminoglikozitler 1940'lı yıllarda tüberküloz ve ileri bakteriyel enfeksiyonlarda kullanılmak üzere geliştirilmiş aminoglikozidik aminosiklitollerdir (3). Bakteri ribozomlarının 30s alt birimine bağlanıp protein sentezini inhibe ederek bakterisidal etki gösterirler. Bu grupta ilk geliştirilen ajan, Streptomyces griseus'tan izole edilen streptomisindir. Diğer önemli aminoglikozitler gentamisin, tobramisin, dihidrostreptomisin, amikasin, kanamisin, neomisin (2). Gastrointestinal emilimleri iyi olmadığı için genel kullanımları lokal veya parenteral şekildedir. Kulak için her iki kullanım şeklide toksiste nedeni olabilir. Lokal kullanımda yuvarlak pencere yoluyla aminoglikozitlerin pasif ve aktif transportu meydana gelebilir ve hatta serum seviyeleri ölçülebilecek kadar sistemik dolaşıma karışabilir (4).

Bu grup ilaçların kullanımında ortaya çıkması olası ototoksiste ve nefrotoksiste önemli sorunlardır. Ototoksiste sıklığı yetişkinlerde % 2-45 ve infantlarda % 0-2 olarak öne sürülmüştür (5). Aminoglikozitler

**Yazışma Adresi:**Giray Aynalı  
Anadolu Mah. Çevre yolu Çapur Sitesi. A Bl. No:7 32200 Isparta  
Tel: 0 246 2243396  
E-mail: giraynali@yahoo.com

Müracaat tarihi: 25.11.2008  
Kabul tarihi: 29.12.2009

hem vestibülotoksik hem de kohleotoksik etki gösterirler. Streptomisin ve gentamisin daha çok vestibülotoksik iken diğerleri öncelikle kohleotoksiktir (2). Kohleotoksisite ya da diğer bir deyişle işitme kaybı % 33 olarak tespit edilirken vestibülotoksisite % 15 olarak rapor edilmiştir (6). Bu toksisiteler klinikte işitme kaybı, tinnitus ve baş dönmesi olarak karşımıza çıkabilir. Aminoglikozit kullanımından sonra 10 Desibel'lik (dB) işitme kaybı ototoksisite olarak kabul edilir. Kohleanın ilk olarak bazal kıvrımındaki tüylü hücreler etkilendiği için işitme kaybı öncelikle yüksek frekanslardadır (16000 Hertz (Hz) ve üzeri). Daha sonra Corti'nin diğer hücreleri de etkilenebilir ve apikal hücrelere ve nöronal yapılara doğru ilerleyebilir. Hastalar 3000-4000 Hz seviyesinde 30 dB'lik kayıp oluşmadan durumu fark etmezler. Ototoksisiteden etkilenen hastaların yarısında ilacın kesilmesi ile durum düzelebilir. Fakat düzelleme 1 hafta ile 6 ay arasında meydana gelmektedir. Vestibüler sistemde ise kristanın ampullaris apeksindeki tüylü hücreler ve utriküler ve sakküler makulanın striolar bölgesi en sık etkilenen bölgelerdir. Ayrıca Tip 1 hücreler Tip 2 hücrelerden daha fazla etkilenmektedir (2,7).

Aminoglikozit ototoksisitesine yatkınlık oluşturabilen risk faktörleri arasında mitokondrial 12S rRNA'da A1555G mutasyonu, 60 yaş üzerinde olma, daha önceden bir işitme kaybı öyküsünün olması, böbrek yetmezliği, diğer bir ototoksik ilaç ile beraber kullanım, tedavinin 10 günden daha uzun süredir alınıyor olması, serum ilaç seviyeleri ve birlikte gürültüye maruziyet sayılabilir. İlginç olarak işitme kaybı olanlarda A1555G mutasyonuna rastlanırken vestibülotoksisitesi olanlarda rastlanmamıştır (7-9).

#### **Aminoglikozit ototoksisitesinin mekanizması**

Aminoglikozitler; lipid çözünürlüğü olmayan, polikationik ve büyük yapıli moleküllerdir (10) ve tüylü hücrelerin içine mekanoelektriksel transdüser kanallar yolu ile girerler (11). Bundan sonra oluşan aminoglikozit-demir kompleksi, araşidonik asit metabolizmasından oluşan serbest oksijen radikalleri gibi elektron vericileri ile reaksiyona girer. Aminoglikozitler tarafından serbest oksijen radikalleri vasıtasıyla aktive edilen c-Jun N-Terminal Kinaz (JNK) hücre apoptozisine katkıda bulunur. Bu enzimin akış yönündeki hedefi transkripsiyon faktörü olan aktive Protein-1'dir. Bundan sonra çekirdekte nükleer faktör kappa B'de (NFκB) gen translokasyonları meydana gelir ve mitokondriden sitokrom-c salgılanır. En son aşamada kaspazlar (kaspaz 8, 9, ve 3)

vasıtasıyla mitokondri membranı hasarlanarak hücre apoptozise uğramaktadır. Ayrıca hücre ölümü kaspazdan bağımsız mekanizmalar ile de olabilir. Apoptozis burada intrinsik mekanizmalı apoptozistir (12,13). Burada kilit rolü serbest oksijen radikalleri oynamaktadır.

#### **Aminoglikozit ototoksisitesini engelleme ve korunma**

Aminoglikozit ototoksisitesini engelleme, genel ototoksik ajanlardan korunma prensiplerinin yanı sıra mekanizmada meydana gelen olay ve mediatörler üzerinden etkili bir takım yöntemleri de içermektedir. Genel yöntemler arasında daha az toksik olan bir alternatif var ise bu ilacın kullanılması, aminoglikozit verilmesi durumunda tedavinin mümkün olan en erken aşamada sonlandırılması, aynı zamanda işitme ve vestibüler fonksiyonlarının monitorize edilmesi sayılabilir. Burada özellikle yüksek frekans odyometri değerlidir.

Mekanizma üzerine etkili yöntemler ise daha çok demir şelasyonu ve serbest radikaller üzerinden çalışmaktadır (14,15).

Birçok madde serbest radikal oluşumunu engelleme özelliğine sahiptir. Nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) bunlardan biridir. Nitrik oksit sentaz inhibitörüdür. Pseudomonas aeruginosa ekzotoksini ile oluşan sensorinöral işitme azlığını engellediği gösterilmiştir (16). Ayrıca Takumida ve ark. (17) L-NAME'nin gentamisinin vestibüler toksisitesini, Nordang ve ark. (18) işitme kaybını engellediğini ortaya koymuşlardır. Deksametozon'un da nitirik oksit sentezini engelleyerek antiototoksik etki gösterdiği öne sürülmüştür (19). Nörotrofin-3 ise hem nitrik oksit yapımını azaltarak hem de Bcl-2 miktarını arttırarak etkili apoptozisi önleyici yönde hareket edebilir. Bcl-2 proteini sitokrom-c salınımını azaltır ve pro-apoptotik proteinleri inhibe eder (13). Kashio ve ark. (20) yaptıkları çalışmada Bcl-2 protein ailesinden olan FNK'yı (Bcl-xFNK) başka bir protein olan TAT ile kombine etmişler (TAT-FNK) ve kanamisin ototoksisitesine karşı etkili bulmuşlardır. Organizmayı serbest radikallerden koruduğu bilinen ve oksidatif stres ile miktarı artan glutatyonun gentamisine bağıli ototoksisiteyi engellediği iddia edilmiştir (21). Bir çalışmada toksisiteden daha az etkilenen apikal hücrelerde bazal hücrelerden daha fazla glutatyon bulunduğu bildirilmiştir (22). Diğer bir takım çalışmalarda da N-asetilsistein'in gentamisin ototoksisitesini iyileştirdiği gösterilmiş ve bazı yazarlar bunu N-asetilsistein'in vücutta glutatyon prokürsörü olan sisteine hidrolize olarak miktarını artırmasına

bağlamıştır (23,24). Ebselen, bir antioksidan etki ile gentamisin toksisitesini engelleyebilir (25). Serbest radikalleri yok ederek ve etkilerini engelleyerek  $\alpha$ -tokoferol (Vitamin E) (26) ve  $\alpha$ -lipoik asit (27) gibi maddelerde anti-ototoksik etkiler gösterebilirler. Gentamisin ve amikasin ile yapılan çalışmalarda birçok antioksidan mekanizma ile anti-ototoksik etkisi kanıtlanan D-metionin'in hem etkinliği kanıtlanmış hem de glutasyon, histidin ve ebselen gibi maddelerden daha etkili olduğu görülmüştür (28-30). Potansiyel bir serbest radikal temizleyicisi olan ve daha çok akut myokard enfarktüsü gibi iskemik durumlarda kullanılan edaravon, streptomisin ve tobramisin ile yapılan çalışmalarda anti-ototoksik olarak etkili olmuştur (31,32). Apoptoziste önemli rol oynayan JNK enziminin inhibitörü olan CEP-1347 ve JNK oluşumunu engelleyen D-JNK-1, uygulanan deneklerde, neomisin ve gentamisin harabiyeti belirgin olarak daha az bulunmuştur (33-35).

Bir demir şelatörü olan deferroksamin ile yapılan çalışmada, aminoglikozit-demir kompleksini etkileyerek gentamisin toksisitesini engelleyici etkisinin bulunduğu histopatolojik ve odyolojik olarak gösterilmiş ve bu olumlu etkinin kısmi olduğu vurgulanmıştır (36,37). Benzer şekilde bir demir şelatörü olan ve aynı zamanda antioksidan özellik taşıyan dihidroksibenzoat ve salisilat aminoglikozit toksisitesinden korunmada etkili bulunmuştur (6,38,39). Jiang ve ark. (25) salisilat ve dihidroksibenzoatın antioksidan etkilerini NF $\kappa$ B'nin translokasyonu üzerinden oluşturduklarını öne sürerken, Lecain ve ark. (40) ise bunu destekler şekilde salisilatın bu etkisini NF $\kappa$ B üzerinde anahtar bir rol oynayan protein kinaz C zeta (PKC $\zeta$ ) enzimini modüle ederek meydana getirdiğini iddia etmişlerdir. Aminoglikozit ototoksisitesinden korunmada etkili bulunan diğer bir demir şelatörü de 2,2'-dipyridil isimli bir maddedir (41).

Bunların dışında yapılan gen terapisi çalışmaları aminoglikozit ototoksisitesini azaltmaya yönelik olarak değerlidir. Yapılan çalışmalarda adenovirüs vektörleri ile kodlanmış katalaz, süperoksit dismutaz 1, süperoksit dismutaz 2, transforming büyüme faktörü- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) ve glial hücre nörotrofik faktörü (GDNF) kısmi olarak etkili bulunmuşlardır. Ayrıca diğerleri süperoksit dismutaz 1'den daha etkili bulunmuşlardır (42,43). Yine süperoksit dismutaz benzeri olan M40403 yapılan çalışmada gentamisin toksisitesine karşı etkili olmuş, fakat şu da belirtilmelidir ki diğer ilaçlardan farklı olarak sisplatin

karşı etkisiz olmuştur (44). Ayrıca transdiferensiyasyon yoluyla genel bir kohlear hücre rejenerasyonu için Atoh-1 isimli gen başarılı bir şekilde kullanılmıştır (45).

Nöronal olarak spiral ganglion seviyesinde koruyucu etki gösteren ajanlarda vardır. Bunlar arasında güçlü bir sinir büyüme faktörü stimülatörü olan 4-metilkatekol (43) ile N-metil-D-aspartat reseptör antagonisti olan MK801 (47) ve dizosilpin (48) sayılabilir. Yine nöronal düzeyde etki gösteren  $\alpha$ -phenyl-tert-butyl-nitrone aynı zamanda tüylü hücreler üzerine de koruyucu etki gösterir (49).

Yukarıda bahsedilen ajanlara ek olarak kanamisinle sinerji gösteren bir ototoksik olmasına rağmen etakrinik asit (50), kaspaz enzimini inhibe ederek ve sitokrom-c salınımını azaltarak etki ettiği söylenen ve aslında bir tetrasiklin olan minosiklin (51), fosfomisin (52), bir immunsupresor olan siklosporin A (41), G protein ve Ras inhibitörleri (53), Clostridium difficile toksini (54), Ginko biloba ve benzeri bitkisel ekstraktlar (55) ve flavanoidler (56) de aminoglikozit ototoksisitesine karşı araştırılmış ve koruyucu oldukları iddia edilmiş ajanlardır.

### Sonuç

Aminoglikozitlerin kullanım alanları hala yaygındır. Bu antibiyotiklerin etki spektrumlarında alternatifleri bulunmadığı sürece ototoksisiteleri de gündemde olacaktır. Aminoglikozit ototoksisitesini engellemek üzere çok sayıda ve çok çeşitli ajanlarla çalışmalar yapılmış olmasına rağmen rutin olarak aminoglikozitlerle birlikte koruyucu bir ajan hala kullanılmamaktadır. Ayrıca yapılan çalışmaların neredeyse tamamına yakını hayvan çalışmalarıdır. Bu ajanların insanlar üzerinde en azından aminoglikozit kullanması zorunlu hastalarda çalışılarak etkilerine ve yan etkilerine göre tedavi protokollerine alınmaları faydalı olacaktır.

### Kaynaklar

1. Arslan E, Orzan E, Santarelli R. Global problem of drug-induced hearing loss. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 884: 1-14.
2. Rizzi MD, Hirose K. Aminoglycoside ototoxicity. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;15(5): 352-7.
3. Schacht J. Biochemical basis of aminoglycoside ototoxicity. *Otolaryngol. Clin.* 1993; 26: 845-856.
4. Matz G, Rybak L, Roland PS, Hannley M, Friedman R, Manolidis S et al. Ototoxicity of ototopical antibiotic drops in humans. *Otolaryngol*

- Head Neck Surg. 2004;130(3 Suppl): 79-82.
5. Fausti SA, Henry JA, Schaffer HI, Olson DJ, Frey RH, McDonald WJ. High-frequency audiometric monitoring for early detection of aminoglycoside ototoxicity. *J. Infect. Dis.* 1992;165: 1026–1032.
  6. Chen Y, Huang WG, Zha DJ, Qiu JH, Wang JL, Sha SH. Aspirin attenuates gentamicin ototoxicity: from the laboratory to the clinic. *Hear Res.* 2007;226(1-2): 178-82.
  7. Roland JT, Cohen NL. Vestibular and auditory ototoxicity. In: Cummings CW, Frederickson JM, Harker LA Krause CJ, Richardson MA, Schüller DE, eds. *Otolaryngology Head & Neck Surgery*, 2nd ed. St.Louis: Mosby-Year Book, Inc.1998;3186-97.
  8. Priuska EM, Schacht J. Mechanism and prevention of aminoglycoside ototoxicity: outer hair cells as targets and tools. *Ear Nose Throat J.* 1997;76(3): 164-6, 168, 170-1.
  9. Fischel-Ghodsian N. Genetic factors in aminoglycoside toxicity. *Pharmacogenomics.* 2005;6(1): 27-36.
  10. Nomura K, Naruse K, Watanabe K, Sokabe M. Aminoglycoside blockade of Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channel from rat brain synaptosomal membranes incorporated into planar bilayers. *J Membr Biol.* 1990;115(3): 241-51.
  11. Marcotti W, van Netten SM, Kros CJ. The aminoglycoside antibiotic dihydrostreptomycin rapidly enters mouse outer hair cells through the mechano-electrical transducer channels. *J Physiol.* 2005;567: 505-21.
  12. Rybak LP, Ramkumar V. Ototoxicity. *Kidney Int.* 2007;72(8): 931-5.
  13. Rybak LP, Whitworth CA. Ototoxicity: therapeutic opportunities. *Drug Discov Today.* 2005;10(19): 1313-21.
  14. Song BB, Schacht J. Variable efficacy of radical scavengers and iron chelators to attenuate gentamicin ototoxicity in guinea pig in vivo. *Hear Res.* 1996;94(1-2): 87-93.
  15. Sha SH, Schacht J. Stimulation of free radical formation by aminoglycoside antibiotics. *Hear Res.* 1999;128(1-2): 112-8.
  16. Popa R, Anniko M, Takumida M. Otoprotectant minimizes hearing defects caused by *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A. *Acta Otolaryngol.* 2000;120(3): 350-8.
  17. Takumida M, Anniko M. Nitric oxide in the inner ear. *Curr Opin Neurol.* 2002;15(1): 11-5.
  18. Nordang L, Anniko M. Nitro-L-arginine methyl ester: a potential protector against gentamicin ototoxicity. *Acta Otolaryngol.* 2005;125(10): 1033-8.
  19. Park SK, Choi D, Russell P, John EO, Jung TT. Protective effect of corticosteroid against the cytotoxicity of aminoglycoside otic drops on isolated cochlear outer hair cells. *Laryngoscope.* 2004;114(4): 768-71.
  20. Kashio A, Sakamoto T, Suzukawa K, Asoh S, Ohta S, Yamasoba T. A protein derived from the fusion of TAT peptide and FNK, a Bcl-x(L) derivative, prevents cochlear hair cell death from aminoglycoside ototoxicity in vivo. *J Neurosci Res.* 2007;85(7): 1403-12.
  21. Lautermann J, McLaren J, Schacht J. Glutathione protection against gentamicin ototoxicity depends on nutritional status. *Hear Res.* 1995;86(1-2): 15-24.
  22. Sha SH, Taylor R, Forge A, Schacht J. Differential vulnerability of basal and apical hair cells is based on intrinsic susceptibility to free radicals. *Hear Res.* 2001;155(1-2): 1-8.
  23. Feldman L, Efrati S, Eviatar E, Abramssohn R, Yarovoy I, Gersch E, et al. Gentamicin-induced ototoxicity in hemodialysis patients is ameliorated by N-acetylcysteine. *Kidney Int.* 2007;72(3): 359-63
  24. Tepel M. N-Acetylcysteine in the prevention of ototoxicity. *Kidney Int.* 2007;72(3): 359-63.
  25. Jiang H, Sha SH, Schacht J. NF-kappaB pathway protects cochlear hair cells from aminoglycoside-induced ototoxicity. *J Neurosci Res.* 2005;79(5): 644-51.
  26. Feroni AR, Sergi B, Scarano E, Paludetti G, Ferraresi A, Troiani D. Protective effects of alpha-tocopherol against gentamicin-induced Otovestibulo toxicity: an experimental study. *Acta Otolaryngol.* 2003;123(2): 192-7.
  27. Conlon BJ, Aran JM, Erre JP, Smith DW. Attenuation of aminoglycoside-induced cochlear damage with the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid. *Hear Res.* 1999;128(1-2): 40-4.
  28. Kopke RD, Liu W, Gabaizadeh R, Jacono A, Feghali J, Spray D, et al. 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(5): 559-71.
  29. Sha SH, Schacht J. Antioxidants attenuate gentamicin-induced free radical formation in vitro and ototoxicity in vivo: D-methionine is a potential

- protectant. *Hear Res.* 2000;142(1-2): 34-40.
30. Campbell KC, Meech RP, Klemens JJ, Gerber MT, Dyrstad SS, Larsen DL, et al. Prevention of noise- and drug-induced hearing loss with D-methionine. *Hear Res.* 2007;226(1-2): 92-103.
  31. Horiike O, Shimogori H, Yamashita H. Effect of edaravone on streptomycin-induced vestibulotoxicity in the Guinea pig. *Laryngoscope.* 2004 Sep;114(9): 1630-2.
  32. Asplund MS, Lidian A, Linder B, Takumida M, Anniko M. Protective effect of edaravone against tobramycin-induced ototoxicity. *Acta Otolaryngol.* 2008;13: 1-6.
  33. Pirvola U, Xing-Qun L, Virkkala J, Saarna M, Murakata C, Camoratto AM, et al. Rescue of hearing, auditory hair cells, and neurons by CEP-1347/KT7515, an inhibitor of c-Jun N-terminal kinase activation. *J Neurosci.* 2000;20(1): 43-50.
  34. Ylikoski J, Xing-Qun L, Virkkala J, Pirvola U. Blockade of c-Jun N-terminal kinase pathway attenuates gentamicin-induced cochlear and vestibular hair cell death. *Hear Res.* 2002;166(1-2): 33-43.
  35. Wang J, Van De Water TR, Bonny C, de Ribaupierre F, Puel JL, Zine A. A peptide inhibitor of c-Jun N-terminal kinase protects against both aminoglycoside and acoustic trauma-induced auditory hair cell death and hearing loss. *J Neurosci.* 2003;23(24): 8596-607.
  36. Mostafa BE, Tawfik S, Hefnawi NG, Hassan MA, Ismail FA. The role of deferoxamine in the prevention of gentamicin ototoxicity: a histological and audiological study in guinea pigs. *Acta Otolaryngol.* 2007;127(3): 234-9.
  37. Conlon BJ, Perry BP, Smith DW. Attenuation of neomycin ototoxicity by iron chelation. *Laryngoscope.* 1998;108(2):284-7.
  38. Sinswat P, Wu WJ, Sha SH, Schacht J. Protection from ototoxicity of intraperitoneal gentamicin in guinea pig. *Kidney Int.* 2000;58(6): 2525-32.
  39. Song BB, Sha SH, Schacht J. Iron chelators protect from aminoglycoside-induced cochleo- and vestibulo-toxicity. *Free Radic Biol Med.* 1998;25(2): 189-95.
  40. Crisanti P, Laplace O, Lecain E, Jonet L, Jeanny JC, Omri B. The role of PKCzeta in NMDA-induced retinal ganglion cell death: prevention by aspirin. *Apoptosis.* 2006;11(6): 983-91.
  41. Dehne N, Rauen U, de Groot H, Lautermann J. Involvement of the mitochondrial permeability transition in gentamicin ototoxicity. *Hear Res.* 2002;169(1-2): 47-55.
  42. Kawamoto K, Yagi M, Stöver T, Kanzaki S, Raphael Y. Hearing and hair cells are protected by adenoviral gene therapy with TGF-beta1 and GDNF. *Mol Ther.* 2003;7(4): 484-92.
  43. Kawamoto K, Sha SH, Minoda R, Izumikawa M, Kuriyama H, Schacht J, et al. Antioxidant gene therapy can protect hearing and hair cells from ototoxicity. *Mol Ther.* 2004;9(2): 173-81.
  44. McFadden SL, Ding D, Salvemini D, Salvi RJ. M40403, a superoxide dismutase mimetic, protects cochlear hair cells from gentamicin, but not cisplatin toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2003;186(1):46-54.
  45. Izumikawa M, Minoda R, Kawamoto K, Abrashkin KA, Swiderski DL, Dolan DF, et al. Auditory hair cell replacement and hearing improvement by Atoh1 gene therapy in deaf mammals. *Nat Med.* 2005;11(3): 271-6.
  46. Kimura N, Nishizaki K, Orita Y, Masuda Y. 4-methylcatechol, a potent inducer of nerve growth factor synthesis, protects spiral ganglion neurons from aminoglycoside ototoxicity--preliminary report. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1999;540: 12-5.
  47. Duan M, Agerman K, Ernfors P, Canlon B. Complementary roles of neurotrophin 3 and a N-methyl-D-aspartate antagonist in the protection of noise and aminoglycoside-induced ototoxicity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(13): 7597-602.
  48. Basile AS, Brichta AM, Harris BD, Morse D, Coling D, Skolnick P. Dizocilpine attenuates streptomycin-induced vestibulotoxicity in rats. *Neurosci Lett.* 1999;265(2): 71-4.
  49. Hester TO, Jones RO, Clerici WJ. Protection against aminoglycoside otic drop-induced ototoxicity by a spin trap: I. Acute effects. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;119(6): 581-7.
  50. Ding D, McFadden SL, Browne RW, Salvi RJ. Late dosing with ethacrynic acid can reduce gentamicin concentration in perilymph and protect cochlear hair cells. *Hear Res.* 2003;185(1-2): 90-6.
  51. Corbacella E, Lanzoni I, Ding D, Previati M, Salvi R. Minocycline attenuates gentamicin induced hair cell loss in neonatal cochlear cultures. *Hear Res.* 2004;197(1-2): 11-8.
  52. Ohtani I, Ohtsuki K, Aikawa T, Sato Y, Anzai T, Ouchi J, Saito T. Protective effect of fosfomycin against aminoglycoside ototoxicity. *ORL J*

- Otorhinolaryngol Relat Spec. 1985; 47(1): 42-8
53. Battaglia A, Pak K, Brors D, Bodmer D, Frangos JA, Ryan AF. Involvement of ras activation in toxic hair cell damage of the mammalian cochlea. *Neuroscience*. 2003;122(4): 1025-35.
54. Bodmer D, Brors D, Bodmer M, Ryan AF. Rescue of auditory hair cells from ototoxicity by CEP-11004, an inhibitor of the JNK signaling pathway. *Laryngorhinootologie*. 2002;81(12): 853-6.
55. Jung HW, Chang SO, Kim CS, Rhee CS, Lim DH. Effects of Ginkgo biloba extract on the cochlear damage induced by local gentamicin installation in guinea pigs. *J Korean Med Sci*. 1998;13(5): 525-8.
56. Long M, Smouha EE, Qiu D, Li F, Johnson F, Luft B. Flavanoid of *Drynaria fortunei* protects against gentamicin ototoxicity. *Phytother Res*. 2004;18(8): 609-14.