

SİSPLATİN OTOTOKSİSİTESİ

Cisplatin Ototoxicity

Burak Mustafa TAŞ¹, Gökçe ŞİMŞEK²

¹Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak-Burun-Boğaz ve Baş-Boyun Cerrahisi A.D., KIRIKKALE.

ÖZ

ABSTRACT

Ototoksisite çeşitli ilaçlar ve kimyasal maddelerin koklea ve vestibüler organda oluşturduğu hücresel dejenerasyon ve fonksiyon bozukluğudur. Sisplatin (Cis-diamindiklorplatinum II), özellikle baş-boyun tümörlerinde, ürogenital sistem, santral sinir sistemi, solunum sistemi ve özefagus kanserleri olmak üzere birçok malign hastalığın tedavisinde, erişkinlerde ve çocuklarda kullanılmakta olan antineoplastik bir ajandır. Sisplatinin nefrotoksisite ve geri dönüşümsüz ototoksisite dışında diğer önemli doz sınırlayıcı yan etkileri nörotoksisite, gastrointestinal sistem ve kemik iliği toksisitesidir. Sisplatin ototoksik etkisini reaktif oksijen ürünleri ve DNA hasarı ile göstermektedir. Sisplatin ototoksisitesinde klinik olarak başlangıçta yüksek frekanslarda, sonrasında konuşma sesini de içeren düşük frekanslarda, bilateral, sensorinöral işitme kaybı görülür. Günümüzde sisplatin bağımlı ototoksisiteyi önlemede standart bir tedavi bulunmamaktadır. Bu derlemede sisplatin ototoksisitesinin tanımı, etki mekanizması, güncel tedavi seçenekleri güncel literatür bilgileri eşliğinde tartışılmıştır.

Otototoxicity is the cellular degeneration and dysfunction of various chemicals and chemicals in the cochlea and vestibular organ. Cisplatin (Cis-diamindichlorplatinum II) is an antineoplastic agent used in the treatment of many malignant diseases, especially in head and neck tumors, urogenital system, central nervous system, respiratory system and esophagus cancers, in adults and children. Other important dose limiting side effects besides cisplatin nephrotoxicity and irreversible ototoxicity are neurotoxicity, gastrointestinal toxicity, and bone marrow toxicity. Cisplatin shows its autotoxic effect with reactive oxygen products and DNA damage. In cisplatin ototoxicity, bilateral, sensorineural hearing loss is seen clinically at high frequency at the beginning, and at low frequencies including speech voice afterwards. Currently, there is no standard treatment to prevent cisplatin-dependent ototoxicity.

Anahtar Kelimeler: Sisplatin, ototoksisite, önleme, koklea, işitme kaybı, antioksidan

Keywords: Cisplatin, ototoxicity, prevention, cochlea, hearing loss, antioxidant



Yazışma Adresi / Correspondence: Dr. Gökçe ŞİMŞEK

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Hekimliği Fakültesi, KBBBC A.D., KIRIKKALE, TÜRKİYE

Phone: 0506 2417502

E-mail: drgokcesimsek@hotmail.com

Received / Geliş Tarihi: 18.04.2017

Accepted / Kabul Tarihi: 21.04.2017

GİRİŞ

Bir kimyasal maddenin veya ilacın kullanılması sonucu iç kulak dokularında fonksiyon kaybı nedeniyle denge bozukluğu ve/veya işitme kaybı gelişmesine ototoksitesite denir (1). Terapötik dozlarda kullanılmasına rağmen bu ajanlar geçici ya da kalıcı etki oluşturabilmektedir. Ototoksitesiteye bağlı semptomlar işitme kaybı, tinnitus ve baş dönmesidir. Ototoksitesiteye neden olabilen en önemli ajanlar, streptomisin ve gentamisin gibi aminoglikozidler, sisplatin, nitrojen mustrad ve vincristin gibi antineoplastik ilaçlar, kinin, salisilatlar ve furosemid ile etakrinik asit gibi loop diüretiklerdir. Seligmann ve ark. yaptıkları çalışmada yaklaşık 130 ototoksik ajan tanımlamıştır (2).

Sisplatin (cis-diamminedichloroplatinum-II), platinum türevi olup erişkinlerde ve çocuklarda baş-boyun tümörleri, ürogenital sistem, santral sinir sistemi, solunum sistemi ve özefagus kanserleri olmak üzere birçok malign hastalığın tedavisinde kullanılan kematerapötik bir ajandır. Sisplatin özellikle pediatrik hastalarda yaklaşık %85 kür oranıyla en etkili kematerapötik ajanlardan biridir (3).

Sisplatinin en önemli doz kısıtlayıcı yan etkileri, ototoksitesite, nefrotoksitesite ve nörotoksitesitedir. Sisplatinin ototoksik ve nörotoksik etkilerinin bilinen bir tedavisi yoktur. Ototoksik ilacın dozu, yaş, diğer ototoksik ajanların kullanımı, gürültü maruziyeti, beslenme, düşük serum albumini, anemi ve hastada kraniyal radyoterapi öyküsü ototoksik yan etkilerin ortaya çıkmasını kolaylaştıran faktörlerdir (4-6). Ototoksitesiteye bağlı işitme kaybı, yüksek frekanslarda, bilateral, irreversibl ve progresif sensörinöral tip işitme kaybıdır. Odyometrik çalışmalarda sisplatin tedavisi sırasında % 75-100 oranında işitme eşiklerinde yükselme saptanmıştır (3). Sisplatin ototoksitesitesini odyometrik incelemeler, otoakustik emisyon (OAE) ölçümleri ve işitsel beyin sapı cevapları (ABR) ile izlemek mümkündür (4).

Sisplatin Ototoksitesitesine Bağlı Kokleotoksik Etkinin Oluşum Mekanizması: Sisplatine bağlı ototoksik hasar özellikle kokleanın bazal kıvrımındaki dış tüylü hücreler ile iç tüylü hücrelerde meydana gelir (7). Ayrıca sisplatin uygulaması sonrası korti organı ve stria vaskularis de diğer etkilenen yapılardır. Antineoplastik olarak kullanılan sisplatinin etki mekanizması net olarak anlaşılamamıştır ancak DNA hasarı yaparak etki gösterdiği düşünülmektedir (7). Reaktif oksijen radikallerini arttıran sisplatin antioksidan enzim aktivitesini azaltarak, koklea üzerinde ototoksik etkiye sebep olabilmektedir (8).

Sisplatin ototoksitesitesini iki ayrı mekanizma ile oluşturmaktadır; bunlar iyon kanalı blokajı ve lipid peroksidasyonudur. Peters ve ark. yaptıkları çalışmada sisplatinin dış tüylü hücrelerin membranındaki iyon geçiş kanallarını bloke ederek hiperpolarizasyon yaptığını göstermişlerdir (9).

Sisplatinin vücutta yaptığı toksik etkilerden sorumlu olan metaboliti, cis-diammineaquachloroplatinum II'dir. Koklea üzerindeki toksik etkisini serbest oksijen radikallerini arttırarak DNA replikasyonu ve tamirini önleyerek yaptığı öne sürülmektedir (10-12). Glutasyon ve süperoksit dismutaz, katalaz, glutasyon peroksidaz ve glutasyon redüktaz gibi, kokleayı serbest oksijen radikallerinden koruyan enzim sistemlerinin sisplatinin ototoksik etkisiyle bozulması üzerine oksidatif stres belirteci olan malondialdehit miktarında artış izlenmiştir (13). Oksidize olmuş glutasyon ve artmış malondialdehit seviyeleri antioksidan enzim seviyelerinde düşmeye neden olur (14). Serbest oksijen radikallerinin uzaklaştırılmasında yetersiz kalınması üzerine hücrelerde apoptozis başlar.

Glutasyon depolarının dış tüylü hücrelerde daha fazla olması sisplatine bağlı etkilerin bu hücrelerde daha fazla olmasını açıklayabilmektedir (14). Sisplatin ototoksitesitesinin etki mekanizmalarından biri de reaktif nitrojen türleridir. Nitrik oksit (NO), 3 tip nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi ile üretilebilmektedir. İndüklenebilir NOS (iNOS) Ca⁺⁺ bağımlı değildir ve

normal şartlarda kokleada bulunmaz (15). Ancak sisplatin verilmiş hayvanların kokleasında iNOS gözlenmiştir (16). iNOS tarafından oluşturulan nitrik oksit lipid peroksidasyonu sonucu DNA, protein hasarı ve hücre ölümüne neden olur. Ayrıca sisplatin DNA hasarı oluşturarak hücre siklusunu bloke eder ve p53 aktivasyonu ile apoptozisi indükler (17,18).

Sonuç olarak, dış tüylü hücreler başta olmak üzere kokleadaki yapılarda irreversible değişiklikler başlar. Sisplatinin, lateral duvarda yer alan tip 1 spiral ligaman fibrositlerinde yer alan potasyum kanallarını aktive ettiği ve apoptozise katkıda bulunduğu belirtilmiştir (19). Bu değişikliklere maruz kalan Korti organında dejenerasyon ve Reissner membranının korti organının üzerine katlanması izlenir (20).

Sisplatin Ototoksitesisinde Güncel Tedavi Seçenekleri: Sisplatin ototoksitesinin önlenmesi ve ototoksiteseye bağlı oluşan etkilerin geri dönüşümünü sağlamak amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. Çalışmalarda etkinliği başlıca araştırılan ajanlar; steroidler, resveratrol, Na-tiosülfat, salisilat, ginkgo biloba, E vitamini, C vitamini, N-asetilsistein, D-metiyonin, ebselen'dir (1,8).

Sisplatin ototoksitesini önlemede etkinliği araştırılan ajanların başında steroidler gelmektedir (21). Kortikosteroidler, glukokortikoid ve mineralokortikoid olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Mineralokortikoidler renal fonksiyonlar üzerine etkiliyken, vücudun birçok yerinde reseptörü bulunan glukokortikoidler ise karbonhidrat mekanizması ve immunmodülasyon üzerine etkilidir. Glukokortikoidler (prednizon, deksametazon, metilprednizolon) kuvvetli antiinflamatuvar etkileri sebebiyle ani sensörinöral işitme kayıpları, Meniere hastalığı, otoimmün iç kulak hastalığı ve tinnitus tedavisinde kullanılmaktadır (22).

Kortikosteroidlerin iç kulakta reaktif oksijen türevlerinin etkisini sınırlandırdığı gösterilmiştir (22). Ratların iç kulaklarında kortikosteroid reseptörlerinin gösterilmesi, kortikosteroidlerin etki yerinin koklea olduğunun göstergesidir (23). Sisplatin

ototoksitesinde kullanılan deksametazon ve metilprednizolonun etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir (24-31). Waissbluth ve ark. yaptıkları çalışmada sistemik deksametazonun etkinliğini ölçmeyi amaçlamışlardır (25). Sun ve ark. deksametazon yüklü nanopartiküllerle sisplatin ototoksitesine karşı koruma sağlanabileceğini göstermişlerdir (26). Metilprednizolon yüklü nanoparçacıklarla yapılan çalışmada metilprednizolonun etkinliği gösterilmiştir (21). Özel ve ark. ise deksametazon ve metilprednizolonu karşılaştırdıkları çalışmada iki ajanın da etkili olduğunu bildirmişlerdir (24).

Herhangi bir kemoterapötik ajanın intratimpanik uygulanmasının amacı sistemik yan etkilerinden korunmak ve direkt olarak yüksek konsantrasyonda iç kulağa ulaşmasını sağlamaktır (27). Hughes ve ark. sisplatin dozunun değişmesiyle intratimpanik deksametazonun etkinliğine bakmıştır (28). Farklı cisplatin dozlarında intratimpanik steroidlerin otoprotektif etkisi gösterilememiştir. İntratimpanik deksametazonun otoakustik emisyon ölçümleri ile değerlendirildiği ve curcumin ile deksametazonun karşılaştırıldığı çalışmalar yapılmıştır (29, 30). Topdağ ve ark.'nın intratimpanik deksametazon ile memantin ve pirsasetamı karşılaştırdıkları çalışmada intratimpanik deksametazon ile memantin pirsasetama karşı üstün olduğu bildirilmiştir (31).

NG-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME), bir NOS inhibitörüdür. Watanabe ve ark. NOS inhibitörü olan L-NAME'in kullanılmasıyla ABR eşiklerinde minimal değişiklikler olduğunu göstermişlerdir (32).

Curcumin'in ototoksitedeki etkinliğinin saptanması için yapılan çalışmalarda curcumin'in deksametazon kadar etkili olduğu saptanmıştır (33).

Resveratrol bitkilerde ve meyvelerde bulunabilen antioksidan bir üründür (34). Şimşek ve ark. yaptıkları çalışmada intraperitoneal resveratrolün sisplatin ototoksitesinde etkin olduğunu ABR ölçümleri ile göstermişlerdir (35).

Sodyum tiosülfat uzun yıllardır sisplatin ototoksisitesinin önlenmesinde etkinliği araştırılan bir ajandır. Wimmer ve ark. yuvarlak pencereden verilen sodyum tiosülfatın etkin olmadığını bildirmiştir (36). Wang ve ark. ise sodyum tiosülfatın sisplatin ototoksisitesinin önlenmesinde etkin olduğunu otoakustik emisyon ölçümleri ve histolojik olarak göstermişlerdir (37). Sodyum tiosülfatın antineoplastik sisplatin aktivitesini azaltabileceği bildirilmiştir (38). Yüksek dozlarda kullanıldığında ototoksik etki gösterebilen salisilat düşük dozlarda kullanıldığında hidroksil iyonlarını etkisizleştirip sitoprotektif etki gösterebilmektedir (39). Salisilatların, sisplatin ototoksisitesinde kısmen faydalı olduğu bildirilmiştir (40).

E vitamini (α -tokoferol), lipid peroksidasyonunu baskılayıp iç kulağı ototoksik hasarlardan koruyabilmektedir. E vitamininin bu özelliği birçok çalışma ile gösterilmiştir (41-43). Güçlü bir antioksidan olan C vitamini ise sisplatin ototoksisitesini önlenmesinde etkinliği araştırılmış vitaminlerden biridir (44,45).

N-asetilsistein, sisplatin ototoksisitesini önleyebildiği birçok çalışmada gösterilmiştir antioksidan bir maddedir (46-49). Ancak sodyum tiosülfat gibi N-asetilsisteinin de antineoplastik sisplatin aktivitesini azaltabileceği bildirilmiştir (38).

Yukarıda bahsedilen kemoterapötik ajanlar dışında birçok ajan sisplatin ototoksisitesinin önlenmesi amacıyla denenmiştir. Bunlardan bazıları; ginkgo biloba, ebselen, kuersetin, D-metiyonin, glutatyon esterdir (14, 50-53). Ayrıca son zamanlarda gen çalışmaları da ağırlık kazanmıştır.

SONUÇ

Sisplatin, her yaşta sık olarak kullanılabilen antineoplastik ajanlardan biridir. Bu nedenle sisplatinle ilgili oluşan ototoksisiteyi önlemede birçok ajan denenmiştir. Sisplatin ototoksisitesinin tüm etki yerlerini içerecek molekül bulunmadığı için küratif

tedavi henüz yoktur. Ayrıca ototoksisiteyi önlemede kullanılan ajanların sisplatinin antineoplastik etkisini azaltıp azaltmayacağı da başka çalışmalar ile gösterilmelidir. Sisplatin ototoksisitesini önlemede ve tedavi etmede daha fazla çalışma yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Waissbluth S, Peleva E, Daniel SJ. Platinum-induced ototoxicity: a review of prevailing ototoxicity criteria. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017; 274(3): 1187-96.
2. Seligmann H, Podoshin L, Ben-David J, Fradis M, Goldsher M. Drug-induced tinnitus and other hearing disorders. *Drug Saf.* 1996; 14(3): 198-212.
3. McKeage MJ. Comparative adverse effect profiles of platinum drugs. *Drug Saf.* 1995; 13(4): 228-44.
4. Bokemeyer C, Berger CC, Hartmann JT, et al. Analysis of risk factors for cisplatin-induced ototoxicity in patients with testicular cancer. *Br J Cancer.* 1998; 77(8): 1355-62.
5. Kopelman J, Budnick AS, Sessions RB, Kramer MB, Wong GY. Ototoxicity of high-dose cisplatin by bolus administration in patients with advanced cancer and normal hearing. *Laryngoscope.* 1988; 98(8): 858-64.
6. Huang E, Teh BS, Strother DR, et al. Intensity-modulated radiation therapy for pediatric medulloblastoma: early report on the reduction of ototoxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 52(3): 599-605.
7. Hinojosa R, Riggs LC, Strauss M, Matz GJ. Temporal bone histopathology of cisplatin ototoxicity. *Am J Otol.* 1995; 16(6): 731-40.
8. Youn CK, Kim J, Jo ER, Oh J, Do NY, Cho SI. Protective effect of tempol against cisplatin-induced ototoxicity. *Int J Mol Sci.* 2016; 17(11): 1931.
9. Peters RC, Mommersteeg PM, Heijmen PS. The electroreceptor organ of the catfish, *Ictalurus melas*,

- as a model for cisplatin-induced ototoxicity. *Neuroscience*. 1999; 91(2): 745-51.
10. Kopke RD, Liu W, Gabaizadeh R, 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.
 11. Bánfi B, Malgrange B, Knisz J, et al. NOX3, a superoxide-generating NADPH oxidase of the inner ear. *J Biol Chem*. 2004; 279(44): 46065-72.
 12. Dehne N, Lautermann J, Petrat F, Rauen U, de Groot H. Cisplatin ototoxicity: involvement of iron and enhanced formation of superoxide anion radicals. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2001; 174(1): 27-34.
 13. García-Berrocal JR, Nevado J, Ramírez-Camacho R, et al. The anticancer drug cisplatin induces an intrinsic apoptotic pathway inside the inner ear. *Br J Pharmacol*. 2007; 152(7): 1012-20.
 14. Rybak LP, Husain K, Morris C, Whitworth C, Somani S. Effect of protective agents against cisplatin ototoxicity. *Am J Otol*. 2000; 21(4): 513-20.
 15. Gosepath K, Gath I, Maurer J, et al. Characterization of nitric oxide synthase isoforms expressed in different structures of the guinea pig cochlea. *Brain Res*. 1997; 747(1): 26-33.
 16. Kelly TC, Whitworth CA, Husain K, Rybak LP. Aminoguanidine reduces cisplatin ototoxicity. *Hear Res*. 2003; 186: 10-6.
 17. Van Ruijven MW, de Groot JC, Hendriksen F, Smoorenburg GF. Immunohistochemical detection of platinated DNA in the cochlea of cisplatin-treated guinea pigs. *Hear Res*. 2005; 203: 112-21.
 18. Liu W, Staecker H, Stupak H, Malgrange B, Lefebvre P, Van De Water TR. Caspase inhibitors prevent cisplatin-induced apoptosis of auditory sensory cells. *Neuroreport*. 1998; 9(11): 2609-14.
 19. Liang F, Schulte BA, Qu C, Hu W, Shen Z. Inhibition of the calcium and voltage-dependent big conductance potassium channel ameliorates cisplatin-induced apoptosis in spiral ligament fibrocytes of the cochlea. *Neuroscience*. 2005; 135(1): 263-71.
 20. Laurell G, Bagger-Sjoberg D. Degeneration of the organ of Corti following intravenous administration of cisplatin. *Acta Otolaryngol*. 1991; 111(5): 891-8.
 21. Martín-Saldaña S, Palao-Suay R, Trinidad A, et al. Otoprotective properties of 6 α -methylprednisolone-loaded nanoparticles against cisplatin: In vitro and in vivo correlation. *Nanomedicine*. 2016; 12(4): 965-76.
 22. Doyle KJ, Bauch C, Battista R, et al. Intratympanic steroid treatment: a review. *Otol Neurotol*. 2004; 25(6): 1034-9.
 23. Hargunani CA, Kempton JB, DeGagne JM, Trune DR. Intratympanic injection of dexamethasone: time course of inner ear distribution and conversion to its active form. *Otol Neurotol*. 2006; 27(4): 564-9.
 24. Ozel HE, Ozdogan F, Gurgun SG, et al. Comparison of the protective effects of intratympanic dexamethasone and methylprednisolone against cisplatin-induced ototoxicity. *J Laryngol Otol*. 2016; 130(3): 225-34.
 25. Waissbluth S, Salehi P, He X, Daniel SJ. Systemic dexamethasone for the prevention of cisplatin-induced ototoxicity. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013; 270(5): 1597-605.
 26. Sun C, Wang X, Chen D, et al. Dexamethasone loaded nanoparticles exert protective effects against Cisplatin-induced hearing loss by systemic administration. *Neurosci Lett*. 2016; 619: 142-8.
 27. Light LP, Silverstein H. Transtympanic perfusion: indications and limitations. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003; 11(5): 334-9.
 28. Hughes AL, Hussain N, Pafford R, Parham K. Dexamethasone otoprotection in a multidose cisplatin ototoxicity mouse model. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014; 150(1): 115-20.

29. Daldal A, Odabasi O, Serbetcioglu B. The protective effect of intratympanic dexamethasone on cisplatin-induced ototoxicity in guinea pigs. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007; 137(5): 747-52.
30. Salehi P, Akinpelu OV, Waissbluth S, et al. Attenuation of cisplatin ototoxicity by otoprotective effects of nanoencapsulated curcumin and dexamethasone in a guinea pig model. *Otol Neurotol.* 2014; 35(7): 1131-9.
31. Topdag M, Iseri M, Gelenli E, et al. Effect of intratympanic dexamethasone, memantine and piracetam on cellular apoptosis due to cisplatin ototoxicity. *J Laryngol Otol.* 2012; 126(11): 1091-6.
32. Watanabe KI, Hess A, Bloch W, Michel O. Nitric oxide synthase inhibitor suppresses the ototoxic side effect of cisplatin in guinea pigs. *Anticancer Drugs.* 2000; 11(5): 401-6.
33. Fetoni AR, Paciello F, Mezzogori D, et al. Molecular targets for anticancer redox chemotherapy and cisplatin-induced ototoxicity: the role of curcumin on pSTAT3 and Nrf-2 signalling. *Br J Cancer.* 2015; 113(10): 1434-44.
34. Cetin R, Devrim E, Kılıcoglu B, et al. Cisplatin impairs antioxidant system and causes oxidation in rat kidney tissues: possible protective roles of natural antioxidant foods. *J Appl Toxicol.* 2006; 26(1): 42-6.
35. Simsek G, Tokgoz SA, Vuralkan E, et al. Protective effects of resveratrol on cisplatin-dependent inner-ear damage in rats. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013; 270(6): 1789-93.
36. Wimmer C, Mees K, Stumpf P, et al. Round window application of D-methionine, sodium thiosulfate, brain-derived neurotrophic factor, and fibroblast growth factor- 2 in cisplatin-induced ototoxicity. *Otol Neurotol.* 2004; 25(1): 33-40.
37. 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(3): 380-93.
38. Muldoon LL, Pagel MA, Kroll RA, et al. Delayed administration of sodium thiosulfate in animal models reduces platinum ototoxicity without reduction of antitumor activity. *Clin Cancer Res.* 2000; 6(1): 309-15.
39. 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: 87-93.
40. Hyppolito MA, de Oliveira JA, Rossato M. Cisplatin ototoxicity and otoprotection with sodium salicylate. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2006; 263(9): 798-803.
41. Kalkanis JG, Whitworth C, Rybak LP. Vitamin E reduces cisplatin ototoxicity. *Laryngoscope.* 2004; 114(3): 538-42.
42. Teranishi M, Nakashima T, Wakabayashi T. Effects of alphatocopherol on cisplatin-induced ototoxicity in guinea pigs. *Hear Res.* 2001; 151: 61-70.
43. Fetoni AR, Sergi B, Ferraresi A, Paludetti G, Troiani D. Protective effects of alpha-tocopherol and tiopronin against cisplatin-induced ototoxicity. *Acta Otolaryngol.* 2004; 124(4): 421-6.
44. Celebi S, Gurdal MM, Ozkul MH, Yasar H, Balıkcı HH. The effect of intratympanic vitamin C administration on cisplatin-induced ototoxicity. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013; 270(4): 1293-7.
45. Kim SK, Im GJ, An YS, Lee SH, Jung HH, Park SY. The effects of the antioxidant α -tocopherol succinate on cisplatin-induced ototoxicity in HEI-OC1 auditory cells. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016; 86: 9-14.
46. Dickey DT, Wu YJ, Muldoon LL, Neuwelt EA. Protection against cisplatin-induced toxicities by N-acetylcysteine and sodium thiosulfate as assessed at the molecular, cellular, and in vivo levels. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005; 314(3): 1052-8.

47. Neuwelt EA, Pagel MA, Hasler BP, Deloughery TG, Muldoon LL. Therapeutic efficacy of aortic administration of N-acetylcysteine as a chemoprotectant against bone marrow toxicity after intracarotid administration of alkylators, with or without glutathione depletion in a rat model. *Cancer Res.* 2001; 61(21): 7868-74.
48. Fuertes MA, Castilla J, Alonso C, Pérez JM. Cisplatin biochemical mechanism of action: from cytotoxicity to induction of cell death through interconnections between apoptotic and necrotic pathways. *Curr Med Chem.* 2003; 10(3): 257-66.
49. Feghali JG, Liu W, Van De Water TR. L-n acetylcysteine protection against cisplatin induced auditory neuronal and hair cell toxicity. *Laryngoscope.* 2001; 111(7): 1147-55.
50. Cakil B, Basar FS, Atmaca S, et al. The protective effect of Ginkgo biloba extract against experimental cisplatin ototoxicity: animal research using distortion product otoacoustic emissions. *J Laryngol Otol.* 2012; 126(11): 1097-101.
51. Lee SK, Oh KH, Chung AY, et al. Protective role of quercetin against cisplatin-induced hair cell damage in zebrafish embryos. *Hum Exp Toxicol.* 2015; 34(11): 1043-52.
52. Campbell K, Meech RP, Rybak LP, Hughes LF. The effect of D-methionine on cochlear oxidative state with and without cisplatin administration: mechanisms of otoprotection. *J Am Acad Audiol.* 2003; 14(3): 144-56.
53. Campbell K, Larsen DL, Meech RP, Rybak LP, Hughes LF. Glutathione ester but not glutathione protects against cisplatin-induced ototoxicity in a rat model. *J Am Acad Audiol.* 2003; 14(3): 124-33.