

Kulakta Hasar Yapan Maddeler

Ebru Yıldırım *

* Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Yahşihan/Kırıkkale - TÜRKİYE

Yayın Kodu: 2005/47-A

Özet

Hayvanlarda kulak ya da sistemik hastalıkların sağaltımında kullanılan bazı ilaçlar veya maddeler kulakta hasar oluşturabilmektedir. Bu derlemede kulakta hasar yapan ilaçlar ve maddeler özetlenerek, veteriner hekimler için genel bir bilgi vermek amaçlanmıştır.

Anahtar sözcükler: Kulak, ototoksik madde, hayvan

Ototoxic Agents

Summary

Some drugs used in systemic or ear diseases and some agents can cause ototoxicity in animals. In this review ototoxic drugs and agents are summarised to give a general information for veterinary practice.

Keywords: Ear, ototoxic agent, animal

İletişim (Correspondence)

Phone: +90 318 3573301

e-mail: ebruustuner@hotmail.com

GİRİŞ

İç kulaktaki yapıları zedeleyerek, vestibular ve/veya kohlear hasar oluşturan maddeler ototoksik maddeler olarak tanımlanır. Oluşan hasar tek veya her iki kulakta birden olabilir¹ ve hasarın derecesi endolenf sıvısındaki ototoksik madde düzeyi ile orantılıdır².

Ototoksik ilaçlar iç kulağa, ağızdan ya da parenteral ilaç uygulaması ile geçebilir¹. Veteriner hekimlikte genellikle risk yaratan yol yerel yol olmaktadır. Kronik dış kulak yangısı olgularının %50'sinde kulak zarının yırtıldığı ve enfeksiyonun timpanik boşluğa geçtiği bildirilmektedir. Enfeksiyona bağlı olarak yırtılma oluştuğunda ya da kulak zarı hasar gördüğünde, yerel olarak kullanılan maddeler orta kulağın timpanik boşluğuna, buradan da kohlear (yuvarlak) ya da vestibular (oval) pencere yolu ile iç kulağa ulaşmaktadırlar³. İlaçların çoğu iç kulak sıvısına geçtiği takdirde hasar oluşturmaktadır. Stria vaskularis ilaçların birçoğunun emilimini engelleyen bir filtrasyon mekanizması gibi görev görür¹. Hayvanlarda yapılan çalışmalar, yuvarlak pencere zarının geçirgenliğinin; molekülün büyüklüğü ve yapısı, yağda çözünürlük, zarın kalınlığı gibi faktörlerden etkilendiğini göstermektedir. Histamin, prostaglandinler, lökotrienler, stafilokok ve streptokok ekzotoksinleri gibi maddelerin zar geçirgenliğini artırdığı bildirilmiştir⁴. Kulakta oluşan hasar; tüy hücreleri, stria vaskularis, korti organı, vestibular yapının sinir epitelini veya ilgili sinirleri de etkilemektedir. Kohlea ve vestibular sistemin perilenfatik sıvı bölmeleri birbiri ile ilişkide olduğundan, bir sisteme verilen ilaç diğeri- ne kolaylıkla geçmektedir. Bunun aksine endolenfin akışı kohlea ve vestibular bölme arasında devamlı değildir¹.

Kulakta hasar yapan maddelerin etkisinin endolenfteki kalsiyum seviyesinden etkilendiği düşünülmektedir, hasar oluştuğunda özel kohlear hücrelerde cAMP ve cGMP düzeyi de değişir, bu durum kulakta oluşan hasarda başka mekanizmaların da rol oynadığını göstermektedir². Hasarın mekanizması açık değildir ancak patolojik bulgularda dış tüy hücrelerinden iç tüy hücrelerine kadar ilerleyebilen tüy hücresi kaybı mevcuttur. En belirgin bulgu, ilacın stria vaskularisteki glikozaminoglikanlara bağlanmasıdır, bu da stria vaskulariste değişikliklere daha sonra da tüy hücre farklılaşmasına neden olmaktadır. Kulakta hasar yapan antibiyotiklerin neden olduğu işitme kaybının, tüy hücrelerinde metabolik tükenme ve bunun sonucunda hücre ölümüne yol açan önemli biyokimyasal değişik-

liklerle olduğu da düşünülmektedir. Kulakta hasar yapan maddelerle kohleada oluşan hasarda serbest oksijen radikallerinin de rol aldığı bildirilmiştir⁵. Tanaka ve ark⁶, sıçanlara sistemik olarak uygulanan sisplatinin kulakta hasar yapıcı etkisinin pH' dan etkilendiğini, asidik ortamın sisplatinin hasar yapıcı etkisini artırırken, alkali ortamın koruyucu bir rol oynadığını göstermişlerdir. Kulakta oluşan hasarın, hayvan türleri arasında farklılık gösterdiği bildirilmektedir. Örneğin balıklarda iç kulak yaşam boyu tüy hücrelerini yenilemektedir ve zedelenen hücrelerin yerini yenisi almaktadır. Kanatlılar bu yeteneklerini embriyonik gelişmeleri sırasında kaybetseler de hasara uğrayan tüy hücrelerinin yenilenmesi devam etmektedir, böylece duyma işlevleri devam etmektedir. Memeliler ise tüy hücrelerinde bir hasar veya kayıp olduğu takdirde bazı durumlar hariç olay geri dönüşümsüz olmaktadır⁷.

Kulakta hasar yaptığı kabul edilen ilaçların kedi ve köpeklerde kullanılması ayrıca incelenmelidir, çünkü elde edilen bilgilerin çoğu kedi ve köpekler dışındaki hayvanlar üzerine yapılan çalışmalardan elde edilmiştir. Ayrıca bu çalışmalarda kullanılan ilaçların düzeyleri kulak hastalıklarında kullanılan düzeylerden daha fazla olabilir. Bu durum yerel uygulanan ilaçlarda çok önemlidir çünkü yuvarlak pencerenin geçirgenliği tür- lere göre farklılık göstermektedir¹.

KULAKTA HASAR YAPAN MADDELER

1. Antibiyotikler

Aminoglikozidler tüberküloz ve Gram negatif bakteriyel enfeksiyonların sağaltımında kullanılan, bakteri öldürücü etkili maddelerdir. Sağaltımda başarılı sonuç almak için bu antibiyotiklerin yüksek plazma yoğunluğuna ulaşması gerekmektedir. Bu durum yüksek doz ve uzun süreli sağaltım gerektirir. Aminoglikozidlerin uzun süre kullanımı ise kulak ve böbreklerde hasarla sonuçlanmaktadır⁸. İşitme ve denge organına olan olumsuz etkileri, bu yapılarıdaki hücrelerde yol açtıkları ilerleyici hasarın sonucudur; ilaçların burada endolenfin iyonik dengesini sağlayan ve sürdüren etkin taşıma sistemini bozdukları sanılmaktadır. İlaçların neden olduğu işitme ve denge bozukluğunun derecesi ve süresi hasara uğrayan duyuşal tüy hücrelerinin sayısı ile ilgilidir⁹. Aminoglikozid uygulamalarında, sağaltımın süresi, doz ve doz aralıkları, kulakta hasar yapan diğer ilaçların birlikte uygulanması, daha önce aminoglikozid antibiyotiklere maruz kalınması, böbrek bozukluğu, hastanın yaşı ve genel durumu, önceden

varolan sensorial işitme kaybı veya vestibular bozukluk olup olmadığı gibi durumlara dikkat etmek gerekmektedir³. Aminoglikozidlerin fetus üzerinde tüm gelişim dönemlerinde etkili olduğu gösterilmiştir¹⁰.

Makrolid antibiyotiklerden eritromisin, geçici sensoröronal sağırlığa neden olduğu ve yüksek doz uygulanan, böbrek ya da karaciğer bozukluğu olanların daha büyük risk altında olduğu belirtilmiştir. Azitromisin ve klaritromisin de kobay kulağında hasar yapıcı etkisi olduğu bildirilmiştir. Yüksek dozda vankomisin uygulanan hayvanlarda kulak hasarı yönünden kesin bir bulguya rastlanmaması, vankomisin ile ilgili daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir¹¹. Tetrasiklin grubu bir antibiyotik olan minosiklinin ise insanlarda geçici vestibular hasar oluşturduğu belirtilmiştir¹.

2. Antifungal İlaçlar

Tom¹² kulaktaki mantar enfeksiyonlarında sık olarak kullanılan klotrimazol, mikonazol, nistatin, tolnaftat, ve jansiyan moru adlı 5 yerel antimikotik maddeyi kobaylarda denemiş, klotrimazol, mikonazol, ve tolnaftatin güvenli olduğunu, jansiyan morunun orta ve iç kulağa ulaşması halinde vestibulokohlear hasar başta olmak üzere kulağa şiddetli hasar verdiğini tespit etmiştir. Nistatinin kulakta ya kendisinin ya da taşıyıcısının aktif bir kalıntısını uzun süre bıraktığını bildiren Tom¹², orta kulağa ulaşacaksa nistatinin kullanılmasını önermektedir.

3. Kıvrım İşeticiler

Kıvrım işeticiler, stria vaskularisteki dokularda ödem ve geçici görev kaybına neden olmaktadır¹³. Endolenfteki iyon yoğunluğu ölçümlerinden, kıvrım işeticilerinin potasyum ve klor düzeyinde azalmaya, sodyum ve kalsiyum düzeyinde düşüşe neden olduğu tespit edilmiş ve pH üzerine hiçbir etkilerinin olmadığı gösterilmiştir. Kıvrım işeticilerinin yüksek dozlarında geçici işitme kaybı ve kulak çınlaması olabileceği bildirilmiştir. Etakrinik asit ya da furosemidin ağızdan uygulamasını takiben kalıcı işitme kaybı da rapor edilmiştir¹⁴. Hem klinik hem de deneysel araştırmalar furosemid, etakrinik asit ve bumetanidin kulakta hasar yapıcı etkisinin olduğunu gösterdiğini bildirmektedir. Etakrinik asit uygulanan hayvanlar daha uzun iyileşme süresi gösterdiğinden, kulakta hasar yapıcı etkisi en yüksek olan kıvrım işeticisi etakrinik asit olarak gösterilmiştir¹¹. Küçük hayvan kliniğinde furosemid

verilmiş hiçbir hayvanda kulakta hasar tespit edilmediği bildirilmiştir¹.

4. Antineoplastik İlaçlar

Sisplatin kanser sağaltımında en çok kullanılan ilaçlardan biri olup kohleaya hasar vermektedir¹⁵. Tüy hücrelerinde hasar, stria vaskulariste dejenarasyon, spiral gangliyon hücresi ve kohlear nöronlarda kayıp da rapor edilmiştir¹. Sisplatin gentamisinle birlikte kullanıldığında kulak hasarı üzerine sinerjistik etkisi de saptanmıştır. Hayvanlarda sisplatinin oluşturduğu kulak hasarı ile lipid peroksidasyon arasında ilişki vardır, vitamin E gibi antioksidanların kulak hasarı üzerine koruyucu etkileri bulunduğu gösterilmiştir¹⁵. Ayrıca bir ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinol ve glutasyon peroksidaz benzeri bir madde olan ebselelenin birlikte kullanılmasının sıçanlarda sisplatin kaynaklı kulak hasarını azalttığı bildirilmiştir¹⁶. Nitrojen mustardın kohleanın bazal ve orta kıvrımındaki iç ve dış tüy hücrelerine zarar verebileceği, ayrıca tüy hücrelerinde tam bir kayıp olmadan korti organını daraltabileceği de rapor edilmiştir. Ancak küçük hayvan kliniğinde her iki kanser ilacından kaynaklanan bir kulak hasarı tespit edildiğine ilişkin kaynak bulunmamaktadır¹. Karboplatinin çinçillaların kohleasında iç tüy hücre kaybına neden olduğu bildirilmiştir^{17,18}. Ayrıca, sıçanların kohleasında zamana bağlı olarak nitrik oksit üretimini artırdığı ve oksidatif hasarı başlattığı rapor edilmiştir¹⁹.

5. Yangı Önleyici İlaçlar

Salisilatlar ve birçok steroid olmayan yangı önleyici ilaçlar yüksek dozlarda hafiften orta dereceye kadar değişen geçici işitme kaybı ve kulak çınlamasına neden olmaktadır. Salisilatların kulakta oluşturduğu hasarın nedenin birden fazla olduğu düşünülmektedir. Morfolojik çalışmalarda, kalıcı kohlear hasar rapor edilmemiştir. Dış tüy hücrelerinin salisilatlardan etkilendiği, ayrıca salisilatların kohlear kan akımını azalttığı bildirilmiştir²⁰. Kinin ve salisilatlar klinik olarak benzer semptomlar göstermekle beraber, etki şekillerinin birbirlerinden farklı olduğu ortaya konulmuştur^{21,22}. Kinin'in kulak hasarı oluşturan etki mekanizmasının da birden fazla olduğu düşünülmektedir²⁰. Kenmochi ve Eggermont²³, kedilerde kinin hidroklorür ve sodyum salisilat'ın birlikte uygulamasının kulakta hasar yapıcı çevresel etkilerin yanı sıra merkezi bir etkisinin olduğunu da göstermişlerdir.

6. Yerel Uygulanan Kulakta Hasar Yapan Maddeler

Deney hayvanlarında yapılan tüm çalışmalarda, aminoglikozidlerin orta kulak boşluğuna yerel uygulanmasının kulakta hasar yaptığı gösterilmiştir. Bu hasara kemiriciler kedi ve köpeklerden, kedi ve köpekler de primatlardan daha duyarlı gözükmektedir⁴. Propilen glikol kulak damlalarında sıklıkla kullanılan bir madde olup, yaptığı hasardan dolayı zarı zedelenmiş kulaklara uygulanmaması önerilmektedir²⁴. Bir klorheksidin türevi olan ve kulak operasyonları öncesi sterilizasyon amacı ile kullanılan klorheksidin glukonatu kedilerin orta kulak boşluğuna yerel olarak uygulayan Igarashi ve Suzuki²⁵ klorheksidinin işitme kaybının nedenlerinden biri olabileceğini göstermişlerdir. Alkol ve klorheksidinin yerel uygulanması, sıçan iç kulağındaki kohlear ve vestibular fonksiyonları bozarken, povidon iyodun böyle bir etkisine rastlanılmadığı bildirilmiştir²⁶. Kulak temizleyicilerinde ve sağaltıcı kulak müstahzarlarında sık kullanılan maddeler, kullanılma amaçları ve kulakta yaptığı hasar Tablo 1’de özetlenmiştir²⁷.

7. Kulakta Hasar Yapan Diğer Maddeler

Cıva ve kurşun kulakta hasar yapan maddelerdir. Toluen beyni ve kulaktaki dış tüy hücrelerini etkileyerek işitme kaybına neden olmaktadır¹⁵. Bir arsenik bileşiği olan atoxylin kobay stria vaskularisinde²⁸ ve Reissner zarında²⁹ hasar oluşturduğu gösterilmiştir. Yüksek sese (örneğin silah sesi) maruz kalma da işitme kaybının nedenlerinden biri olarak gösterilmiştir. Sesin aynı zamanda kulakta hasar yaratan diğer maddelerin yardımcı faktörü olabileceği belirtilmiştir. Antibiyotik sağaltımı nedeniyle işitme kaybına uğramış bireylerin sese karşı daha duyarlı oldukları rapor edilmiştir¹⁵. Sıçanlarda yapılan bir araştırmada³⁰ sesin oluşturduğu işitme kaybının akrilonitril tarafından daha da artırıldığı gösterilmiştir.

SONUÇ

Veteriner hekimlikte kullanılan çeşitli ilaç ve kimyasal maddelerin iç kulak yapılarında veya fonksiyonlarında hasar yaratan yan etkileri bulunmaktadır. Bu etkiler kalıcı veya geçici olabilir. Kulakta hasar yapan ilaçların klinik kullanımında özellikle yerel yol ile uygulamada yan etkileri akla getirilmelidir. Yan etkinin ortaya çıkışını; verilen ilacın dozu, verilme yolu, uygulama süresi, böbrek fonksiyonları ve birlikte kullanılan

diğer ototoksik ilaçlar etkiler.

İlaçların bir kısmının kulak hasarı oluşturma mekanizması açık değildir. Oluşan hasarın altında yatan mekanizmaların anlaşılması, sağaltımda ve ototoksiteden korunmada yeni ufuklar açacaktır.

Ototoksiteden korunmada, kulakta hasar oluşturmaya eğilimi olan ilaçların veteriner hekimler tarafından çok iyi bilinip, hangi koşullarda bu etkinin ortaya çıktığının doğru değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu ilaçların iç kulağa ulaşma yolunun, yan etkilerinin ve klinik bulgularının bilinmesi ile mümkün olacaktır. Kulakta hasar yapan ilaçların uygulama dozunun ve verilme sıklığının etkin ve en düşük dozda olması, dikkatli gözlem ve düzenli takip muayeneleri ile kulakta oluşabilecek hasarın klinik olarak erken tespiti en gerçekçi korunma çözümleridir.

KAYNAKLAR

- 1 **Merchant SR:** Ototoxicity. *Vet Clin North Am: Small Anim Pract*, 24, 971-998, 1994.
- 2 **Pickrell JA, Oehme FW, Cash WC:** Ototoxicity in cats and dogs. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)*, 8, 42-49, 1993.
- 3 **Mansfield PD:** Preventive ear care for dogs and cats. *Vet Clin North Am: Small Anim Pract*, 18, 845-858, 1988.
- 4 **Roland PS, Rybak L, Hannley M, Matz G, Stewart MG, Manolidis S, Friedman R, Weber P, Owens F:** Animal ototoxicity of topical antibiotics and the relevance to clinical treatment of human subjects. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 130, 57-78, 2004.
- 5 **Haar GT:** The importance of ototoxicity. Erişim: <http://www.vin.com/proceedings/Proceedings.plx?CID=WSAVA2003&PID=6566&Category=978&O=Generic> Erişim tarihi: 18.01.2006, 2003.
- 6 **Tanaka F, Whitworth CA, Rybak LP:** Round window pH manipulation alters the ototoxicity of systemic cisplatin. *Hear Res*, 187:44-50, 2004.
- 7 **Duan ML, Ulfendahl M, Laurell G, Counter AS, Pykkö I, Borg E, Rosenhall U:** Protection and treatment of sensorineural hearing disorders caused by exogenous factors: Experimental findings and potential clinical application: *Hear Res*, 169, 169-178, 2002.
- 8 **Barclay ML, Begg EJ, Hickling KG:** What is the evidence for once daily aminoglycoside therapy? *Clin Pharmacokinet*, 27, 32-48, 1994.
- 9 **Kaya S:** Antibiyotikler. In, Kaya S, Pirinççi İ, Bilgili A (Eds): Veteriner Uygulamalı Farmakoloji. 2. Baskı, Cilt 2, 267-420, Medisan, Ankara, 2000.
- 10 **Henley CM, Rybak LP:** Developmental Ototoxicity. *Otolaryngol Clin North Am*, 26, 857-871, 1993.
- 11 **Briggs RD:** Ototoxicity. Erişim: <http://www.utmb.edu/otoref/Grnds/Ototox-011107/Ototox-2001-11.htm> Erişim tarihi: 19.01.2006, 2001.
- 12 **Tom LW:** Ototoxicity of common topical antimycotic preparations. *Laryngoscope*, 110, 509-516, 2000.
- 13 **Rybak LP:** Ototoxicity of loop diuretics. *Otolaryngol Clin North Am*, 26, 829-844, 1993.

- 14 **Ikeda K, Oshima T, Hidaka H, Takasaka T:** Molecular and clinical implications of loop diuretic ototoxicity. *Hear Res*, 107, 1-8, 1997.
- 15 **Hain TC:** Ototoxic medications. Erişim: <http://www.dizziness-and-balance.com/disorders/bilat/ototoxins.html> Erişim tarihi: 19.01.2006, 2005.
- 16 **Lynch ED, Gu R, Pierce C, Kil J:** Reduction of acute cisplatin ototoxicity and nephrotoxicity in rats by oral administration of allopurinol and ebselen. *Hear Res*, 201, 81-89, 2005.
- 17 **Bauer CA, Brozoski TJ:** Cochlear structure and function after round window application of ototoxins. *Hear Res*, 201, 121-131, 2005.
- 18 **Godfrey DA, Godfrey MA, Ding DL, Chen K, Salvi RJ:** Amino acid concentrations in chinchilla cochlear nucleus at different times after carboplatin treatment. *Hear Res*, 206, 64-73, 2005.
- 19 **Husain K, Scott B, Whitworth C, Rybak LP:** Time response of carboplatin induced hearing loss in rat. *Hear Res*, 191, 110-118, 2004.
- 20 **Jung TT, Rhee CK, Lee CS, Park YS, Choi DC:** Ototoxicity of salicylate, nonsteroidal antiinflammatory drugs, and quinine. *Otolaryngol Clin North Am*, 26, 791-810, 1993.
- 21 **Puel JL, Bobbin RP, Fallon M:** Salicylate, mefenamate, meclofenamate, and quinine on cochlear potentials. *Otolaryngol Head and Neck Surg*, 102, 66-73, 1990.
- 22 **Dieler R, Davies C, Shehata-Dieler WE:** The effects of quinine on active motile responses and fine structure of isolated outer hair cells from the Guinea pig cochlea. *Laryngorhinootologie*, 81, 196-203, 2002.
- 23 **Kenmochi M, Eggermont JJ:** Salicylate and quinine affect the central nervous system. *Hear Res*, 113, 110-116, 1997.
- 24 **Morizono T, Paparella MM, Juhn SK:** Ototoxicity of propylene glycol in experimental animals. *Am J Otolaryngol*, 1, 393-399, 1980.
- 25 **Igarashi Y, Suzuki J:** Cochlea ototoxicity of chlorhexidine gluconate in cats. *Arch Otorhinolaryngol*, 242, 167-176, 1985.
- 26 **Perez R, Freeman S, Sohmer H, Sichel JY:** Vestibular and cochlear ototoxicity of topical antiseptics assessed by evoked potentials. *Laryngoscope*, 110, 1522-1527, 2000.
- 27 <http://www.newmanveterinary.com/Ears.html> Ear inflammation and infection. Ears: Some problems in dogs. Erişim tarihi: 18.01.2006, 2004.
- 28 **Anniko M, Wersall J:** Damage to the stria vascularis in the guinea pig by acute atoxyl intoxication. *Acta Otolaryngol*, 80, 167-179, 1975.
- 29 **Anniko M:** Damage to Reissner's membrane in the guinea pig cochlea following acute atoxyl intoxication. *Acta Otolaryngol*, 81, 415-423, 1976.
- 30 **Pouyatos B, Gearhart CA, Fechter LD:** Acrylonitrile potentiates hearing loss and cochlear damage induced by moderate noise exposure in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 204, 46-56, 2005.

Tablo 1. Kulak temizleyicileri ve kulak müstahzarlarında sık kullanılan, kulakta hasar yapan ya da bu etkisi bilinmeyen maddeler (27)

Table 1. Some of the common agents in ear cleaners and medicated ear preparations are ototoxic or unknown ototoxicity (27)

Madde	Kullanım Amacı	Kulakta Yaptığı Hasar
Propilen glikol	Birçok kulak müstahzarında bulunur taşıyıcı ve zayıf serumunolitik olarak kullanılır	Bullada granülasyon yangı ve kemikleşme, kohleada görevsel hasara neden olur
Gliserin	Birçok kulak müstahzarında bulunur taşıyıcı araç ve zayıf serumunolitik olarak kullanılır	Bu konuda çalışma yoktur ancak gliserin propilen glikolle aynı kimyasal özellikleri taşır
Polietilen glikol 400 ve dimetil formamimid	Taşıyıcı/çözelti	Orta kulağın mukozası ve iç kulakta yan etkileri vardır
Diğer serumunolitik ve çözeltiler: karbamid peroksit, dioktil sodyum sülfosüksinat, etenol (alkol), trietanolamin, toluen	Çözelti, serumunolitik ve köpük yapıcı etki	Çok az çalışma vardır ama tesadüfi ototoksiteden bahseden raporlar mevcuttur.
Büzüştürücüler:laktik asit, malik asit, benzoik asit, alüminyum silikat, alüminyum asetat	Büzüştürücü, kulağı kurutma görevi görür	Bu maddelerin güvenilirliği bilinmemektedir.
Aminoglikozid antibiyotikler:gentamisin, amikasin, tobramisin, neomisin, kanamisin, streptomisin	Antibakteriyel	Odituar ve vestibular tüy hücrelerine hasar verir. Ses frekansı ve denge algısını etkiler. Etkileri sağaltımdan aylar sonra ortaya çıkabilir ve bir yıla kadar ilerleyici olabilir.
Diğer antibakteriyeller : Basitrasin, kloramfelikol, klortetrasiklin, kolistin, eritromisin, minosiklin, polimiksin B, tetrasiklin, vankomisin, griseofulvin, amfoterisin B	Antibakteriyel	Orta kulak boşluğunda yangısal ve kemiksel değişiklikler.
Parazit öldürücüler	İnsektisidler: örneğin kulak akarlarını öldürür.	Kulak zarını geçtiğinde orta kulağı etkiler, dış kulak kanalında yangısal sorunlara neden olabilir.