



KLİNİK ÇALIŞMA

ORAL İZOTRETİNOİN ALIMININ İÇ KULAK VE İŞİTSEL SİSTEM ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

Dr. Elif Tuğba SARAC¹ , Dr. Cengiz ARLI² , Dr. Ebru ÇELİK³ 

¹Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Odyoloji, Hatay, Türkiye ²Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, KBB, Hatay, Türkiye ³Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Dermatoloji, Hatay, Türkiye

ÖZET

Amaç: İzotretinoin, mukoza, gözler, cilt, karaciğer ve kas iskelet sistemi üzerinde etkisi olduğu bilinmektedir. İç kulak ve işitme üzerindeki etkisini açıklayan sınırlı sayıda çalışma vardır. Bu çalışmaların bir kısmı işitmeyi olumlu etkilediğini bir kısmı ise olumsuz etkilediğini savunmaktadır. Bu çalışmada daha fazla sayıda katılımcı ile oral izotretinoin alımının iç kulak ve işitsel sistem üzerindeki etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem-Gereç: Katılımcılara oral izotretinoin kullanmaya başlamadan önce ve kullandıktan 6 ay sonra işitme değerlendirmesi yapıldı. Her değerlendirmede distortion product otoakustik emisyon (DPOAE) ve saf ses işitme testi yapıldı.

Bulgular: Tedavi öncesi ve sonrası işitme eşiklerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi. Tedavi öncesi ve sonrası DPOAE amplitüdünde ve Sinyal gürültü oranında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi.

Sonuç: Oral izotretinoin kullanımının işitme ve iç kulak fonksiyonları üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı düşünüldü.

Anahtar Sözcükler: İç kulak, işitme, DPOAE, saf ses odyometri, izotretinoin

THE EFFECT OF ORAL ISOTRETINOIN INTAKE ON THE INNER EAR AND AUDITORY SYSTEM

SUMMARY

Objective: Isotretinoin is known to have an effect on mucous membranes, eyes, skin and liver and musculoskeletal system. There are limited studies describing the effect on the inner ear and hearing. Some of these studies report that it affects positively, the other studies report that it affects negatively. The aim of this study is to determine the effect of oral isotretinoin on inner ear and hearing with more participants.

Material-Methods: Hearing evaluation was performed before and after six months using oral isotretinoin. Distortion product otoacoustic emission and pure tone audiometry were performed.

Results: There is no statistically significant difference between pre and post-treatment in hearing thresholds. There is no statistically significant difference between pre and post-treatment in amplitude and signal to noise ratio of distortion product otoacoustic emission.

Conclusion: Using of oral isotretinoin has no effect on hearing and inner ear functions.

Keywords: Inner ear, hearing, DPOAE, pure tone audiometry, isotretinoin

GİRİŞ

Saf ses işitme testi odyolojinin temelidir ve işitme sisteminin tümünü değerlendirir. Hava ve kemik yollarının ayrı ayrı değerlendirmesini içerir. Dış kulaktan başlayıp işitsel kortekse kadar tüm işitsel yollar hakkında bilgi verir¹

İletişim kurulacak yazar: Dr. Elif Tuğba SARAC, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Odyoloji, Hatay, Türkiye, E-mail: tugbasarac2901@hotmail.com

Gönderilme tarihi: 06 Kasım 2019, revizyonun gönderildiği tarih: 07 Şubat 2019, yayın için kabul edilme tarihi: 07 Şubat 2020

Kaynak gösterimi: SARAC E. T., ARLI C., ÇELİK E. Oral İzotretinoin Alımının İç Kulak ve İşitsel Sistem Üzerindeki Etkisi. KBB-Forum 2020;19(1):074-080

Otoakustik emisyonlar (OAE), ilk kez Kemp tarafından ortaya atılmış olup, normal ya da normale yakın işitme varlığında kokleadan ölçülen akustik bir enerjidir². Dış tüy hücrelerinin fonksiyonunu görüntüler ve objektiftirler. OAE cevapları, kokleada meydana gelen kokleanın hassasiyeti ve normal düzeni ile ilişkilidir. Sinaptik iletimden bağımsız olup prenöral bir objektif tanı yöntemidir³.

İzotretinoin A Vitamini türevidir ve retinoidler grubuna ait bir ilaçtır. Ciltteki yağ bezlerinin aktivitesini ve boyutunu azaltarak akne tedavisinde kullanılmaktadır^{4,5}. Büyük ve nodülo-kistik aknelere için tedavinin ilk basamağı oral izotretinoin alımıdır⁶. Ayrıca geleneksel tedavilere yanıt vermeyen basit aknelere ya da yara izi olan hastalarda da kullanılmaktadır^{4,5}. İzotretinoin, mukoza, gözler, cilt, karaciğer ve kas iskelet sistemi üzerine olumsuz etkisi olduğu bilinmektedir. Fakat literatürde iç kulak üzerindeki etkisini açıklayan sınırlı sayıda



çalışma vardır^{5,7-9}. Bu çalışmaların bir kısmı işitmeyi olumlu etkilediğini bir kısmı ise olumsuz etkilediğini savunmaktadır. Bu nedenle bu çalışmada daha fazla sayıda katılımcı ile oral izotretinoin alımının iç kulak ve işitsel sistem üzerindeki etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Katılımcılar

2017 Nisan -2019 Mayıs tarihleri arasında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Bölümü' ne akne tedavisi için başvuran ve oral izotretinoin tedavisi alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya 18-28 yaş arası toplam 98 hasta alındı. Bu hastaların 38'i ilacı kullanmayı ret etmesi, ilacın yan etkisinden dolayı ilacın kesilmesi ya da tedavi sonrası ikinci kontrol testleri için gelmemesi gibi sebeplerden dolayı 60 hasta, toplamda 120 kulak değerlendirildi. Etik kurul Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Üniversitesi Etik kurulundan alınmıştır (Tarih-no: 20.03.2017-75). Tüm katılımcılara gönüllü onam formu imzalatıldı. Katılımcılara oral izotretinoin kullanmaya başlamadan önce ve kullandıktan 6 ay sonra işitme değerlendirmesi yapıldı. İlk değerlendirmede demografik özellikleri kaydedildi. Sonra distortion product otoakustik emisyon (DPOAE) , saf ses işitme testi (125Hz-ile 14.000 Hz) yapıldı. 6 ay sonra ikinci değerlendirilmesinde ise DPOAE ve saf ses işitme testi tekrarlandı. Katılımcılara oral izotretinoin yan etkileri hakkında bilgi verildi. Günlük oral izotretinoin dozu 0.5mg/kg/gün olarak başlandı. Günlük doz 1 ay sonra 0,7mg/kg/gün olarak devam edildi. Kümülatif doz ise 120-150 mg/kg olarak tamamlandı. Oral alıma başlamadan önce ve alıma başladıktan sonra her ay düzenli olarak hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve lipid profilleri değerlendirildi. Bayan hastalardan ek olarak beta-HCG testi istendi. Kan değerlerinde beklenmedik etki bulunan hastaların tedavileri kesilerek çalışma dışı bırakıldı.

Odyolojik Değerlendirme

Saf Ses İşitme Testi

Saf ses işitme eşikleri Grason Staedler (GSI-61) cihazı ile sessiz kabinde belirlendi. 125-16.000 Hz aralığındaki (125-250-500-1000-2000-4000-6000-8000-9000-10.000-11.200-12.000-12.500-14.000Hz) saf ses işitme eşikleri kaydedildi.

Otoakustik Emisyon Testi

OAE değerlendirilmesinde ILO-88 OAE system-Otodynamics LTD (Otoakustik Emisyon Cihazı DP) ve 486 DX2 66 Mikro işlemcili bilgisayar sistemi kullanıldı.

DPOAE, dış kulak kanalındaki mikrofon ile f1-f2 frekansında ölçülmüş ve f1 ve f2'nin geometrik ortalamalarında 1Khz, 1.4 Khz, 2 Khz, 2.8 Khz ve 4Khz frekansları kaydedildi. Ölçümde f2 ve f1 frekansları arasındaki oran (f2/f1) 1.20 olarak uygulandı. Uyarın şiddeti f1 frekansı için L1, ve f2 frekansı için L2 olarak alınmış ve L1-L2 = 10 dB SPL (L1=65, L2=55) düzeyinde ölçümler yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS 22 ile analiz edilmiştir. Normal dağılıma Shapiro-Wilks testi ile bakıldı. Tedavi önce ve sonrası istatistiksel analizi yapmak için Wilcoxon Signed Ranks Testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık p< 0.05 olarak Kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya katılan kişilerin yaş ortalaması 22 ±3.1 olup 38' i kadın, 22'si erkektir. Tedavi öncesi ve sonrası işitme sağ kulağa ait işitme eşiklerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi. Veriler sayısal olarak değerlendirildiğinde çok az sayısal farklılıklar olduğu görüldü. Bu sayısal farklılıklar da bazı frekanslarda artış, bazı frekanslarda azalış şeklinde olduğu tespit edildi (Tablo 1).



Tablo 1. Tedavi öncesi ve sonrası sağ kulağa ait işitme eşiklerinin karşılaştırılması

Frekans (Hz)	Tedavi Öncesi Ort.(min-maks)	Tedavi Sonrası Ort. (min.-maks)	P	Z
125Hz	14 (5-25)	12 (-10-30)	0,638	0,471
250 Hz	14 (5-25)	11 (-10-25)	0,222	-1,222
500 Hz	8 (0-20)	6 (-10-15)	0,305	-1,025
1000Hz	11 (5-20)	10 (5-20)	0,862	-0,173
2000Hz	10 (5-20)	9 (-5-15)	0,480	-0,707
4000Hz	13 (5-30)	8 (0-25)	0,70	-1,809
6000Hz	16 (5-40)	21 (5-70)	0,25	-2,238
8000Hz	14 (-5-40)	12 (0-45)	0,794	-0,261
9000Hz	18 (0-40)	17 (-5-85)	0,256	-1,136
10.000Hz	17 (5-40)	19 (-10-95)	0,566	-0,574
11.200Hz	19 (5-40)	21 (0-95)	0,719	-0,359
12.000Hz	21 (5-40)	23 (5-45)	0,670	-0,426
12.500 Hz	19 (-5-35)	9 (-10-50)	0,249	-0,402
14.000Hz	15 (-5-45)	6 (-15-55)	0,173	-1,362

Tedavi öncesi ve sonrası işitme sol kulağa ait işitme eşiklerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Veriler sayısal olarak değerlendirildiğinde çok az sayısal farklılıklar olduğu hatta bazı frekanslarda sayısal verilerin de değişmediği görüldü. Ayrıca görülen sayısal farklılıklar da bazı frekanslarda artış, bazı frekanslarda azalış şeklinde olduğu tespit edildi. (Tablo 2).

Tedavi öncesi ve sonrası DPOAE amplütüdünde istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi. Sadece bilateral 2800 Hz' de istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Ve

amplütüde düşüş olduğu gözlemlendi. Diğer frekansların bazılarında artış, bazılarında ise azalış olduğu kaydedildi. Ancak bu veriler istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gibi çok düşük farklılıklar olduğu görüldü (Tablo 3).

Tedavi öncesi ve sonrası DPOAE sinyal gürültü oranında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi. Frekansların bazılarında artış, bazılarında ise azalış olduğu kaydedildi. Ancak bu veriler istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gibi elde edilen sayısal farklılıkların da çok düşük olduğu görüldü (Tablo 4).



Tablo 2. Tedavi öncesi ve sonrası sol kulağa ait işitme eşiklerinin karşılaştırılması

Frekans (Hz)	Tedavi Öncesi Ort.(min-maks)	Tedavi Sonrası Ort.(min-maks)	P	Z
125Hz	15 (5-25)	12 (-10-25)	0,558	-0,586
250 Hz	15 (10-30)	12 (-10-30)	0,257	-1,134
500 Hz	10 (5-30)	7 (-10-25)	0,506	-0,666
1000Hz	10 (5-25)	10 (5-15)	0,589	-0,541
2000Hz	8 (0-20)	8 (-5-20)	0,748	-0,322
4000Hz	8 (0-25)	5 (0-20)	0,272	-1,098
6000Hz	14 (5-30)	15 (5-20)	0,579	-0,556
8000Hz	10 (0-35)	13 (5-25)	0,75	-1,780
9000Hz	15 (5-30)	10 (-5-30)	0,098	-1,652
10.000Hz	11 (-5-30)	14 (-5-35)	0,411	-0,823
11.200Hz	16 (-5-55)	15 (0-50)	0,638	-0,471
12.000Hz	21 (-5-50)	23 (10-55)	0,317	-1,000
12.500 Hz	10 (-10-50)	8 (-10-55)	0,572	-0,566
14.000Hz	7 (-10-25)	4 (-15-50)	0,481	-0,704

Tablo 3. Tedavi öncesi ve sonrası DPOAE amplitüdlerinin karşılaştırılması

Frekans (Hz)	Tedavi Öncesi	Tedavi sonrası	P	Z
1000 sağ kulak	2,7	6,4	0,213	-1,245
1400 sağ kulak	6,7	10,9	0,029	-2,179
2000 sağ kulak	5,2	4,9	0,859	-0,178
2800 sağ kulak	6,8	1,4	0,006	-2,758
4000 sağ kulak	2,2	-0,5	0,328	-0,978
1000 sol kulak	4,1	5	0,594	-0,533
1400 sol kulak	5,6	9,2	0,131	-1,511
2000 sol kulak	5,4	3	0,477	-0,711
2800 sol kulak	6,3	1,3	0,006	-2,756
4000 sol kulak	1,9	-1,2	0,689	-0,400



Tablo 4. Tedavi öncesi ve sonrası DPOAE S/G oranının karşılaştırılması

Frekans (Hz)	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	P	Z
1000 sağ kulak	11	10	0,534	-0,622
1400 sağ kulak	12	14	0,477	-0,712
2000 sağ kulak	12	13	0,563	-0,578
2800 sağ kulak	12	11	0,306	-1,023
4000 sağ kulak	9	9	1	0
1000 sol kulak	13	10	0,424	-0,800
1400 sol kulak	13	15	0,534	-0,622
2000 sol kulak	10	13	0,477	-0,711
2800 sol kulak	12	10	0,534	-0,622
4000 sol kulak	8	5	0,534	-0,622

TARTIŞMA

İzotretinoinin iç kulak üzerindeki etkisini araştıran az sayıda çalışma vardır. Literatürdeki bu çalışmalar izotretinoinin işitmeyi etkilediğini ileri sürmektedir. Çalışmaların bazıları oral izotretinoin alımının işitme değerlerini olumlu etkilediğini, bir kısmı ise olumsuz etkilediğini savunmaktadır^{7,8,10,11}. Bizim çalışmamızda ise oral izotretinoin kullanımının işitme ve iç kulak fonksiyonları üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı bulundu.

İzotretinoinin yan etkileri genel olarak bilinmesine rağmen, ototoksik etkisinin olup olmadığı henüz net değildir. İşitme ile ilgili olarak tinnitus ve çok hafif derecede sensörinöral işitme kaybı gibi yan etkileri vardır. Ototoksik etkisinin olduğu bilinen medikal ajanların iç kulak üzerindeki ototoksik etkileri alınan doza ve süreye bağlı olarak değişkenlik gösterir. Bazı medikal ajanların ototoksik etkisi tedavi tamamlandıktan birkaç hafta sonra oluşur, bu nedenle ototoksikite meydana gelme zamanını belirlemek zordur. İzotretinoinin ototoksik özellikleri henüz bilinmemektedir. Rutin olarak tedavide izotretinoinin, 0,5-1 mg/kg/gün ve 120-150 mg kümülatif doz olarak verilmektedir. Bu dozaj akne tedavisinin en etkili olduğu doz olup, yan etkilerin en az olduğu dozdur⁵.

Bazı kaynaklarda retinoid asitin ototoksik ilaç hasarından kaynaklı meydana gelen tüy

hücrelerin yenilenmesini sağladığı söylenmektedir. Bu, antioksidanların işitmeyi koruyucu etkisinin olmasından kaynaklanmaktadır^{9,12-14}. Ayrıca retinoid asit bir retinol metabolitidir ve Corti organının normal gelişimi için gereklidir¹⁵.

Akdağ ve ark.ları izotretinoin kullanımının işitme eşikleri ve otoakustik emisyon amplitüdlerini arttırdığını rapor ettiler. Bu etkinin kısa zamanda meydana geldiğini (15-30 gün), meydana gelen işitme kaybının 2 hafta ile 3 ay arasında tekrar eski değerlerine geldiğini belirtti⁵. Bu çalışma izotretinoin kullanımının ototoksik etkisinin anlaşılması açısından yol gösterici olabilir.

İzotretinoin işitme sinir liflerinde bir defekte ya da sinaptik hasara neden olur. İzotretinoin metabolik etkiye neden olması retrokoklear sinir sistemini etkiler⁷. İç kulak, embriyolojik gelişimi sırasında retinoidlerden kısa bir süre etkilenir. Bu kısa sürede embriyolojik dönemde A vitamininin az ya da fazla olması iç kulak malformasyonuna neden olabilir^{16,17}. Ayrıca retinoidler, yetişkinlerin işitmesini de olumsuz olarak etkileyebilir⁵.

Literatürde, gürültüye maruz kalma sonucunda meydana gelen işitme kayıplarında retinoid asitin, işitme restorasyonu için olumlu sonuçlar verebileceğini savunan çalışmalar mevcuttur^{10,18}.



Karabulut ve ark.ları ise izotretinoin kullanımının kısa süreli takiplerde tüm frekanslarda işitme eşiklerini iyileştirdiğini buldu⁷. Uğur ve ark.ları otoakustik emisyonların oral izotretinoin alımından istatistiksel olarak etkilenmediğini, ancak saf ses işitme eşiklerinde azalma olduğunu ileri sürdü¹⁰. Lefebvre ve ark.ları hayvan deneyi çalışmasında retinoik asidin iç tüy hücrelerinin rejenerasyonunu sağladığı rapor ettiler⁹. Rat kullanılarak yapılan başka bir hayvan deneyi çalışmasında da retinoid asitin iç kulaktaki tüy hücrelerinin rejenerasyonunu stimüle ettiği bulundu.¹⁹

Dış tüy hücrelerinin izotretinoinden etkilenmemektedir. Oral izotretinoin alımı otoakustik emisyon amplitüdülerini etkilememesine rağmen bilateral işitme eşiklerini değiştirmektedir.¹⁰

Aydoğan ve ark.ları izotretinoin alımı sonrasında, tedavi öncesine göre işitsel beyin sapı cevabında I. III. ve V. peak latansları ile I. ve V. interpeak latanslarında kısalma olduğunu buldular²⁰ Nikiforidis ve ark.ları yine izotretinoin alımı öncesi ve 3 hafta sonrasında işitsel beyin sapı cevaplarında mutlak ve interpeak latanslarında kısalma, amplitüdülerde ise azalma olduğunu buldu¹¹. 3 hafta boyunca oral izotretinoinin alan hastaların %9 unda işitsel beyin sapı cevabında subklinik değişiklikler gözlemlendi¹¹. Başka bir çalışmada oral izotretinoinin klinik olarak yan etkisinin olmadığı, tedavi öncesine göre interpeak latanslar ve I.,III ve V. mutlak latanslarda kısalma olduğu görüldü⁸.

İzotretinoinin kullanımı işitsel uyarılmış beyin sapı cevabı ölçümlerinde elde edilen latanslarda kısalmaya neden olması izotretinoinin işitsel sinir ağı üzerinde iyileştirici etkisi olduğunu desteklemektedir.^{8,11}

İzotretinoinin retinoid grubu bir medikal ajandır. Retinoidler A vitamini analogları olup retinol ya da karotenoidlerden elde edilir. Selular büyümeyi, farklılaşmayı sağlar ve bağışıklığı koruyucu etkisi vardır. Retinoidlerin ayrıca endojen sinyal molekülü olarak iç kulak gelişiminin farklı aşamalarında rol oynar^{10,21,22}. Retinoidler iç kulağın sadece embriyolojik gelişiminde değil, doğum sonrasında da koruyucu olarak önemli görev alır. Retinoidlerin

bu görevi izotretinoinin kullanımının işitme eşiklerini neden ve nasıl etkilediğini açıklamaktadır^{10,15}.

Bizim çalışmamızda izotretinoinin kullanımının işitme üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı bulunmuştur. Bu konu ile ilgili olarak yapılan tüm çalışmalar detaylı olarak incelendiğinde çalışmalarda olumlu ya da olumsuz olarak elde edilen sonuçların istatistiksel olarak değil, sayısal ya da klinik değer olarak farklı olduğu vurgulanmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası elde edilen farklılıkların sayısal değeri de oldukça düşüktür ve bu fark yapılan test cihazına, yapan kişiye bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Ayrıca çalışmaya katılan kişi ve kulak sayısı bizim çalışmamızda daha fazla olması diğer çalışmalara oranla neden farklı sonuç elde edilmesinin nedenini açıklar.

Literatürde oral izotretinoin kullanımının işitme ve iç kulak fonksiyonları üzerinde etkisi tartışmalıdır. Biz bu çalışmada oral izotretinoin kullanımının işitme ve iç kulak fonksiyonları üzerinde herhangi bir etkisi olmadığını bulduk. Çalışmamızdan elde edilen değerlendirmeler sonucunda oral izotretinoin işitmeyi ve iç kulak yapılarını olumlu ya da olumsuz olarak etkilemediğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Sahin M. Temel Odyolojik Değerlendirme. In: Gonca Sennaroglu EY, Meral Didem Turkyılmaz, Betül Cicek Cinar, Merve Batuk, editor. Odyoloji Klinik Uygulama Protokolleri. Türkiye: Hipokrat Kitabevi; 2019.
2. Yüce S, Uysal İÖ, Polat C, Müderris S. Kronik sigara kullanıcılarında TEOAE sonuçları. 2007.
3. Merve Batuk ITB. Otoakustik Emisyon Uygulamaları. In: Gonca Sennaroglu EY, Meral Didem Turkyılmaz, Betül Cicek Cinar, Merve Batuk, editor. Odyoloji Klinik Uygulama Protokolleri. Türkiye: Hipokrat Kitabevi; 2019.
4. Kus S, Gun D, Demircay Z, Sur H. Vitamin E does not reduce the side-effects of isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. International journal of dermatology. 2005;44(3):248-51.
5. Akdag M, Akkurt ZM, Gul A, Ucmak D, Yilmaz B, Sengul E, et al. The effects of oral isotretinoin (13-Cis retinoic acid) on the inner ear: a prospective clinical study. Clinical and investigative medicine Medecine clinique et experimentale. 2014;37(2):E102-7.
6. Charakida A, Mouser PE, Chu AC. Safety and side effects of the acne drug, oral isotretinoin. Expert opinion on drug safety. 2004;3(2):119-29.
7. Karabulut H, Karadag AS, Acar B, Dagli M, Karabulut I, Ozmen E, et al. The effect of oral isotretinoin (13-cis retinoic acid) on hearing systems in patients with acne vulgaris: a



- prospective study. *International journal of dermatology*. 2011;50(9):1139-43.
8. Aydogan K, Turan OF, Onart S, Yazici B, Karadogan SK, Tokgoz N. Neurological and neurophysiological effects of oral isotretinoin: a prospective investigation using auditory and visual evoked potentials. *European journal of dermatology : EJD*. 2008;18(6):642-6.
 9. Lefebvre PP, Malgrange B, Staecker H, Moonen G, Van de Water TR. Retinoic acid stimulates regeneration of mammalian auditory hair cells. *Science (New York, NY)*. 1993;260(5108):692-5.
 10. Ugur KS, Erpolat S, Kurtaran H, Ark N, Sarifakioglu E, Gunduz M. The effects of oral isotretinoin (13-Cis retinoic acid) on the inner ear: A clinical study. *The journal of international advanced otology*. 2012;8(3):339.
 11. Nikiforidis G, Tsambaos D, Karamitsos D, Koutsojannis C, Georgiou S. Effects of oral isotretinoin on human auditory brainstem response. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 1994;189(1):62-4.
 12. Darrat I, Ahmad N, Seidman K, Seidman MD. Auditory research involving antioxidants. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2007;15(5):358-63.
 13. Seidman MD, Ahmad N, Joshi D, Seidman J, Thawani S, Quirk WS. Age-related hearing loss and its association with reactive oxygen species and mitochondrial DNA damage. *Acta oto-laryngologica Supplementum*. 2004(552):16-24.
 14. Seidman MD. Effects of dietary restriction and antioxidants on presbycusis. *Laryngoscope*. 2000;110(5 Pt 1):727-38.
 15. Romand R. The roles of retinoic acid during inner ear development. *Current topics in developmental biology*. 2003;57:261-91.
 16. Romand R, Hashino E, Dolle P, Vonesch JL, Chambon P, Ghyselinck NB. The retinoic acid receptors RARalpha and RARgamma are required for inner ear development. *Mechanisms of development*. 2002;119(2):213-23.
 17. Choo D, Sanne JL, Wu DK. The differential sensitivities of inner ear structures to retinoic acid during development. *Developmental biology*. 1998;204(1):136-50.
 18. Shim HJ, Kang HH, Ahn JH, Chung JW. Retinoic acid applied after noise exposure can recover the noise-induced hearing loss in mice. *Acta Otolaryngol*. 2009;129(3):233-8.
 19. Hosotani K, Kitagawa M. Improved simultaneous determination method of beta-carotene and retinol with saponification in human serum and rat liver. *Journal of chromatography B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*. 2003;791(1-2):305-13.
 20. Aydogan K, Karli N. Effects of oral isotretinoin therapy on peripheral nerve functions: a preliminary study. *Clinical and experimental dermatology*. 2007;32(1):81-4.
 21. Lynch ED, Kil J. Compounds for the prevention and treatment of noise-induced hearing loss. *Drug discovery today*. 2005;10(19):1291-8.
 22. Romand R, Dolle P, Hashino E. Retinoid signaling in inner ear development. *Journal of neurobiology*. 2006;66(7):687-704.