

## 기니픽에서 Povidone-Iodine에 의한 이독성의 형태학적 연구

계명대학교 의과대학 이비인후과학교실

김중강 · 김종훈 · 안병훈

계명대학교 의과대학 병리학교실

박 관 규

### = Abstract =

Morphologic Study of the Ototoxicity of Povidone-Iodine Preparation  
to the Guinea Pig Middle Ear

Joong Gahng Kim, M.D., Jong Hoon Kim, M.D., Byung Hoon Ahn, M.D.

*Department of Otolaryngology, Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea*

Kwan Kyu Park, M.D.

*Department of Pathology, Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea*

It is important to be aware of the potential ototoxicity of any drug, vehicle, or antibiotic that is used in the middle ear. It has been suggested that antiseptic which could trickle into the middle ear through a perforated tympanic membrane during the skin sterilization preceding otosurgery might cause inner ear damage, resulting in deafness. Povidone-iodine solution and povidone-iodine scrub, in combination or separately, are commonly used preoperative antiseptics in the middle ear surgery.

The ototoxicity of topically applied povidone-iodine preparation in chinchilla was verified electrophysiologically by Morizono et al (1982), but they did not perform histologic verification of the functional findings because animals were followed only to 24 hours after antiseptic application.

In the present study, the ototoxicity of povidone-iodine solution and scrub, when topically applied to the middle ear of the guinea pig, was studied by means of light microscopy. There are total loss of the outer hair cells and vacuolation of the stria vascularis in the basal and second turns of the organ of Corti, but partial loss of the supporting cells in the second turn of the organ of Corti.

Conclusively, the ototoxicity of povidone-iodine preparation is verified histologically.

KEY WORDS : Ototoxicity · Povidone-Iodine preparation · Guinea Pig · Morphologic Study.

---

이 논문은 1991년도 계명대학교 동산의료원 특수과제 연구비로 이루어졌음.

심사통과일 : 1993년 4월 9일

## 서 론

중이염의 치료를 위하여 강한 부식제로 귀세척을 시행한 후 발생된 이독성의 증례가 1822년 Hume에 의해 최초로 보고되었지만 약제로 인한 이독성에 대한 주의와 관심이 대단하지 않았고, 1945년 Hinshaw와 Feldman이 streptomycin에 의한 이독성을 보고한 이후 여러 약제의 이독성유무에 대한 연구가 활발히 진행되어 왔다<sup>12)13)</sup>.

지금까지 알려진 이독성 약물에는 aminoglycoside계 항생제, loop 이뇨제, salicylate, quinine, 그리고 cis-platinum과 같은 항암제, 화학물질 및 중금속 등이 있다<sup>12)14)18)</sup>. Morizono 등<sup>15)</sup>은 귀 수술 전 멸균소독제로 사용되는 ethanol, chlorhexidine, 그리고 povidone iodine제재와 귀점적제의 용매제로 이용되는 propylene glycol의 고실내 주입으로도 이독성이 발생한다고 하였다. 이를 약제는 내이와 중이를 분리하는 중이내 유일한 연조직으로서 반투과성막인 정원창막을 통과하여 내이에 손상을 준다고 한다. 따라서 국소적으로 고실내에 주입되어 중이염치료에 사용될 수 있는 여러 약물들이 정원창막을 통과하여 이독성을 일으키는지를 규명하는 것은, 이러한 난청은 예방이 가능하므로 임상적으로 매우 중요한 것으로 사료된다.

이들 약제중에서 povidone-iodine제재인 povidone-iodine용액과 povidone-iodine scrub액은 중이 수술시에 단독 혹은 혼합으로 수술부위의 멸균소독을 위하여 흔히 사용되고 있으며 이러한 상황에서 povidone-iodine제재는 정원창 및 난원창과 접촉할 수 있는 가능성성이 항상 존재한다<sup>5)</sup>. Povidone-iodine제재는 소독제인 독성이 강한 iodine제재 대신으로 개발되었으며 povidone-iodine에 정화제를 첨가함으로써 조직투파력이 증가되며 이러한 표면활성제의 존재하에서는 내이에 더욱 장애를 초래할 수 있다고 한다.

1982년 Morizono와 Sikora<sup>15)</sup>는 chinchilla의 정원창막에 povidone-iodine 제재를 점적한 결과 povidone-iodine scrub액(유효 iodine농도 0.75%)에서 povidone-iodine용액(유효 iodine 농도 1%)보다 더 강력한 내이독성 소견을 관찰할 수 있었으며, povidone-iodine 용액(유효 iodine농도 1%)의 1:10

희석액에서는 특이 소견이 없었으나, 1:4 희석액에서는 뚜렷한 활동전위역치의 상승이 있었다고 하였다. 그러나 이 실험에서는 실험관찰기간이 24시간이었던 관계로 전기생리학적검사에 의한 기능적인 검사만 시행했을 뿐, 내이병변의 형태학적 관찰은 시행하지 못하였다. 따라서 저자는 기니픽의 중이강내에 povidone-iodine제재를 주입한 후, 내이독성의 형태학적 변화 유무를 광학현미경을 이용하여 관찰하고자 본 연구를 시행하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 연구 재료

수술현미경하에서 정상고막 소견을 보이고 이개반응이 정상인 체중 250-350 gm의 albino guinea pig 12 마리를 암수 구별없이 사용하였다.

### 2. 연구 방법

entobar(30mg/kg)를 복강내 주사하여 전신마취 후 동물고정대에 기니픽을 고정한 후, 좌측 후이개절개로 연조직을 박리하고 중이골포를 노출시켰다. 수술현미경하에서 약 2mm 직경의 크기로 골포를 개방한 후, 이소콜과 고막에 손상이 가지 않도록 주의하면서 povidone-iodine 제재(0.75 %, povidone-iodine scrub 액 1:10 희석액군과 1% povidone-iodine 용액 1:4 희석액군 : 각군 6마리) 0.5 ml를 중이강내에 충만시킨후 bone wax로 골포개방부위를 폐쇄한 다음, 절개부위를 3-0 chromic과 3-0 nylon으로 봉합 하였다. 각군의 반대측 귀는 전술한 방법과 같이 골포를 개방한 후 5마리에서는 희석액인 Hartmann's solution 0.5ml를 중이강내에 점적하여 대조군으로 이용하고, 1마리는 골포를 개방한 후 약물 주입없이 그냥 폐쇄하여 정상군으로 이용하였다. 전술한 수술은 모두 무균적인 처치하에서 시행 하였다.

### 3. 조직표본 제작 및 광학현미경적 관찰

약제에 의한 내이독성의 일시적인 효과를 제거하고 영구적인 내이의 병변을 관찰하기 위해서는 평균 30일의 실험기간이 필요하므로<sup>19)</sup> 실험 4주후 ether를 사용하여 마취한 다음 0.5% glutaraldehyde 용액과 2% paraformaldehyde 용액의 혼합액(0.1 M phosphate buffer, pH 7.4)으로 생체고정 시킨 후

두부를 절단하여 측두골을 추출하였다. 전술한 측두골을 위의 혼합액 4°C에서 2시간 전고정을 하고, 0.1 M phosphate buffer 용액으로 2회 세척한 다음 0.1 M EDTA(ethylene diamine tetraacetic acid, 0.1 M phosphate buffer, pH 7.4)로 탈회시킨후 와우를 이등분 하였다. 다시 1% OsO<sub>4</sub> 용액에 2시간 고정을

한 뒤 같은 buffer 용액으로 세척하여 계열 ethanol로 탈수하고 propylene oxide로 치환한 후 Luft 방법<sup>10)</sup>에 의한 epoxy 혼합물로 포매하여 37°C에 12시간, 45°C에 12시간 방치한후 와우의 각 회전 부위를 분리하고 삭정한 후, 다시 60°C에서 48시간 동안 열중합을 시겼다. 포매된 조직을 1μm 두께로 유

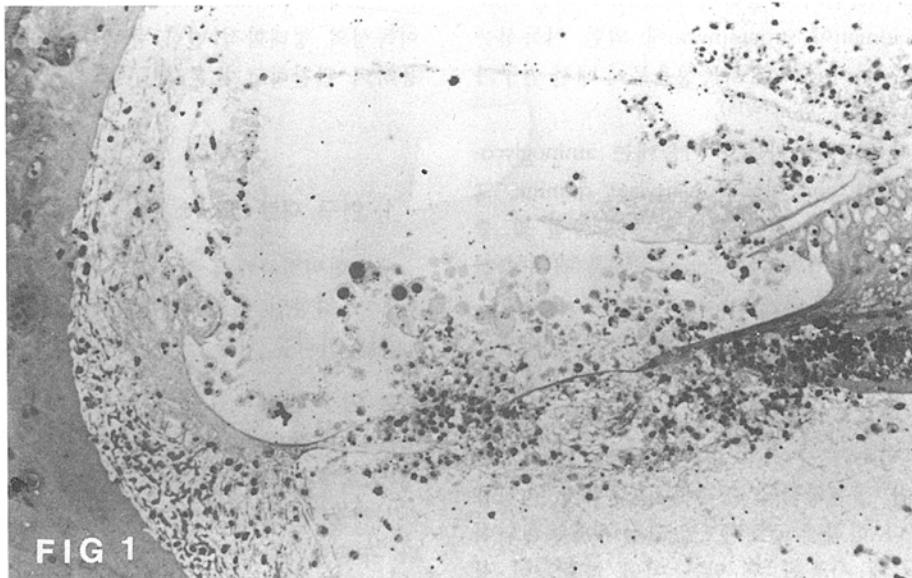


FIG 1

Fig. 1. Four weeks after 1 : 4 dilution of povidone-iodine solution administration. Shows many inflammatory cells in the inner ear space(toluidine blue,  $\times 100$ ).

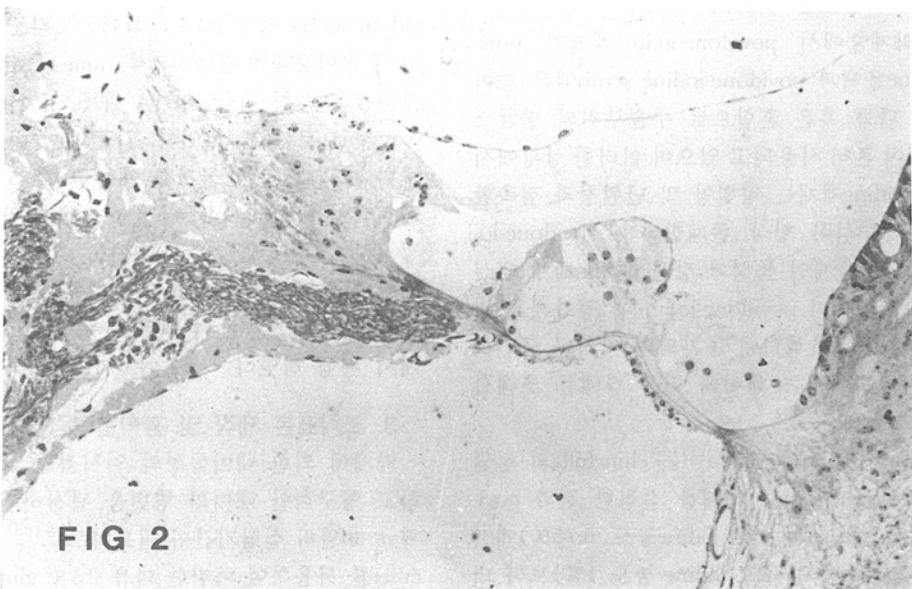


FIG 2

Fig. 2. Four weeks after no solution administration. Note normal organ of Corti and well outlined inner and outer hair cells(toluidine blue,  $\times 100$ ).

리칼로 박절한 후 toluidine blue 염색을 실시하여 광학현미경으로 관찰하였다.

## 결 과

Povidone-iodine 용액 1:4 희석액을 주입한 실

험군 6마리중 3마리는 실험기간 2~3주 사이에 원인모르게 사망하였고, 나머지 3마리는 실험기간 4주까지 생존하였으나 화농성 내이염이 발생하였다 (Fig 1). 정상군 2례를 제외한 실험군과 대조군 전례에서 정도의 차이는 있었으나, 중이강내에 육아조직과 병적분비물 등이 존재하였다. 골포를 개

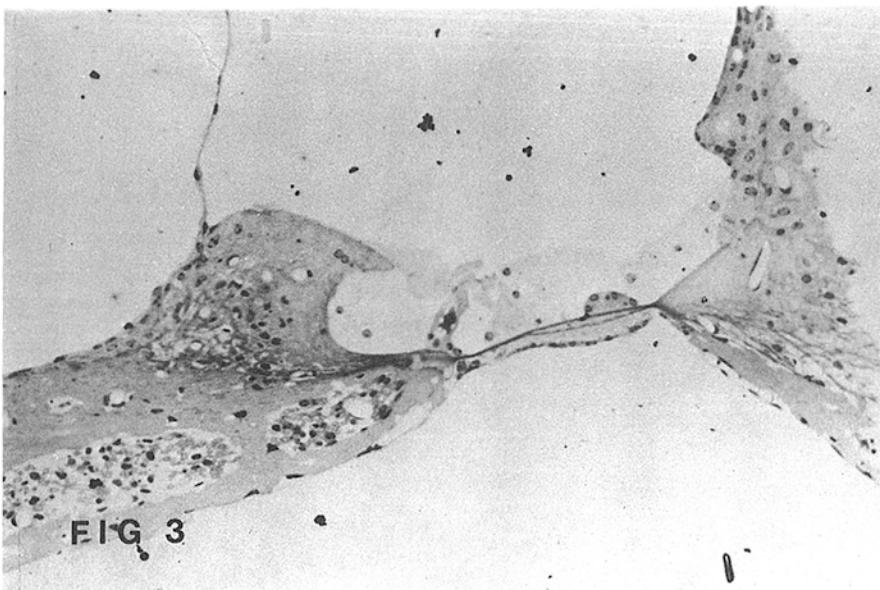


Fig. 3 Four weeks after 1 : 10 dilution of povidone-iodine scrub. Shows total loss of the outer hair cells but relatively intact supporting cells in the basal turn(toluidine blue,  $\times 100$ ).

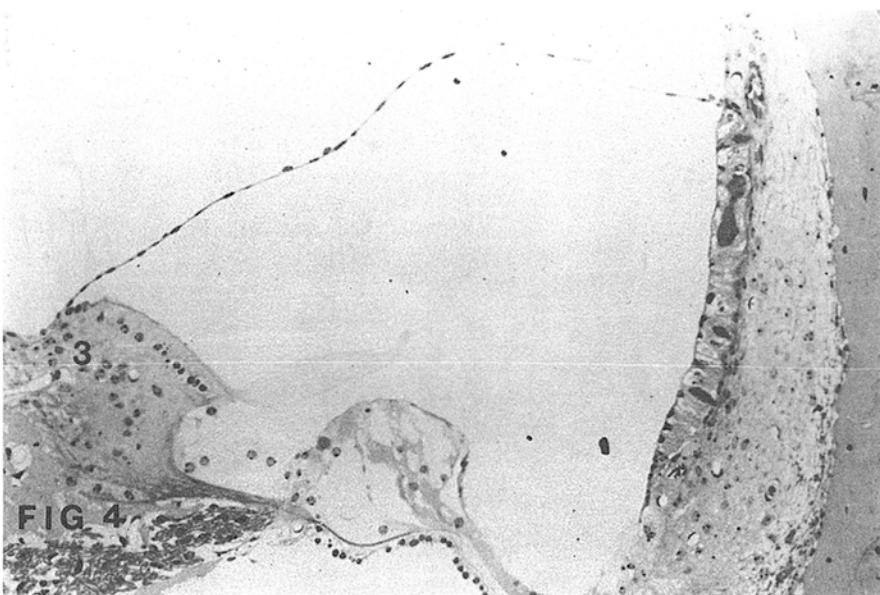


Fig. 4 Four weeks after 1 : 10 dilution of povidone-iodine scrub. Shows total loss of the outer hair cells and partial loss of supporting cells in the second turn(toluidine blue,  $\times 100$ ).

방한 후 바로 폐쇄시킨 정상군과 Hartmann용액을 주입한 대조군의 와우의 기저회전과 제 2회전부에서는 Corti 기의 모든 해부학적 구조물 즉, 내·외모세포, 지주세포, 개막, 기저막, 혈관조, 나선인대, Reissner막은 정상소견을 보였다(Fig 2). povidone-iodine scrub액 1:10 희석액을 주입한 실험군 6마

리중 1마리에서는 정상소견을 보였으나 4마리에서는 기저회전과 제 2회전부의 외유모세포의 소실이 있었고(Fig 3, 4), 1마리에서는 기저회전과 제 2회전부의 와우기가 손실되고 혈관조에 공포화가 관찰되었으며 이 혈관조의 공포화는 정상군에서도 관찰되었다(Fig 5, 6). 그러나 제 3회전부와 첨부

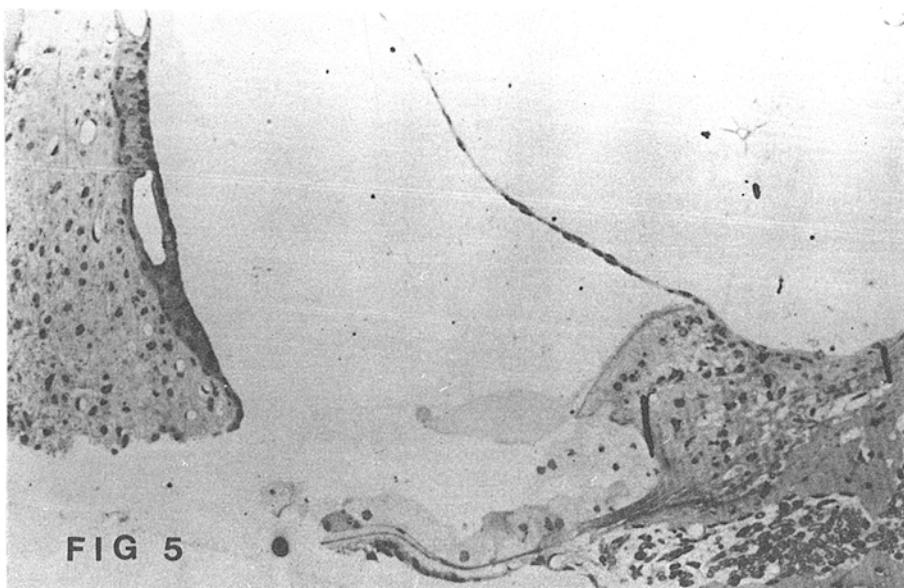


FIG 5

Fig. 5. Four weeks after 1:10 dilution of povidone-iodine scrub. Shows loss of the organ of Corti in the second turn(toluidine blue,  $\times 100$ ).

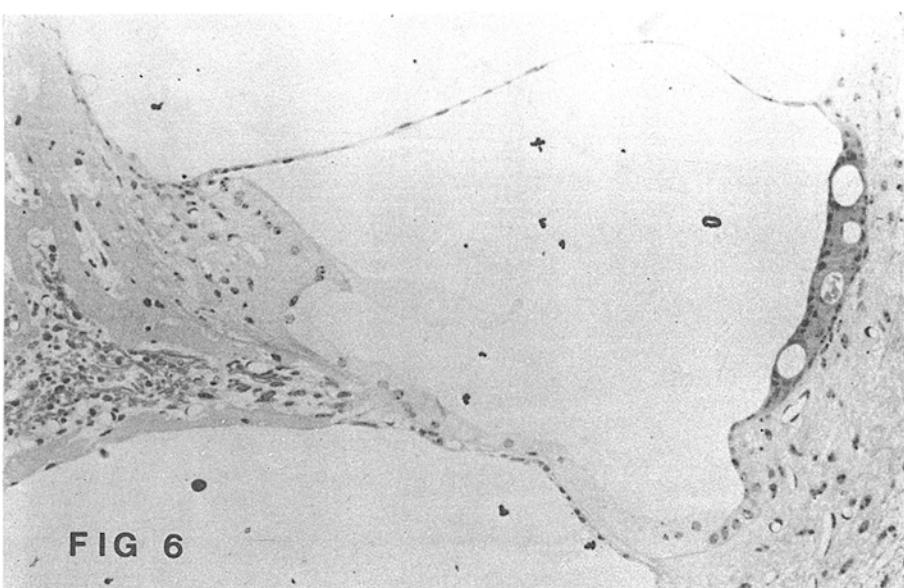


FIG 6

Fig. 6. Four weeks after 1:10 dilution of povidone-iodine scrub. Shows loss of the organ of Corti and vacuolation of the stria vascularis in the second turn(toluidine blue,  $\times 100$ ).

와우에서는 실험군, 대조군 및 정상군 모두에서 와우기의 유모세포와 지주세포의 공포화 현상이나 지방변성이 관찰되었다(Fig 7, 8).

이상의 소견들을 요약하면 Table 1과 같다.

## 고 찰

19세기초에 quinine, salicylate 등의 약제가 이명

이나 청각 및 전정기능의 장애를 유발한다는 사실이 알려진 이후 여러 이독성 약물에 대한 연구들이 간헐적으로 보고되어 왔다<sup>18)</sup>. 최근에 이르러 중이 염의 치료를 위해 국소 또는 전신요법으로 사용되는 약제 뿐만 아니라 중이수술에 사용되는 소독제 자체가 내이에 독성을 초래한다는 점에 관심이

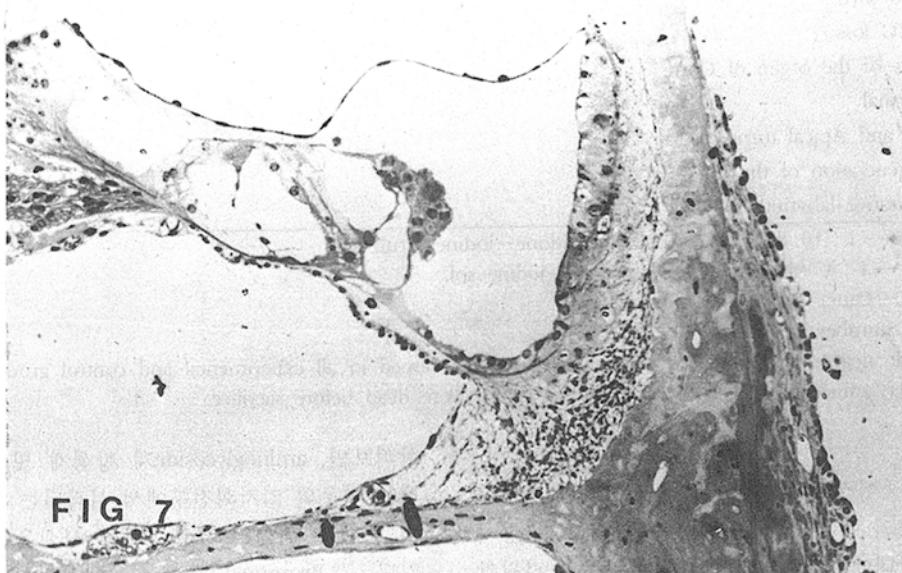


Fig. 7. Four weeks after Hartmann's solution administration. Shows fat vacuole and loss of the hair cells and supporting cells in the third turn(toluidine blue,  $\times 100$ ).

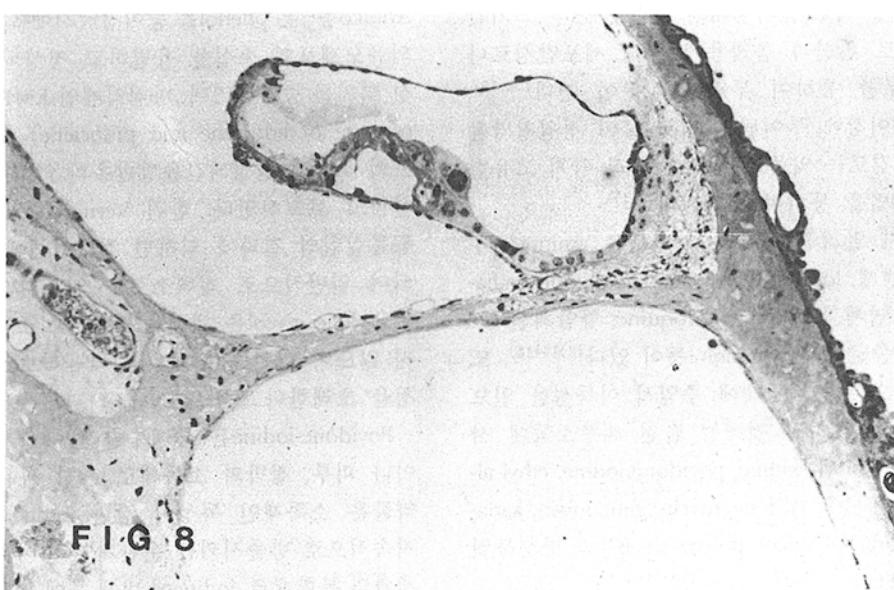


Fig. 8. Four weeks after Hartmann's solution administration. Shows fat vacuole and loss of the hair cells and supporting cells in the apical turn(toluidine blue,  $\times 100$ ).

Table 1. Summary of the morphological changes in the inner ear of guinea pigs

Morphology	Experimental group		Control group	Normal group
	1 : 4 <sup>*</sup> (3)	1 : 10 <sup>*</sup> (6)	(7)	(2)
Basal turn :				
OHC <sup>*</sup> loss		4		
Loss of the organ of Corti		1		
Normal	1		7	2
Second turn :				
OHC loss		4		
Loss of the organ of Corti		1		
Normal	1		7	2
Third and Apical turns :				
Degeneration of the organ of Corti	6		7	2
Suppurative labyrinthitis	3			

\*1 : 10—1 : 10 dilution of 0.75% povidone-iodine scrub sol.

\*1 : 4—1 : 4 dilution of 1% povidone-iodine sol.

\*OHC : Outer hair cell

\*( ) : number of ear

—Some degree of middle ear inflammation was developed in all experimental and control groups.

—Three guinea pigs in 1 : 4 experimental group were dead before sacrifice.

모아졌다.

노출된 중이강내에 소독약제나 점이약이 접觸되면, 내이로의 주된 침투경로는 난원창과 정원창이다. 중이강내에 접触된 약물은 일반적으로 정원창막을 투과하는데, 투과정도를 결정하는 인자로는 정원창막의 조직학적 구조, 투과물질의 분자량, 크기, 전하 그리고 중이강내의 염증 정도와 그 기간 등이며, 주로 확산과 음작용에 의해 세포간경로나 횡세포경로를 통하여 투과가 이루어 진다<sup>1)9)17)</sup>. 따라서 중이강에 투여된 여러 약물이 정원창막을 투과하는 경로는 약물의 특성에 따라 각기 고유한 경로와 방법을 통하여 투과된다<sup>1)11)</sup>.

현재까지 알려진 이독성 약제들은 aminoglycoside계 항생제, loop 이뇨제, salicylate와 indomethacin등의 소염제, quinine, chloroquine, 항암제인 cis-Platinum, 중금속, propranolol등이 있다<sup>13)14)18)</sup>. 또한 국소적으로 중이강내에 주입시 이독성을 일으키는 것으로 알려진 것에는 술전 피부소독에 사용되어지는 chlorhexidine, povidone-iodine, ethyl alcohol과 같은 소독제와 neomycin, gentamicin, kanamycin, chloramphenicol, polymyxin B등의 항생물질 그리고 Gelfoam 등이 있다<sup>3)4)6)18)</sup>.

이러한 이독성물질에 의한 내이의 병변부위를

살펴보면, aminoglycoside계 항생제 및 loop 이뇨제는 와우의 기저회전부에서 시작되는 외유모세포의 소실과 변성을 초래한다는 사실은 잘 알려져 있다<sup>2)7)</sup>. Brummett 등<sup>6)</sup>은 neomycin과 polymyxin B 항생물질을 통한 동물실험에서 와우활동전위의 변화와 모든 회전부의 유모세포 소실을 관찰하였다. Anniko 등<sup>2)</sup>은 phenol을 중이접触시에 와우기저부의 외유모세포의 소실을 유발하고 청성뇌간유발반응상 역치를 증가시키며, 마취약제인 EMLA®(Eutectic mixture of lidocaine and prilocaine) 또한 유모세포의 소실과 청성뇌간유발반응의 역치증가를 유발한다고 보고하였다. 한편 Vernon 등<sup>19)</sup>이 시행한 동물실험의 결과에 의하면 점이약제에 흔히 침가되며 일반적으로 청력소실을 일으킨다고 보고된 propylene glycol은 내이유모세포의 소실은 일으키지 않으며 다만 중이내의 점막유착으로 전음성난청을 초래한다고 하였다.

Povidone-iodine은 중이수술전 수술기구의 소독이나 피부, 점막의 소독제로 흔히 사용되는데 이 약물은 소독제인 독성이 강한 iodine과 iodine을 지속적으로 방출시키는 운반체인 비이온 표면활성제와의 복합체로, iodine에 비해 물에 대한 용해도가 높다<sup>3)8)</sup>. 특히 povidone-iodine에 정화제가 첨가된

povidone-iodine scrub액은 점막을 통한 소독제의 확산력이 더욱 증가되므로 중이 점적시에 더욱 심한 와우기능 장애를 일으키는 것으로 알려져 있다<sup>15)</sup>. 이러한 iodine의 살균력은 0.0002% 액에서는 대부분의 세균을 10분내에, 1% 액에서는 10초내에 살균하며, 보통 사용되는 10% povidone-iodine scrub액은 피부의 균주를 85% 감소시키는 것으로 알려져 있다<sup>3)</sup>.

Aursnes<sup>3)4)</sup>는 iodophore(povidone-iodine)와 lugol's solution(iodine-potassium iodine)을 각각 aqua dest.와 70% alcohol과 혼합하여 기니피의 중이강에 60분간 주입하고 관찰한 실험에서, alcohol이 혼합된 군에서는 두군 모두 내이병변이 발생되었으나 aqua dest.가 첨가된 군에서는 내이병변이 관찰되지 않았고 또한 이독성이 있다고 일반적으로 알려진 70% alcohol을 단독으로 주입한 실험에서도 이독성이 관찰되지 않아, 70% alcohol 혼합군에서 초래된 내이병변은 alcohol과 iodine제재의 혼합효과에 의한 것으로 생각하였다. Morizono 등<sup>15)16)</sup>은 점이약제의 용매제로 흔히 사용되는 propylene glycol, 소독약제인 ethanol, chlorhexidine 및 povidone-iodine을 중이강내에 점적후 시행한 와우의 전기생리학적검사에서 와우활동전위역치의 증가를 관찰하였고, povidone-iodine 용액 1 : 4 희석액과 povidone-iodine scrub 액 1 : 10, 1 : 100 희석액을 각각 50 microliter씩을 10분간 정원창막에 접촉시켜 시행한 전기생리학적 검사에서 활동전위역치의 상승을 관찰하므로써 기능적인 검사에서 내이병변을 확인하였으며 povidone-iodine scrub액이 povidone-iodine 용액보다 더욱 내이기능에 유해하며, 모든 음역 특히 고음역에서의 활동전위역치의 증가를 발견하였다. Povidone-iodine 용액은 표면활성제인 세정제가 첨가되거나 ethanol이 첨가될 때 정원창막을 통한 내이로의 침투력이 강해지므로 scrub 액이나 70% alcohol이 혼합된 iodophore가 더욱 와우에 유해하며<sup>5)15)</sup>, 고음역에서의 활동 전위 감소는 Aursnes<sup>3)</sup>의 연구에서와 같이 Corti기의 기저부의 유모세포 소실과 일맥상통 한다. 즉 와우의 기저회전부는 정원창과 인접하여 위치하므로 고음역 청력소실이 야기된다. 그러나 일반 청력검사에서는 8 KHz 이상 고주파수의 검사는 시행하지 않으므로 기저회전부의 병변에 의한 청력소실의 조

기발견에는 임상적으로 어려움이 따른다.

본 연구에서도 정상군과 Hartmann용액을 주입한 대조군의 와우의 기저회전과 제 2 회전부에서는 정상소견을 보인 반면, povidone-iodine scrub 액 1 : 10 희석군에서는 와우의 기저 회전과 제2회전부의 외모세포의 소실을 관찰할 수 있었다. 그러나 제3회전부와 첨부에서는 실험군, 대조군 및 정상군 모두에서 와우의 모세포와 지주세포의 지방변성 등이 관찰되었다. 이는 povidone-iodine scrub액에 의한 이독성으로 인한 것은 아닌 것으로 생각되며, 이러한 지방변성 소견은 세포의 비치명적인 손상, 또는 세포사망의 전구소견으로 본 경우에서는 기니피자체의 노화현상에 의한 것으로 생각되어진다.

Povidone-iodine제재에 의한 이독성의 발생기전은 정확히 밝혀지지는 않았지만, iodine은 I<sup>3-</sup>이온이 세포의 황화수소군과 결합, 이중결합을 포화시켜 세포단백을 침전시킴으로써 살균작용을 하는데 이와 같은 기전에 의해서 이독성을 나타내거나, iodine이 세포의 DNA나 ribosome과 같은 필수성분에 돌연변이제로 작용하거나, 혹은 iodine제재가 미세 혈액순환을 방해하여 와우구조에 변화를 유발하여 이독성을 나타내는 것으로 추측하고 있다<sup>3)8)</sup>.

동물실험으로 시행한 여러 약제들의 이독성 유무에 대한 연구결과를 실제 임상에 적용하는데는 여러 문제점들이 있다. 첫째는 동물과 사람의 해부학적 차이로 정원창막이 얇고 충분히 중이강으로 노출되어 있는 기니피에 비해 사람의 정원창막은 교원질이 풍부하여 두꺼우며 정원창함요 내면에 위치하고, 정원창함요 개구부가 상피세포의 가성막으로 덮혀있고 염증이 있는 경우 축적된 농이나 세포분비물로 대개 덮혀있어 이독성 약물과의 접촉이 용이하지 않다. 둘째는 질병자체에 의한 청력소실과의 감별이 힘들며, 세째로는 질병 초기 고음역 청력소실이 일반 청력검사법으로 발견되기는 힘든 때문이다<sup>6)17)19)</sup>.

이와 같이 동물실험에 의한 약제들의 이독성유무를 실제 임상치료에 그대로 적용하는데는 다소 무리가 있고, 또한 중이염 환자에서 여러 국소점이약의 혼한 사용에도 불구하고 실제 임상에서 경험하는 이러한 약제에 의한 이독성의 보고 예는 흔하지 않지만, 중이염 치료를 위해 사용되는 약제들에 의한 이독성에 대해서 감각신경성 난청이

유발될 수 있다는 점을 항상 염두에 두고, 약물 사용에 신중을 기하여야 한다.

본 실험에서와 같이 중이수술시에 수술부위의 멸균소독을 위해 흔히 사용되고 있는 povidone-iodine제재도 이독성을 유발시킬 수 있다는 점을 염두에 두고 가능하면 사용을 피하고, 꼭 사용하여야 할 경우에는 짧은 시간에 저농도의 제재를 사용하고 정원창막과의 접촉은 피하도록 하여야겠다.

## 요 약

기니핀을 대상으로 povidone-iodine제재를 중이에 충만시킨 후 내이의 형태학적인 변화를 광학현미경으로 관찰한 결과는 다음과 같다.

정상군, 대조군 및 실험군 모두에서 제3회전부와 첨부와우에서 유모세포나 지주세포의 소실과 지방변성이 관찰되었다.

정상군과 대조군의 와우 기저회전과 제2회전부는 Corti기의 모든 구조물이 정상소견을 보인 반면, povidone-iodine scrub액 1:10 회석액 주입군에서는 기저회전과 제2회전부의 외유모세포 소실이나 와우기의 소실을 관찰할 수 있었다.

이상의 실험결과를 미루어 볼 때 중이수술시에 수술부위의 멸균소독을 위해 흔히 사용되는 povidone-iodine 제재는 이독성을 초래할 수 있다는 점을 항상 염두에 두고, 그 사용에 주의를 기울여야 할 것으로 생각된다.

## References

- 1) 임상철 · 조용범 · 장인원 : 염산세포티암의 정원 창막투과에 관한 실험적 연구. 한이인지 33 : 235-240, 1990
- 2) Anniko M, Hellstrom S, Schmidt SH et al : Toxic effects on inner ear of noxious agents passing through the round window membrane. *Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl.* 457 : 49-56, 1988
- 3) Aursnes J : Ototoxic effect of iodine disinfectants. *Acta Otolaryngol* 93 : 219-226, 1982
- 4) Aursnes J : Ototoxic effect of quaternary ammonium compounds. *Acta Otolaryngol* 93 : 421-433, 1982
- 5) Balkany TJ, Berman SA, Watson WJ : Sterile preparation of the external auditory canal with povidone-iodine. *Otolaryngol Head Neck Surg* 87 : 258-260, 1979
- 6) Brummett RE, Harris RF, Lindgren JA : Detection of ototoxicity from drugs applied topically to the middle ear space. *Laryngoscope* 86 : 1177-1187, 1976
- 7) Ginsberg IA, Rudnick MD, Huber PS : Aminoglycoside ototoxicity following middle ear injection. Comparative analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 89 (Suppl 77) : 17-24, 1980
- 8) Harvey SC : Antiseptics and disinfectant : Fungicides : Ectoparasiticides. In the Pharmacological basis of therapeutics (ed. Goodman LS, Gilman AG), 7th ed. New York Macmillan, pp 959-973, 1985
- 9) Juhn Sk, Hamaguchi Y, Goycoolea M : Review of round window membrane permeability. *Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl.* 457 : 43-48, 1988
- 10) Luft JM : Improvement in epoxy resin embedding method. *J Biophysic Biochem* 9 : 409-414, 1961
- 11) Lundman L, Bagger-Sjöback D, Holmquist L et al : Round window membrane permeability. *Acta Otolaryngol (Stockh) Suppl.* 457 : 73-77, 1988
- 12) Marlowe FI : Ototoxic agents. *Otolaryngologic Clinics of North America*-Vol 11 No 3, pp791-800, 1978
- 13) Mittelman H : Ototoxicity of Ototopical Antibiotics : Past, Present, and Future. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 76 : 1432-1433, 1972
- 14) Moffat DA : Ototoxicity. In Scott-Brown's Otolaryngology, Otology (ed. Booth JB) 5th ed. London, Butterworths, pp465-499, 1987
- 15) Morizono T, Sikora MA : The ototoxicity of topically applied povidone-iodine preparations. *Arch Otolaryngol* 108 : 210-213, 1982
- 16) Paparella MM, Goycoolea MV : Otitis media : Ototoxicity of ear drops. In Ear clinics international, Vol 2. Baltimore/London, Williams & Wilkins, pp9-14, 1982
- 17) Schachern PA, Paparella MM, Duval AJ et al : The human round window membrane. *Arch Otolaryngol* 110 : 15-21, 1984
- 18) Stringer SP, Meyerhoff WL, Wright CG : Ototoxicity. In Otolaryngology (ed. Paparella MM, Shumrick DA), 3rd ed. Philadelphia, W.B.Saunders Company, pp1653-1669, 1991
- 19) Vernon J, Brummett R, Walsh T : The ototoxic potential of propylene glycol in guinea pigs. *Arch otolaryngol* 104 : 726-729, 1978