

## **Kıymetli ve Sayın Bildiri Deęerlendirme Kurul Üyelerim;**

Öncelikle 13. Ulusal Otoloji Nörotoloji Kongresi ile 15. Koklear İmplantasyon Odyoloji Kongrenize göndermiş olduğum özet bildirinin sunulabilecek nitelikte kabul alıp seçilmiş bildiriler kategorisinde değerlendirmeniz araştırma ekibimize büyük bir onur ve gurur verdi. Takdir edersiniz ki henüz yeni tamamlanmış bu çalışmanın detaylı şekilde makale yazım süreci devam etmektedir.

Siz değerli kurul üyelerinin talebine istinaden konunun detaylarının tam metni aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinize sunarım, saygılarımla

# OKSALİPLATİN OTOTOKSİSİTESİNDE NİKOTİNAMİD RİBOZİD OTOPROTEKTİF ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

**Murat ARSLAN<sup>1</sup>, Gülçin HANÇER ARSLAN<sup>1</sup>, Onur ERSOY<sup>2</sup>, Oktay KAYA<sup>3</sup>, Erdoğan  
BULUT<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Odyoloji Anabilim Dalı

<sup>2</sup>Trakya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Patoloji ve Laboratuvar Teknikleri  
Programı

<sup>3</sup>Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı

<sup>4</sup>Trakya Üniversitesi Mirko Tos Hearing Research Center

## Özet

**Giriş ve Amaç:** Oksaliplatin, üçüncü kuşak bir platin türevi kemoterapötik ajan olup başta kolorektal kanser olmak üzere birçok solid tümörün tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Oksaliplatinin başlıca doz sınırlayıcı yan etkisi periferik nörotoksisite olmakla birlikte, ototoksik potansiyeli de bildirilmiştir. Nikotinamid ribozid (NR), NAD<sup>+</sup> biyosentez yolağında bir öncül bileşik olup sirtüin proteinlerinin aktivasyonu aracılığıyla antioksidan savunmayı güçlendirmekte ve nöronal koruma sağlamaktadır. Bu çalışmada, oksaliplatin ile oluşturulan deneysel ototoksisite modelinde NR'nin profilaktik ve terapötik otoprotektif etkinliğinin elektrofizyolojik, biyokimyasal ve histopatolojik yöntemlerle değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Çalışmada 42 adet erkek Wistar albino rat beş gruba ayrılmıştır: Grup 1 kontrol (n=10), Grup 2 ototoksik – oksaliplatin 12 mg/kg tek doz IP (n=6), Grup 3 yalnızca NR – 125 mg/kg/gün × 3 gün IP (n=6), Grup 4 profilaktik – NR+oksaliplatin (n=10) ve Grup 5 terapötik – oksaliplatin+NR (n=10). Elektrofizyolojik değerlendirmeler olarak distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE) ve işitsel beyin sapı yanıtları (ABR) ilk ölçüm, 3., 7. ve 14. günlerde gerçekleştirilmiştir. Her gruptaki deneklerin yarısı 7. diğer yarısı 14. günde kurban edilerek serum prestin, CtBP2/RIBEYE ve total antioksidan kapasite (TAK) düzeyleri ELISA ile ölçülmüştür. Histopatolojik değerlendirmeler hematoksilen-eozin boyama ile ışık mikroskopisi ve taramalı elektron mikroskopisi (SEM) ile yapılmış, ayrıca koklear dokularda indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ekspresyonu immünohistokimyasal yöntemle değerlendirilmiştir. Çalışma için etik kurul onayı alınmıştır.

**Bulgular:** Grup 2'de tüm frekanslarda anlamlı ABR eşik artışları saptanmıştır (p<0,001). Grup 4'te 14. günde Grup 2'ye kıyasla tüm frekanslarda anlamlı koruma gözlenmiş olup koruma yüzdeleri %68–90 aralığında hesaplanmıştır (p<0,001). Grup 5'te kısmi koruma sağlanmış ancak geç dönemde etkinlik azalmıştır (%46–62). Serum prestin düzeylerinde gruplar arası anlamlı fark saptanmazken, CtBP2/RIBEYE hem 7. (p=0,006) hem 14. günde (p=0,008) anlamlı farklılık göstermiştir. TAK düzeylerinde 14. günde sınırda anlamlılık elde edilmiştir (p=0,048). İmmünohistokimyasal değerlendirmede, Grup 2'de koklear dokularda belirgin iNOS ekspresyon artışı gözlenirken, profilaktik NR uygulanan Grup 4'te iNOS ekspresyonunun kontrol grubuna

yakın düzeylerde kaldığı saptanmıştır. Histopatolojik değerlendirmelerde Grup 2'de yaygın tüylü hücre dejenerasyonu, stria vaskularis vakuolizasyonu ve spiral ganglion hasarı gözlenirken, NR verilen Grup 4 ve Grup 5'te bu bulguların hafif düzeyde kaldığı saptanmıştır.

**Tartışma-Sonuç:** Oksaliplatin, deneysel modelde sinaptik ve nöronal ağırlıklı belirgin koklear hasar oluşturmuştur. NR, özellikle profilaktik uygulamada oksaliplatin kaynaklı ototoksisiteye karşı etkin bir koruma sağlamıştır. Profilaktik NR uygulamasının terapötik uygulamaya belirgin üstünlüğü, NAD<sup>+</sup> havuzlarının hasar öncesi doldurulmasının kritik önemini ortaya koymuştur. CtBP2/RIBEYE düzeylerindeki anlamlı değişimler, oksaliplatin ototoksisitesinin sinaptopatik bir bileşen içerdiğini desteklemektedir. iNOS ekspresyonunun oksaliplatin grubunda artış göstermesi, nitrozatif stresin ototoksisite mekanizmasında rol oynayabileceğine işaret etmekte olup NR'nin bu yolağı baskılayarak koruyucu etki sağladığı düşünülmektedir. Bu bulgular, NR'nin platin bazlı kemoterapiye bağlı işitme kayıplarında potansiyel bir otoprotektif ajan olarak değerlendirilebileceğini desteklemekte olup klinik uygulamaya yönelik ileri çalışmalar için güçlü bir prelinik temel oluşturmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** oksaliplatin, nikotinamid ribozid, NAD<sup>+</sup>, ototoksisite, prestin

**Sorumlu yazar:** Murat ARSLAN

Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Odyoloji A.D

Mail: [arlanmurat040@gmail.com](mailto:arlanmurat040@gmail.com)

Tel: 0507 606 5664

## **Giriş ve Amaç**

Platin bazlı kemoterapötik ajanlar, çok sayıda solid tümörün tedavisinde temel ilaç grupları arasında yer almakta ve özellikle kolorektal kanser tedavisinde oksaliplatin önemli bir seçenek oluşturmaktadır. Bununla birlikte oksaliplatinin antineoplastik etkinliğinin yanında periferik nörotoksisite, nörosensoriyel yakınmalar ve daha sınırlı sayıda bildirilmiş olsa da işitsel sistem üzerinde toksik etkiler oluşturabildiği bilinmektedir (Raymond et al., 1998; Hellberg et al., 2009; Ding et al., 2012). Klinik açıdan platin ilişkili işitme kaybı, konuşmayı anlama güçlüğü, tinnitus ve yaşam kalitesinde azalma ile ilişkilidir; bu nedenle onkolojik tedavilerde sağkalımın artmasıyla birlikte işitsel yan etkilerin önlenmesi giderek daha fazla önem kazanmaktadır (van As et al., 2016; Paken et al., 2016).

Ototoksisite mekanizmaları değerlendirildiğinde, platin bileşiklerinin kokleada oksidatif stres, mitokondriyal işlev bozukluğu, inflamatuvar yanıt ve hücrel ölüm yollarını aktive ettiği gösterilmiştir. Reaktif oksijen türlerindeki artış, redoks dengesinin bozulması ve buna eşlik eden nitrozatif stres, özellikle duyusal epitel, stria vaskularis ve spiral ganglion düzeyinde kalıcı hasarla sonuçlanabilmektedir (Finkel & Holbrook, 2000; Marullo et al., 2013; Birben et al., 2012). Bu süreçte yalnızca dış tüylü hücreler değil, afferent sinaptik organizasyon ve nöronal iletim de etkilenebildiğinden, ototoksisite artık daha geniş bir koklear hasar spektrumu içinde ele alınmaktadır (Ding et al., 2012).

Nikotinamid ribozid (NR), NAD<sup>+</sup> biyosentezinde görev alan bir öncül molekül olup hücrel enerji dengesi, mitokondriyal fonksiyon ve stres yanıtı üzerinde etkili biyolojik yolları desteklemektedir. NR'nin NAD<sup>+</sup> havuzunu artırıcı etkisi, oksidatif hasara karşı hücrel direnci güçlendirebilmekte ve özellikle nöroprotektif yaklaşımlar açısından dikkat çekmektedir (Bieganowski & Brenner, 2004; Ratajczak et al., 2016; Rajman et al., 2018). Deneysel çalışmalarda NR veya ilişkili NAD<sup>+</sup> güçlendirici stratejilerin işitsel sistemde koruyucu rol oynayabileceği; yaşa bağlı işitme kaybı, aminoglikozid ototoksisitesi ve sisplatin ilişkili hasarda yararlı etkiler gösterebildiği bildirilmiştir (Okur et al., 2023; Fang et al., 2022; Kim et al., 2015; Zhan et al., 2021).

Bu çalışmada, oksaliplatin ile oluşturulan deneysel ototoksisite modelinde NR'nin profilaktik ve terapötik uygulamalarının otoprotektif etkisinin elektrofizyolojik, biyokimyasal ve histopatolojik yöntemlerle değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmanın ikinci amacı ise oksaliplatinin oluşturduğu hasarın yalnızca dış tüylü hücre kaybı ile açıklanamayacağını, sinaptik ve nöronal bileşenlerin de belirgin şekilde etkilenebileceğini ortaya koymaktır.

## **Gereç ve Yöntem**

Araştırma, randomize kontrollü deneysel hayvan çalışması olarak planlandı. Çalışmaya toplam 42 erkek Wistar albino rat dahil edildi ve denekler beş gruba ayrıldı: kontrol grubu (n=10), yalnız oksaliplatin uygulanan ototoksik grup (n=6), yalnız NR uygulanan grup (n=6), profilaktik NR+oksalipatin grubu (n=10) ve terapötik oksaliplatin+NR grubu (n=10). Ototoksisite oluşturmak amacıyla oksaliplatin tek doz intraperitoneal olarak uygulandı. NR ise üç gün süreyle

intraperitoneal yoldan verildi. Profilaktik grupta NR uygulaması oksaliplatin öncesinde, terapötik grupta ise oksaliplatin sonrasında başlatıldı.

İşitsel değerlendirmeler bazal ölçüm ile 3., 7. ve 14. günlerde gerçekleştirildi. Dış tüylü hücre fonksiyonunu değerlendirmek amacıyla distorsiyon ürünü otoakustik emisyonlar (DPOAE), işitsel eşik ve nöral iletimin değerlendirilmesi amacıyla ise işitsel beyin sapı yanıtları (ABR) kullanıldı. Bu yaklaşım, koklear amplifikatör sistemindeki değişikliklerin ve daha santral erken işitsel yanıtların birlikte incelenmesine olanak sağladı.

Hayvanların yarısı 7. günde, diğer yarısı 14. günde kurban edilerek serum ve koklear doku örnekleri elde edildi. Biyokimyasal analizlerde serum prestin, CtBP2/RIBEYE ve total antioksidan kapasite (TAK) düzeyleri değerlendirildi. Histopatolojik incelemeler hematoksil-eozin boyalı kesitler ile ışık mikroskopisinde, ultrastrüktürel değerlendirmeler ise taramalı elektron mikroskopisinde gerçekleştirildi. Ayrıca koklear dokularda nitrozatif stres yanıtını araştırmak amacıyla iNOS immünohistokimyasal olarak incelendi.

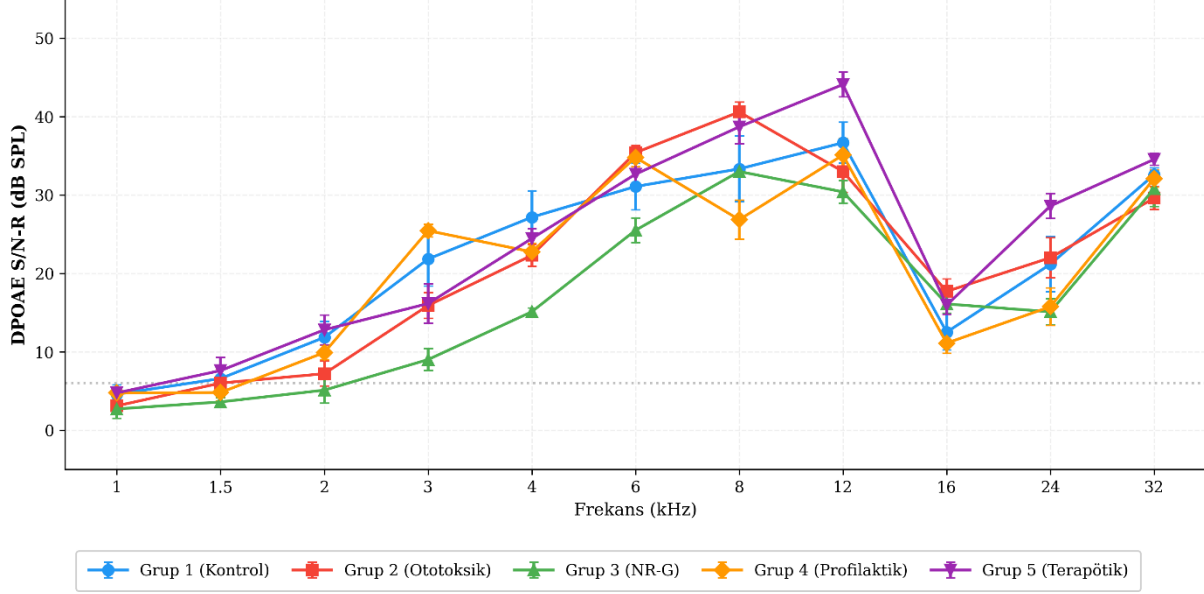
Tablo: Deney gruplarının özeti.

Grup	n	Uygulama	Zamanlama	Amaç
<b>Grup 1 (Kontrol)</b>	10	Fizyolojik salin (IP)	Diğer gruplara eşdeğer hacimde	Negatif kontrol
<b>Grup 2 (Ototoksik)</b>	6	Oksaliplatin 12 mg/kg tek doz (IP)	Tek doz uygulama	Pozitif kontrol (ototoksik hasar modeli)
<b>Grup 3 (NR-G)</b>	6	NR 125 mg/kg/gün (IP)×3 gün	Bazal ölçümlerden 72 saat sonra başlatılmış	NR güvenlik kontrolü (intrinsik etki izlemi)
<b>Grup 4 (Profilaktik)</b>	10	NR 125 mg/kg/gün (IP)×3 gün + Oksaliplatin 12 mg/kg tek doz (IP)	NR: OKS' den 72 saat önce OKS: Son NR dozundan 24 saat sonra	Profilaktik (koruyucu) etkinlik
<b>Grup 5 (Terapötik)</b>	10	Oksaliplatin 12 mg/kg tek doz (IP) + NR 125 mg/kg/gün (IP) × 3 gün	NR: OKS ile aynı gün başlatılmış	Terapötik (tedavi edici) etkinlik

## Bulgular

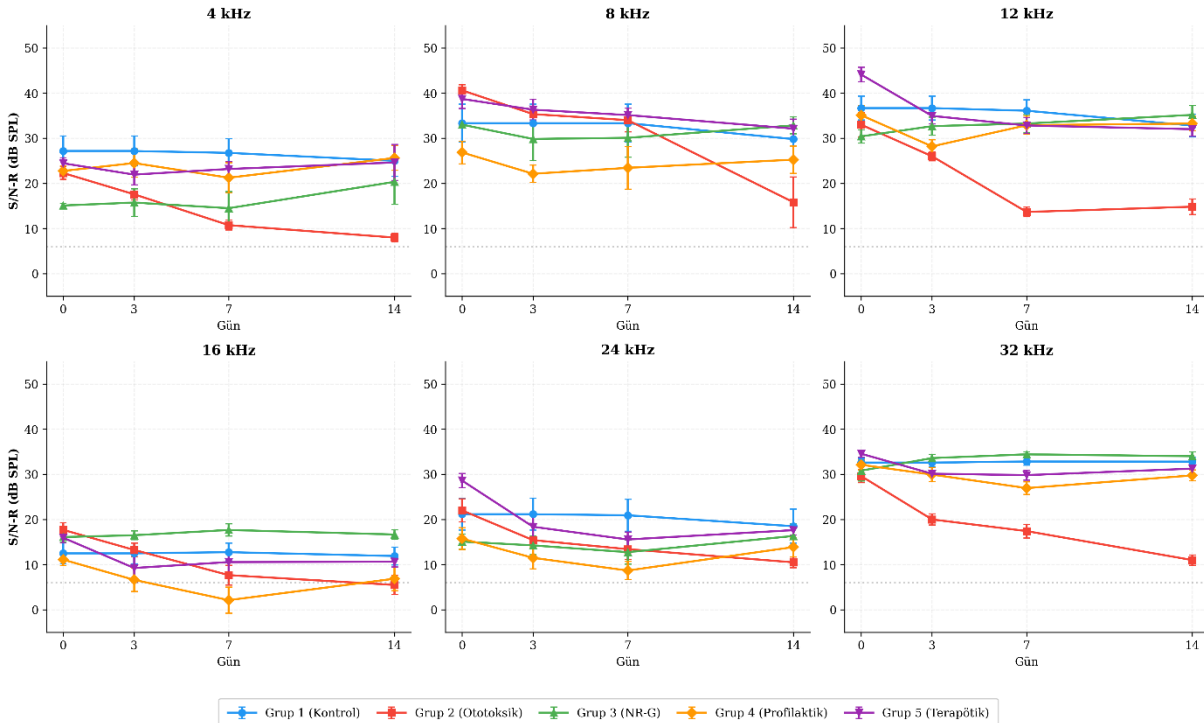
Elektrofizyolojik değerlendirmelerde yalnızca oksaliplatin verilen ototoksik grupta tüm frekanslarda belirgin ABR eşik yükselmeleri saptandı ( $p<0,001$ ). Bu bulgu, deneysel modelde

oksaliplatinin işitsel sistem üzerinde anlamlı ve yaygın bir fonksiyonel hasar oluşturduğunu göstermektedir. Profilaktik NR uygulanan grupta, özellikle 14. günde, oksaliplatin grubuna kıyasla tüm frekanslarda anlamlı koruma gözlemlendi ve koruma yüzdeleri %68–90 aralığında hesaplandı. Terapötik NR grubunda da iyileşme yönünde bir etki izlense de bu etkinin daha sınırlı kaldığı ve koruma yüzdelerinin %46–62 aralığında olduğu belirlendi.

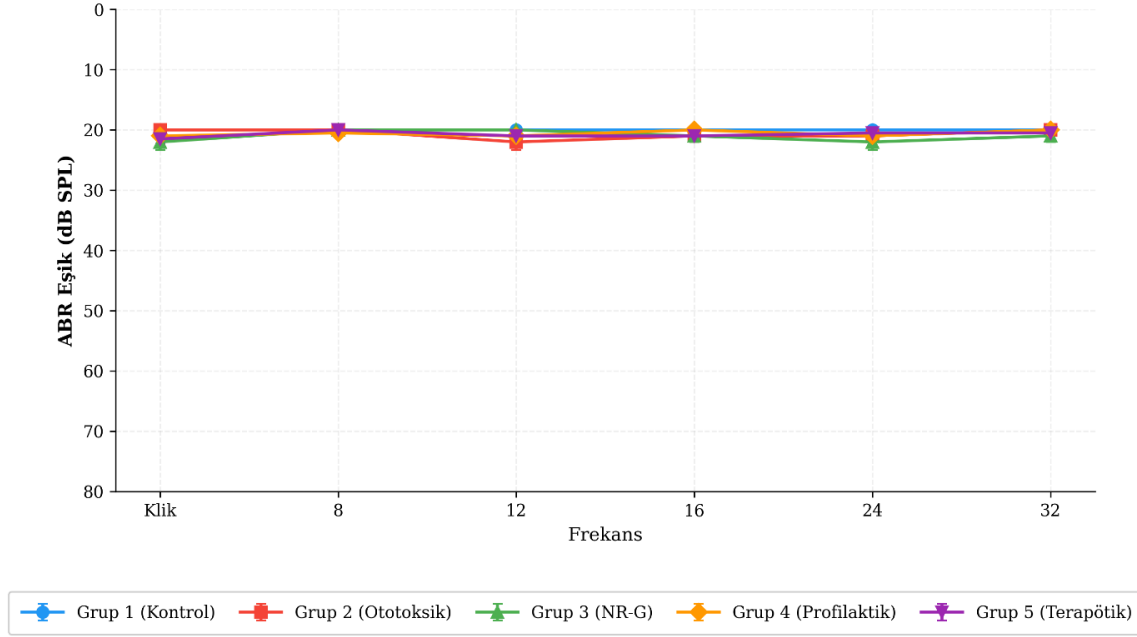


**Şekil: Gruplarda ilk ölçüm (0. gün) DPOAE S/N-R değerleri.**

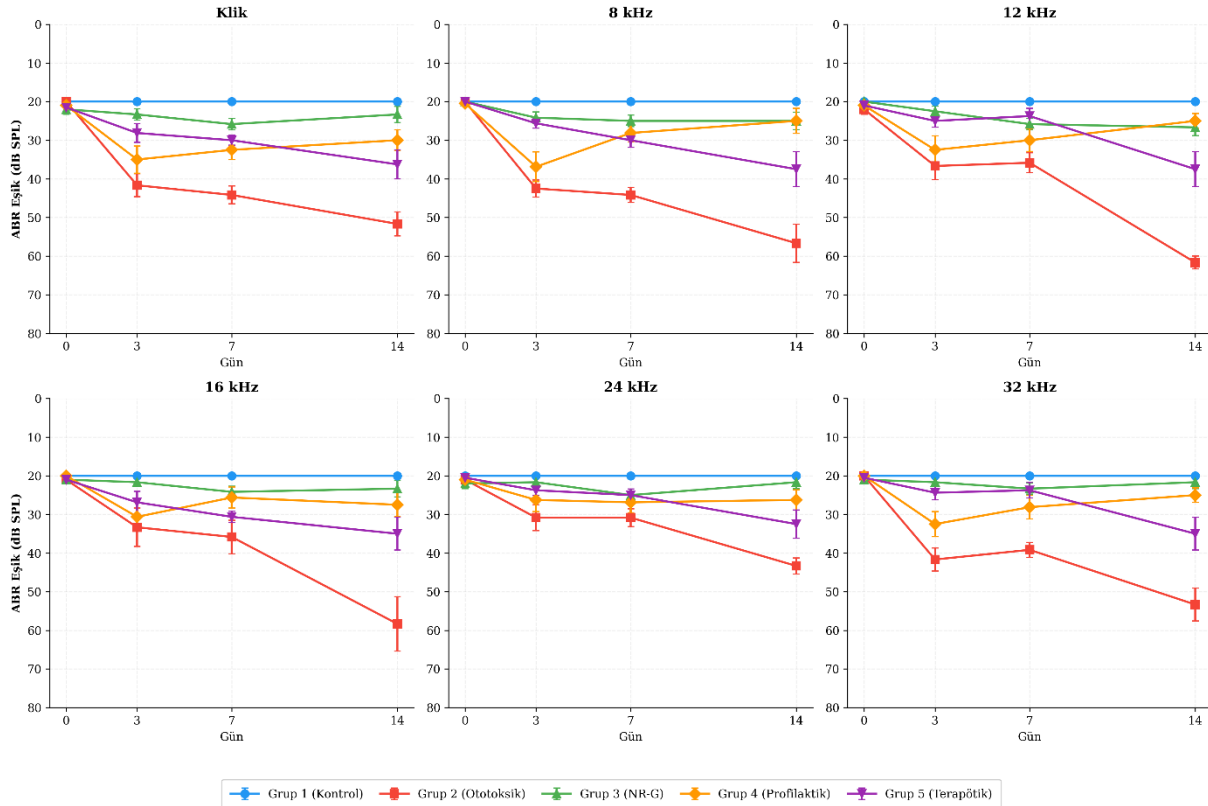
**Kesikli çizgi: DPOAE S/N-R değerleri için fizyolojik eşik sınırları (6 dB SPL)**



**Şekil: Gruplarda DPOAE S/N-R değerlerinin zamansal değişimi. Her panel bir frekansı temsil etmektedir.**

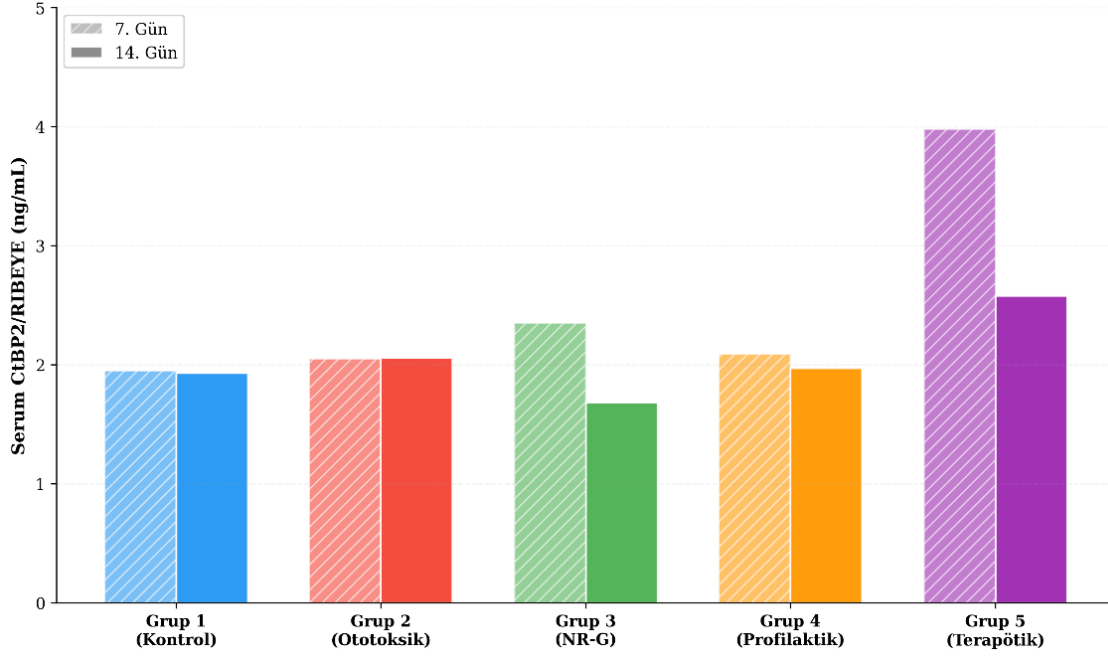


**Şekil: Gruplarda ilk ölçüm (0. gün) işitsel uyarılmış beyin sapı eşik yanıtları.**

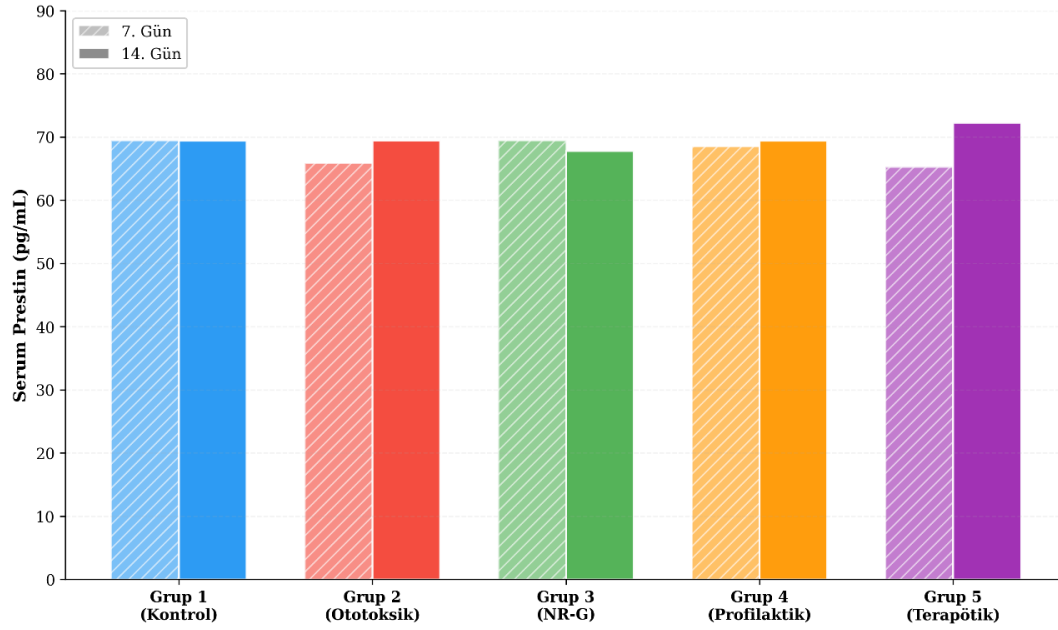


## Şekil: İşitsel uyarılmış beyinsapı eşik yanıtlarının zamansal değişimi

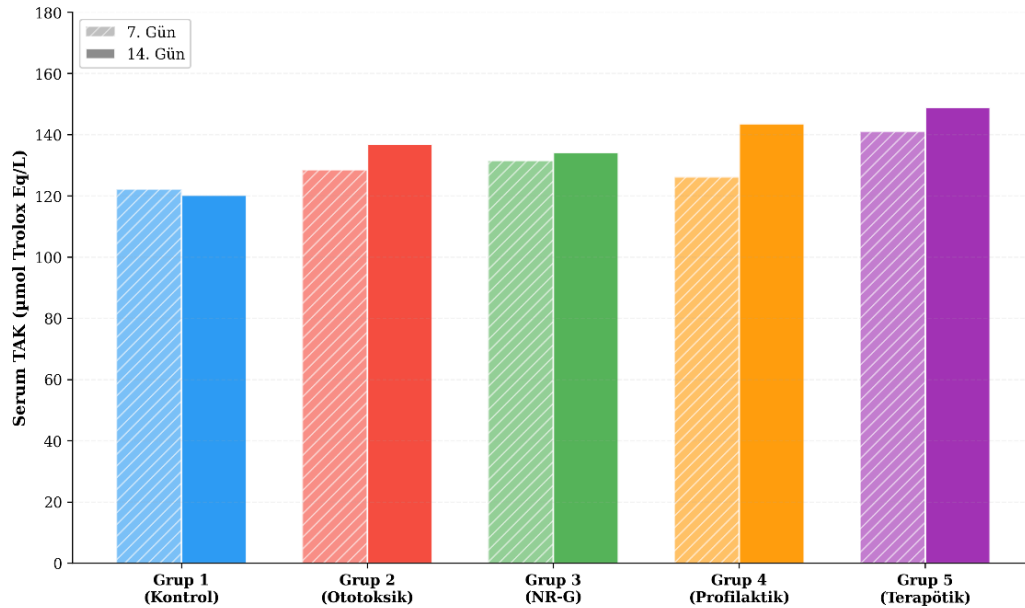
DPOAE ve ABR bulguları birlikte değerlendirildiğinde, ABR'deki bozulmanın DPOAE'deki değişimden daha belirgin olduğu görüldü. Bu örüntü, oksaliplatin hasarının yalnızca dış tüylü hücre ağırlıklı bir tablo oluşturmadığını; sinaptik ve nöronal bileşenlerin de belirgin şekilde etkilendiğini düşündürmektedir. Nitekim serum prestin düzeylerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamışken, CtBP2/RIBEYE düzeyleri hem 7. günde hem de 14. günde anlamlı değişiklik göstermiştir. Bu sonuç, oksaliplatin ototoksitesinde ribbon sinaps düzeyindeki etkilenimin dikkate değer olduğunu desteklemektedir.



Şekil: Gruplarda serum CtBP2/RIBEYE düzeyleri (ng/mL).

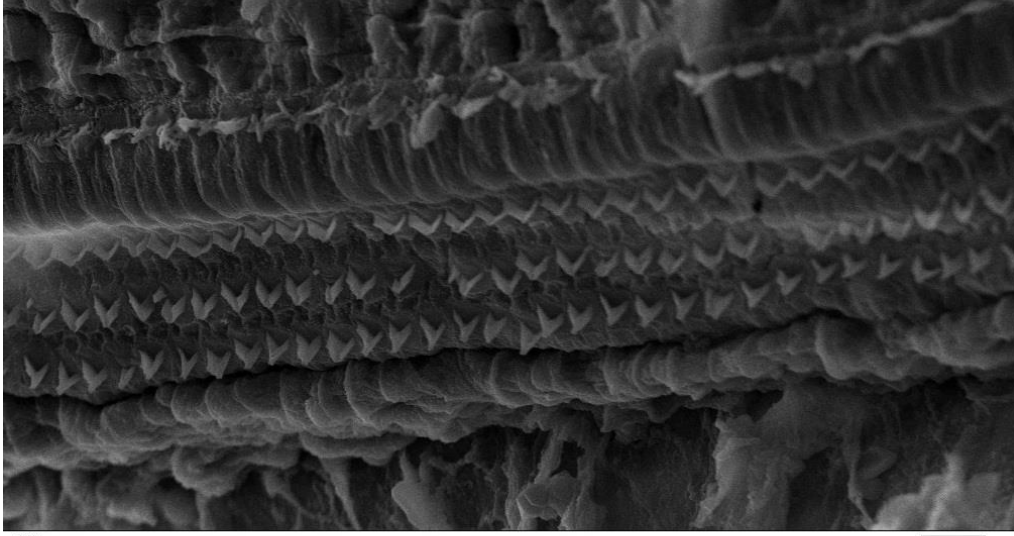


**Şekil: Gruplarda serum prestin (SLC26A5) düzeyleri (pg/mL).**



**Şekil: Gruplarda serum total antioksidan kapasite düzeyleri (µmol Trolox Eq/L)**

Total antioksidan kapasite düzeylerinde 14. günde sınırdan anlamlılık saptanmış olması, NR'nin antioksidan savunmayı destekleyici etkisinin biyokimyasal düzeyde de izlenebildiğini düşündürmektedir. Histopatolojik incelemelerde oksaliplatin grubunda yaygın tüylü hücre dejenerasyonu, stria vasküleriste vakuolizasyon ve spiral ganglionda dejeneratif değişiklikler gözlenirken; NR uygulanan gruplarda bu bulguların daha hafif düzeyde olduğu görüldü. Özellikle profilaktik grupta morfolojik korunmanın daha belirgin olduğu dikkati çekti.



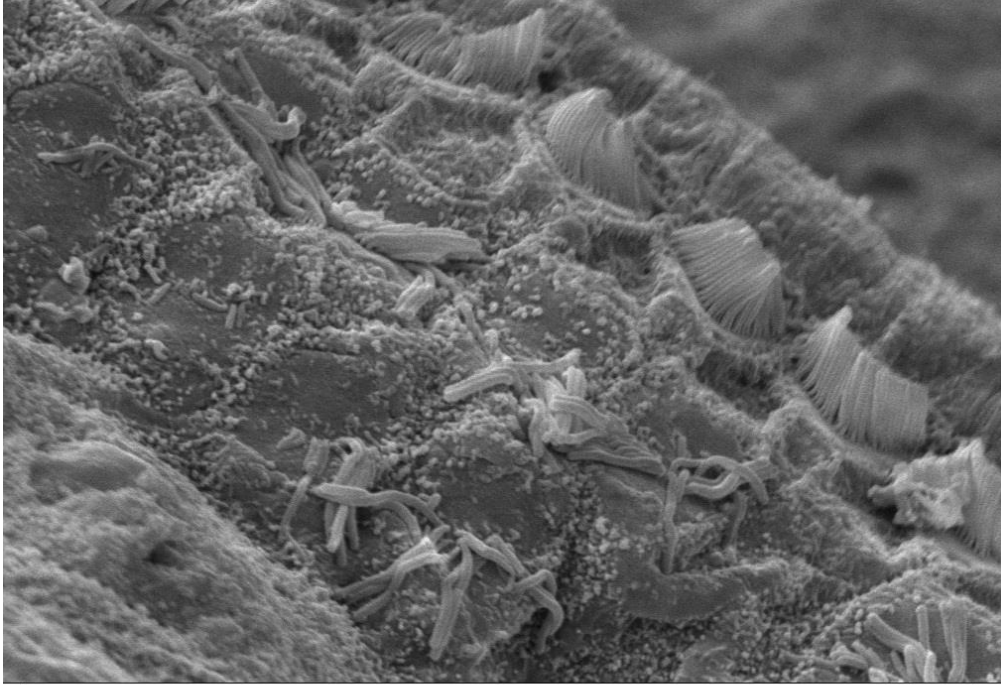
10  $\mu$ m

EHT = 20.00 kV  
WD = 9.0 mm

Signal A = SE1

ZEISS

**Şekil: Grup 1 (Kontrol) Corti organı yüzey anatomisinin taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile görünümü. Dış tüylü hücreler (DTH) ve iç tüylü hücrelerde (İTH) V/W dizilimi,  $\times 7500$ .**



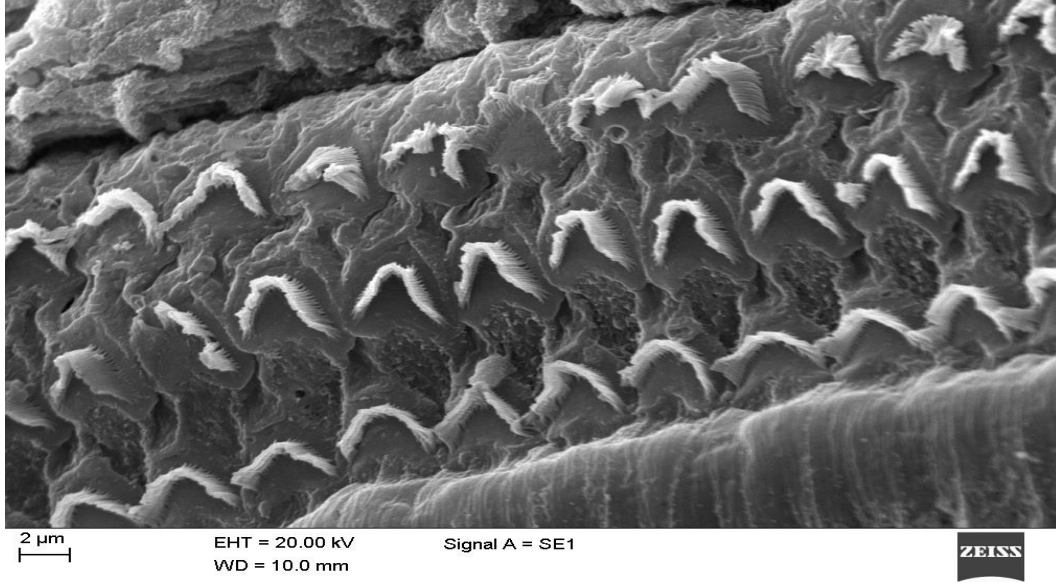
2  $\mu$ m

EHT = 20.00 kV  
WD = 8.5 mm

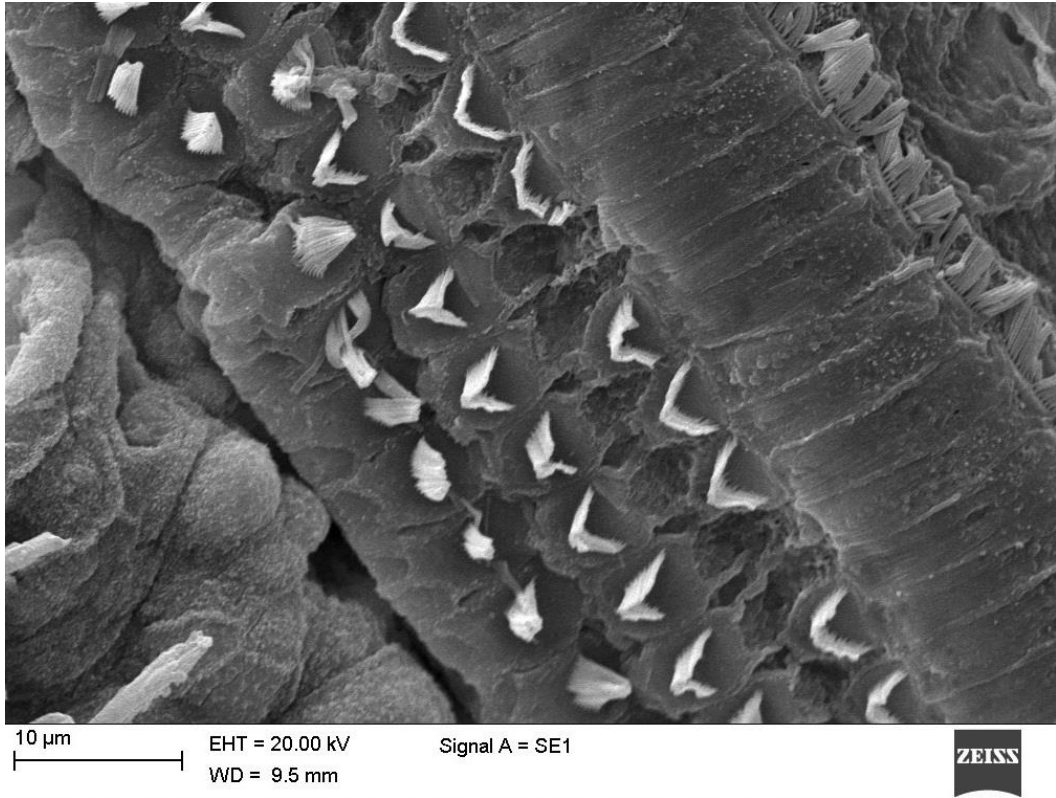
Signal A = SE1

ZEISS

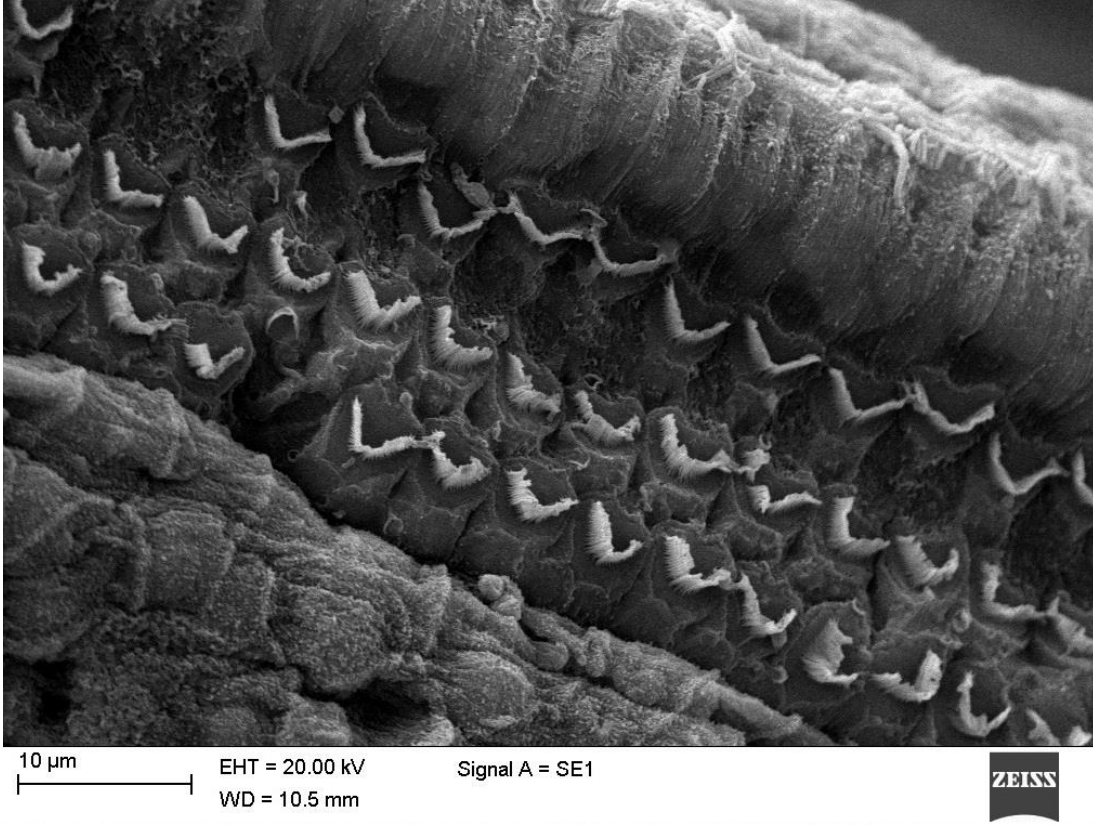
**Şekil: Grup 2 (ototoksik) Corti organı duysal epitelinin taramalı elektron mikroskobu (SEM) mikrofrafı. Tüylü hücre stereosilya morfolojisi,  $\times 7500$ .**



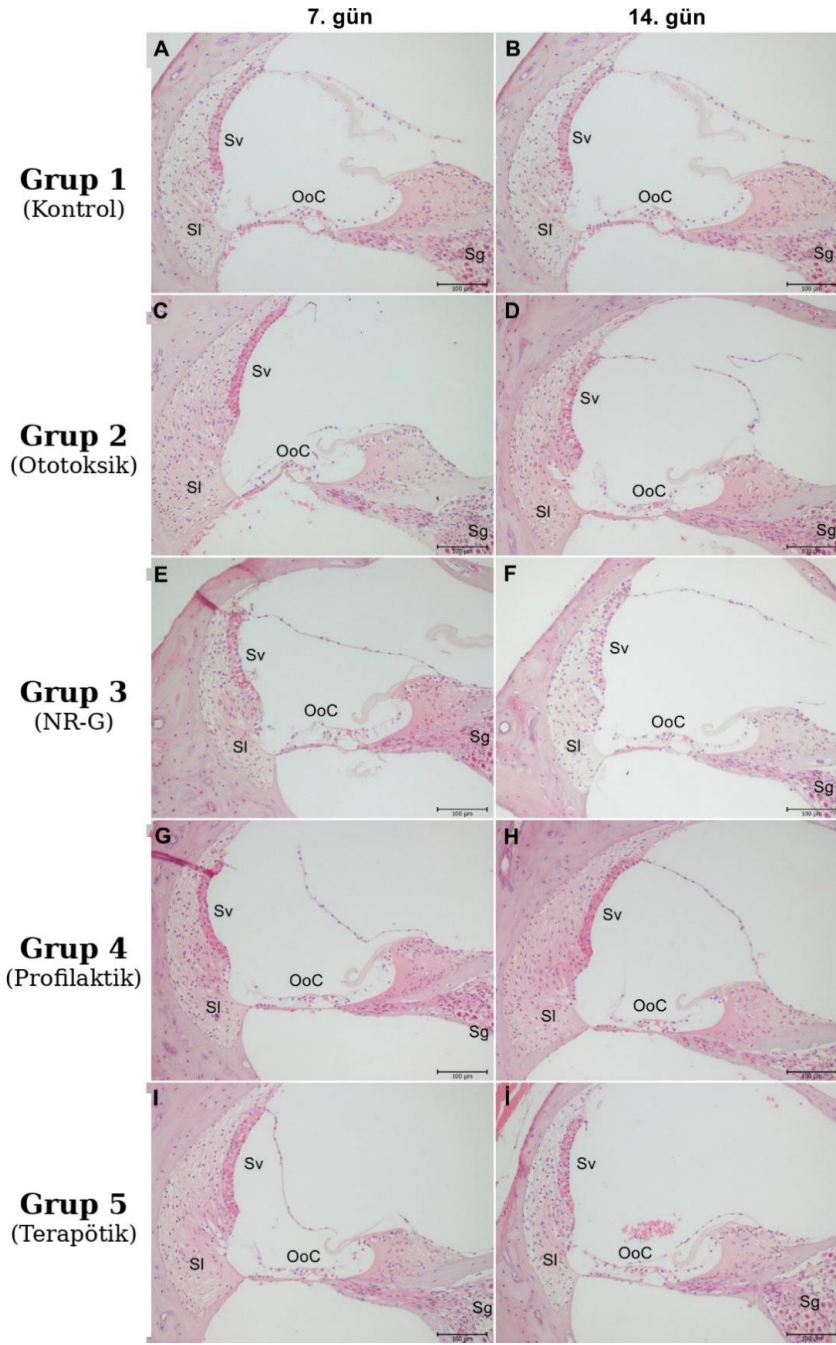
**Şekil: Grup 3 (NR-G) Corti organı duysal epitelinin taramalı elektron mikroskobu (SEM) mikrografi. Tüylü hücre stereosilya morfolojisi,  $\times 7500$ .**



**Şekil: Grup 4 (profilaktik) Corti organı duysal epitelinin taramalı elektron mikroskobu (SEM) mikrografi. Tüylü hücre stereosilya morfolojisi,  $\times 7500$ .**

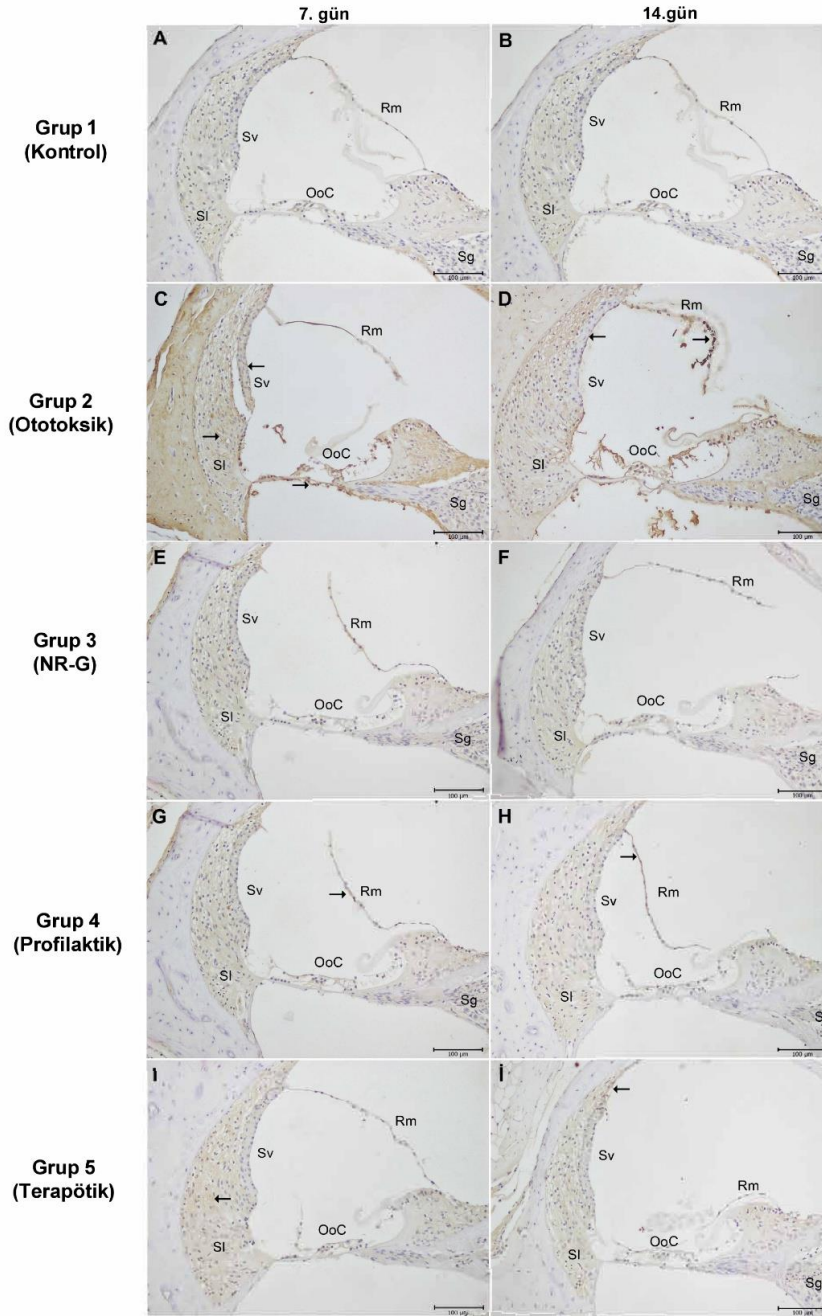


**Şekil: Grup 5 (terapötik) Corti organı duysal epitelinin taramalı elektron mikroskobu (SEM) mikrografı. Tüylü hücre stereosilya morfolojisi, ×7500.**



**Şekil: Gruplara ait Corti organının 7. ve 14. gün hematoxilen-eozin (H-E) mikrografları. Ölçek çubuğu: 100 µm.**

İmmünohistokimyasal değerlendirmede ototoksik grupta koklear dokularda belirgin iNOS ekspresyon artışı izlendi. Buna karşılık profilaktik NR grubunda iNOS ekspresyonunun kontrol grubuna daha yakın düzeylerde kaldığı gözlemlendi. Bu bulgu, oksaliplatin hasarında nitrozatif stresin önemli rol oynadığını ve NR'nin bu yolağı baskılayarak koruyucu etki sağlayabileceğini düşündürmektedir.



**Şekil: 7. ve 14. gün sıçan koklea dokusu iNOS immünreaktivitesi. Sv: Stria vaskularis, SI: Spiral ligament, Sg: Spiral ganglion, OoC: Corti organı, Rm: Reissner's membranı, (→): iNOS(+) hücreler. Scale bar: 100 µm.**

## **Tartışma**

Bu çalışmanın en dikkat çekici bulgusu, NR'nin oksaliplatin kaynaklı ototoksisiteye karşı özellikle profilaktik uygulamada belirgin koruma sağlamasıdır. Profilaktik uygulamanın terapötik uygulamadan daha etkili olması, NAD<sup>+</sup> havuzlarının hasar oluşmadan önce desteklenmesinin kritik önemde olduğunu düşündürmektedir. NAD<sup>+</sup> düzeylerinin korunması; mitokondriyal homeostazın sürdürülmesi, hücrel enerji metabolizmasının desteklenmesi ve stres yanıtı yollarının düzenlenmesi açısından önemlidir (Rajman et al., 2018; Kim et al., 2015; Zhan et al., 2021).

Elde edilen sonuçlar, oksaliplatin ototoksisitesinin klasik dış tüylü hücre baskın kokleotoksisite modelinden kısmen farklı bir biyolojik örüntü gösterebileceğini desteklemektedir. Prestin düzeylerinin anlamlı değişmemesi, buna karşılık CtBP2/RIBEYE değişikliklerinin öne çıkması ve ABR bozulmasının DPOAE'ye göre daha belirgin olması, sinaptik ve nöronal bileşenlerin bu modelde daha ön planda olabileceğini düşündürmektedir. Ototoksik ajanların yalnızca duyu epitelinde değil, inner hair cell-afferent sinaps düzeyinde de hasar oluşturabildiği artık iyi bilinmektedir; bu nedenle işitsel eşiklerin değerlendirilmesinde yalnızca OAE temelli yaklaşımlar her zaman yeterli olmayabilir (Ding et al., 2012; Moser & Starr, 2016).

Nitrozatif ve oksidatif stres belirteçleri açısından elde edilen bulgular da NR'nin koruyucu etkisini desteklemektedir. Oksaliplatin grubunda artmış iNOS ekspresyonu ve yapısal doku bozulması, platin bileşiklerinin kokleada inflamasyon, redoks dengesizliği ve hücrel ölüm yollarını aktive ettiğine ilişkin literatürle uyumludur (Finkel & Holbrook, 2000; Marullo et al., 2013; So et al., 2007). Profilaktik NR grubunda iNOS ekspresyonunun baskılanmış olması, bu korumanın yalnızca elektrofizyolojik düzeyde değil, doku düzeyinde de karşılık bulunduğunu göstermektedir.

Çalışmanın translasyonel açıdan önemli bir yönü de serum biyobelirteçlerinin birlikte değerlendirilmiş olmasıdır. Prestin, CtBP2/RIBEYE ve TAK gibi parametrelerin elektrofizyolojik verilerle birlikte ele alınması, gelecekte kemoterapi alan hastalarda objektif ve çok boyutlu ototoksisite izlemi açısından yol gösterici olabilir. Bununla birlikte bu çalışma deneysel hayvan modeli düzeyindedir ve klinik kullanıma geçmeden önce farklı doz şemaları, tümör yanıtı ve uzun dönem güvenlik profili ile desteklenmiş ileri çalışmalara gereksinim vardır.

## **Sonuç**

Oksaliplatin, rat modelinde belirgin işitsel hasar oluşturmuş; bu hasar elektrofizyolojik, biyokimyasal ve histopatolojik düzeyde ortaya konmuştur. Elde edilen bulgular, oksaliplatin ototoksisitesinin sinaptik ve nöronal ağırlıklı bir örüntü gösterebileceğini desteklemektedir.

Nikotinamid ribozid ise özellikle profilaktik uygulamada, oksaliplatin kaynaklı ototoksisiteye karşı anlamlı düzeyde koruma sağlamıştır. Profilaktik uygulamanın terapötik uygulamaya üstün olması, NAD<sup>+</sup> desteğinin hasar öncesinde sağlanmasının önemini ortaya koymaktadır. Bu sonuçlar, NR'nin platin bazlı kemoterapiye bağlı işitme kayıplarının önlenmesine yönelik gelecekteki translasyonel ve klinik çalışmalar için umut verici bir otoprotektif aday olduğunu düşündürmektedir.

## Kaynaklar

- Barbara, M., Margani, V., Covelli, E., Filippi, C., Volpini, L., El-Borady, O. M., et al. (2022). The use of nanoparticles in otoprotection. *Frontiers in Neurology*, 13, 912647. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.912647>
- Bieganowski, P., & Brenner, C. (2004). Discoveries of nicotinamide riboside as a nutrient and conserved NRK genes establish a Preiss-Handler independent route to NAD<sup>+</sup> in fungi and humans. *Cell*, 117, 495–502. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(04\)00416-7](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(04)00416-7)
- Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S., & Kalayci, O. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organization Journal*, 5, 9–19. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3182439613>
- Ding, D., Allman, B. L., & Salvi, R. (2012). Review: Ototoxic characteristics of platinum antitumor drugs. *The Anatomical Record*, 295, 1851–1867. <https://doi.org/10.1002/ar.22577>
- Fang, J., Wu, H., Zhang, J., Mao, S., Shi, H., Yu, D., et al. (2022). A reduced form of nicotinamide riboside protects the cochlea against aminoglycoside-induced ototoxicity by SIRT1 activation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 150, 113071. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113071>
- Finkel, T., & Holbrook, N. J. (2000). Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*, 408, 239–247. <https://doi.org/10.1038/35041687>
- Hellberg, V., Wallin, I., Eriksson, S., Hernlund, E., Jerremalm, E., Berndtsson, M., et al. (2009). Cisplatin and oxaliplatin toxicity: Importance of cochlear kinetics as a determinant for ototoxicity. *Journal of the National Cancer Institute*, 101, 37–47. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn418>
- Kim, H. J., Oh, G. S., Shen, A., Lee, S. B., Khadka, D., Pandit, A., et al. (2015). Nicotinamide adenine dinucleotide: An essential factor in preserving hearing in cisplatin-induced ototoxicity. *Hearing Research*, 326, 30–39. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2015.04.002>
- Moser, T., & Starr, A. (2016). Auditory neuropathy—neural and synaptic mechanisms. *Nature Reviews Neurology*, 12, 135–149. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.10>
- Okur, M. N., Sahbaz, B. D., Kimura, R., Manor, U., Patel, J., Park, J. H., et al. (2023). Long-term NAD<sup>+</sup> supplementation prevents the progression of age-related hearing loss in mice. *Aging Cell*, 22, e13909. <https://doi.org/10.1111/acer.13909>
- Paken, J., Govender, C. D., Pillay, M., & Sewram, V. (2016). Cisplatin-associated ototoxicity: A review for the health professional. *Journal of Toxicology*, 2016, 1809394. <https://doi.org/10.1155/2016/1809394>
- Rajman, L., Chwalek, K., & Sinclair, D. A. (2018). Therapeutic potential of NAD-boosting molecules: The in vivo evidence. *Cell Metabolism*, 27, 529–547. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.02.011>
- Ratajczak, J., Joffraud, M., Trammell, S. A., Ras, R., Canela, N., Boutant, M., et al. (2016). NRK1 controls nicotinamide mononucleotide and nicotinamide riboside metabolism in mammalian cells. *Nature Communications*, 7, 13103.
- Raymond, E., Chaney, S. G., Taamma, A., & Cvitkovic, E. (1998). Oxaliplatin: A review of preclinical and clinical studies. *Annals of Oncology*, 9, 1053–1071. <https://doi.org/10.1023/A:1008213732429>
- So, H., Kim, H., Lee, J. H., Park, C., Kim, Y., Kim, E., et al. (2007). Cisplatin cytotoxicity of auditory cells requires secretions of proinflammatory cytokines via activation of ERK and NF-

kappaB. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*, 8, 338–355.  
<https://doi.org/10.1007/s10162-007-0084-9>

van As, J. W., van den Berg, H., & van Dalen, E. C. (2016). Platinum-induced hearing loss after treatment for childhood cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016, CD010181.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD010181.pub2>

Zhan, T., Xiong, H., Pang, J., Zhang, W., Ye, Y., Liang, Z., et al. (2021). Modulation of NAD<sup>+</sup> biosynthesis activates SIRT1 and resists cisplatin-induced ototoxicity. *Toxicology Letters*, 349, 115–123.