

## 살리실산 나트륨 투여후 내이 외림프에서 글루탐산 농도의 변화

울산대학교 의과대학, 서울중앙병원 이비인후과교실, 약리학교실\*

윤 태 현 · 박 형 섭\*

= Abstract =

### Change of glutamic acid concentration in perilymph after sodium salicylate injection

Tae Hyun Yoon, MD

*Department of Otolaryngology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine*

Hyoungsup Park, MD, PhD

*Department of Pharmacology, University of Ulsan College of Medicine*

One of the unwanted side effects of salicylate is the ototoxicity presented with reversible hearing loss and tinnitus. But the exact pathogenesis of salicylate ototoxicity is not known yet. It has been postulated that salicylate affect the neurotransmission between the hair cell of the cochlea and afferent neuron, where glutamic acid is considered as the major transmitter.

We measured the glutamic acid concentration in the perilymph from the inner ear of guinea pigs treated with sodium salicylate(460mg/kg, i.p.), using high performance liquid chromatography(HPLC) with the fluorescence detector. Glutamic acid concentration in the perilymph was higher in the salicylate-treated guinea pigs compared to control animals treated with the vehicle. The glutamic acid concentration reached maximum 3 to 5 hours after the salicylate injection.

The results suggest that glutamic acid is involved in the salicylate ototoxicity.

Key words: Glutamic acid, Salicylate ototoxicity, HPLC, Neurotransmitter

## I. 서 론

살리실산제제는 이명을 동반하는 가역적인 청력 장애를 유발하는 부작용때문에 이비인후과 영역에서 임상적인 관심의 대상이 되어왔으나, 살리실산 이독증의 정확한 발생기전은 아직 밝혀지지 않았다. 살리실산 투여후에 일어나는 내이의 전기생리학적 연구결과는 살리실산 이독증의 작용부위가 내이 와우라고 추측하고 있으나<sup>2,3</sup>, 형태학적으로 내이 와우에 영구적인 병리소견의 변화를 거의 발견할 수 없었기 때문에<sup>2,4</sup> 살리실산이 내이의 와우에 존재하는 효소계의 일시적인 변화나 생화학적인 변화를 초래하여 청력장애를 일으킨다고 알려져 있다<sup>2,5</sup>. 그러나 최근의 연구에서 살리실산이 내이 외림프액의 프로스타글란딘이나 카테콜아민등의 농도변화에 영향을 초래하므로써 청력장애를 유발할 것이라는 보고<sup>6,7</sup> 이외에도 살리실산이 내이 와우의 모세혈관에 혈류 장애를 초래하여 청력장애를 일으킨다고 추정적인 이론들이 보고되었다<sup>8</sup>. 이와같이 살리실산 이독증의 원인으로 여러가지 기전들이 제시되고 있으나 아직도 어느 한가지 기전만으로 설명하기에는 충분하지 못하다.

한편 살리실산이 내이 와우의 유모세포에는 영향을 주지 않고 구심성신경에 영향을 주기 때문에 내이에서 와우의 유모세포와 구심성신경사이에 작용함으로써 청력장애를 유발한다는 가설이 제시되었고<sup>9</sup>, 살리실산이 이에 관여하는 신경전달물질의 방출에 영향을 줄 것이라고 보고하였다<sup>10</sup>. 아미노산의 일종인 글루탐산이 내이에서 와우의 유모세포와 구심성신경사이에 중요한 신경전달물질로서 작용하는 것은 잘 알려져 있다<sup>11</sup>. 글루탐산이 내이에서 와우계의 생리신경학적인 변화를 초래하기 때문에<sup>12</sup>, 최근에는 청력장애와 이명에 의하여 특징지워지는 내이질환의 기전을 글루탐산의 수용체와 연관시켜서 설명하고 이러한 내이질환의 치료영역에까지 시도하고 있다<sup>13</sup>. 그러나 살리실산이 내이에서 와우의 유모세포와 구심성신경사이에 작용하는 신경전달물질인 글루탐산에 어떤 영향을 미치는가에 대한 연구는 아직까지 알려진 바는 없다.

저자들은 살리실산 나트륨 투여 후에 내이 외림프액에서 글루탐산의 농도변화를 high performance

liquid chromatography(HPLC)를 이용하여 측정하므로써 살리실산 이독증의 발생기전에 글루탐산이 어떤 역할을 하는지를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

## II. 연구 재료 및 방법

실험 동물은 300-350gm의 Preyer반응이 정상인 albino guinea pig을 사용하였다. 실험군 동물은 sodium salicylate(460mg/kg)를 생리식염수 5cc에 용해시켜 복강내 주사한 후 1시간, 3시간, 5시간, 7시간, 24시간후에 검체를 채취하였다. 대조군 동물은 생리식염수 5cc만을 복강내 주사한 후 검체를 채취하였다.

검체 채취 방법으로는 실험동물에 Pentobarbital(40mg/kg)을 복강내 주사하여 마취한 후 복외위 위치로 하고 상측 접근(superior approach)을 통하여 일측 정원창막을 노출시켰다. 수술 현미경하에 Hamilton주사기(Hamilton Co.)를 이용하여 정원창막을 천자한 후 외림프강의 고실계(scala tympani)에서 외림프 5 $\mu$  l를 채취한 후, 같은 방법으로 반대측에서 외림프를 채취하였다. 뇌척수액은 Cisterna Magna를 통하여 채취하였다. 심장 천자를 시행하여 4cc의 혈액을 채취하여 혈청을 분리한 후 4 $^{\circ}$ C냉장고에 보관하였다.

채취한 외림프액과 뇌척수액 5 $\mu$  l를 각각 10% perchloric acid 20mM씩을 넣은 micro Ependorf tube에 넣어 단백질을 침전 시킨후 -80 $^{\circ}$ C냉동고에 보관하였다가 분석시 이를 실온에서 녹이고 potassium hydroxide로 중화하여 사용하였다.

글루탐산 농도의 측정은 high performance liquid chromatography(HPLC; Pharmacia, Sweden)을 사용하여 측정하였다. Column은  $\mu$ Bondapak ODS column(3.9 $\times$ 300mm, Waters, USA)을 사용하였으며, 유동액(mobile phase)의 조건은 두 종류의 buffer를 사용한 gradient였으며, 유속은 1ml/min으로 하였다. 각 buffer의 조성은 다음과 같다. sodium acetate : methanol : tetrahydrofuran의 비율을 78 : 20 : 2(buffer A) 및 18 : 80 : 2(buffer B)로 하였다. Sample과 같은 조건하에서 분석한 L-glutamic acid (Sigma, USA)의 peak area로부터 얻은 표준

곡선에 대비하여 각 sample의 글루탐산 농도를 계산하였다.

Salicylic acid의 농도는 Abbott사의 TDx기기와 salicylate assay kit를 사용하여 형광편광 면역법 (Fluorescence Polarization Immunoassay)으로 측정하였다.

### III. 연구 결과

#### 1. 외림프액의 글루탐산 체류시간

정량분석을 위하여 사용한 L-glutamic acid를 주입한 후 나타나는 전형적인 chromatogram의 체류시간(retention time)은 6.54분에서 6.58분 사이였다. 대조군과 실험군의 외림프에서 각각 나타난 chromatogram 소견은 다른 아미노산의 분리시간과 잘 분리되어 나타났으며, 글루탐산의 체류시간은 대조군에서는 6.28분에서 6.65분 사이이었고 실험군에서는 6.18분에서 6.62분사이에서 나타났다(Fig. 1A, B).

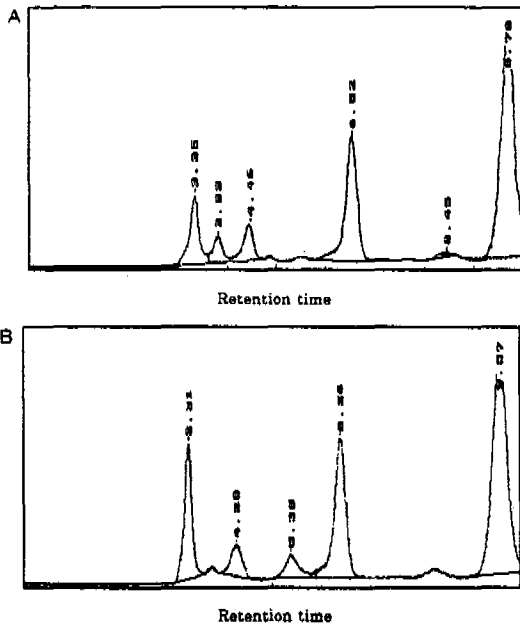


Fig. 1. Chromatogram of glutamic acid in the perilymph.

Retention time of glutamic acid in 6.52 min in control group (A) and 6.36 min in salicylate-treated group (B).

#### 2. 정상 외림프액과 뇌척수액에서 글루탐산의 농도

정상 기니픽의 외림프액에서 측정된 글루탐산의 농도는 10.29 n mol/dl에서 30.75 n mol/dl 사이로서 뇌척수액 글루탐산 농도(4.83 n mol/dl에서 8.50 n mol/dl)사이보다 높은 농도를 유지하고 있었다 (Table 1).

Table 1. Glutamic acid concentration in the perilymph and CSF of normal ear

Animal	Site of ear	Perilymph (n mol/dl)	CSF (n mol/dl)
1	Rt	12.84	8.50
2	Rt/Lt	14.97/15.31	5.10
3	Rt/Lt	10.29/14.46	4.83
4	Rt/Lt	28.96/30.75	7.79

#### 3. 대조군과 실험군의 외림프액에서 글루탐산 농도

생리식염수만을 복강내 주입한 대조군의 동물 8마리에서 측정된 외림프액의 글루탐산 농도는  $18.19 \pm 8.16$  (mean  $\pm$  SD) n mol/dl 이었으며, 살리실산 나트륨을 투여한 실험군의 외림프액 글루탐산 농도는 투여후 1시간에  $24.76 \pm 6.34$  n mol/dl, 3시간에  $29.57 \pm 6.69$  n mol/dl, 5시간에  $27.34 \pm 9.28$  n mol/dl, 7시간에  $22.02 \pm 7.39$  n mol/dl로서 대조군에 비하여 증가되었다(Table 2). 그러나 살리실산 나트륨 투여에 의한 외림프액의 글루탐산 농도의 증가는 투여후

Table 2. Glutamic acid concentration in the perilymph of control and experimental groups

Group	Time interval	Number of ear	Glutamic acid concentration (n mol/dl)
Control		8	$18.19 \pm 8.16$
Experimental	1 hour	7	$24.76 \pm 6.34$
	3 hour	7	* $29.57 \pm 6.69$
	5 hour	7	* $27.43 \pm 9.28$
	7 hour	6	$22.02 \pm 7.93$

Values are expressed as mean  $\pm$  SD.

\*P<0.05 compared to control group(Mann-Whitney test)

3시간과 5시간에서 대조군에 비하여 통계학적으로 유의한 차이를 보였다( $P < 0.05$ , Mann-Whitney test).

4. 살리실산 나트륨의 투여 시간에 따른 혈청 살리실산 농도의 변화

살리실산 나트륨 투여후 1시간에 측정된 혈청의 살리실산 농도는  $456.0 \pm 153.8$  (mean  $\pm$  SD) mg/ℓ 로 가장 높았으며, 투여 3시간, 5시간 그리고 7시간후로 시간이 경과함에 따라서 혈청 살리실산의 농도는 감소하는 추세를 보였다(Table 3).

Table 3. Salicylic acid concentration in the serum after intraperitoneal injection of sodium salicylate

Time interval	Number of animal	Salicylic acid concentration(mg/ℓ)
1 hour	8	$465.0 \pm 153.8$
3 hour	7	$439.4 \pm 158.0$
5 hour	10	$373.1 \pm 105.0$
7 hour	7	$160.6 \pm 100.5$

Values are expressed as  $\pm$ SD.

5. 혈청 살리실산 농도와 외림프액 글루탐산 농도의 상관관계

살리실산 나트륨 투여한후 5시간에 측정된 혈청 살리실산의 농도는 175.0mg/ℓ 에서 556.5mg/ℓ 사이였으며, 외림프액 글루탐산 농도는 11.43 n mol/dℓ 에서 30.62 n mol/dℓ 사이였다. 그러나 혈청 살리실산의 농도 변화에 따른 외림프액 글루탐산의 농도 변화와의 상관관계는 관찰할 수 없었다(Fig. 2).

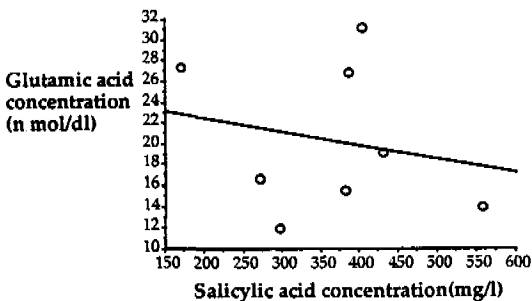


Fig. 2. Correlation between salicylic acid concentration in serum & glutamic acid concentration in perilymph

IV. 고 찰

내이의 유모세포와 구심성 신경계 사이에 작용하는 신경전달물질로는 여러 종류가 있는 것으로 알려져 있으나 이중에서 글루탐산이 가장 추정적인 신경전달물질로서 거론되어 왔다<sup>11</sup>. 내이 와우의 유모세포에서 글루탐산과 그 생성의 전구물질인 글루타민이 많이 존재하는 것과<sup>14,15</sup>, 또한 이러한 물질들의 생성에 관여하는 효소의 활성도가 상당히 증가되어 있는 것이 밝혀졌다<sup>16,17</sup>. 더욱이 글루탐산에 대한 여러 가지 형태의 수용체가 와우에서 존재하는 것이 알려져 있고<sup>18</sup>, 이러한 수용체의 길항제에 의하여 내이 와우의 유모세포에서 신경전달물질의 방출이 방지되는 것이 보고되었다<sup>19</sup>. 내이에서 글루탐산이 역할은 아직 잘 밝혀지지 않았으나 와우신경의 전기생리학적 기능에 관여하는 것으로 알려져 있으며<sup>12,20,21,22</sup>, 많은 양의 글루탐산 촉진제(agonist)의 투여로서 와우의 유모세포와 연결되는 수상돌기 끝에 일시적으로 부종동의 형태학적 변화가 일어난다고 보고되었다<sup>23</sup>.

생체에 존재하는 여러종류의 아미노산등의 정량분석을 쉽게 하기 위하여 HPLC를 이용한 방법이 흔히 이용되고 있다<sup>24,25</sup>. 정상상태의 내이에서 외림프액의 글루탐산 농도는 외림프액을 채취하는 부위나 또는 측정하는 방법에 따라서 차이가 있으며, 내이 외림프액은 구조학적으로 와우도수관을 통하여 뇌척수액과 서로 통하고 있기 때문에 외림프액의 검체를 채취할 때는 뇌척수액의 유입은 배제해야 한다<sup>26,27,28</sup>. 본 실험에서 사용한 동물인 기니피크의 외림프액의 양은 대개 16μℓ 이기 때문에 내이 와우의 고실계에서 외림프액을 5μℓ 이내로 채취함으로써 외림프액의 채취시에 뇌척수액이 유입되는 오류를 방지할 수 있다. 정상상태의 내이 외림프액에서의 글루탐산 농도는 뇌척수액에서의 글루탐산 농도보다 높은 것이 HPLC를 이용한 방법으로 증명되었으며<sup>26,27,29</sup> 본 연구에서도 확인되었는데, 이러한 소견은 글루탐산이 내이의 외림프액에서 뇌척수액과 무관하게 어떠한 역할을 할 것이라는 것을 암시하고 있으며 아마도 내이의 생리작용에 중요한 역할을 하리라고 시사한다.

본 실험에서 살리실산을 투여한 후 시간경과에 따

른 혈청내 살리실산 농도의 측정치는 살리실산 나트륨을 복강내 주사한 후 매우 빠른 시간인 1시간 내지 3시간에서 최고점의 농도를 보이면서 이후 시간이 지남에 따라서 감소하는 현상을 관찰하였으나, 외림프액에서 살리실산 농도를 측정치 않았기 때문에 혈청내 살리실산의 농도 변화와 외림프액에서 살리실산의 농도변화의 상관관계는 알 수 없었다. 그러나 살리실산 주사후에 혈중내 살리실산 농도가 최고점에 이르는 시간에 비하여 외림프액의 살리실산 농도가 최고점에 이르는 시간은 약간 늦게 일어나며 혈청내 살리실산 농도와 외림프액의 살리실산 농도와는 상관관계가 있다고 알려져 있으며, 이러한 결과는 실험한 동물의 종류, 살리실산체제의 종류, 살리실산의 투여 방법, 혈청을 채취한 부위등의 차이에 따라서 다소 차이가 있다<sup>30,31</sup>.

한편 살리실산 투여후 외림프액에서 글루탐산의 농도는 3시간에서 최고점에 이른후에 5시간까지 지속하는 것을 관찰하였는데, 이러한 소견은 혈청내 살리실산 농도의 최고점에 이르는 시간에 비하여는 약간의 시간적인 지연이 있음을 추정할 수가 있다. 그러므로 본 실험 결과에서 나타난 것처럼 살리실산 투여후 5시간에 측정한 혈청내 살리실산의 농도와 외림프액에서 글루탐산의 농도변화는 직접적인 상관관계를 발견할 수 없었던 요인으로 추측할 수 있었다. 또한 살리실산 투여후 혈청내 살리실산의 농도는 개체간에 많은 차이가 있었기 때문에 개체간에 따른 약제의 흡수나 배설에 대한 감수성의 차이점등에 대한 연구가 향후 추가되어야 할 것으로 생각된다.

살리실산 이독증의 원인을 규명하기 위하여 실험동물을 이용한 많은 연구가 진행되어 왔다. Jung등<sup>6</sup>은 살리실산 투여때 내이 외림프액의 프로스타글린딘이 농도변화를 초래하므로써 청력장애를 유발한다고 보고하였으나 Puel등<sup>32</sup>은 살리실산 이독증이 일어나는 청력장애는 프로스타글린딘의 합성에 관여하는 기전에 의하여 일어나지 않는다는 반대의 견해를 제시하였다. 김과 노<sup>7</sup>는 살리실산 투여 후 내이 외림프액에서 에피네프린 농도의 증가가 일어나서 내이 이온의 분포의 장애를 초래하여 전기생리학적 변화를 유발하는것이 살리실산 이독증의 원인으로 작용할 것이라고 추측하였으나, 이들은 실험과정에서 알지

못하는 미지의 화합물이 가장 뚜렷 하게 증가하는 것을 발견하여 살리실산 이독증의 원인으로써 외림프의 에피네프린 보다도 미지의 화합물이 중요한 요인으로 작용하리라고 추측하였다<sup>33</sup>. Didier등<sup>9</sup>과 Jung등<sup>34</sup>은 살리실산 투여후의 청력장애는 살리실산이 내이 미세혈관의 일시적인 혈류장애를 초래하여 일어난다고 보고하였다. 이상의 소견에서와 같이 살리실산 투여후에 내이 외림프액에서 변화하는 여러가지 물질로서 제시된 프로스타글린딘, 카테콜아민 또는 미지의 화합물이나 살리실산이 내이의 미세혈관에 순환장애를 일으켜서 이독증을 일으킨다는 발생기전만으로는 충분한 설명이 될 수 없으며 또한 이러한 변화들이 어떠한 상관관계를 가지고 작용하는지는 아직은 규명되지 않았다.

한편 Michell등<sup>10</sup>은 살리실산의 내이 와우의 유모세포보다는 구심성신경에 직접적인 영향을 주기 때문에 살리실산이 내이 유모세포와 구심성 신경부위 사이에서 작용하여 청력장애를 유발한다는 가설을 제시하였고, Ramdsen등<sup>10</sup>과 Puel등<sup>35</sup>도 이러한 가설을 근거로 하여 살리실산이 이 부위에 작용하는 추정적인 신경전달물질의 방출에 영향을 줄것이라고 보고하였다. 그러나 살리실산이 작용할 때 내이 와우에서 어떠한 종류의 신경전달물질에 영향을 주는지에 관하여 보고된 바는 없었다. 본 연구에서 살리실산을 투여한 후에 외림프액에서 글루탐산의 농도에 변화가 있는 것은 살리실산이 내이 와우에서 글루탐산의 방출에 영향을 주었을 것이라는 추정할 수 있으며 살리실산 이독증의 발생기전에 글루탐산 농도는 내이의 여러 가지 이온의 변화에 의하여 영향을 받는다고 알려져 있으므로<sup>36,37</sup> 살리실산 투여후에 외림프액에서 높은 농도로 유지된 살리실산이 내이 외림프액의 글루탐산 농도에 변화를 일으켰는지에 대한 가능성을 규명하기 위한 연구가 계속되어야 할 것으로 사료된다.

## 요 약

본 연구에서 살리실산 투여후에 내이 외림프액의 글루탐산 농도가 증가됨을 관찰하여 살리실산 이독증의 발생기전에 글루탐산이 관여함을 알 수 있었다. 그러나 살리실산 투여후에 일어나는 내이 외림

프액의 글루탐산 농도의 변화만으로서 살리실산 이독증의 발생기전을 규명하기에는 아직도 한계가 있다. 최근에는 글루탐산의 수용체와 연관시켜서 내이 질환에서 동반되는 청력장애와 이명등의 발병기전을 이해하고 치료의 영역에까지 이용하려는 시도가 진행되고 있다. 그러므로 살리실산 이독증의 원인 규명뿐만 아니라 내이에서 일어나는 여러 가지 내이질환의 기전을 규명하기 위하여 글루탐산에 대한 연구는 확대되어야 할 것으로 사료된다.

### 참 고 문 헌

1. Boettcher FA & Salvi RJ : Salicylate ototoxicity : Review and synthesis. *Am J Otolaryngol* 1991 ; 12 : 33-47.
2. Meyers EN & Bernstein J : Salicylate ototoxicity. A clinical & experimental study. *Arch Otolaryngology* 1965 ; 82 : 483-493.
3. McPherson DL & Miller JM : Choline salicylate. Effects on cochlear function. *Arch Otol* 1974 ; 99 : 304-308.
4. Douek EE, Dodson HC & Bannister LH : The effect of sodium salicylate on the cochlea of guinea pigs. *J Laryngol & Otol* 1983 ; 93 : 793-799.
5. Silverstein H, Bernstein JM & Davies PG : Salicylate Ototoxicity : A biochemical and electro-physiological study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1967 ; 76 : 1-28.
6. Jung TTK, Woo HY, Baer W et al : Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drug on the hearing and prostaglandin levels in the perilymph. *Otol H & N Surg* 1988 ; Special Tissue 154.
7. 김상윤, 노관택 : 실리실산 나트륨이 외이 외림프의 카테콜아민 농도에 미치는 영향. *한이인지* 1992 ; 35(6) : 847-861.
8. Didier A, Nuttal AL & Miller JM : Sodium salicylate-induced changes in cochlear blood flow and evoked potentials in the guinea pig. *Hear Res* 1993 ; 69 : 199-206.
9. Mitchell C Brummett R, Himes D, Vernon J : Electrophysiological study of the effect of sodium salicylate upon the cochlea. *Arch Otol* 1973 ; 98 : 297-301.
10. Ramdsen RT, Latif AC & Oalley S : Electrocochleographic changes in acute
11. Klinke R : Neurotransmitter in the inner ear. *Hear Res* 1986 ; 22 : 235-243.
12. Gleich O, Johnstone BM & Robertson D : Effect of L-glutamate on auditory afferent activity in view of its proposed excitatory transmitter role in the mammalian cochlea. *Hear Res* 1990 ; 45 : 295-312.
13. Ehrenberger K and Felix D : Receptor pharmacological models for inner ear therapies with emphasis on glutamate receptors : A survey, *Acta otolaryngol.* 1995 ; 115 : 236-240.
14. Eybalin M & Pujol R : A radiographic study of H3 L-glutamate and H3 L-glutamate uptake in the mammalian cochlea. *Hear Res* 1983 ; 45 : 295-312.
15. Ryan AF & Schwarty IR : Preferential glutamine uptake by hair cell. Implication for the afferent cochlear transmitter. *Brain Res* 290 : 376-379, 1984
16. Godfrey DA, Wiet GJ & Ross D : Quantitative histochemistry of the cochlea. In : *Neurobiology of Hearing : The Cochlea.* Altschuler RA et al (ed). Raven Press, New York 1986 ; pp 149-160.
17. Wiet GJ, Godfrey DA, Rubio JA, Ross CD : Quantitative distribution of aspartate aminotransferase and glutaminase activities in the guinea pig cochlea. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990 ; 99 : 353-358.
18. Ehrenberger K & Felix D : Glutamate receptors in afferent cochlear neurotransmission in guinea pig. *Hear Res* 1991 ; 52 : 73-80.
19. Starr PA & Sewell WF : Neurotransmitter released from hair cell and into blockage by glutamate-receptor antagonist. *Hearing Res*

- 1991 ; 52 : 23-42.
20. Bobbin RP, Thompson MH : Effects of putative transmitters on afferent cochlear transmission . *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1978 ; 87 : 185-190.
  21. Jenison GL, Winbery S, Bobbin RP : Comparative actions of quisqualate and N-methyl-p-aspartate, excitatory amino acid agonists, on guinea pig cochlear potentials. *Comp Biochem Physiol*. 1986 ; 84(2) : 385-389.
  22. Bobbin RP & Ceasar G : Kynurenic acid and r-D-glutamylaminomethylsulfonic acid suppress the compound action potential of the auditory nerve. *Hear Res* 1987 ; 25 : 77-81.
  23. Pujol R, Puel JL, Daldin CD, Eybalin M : Pathophysiology of the glutamatergic napses in the cochlea. *Acta Otolaryngol* 1993 ; 113 : 330-334.
  24. Lindroth P & Mopper K : High performance liquid chromatographic determination of subpicomole amounts of amino acids by precolumn fluorescence derivatization with o-phthalaldehyde. *Analytical Chem* 1979 ; 51(11) : 1667-1674.
  25. Drescher MJ, Medina JE & Drescher DJ : High-resolution analysis of physiological amino acids and related compounds in ten-microliter samples of guinea pig perilymph by the use of high-performance liquid chromatography. *Analytical Chemistry*. 1981 ; 116 : 280-281.
  26. Medina JE & Drescher DG : The amino-acid content of perilymph and cerebrospinal fluid from guinea-pigs and the effect of noise on the amino-acid composition of perilymph. *Neuroscience* 1981 ; 6(3) : 505-509.
  27. Thalmann R, Comegys TH & Thalmann I : Amino acid profiles in the inner ear fluid and cerebrospinal fluid. *Laryngoscope* 1982 ; 92 : 321-328.
  28. Hara A, Salt AN & Thalmann R : Perilymph composition in scala tympani of the cochlea : Influence of cerebrospinal fluid. *Hear Res* 1989 ; 42 : 265-272.
  29. Woodson BT, Fujita S, Mawhinney TP et al : Perilymphatic fistula : Analysis of free amino acids in the middle ear microaspirates. *Otolaryngol H&N Surg* 1991 ; 104 : 796-802.
  30. Jastreboff PJ, Hansen R, Sasaki PG, Sasaki CT : Differential uptake of salicylate in serum, cerebrospinal fluid, and perilymph. *Arch Otol H & Neck Surg*. 1986 ; 112 : 1050-1053.
  31. Boettcher FA, Bancroft BR & Scelvi RJ : Concentration of salicylate in serum and perilymph of the chinchilla. *Arch Otol H & N Surg* 1990 ; 116 : 681-684.
  32. Puel JW, Bledsoe SC & Bobbin RP et al : Comparative action of salicylate on the amphibian lateral line and guinea pig cochlea. *Comp Biochem Physiol* 1989 ; 93(1) : 73-80.
  33. 김상운, 황온유, 김혜진, 추광철 : 살리실산 나트륨이 guinea pig 내이 외림프의 unknown compound에 미치는 영향. *울산의대학술지* 1993 ; 2(2) : 105-109.
  34. Jung TTK, Hwang AL, Miller SK et al : Effect of leukotriene inhibitor on cochlear blood flow in salicylate ototoxicity. *Acta Otolaryngol* 1995 ; 115 : 251-254.
  35. Puel JW, Bobbin RP & Fallon M : Salicylate, mefenamate, meclofenamate, and quinine on cochlear potentials. *Otolaryngol H & N Surg* 1990 ; 102 : 66-73.
  36. Jenison GL, Bobbin RP & Thalmann R : Potassium induced release of endogenous amino acids in the guinea pig cochlea. *J Neuroch* 1985 ; 44 : 1845-1853.
  37. Bobbin R, Ceasar G & Fallon M : Changing cation levels alters the release of glutamate, GABA and other substances from the guinea pig cochlea. *Hear Res* 1991 ; 54 : 135-144.