

Otaljide Lokal Lidokain İle Hızlı Analjezi Rapid Analgesia With Lidocaine In Otalgia

Öz

Otalji, ya da kulağa lokalize ağrı acil servislerde. Pediatri ve otorinolarinoloji kliniklerinde sık rastlanılan bir semptomdur. Kulak ağrısı yaşanan durumlarda tedavinin etkin olabilmesi, etiyolojiye yönelik tedavilerin yanı sıra, etkili ağrı kontrolünü sağlamakla mümkün olmaktadır. Ağrı için oral veya lokal tedaviler kullanılmaktadır. Son zamanlarda lokal anestetikler sıklıkla tercih edilmektedir. Ancak hasta seçimi, doz ayarlanması, etkinlik süresi ve yan etkiler, kulak zarında perforasyon olup olmaması konusunda hekimlerin bilinçli ve dikkatli olması önemlidir. Bu derleme ile en sık kullanılan lokal anestetiklerden biri olan Lidokainin (amid grubu lokal anestetik) otaljideki etkinliği ve güvenilirliği tartışılacaktır.

Abstract

Otalgia, or the pain localized to the ear is a common symptom encountered in the emergency departments, pediatric and otorhinolaryngology clinics. An effective treatment requires not only the best therapeutic approaches for the specific etiology, but also the control of pain. For the pain management, oral and local therapies can be used. Recently, local therapies have been frequently preferred, however the clinicians should meticulously be concerned about the patient selection, appropriate dosages, duration of activity and adverse effects, and also the presence of perforation in the tympanic membrane when using these medications. The objective of this review article, was to discuss Lidocaine (an amid group local anesthetic), which is the most commonly used local anesthetic drug, regarding the therapeutic effects on otalgia and its convenience.

Giriş

Otalji, ya da kulağa lokalize ağrı acil servislerde pediatri ve otorinolarinoloji kliniklerinde sık rastlanılan bir semptomdur. Bu duruma neden olan patolojiler sıklıkla benign durumlardır ve rutin tedavi yöntemleri ile giderilebilmektedir.

Kulak sensöriyal innervasyonu başlıca trigeminal, fasiyal, glossofaringeal, vagal sinirler ve servikal pleksus ile sağlanmaktadır (1-4). Sinir sonlanmalarındaki ağrı lifleri, kulak cildinin alttaki kemik ve kartilaj üzerinde, ödem veya bası nedeniyle ge-

Prof. Dr. Erdinç AYDIN

Uzm. Dr. Kübra ÇOBAN

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı

**Yazışma Adresleri /Address for
Correspondence:**

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı
Yukarı Bahçelievler, Mareşal Fevzi
Çakmak Cad. 10. S. N: 45
Bahçelievler/Ankara

Tel/phone: +90 0312 203 68 68

mail: drerdinc@yahoo.com

Anahtar Kelimeler:

Otalji, lokal anestetik ilaçlar, lidokain.

Keywords:

Otalgia, local anesthetic drug, lidocaine.

Geliş Tarihi - Received

20/9/2017

Kabul Tarihi - Accepted

25/10/2017

rilmesi sonucu uyarılmaktadır (1,5). Yukarıda bahsedilen bu kraniyal sinirler birçok başka baş ve boyun yapılarının innervasyonundan da sorumludur. Bu nedenle diğer baş ve boyun patolojilerinin refere (yansıyan, sekonder) otaljiye neden olabileceği akılda tutulmalıdır.

Otalji, etiyoolojiye bağlı olarak primer ve sekonder olarak sınıflandırılmaktadır. Primer nedenler kulaktan köken alan, nosiseptör stimülasyonu ile ağrıya neden olan patolojileri içerirken, sekonder nedenler, kişinin kulakta ağrıyı duyumsamasına karşın, kulak dışı lokalizasyonlarda gelişen, üst düzey klinik şüphe ile fark edilebilen durumlardır (1). Çocukluk yaş grubunda primer nedenler, erişkinlerde ise sekonder nedenler sıklıkla saptanmaktadır (1,6). Primer otalji sıklıkla, enfeksiyon, travma, yabancı cisim, sıkışmış serumen nedeniyle, nadiren ise temporal kemik neoplazmlarına bağlı gelişmektedir (1,7).

Primer kulak ağrısı yaşanan durumlarda tedavinin etkin olabilmesi, etiyoolojiye yönelik tedavilerin yanı sıra, etkili ağrı kontrolünü sağlamakla mümkün olmaktadır. Ağrı için oral veya lokal tedaviler kullanılmaktadır. Son zamanlarda lokal anestezipler (LA) sıklıkla tercih edilmektedir. Ancak hasta seçimi, doz ayarlanması, etkinlik süresi ve yan etkiler konusunda hekimlerin bilinçli ve dikkatli olması önemlidir. Bu derleme ile en sık kullanılan lokal anesteziplerden biri olan Lidokainin otaljideki etkinliği ve güvenilirliği tartışılacaktır.

Lokal Anestezipler

İdeal bir topikal anestezi hızlı etkili olmalı, yeterli analjezi sağlamalı, uzun etkili olmalı ve düşük yan etki riski taşımalıdır (8). Doğru lokal anestezi, ilacın farmakolojik özelliklerine ve uygulanacağı kütanöz yüzeye göre seçilmelidir.

Lokal anestezi ajanlar, ester- veya amid- derive olup, temel yapıları aromatik lipofilik halkanın amit hidrofilik gruba ara hidrokarbon zinciri ile bağlanmasıyla oluşmaktadır. Amid anesteziplerde aromatik halka ile ara zincir arasında amid, ester anesteziplerde ise ester bağ mevcuttur (8).

Her iki form arasındaki en büyük fark kimyasal stabiliteLERİDİR. Ester yapılı LA'ler kimyasal olarak instabil ve plazma kolinesteraz tarafından kolaylıkla hidrolize olmaktadır. Bu ester hidrolizi sonucunda ortaya çıkan bir yan ürün olan para-aminobenzoik asit (PABA), alerjik reaksiyonlara neden olabilmektedir (8,9). Amid yapılı LA'ler ise, (Lidokain bunlardan biridir) daha fazla stabildir ve karaciğerde enzimatik tepkimelere maruz kalmaktadır. Bu grupta PABA oluşmadığı için, alerjik reaksiyon gelişimi çok nadirdir (8,10).

Kütanöz topikal anestezipler, analjezik etkinliği, sinir sonlanmalarını hedef alarak sağlamaktadır. Sodyum

iyon geçirgenliği sınırlanmakta ve sinir sonlanmalarının nöronal iletimi engellenmektedir.

Analjezi etkinliğinde LA maddenin lipid çözünürlüğü, protein bağlanma özelliği, uygulanan bölgenin vazodilatasyon aktivitesi rol oynamaktadır (8,11). Lipid çözünürlük arttıkça, LA maddenin hücre membranından geçişi kolaylaşmakta, etkinliği artmaktadır. Protein bağlanma kapasitesi ise LA etkinlik süresiyle yakından ilişkilidir. LA madde yapısındaki kimyasal grup arttıkça, protein bağlanma oranı ve etkinlik süresi artmaktadır. Kokain haricindeki tüm lokal anestezipler vasküler düz kas relaksasyonu yaparak periferik vazodilatasyona neden olmaktadır. Vazodilatasyon artışı, LA maddenin sistemik emilimini artırmakta ve toksisiteye neden olabilmektedir (8).

Akut Otitis Media Tedavisinde Lokal Lidokain Kullanımı

Akut otitis media (AOM) pediatrik popülasyonda çok sık karşılaşılan bir enfeksiyondur. 2002 yılında Amerika'da AOM nedeniyle 16 milyon başvuru olduğu belirtilmektedir (12,13). Pediatrik hastalarda antibiyotik kullanımının %60'ının AOM nedeniyle olduğu rapor edilmiştir (12,14). Bu hastaların %80'inde otalji saptanmaktadır (12,15). Amerikan Pediatri Akademisi, AOM 'da ağrı kontrolünün, tedavi algoritmasında başlıca hedeflerden biri olması gerektiğini belirtmektedir (12,16). Amerikan Otolaringoloji- Baş ve Boyun Cerrahisi Akademisi, AOM hastalarında, -eğer sistemik enfeksiyon bulguları veya altta yatan ek hastalıklar yok ise-, otaljinin giderilmesini ilk basamak tedavi olarak önermektedir (17,18).

Bu hastalarda lokal anesteziplerin kullanımına ilişkin sağlam veriler olmamakla birlikte 2006 yılında yapılmış Cochrane analizlerine göre yapılan çalışmalar içinde (19-21), veriler yetersiz görülmekle birlikte en güvenilir sonuçların Hoberman ve ark.'larının (21) yapmış olduğu çift kör randomize kontrollü çalışma ile elde edildiği bildirilmiştir. Bu çalışmada, 54 AOM hastasında Auralgan (benzokain, antipirin ve gliserin), kontrol grubunda ise zeytin yağı kullanılmış ve Auralganın plaseboya kıyasla ağrı kontrolünde %25 daha fazla etkili olduğu saptanmıştır (21). Bolt ve ark.'ları (19) 2008 yılında lidokain kullanılarak benzer bir çalışma yapmışlardır. Otuz hastada lidokainli kulak damlası, 32 hastada ise plasebo amaçlı serum fizyolojik kullanılmıştır. Aköz %2'lik lidokainli kulak damlası ile 10. ve 30. dakikalarda %50 ağrı kontrolü bildirmişlerdir (19). Lidokain hızlı etki başlangıcı olan (2-5 dakika) ve uzun etki süresine sahip (30-45 dakika) bir lokal anesteziptir. Bu nedenle otalji durumlarında ve miringotomi ve tüp tatbiki gibi kısa süreli cerrahi işlem-

lerde tercih edilebilmektedir. Bhananker ve ark.'ları (22) yaptıkları çift kör plasebo kontrollü randomize çalışmalarında, asetaminofen (30mg/kg) ve %2 lidokain kulak damlasını, tüp tatbiki sonrası kullanmış, buna göre lidokain kullanılan %58 hastada ilk 24 saat içinde ek analjezik tedavi gerekmediğini rapor etmişlerdir. Miringotomi ve ventilasyon tüp tatbikinde topikal lidokain kullanımının, basit, kolay uygulanabilir olması, infant ve çocuklarda kooperasyon gerektirmemesi, tek doz ile 24 saat ağrı kontrolü sağlaması ve ucuz olması nedeniyle oral tedavilere kıyasla avantajlı olabileceğini savunmuşlardır.

Ancak Amerikan Otolaringoloji- Baş ve Boyun Cerrahisi Akademisi 2014 yılında yayınlanan raporlarında lokal anesteziğin timpanostomi tüpü olan hastalarda veya timpanik membran perforasyonlarında kullanılmaması gerektiği vurgulanmıştır (23). Lokal anesteziğin orta kulakta kullanılması önerilmemektedir (23). Hayvan çalışmaları, lokal anesteziğin, yuvarlak pencerenin geçirgenliğini artırdığı ve böylece topikal antibiyotiklere bağlı gelişen ototoksisiteyi kolaylaştırabilecekleri, ayrıca kendilerinin de yuvarlak pencere membranından iç kulağa geçtiği belirtilmiştir (24,25). Kulak zarında perforasyon olmadığı durumlarda topikal lidokain uygulaması düşünülebilir.

Akut Otitis Eksterna Tedavisinde Lokal Lidokain Kullanımı

Akut otitis eksterna (AOE), dış kulak yolunun yaygın inflamasyonu ile karakterizedir, ancak bazı durumlarda pinna ve timpanik membran tutulumu da görülebilmektedir (23). Akut otitis eksternada dış kulak kanalı cilt ve cilt altında yoğun inflamasyon ve ödem oluşmaktadır.

Dış kulak yolu hastalıklarında topikal tedaviler yaklaşık 3000 yıl önce tanımlanmıştır. Bu dönemlerde en sık astrenjanlar (kanamayı durdurucu maddeler) ve alkol kullanılmıştır. Günümüzde AOE'da topikal antibiyotikler, analjezikler, asetik asit ve alkol deriveleri sıklıkla kullanılmaktadır (26-28).

Amerikan Otolaringoloji –Baş ve Boyun Cerrahisi Akademisi, AOE hastalarının tedavisinde ağrı kontrolünün önemini özellikle vurgulamaktadır (23). Bu hastalarda etkilenen dış kulak kanalı cildinin altındaki kemik periostunun aşırı duyarlılığı nedeniyle otalji çok şiddetli olabilmektedir. Otaljinin tedavisinin uygun analjezik ilaçların yeterli dozlarda kullanımı ile sağlanması, hastanın rahatlığını ve günlük aktivitelerini gerçekleştirmeyi sağlamanın yanında, dış kulak yolunun klinisyenler tarafından temizlenmesini de kolaylaştırmaktadır. Bu şekilde AOE tedavisi daha hızlı olabilmektedir.

Analjezik seçiminde uygulama kolaylığı ve ucuz olması nedeniyle oral asetaminofen ve non-steroid anti-in-

flamatuvar ilaçlar (NSAI) önerilmektedir (23). Lokal anesteziğin tedavinin, ağrıyı baskılaması nedeniyle enfeksiyonun şiddetinin arttığı durumlarda hastanın esas tedavisinin gecikmesi mümkün olabilmektedir. Bu nedenle LA damlaların veya kremlerin kullanımında hekimlerin hastayı ilk 48 saat içinde yeniden değerlendirmesi önerilmektedir (23,26). Topikal antibiyotiklerle birlikte verilen topikal steroid damlaların ağrının giderilmesini hızlandırdığını savunan randomize çalışmalar mevcuttur (23,29). Bu nedenle lokal anesteziğin kullanımı komplike olmayan AOE 'da ve timpanik membranın hasar görmediği vakalarda ilk 48-72 saat içinde hekimin yakın takibi altında kullanılması uygun görülmektedir (23).

Yuvarlak Pencere Membran Geçirgenliği ve Lokal Lidokain toksisitesi

Orta kulaktaki zararlı maddelerin iç kulağa geçişi en sık yuvarlak pencere membranı yoluyla olmaktadır (24,30).

Yuvarlak pencere membranı, orta kulak mediyal duvarında, yuvarlak pencere nişinde (fossula fenestra kohlea) yer alan membranöz yapıdır (30,31). Bu membran, yuvarlak pencere nişini kohleanın skala timpani bölümünde ayırmaktadır (31,32). Membran periferinde kalın santralde ise ince yapıdadır ve skala timpani tarafına doğru hafif konveks yerleşimlidir (30,31,33). Membranın dış epitelyum tabakası, orta bağ dokusu tabakası ve iç epitelyum tabakaları mevcuttur (31,33). Yaşla birlikte membranın kalınlığında belirgin değişim saptanmamıştır. Ancak yapısal belirgin değişimler söz konusudur (31).

Yapılan hayvan çalışmaları ile yuvarlak pencere nişine bırakılan LA'ler dahil birçok maddenin yuvarlak pencere membranından geçişi gözlenmiş ve perilenfte izolasyonu sağlanmış, bazılarının iç kulak hasarı yaptığı tespit edilmiştir (24,25,30,31,34). Membran geçirgenliğini etkileyen faktörler, molekül büyüklüğü, yapısı, konsantrasyonu, yağda çözünürlüğü, elektriksel yükü ve membran kalınlığıdır (31,35). Ayrıca geçirgenliği kolaylaştırıcı ajanlar olduğu belirtilmektedir (24,31,35). Bu ajanlar arasında pantocaine (amid yapılı LA), propilen glikol (kulak damlalarında bulunmaktadır), histamin ve bazı bakteriyel endo ve ekzotoksinler yer almaktadır (24,30,31). Kedilerde yapılan bir çalışmada otitis media erken dönemlerinde yuvarlak pencere albümin geçirgenliğinin arttığı, hastalığın ilerleyen safhalarında azaldığı tespit edilmiştir (30,31,32). Buna göre hastalığın seyri esnasında meydana gelen histopatolojik değişimlerin yuvarlak pencere membran geçirgenliğini azalttığı varsayılmaktadır (24,30,31,35).

Bu veriler ışığında, lokal anesteziğin maddelerin otaljide kullanımı sırasında orta kulağa geçmesinin önlenmesi büyük önem kazanmaktadır.

Lidokain İçeren Lokal Anestezikler

EMLA (Eutectic mixture of local anesthetics) Krem: EMLA krem (Astra Pharmaceuticals, Wayne, Pa) %2.5 lidokain, %2.5 prilokain içeren emülsiyon yapısında bir lokal anesteziktir. Her gram EMLA kremde 25 mg lidokain, 25 mg prilokain bulunmaktadır. Sağlam cilde uygulamada, işlemde 1 saat önce uygulanması, daha ağrılı durumlarda ise (greft alınması gibi) en az 2 saat önce uygulanması önerilmektedir. Analjezi derinliği 60 dakikada 3 mm, 120 dakikada ise 5 mm olarak bildirilmiştir. Venöz kanülasyon, deri greft alınması, punch biyopsiler, molluskum contagiosum küretajı, kronik bacak ülser debridmanları, kimyasal peeling, epilasyon, vasküler lazer tedavileri gibi durumlar için kullanılabilir (8). Bazı otorinolarinologlar tarafından dış kulak yoluna yapılan müdahalelerde de tercih edilmektedir.

Kullanımı sırasında, hastanın yaşı, kilosu, cilt yapısı ve hepatic renal fonksiyonlar dikkate alınmalıdır (8). Lidokain karaciğerde metabolize olur ve metabolitleri de lidokaine benzer fonksiyon göstermektedir (ancak daha az etkili). Prilokain hem karaciğer hem renal yolla metabolize edilmektedir. Üç aydan büyük çocuklarda EMLA kullanımını sonrası plazma lidokain ve prilokain konsantrasyonları 4. saatte maksimum tespit edilmiş ve saptanan dozların sistemik toksisite yapan dozlardan belirgin az olduğu görülmüştür (8,36). Hastalıklı cilt bölgesine uygulanan kremin ise işlemde 1 saat sonra sistemik yan etkisi saptanmamıştır (8,37).

EMLA kullanımındaki en kaygı verici durum methemoglobinemi ve santral sinir sistemi toksisitesidir (8,38,39). Özellikle glikoz 6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği olan veya methemoglobinemi yapan ajanlar kullanılan hastalarda dikkat edilmelidir (8,40,41). Üç aydan küçük bebeklerde NADH-methemoglobinemi redüktaz sistemi matürasyonu tamamlanmadığı için bu yaş grubunda çok dikkatle kullanılması önerilmektedir (8).

Amid LA duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda EMLA kullanımını önerilmemektedir. Bununla beraber karaciğer hastalıkları olan bireylerde rölatif kontrendikedir. Atopik dermatit veya psöriasis benzeri cilt hastalıkları olanlarda absorpsiyonun artması nedeniyle sistemik yan etki riskinin daha fazla olduğu vurgulanmaktadır (8).

Ela-Max Krem: Ela-Max (Ferndale Laboratuvarları, Ferndale, Mich) topikal anestetik krem %4 lidokain içermektedir. Derinin minör kesi ve abrazyonlarında, minör yanıklarda, endikedir. Yan etkileri çok nadirdir. Lidokainin sistemik emilimi, uygulama süresi, uygulandığı yüzey ve maruziyet süresi ile yakından ilişkilidir (8).

Lidokain sistemik toksisitesinde letarji, bulantı kusma, bradikardi, hipotansiyon ve nöbetler gözlemlenebilir (39). Bunun yanı sıra, disritmi, kalp bloğu, sinüs nod baskılanması, halüsinasyon, ajitasyon, tinnitus, bronkopazm, respiratuvar depresyon ve respiratuvar arrest de meydana gelebilmektedir (39).

Sistemik yan etki geliştiğinde yağ emülsiyonları önerilmektedir (39,42). Bu yöntem ile, yağda çözünen lidokain moleküllerinin aköz plazma içerisinde ayrıştırılmasının mümkün olduğu bildirilmiştir (39,42). Ancak uygulanan kremin arındırılması ve methemoglobinemi geliştiğinde oksijen tedavisi (gerekirse mekanik ventilasyon) ile metilen mavisi uygulaması da akılda tutulmalıdır (38,43).

Lidokain Kulak Damlası: Otipax (Biodex İlaç San., İstanbul, Türkiye) kulak damlası ülkemizde bulunan, %1 lidokain hidroklorür içeren kulak damlasıdır. Fransa'da, mirinjit tanısı konulmuş, yaşları 1 ile 10 arasında değişen 18 pediatrik hastada, Otipax damlanın etkinliği ve güvenilirliği test edilmiş ve sonuçlara göre, damlanın uygulanmasını takip eden 5. dakikada ağrıda hafifleme, 15-30. dakikalar arasında belirgin gerileme saptanmıştır. Bununla beraber, timpanik membran inflamasyonunda 15-30. dakikalarda anlamlı gerileme gözlenmiştir (44). Kulak zarı perforan hastalarda Lidokainin orta kulağa geçmesi, buradan yuvarlak pencere yoluyla iç kulağa geçmesi baş dönmesi ve başka toksik etkiler yapabileceği için kullanılması önerilmez.

Sonuç

Kulak ağrısı hem pediatrik hem erişkin yaş grubu hastalarda, hastanın yaşam kalitesini belirgin ölçüde azaltan zorlayıcı bir semptomdur. Bu nedenle altta yatan etiyo-lojiye göre tedavi planlanırken, ağrı kontrolü de biz hekimler tarafından yeterli düzeyde sağlanmalıdır.

Bu amaçla Lidokain içeren LA ajanların, uygun hastalarda, uygun doz ve sürede kullanımı, tedavinin etkinliğini, hastanın konforunu, pediatrik hastalarda ebeveyn tatminini artırabilecektir. Ancak yan etkiler ve bunların tedavisi konusunda klinisyenlerin farkındalığı üst düzeyde olmalı, bu tedavileri alan hastalar yakından gözlemlenmelidir.

Kaynaklar

1. Harrison E, Cronin M. Otagia. *Aust Fam Physician* 2016; 45 (7): 493-97.
2. Cummings C. Cummings Otolaryngology Head & Neck Surgery. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2005.
3. Weissman JL. A pain in the ear: the radiology of otalgia. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997; 18 (9): 1641-51.
4. Levine HL. Otorhinolaryngologic causes of headache. *Med Clin North Am* 1991; 75 (3): 677-92.
5. Yanagisawa K, Kveton JF. Referred otalgia. *Am J Otolaryngol* 1992; 13 (6): 323-37.
6. Majumdar S, Wu K, Bateman ND, Ray J. Diagnosis and ma-

- agement of otalgia in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2009; 94 (2): 33-36.
7. Yeung P, Bridger A, Smee R, Baldwin M, Bridger GP. Malignancies of the external auditory canal and temporal bone: a review. *ANZ J Surg* 2002; 72 (2): 114-20.
 8. Huang W, Vidimos A. Topical anesthetics in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43 (2 Pt 1): 286-98.
 9. Mackie BS, Mackie LE. The PABA story. *Australas J Dermatol* 1999; 40 (1): 51-53.
 10. Fisher MM, Pennington JC. Allergy to local anaesthesia. *Br J Anaesth* 1982; 54 (8): 893-94.
 11. Covino BG. Pharmacology of local anaesthetic agents. *Br J Anaesth* 1986 Jul; 58(7): 701-16.
 12. Taylor JA, Jacobs J. Homeopathic ear drops as an adjunct to standard therapy in children with acute otitis media. *Homeopathy* 2011; 100 (3): 109-15.
 13. Woodwell DA, Cherry DK National Ambulatory Medical Care Survey: 2002 summary. *Adv Data* 2004; 346: 1-44.
 14. Finkelstein JA, Davis RL, Dowell SF, et al. Reducing antibiotic use in children: a randomized trial in 12 practices. *Pediatrics* 2001; 108 (1): 1-7.
 15. Hayden GF, Schwartz RH. Characteristics of earache among children with acute otitis media. *Am J Dis Child* 1985; 139 (7): 721-23.
 16. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2004; 113 (5): 1451-65.
 17. Sarrell EM, Cohen HA, Kahan E. Naturopathic treatment for ear pain in children. *Pediatrics* 2003; 111 (5 Pt 1): e574-79.
 18. Hannley MT, Denny JC 3rd, Holzer SS. Use of ototopical antibiotics in treating 3 common ear diseases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122 (6): 934-40.
 19. Bolt P, Barnett P, Babl FE, Sharwood LN. Topical lignocaine for pain relief in acute otitis media: results of a double-blind placebo-controlled randomised trial. *Arch Dis Child* 2008; 93 (1): 40-44.
 20. Foxlee R, Johansson A, Wejfalk J, Dawkins J, Dooley L, Del Mar C. Topical analgesia for acute otitis media. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3): CD005657.
 21. Hoberman A, Paradise JL, Reynolds EA, Urkin J. Efficacy of Auralgan for treating ear pain in children with acute otitis media. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151 (7): 675-78.
 22. Bhananker SM1, Azavedo L, MacCormick J, Splinter W. Topical lidocaine and oral acetaminophen provide similar analgesia for myringotomy and tube placement in children. *Can J Anaesth* 2006; 53 (11): 1111-16.
 23. Rosenfeld RM, Schwartz SR, Cannon CR, et al. Clinical practice guideline: acute otitis externa. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 150 (1 Suppl): S1-S24.
 24. Pappas S, Nikolopoulos TP, Korres S, Papacharalampous G, Tzangaroulakis A, Ferekidis E. Topical antibiotic ear drops: are they safe? *Int J Clin Pract* 2006; 60 (9): 1115-19.
 25. Höft J. The permeability of the round window membrane and its changes by pantocaine (tetracaine). *Arch Klin Exp Ohren Nasen Kehlkopfheilkd* 1969; 193 (2): 128-37.
 26. Osguthorpe JD, Nielsen DR. Otitis externa: Review and clinical update. *Am Fam Physician* 2006; 74 (9): 1510-16.
 27. Beers SL, Abramo TJ. Otitis externa review. *Pediatr Emerg Care* 2004; 20 (4): 250-56.
 28. Myer CM 3rd. The evolution of ototopical therapy: from cumin to quinolones. *Ear Nose Throat J* 2004; 83 (1 Suppl): 9-11.
 29. van Balen FA, Smit WM, Zuithoff NP, Verheij TJ. Clinical efficacy of three common treatments in acute otitis externa in primary care: randomised controlled trial. *BMJ* 2003; 327 (7425): 1201-5.
 30. Goycoolea MV. Clinical aspects of round window membrane permeability under normal and pathological conditions. *Acta Otolaryngol* 2001; 121 (4): 437-47.
 31. Goycoolea MV, Lundman L. Round window membrane. Structure function and permeability: a review. *Microsc Res Tech* 1997; 36 (3): 201-11.
 32. Goycoolea MV, Muchow DC, Schirber CM, Goycoolea HG, Schellhas K. Anatomical perspective, approach, and experience with multichannel intracochlear implantation. *Laryngoscope* 1990; 100 (2 Pt 2 Suppl 50): 1-18.
 33. Carpenter AM, Muchow D, Goycoolea MV. Ultrastructural studies of the human round window membrane. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115 (5): 585-90.
 34. Rahm WE Jr, Strother WF, Crump JF, Parker DE. The effects of anesthetics upon the ear. IV. Lidocaine hydrochloride. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1962; 71: 116-23.
 35. Goycoolea MV, Muchow D, Schachern P. Experimental studies on round window structure: function and permeability. *Laryngoscope* 1988; 98 (6 Pt 2 Suppl 44): 1-20.
 36. Engberg G, Danielson K, Henneberg S, Nilsson A. Plasma concentrations of prilocaine and lidocaine and methaemoglobin formation in infants after epicutaneous application of a 5% lidocaine-prilocaine (EMLA). *Acta Anaesthesiol Scand* 1987; 31 (7): 624-28.
 37. de Waard-van der Spek FB, Oranje AP, Lillieborg S, Hop WC, Stolz E. Treatment of molluscum contagiosum using a lidocaine/prilocaine cream (EMLA) for analgesia. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23 (4 Pt 1): 685-88.
 38. Raso SM, Fernandez JB, Beobide EA, Landaluce AF. Methemoglobinemia and CNS toxicity after topical application of EMLA to a 4-year-old girl with molluscum contagiosum. *Pediatr Dermatol* 2006; 23 (6): 592-93.
 39. Nicholas E, Thornton MD. Lidocaine Toxicity During Attempted Epistaxis Cautery. *J Emerg Med* 2016; 51 (3): 303-304.
 40. Verma M, Aggarwal A. Glucose--6 phosphate dehydrogenase deficiency with methemoglobinemia. *Indian Pediatr* 1977; 14 (10): 831-36.
 41. Vessely MB, Zitsch RP 3rd. Topical anesthetic-induced methemoglobinemia: a case report and review of the literature. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 108 (6): 763-67.
 42. Weinberg GL. Lipid infusion therapy: translation to clinical practice. *Anesth Analg* 2008; 106 (5): 1340-42.
 43. Larson A, Stidham T, Banerji S, Kaufman J. Seizures and methemoglobinemia in an infant after excessive EMLA application. *Pediatr Emerg Care* 2013; 29 (3): 377-79.
 44. François M. Efficacy and tolerance of a local application of phenazone and chlorhydrate lidocaine (Otipax) in infants and children with congestive otitis. *Ann Pediatr (Paris)* 1993; 40 (7): 481-84.