

# Ototoksik İlaçlar ve İç Kulağa Etkileri

## Ototoxic Drugs and Their Effect to Inner Ear

Murat KOÇYİĞİT

Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, İstanbul

### ÖZ

Ototoksisite, bir ilaç veya kimyasal maddenin iç kulağa yapısal veya işlevsel olarak zarar verme potansiyeline denir. Ototoksik özellik gösteren pek çok ilaç ve kimyasal mevcuttur. İç kulağa zarar, işitme veya denge fonksiyonlarına olabilmektedir. Bu derlemede, işitme kaybı veya koklear hasar yapma özelliği bulunan ve sıkça kullanılan bazı ilaçlar ve kimyasal maddelerden söz edilecektir.

**Anahtar kelimeler:** ototoksik, kulak, koklea, vestibül

### ABSTRACT

Ototoxicity is the potential structural or functional harm of a drug or chemical substance to the inner ear. There are many drugs or chemicals that show ototoxic features. Functions of hearing and balance of the inner ear may be harmed. In this review article, some commonly used drugs and chemicals that can cause cochlear harm and loss of hearing is to be mentioned.

**Keywords:** ototoxic, ear, cochlea, vestibule

### GİRİŞ

Ototoksisite, bir ilaç veya kimyasal maddenin iç kulağa yapısal veya işlevsel olarak zarar verme potansiyeline denir. Ototoksik özellik gösteren pek çok ilaç ve kimyasal mevcuttur. İç kulağa zarar, işitme veya denge fonksiyonlarına olabilmektedir. Bu derlemede işitme kaybı veya koklear hasar yapma özelliği bulunan ve sıkça kullanılan bazı ilaçlar ve kimyasal maddelerden söz edilecektir.

### 1. AMİNOGLİKOZİD ANTİBİYOTİKLER

Aminoglikozidler, oral yolla verildiğinde verilen dozun yaklaşık %3-5'i geri emildiği için genellikle parenteral yolla verilirler. Doku konsantrasyonları ise genellikle serum konsantrasyonunun 1/3'i kadardır. Aminoglikozidler, yenidoğanlar hariç kan-beyin bariyerinden çok az oranda geçebilmektedir. Vücuttan atılımları glomerüler filtrasyon yoluyla olduğu için idrardaki oranları serumdaki oranlarına göre daha fazla olabilir. Böbrek fonksiyonları bozulmuş bireylerde idrarla atılımı azalacağı için bu ilaçların kullanım dozu sıklıkla düşürülür.

Amikasin, neomisin, kanamisin ve sisomisin gibi ototoksik ajanların, deney hayvanlarının koklealarında insandakine benzer bir şekilde hasar oluşturduğu görülmektedir<sup>(1)</sup>. Keene ve ark.<sup>(2)</sup> gentamisin enjeksiyonu sonrası kobaylarda yüksek frekanslarda bilateral sensörinöral işitme kaybı, kokleanın bazal kıvrım dış tüylü hücrelerinde azalma, spiral ganglion hücrelerinde bir miktar kayıp olduğunu rapor etmişlerdir. Gentamisinin koklea üzerinde olduğu gibi vestibuler sensorial nöroepitelyumunda da toksik etkisi mevcuttur. Yapılan insan çalışmaları netilmisinin diğer aminoglikozidlere oranla daha az ototoksisite yapma özelliği olduğunu göstermiştir. Smith ve ark.<sup>(3)</sup> gentamisin ve tobramisin hastaların %16'sında koklear hasar, %15'inde de vestibuler hasar yaptığını göstermişlerdir.

Aminoglikozidlerin kandaki düzeyleri iki nedenden dolayı ayarlanmalıdır. Birincisi, tedavi için yeterli düzeyi sağlamak, ikincisi ise, ototoksisite ve nefrotoksisiteden korunmaktır. Serum düzeylerinin ayarlanmasında önerilen 2 yöntem vardır.

1. Böbrek fonksiyonları normal ise, pik düzeyi tedavinin ilk iki gününde, plato düzeyi bir hafta içinde

Alındığı tarih: 27.09.2016

Kabul tarihi: 09.08.2017

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Murat Koçyiğit, SOYAK Olimpiyent Sitesi 11. Bölge H-10 Blok No.24, 34307 İstanbul

e-posta: muratdr63@yahoo.com

ve ondan sonra pik ve plato düzeyleri haftalık olarak ayarlanır. Pik düzeyleri genellikle ilaç verildikten bir saat sonra, plato düzeyleri ise bir sonraki dozun verilisinden 15 dk. önce alınır.

2. Böbrek fonksiyonları bozuk fakat stabil ise, pik ve plato düzeyleri tedavinin ilk iki günü içinde belirlenir. İşlevler değişkenlik gösterdiğinde serum düzeyleri günlük olarak monitorize edilmek zorunda kalınabilir <sup>(4)</sup>.

Moore ve ark. <sup>(5)</sup> gentamisin, tobramisin ve amikasin ile ilgili yaptıkları prospektif çalışmada, bakteriyemi, yüksek ateş, karaciğer disfonksiyonu ve serum kreatininin konsantrasyonunun ototoksitesite ile ilgili risk faktörleri olduğunu bildirmişlerdir.

Renal işlevi bozuk olan hastalarda ototoksitesite gelişme olasılığı daha fazladır. Aminoglikozid grubu ilaçlar temelde daha çok iç kulağı etkiler. Streptomisin ve gentamisin vestibuler sistem üzerine etkisi daha fazlayken, amikasin ve kanamisin koklea üzerine etkisi daha fazladır. Bunun yanısıra bu ilaçlardan herhangi biri kullanıldığında hem koklear hem de vestibuler hasar aynı anda meydana gelebilir. Kokleadaki akut hasardan önce sıklıkla tinnitus ortaya çıkmasına karşın, hiçbir semptom olmadan da ototoksik etki oluşabilmektedir. Bu ilaçlar başlangıçta yüksek frekanslarda işitme kaybı yaptığı için, düşük frekansları etkilemediği sürece hastalar bu işitme kaybının farkında olmayabilir. Bu nedenle odyometrik takipler yapılmadığı sürece ototoksitesiteyi saptamak güçtür.

Ototoksitesite ile ilgili risk faktörleri tam olarak belirlenememiştir. Lerner ve ark. <sup>(6)</sup> çalışmalarının çok azında ototoksitesite ile yükselmiş ortalama plato düzeyleri ve nefrotoksitesite arasında bir ilişki saptamışlardır. Yeni tanımlanan bir risk faktörü genetik duyarlılıktır. 1555G olarak tanımlanan anneden geçen mitokondrial polimorfizmin aminoglikozidlere bağlı işitme kaybı ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir <sup>(7,8)</sup>.

## 2. ANTİNEOPLASTİK İLAÇLAR (SİSPLATİN/ KARBOPLATİN)

Sisplatine bağlı işitme kaybı olan kişilerden alınan temporal kemik incelenmesinde bazı değişiklikler saptanmıştır. Bunlar, büyük birleşmiş stereosilyalar,

dış tüylü hücrelerin kutiküler tabakasında hasar ve vestibüler labirente yaygın duysal hücre kaybıdır <sup>(9)</sup>. Strauss ve ark. <sup>(10)</sup> ise sisplatin ototoksitesitesi olan hastalarda vestibüler sinir ve bazal kıvrım dış tüylü hücrelerinde hasar olmaksızın, spiral ganglion hücreleri ve koklear sinir nöronlarında hasar olduğunu bildirmişlerdir. Sisplatine bağlı iç kulak hasarının şiddetini ölçmek zordur, bunun nedeni ise yapılan çalışmalarda kullanılan sisplatin miktarının farklılık göstermesi ve hastalar ile mevcut hastalıklarından dolayı kooperasyonu kurmanın zor olmasıdır <sup>(11)</sup>.

Sisplatin ototoksitesitesini düşündüren bulgular otalji, tinnitus ve işitme kaybıdır. Tinnitus sisplatin tedavisinden saatler veya aylar sonrasında ortaya çıkabilen ve genellikle geçici olan bir bulgudur. Sisplatin tedavisi uygulanan hastalardaki işitme kaybı %9 ile %90 arasında değişen bir oranda olduğu bildirilmiştir <sup>(11)</sup>. Baş-boyun kanseri nedeniyle sisplatin tedavisi uygulanan hastaların yarısında işitme kaybı olduğu rapor edilmiştir. İşitme kaybı öncelikle yüksek frekansları tutar ve bilateraldir, tedaviye devam edilirse düşük frekansları da tutar. İşitme kaybı bir miktar düzelebilir, ancak kayıp derin ise kalıcı hâle gelebilir <sup>(12)</sup>. İşitme kaybı yüksek frekanslarda başladığı için konvansiyonel odyometride saptanamayabilir, yüksek frekans (20000 Hz) odyometrisi ile bakılmalıdır <sup>(13)</sup>. Sisplatin ototoksitesitesi geliştiğinde konuşmayı ayırt etme skoru düşer, işitme kaybı kademeli olarak veya aniden de olabilir.

Sisplatin için kritik birikim dozu 3-4 mg/kg olarak bildirilmiştir <sup>(11)</sup>. Yüksek birikim dozlarında (540 mg/m<sup>2</sup>'nin üzerinde) sisplatin tedavisi alan çocuklarda doza bağlı işitme kaybı riski daha yüksektir <sup>(14)</sup>.

Karboplatin yeni seri platinli, esas etkisi myelosupresyon ve trombositopeni olan bir kanser ilacıdır. Renal toksitesite ve nörotoksitesite minimaldir <sup>(15)</sup>. İlk raporlara göre ototoksitesite etkisi hiç yoktur ancak Van Der Hulst ve ark. <sup>(16)</sup> ile Kennedy ve ark. <sup>(15)</sup> karboplatin ile ortaya çıkan sensörinöral işitme kayıplarını rapor etmişlerdir.

## 3. LOOP DİÜRETİKLERİ

Loop diüretikleri Henle kulbuna etki ederek sodyum, potasyum ve klor iyonlarının absorpsiyonlarını engelleyen ve ototoksik özellikleri olan ilaçlardır <sup>(17)</sup>. En

sık kullanılan furosemid idrar ile atılır. Böbrek yetmezliği olan kişilerde idrarla atılımı azaldığı için plazmada miktarı artmış olarak saptanır. Özellikle konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda kandaki miktarı çok artmıştır. 50 mg/l'yi geçen kan plazma düzeylerinde işitme kaybı daha sık görülmektedir<sup>(17)</sup>. Arnold ve ark.<sup>(18)</sup> yaptıkları çalışmada, renal yetmezlikten ölmeden evvelki 5 gün içinde total 5000 mg furosemid ve 250 mg etakrinik asit alan bir hastanın temporal kemiğini incelemişler. Bu incelemede iç ve dış tüylü hücreler hem ışık hem de elektron mikroskopisinde normalken stria vaskülarisde bazı değişiklikler saptamışlardır.

Tuzel<sup>(19)</sup> bumetanid ile tedavi edilen 179, furosemid ile tedavi edilen 62 hastada odyometri ile işitme seviyeleri bakıldığında bumetanid alan hastaların yalnızca ikisinde, furosemid alan hastaların %6,4'ünde işitme kaybı rapor etmiştir. Loop diüretiklerin ototoksiteleri çoğunlukla geçici olmakla birlikte, bazen kalıcı olabilmektedir.

#### 4. SALİSİLATLAR

Ağızdan alınan salisilatlar gastrointestinal sistemden çok hızlı emilirler ve yarı ömürleri 6-15 dk'dır. Salisilatlar esasen ekstraselüler sıvı bölümüne yayılırlar ve idrarla atılırlar<sup>(20)</sup>. Salisilatların 20-50 mg/dl'lik serum konsantrasyonları yaklaşık olarak 30 dB işitme kaybına yol açar<sup>(21)</sup>. Salisilatlarla bağlı işitme kayıpları düşük dozlarda da yüksek dozlarda da olabilmektedir. Oluşan tinnitusun derecesi plazma salisilat düzeyi 40 mg/dL'yi aştığında artmaktadır. Hastaların yapılan temporal kemik ışık mikroskopisinde salisilatların hücresel ölümden çok metabolik bazı değişiklikler oluşturduğu gözlemlenmiştir<sup>(22)</sup>.

#### 5. KİNİN

Uzun süreli 200 mg/gün kinin kullanımı olguların %20 kadarında sensörinöral işitme kaybına yol açmaktadır. Bunun yanı sıra vertigo, tinnitus, baş ağrısı, bulanık görme ve bulantı gibi bulgular da görülebilir<sup>(23)</sup>. İşitme kaybının derecesi kinin plazma düzeyi ile yakından ilişkilidir. Plazma ilaç seviyesi 15 µmol/L'yi aştığında subjektif işitme kaybı ve tinnitus ortaya çıkarken 5 µmol/L'nin altında ise semptom görülmez<sup>(24)</sup>. Klorokin antimalaryal bir ilaçtır ve

artrit tedavisinde kullanılır, yüksek dozlar kalıcı koklea hasarı yapabilmektedir<sup>(25)</sup>.

#### 6. DEFEROKSAMİN

Deferoksamin mesilat (desferrioksi-amin: DFO) ferrik demir ile şelat oluşturan bir maddedir. DFO talasemi majör, talasemi intermedia gibi şiddetli anemi oluşturan hastalıklardaki sık kan transfüzyonuna bağlı aşırı demir birikimini ortadan kaldırmak için sık kullanılan bir ajandır. DFO kullanımına bağlı olarak pek çok işitme kaybı olgusu rapor edilmiştir. Olivieri ve ark.<sup>(26)</sup> DFO alan 89 hastanın 22'sinde yüksek frekanslarda sensörinöral işitme kaybı (SNİK) saptadılar. Bu 22 hastanın 9'u asemptomatik iken, 3 hastanın işitme kaybı ilacın kesilmesinden sonra normale gelmiştir. DFO ototoksitesinin SNİK'ı üç gruba ayrılabilir.

1. Yüksek tonlarda asemptomatik olan işitme kaybı,
2. Düşük tonlarda olan işitme kaybı,
3. Yüksek tonlarda olan ileri derecede işitme kaybı.

Yapılan çalışmalara göre, güvenli bir DFO uygulaması için ortalama günlük DFO miktarının plazma ferritin seviyesine oranı olan bir terapötik indeks (Tİ) tanımlanmıştır. Tİ değeri 0.0025'ten daha küçük ise DFO'ya bağlı ototoksitite olasılığının çok düşük olacağı düşüncesine varılmıştır. DFO ototoksitite olasılığı %3-57 arasında değişmektedir. DFO'ya bağlı ototoksitite retrokoklear patolojilerden çok koklear patolojilere bağlı ve yüksek frekansları tutma eğilimindedir. SNİK, bazı hastalarda ilacın kesilmesinden birkaç hafta sonrasına kadar düzelme eğiliminde olurken, bazı hastalarda da işitme cihazı kullanmak zorunda kalacağı ileri derecede kayıp olabilmektedir. Hastalar erken dönemde işitme kayıplarını fark edemedikleri için DFO kullanan hastalara periyodik olarak odyometri testi uygulanmalıdır. DFO ototoksitesinde risk faktörleri şunlardır:

1. Genç hasta
2. Yüksek dozda ilaç
3. Düşük ferritin seviyesi
4. DFO'nun en yüksek seviyesi ve aylık miktarı
5. Şelasyon tedavisine iyi uyum sağlamak

## 7. TOKSİK MADDELER

Arsenik, civa, çinko, kurşun ve manganez gibi maddelere maruz kalanlarda ototoksosite ile ilgili olgular rapor edilmiştir.

Kömür ile işleyen güç santralının yanında yaşayan insanlarda arsenik dumanına maruziyet sonrası düşük frekanslarda olan SNİK olduğu bildirilmiştir <sup>(27)</sup>.

Civa zehirlenmesi sonucu ortaya çıkan hastalığın adı Minimata'dır. Bu hastalarda işitme kaybı, ataksi, zayıflık, görsel ve duysal değişiklikler ortaya çıkar. Hastalığın erken dönemlerinde koklear hasar olurken, geç dönemlerde retrokoklear hasar oluşmaktadır <sup>(28)</sup>.

Leake-Jones ve Rebcher <sup>(29)</sup> koklear implantın silikon taşıyıcısını yapıştırmak için kullanılan çinko içeren bir maddenin kullanıldığı kedilerin koklealarında belirgin inflamasyon olduğunu rapor etmişlerdir.

Mesleğe bağlı kurşun alımının yüksek frekanslarda işitme kaybı ve vertigo etkisi kurşuna maruziyetin derecesi ile orantılıdır. Yüksek kurşun seviyelerine maruz kalan çocuklarda işitme eşik seviyelerinin yüksek olduğu gösterilmiştir <sup>(30)</sup>.

Manganeze maruz kalan işçilerde yüksek ve alçak frekanslarda SNİK olurken orta frekanslarda herhangi bir kaybın olmadığı bildirildi <sup>(31)</sup>.

İşitme kaybı yapan birçok organik çözücü mevcuttur. Bunlar stiren, heksen, karbon disülfid ve toliüendir. Stirene maruziyet sonrası merkezi işitme testlerinde bozukluk ortaya çıkabilmektedir. Karbonmonoksit gibi toksik gazlar da SNİK'na neden olabilir. Aynı anda nitrik oksit ile karşılaşmak karbonmonoksitin etkisini artırır <sup>(32)</sup>.

Sonuç olarak, tedavi amacıyla kullanılan birçok ilacın yan etkisi olabilmektedir. Bu yan etkilerden en önemlilerinden birisi ototoksitedir. Hangi ilacın veya kimyasal maddenin nasıl bir etki ile ototoksosite yaptığını bilerek bu ilaçlar veya kimyasal maddeler kullanılırsa ototoksiteden korunmuş olunur.

## KAYNAKLAR

1. **Huang MY, Schacht J.** Formation of a cytotoxic meta-

bolite from gentamicin by liver. *Biochem Pharmacol* 1990;40(11):R11-4.

[https://doi.org/10.1016/0006-2952\(90\)90077-X](https://doi.org/10.1016/0006-2952(90)90077-X)

2. **Keene M et al.** Histopathological findings in clinical gentamicin ototoxicity. *Arch Otolaryngol* 1982; 108(2):65-70.

<https://doi.org/10.1001/archotol.1982.00790500001001>

3. **Smith CR et al.** Double-blind comparison of the nephrotoxicity and auditory toxicity of gentamicin and tobramycin. *N Engl J Med* 1980;302(20):1106-9.

<https://doi.org/10.1056/NEJM198005153022002>

4. **Leonard P, Kanno H.** Ototoxicity. Ballenger J.J. ed. Otorhinolaryngology head and neck surgery. Maryland. Williams&Wilkins 1996;102-07.

5. **Moore RD, Smith CR, Lietman PS.** Risk factors for the development of auditory toxicity in patients receiving aminoglycosides. *J Infect Dis* 1984;149(1):23-30.

<https://doi.org/10.1093/infdis/149.1.23>

6. **Lerner SA, Matz GJ.** Aminoglycoside ototoxicity. *Am J Otolaryngol* 1980;1(2):169-79.

[https://doi.org/10.1016/S0196-0709\(80\)80012-3](https://doi.org/10.1016/S0196-0709(80)80012-3)

7. **Prezant TR, Agopian JV, Bohlman MC et al.** Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness. *Nat Genet* 1993;4(3):289-94.

<https://doi.org/10.1038/ng0793-289>

8. **Hutchin T, Haworth I, Higashi K, et al.** A molecular basis for human hypersensitivity to aminoglycoside antibiotics. *Nucleic Acids Res* 1993;21(18):4174-9.

<https://doi.org/10.1093/nar/21.18.4174>

9. **Wright CG, Schaefer SD.** Inner ear histopathology in patients treated with cis-platinum. *Laryngoscope* 1982;92(12):1408-13.

<https://doi.org/10.1288/00005537-198212000-00013>

10. **Strauss M, et al.** Cis-platinum ototoxicity: clinical experience and temporal bone histopathology. *Laryngoscope* 1983;93(12):1554-9.

<https://doi.org/10.1288/00005537-198312000-00007>

11. **Moroso MJ, Blair RL.** A review of cis-platinum ototoxicity. *J Otolaryngol* 1983;12(6):365-9.

12. **Blakely BW, et al.** Risk factors for ototoxicity due to cisplatin. *Arch Otolaryngol* 1994;120:541.

<https://doi.org/10.1001/archotol.1994.01880290051009>

13. **Fausti SA, et al.** High-frequency monitoring for early detection of cisplatin ototoxicity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993;119(6):661-6.

<https://doi.org/10.1001/archotol.1993.01880180081015>

14. **Myers SF, et al.** The "plateau effect" of cis-platinum-induced hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;104(1):122-7.

<https://doi.org/10.1177/019459989110400122>

15. **Kennedy IC, et al.** Carboplatin is ototoxic. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990;26(3):232-4.

<https://doi.org/10.1007/BF02897206>

16. **Van Der Hulst RJ, Dreschler WA, Urbanus NA.** High frequency audiometry in prospective clinical research of ototoxicity due to platinum derivatives. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1988;97(2 Pt 1):133-7.

<https://doi.org/10.1177/000348948809700208>

17. **Rybak LP.** Ototoxicity of loop diuretics. *Otolaryngol Clin North Am* 1993;26(5):829-44.

18. **Arnold W, Nadol JB Jr, Weidauer H.** Ultrastructural histopathology in a case of human ototoxicity due to loop diuretics. *Acta Otolaryngol* 1981;91(5-6):399-

414.  
<https://doi.org/10.3109/00016488109138521>
19. **Tuzel IH.** Comparison of adverse reactions to bumetanide and furosemide. *J Clin Pharmacol* 1981;21(11-12 Pt 2):615-9.  
<https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1981.tb05673.x>
20. **Hollister L, Levy G.** Some aspects of salicylate distribution and metabolism in man. *J Pharm Sci* 1965;54(8):1126-9.  
<https://doi.org/10.1002/jps.2600540806>
21. **Myers EN, Bernstein JM.** Salicylate ototoxicity; a clinical and experimental study. *Arch Otolaryngol* 1965;82(5):483-93.  
<https://doi.org/10.1001/archotol.1965.00760010485006>
22. **DeMoura LF, Hayden RC, Jr.** Salicylate ototoxicity: a human temporal bone report. *Arch Otolaryngol* 1968;87:60.
23. **Jung TT, Rhee CK, Lee CS, Park YS, Choi DC.** Ototoxicity of salicylate, nonsteroidal antiinflammatory drugs, and quinine. *Otolaryngol Clin North Am* 1993;26(5):791-810.
24. **Alván G, Karlsson KK, Hellgren U.** Hearing impairment related to plasma quinine concentration in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1991;31(4):409-12.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1991.tb05554.x>
25. **Toone EC, Jr, Hayden GD, Eliman HM.** Ototoxicity of chloroquine. *Arthritis Rheum* 1965;8:475.
26. **Olivieri NF et al.** Visual and auditory neurotoxicity in patients receiving subcutaneous deferoxamine infusions. *N Engl J Med* 1986;314(14):869-73.  
<https://doi.org/10.1056/NEJM198604033141402>
27. **Bencko V, Symon K, Chládek V.** Health aspects of burning coal with a high arsenic content. II. Hearing changes in exposed children. *Environ Res* 1977;13(3):386-95.  
[https://doi.org/10.1016/0013-9351\(77\)90019-6](https://doi.org/10.1016/0013-9351(77)90019-6)
28. **Kurland LT, Faro SN, Siedler H.** Minamata disease. The outbreak of a neurologic disorder in Minamata, Japan, and its relationship to the ingestion of seafood contaminated by mercuric compounds. *World Neurol* 1960;1:370-95.
29. **Leake-Jones PA, Rebscher SJ.** Cochlear pathology with chronically implanted scala tympani electrodes. *Ann N Y Acad Sci* 1983;405:203-23.  
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1983.tb31634.x>
30. **Schwartz J, Otto D.** Blood lead, hearing thresholds, and neurobehavioral development in children and youth. *Arch Environ Health* 1987;42(3):153-60.  
<https://doi.org/10.1080/00039896.1987.9935814>
31. **Nikolov Z.** Hearing reduction caused by manganese and noise. *JFORL J Fr Otorhinolaryngol Audiophonol Chir Maxillofac* 1974;23(3):231-4.
32. **Groll-Knapp E, Haider M, Kienzl K et al.** Changes in discrimination learning and brain activity (ERP's) due to combined exposure to NO and CO in rats. *Toxicology* 1988;49(2-3):441-7.  
[https://doi.org/10.1016/0300-483X\(88\)90030-3](https://doi.org/10.1016/0300-483X(88)90030-3)