

اثر حفاظتی ان استیل سیستین بر عملکرد سلول‌های مویی خارجی خرگوش‌های در معرض هم‌زمان نویز و مونواکسیدکربن

نگین صالحی^۱ - مهدی اکبری^۱ - مسعود مطلبی کاشانی^۲ - حمید حقانی^۳

۱- گروه شنوایی‌شناسی، دانشکده توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- گروه بهداشت حرفه‌ای، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

۳- گروه آمار، دانشکده توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

چکیده

زمینه و هدف: یکی از آلاینده‌های شیمیایی که به‌همراه نویز به وفور در صنعت یافت می‌شود، مونواکسیدکربن می‌باشد. پژوهش حاضر با هدف بررسی اثر حفاظتی آنتی‌اکسیدان ان استیل سیستین بر عملکرد سلول‌های مویی خارجی خرگوش‌های در معرض هم‌زمان نویز و مونواکسیدکربن انجام گرفت.

روش بررسی: در این مطالعه مداخله‌ای، ۲۴ خرگوش نر انتخاب گردیده و پس از ارزیابی مقدماتی گسیل‌های صوتی حاصل اعوجاج گوش، به‌طور تصادفی در چهار گروه مجزا قرار گرفتند. گروه‌ها شامل مواجهه با نویز و دریافت سرم نمکی، مواجهه با نویز و مونواکسیدکربن و دریافت سرم نمکی، مواجهه با نویز و دریافت ان استیل سیستین، و مواجهه با نویز و مونواکسیدکربن و دریافت ان استیل سیستین بودند.

سپس در دو مرحله، دو ساعت و یک هفته پس از پایان مواجهه، مورد ارزیابی مجدد گسیل‌های صوتی حاصل اعوجاج گوش قرار گرفتند. داده‌های حاصل با استفاده از آزمون‌های آماری t مستقل و t زوجی مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: مواجهه با نویز، مواجهه هم‌زمان با نویز و مونواکسیدکربن، و همچنین استفاده از ان استیل سیستین در هر دو گروه تغییر معنی‌داری را در دامنه گسیل‌های صوتی حاصل اعوجاج گوش ایجاد کرد ($p < 0.05$).

نتیجه‌گیری: نتایج این تحقیق حاکی از آن است که مواجهه هم‌زمان با نویز و مونواکسیدکربن موجب تشدید کم‌شنوایی ناشی از نویز می‌گردد و به‌کارگیری ان استیل سیستین می‌تواند از کم‌شنوایی ناشی از نویز و تشدید آن توسط مونواکسیدکربن جلوگیری کند.

واژگان کلیدی: ان استیل سیستین، گسیل‌های صوتی حاصل اعوجاج گوش، نویز، مونواکسیدکربن

(دریافت مقاله: ۸۹/۲/۲۴، پذیرش: ۸۹/۶/۱۱)

مقدمه

مجامع علمی، NIHL را سرآمد بیماری‌های شغلی می‌نامند که به نوبه خود هزینه‌های زیادی را به جامعه تحمیل می‌کند (۱). نویز تغییرات مکانیکی بسیاری را در اکثر بخش‌های سیستم شنوایی به‌ویژه حلزون به‌وجود می‌آورد که باعث تغییر آستانه موقت و دائم می‌گردد. اما علاوه بر آسیب‌های مکانیکی، اختلال متابولیک نیز در وقوع NIHL نقش اساسی بازی می‌کند، به این صورت که مواجهه با نویز شدید باعث می‌شود که سطوح

امروزه تأثیرات سوء صدای بلند در تخریب سیستم شنوایی و کاهش شنوایی حسی کاملاً مشخص شده است. براساس آمار منتشر شده در آمریکا بالغ بر ۳۰ میلیون نفر به‌صورت جدی در معرض صدای مخاطره‌آمیز در محیط‌های شغلی بوده و حدود ۱۰ میلیون نفر مبتلا به کم‌شنوایی ناشی از نویز (Noise Induced Hearing Loss: NIHL) هستند. این آمار در مقایسه با سایر بیماری‌های شغلی بسیار بالاست، به‌طوری که در بسیاری از

می‌توانند از حلزون در مقابل تأثیرات مخرب مواجهه با نویز شدید محافظت کنند. یکی از ترکیب‌هایی که کارآمدی آن در این زمینه اثبات شده، آن استیل سیستین (N-acetyl-cysteine: NAC) است. NAC یک پیش‌ماده گلوتاتیون است که اداره غذا و داروی آمریکا (Food and Drug Administration: FDA) آن را به‌عنوان دارویی در مسمومیت با استامینوفن تأیید کرده است. NAC که با مکانیسم‌های شناخته شده آسیب آکوستیکی مقابله می‌کند، می‌تواند به‌صورت خوراکی مصرف شود و به‌طور استثنایی ایمن، مؤثر و مقرون به صرفه است (۶). NAC آسیب حلزون را از طریق مکانیسم‌های مختلفی نظیر فراهم سازی ماده‌ای برای سنتز گلوتاتیون حلزون، خنثی‌کننده رادیکال‌های آزاد، به‌ویژه هیدروکسیل رادیکال، مهار مسیرهای مرگ سلولی (نکروزیس و آپوپتوزیس)، حفاظت از میتوکندری حلزون، کاهش آسیب‌های ناشی از تحریک بیش از حد گلوتامات، کاهش تولید اکسید نیتریک بهبود می‌بخشد (۷).

مطالعات زیادی در ارتباط با مواجهه هم‌زمان با نویز و مونواکسیدکربن انجام گرفته است. مطالعه‌ای که توسط Lacerda و همکاران (۲۰۰۵)، روی بیش از ۸۶۰۰ کارگر در معرض نویز و مونواکسیدکربن انجام گرفت نشان داد کارگرانی که در معرض مونواکسیدکربن و سطوح نویز بالای ۹۰ دسی‌بل بودند، نسبت به گروه همسان که فقط در معرض صدا بوده‌اند، آستانه‌های شنوایی بسیار ضعیف‌تری در فرکانس‌های بالاتر (۶۰۰۰-۳۰۰۰ هرتز) داشتند، بدین معنی که مواجهه هم‌زمان با مونواکسیدکربن و نویز در تمام کارگران، افت شنوایی بیشتری نسبت به مواجهه تنها با نویز ایجاد نمود (۸) مطالعه دیگری توسط Young و همکاران (۱۹۸۷)، نیز نشان داد که مونواکسیدکربن می‌تواند افت شنوایی ناشی از نویز را در تمام فرکانس‌ها افزایش دهد (۹). از سوی دیگر، در ارتباط با به‌کارگیری آنتی‌اکسیدان‌ها جهت پیشگیری و حفاظت از کم‌شنوایی ناشی از نویز نیز مطالعات مختلفی صورت گرفته است. در مطالعه Kopke و همکاران (۲۰۰۵)، تأثیرات حفاظتی دو آنتی‌اکسیدان NAC و استیل ال کارنیتین (Acetyl-L-carnitine: ALCAR) در کاهش NIHIL در چین چیل بررسی

گونه‌های آزاد اکسیژن (Reactive Oxygen Spices: ROS) و رادیکال‌های آزاد در حلزون به طرق مختلف، از قبیل کار بیش از حد میتوکندری، مواجهه با مقادیر زیاد انتقال‌دهنده عصبی گلوتامات در سیناپس بین سلول‌های مویی داخلی و فیبرهای آوران عصب هشتم، و در نهایت ایسکمی و پرفیوژن مجدد در خون‌رسانی حلزون، افزایش یابد (۲).

اگر رادیکال‌های آزاد تولید شده بر سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی داخل سلولی، که عمدتاً شامل گلوتاتیون است، غلبه کنند (۳)، می‌توانند منجر به آسیب به پروتئین‌ها، لیپیدها و DNA و در نهایت آسیب به سلول‌های مویی گردند (۲).

مکانیسم‌هایی مثل مصرف آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزید، مدرهای حلقوی، سیس پلاتین و مواجهه با مونواکسیدکربن، که باعث افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و ROS در حلزون شوند، می‌توانند باعث تشدید NIHIL گردند (۳ و ۴). مونواکسیدکربن از جمله عوامل شیمیایی است که با کاهش فعالیت و خستگی متابولیک سوکسینات دهیدروژناز (Succinate dehydrogenase: SDH) (یکی از آنزیم‌های سیکل کربس که فعالیت آن سطح انرژی متابولیک سلولی را منعکس می‌کند)، خستگی متابولیک آنزیم‌های سیکل کربس سلول‌های حسی به‌ویژه سلول‌های مویی خارجی و سلول‌های حاشیه‌ای نوار عروقی، مواجهه با مقادیر زیاد انتقال‌دهنده عصبی گلوتامات در سیناپس بین سلول‌های مویی داخلی و فیبرهای آوران عصب هشتم و انتشار بالای کلسیم، که حلزون و نورون‌های آوران عصب شنوایی را درگیر می‌کند و اکسیداسیون ساختارهای عصبی در نتیجه تولید رادیکال‌های آزاد، باعث تشدید NIHIL می‌گردد (۵).

دانشمندان تلاش‌های گسترده‌ای برای پیشگیری از اثرات نامطلوب صدا و آلاینده‌های شیمیایی انجام داده‌اند و پیشنهادها زیادی در این زمینه مطرح کرده‌اند. یکی از این پیشنهادها که منجر به رویکردهای نوین در زمینه حفاظت شنوایی گردیده است استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها در افرادی است که در معرض نویز و دیگر آلاینده‌ها قرار دارند.

مطالعات مختلف نشان داده است که آنتی‌اکسیدان‌ها

روش بررسی

این پژوهش روی ۲۴ (۴ گروه ۶ تایی) خرگوش نر سفید شش ماهه و به وزن دو کیلوگرم از نژاد نیوزلندی در مرکز بهداشت حرفه‌ای دانشکده تربیت مدرس انجام گرفت. تقسیم ۲۴ خرگوش در چهار گروه شش تایی و به صورت تصادفی و با استفاده از جدول اعداد تصادفی صورت گرفت. در مرحله اول، آزمایش گسیل‌های صوتی حاصل اعوجاج گوش (Distortion Product Otoacoustic Emissions: DPOAEs) تمام حیوانات قبل از هرگونه مواجهه در محدوده فرکانسی ۵۰۰ تا ۱۰۰۰۰ هرتز، به صورت $1/2$ اکتاو، و در سطح شدت dB SPL $L_1 = L_2 = 65$ ، و نسبت فرکانسی $f_2/f_1 = 1/22$ انجام گرفت. دستگاه اندازه‌گیری DPOAE که در این پژوهش استفاده شد HOMOTH مدل ۹۲۰۰ ساخت کشور آلمان است. در مرحله دوم، خرگوش‌ها پس از ارزیابی مقدماتی DPOAE در چهار گروه مجزا به شرح زیر وارد یک محفظه استاندارد (Noise Box) شدند. این محفظه به گونه‌ای طراحی شده که بتوان کلیه نمونه‌ها را به صورت یکسان در معرض نویز و یا مونواکسیدکربن قرار داد و شرایط محیطی را از نظر دما، رطوبت، نور و غیره مشاهده نمود:

گروه ۱: حیواناتی که فقط در معرض نویز قرار گرفتند و سرم نمکی دریافت کردند.

گروه ۲: حیواناتی که در معرض نویز و مونواکسیدکربن قرار گرفتند و سرم نمکی دریافت کردند.

گروه ۳: حیواناتی که در معرض نویز قرار گرفتند و NAC دریافت کردند.

گروه ۴: حیواناتی که در معرض نویز و مونواکسیدکربن قرار گرفتند و NAC دریافت کردند.

در مرحله دوم حیوانات هر گروه هشت ساعت در روز و به مدت پنج روز پیاپی در معرض نویز و/یا مونواکسیدکربن به شرح زیر قرار گرفتند:

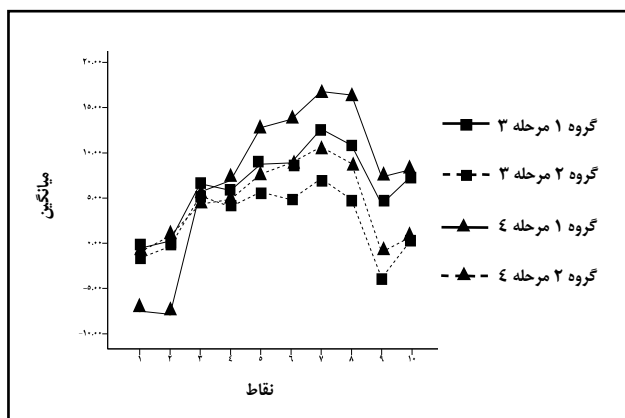
نویز مورد استفاده با پهنای باند ۷۰۰ تا ۵۷۰۰ هرتز (ترکیب سه صدای اکتاو باند با مرکزیت ۴۰۰۰-۲۰۰۰-۱۰۰۰ هرتز) و با تراز شدت کلی ۱۰۰ دسی‌بل SPL و مونواکسیدکربن

شد. ۳ هفته بعد از مواجهه، تغییر آستانه دائم گروه آزمایشی ۳۰-۱۰ دسی‌بل کمتر از گروه شاهد بود. همچنین در گروه آزمایشی، مرگ سلول‌های مویی کمتری نسبت به گروه شاهد مشاهده شد (۱۰).

در مطالعه دیگری که توسط Duan و همکاران (۲۰۰۴) انجام گرفت، حیوانات در معرض نویز تکانه‌ای قرار گرفتند و آستانه‌های شنوایی با استفاده از آزمون‌های الکتروفیزیولوژیک، ۴ هفته بعد از مواجهه، با پاسخ‌های ساقه مغز شنوایی ارزیابی شد. گروهی که NAC دریافت نکرده بودند، تغییر آستانه بیشتری در محدوده فرکانسی ۴۰۰۰-۴۰۰۰۰ هرتز نسبت به حیواناتی که NAC دریافت کرده بودند، داشتند. همچنین مرگ سلول‌های مویی در این گروه بسیار بیشتر بود (۱۱). در مطالعه Lorito و همکاران (۲۰۰۸) نیز NAC به طور قابل ملاحظه‌ای تغییر آستانه را در حیوانات درمان شده کاهش داد و درجات مختلفی از کاهش آستانه را مطابق زمان تزریق دارو ایجاد کرد (۱۲).

مطالعه‌ای نیز توسط Coleman و همکاران (۲۰۰۷) برای بررسی تأثیر دو آنتی‌اکسیدان NAC و ALCAR بر آسیب حلزونی ناشی از ترومای آکوستیکی انجام گرفت. هر دو عامل به کار گرفته شده، به طور معنی‌داری تغییر آستانه دائم و مرگ سلول‌های مویی را در مقایسه با حیوانات گروه شاهد که سرم نمکی دریافت کرده بودند، کاهش دادند (۶).

با توجه به این که کاهش شنوایی ناشی از نویز (NIHL) یک عارضه گسترده جهانی، به ویژه در کشورهای پیشرفته است و منجر به صرف هزینه‌های بالا برای جوامع می‌شود و تشدید این ضایعه توسط مونواکسیدکربن هم در مطالعات حیوانی و هم در مطالعات روی انسان اثبات شده است، اگر بتوان این مداخله را در آزمایش‌های بالینی روی کارگران نیز انجام داد، در صورت نتایج مثبت می‌توان از آنتی‌اکسیدان‌ها به عنوان روشی برای حفاظت شنوایی مؤثر بهره برد. از این رو این مطالعه با هدف بررسی اثر حفاظتی NAC بر عملکرد سلول‌های مویی خارجی خرگوش‌هایی که در معرض هم‌زمان نویز و مونواکسیدکربن هستند، انجام گرفت.



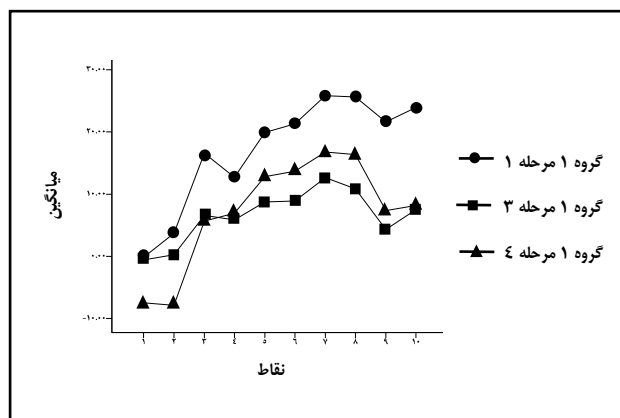
نمودار ۲- مقایسه میانگین دامنه‌های DPOAE، در ۱۰ نقطه فرکانسی دو ساعت و یک هفته بعد از مواجهه با نویز و مونواکسیدکربن در گروه اول و دوم در گوش راست

مونواکسیدکربن از طریق میکرووالو وارد محفظه شده و یک فن با دور مشخص هوای محفظه را خارج می‌نمود. غلظت مونواکسیدکربن در داخل محفظه از طریق تغییر دور فن و میکرووالو کنترل و مرتباً توسط دستگاه قرائت مستقیم پایش گردید.

لازم به ذکر است که تزریق NAC، به میزان ۳۲۵ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن حیوان، یک بار در روز و به مدت ۸ روز (۳ روز قبل از هرگونه مواجهه و ۵ روز در طی مواجهه)، به صورت درون‌صفاقی (intraperitoneal: IP) انجام شد. در روزهای مواجهه، تزریق ماده یک ساعت قبل از هرگونه مواجهه صورت گرفت.

در مرحله سوم دو ساعت پس از پایان مواجهه، آزمایش DPOAE با مشخصات ذکر شده در تمام گروه‌ها انجام گرفت. در مرحله چهارم، یک هفته پس از پایان مواجهه، دوباره آزمون تکرار شد.

برای رعایت نکات اخلاقی، چک‌لیست کار با حیوانات آزمایشگاهی که براساس کدهای راهنمای کار با حیوانات ابلاغی وزارت بهداشت است اجرا گردید. از لحاظ تعداد حیوان نیز حداقل ممکن مورد استفاده قرار گرفت.



نمودار ۱- میانگین دامنه‌های DPOAE در ۱۰ نقطه فرکانسی، قبل و بعد از مواجهه در گروه اول، گوش راست

۵۰۰ ppm (part per million) بود. برای مواجهه حیوانات با نویز، از یک برنامه کامپیوتری برای تولید نویز و ترکیب فرکانس‌های مختلف، آمپلی‌فایر، بلندگو و یک دستگاه صداسنج (Sound Level Meter: SLM) با آنالیزور اکتاوی استفاده شد. صدا از طریق نرم‌افزار مذکور تولید و پس از تقویت در آمپلی‌فایر به بلندگوها ارسال شد. بلندگوها در داخل محفظه مواجهه و در دو طرف آن قرار گرفتند. این محفظه به گونه‌ای طراحی شد که شرایط آکوستیکی در داخل آن به صورت یک محیط بازآوا (reverberant field) بوده و در نتیجه، نویز در نقاط مختلف آن مستقل از فاصله تا بلندگو بود، بدین ترتیب تمام حیوانات در معرض نویز یکسان قرار گرفتند. برای مشاهده میزان نویز از نظر شدت و فرکانس داخل محفظه، از یک دستگاه صداسنج مجهز به تجزیه‌کننده اکتاوی استفاده شد. میکروفن این دستگاه داخل محفظه قرار گرفت و میزان نویز در طول آزمایش به صورت مرتب پایش، و در صورت نیاز کنترل، می‌شد.

برای مواجهه حیوانات با گاز از یک کپسول تحت فشار گاز مونواکسیدکربن، میکرووالو، یک فن و یک دستگاه قرائت مستقیم مونواکسیدکربن استفاده گردید. بدین ترتیب که حس‌گر دستگاه قرائت مستقیم مونواکسیدکربن در داخل محفظه قرار گرفت که غلظت این گاز را در هر لحظه نشان می‌داد. سپس گاز

جدول ۱- سطح معنی‌داری اختلاف دامنه DPOAE مرحله دوم (دو ساعت پس از مواجهه) بین گوش راست گروه‌ها

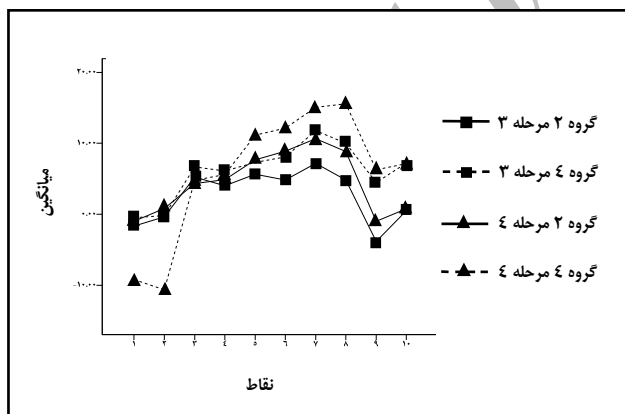
میزان p در نقاط فرکانسی										
مقایسه گروه‌ها	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰
گروه اول و دوم	۰/۵۴۸	۰/۷۹۴	۰/۰۴۱	۰/۰۲۳	۰/۰۱۶	۰/۰۰۶	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰
گروه اول و سوم	۰/۳۱۹	۰/۹۷۷	۰/۰۳۵	۰/۰۰۲	۰/۰۳۷	۰/۰۰۴	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰
گروه دوم و چهارم	۰/۴۰۳	۰/۹۳۷	۰/۰۰۶	۰/۰۱۲	۰/۰۳۷	۰/۰۰۹	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰

از آزمون t زوجی استفاده گردید. نتیجه آزمون نشان داد بین مراحل اول و سوم، و نیز بین مراحل اول و چهارم در گروه اول، در هر دو گوش در نقاط فرکانسی سوم تا دهم، تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($p < 0.05$). و با افزایش فرکانس، میزان تفاوت ذکر شده افزایش می‌یابد. در نمودار ۱ یافته‌های گوش راست نشان داده شده است. مقایسه دامنه‌های DPOAE در گروه‌های اول و دوم، هم دو ساعت و هم یک هفته پس از مواجهه، در هر دو گوش تفاوت معنی‌داری نشان داد (جدول ۱) که در اینجا یافته‌های گوش راست در نمودار ۲ آمده است. با افزایش فرکانس میزان

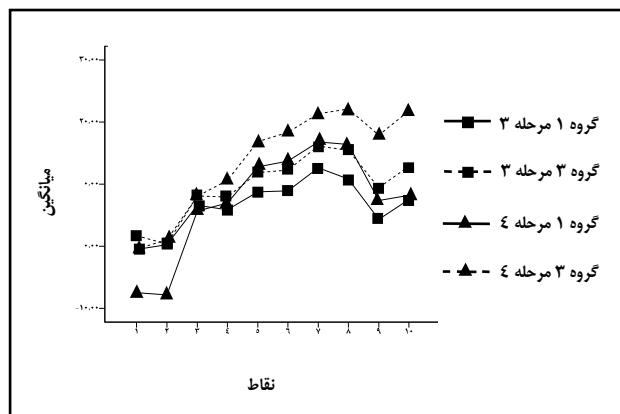
برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۷ استفاده شد که طی آن پس از کسب شاخص‌های آمار توصیفی (میانگین، میانه، محدوده تغییرات و واریانس)، جهت بررسی یافته‌ها در حوزه آمار تحلیلی، برای مقایسه میانگین دامنه‌های DPOAE در یک گروه از آزمون t زوجی و جهت مقایسه میانگین دامنه‌ها بین گروه‌های مختلف از آزمون t مستقل استفاده شد.

یافته‌ها

برای بررسی تأثیر مواجهه با نویز بر دامنه‌های DPOAE



نمودار ۴- مقایسه میانگین دامنه‌های DPOAE، در ۱۰ نقطه فرکانسی دو ساعت و یک هفته بعد از مواجهه با نویز و مونواکسیدکربن و نویز و مونواکسیدکربن و آن استیل سیستین در گروه دوم و چهارم در گوش راست



نمودار ۳- مقایسه میانگین دامنه‌های DPOAE، در ۱۰ نقطه فرکانسی دو ساعت و یک هفته بعد از مواجهه با نویز و نویز و آن استیل سیستین در گروه اول و سوم در گوش راست

تفاوت ذکر شده افزایش یافت.

مقایسه دامنه‌های DPOAE در گروه‌های اول و سوم، دو ساعت و یک هفته پس از مواجهه، در هر دو گوش تفاوت معنی‌داری نشان داد (جدول ۱). تفاوت ذکر شده در فرکانس‌های بالا بیشتر بود یافته‌های مربوط به گوش راست در نمودار ۳ دیده می‌شود.

مقایسه تأثیر استفاده از ان استیل سیستین در هنگام مواجهه با نویز و مونواکسیدکربن، بر دامنه‌های DPOAE (مقایسه بین گروه‌های دوم و چهارم) در هر دو گوش تفاوت معنی‌داری را نشان داد (جدول ۱). نمودار ۴ یافته‌های مربوط به گوش راست را نشان می‌دهد.

بحث

پژوهش نشان داد مونواکسیدکربن می‌تواند اثر تخریبی مواجهه با نویز را در فرکانس‌های مختلف تشدید نماید. از سوی دیگر به‌کارگیری آنتی‌اکسیدان ان استیل سیستین می‌تواند کم‌شنوایی موقت و دائم ناشی از مواجهه با نویز و متعاقباً تشدید آن با مونواکسیدکربن را بهبود بخشد.

با توجه به اینکه در مطالعه حاضر نقاط فرکانسی اول و دوم در ثبت پاسخ‌های DPOAE با نویز زمینه‌ای بالا مواجه بود و از طرفی خرگوش در این مناطق از شنوایی مناسبی برخوردار نیست، ثبت پاسخ در این نقاط با مشکل مواجه می‌گردد، بنابراین در تمام اندازه‌گیری‌های انجام شده DPOAE، از تفسیر این دو نقطه فرکانسی (۵۰۰ و ۷۰۰ هرتز) صرف نظر شده است.

با در معرض قرار دادن خرگوش‌ها با نویز با ویژگی‌های ذکر شده، هم دو ساعت و هم یک هفته پس از مواجهه، در تمام فرکانس‌های مورد مطالعه اختلاف معنی‌داری از نظر آماری در هر دو گوش مشاهده گردید. به‌عبارت دیگر مواجهه با چنین سطح نویزی هم کم‌شنوایی موقت و هم کم‌شنوایی دائم را در هر دو گوش خرگوش‌ها ایجاد کرد. این نتیجه با مطالعات بسیاری همخوانی دارد. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که سطوح نویز با شدت بالا می‌تواند باعث کم‌شنوایی شود که به‌صورت کاهش

دامنه‌های DPOAE نمود پیدا می‌کند (۱۳ و ۱۴). از سوی دیگر، مواجهه با چنین سطح نویزی در مناطق فرکانسی پایین افت کمتر و در مناطق فرکانسی بالا افت بیشتری را ایجاد نمود.

مواجهه هم‌زمان با نویز و مونواکسیدکربن نیز، هم دو ساعت و هم یک هفته پس از مواجهه، در مقایسه با مواجهه تنها با نویز، در تمام نقاط فرکانسی مورد مطالعه (نقاط سوم تا دهم، ۱ تا ۱۰ کیلوهرتز) اختلاف معنی‌داری از نظر آماری ایجاد کرد. این تغییر نشان می‌دهد که مونواکسیدکربن در تمام فرکانس‌ها می‌تواند کم‌شنوایی موقت و نیز دائم ناشی از مواجهه با نویز را تشدید کند. البته همان‌طور که در جداول ۲ و ۳ مشاهده می‌شود، این تشدید با افزایش فرکانس افزایش می‌یابد. به عبارت دیگر مونواکسیدکربن کم‌شنوایی ناشی از نویز را در مناطق فرکانسی بالا بیشتر تشدید می‌کند. در مطالعات مختلفی گفته شده است که مواجهه هم‌زمان با مونواکسیدکربن و نویز، کاهش سلول‌های مویی خارجی را به‌ویژه در منطقه فرکانسی بالای حلزون ایجاد می‌کند. اطلاعاتی وجود دارد که استرس اکسیداتیو علت اصلی این آسیب است (۱۵). این نتیجه با مطالعات بسیاری همخوانی دارد. در مطالعات روی مدل‌های حیوانی اثبات شده است که اضافه شدن مونواکسیدکربن به سطوح مختلف مواجهه با نویز، موجب تشدید کم‌شنوایی ناشی از نویز، به‌خصوص در فرکانس‌های بالا، می‌گردد (۱۶، ۱۷ و ۱۸). در مطالعه Fechter و همکاران مواجهه هم‌زمان با مونواکسیدکربن (۱۲۰۰ ppm) و نویز وسیع باند تغییر آستانه بزرگ‌تری را نسبت به مواجهه تنها با نویز در تمام فرکانس‌های مطالعه ایجاد کرد، اما این تأثیر در بالاترین فرکانس مورد آزمایش (۴۰۰۰۰ هرتز) بیشترین مقدار بود (۱۸).

همچنین همان‌طور که در نمودار مشاهده می‌شود، دامنه‌های DPOAE در گروه دوم، یک هفته پس از مواجهه، در تمام فرکانس‌ها از مقادیر مشابه در دو ساعت پس از مواجهه بالاتر است. این مورد با نتایج مطالعه Chen و همکاران مشابهت دارد (۱۹). این وضعیت را می‌توان در نتیجه فعالیت سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن در برابر عوامل استرس‌زا در طول زمان دانست. همان‌طور که ذکر شد سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی داخل سلولی،

می‌رسد (۱۱)، مسمومیت و عدم تأثیر آنتی‌اکسیدان به کار گرفته شده در این مطالعات احتمالاً به این دلیل است که اکثر تزریقات آنتی‌اکسیدان وقتی انجام گرفته که میزان ROS در سلول‌ها به سرعت در حال کاهش است (بعد از ۱۲ ساعت)، در حالی که در مطالعه حاضر تزریق آنتی‌اکسیدان سه روز قبل از مواجهه با نویز و پنج روز در طی مواجهه با این عامل (در روزهای مواجهه تزریق ماده یک ساعت قبل از مواجهه) انجام گرفت.

در مطالعه حاضر در تمام فرکانس‌های مورد مطالعه آستانه‌های DPOAE، یک هفته بعد از مواجهه نسبت به دو ساعت بعد از آن، بهبود یافته است. این تغییر با افزایش فرکانس افزایش می‌یابد و به خصوص در نقاط فرکانسی نهم و دهم (۸ و ۱۰ کیلوهرتز) بارزتر است، در حدی که در این نقاط دامنه‌های DPOAE به مقادیر پیش از مواجهه بسیار نزدیک است. این نتیجه در مطالعه Duan و همکاران نیز حاصل شد. در این مطالعه نیز تزریق 1050 mg/kg NAC در زمان‌های یک ساعت قبل، بلافاصله بعد و نیز سه ساعت بعد از مواجهه با نویز، آستانه‌های شنوایی بلافاصله و یک روز بعد از در معرض نویز قرار گرفتن، در مقایسه با حالت قبل از مواجهه در تمام فرکانس‌ها، معنی‌دار بود. به عبارت دیگر این مقدار آنتی‌اکسیدان در بهبود کم‌شنوایی موقت مؤثر نبود. ولی یک هفته بعد از در معرض نویز قرار گرفتن تغییر دامنه در بعضی فرکانس‌ها دیگر معنی‌دار نبود و ۲ و ۴ هفته بعد، دامنه‌های DPOAE در مقایسه با حالت قبل از مواجهه در هیچ فرکانسی معنی‌دار نبود. به عبارت دیگر، آنتی‌اکسیدان کم‌شنوایی دائم را بهبود بخشید (۱۱).

به کارگیری این آنتی‌اکسیدان در هنگام مواجهه با نویز و مونواکسیدکربن نیز دامنه‌های DPOAE را دو ساعت پس از مواجهه، در مقایسه با مواجهه تنها با نویز و مونواکسیدکربن در هر دو گوش، به‌طور معنی‌داری کاهش داد. همین تغییر یک هفته بعد از مواجهه نیز در تمام نقاط و در هر دو گوش از نظر آماری معنی‌دار بود.

در خصوص استفاده از عوامل آنتی‌اکسیدان برای پیشگیری از کم‌شنوایی ناشی از مواجهه هم‌زمان با نویز و

که عمدتاً شامل گلووتاتیون است، با آسیب‌های متابولیکی ایجاد شده ناشی از مواجهه با نویز مقابله می‌کند. از آنجایی که تشدید کم‌شنوایی ناشی از نویز توسط مونواکسیدکربن نیز به آسیب‌های متابولیکی نسبت داده شده است، می‌توان بهبود مشاهده شده در دامنه‌های DPOAE را در طول این مدت زمان در نتیجه مقابله این سیستم با آسیب‌های ایجاد شده و در نتیجه کاهش میزان این آسیب‌ها دانست.

از سوی دیگر، تزریق آنتی‌اکسیدان آن استیل سیستئین در هنگام مواجهه با نویز، هم در کم‌شنوایی موقت و هم در کم‌شنوایی دائم ناشی از مواجهه با نویز، در تمام فرکانس‌های مورد مطالعه تغییر معنی‌داری ایجاد کرد. این نتیجه با بسیاری از مطالعات همخوانی دارد (۲۳-۲۰). در مطالعه Lynch و همکاران نشان داده شده است که اگر NAC به‌صورت درون‌صفافی تزریق شود با دوز 325 mg/kg جنبه حفاظتی (otoprotective) بر گوش خواهد داشت (۲۴). Bielefeld و همکاران نیز اثر حفاظتی تزریق 325 mg/kg NAC را ۳۰ دقیقه قبل از مواجهه با نویز در کم‌شنوایی موقت و دائم ناشی از مواجهه با نویز را گزارش نمودند (۲۵).

این نتیجه با نتایج برخی مطالعات همخوانی ندارد. در مطالعه Duan و همکاران به کارگیری ۳ بار تزریق NAC (هر بار 350 mg/kg) کم‌شنوایی موقت و دائم را در محدوده فرکانسی ۴-۴۰ کیلوهرتز و نیز مرگ سلول‌های مویی را به‌طور معنی‌داری کاهش داد. اما استفاده از ۵ بار تزریق NAC مؤثر نبود (۱۱). از سوی دیگر، در مطالعه Lorito و همکاران نیز که دوزهای مختلف NAC ($2100-1800-1500-1200 \text{ mg/kg}$) مورد بررسی قرار گرفت، فقط دوز 1500 mg/kg مؤثر بود و دوز پایین‌تر حفاظت مؤثری از حلزون به‌عمل نیاورد و دوزهای بالاتر اتوتوکسیک بودند و نیز به‌صورت سیستماتیک به موش صحرائی آسیب رساندند (۲۶).

همان‌طور که پیش‌تر نیز ذکر شد، مهم‌ترین مکانیسم حفاظتی آن استیل سیستئین در مقابل کم‌شنوایی ناشی از نویز به‌علت مقابله این آنتی‌اکسیدان با استرس اکسیداتیو به‌روش‌های گوناگون است. طبق مطالعه Duan و همکاران، ROS در عرض ۱۲ ساعت بعد از مواجهه با نویز به حداکثر میزان خود

اکسیداتیو به حلزون، یکی از مکانیسم‌های تشدید کم‌شنوایی ناشی از نویز با مونواکسیدکربن است.

نتیجه‌گیری

مواجهه هم‌زمان با مونواکسیدکربن و نویز می‌تواند کم‌شنوایی ناشی از نویز را در تمام فرکانس‌ها، و به‌ویژه فرکانس‌های بالا تشدید نماید و به‌کارگیری آنتی‌اکسیدان آن استیل سیستئین می‌تواند اثر حفاظتی بر کم‌شنوایی موقت و دائم ناشی از مواجهه با نویز و متعاقباً تشدید آن با مونواکسیدکربن داشته باشد.

سپاسگزاری

از گروه بهداشت حرفه‌ای دانشگاه تربیت مدرس، به‌ویژه جناب آقای دکتر علی خوانین، به‌دلیل همکاری‌های صادقانه ایشان کمال تشکر را داریم.

مونواکسیدکربن سه مطالعه انجام گرفته است، که در آنها از عامل خنثی‌کننده رادیکال‌های آزاد (۲۷)، آنتی‌اکسیدان‌های فور میلیپترین-۶ (6-formylpterin: 6-FP) و لیپوئیک اسید (Lipoic acid: LA) (۲۸) و مسدودکننده گیرنده آن-متیل‌دی آسپارتات (N-methyl D-aspartate receptor blocker) (۲۹) جهت پیشگیری از تشدید کم‌شنوایی ناشی از نویز با مونواکسیدکربن استفاده شده است.

همان‌طور که ذکر شد اکسیداسیون ساختارهای عصبی در نتیجه تولید رادیکال‌های آزاد یکی از مکانیسم‌های مرتبط با تشدید کم‌شنوایی ناشی از نویز با مونواکسیدکربن به‌شمار می‌آید. از این رو در مطالعه‌ای از فنیل آن-بوتیل نیترون (Phenyl-N-butyl nitron: PNB) به‌عنوان یک عامل خنثی‌کننده رادیکال‌های آزاد برای پیشگیری از اثر تشدیدکننده مونواکسیدکربن بر کم‌شنوایی ناشی از مواجهه با نویز استفاده شده است. نتایج این مطالعات از این فرض حمایت می‌کند که آسیب

REFERENCES

- Rabinowitz PM. Noise-induced hearing loss. *Am Fam Physicians*. 2000;61(9):2749-56,2759-60.
- Henderson D, Bielefeld EC, Harris KC, Hu BH. The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss. *Ear and Hearing*. 2006;27(1):1-19.
- Yamasoba T, Nuttal AL, Harris C, Raphael Y, Miller JM. Role of glutathione in protection against noise-induced hearing loss. *Brain Research*. 1998;784(1-2):82-90.
- Fechter LD. Oxidative stress: a potential basis for potentiation of noise-induced hearing loss. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2005;19(3):543-6.
- Lacerda A, Leroux T, Morata T. Ototoxic effects of carbon monoxide exposure: a review. *Pro-Fono*. 2005;17(3):403-12. Portuguese.
- Coleman JK, Kopke RD, Liu J, Ge X, Harper EA, Jones GE, et al. Pharmacological rescue of noise induced hearing loss using N-acetylcysteine and acetyl-L-carnitine. *Hear Res*. 2007;226(1-2):104-13.
- Kopke RD, Jackson RL, Coleman JK, Liu J, Bielefeld EC, Balough BJ. NAC for noise: from the bench top to the clinic. *Hear Res*. 2007;226(1-2):114-25.
- Lacerda A, Leroux T, Gagn JP. The combined effect of noise and carbon monoxide on hearing thresholds of exposed workers. *J Acoust Soc Am*. 2005;117(4):2481.
- Young JS, Upchurch MB, Kaufman MJ, Fechter LD. Carbon monoxide exposure potentiates high-frequency auditory threshold shifts induced by noise. *Hear Res*. 1987;26(1):37-43.
- Kopke R, Bielefeld E, Liu J, Zheng J, Jackson R, Henderson D, et al. Prevention of impulse noise-induced hearing loss with antioxidants. *Acta Otolaryngol*. 2005;125(3):235-43.

11. Duan M, Qiu J, Laurell G, Olofsson A, Counter SA, Borg E. Dose and time-dependent protection of the antioxidant N-L-acetylcysteine against impulse noise trauma. *Hear Res.* 2004;192(1-2):1-9.
12. Lorito G, Giordano P, Petruccioli J, Martini A, Hatzopoulos S. Different strategies in treating noise induced hearing loss with N-acetylcysteine. *Med Sci Monit.* 2008;14(8):BR159-64.
13. Boettcher FA, Schmiedt RA. Distortion-product otoacoustic emissions in Mongolian gerbils with resistance to noise-induced hearing loss. *J Acoust Soc Am.* 1995;98(6):3215-22.
14. Subramaniam M, Salvi RJ, Spongr VP, Henderson D, Powers NL. Changes in distortion product otoacoustic emissions and outer hair cells following interrupted noise exposure. *Hear Res.* 1994;74(1-2):204-16.
15. Campbell KCM. Pharmacology and ototoxicity for audiologists. 1st ed. New York: Thomson Delmar publishers; Cengage Learning; 2006.
16. Fechter LD, Cheng GD, Rao D. Characterising conditions that favour potentiation of noise induced hearing loss by chemical asphyxiants. *Noise and Health.* 2000;3(9):11-21.
17. Chen GD, McWilliams ML, Fechter LD. Intermittent noise induced hearing loss and the influence of carbon monoxide. *Hear Res.* 1999;138(1-2):181-191.
18. Fechter LD, Young JS, Carlisle L. Potentiation of noise induced threshold shifts and hair cell loss by carbon monoxide. *Hear Res.* 1988;34(1):39-47.
19. Chen GD, Fechter LD. Potentiation of octave-band noise induced auditory impairment by carbon monoxide. *Hear Res.* 1999;132(1-2):149-59.
20. Bielefeld EC, Kopke RD, Jackson RL, Coleman JK, Liu J, Henderson D. Noise protection with N-acetyl-l-cysteine (NAC) using a variety of noise exposures, NAC doses, and routes of administration. *Acta Otolaryngol.* 2007;127(9):914-9.
21. Fetoni AR, Ralli M, Sergi B, Parrilla C, Troiani D, Paludetti G. Protective effects of N-acetylcysteine on noise-induced hearing loss in guinea pigs. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2009;29(2):70-5.
22. Fetoni AR, Ralli M, Sergi B, Parrilla C, Troiani D, Paludetti G. Protective properties of antioxidant drugs in noise-induced hearing loss in the guinea pig. *Audiol Med.* 2008;6(4):271-7.
23. Kopke RD, Weisskopf PA, Boone JL, Jackson RL, wester DC, Hoffer ME, et al. Reduction of noise-induced hearing loss using L-NAC and salicylate in the chinchilla. *Hear Res.* 2000;149(1-2):138-46.
24. Lynch ED, kil J. Compounds for the prevention and treatment of noise-induced hearing loss. *Drug Discov Today.* 2005;10(19):1291-8.
25. Bielefeld EC, Hynes S, Pryznosch D, Liu J, Coleman JK, Henderson D. A comparison of the protective effects of systemic administration of a pro-glutathione drug and a Src-PTK inhibitor against noise-induced hearing loss. *Noise and Health.* 2005;7(29):24-30.
26. Lorito G, Giordano P, Prosser S, Martini A, Hatzopoulos S. Noise-induced hearing loss: a study on the pharmacological protection in the Sprague Dawley rat with N-acetyl-cysteine. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2006;26(3)133-9.
27. Rao D, Fechter LD. Protective effects of phenyl-N-tert-butyl nitron on the potentiation of noise-induced hearing loss by carbon monoxide. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2000;167(2):125-31.
28. Pouyatos B, Gearhart C, Nelson-Miller A, Fulton S, Fechter LD. Lipoic acid and 6-formylpterin reduce potentiation of noise-induced hearing loss by carbon monoxide:

- preliminary investigation. Rehabilitation Research and Development. 2008;45(7):1053-64.
29. Chen GD, Kong J, Reinhard K, Fechter LD. NMDA receptor blockage protects against permanent noise-induced hearing loss but not its potentiation by carbon monoxide. Hear Res. 2001;154(1-2):108-15.

Archive of SID