

## Effects of antioxidants in the prevention of noise induced hearing loss

Sahar Shomeil Shooshtari<sup>1\*</sup> Akram Pourbakht<sup>2</sup>, Mojtaba Tavakoli<sup>3</sup>

1. PhD candidate of Audiologist, Tehran University of Medical Sciences, Lecturer in Department of Audiology, Musculoskeletal Rehabilitation Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahwaz, Iran
2. Scientific Member of the Department of Audiology, Rehabilitation Research Center, Rehabilitation Faculty, Iran University of Medical Sciences
3. PhD candidate of Psychology, Chamran University, Lecturer in the Department of Audiology, Musculoskeletal Rehabilitation Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahwaz, Iran

Article Received on: 2016. Febuary.02

Article Accepted on: 2016.June.09

### Abstract

#### Background and Aim

Exposure to loud noise can evoke the formation of free radicals. An increase in the production of free radicals has an important role in noise induced hearing loss.

#### Materials and Methods

After searching the articles from 2000 up to 2016, published within the scope of antioxidants and noise induced hearing loss, 73 relevant articles were found from which 24 articles were selected.

#### Results

Antioxidants can detoxify and attenuate free radicals. This role of antioxidants in attenuating hearing loss has been the subject of much recent interest.

#### Conclusion

Considerable research has been aimed at investigating antioxidants to prevent the onset or progression of noise induced hearing loss. This novel strategy may be considered by otolaryngologists and audiologists and offers potential to therapeutic targets.

### Keywords

Noise induced hearing loss; Free radical; Antioxidants

**Cite this article as:** Sahar Shomeil Shooshtari, Akram Pourbakht, Mojtaba Tavakoli. Effects of antioxidants in the prevention of noise induced hearing loss. J Rehab Med. 2016; 5(3): 192-198.

\* Corresponding Author: Sahar Shomeil Shooshtari. PhD candidate of Audiologist, Tehran University of Medical Sciences, Lecturer in Department of Audiology, Musculoskeletal Rehabilitation Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahwaz, Iran  
E-mail address: sshomeil@gmail.com

## تأثیر آنتی اکسیدان ها در پیشگیری از کم شنوایی ناشی از نویز

سحر شمیل شوشتری<sup>۱\*</sup>، اکرم پوربخت<sup>۲</sup>، مجتبی توکلی<sup>۳</sup>

۱. دانشجوی دکتری شنوایی شناسی دانشگاه علوم پزشکی تهران، عضو هیئت علمی گروه شنوایی شناسی، مرکز تحقیقات توانبخشی عضلانی-اسکلتی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران
۲. عضو هیئت علمی گروه شنوایی شناسی، مرکز تحقیقات توانبخشی، دانشکده علوم توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۳. دانشجوی دکتری روانشناسی دانشگاه شهید چمران اهواز، عضو هیئت علمی گروه شنوایی شناسی، مرکز تحقیقات توانبخشی عضلانی-اسکلتی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

\* پذیرش مقاله ۱۳۹۵/۰۳/۱۹ \*

\* دریافت مقاله ۱۳۹۴/۱۱/۱۳ \*

### چکیده

#### مقدمه و اهداف

مواجهه با نویز بلند می تواند منجر به تشکیل رادیکال های آزاد گردد. افزایش تولید رادیکال های آزاد نقش مهمی در ایجاد کم شنوایی ناشی از نویز دارد.

#### مواد و روش ها

پس از جستجو در مقالاتی که از سال ۲۰۰۰ تاکنون در زمینه ی آنتی اکسیدان ها و کم شنوایی ناشی از نویز منتشر گردیده است، ۷۳ مقاله ی مرتبط از google scholar-proquest-pubmed-sciencedirect یافت شد و ۲۴ مقاله بر گزیده شد.

#### یافته ها

آنتی اکسیدان ها می توانند رادیکال های آزاد را خنثی کرده و کاهش دهند. این نقش آنتی اکسیدان ها در کاهش کم شنوایی موضوع مورد علاقه اخیر بوده است.

#### نتیجه گیری

مطالعات قابل توجهی به بررسی آنتی اکسیدان ها در جلوگیری از شروع یا پیشروی کم شنوایی ناشی از نویز پرداخته است. این استراتژی جدید می تواند مدنظر متخصصین گوش و حلق و بینی و شنوایی شناسان قرار گیرد و امکان پتانسیل جهت اهداف درمانی را فراهم نماید.

#### واژگان کلیدی

کم شنوایی ناشی از نویز، رادیکال آزاد، آنتی اکسیدان

**نویسنده مسئول:** سحر شمیل شوشتری. دانشجوی دکتری شنوایی شناسی دانشگاه علوم پزشکی تهران، عضو هیئت علمی گروه شنوایی شناسی، مرکز تحقیقات توانبخشی عضلانی-اسکلتی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

آدرس الکترونیکی: sshomeil@gmail.com

## مقدمه

شایع‌ترین عامل ایجاد کم شنوایی، نویز است. به صورت مرسوم جلوگیری از کم شنوایی ناشی از نویز یا NIHL<sup>۱</sup> توسط استراتژی‌های کاهش نویز و پوشیدن وسایل محافظ شنوایی صورت می‌گیرد. با این وجود در بسیاری از مشاغل به ویژه مشاغلی که در آن‌ها سطح نویز بیش از ۱۴۰-۱۳۰ دسی بل است، این پیشگیری‌ها کافی نمی‌باشد. پیشرفت‌های چشمگیر در سال‌های اخیر در زمینه شناخت اساس بیوشیمیایی و سلولی NIHL، منجر به بهبود پیشگیری ناشی از NIHL شده است.<sup>[۱]</sup>

متعاقب مواجهه با نویز فعالیت متابولیک شدید در حلازون رخ می‌دهد که باعث تغییر وضعیت اکسیداسیون سلولی و ایجاد رادیکال‌های آزاد می‌شود. رادیکال‌های آزاد یا اکسیدان‌ها دارای یک یا چند الکترون جفت نشده مانند ROS<sup>۲</sup> هستند. ROS دارای عمری کوتاه بوده، ناپایدار و بسیار واکنش‌پذیر می‌باشد. این‌ها برای روند زندگی سلول الزامی اند اما مقدار زیاد آنها به سلول آسیب رسانده و منجر به مرگ سلول می‌شوند.<sup>[۲]</sup>

هیچ زندگی حیوانی بدون مصرف اکسیژن و تبدیل آن به آب از طریق پروسه فسفریلاسیون اکسیداتیو ممکن نیست. حین اکسیداسیون، اتم‌ها یا هیدروژن از مولکولی به مولکول دیگر منتقل می‌شوند. این ملکول اخیر به عنوان آنتی اکسیدان عمل می‌کند. آنتی اکسیدان‌ها می‌توانند از ایجاد رادیکال آزاد و زنجیره واکنش‌هایی که منجر به تخریب یا حتی مرگ سلول می‌شوند جلوگیری نمایند. در واقع یکی از کارهای آنتی اکسیدان‌ها خنثی کردن اثر اکسیدان‌ها است. اکثر غذاهای برگرفته شده از گیاهان شامل ویتامین E، پلی‌فیول، کاروتنوئید و بیوبیکوئینول دارای آنتی اکسیدان هستند. برخی از این مولکول‌ها قابل حل در آب و بقیه قابل حل در چربی اند.<sup>[۳]</sup> بدن انسان مجهز به انواع آنتی اکسیدان‌ها است. این آنتی اکسیدان‌ها به دو گروه آنزیمی و غیر آنزیمی تقسیم می‌شوند. در واقع ارگان غیر هورزی دارای سیستم آنتی اکسیدان شامل آنتی اکسیدان آنزیمی و غیر آنزیمی است که از اثرات مضر ROS جلوگیری می‌کنند.<sup>[۴]</sup> آنتی اکسیدان‌های غیر آنزیمی شامل اجزایی مانند ویتامین‌ها (ویتامین C و E)، بتاکاروتن، اوریک اسید و گلوکاتوئین هستند. سیستم آنتی اکسیدان بدن انسان از مواد غذایی به‌دست آمده و به صورت درونی تولید می‌شود.<sup>[۵]</sup>

## مواد و روش‌ها

پس از جستجو در مقالاتی که از سال ۲۰۰۰ تاکنون در زمینه آنتی اکسیدان‌ها و کم شنوایی ناشی از نویز منتشر گردیده است، ۷۳ مقاله‌ی مرتبط از google scholar-proquest-pubmed-sciencedirect یافت شد و ۲۴ مقاله بر گزیده شد. درمان جدید برای جلوگیری و کاهش اثرات نویز بر شنوایی، اثرات مفید آنتی اکسیدان‌ها است. زیرا آنتی اکسیدان‌ها رادیکال‌های آزاد را خنثی نموده، التهابات را کم کرده و اثر سمیت گلوکاتامات را کاهش می‌دهند.<sup>[۶]</sup> همان‌طور که ذکر گردید نقش آنتی اکسیدان‌ها در کاهش کم شنوایی ناشی از نویز موضوع علاقه بر انگیز و بحث برانگیز در سال‌های اخیر بوده است. مطالعات متعدد نقش آنتی اکسیدان‌ها را در بازگشت یا کاهش اثرات مخرب رادیکال‌های آزاد به ویژه ROS نشان داده است. گزارش‌های اولیه مبنی بر تشکیل رادیکال آزاد ناشی از نویز در حلازون منجر به رشد این فرضیه شد که آنتی اکسیدان‌های اندوژن می‌تواند مستعد بودن به NIHL را تعدیل کند. دفاع اندوژن می‌تواند توسط گلوکاتوئین، آنتی اکسیدان سلولی اولیه بدن که عمدتاً در استریا واسکولاریس، لیگامان ماریپچ و ارگان انتهایی دهلیزی است باشد. اگر Ros در ایجاد NIHL دخیل باشد، حیواناتی که تولید گلوکاتوئین کمتری دارند به NIHL مستعدترند. Yamasoba و همکاران در سال ۱۹۹۸ با مهار تولید گلوکاتوئین اندوژن توسط بوتیوتین سولفوکسیمین این امر را تأیید کردند. پس از آن محققین بسیاری درمان بر اساس گلوکاتوئین را دنبال نمودند. برای مثال Duan و همکاران در سال ۲۰۰۴ نشان دادند که دستکاری در میزان آنتی اکسیدان اندوژنری مانند گلوکاتوئین توسط ۲NAC که پیش‌سازنده گلوکاتوئین و جاروبگر رادیکال آزاد Ros است در کاهش کم شنوایی دائمی ناشی از نویز در خوکچه هندی مؤثر است. افزایش دفاع آنتی اکسیدانی نیز NIHL را کاهش می‌دهد.<sup>[۷]</sup> از طرفی دیگر، محققین بسیاری به استفاده از آنتی اکسیدان‌ها از گروه‌ها به عنوان پتانسیلی درمانی جهت جلوگیری از NIHL پرداخته‌اند.<sup>[۷-۱۰]</sup> کاهش مرگ سلولی و کاهش NIHL توسط آنتی اکسیدان‌های خوراکی در

<sup>1</sup> Noise Induce Hearing Loss

<sup>2</sup> Reactive Oxygen Species

<sup>3</sup> Nacetylcysteine

مطالعات حیوانی مختلف ثابت شده است. در مطالعات مختلف، استفاده از آنتی کسیدان هایی مانند ویتامین E، ویتامین C، ویتامین A قبل از مواجهه با نویز باعث کاهش NIHL گردید.

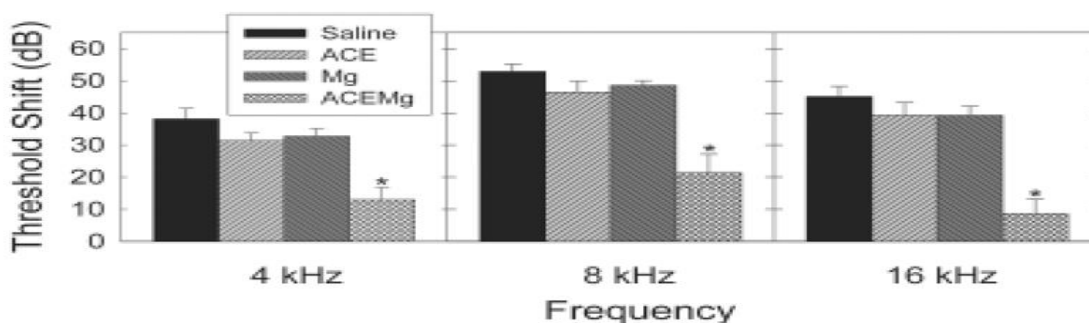
تشکیل رادیکال آزاد تا مدتی پس از مواجهه نویز ادامه می یابد. همین امر است که توجیه کننده علت مرگ سلول مویی در بازه زمانی ۱۴ روزه پس از مواجهه است. Yamashita و همکاران در ۲۰۰۴ نشان دادند که حداکثر تولید ROS در سلول های ارگان کرتی ۱۰-۷ روز پس از مواجهه نویز است. این نتایج نشان می دهد مداخله حتی اگر با تأخیر نیز باشد می تواند در درمان NIHL مفید باشد. به عنوان نمونه Yamashita و همکاران در سال ۲۰۰۵، کاهش NIHL و کاهش مرگ سلولی توسط ویتامین E و سالیسیلات را یک و سه روز پس از مواجهه با نویز گزارش نمودند.<sup>[۱۲]</sup>

یکی از دیگر ترکیب هایی که برای جلوگیری از NIHL مورد بررسی قرار گرفت، آلپورینول (allopurinol) بود که به عنوان جاروبگر رادیکال آزاد هیدروکسیل عمل می کند. آلپورینول، دارویی است که برای درمان نقرس و بالا بودن اسید اوریک در خون تجویز می شود. با تزریق دوز بالای این ماده توسط Seidman و همکاران (۱۹۹۳) در رت ها قبل، در طول و بعد از مواجهه با نویز ممتد ۹۰ دسی بلی مشاهده شد که میزان کاهش شنوایی ایجاد شده پس از اتمام نویز با استفاده از این ماده کاهش یافت.<sup>[۱۱]</sup> با این حال Franzé و همکارانش (۲۰۰۳) دریافتند که دوز مشابه آلپورینول می تواند تنها کاهش شنوایی موقت ناشی از نویز را کاهش دهد.<sup>[۱۲]</sup>

در تحقیق Minami, Shujiro و همکاران در سال ۲۰۰۷ اثر تمپول (Tempol) که یک جاروبگر رادیکال آزاد است و کراتین (Creatine) که ذخیره انرژی سلول را افزایش می دهد به تنهایی و در ترکیب با یکدیگر، در NIHL ارزیابی شد. کوچکچه های هندی به چهار گروه تقسیم شدند: گروه کنترل، گروهی با رژیم کراتین (دو هفته قبل از مواجهه با نویز)، گروهی با رژیم تمپول (در آب آشامیدنی دو هفته قبل از مواجهه با نویز) و گروهی با رژیم کراتین و تمپول. گروه ها در معرض نویز ۱۲۰ دسی بل SPL با اکتاو باند ۴ کیلوهرتز به مدت ۵ ساعت قرار گرفتند. در گروهی که با تمپول درمان شدند در مقایسه با گروه کنترل، آستانه ABR کمتر دچار کاهش شده بود. در گروهی که کراتین مصرف کردند، آستانه های ABR در روز اول و دهم کاهش نشان داد. آستانه ABR در گروهی که ترکیب کراتین و تمپول را مصرف نموده بودند، مشابه گروهی بود که کراتین مصرف کرده بودند. کاهش سلول های مویی در روز دهم پس از مواجهه با نویز، چه در حالت ترکیبی مصرف کردن داروها و چه در حالت مصرف انفرادی آن ها مساوی بود. نتایج مطالعه ی حاضر نشان داد که نگه داشتن سطح ATP در کاهش (بهبود) میزان کاهش شنوایی موقت و دائمی ناشی از نویز نقش دارد و جاروب کردن رادیکال های آزاد از کاهش شنوایی دائمی ناشی از نویز جلوگیری به عمل می آورد.<sup>[۱۳]</sup>

همان گونه که اشاره شد ویتامین های A, C و E به عنوان جاروبگرهای رادیکال آزاد محسوب می شوند. Colleen و همکارانش در سال ۲۰۰۷ نشان دادند که این ویتامین ها به همراه منیزیم آسیب ناشی از نویز را کاهش می دهد. در مطالعه ی حاضر از ۲۹ کوچکچه هندی نر رنگی استفاده شد. آن ها به چهار دسته تقسیم شدند: گروه یک: گروه کنترل بودند که سالین به آن ها تزریق شد. ویتامین A, C و E (ACE) را دریافت نمودند. گروه سه: با منیزیم تحت درمان قرار گرفتند و گروه چهار: ترکیبی از ویتامین های (ACE) و منیزیم را دریافت نمودند. همه گروه ها در معرض نویز اکتاوباند متمرکز در ۴ کیلوهرتز با شدت ۱۲۰ دسی بل به مدت ۵ ساعت قرار گرفتند. در زیر نتایج به صورت نمودار آورده شده است و آستانه ها در فرکانس های ۴، ۸ و ۱۶ کیلوهرتز توسط آزمون ABR را نشان می دهد.

شکل ۱. تغییر آستانه های ABR در فرکانس های ۴، ۸ و ۱۶ کیلوهرتز در همه گروه های آزمایشی<sup>[۱۴]</sup>



همان گونه که در شکل ۱ نشان داده شده است. اگر چه درمان با ویتامین ها و منیزیم هر یک به طور جداگانه می تواند آستانه شنوایی را پس از مواجهه با نویز نسبت به گروه کنترل دچار افت کمتری کند اما در گروه چهار (ACEMg) که ترکیب ویتامین ها و منیزیم استفاده شد، کمترین کاهش آستانه پس از مواجهه با نویز دیده شد. این مطلب در همه فرکانس ها یعنی ۸،۴ و ۱۶ کیلوهرتز قابل رویت بود. نکته ای که باید مورد توجه قرار گیرد این است که هر یک از این آنتی اکسیدان ها عملکرد مجزایی دارند. در خصوص ویتامین A، عملکرد اولیه این آنتی اکسیدان جاروب کردن singlet oxygen است. این اکسیژن در صورت از بین رفتن با لیپیدها ترکیب می شود تا لیپیدپراکسیداز بسازد. بنابراین ویتامین A با این کار از لیپید پراکسیداسیون<sup>۴</sup> جلوگیری می کند. ویتامین E در لیپیدهای درون سلول ها وجود دارد. این ویتامین با رادیکال های پروکسیل واکنش نشان داده و آن ها را کاهش می دهد، بنابراین از گسترش سیکل لیپید پراکسیداسیون جلوگیری می نماید. ویتامین C اثر سمیت رادیکال های آزاد را با کاهش تعداد آن ها کم می کند. جاروب کردن رادیکال های اکسیژن توسط ویتامین C در آب رخ می دهد که در مقابل مکان عملکرد ویتامین E در غشا می باشد. عملکرد رادیکال آزاد تولید ROS و انقباض عروق<sup>۵</sup> است. یک اثر منیزیم نیز کاهش انقباض عروقی ناشی از NIHIL است.

همان طور که از نتایج تحقیق مشاهده می شود عملکرد آنتی اکسیدان ها در حالتی که با هم ترکیب می شود بهتر از زمانی است که به صورت تک استفاده می شود.<sup>[۱۴]</sup>

در سال ۲۰۱۲، Quaranta و همکارانش به بررسی تاثیر alpha-lipoic acid که پیش ساز آنزیم های میتوکندری، آنتی اکسیدان بیولوژیکی جدید و جاروبگر رادیکال آزاد است بر کاهش شنوایی موقت ناشی از نویز پرداختند. برای این منظور آن ها ۳۰ فرد داوطلب را به شیوه-ی زیر در معرض صوت قرار دادند: گروه ۱ ده دقیقه در معرض تون خالص ۳ کیلوهرتز با شدت ۹۰ dBHL قرار گرفت. گروه ۲ یک ساعت پس از مصرف ۶۰۰ میلی گرم alpha-lipoic acid خوراکی در معرض صوت مشابه گروه ۱ قرار گرفت. گروه ۳ ده روز پس از مصرف ۶۰۰ میلی گرم alpha-lipoic acid خوراکی در معرض صوت مشابه گروه ۱ قرار گرفت. در فرکانس ۶ کیلوهرتز گروه ۳ کمترین آسیب را نشان داد و تغییر آستانه کمتری مشاهده گردید.<sup>[۱۵]</sup>

مطالعات بالینی متعددی ایمن بودن استفاده از آنتی اکسیدان های متعددی را در انسان همراه با گزارش عوارض جانبی کم گزارش نموده اند. در ذیل به چند نمونه از تحقیقاتی که در سال های اخیر به بررسی اثر استفاده از آنتی اکسیدان ها در انسان پرداخته اند اشاره میگردد مانند افزایش سطح ویتامین پلاسمای خون توسط مکمل های غذایی در پرسنل نظامی سوئد قبل از آموزش نظامی<sup>[۱۶]</sup>، تأثیر Nac جهت حفاظت حلزون انسان از کم شنوایی از نویز ایمپالس<sup>[۱۸،۱۷]</sup>، تأثیر NAC در کم شنوایی ناشی از نویز موقت در کارگران مرد<sup>[۱۹]</sup>، مطالعه کار آزمایشی بالینی در خصوص تأثیر NAC در کم شنوایی ناشی از نویز<sup>[۲۰]</sup>، تأثیر رنوکسین در محافظت از حلزون و پیشگیری از آسیب شنوایی ناشی از نویز<sup>[۲۱]</sup>، مقایسه تأثیر جینسینگ و Nac در جلوگیری از کم شنوایی ناشی از نویز در کارگران مرد<sup>[۲۲]</sup>. لذا اکنون زمان انجام مطالعات کارآزمایی بالینی روی انسان و پیشگیری از NIHIL توسط آنتی اکسیدان در انسان است. مطالعات بالینی، بی خطر بودن انواع آنتی اکسیدان ها را تایید نموده اند و استفاده از آنها در انسان بدون گزارش عوارض مخرب بیان شده است لذا باید توجه بیشتری به بررسی امکان جلوگیری یا پیشگیری از NIHIL و بررسی تاثیر آنتی اکسیدان ها بر روی انسان صورت پذیرد.<sup>[۲۳،۷]</sup>

## نتیجه گیری

مواجهه با نویز شدید باعث می شود که سطوح ROS و رادیکال های آزاد در حلزون افزایش یابد. اگر رادیکال های آزاد تولید شده بر سیستم دفاعی آنتی اکسیدانی داخل سلولی، که عمدتاً شامل گلووتاتیون است، غلبه کنند، می توانند منجر به آسیب به سلول گردند.<sup>[۲۴]</sup> محققین تلاش های گسترده ای برای پیشگیری از اثرات نامطلوب صدا و آلاینده های شیمیایی انجام داده اند و پیشنهاد های زیادی در این زمینه مطرح نموده اند. یکی از این پیشنهادها که منجر به رویکردهای نوین در زمینه حفاظت شنوایی گردیده است، استفاده از آنتی اکسیدان ها در افرادی است که در معرض نویز و دیگر آلاینده ها قرار دارند. مطالعات مختلف نشان داده است که آنتی اکسیدان ها می توانند از حلزون در مقابل تأثیرات مخرب

<sup>۴</sup> پراکسیداسیون لیپیدی به پروسه ای گویند که در آن رادیکال های آزاد، الکترون ها را از چربی های موجود در غشای سلولی جدا ساخته و چربی را به صورت رادیکال در می آورند. این پروسه شامل یک مکانیسم واکنش زنجیروار از رادیکال های آزاد است و اغلب اسیدهای چرب غیر اشباع را تحت تاثیر قرار می دهد.

<sup>۵</sup> vasoconstriction

مواجهه با نویز شدید محافظت کنند. لیکن آنتی اکسیدان ها انواع مختلفی دارند و هرکدام از طریق مکانیسم مختلفی عمل می نمایند. از این رو در حالی که یک آنتی اکسیدان ویژه بر مسیر خاصی تاثیر می گذارد سایر مسیرهای منجر به آسیب و مرگ سلولی ناشی از نویز همچنان به فعالیت خود ادامه می دهد. همین امر توجیهی است بر اینکه چرا یک آنتی اکسیدان به تنهایی نمی تواند منجر به درمان یا پیشگیری کامل از آسیب ناشی از نویز گردد. لذا بهتر است در مداخلات پیشگیری از ترکیب چند آنتی اکسیدان استفاده نمود تا بتوان با مهار چند مسیر، آسیب را تا حد امکان کاهش داد.

### سپاسگزاری و قدردانی

از مسؤولین ذیربط دانشگاه علوم پزشکی تهران جهت درج مقالات به روز در کتابخانه دیجیتال این دانشگاه سپاسگزاری می نمایم.

### منابع

1. Lynch ED, Kil J. Compounds for the prevention and treatment of noise-induced hearing loss. *Drug Discov Today*. 2005;10(19):1291-8.
2. Le Prell CG, Yamashita D, Minami SB, Yamasoba T, Miller JM. Mechanisms of noise-induced hearing loss indicate multiple methods of prevention. *Hear Res*. 2007;226(1-2):22-43
3. Wahlqvist ML. Antioxidant relevance to human health. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2013;22(2):171-6.
4. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J*. 2012;5(1):9-19.
5. Carocho M, Ferreira IC. A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. *Food Chem Toxicol*. 2013;51:15-25.
6. Haase GM, Prasad KN, Cole WC, Baggett-Strehlau JM, Wyatt SE. Antioxidant micronutrient impact on hearing disorders: concept, rationale, and evidence. *Am J Otolaryngol*. 2011;32(1):55-61.
7. Henderson D, Bielefeld EC, Harris KC, Hu BH. The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss. *Ear Hear*. 2006;27(1):1-19.
8. Kamio T, Watanabe K, Okubo K. Acoustic stimulation promotes DNA fragmentation in the Guinea pig cochlea. *J Nippon Med Sch*. 2012;79(5):349-56.
9. Op de Beeck K, Schacht J, Van Camp G. Apoptosis in acquired and genetic hearing impairment: the programmed death of the hair cell. *Hear Res*. 2011;281(1-2):18-27.
10. Ohlemiller KK, Wright JS, Dugan LL. Early elevation of cochlear reactive oxygen species following noise exposure. *Audiol Neurootol* 1999;4:229-236.
11. Seidman MD, Shivapuja BG, Quirk WS. The protective effects of allopurinol and superoxide dismutase on noise-induced cochlear damage. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1993;109(6):1052-6.
12. Franzé A, Sequino L, Saulino C, Attanasio G, Marciano E. Effect over time of allopurinol on noise-induced hearing loss in guinea pigs. *Int J Audiol*. 2003;42(4):227-34.
13. Minami SB, Yamashita D, Ogawa K, Schacht J, Miller JM. Creatine and tempol attenuate noise-induced hearing loss. *Brain Res*. 2007;1148:83-9.
14. Le Prell CG, Hughes LF, Miller JM. Free radical scavengers vitamins A, C, and E plus magnesium reduce noise trauma. *Free Radic Biol Med*. 2007;42(9):1454-63.
15. Quaranta N, Dicorato A, Matera V, D'Elia A, Quaranta A. The effect of alpha-lipoic acid on temporary threshold shift in humans: a preliminary study. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2012;32(6):380-5.
16. Le Prell CG, Johnson AC, Lindblad AC, Skjónsborg A, Ulfendahl M, Guire K, Green GE, Campbell KC, Miller JM. Increased vitamin plasma levels in Swedish military personnel treated with nutrients prior to automatic weapon training. *Noise Health*. 2011;13(55):432-43.
17. Lindblad AC, Rosenhall U, Olofsson A, Hagerman B. The efficacy of N-acetylcysteine to protect the human cochlea from subclinical hearing loss caused by impulse noise: a controlled trial. *Noise Health*. 2011;13(55):392-401.
18. Darrat I, Ahmad N, Seidman K, Seidman MD. Auditory research involving antioxidants. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;15(5):358-63.
19. Lin CY, Wu JL, Shih TS, Tsai PJ, Sun YM, Ma MC, Guo YL. N-Acetyl-cysteine against noise-induced temporary threshold shift in male workers. *Hear Res*. 2010;269(1-2):42-7.

20. Kopke R, Slade MD, Jackson R, Hammill T, Fausti S, Lonsbury-Martin B, Sanderson A, Dreisbach L, Rabinowitz P, Torre P, Balough B. Efficacy and safety of N-acetylcysteine in prevention of noise induced hearing loss: a randomized clinical trial. *Hearing research*. 2015;323:40-50.
21. Park SY, Back SA, Kim HL, Kim DK, Yeo SW, Park SN. Renexin as a rescue regimen for noise-induced hearing loss. *Noise Health*. 2014;16(72):257-64.
22. Doosti A, Lotfi Y1, Moossavi A, Bakhshi E, Talasaz AH, Hoorzad A. Comparison of the effects of N-acetylcysteine and ginseng in prevention of noise induced hearing loss in male textile workers. *Noise Health*. 2014;16(71):223-7.
23. Yildirim I, Kilinc M, Okur E, Inanc Tolun F, Kiliç MA, Kurutas EB, Ekerbiçer HC. The effects of noise on hearing and oxidative stress in textile workers. *Ind Health*. 2007;45(6):743-9.
24. Sinha K, Das J, Pal PB, Sil PC. Oxidative stress: the mitochondria-dependent and mitochondria-independent pathways of apoptosis. *Arch Toxicol*. 2013;87(7):1157-80.