

## بررسی تأثیر حفاظتی ان استیل سیستین بر پیشگیری از افت شنوایی ناشی از صدا در خرگوش

مسعود مطلبی کاشانی<sup>۱</sup>، میترا حنانی<sup>۲\*</sup>، محمد صباحی بیدگلی<sup>۳</sup>، علیرضا دهدشتی<sup>۴</sup>، حمیدرضا صابری<sup>۵</sup>

### چکیده

**زمینه و هدف:** استرس اکسیداتیو ناشی از تشکیل رادیکال‌های آزاد، نقش مهمی در ایجاد افت شنوایی ناشی از صدا ایفا می‌کند. این موضوع فرضیه‌های مختلفی در خصوص پیشگیری‌های بیوشیمیایی از این عارضه را مطرح نموده است. این مطالعه با هدف تعیین اثر ان استیل سیستین (NAC) به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان، بر پیشگیری از افت شنوایی ناشی از صدا در خرگوش انجام شد.

**روش بررسی:** در یک پژوهش تجربی، ۲۴ سر خرگوش سفید نر و بالغ در ۴ گروه شامل: ۱- گروه کنترل؛ ۲- گروه در معرض صدا (۱۰۰dB صدای اکتا و باند با مرکزیت ۴۰۰۰Hz به مدت ۴۰ ساعت)؛ ۳- گروه در معرض صدا با دریافت دارو (۳۲۵mg/kg روزانه، تزریق صفاقی) و ۴- گروه بدون مواجهه با دریافت دارو قرار گرفتند. شنوایی خرگوش‌ها در سه مرحله با استفاده از روش بررسی امواج حاصل از پتانسیل برانگیخته ساقه مغز (ABR) ارزیابی شد. برای مقایسه گروه‌ها با یکدیگر از آزمون‌های کروسکال والیس و من‌ویتنی استفاده شد، و  $p < 0/05$  در تمامی آزمون‌ها معنی‌دار در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** متوسط تغییرات آستانه برای گروه در معرض صدا با دریافت دارو در فرکانس‌های (۱، ۲، ۴ و ۸kHz) یک‌ساعت پس از آخرین مواجهه به ترتیب برابر با  $1/63 \pm 1/66$ ،  $1/75 \pm 1/66$ ،  $2/34 \pm 2/50$  و  $2/25 \pm 2/33$  dB ثبت شد، که از مقادیر مشابه در گروه در معرض صدا، به‌طور معنی‌داری کمتر بود.

**نتیجه‌گیری:** نتایج این مطالعه نشان داد ان استیل سیستین قادر است اثر حفاظتی مناسبی در برابر افت شنوایی ناشی از صدا ایجاد کند.

**کلیدواژه‌ها:** افت شنوایی ناشی از صدا؛ پاسخ شنیداری ساقه مغز؛ ان استیل سیستین.

<sup>۱</sup>استادیار بهداشت حرفه‌ای، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران.  
<sup>۲</sup>مربی بهداشت حرفه‌ای، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران.  
<sup>۳</sup>مربی بهداشت عمومی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران.  
<sup>۴</sup>استادیار بهداشت حرفه‌ای، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران.  
<sup>۵</sup>دانشیار بهداشت حرفه‌ای، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران.

\*نویسنده مسئول مکاتبات:

میترا حنانی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:

hannani\_m@kaums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۰/۴/۷

تاریخ پذیرش: ۹۰/۷/۲۰

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

Motalebi Kashani M, Hannani M, Sabahi Bidgoli M, Dehdashti AR, Sabreri HR. Protective Effect of N-acetylcysteine (NAC) Administration on Prevention of Noise-Induced Hearing Loss (NIHL) in Rabbit. Qom Univ Med Sci J 2013;7(1):34-41. [Full Text in Persian]

## مقدمه

صدا شایع‌ترین عامل زیان‌آور فیزیکی در محیط‌های کاری و محیط زیست محسوب می‌شود، طبق برآورد جهانی، بیش از ۶۰۰ میلیون نفر در معرض صداهای خطرناک محیط کار خود قرار دارند، از این تعداد ۶۰-۵۰ میلیون نفر در کشورهای اروپایی و آمریکای شمالی ساکن هستند (۱). گزارش شده است که در ایالات متحده آمریکا در سال ۲۰۰۰ میلادی بیش از ۹ میلیون کارگر در معرض صداهایی با تراز ۸۵dB و بالاتر قرار داشته‌اند و در کشورهای اتحادیه اروپا نیز در همین سال بیش از ۲۸٪ از کارگران، حداقل در یک‌چهارم از زمان کار خود در معرض صدای بیش از حد مجاز بوده‌اند (۲). آلودگی صوتی در شهرها یکی از مشکلات مهم زیست محیطی است که میزان آن به دلایل مختلف نظیر افزایش تراکم جمعیت در شهرها، افزایش تعداد وسایل نقلیه موتوری، افزایش صنایع در مجاورت شهرها و نیز فعالیت‌های ساختمان‌سازی، همه روزه رو به افزایش است. همچنین برآورد شده است در مناطق مسکونی اروپا، ۲۶٪ از جمعیت (مردم عادی) در معرض صدای بیش از حد مجاز قرار دارند. افت شنوایی ناشی از صدا یک مشکل مهم بهداشتی برای کل جوامع محسوب می‌شود (۳، ۴). افت شنوایی ناشی از صدا بعد از پیرگوشی، شایع‌ترین علت افت شنوایی در بزرگسالان بوده و ۱۶٪ از افت شنوایی‌های منجر به ناتوانی نیز در بزرگسالان ناشی از صدا می‌باشد، همچنین این عارضه به‌عنوان یکی از ۱۰ بیماری مهم ناشی از کار در جهان معرفی شده است، و بار این بیماری در سال ۲۰۰۰ میلادی در جهان معادل با ۴ میلیون سال عمر سالم تلف شده DALYS (Disability – Adjusted Life Years) بوده است که این میزان در منطقه مدیترانه شرقی (در تقسیم‌بندی مناطق جهان توسط سازمان بهداشت جهانی) که ایران نیز در این منطقه قرار دارد، برابر با ۸۱۰۰۰ سال عمر سالم تلف شده می‌باشد (۲). افت شنوایی ناشی از صدا یک پدیده چند علتی است که در ایجاد آن علاوه بر آسیب‌های مکانیکی، آسیب‌های متابولیکی نیز نقش مهمی ایفا می‌کنند که مهم‌ترین آنها استرس اکسیداتیو ناشی از تشکیل رادیکال‌های آزاد (گونه‌های فعال اکسیژن) در حلقه گوش و به هم خوردن تعادل یون کلسیم در سلول‌های مویی خارجی این ناحیه است، که در نهایت، پرواکسیداسیون چربی‌ها و

تخریب پروتئین‌ها در جدار سلول‌های مویی خارجی در اندام کرتی منجر به مرگ این سلول‌ها و ایجاد افت شنوایی می‌شود (۸-۵). ان استیل سیستین یک ان استیل مشتق‌شده از آمینو اسید ال - سیستین است. گروه تیول (سولفیدرید) این ماده اثر آنتی‌اکسیدانی داشته و قادر به خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد می‌باشد. این ماده عامل آنتی‌اکسیدان بوده و به‌عنوان پیش ماده گلوتاتیون عمل می‌کند، همچنین یک عامل مهم برای سم‌زدایی و حفاظت از ساختمان بیولوژیکی سلول‌ها در بدن محسوب می‌شود، که در بسیاری از مطالعات نقش آن به‌عنوان خنثی‌کننده رادیکال‌های آزاد، جایگزین نمودن گلوتاتیون، حفاظت از میتوکندری، مرگ سلول‌های مویی، پیشگیری از نکروز و تورم سلول‌ها مشخص شده است (۱۳-۹).

اثبات مکانیسم‌های فوق، فرضیه‌های مختلفی در خصوص پیشگیری‌های بیوشیمیایی از افت شنوایی ناشی از صدا را از طریق به کارگیری آنتی‌اکسیدان‌ها مطرح نموده است. لذا با توجه به اینکه هدف نهایی در بهداشت حرفه‌ای پیشگیری از عوارض ناشی از کار می‌باشد، همچنین با توجه به اهمیت موضوع و محدودیت‌های مطالعه در نمونه‌های انسانی، این پژوهش با هدف تعیین تأثیر ان استیل سیستین (N-Acetylcysteine) بر افت شنوایی ناشی از مواجهه با صدا در خرگوش صورت گرفت.

## روش بررسی

این پژوهش به روش تجربی در مدل حیوانی بر روی ۲۴ سر خرگوش نر، سفید و بالغ (سه ماهه، نژاد نیوزیلندی) با محدوده وزنی ۲۲۰۰g-۱۵۰۰g انجام شد. حیوانات از انستیتو تحقیقاتی پاستور ایران تهیه شدند، و موارد مندرج در بیانیه هلسینکی در خصوص حمل، نگهداری و کار با حیوانات آزمایشگاهی در مورد آنان رعایت شد. خرگوش‌ها مطابق با نوع مداخلات به چهار گروه تقسیم شدند: گروه ۱: حیواناتی که هیچ‌گونه مواجهه‌ای با صدا نداشتند و ان استیل سیستین دریافت نکردند (شاهد)؛ گروه ۲: حیواناتی که در معرض صدا بوده و سالین (دارونما) دریافت کردند؛ گروه ۳: حیواناتی که در معرض صدا بوده و ان استیل سیستین دریافت کردند و گروه ۴: حیواناتی که مواجهه‌ای با صدا نداشته و فقط به آنها ان استیل سیستین داده شد. نمونه‌ها در هر

**مرحله اول:** روز اول پژوهش و قبل از دریافت دارو یا سالیین و مواجهه حیوانات با صدا (این آزمایشها به منظور تعیین وضعیت اولیه شنوایی حیوان و مقایسه آن با بعد از مواجهه انجام شد)؛

**مرحله دوم:** یک ساعت پس از آخرین مواجهه حیوانات با صدا (روز هشتم پژوهش)؛

**مرحله سوم:** ۱۴ روز پس از آخرین مواجهه حیوانات با صدا (روز بیست و دوم پژوهش).

در هر یک از این مراحل، آستانه ABR به روش کلیک (با یک طیف وسیع فرکانس حدود (۴۰۰۰-۱۰۰۰)، همچنین به روش Tone Burst (با طیف باریک فرکانسی در فرکانسهای ۱۰۰۰، ۲۰۰۰، ۴۰۰۰، ۸۰۰۰) تعیین شد. تغییرات آستانه ABR در مرحله دوم (نسبت به مرحله اول)، به عنوان تغییر آستانه موقت یا افت شنوایی موقت (Temporary Threshold Shift) TTS و تغییرات آستانه ABR در مرحله سوم (نسبت به مرحله اول)، به عنوان تغییر آستانه دائم یا افت شنوایی دائم (Permanent Threshold Shift) PTS در نظر گرفته شد. لازم به ذکر است که در بررسی شنوایی مدل حیوانی، افت‌های ایجاد شده تا یک ساعت پس از مواجهه به عنوان افت موقت یا برگشت پذیر و افت‌های ماندگار تا بیش از یک هفته به عنوان افت دائم یا برگشت ناپذیر تعریف می‌شوند (۱۷، ۱۶). در آزمایش ABR بایستی حیوان قبل از آزمایش بیهوش شود، لذا به همین منظور از مخلوط کتامین ۱۰٪ و گزیلازین ۲٪ استفاده شد، و مخلوطی از ۶۰٪ کتامین، ۴۰٪ گزیلازین تهیه و ۰/۶ml به ازای هر کیلوگرم وزن خرگوش از طریق زیرجلدی در ناحیه ران تزریق شد.

پس از جمع‌آوری داده‌ها ابتدا جهت تعیین نرمالیتی آنها آزمون کولموگروف اسمیرنوف به کار برده شد. سپس برای مقایسه گروه‌های مورد نظر از آزمون‌های کروسکال والیس و من‌ویتنی استفاده گردید.  $p < 0/05$  در تمامی آزمون‌ها معنی‌دار در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

در آزمایشهای ABR مرحله اول که به منظور تعیین وضعیت اولیه شنوایی حیوانات انجام شد، زمان تأخیر تشکیل موج پنجم در روش کلیک، ملاک ارزیابی قرار گرفت، میانگین و انحراف

گروه براساس نتایج مطالعات قبلی و نیز نتایج آزمایشهای مقدماتی به تعداد ۶ سر خرگوش در هر گروه تعیین شدند (۱۰-۶). کل زمان آزمایشها برای هر گروه ۲۲ روز بود.

ان استیل سیستین به میزان ۳۲۵mg/kg وزن بدن حیوان از طریق تزریق در ناحیه صفاق به مدت ۱۱ روز (۳ روز قبل از شروع مواجهه با صدا، ۵ روز در طی مواجهه با صدا و ۳ روز پس از آخرین مواجهه با صدا)، و هر روز یک‌بار برای گروه‌های موردنظر تجویز شد. سایر گروه‌ها نیز سالیین را با همین روش و مقدار دریافت کردند. حیوانات در گروه‌های ۲ و ۳ در معرض صدای اکتا و باند با مرکزیت ۴KHz و تراز فشار  $100 \pm 2$  dB به مدت ۸ ساعت در روز و به میزان ۵ روز پیاپی قرار داشتند (زمان کل مواجهه ۴۰ ساعت بوده است). مواجهه حیوانات با صدا در داخل یک اتاقک از جنس پلک شفاف انجام شد. این اتاقک به گونه‌ای طراحی شده بود که گنجایش ۶ خرگوش را داشته باشد و از نظر شرایط آکوستیکی نیز دارای شرایط میدان پرتین باشد؛ به طوری که میزان صدا در داخل اتاقک مستقل از فاصله بوده و حیوانات در تمام نقاط آن در معرض صدای یکسان قرار گیرند. صدای مورد نظر از طریق نرم‌افزار Cool edit به وسیله یک آمپلی‌فایر و بلندگو در داخل اتاقک مواجهه پخش شد، و میزان صدا از نظر شدت و فرکانس به طور مداوم در طول مدت مواجهه توسط صداسنج مجهز به تجزیه‌کننده فرکانسی مدل Cel-490 پایش شد. حیوانات در ساعات غیرمواجهه با شرایط یکسان در حیوانخانه نگهداری شدند، و میزان صدای زمینه در حیوانخانه کمتر از ۴۰dB بود. شنوایی حیوانات از طریق بررسی تغییر آستانه پاسخ شنیداری ساقه مغز یا ABR (Auditory Brain Stem Response) مورد ارزیابی قرار گرفت. این روش یکی از روش‌های بررسی پتانسیل‌های برانگیخته شنیداری است که نیاز به پاسخ آزمایش شونده ندارد و در مطالعه بر روی حیوانات نیز استفاده می‌شود (۱۴، ۱۵). در این پژوهش از دستگاه ABR مدل Interacoustic EP25 ساخت کشور دانمارک استفاده شد. از طریق آزمایشهای مقدماتی، پروتکل مناسب برای سنجش شنوایی خرگوش تعیین و تمامی آزمایشها با یک پروتکل یکسان برای حیوانات انجام شد. آزمایش ABR برای تمامی گروه‌ها در سه مقطع زمانی بدین شرح انجام گرفت:

ABR به روش کلیک، یک ساعت و ۱۴ روز پس از مواجهه در گروه‌های مورد مطالعه نشان داده شده است. انجام آزمون‌های آماری کروسکال والیس و آزمون من‌ویتنی (جهت مقایسه دوتایی گروه‌ها با یکدیگر) نشان داد بجز گروه ۱ و ۴، بین سایر گروه‌ها اختلاف معنی‌دار است ( $p < 0.001$ )، با توجه به اینکه آزمایش ABR به روش کلیک وضعیت کلی شنوایی حیوان (در یک محدوده وسیع فرکانسی) را نشان می‌دهد، طبق جدول و انجام آزمون‌های مذکور چنین می‌توان نتیجه‌گیری کرد که تجویز NAC می‌تواند به‌طور معنی‌داری موجب کاهش تغییرات موقت و ماندگار شنوایی ناشی از مواجهه با صدا شود، لیکن همچنان آستانه شنوایی در گروه ۳ نسبت به گروه شاهد به‌طور معنی‌داری بالاتر است.

معیار این زمان در گروه‌های ۱، ۲، ۳ و ۴ به ترتیب برابر با  $4/70 \pm 0/018$ ،  $4/72 \pm 0/029$ ،  $4/72 \pm 0/030$  و  $4/70 \pm 0/032$  میلی‌ثانیه تعیین شد که این تفاوت معنی‌دار نبود. به عبارت دیگر، تمامی حیوانات در گروه‌های مورد مطالعه، قبل از شروع مواجهه با صدا و یا دریافت دارو (یا دارونما) از وضعیت شنوایی یکسانی برخوردار بودند. مقایسه گروه‌های ۱ (شاهد) و ۴ (گروه دریافت‌کننده NAC) نیز نشان داد در تمامی فرکانس‌های مورد بررسی، تفاوت معنی‌داری در آستانه ABR موقت (یک‌ساعت پس از مواجهه) و دائم (۱۴ روز پس از مواجهه) میان این دو گروه وجود ندارد. به عبارت دیگر، تجویز NAC به تنهایی موجب تغییر آستانه موقت یا ماندگار نسبت به گروه شاهد در حیوانات نمی‌شود. در جدول تغییرات آستانه

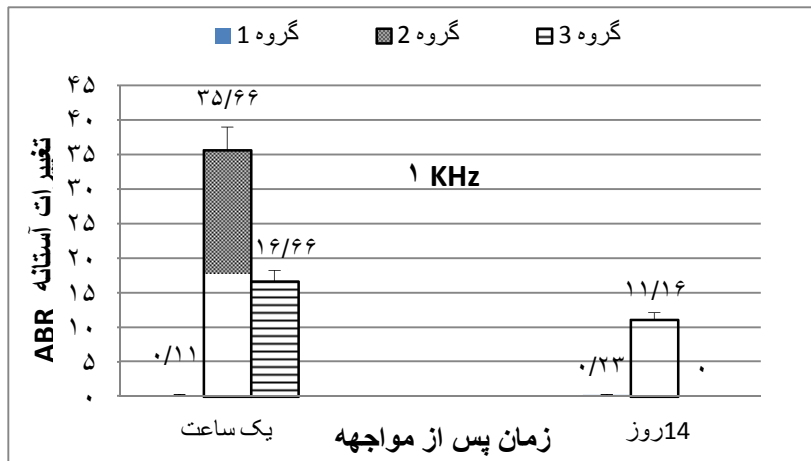
جدول: میانگین و انحراف استاندارد تغییر آستانه ABR به روش کلیک (فرکانس ۴-۱)

برحسب دسی‌بل در گروه‌های خرگوش مورد مطالعه

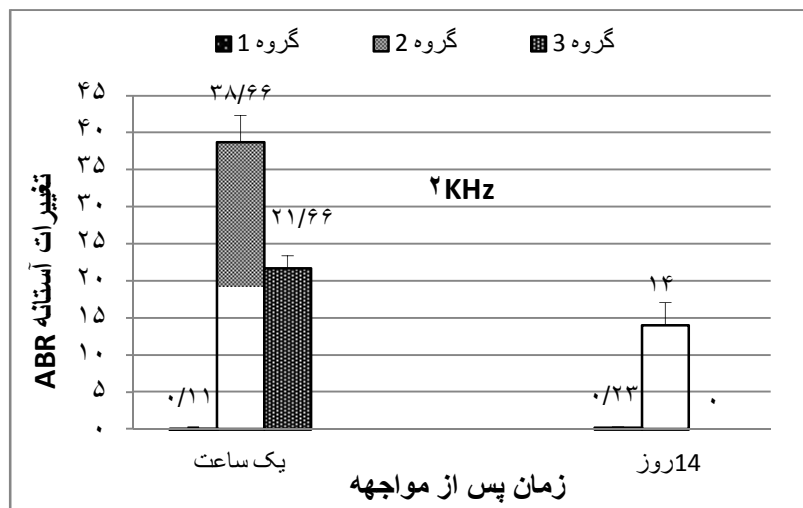
تغییر آستانه ABR به روش کلیک برحسب دسی‌بل		گروه‌های خرگوش مورد مطالعه
یک ساعت پس از مواجهه	۱۴ روز پس از مواجهه	
$0/23 \pm 0/36$	$0/35 \pm 0/38$	گروه ۱ (بدون مواجهه و دریافت دارو)
$51 \pm 3/74$	$26/16 \pm 3/06$	گروه ۲ (مواجهه با صدا)
$33/50 \pm 2/07$	$8/33 \pm 1/21$	گروه ۳ (مواجهه با صدا و دریافت NAC)
$0/23 \pm 0/36$	$0/56 \pm 0/49$	گروه ۴ (دریافت NAC، بدون مواجهه)
$< 0/001$	$< 0/001$	pvalue

تجویز NAC موجب کاهش افت شنوایی موقت ناشی از صدا در تمامی فرکانس‌ها می‌شود، لیکن با وجود اثر NAC بر این کاهش، همچنان افت موقت ناشی از صدا در مقایسه با گروه شاهد در تمام فرکانس‌ها وجود دارد. مقایسه تغییرات آستانه دائم ABR میان گروه‌های فوق‌الذکر نیز همین نتایج را نشان می‌دهد، با این تفاوت که در فرکانس‌های ۱ و ۲KHz، تفاوت معنی‌داری در تغییرات آستانه دائم میان گروه ۳ و ۱ مشاهده نمی‌شود. به عبارت دیگر، تجویز NAC موجب شده تا وضعیت شنوایی حیوانات در معرض صدا در فرکانس‌های ۱ و ۲KHz پس از گذشت ۱۴ روز از مواجهه به وضعیت شنوایی اولیه بازگردد.

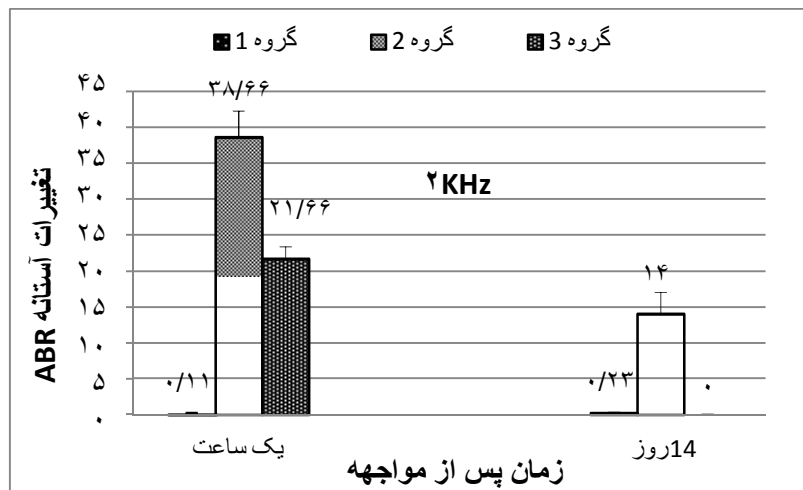
به‌منظور بررسی دقیق‌تر اثر NAC بر تغییرات آستانه ABR، این تغییرات به روش Tone Burst در فرکانس‌های ۱، ۲، ۴ و ۸KHz مورد مطالعه قرار گرفت که نتایج آن برای گروه‌های مورد نظر در نمودارهای شماره ۴-۱ نمایش داده شده است. لازم به ذکر است با توجه به اینکه میان گروه شاهد (گروه ۱) و گروهی که فقط دارو دریافت کرده بود (گروه ۴)، در تمامی فرکانس‌های مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد، لذا در این نمودارها مقادیر مربوط به گروه ۴ نمایش داده نشده است. همچنین بجز در گروه ۱ و ۴، تفاوت معنی‌داری در مقایسه دوتایی سایر گروه‌ها در تمام فرکانس‌های مورد مطالعه مشاهده شد ( $p < 0.001$ ). مقایسه تغییرات آستانه موقت ABR میان گروه ۳، ۲ و ۱ نشان داد این تغییرات در تمامی فرکانس‌های مورد مطالعه، در گروه ۳ به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه ۲ و بیشتر از گروه ۱ بوده است ( $p < 0.001$ )؛ یعنی



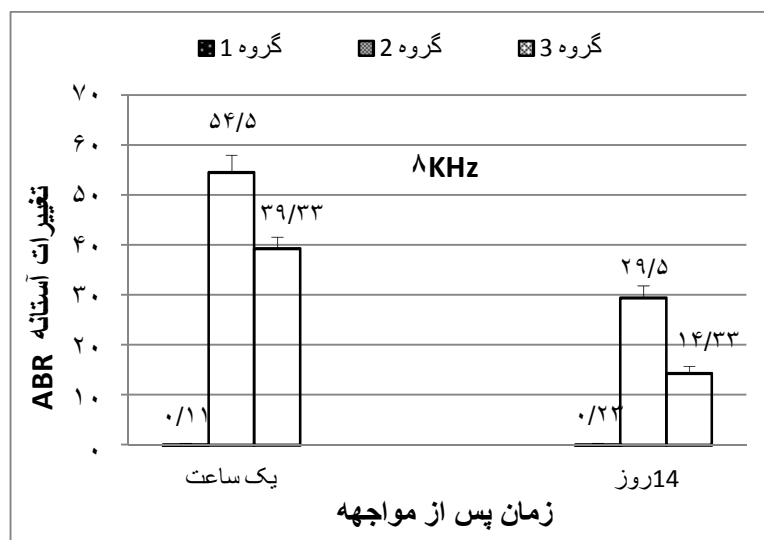
نمودار شماره ۱: مقایسه متوسط تغییر آستانه ABR بر حسب دسی بل با محرک Tone Burst در فرکانس 1 KHz، یک ساعت و ۱۴ روز پس از آخرین مواجهه با عوامل زیان آور در گروه‌های خرگوش مورد مطالعه



نمودار شماره ۲: مقایسه متوسط تغییر آستانه ABR بر حسب دسی بل با محرک Tone Burst در فرکانس 2 KHz، یک ساعت و ۱۴ روز پس از آخرین مواجهه با عوامل زیان آور در گروه‌های خرگوش مورد مطالعه



نمودار شماره ۳: مقایسه متوسط تغییر آستانه ABR بر حسب دسی بل با محرک Tone Burst در فرکانس 4 KHz، یک ساعت و ۱۴ روز پس از آخرین مواجهه با عوامل زیان آور در گروه‌های خرگوش مورد مطالعه



نمودار شماره ۴: مقایسه متوسط تغییر آستانه ABR بر حسب دسی بل با محرک Tone Burst در فرکانس ۸KHz، یک ساعت و ۱۴ روز پس از آخرین مواجهه با عوامل زیان آور در گروه‌های خرگوش مورد مطالعه

## بحث

مناسبی در برابر افت شنوایی موقت و دائم ناشی از صدا ایجاد کند، به طوری که در فرکانس‌های ۱ و ۲KHz وضعیت شنوایی حیوانات پس از گذشت ۱۴ روز از مواجهه به وضعیت اولیه بازگشته است. این یافته‌ها با نتایج مطالعات پیشین که در آنها از NAC به عنوان عامل پیشگیری از افت شنوایی ناشی از صدا استفاده شده بود، مطابقت داشت (۱۹-۲۲). مقایسه یافته‌های پژوهش حاضر با مطالعاتی که در آنها از سایر آنتی‌اکسیدان‌ها (ویتامین E، ویتامین C و ویتامین A) جهت پیشگیری از افت شنوایی ناشی از صدا استفاده شده بود، نشان می‌دهد تأثیر NAC، به ویژه در فرکانس‌های بالا (۴ و ۸KHz) از سایر آنتی‌اکسیدان‌ها بیشتر است (۲۳، ۱۸، ۱۷). این تأثیر را می‌توان به نقش NAC در افزایش غلظت گلوتاتیون در خون نسبت داد. در برخی پژوهش‌ها نقش گلوتاتیون در بهبود سلول‌های مویی آسیب‌دیده از صدا در حلزون و در نتیجه محدود نمودن افت شنوایی ناشی از صدا نشان داده شده است (۲۵، ۲۴). گلوتاتیون با داشتن گروه تیول موجب دادن یک الکترون و  $H^+$  به رادیکال‌های آزاد شده و در نتیجه موجب غیرفعال شدن آنها می‌شود، و از این طریق می‌تواند منجر به پاک‌سازی رادیکال‌های آزاد تولیدشده توسط صدا گردد، و افت شنوایی را نیز کاهش دهد (۲۵). از سوی دیگر، نقش گلوتاتیون به عنوان یک عامل کاهش‌دهنده اثرات ناشی از سمی بودن گلوتامات در مطالعات مشخص شده است (۲۲).

نتایج پژوهش حاضر نشان داد تجویز NAC به میزان ۳۲۵mg/kg در روز و طی یک پروتکل ۱۱ روزه می‌تواند کاهش معنی‌داری در افت شنوایی موقت و دائم ناشی از صدا در همه فرکانس‌های مورد مطالعه ایجاد کند. تجویز NAC در این پژوهش از ۳ روز قبل از مواجهه آغاز شد تا سطح گلوتاتیون در خون حیوانات قبل از مواجهه با عوامل زیان آور افزایش یابد. در مطالعات قبلی نیز با استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها جهت حفاظت در برابر افت شنوایی، تجویز داروها ۳ روز تا یک هفته قبل از شروع مواجهه انجام شده بود (۱۶-۱۸). همچنین در این پژوهش تجویز NAC طی ۵ روز مواجهه و ۳ روز پس از قطع مواجهه با عوامل زیان آور ادامه یافت. دلیل این امر آن است که مطالعات قبلی نشان داده‌اند تشکیل رادیکال‌های آزاد ناشی از مواجهه با صدا ممکن است ۷-۱۰ روز پس از قطع مواجهه نیز ادامه یابد، و چنانچه تجویز آنتی‌اکسیدان‌ها تا ۳ روز پس از قطع مواجهه ادامه داشته باشد می‌تواند تأثیر بیشتری در پیشگیری از افت شنوایی ناشی از صدا نشان دهد (۸، ۷). در این پژوهش دوز مورد استفاده NAC، ۳۲۵mg/kg بود، و مطالعات قبلی در خصوص تأثیر NAC بر پیشگیری از افت شنوایی ناشی از صدا نیز دوز مؤثر این ماده را ۳۲۵mg/kg نشان داده‌اند (۱۹-۲۲). مطابق با یافته‌های پژوهش حاضر، NAC می‌تواند در فرکانس‌های ۱، ۲، ۴ و ۸KHz حفاظت

## نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد ان استیل سیستین (NAC) به صورت یک آنتی اکسیدان محلول در آب قادر است اثر حفاظتی مناسبی در برابر افت موقت و دائم ناشی از صدا در خرگوش ایجاد کند. لذا مطابق با یافته‌های پژوهش حاضر پیشنهاد می‌شود از این ماده به عنوان یک عامل پیشگیری کننده از افت شنوایی ناشی از صدا در مطالعات بر روی انسان استفاده شود.

گلو تامات یک واسطه عصبی است که در ناحیه مغز از انتهای نوروها آزاد می‌شود. افزایش غلظت این ماده موجب باز شدن کانال‌های عبور کلسیم در سلول‌ها شده که منجر به نفوذ زیاد کلسیم به داخل سلول و در نتیجه مرگ سلول می‌شود. لازم به ذکر است NAC تنها ماده‌ای است که تاکنون در چند مطالعه محدود بر روی انسان به منظور پیشگیری از افت شنوایی ناشی از ترومای صوتی استفاده شده است (۲۶،۱۶). این ماده در حال حاضر به عنوان یک دارو و مکمل غذایی مورد تأیید FAD بوده و در سراسر جهان مورد استفاده قرار می‌گیرد.

## References:

1. Alberti PW. Noise-The Most Ubiquitous Pollutant. *Noise Health* 1998;1(1):3-5.
2. Nelson DI, Nelson RY, Concha-Barrientons M, Fingerhut M. The Global Burden of Occupational Noise-Induced Hearing Loss. *Am J Ind Med* 2005;48(6):446-458.
3. Eastwood M. Concern for Europe's Tomorrow: Health and the Environment in the WHO European Region. *J Epidemiol Community Health* 1996;50(5):603.
4. Berglund B, Lindvall T, Schwela DH. *Guidelines for Community Noise*. Geneva: World Health Organization; 1999. p. 1-14.
5. Ohlemiller KK, Wright JS, Dugan LL. Early Elevation of Cochlear Reactive Oxygen Species Following Noise Exposure. *Audiol Neurootol* 1999;4(5):229-36.
6. Mirzaee R, Allameh A, Mortazavi SB, Khavanin A, Kazemnejad A, Akbari M. Assessment of Outer Hair Cell Function and Blood Antioxidant Status of Rabbits Exposed to Noise and Metal Welding Fumes. *Auris Nasus Larynx* 2007;34(2):147-154.
7. 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.
8. Heinrich U, Feltens R. Mechanisms Underlying Noise-Induced Hearing Loss. *Drug Discovery Today* 2006;3(1):131-35.
9. Aruoma OI, Halliwell B, Hoey BM, Bulter J. The Antioxidant Action of N-Acetylcysteine: Its Reaction with Hydrogen Peroxide, Hydroxyl Radical, Superoxide, and Hypochloous Acid. *Free Radic Biol Med* 1989;6(6):593-597.
10. Cotgreave IA. N-acetylcysteine: Pharmacological Considerations and Experimental and Clinical Applications. *Adv Pharmacol* 1997;38:205-227.
11. Grattagliano I, Portincase G. Effect of Dietary Restriction and N-acetylcysteine Supplementation on Intestinal Mucosa and Liver Mitochondrial Redox Status and Function in Aged Rats. *Exp Gerontol* 2004;39(9):1323-1332.
12. Khan M, Sekhon B, Jatana M, Giri S. Administration of NAC after Focal Cerebral Ischemia Protects Brain and Reduces Inflammation in a Rat Model of Experimental Stroke. *J Neurosci Res* 2004;76(4):519-527.
13. Ereas H, Aydogdu N, Kaymak K. Effects of NAC on Anginas, Ornithine and Nitric Oxide in Renal Ischemia-Reperfusion Injury. *Pharmacol Res* 2004;50(5):523-527.
14. Glasscock ME, Jackson CG, Josey AF, Dickens JR. Brainstem Evoked Response Audiometry in a Clinical Practice. *Laryngoscope* 1979;89(7 Pt 1):1021-1034.

15. Glasscock ME, Jackson CG, Josey AF. The ABR Handbook: Auditory Brainstem Response. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Thieme Medical Publisher Inc; 1987. p. 3-7.
16. Lynch ED, Kil J. Compounds for the Prevention and Treatment of Noise-Induced Hearing Loss. *Drug Discov Today* 2005;10(19):1291-1298.
17. Hou F, Wang S, Zhai S, Hu Y, Yang W, He L. Effects of  $\alpha$ -tocopherol on Noise-induced Hearing Loss in Guinea Pigs. *Hear Res* 2003;179(1-2):1-8.
18. McFadden SL, Woo JM, Michalak N, Ding D. Dietary Vitamin C Supplementation Reduces Noise-Induced Hearing Loss in Guinea Pigs. *Hear Res* 2005;202(1-2):200-208.
19. Kopke R, Blelefeld E, liu Y, Zheng J, Jackson R. NAC and Acetylcarnitine (ALCAR) Show Different Effects in Protecting the Cochlea from Noise in Chinchilla. *Assoc Res Otolaryngol Abs* 2004;27(686):231.
20. Bielefeld EC, Kopke RD, Jackson RL, Coleman J, Liu J, Henderson D. Noise Protection with N-acetyl-L-Cysteine (NAC) Using a Variety of Noise Exposures, NAC Doses and Routes Administration. *Acta Otolaryngol* 2007;127(9):914-9.
21. Duan M, Qiu J, Laurell G, Olofsson A, Counter SA, Borg E. Dose and Time-Dependent Protection of the Antioxidant N-Acetylcysteine Against Impulse Noise Trauma. *Hear Res* 2004;192(1-2):1-9.
22. Kopke RD, Jackson RL, Coleman JK, Liu J, Bielfel Balough B. NAC for Noise: From the Bench Top to the Clinic. *Hear Res* 2007;226(1-2):114-125.
23. Colleen G, Prell L, Hughes LF, Miller JM. Free Radical Scavengers Vitamin A, C, and E Plus Magnesium Reduce Noise Trauma. *Free Radic Biol Med* 2007;42(9):1454-1463.
24. Ohinata Y, Yamasoba T, Schacht J, Miller JM. Glutathione Limits Noise-Induced Hearing Loss. *Hear Res* 2000;146(1-2):28-34.
25. Yamasoba T, Alfred LN, Craige H, Yehoash R, Josef MM. Role of Glutathione Limits Noise Induced Hearing Loss. *Brain Res* 1998;784(1-2):82-90.
26. Kramer S, Dreisbach L, Lockwood J, Baldwin K, Kopke R, Srenaton S, Oleary M. Efficacy of the Antioxidant N-Acetylcystein (NAC) in Protecting Ears Exposed to Loud Music. *J Am Acad Audiol* 2006;17(4):256-78.