Original Article

Protective effect of N-acetylcysteine on blocking potentiation of noise induced hearing loss by carbon monoxide in rabbits

Motalebi Kashani M[1*], Hannani M[1], Mousavi GA[2], Dehdashti A[3]

1- Department of Occupational Health, Faculty of Health, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.
2- Department of Biostatistics and Public Health, Faculty of Health, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.
3- Department of Occupational Health, Faculty of Health, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, I. R. Iran.

Received October 31, 2010; Accepted January 19, 2011

Abstract:

Background: Noise induced hearing loss (NIHL) is one of the most important occupational diseases worldwide. NIHL has been found to be potentiated by simultaneous carbon monoxide (CO) exposure. This study was performed to evaluate the protective effect of N-acetylcysteine (NAC) administration on potentiating effect of CO on NIHL in rabbits.
Materials and Methods: In this experimental study forty-two male adult white rabbits were divided into seven groups (n=6 for each group). Group 1, as control (no exposure to noise or CO and no injection); Group 2, noise exposure (100 dB for 40 h); Group 3, noise+CO exposure; Group 4, noise exposure+NAC administration (325 mg/kg); Group 5, noise+CO exposure+NAC administration, Group 6, NAC administration alone and Group 7, CO exposure (700 ppm for 40h). Audiometric test of rabbits was assessed by Auditory Brain stem Response (ABR) test in three stages: before exposure, 1 hour and 14 days post exposure at 1, 2, 4 and 8 kHz frequency.
Results: The administration of NAC attenuated temporary and permanent ABR threshold shift caused by noise exposure and simultaneous exposure to noise plus CO. NAC administration blocked the potentiating of temporary threshold shift by CO at 1, 2, and 4 KHz frequency and also blocked potentiating of permanent threshold shift by CO at all frequencies.
Conclusion: NAC as an antioxidant agent can attenuate temporary and permanent noise induced ABR threshold shifts and provides protective effect against potentiating of NIHL by CO in rabbits.

Keywords: Auditory brain stem response, Carbon monoxide, N-acetylcysteine, Noise-induced hearing loss

* **Corresponding Author.**
Email: motalebi_m@kaums.ac.ir
Tel: 0098 361 555 0111
Fax: 0098 361 555 0111

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, Spring, 2011; Vol. 15, No1, Pages 1-10

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-04]

بررسی تاثیر حفاظتی اِن استیل سیستئین بر مهار اثر مونواکسیدکربن در تشدید افت شنوایی ناشی از صدا در خرگوش

مسعود مطلبی کاشانی [1*]، میترا حنانی [2]، سید غلامعباس موسوی [3]، علیرضا دهدشتی [4]

خلاصه

سابقه و هدف: افت شنوایی ناشی از صدا یک بیماری شایع در جهان بوده و مواجهه با مونواکسیدکربن می‌تواند آن را تشدید نماید. این پژوهش با هدف بررسی تاثیر حفاظتی آنتی‌اکسیدان ان استیل سیستئین (NAC) بر مهار اثر تشدید کننده مونواکسیدکربن برافت شنوایی ناشی از صدا در خرگوش انجام گرفته است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه تجربی روی ٤٢ سر خرگوش نر در ٧ گروه شامل کنترل، در معرض صدا (١٠٠ دسی‌بل به‌مدت کلی ٤٠ ساعت)، در معرض مونواکسیدکربن (٧٠٠ پی پی ام به‌مدت کلی ٤٠ ساعت)، معرض توأم صدا و مونواکسیدکربن، در معرض صدا با دریافت NAC (٣٢٥ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، در معرض توأم صدا و مونواکسیدکربن با دریافت NAC، و گروه بدون مواجهه و فقط دریافت NAC انجام گرفت. شنوایی حیوانات با استفاده از روش پاسخ شنیداری ساقه مغز (ABR) در فرکانس‌های ٢،١، ٤ و ٨ کیلو هرتز در سه مرحله: قبل از مواجهه، یک ساعت و ١٤ روز پس از آخرین مواجهه مورد ارزیابی قرار گرفت.

نتایج: تجویز NAC موجب کاهش تغییرات آستانه موقت و دائم ABR ناشی از مواجهه با صدا و نیز توام صدا و مونواکسید کربن گردید. NAC همچنین اثرتشدید کننده مونواکسید کربن برافت شنوایی موقت ناشی از صدا را در فرکانس‌های ١، ٢ و ٤ کیلو هرتز مهار نمود و موجب مهار این اثر بر افت شنوایی دائم درکلیه فرکانس‌های مورد مطالعه گردید.

نتیجه‌گیری: NAC به عنوان یک آنتی اکسیدان قادراست اثر حفاظتی مناسبی در برابر اثرتشدید کننده مونواکسید کربن بر افت شنوایی موقت و دائم ناشی از صدا در خرگوش ایجاد نماید.

واژگان کلیدی: پاسخ شنیداری ساقه مغز، مونواکسید کربن، ان استیل سیستئین، افت شنوایی ناشی از صدا

فصلنامه علمی – پژوهشی فیض، دوره پانزدهم، شماره ١، بهار ١٣٩٠، صفحات ١٠-١

مقدمه

افت شنوایی ناشی از صدا یکی از مهم‌ترین بیماری‌های ناشی از کار بوده و حدود ١٦ درصد از معلولیت‌های ناشی از افت شنوایی در بزرگسالان به مواجهه با صدای زیاد در محیط کار نسبت داده می‌شود. این عارضه پس از پیرگوشی شایع‌ترین علت افت شنوایی در بزرگسالان است [١]. برآورد می‌گردد که بیش از ششصد میلیون نفر در جهان با صدای بیش از حد مجاز (٨٥ دسی بل) در محیط کار خود مواجهه دارند [٢]. مونواکسیدکربن به‌عنوان یکی از آلاینده‌های مهم در محیط زیست و محیط کار می‌تواند افت شنوایی ناشی از صدا را تشدید نماید [٣].

بسیاری از کارگران نظیر کارگران صنایع ریخته گری، ذوب فلز، صنایع تولید فولاد و سیمان، جوشکاران و آهنگران در محیط کار خود در معرض مواجهه توأم با صدا و مونواکسید کربن قرار دارند به‌طوری‌که انستیتوی ملی ایمنی و بهداشت حرفه‌ای در آمریکا برآورد نموده که نزدیک به یک میلیون کارگر فقط در آمریکا در محیط‌های کار خود در معرض مقادیر بیش از حد مجاز مونواکسید کربن و صدا قرار دارند [٤]. مطالعات انجام شده بر روی حیوانات آزمایشگاهی نشان داده است که مونواکسید کربن به تنهایی نمی‌تواند افت شنوایی دائم ایجاد کند، لیکن مواجهه همزمان با صدا و مونواکسیدکربن موجب می‌گردد افت شنوایی ناشی از صدا توسط مونواکسیدکربن تشدید گردد [١٠-٥]. افت شنوایی ناشی از صدا یک پدیده چند علتی است که در آن علاوه بر آسیب‌های مکانیکی ناشی از صدا، آسیب‌های متابولیکی نیز در ایجاد عارضه نقش مهمی ایفا می‌کنند که مهم ترین آنها استرس اکسیداتیو ناشی از تشکیل رادیکال‌های آزاد (گونه‌های فعال اکسیژن) در حلزون گوش می‌باشند [١١]. گزارشات اولیه مبنی بر نقش رادیکال‌های آزاد در ایجاد افت شنوایی ناشی از صدا منجر به طرح فرضیه‌هایی مبنی بر پیشگیری از این عارضه از طریق به‌کارگیری آنتی‌اکسیدان‌ها گردید. در همین راستا ترکیبات مختلفی نظیر ویتامین E،

[1] استادیار، گروه بهداشت حرفه‌ای، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

[2] مربی، گروه بهداشت حرفه‌ای، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

[3] مربی، گروه آمار ، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

[4] استادیار،گروه بهداشت حرفه‌ای ، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی سمنان

* **نشانی نویسنده مسوول:**
کاشان، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، دانشکده بهداشت، گروه بهداشت حرفه‌ای

تلفن: ٠٣٦١ ٥٥٥٠١١١ **دورنویس:** ٠٣٦١ ٥٥٥٠١١١

پست الکترونیک: motalebi_m@kaums.ac.ir

تاریخ دریافت: ٨٩/٨/٩ **تاریخ پذیرش نهایی:** ٨٩/١٠/٢٩

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-04]

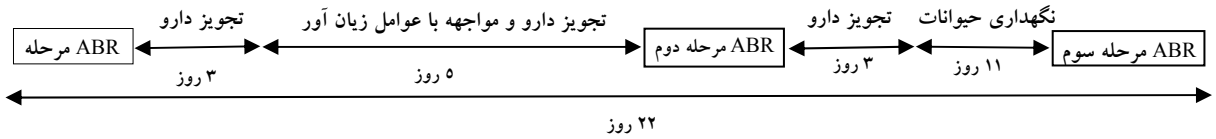
ویتامین C، ویتامین A، ان استیل سیستئین و سایر آنتی اکسیدان‌ها جهت پیشگیری از افت شنوایی ناشی از صدا در مطالعات مختلف به‌کار گرفته شدند [۱۳،۱۲]. ان استیل سیستئین (NAC) یک ان استیل مشتق شده از آمینواسید ال- سیستئین است که گروه تیول (سولفیوریدِ) این ماده اثر آنتی‌اکسیدانی داشته و قادر به خنثی سازی رادیکال‌های آزاد است. این ماده همچنین به‌عنوان پیش ماده گلوتاتیون عمل کرده و یک عامل مهم در حفاظت از ساختمان بیولوژیکی سلول‌ها در برابر رادیکال‌های آزاد محسوب می‌گردد [۱۵،۱٤]. نقش این ماده در کاهش افت شنوایی ناشی از صدا تاکنون در چند مطالعه در مدل حیوانی نشان داده شده است [۱۸-۱٦]. از سوی دیگر تشدید افت شنوایی ناشی از صدا توسط مونواکسید کربن به افزایش ترشح گلوتامات و اثرات بعدی آن شامل تورم و مرگ سلول‌هایی مویی در حلزون گوش و همچنین افزایش استرس اکسیداتیو در حلزون نسبت داده می‌شود [۲۰،۱۹]. با توجه به اینکه نقش ان استیل سیستئین در کاهش اثرات سمیت ناشی از گلوتامات و حفاظت در برابر تورم و مرگ سلولی در مطالعات قبلی نشان داده شده است [۲۲،۲۱]، این فرضیه مطرح می‌گردد که ماده مذکور می‌تواند اثر تشدیدکننده مونواکسید کربن بر افت شنوایی ناشی از صدا را مهار نماید. این پژوهش با هدف بررسی این فرضیه طراحی و اجرا گردیده است.

مواد و روش‌ها

این پژوهش تجربی بر روی ٤۲ سر خرگوش‌های نر سفید بالغ (سه ماهه، نژاد نیوزیلندی) با محدوده وزنی ۲۲۰۰-۱۵۰۰ گرم انجام گرفت. حیوانات از انستیتو تحقیقاتی پاستور ایران تامین گردیده و موارد مندرج در بیانیه هلسینکی در خصوص حمل، نگهداری و کار با حیوانات آزمایشگاهی در مورد آنان رعایت گردید. خرگوش‌ها مطابق با نوع مداخلات به هفت گروه به شرح ذیل تقسیم شدند: گروه شماره ۱: حیواناتی که هیچ‌گونه مواجهه‌ای با صدا و مونواکسیدکربن نداشتند و دارو (ان استیل سیستئین) دریافت نکردند (شاهد)؛ گروه شماره ۲: حیواناتی که در معرض صدا بوده و سالین (دارونما) دریافت کردند؛ گروه شماره ۳: حیواناتی که در معرض صدا و مونواکسیدکربن بوده و سالین دریافت کردند؛ گروه شماره ٤: حیواناتی که در معرض صدا بوده و ان استیل سیستئین دریافت کردند؛ گروه شماره ۵: حیواناتی که در معرض صدا و مونواکسیدکربن بوده و ان استیل سیستئین دریافت کردند؛ گروه شماره ٦: حیواناتی که مواجهه‌ای با صدا و مونواکسیدکربن نداشتند و فقط ان استیل سیستئین دریافت کردند؛ و گروه ۷: حیواناتی که در معرض مونواکسیدکربن بوده و سالین دریافت کردند. تعداد نمونه‌ها در هر گروه براساس نتایج مطالعات قبلی و نیز نتایج آزمایشات مقدماتی، ٦ سر خرگوش در هر گروه تعیین گردید [۱۰-٦]. کل زمان آزمایشات برای هر گروه ۲۲ روز بود. ان استیل سیستئین به میزان ۳۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن حیوان از طریق تزریق درون صفاقی به مدت ۱۱ روز (۳ روز قبل از شروع مواجهه با عوامل زیان آور صدا و مونواکسیدکربن، ۵ روز در طی مواجهه با عوامل زیان آور و ۳ روز پس از آخرین مواجهه با عوامل زیان آور) و هر روز یک‌بار برای گروه‌های شماره ٤، ۵ و ٦ تجویز شد. گروه‌های شماره ۲، ۳ و ۷ سالین را با همین روش و مقدار دریافت نمودند. حیوانات در گروه‌های شماره ۲، ۳، ٤ و ۵ در معرض صدای اکتاوباند با مرکزیت ٤ کیلوهرتز و تراز فشار ۲±۱۰۰ دسی بل به مدت ۸ ساعت در روز و به میزان ۵ روز پیاپی قرار داشتند (زمان کل مواجهه ٤۰ ساعت بوده است). همچنین حیوانات در گروه‌های شماره ۳، ۵ و ۷ در معرض گاز مونواکسید کربن با غلظت ppm٤۰±۷۰۰ به مدت ۸ ساعت در روز و به میزان ۵ روز پیاپی (٤۰ ساعت) قرار داشتند. مواجهه حیوانات با این عوامل در داخل یک اتاقک از جنس طلق شفاف انجام شد. این اتاقک به‌گونه ای طراحی گردید تا گنجایش ٦ خرگوش را داشته باشد و از نظر شرایط آکوستیکی، دارای شرایط میدان پرطنین باشد به‌طوری‌که میزان صدا در داخل اتاقک مستقل از فاصله بوده و حیوانات در تمام نقاط آن در معرض صدای یکسان قرار داشته باشند. صدای مورد نظر از طریق نرم افزار Cool edit به‌وسیله یک آمپلی فایر و بلندگو در داخل اتاقک مواجهه پخش گردید و میزان صدا از نظر شدت و فرکانس به‌طور مداوم در طول مدت مواجهه توسط صدا سنج آنالیزوردار مدل Cel-490 پایش می‌گردید. گاز مونواکسیدکربن نیز از طریق یک سیلندر ۵۰ لیتری حاوی این گاز با خلوص ۹۹/۵ درصد توسط یک میکروولو مدل Air Flow به داخل اتاقک وارد می‌گردید. دبی تهویه اتاقک ۵٦ لیتر در دقیقه بود که برای تعویض هوا به میزان ۱۲ بار در ساعت کافی می‌باشد. غلظت سازی در شرایط دینامیک انجام شد و غلظت گاز در داخل اتاقک مطابق با روش استاندارد (National Institute of occupational safety and Health; NIOSH) به شماره ٦٦۰٤ و با استفاده از دستگاه قرائت مستقیم مدل MRU به‌طور مداوم پایش گردید. حیوانات در ساعات غیرمواجهه با شرایط یکسان در حیوانخانه نگهداری می‌شدند. میزان صدای زمینه در حیوانخانه کمتر از dB ٤۰ و غلظت مونواکسیدکربن در آن کمتر از PPM ۲ 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

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-04]

شنیداری است که نیاز به پاسخ آزمایش شونده ندارد و در مطالعه بر روی حیوانات مورد استفاده قرار می‌گیرد [۲۴،۲۳]. در این پژوهش از دستگاه ABR مدل Interacustic EP25 ساخت کشور دانمارک استفاده شد. از طریق آزمایشات مقدماتی پروتکل مناسب برای سنجش شنوایی خرگوش تعیین و کلیه آزمایشات با یک پروتکل یکسان برای حیوانات انجام شد. آزمایش ABR برای کلیه گروه‌ها در سه مقطع زمانی به این شرح انجام گرفت: مرحله اول: روز اول پژوهش و قبل از دریافت دارو یا سالین و مواجهه حیوانات با عوامل زیان آور (این آزمایشات به‌منظور تعیین وضعیت اولیه شنوایی حیوان و مقایسه آن با بعد از مواجهه انجام گرفت). مرحله دوم: یک ساعت پس از آخرین مواجهه حیوانات با عوامل زیان‌آور (روز هشتم پژوهش)، مرحله سوم: ۱٤ روز پس از آخرین مواجهه حیوانات با عوامل زیان آور (روز بیست و دوم پژوهش). در هر یک از این مراحل آستانه ABR به روش کلیک (با یک طیف وسیع فرکانس حدود ۱۰۰۰ تا ٤۰۰۰ هرتز) و همچنین به روش Tone Burst (با طیف باریک فرکانسی در فرکانس‌های ۸۰۰۰، ٤۰۰۰، ۲۰۰۰، ۱۰۰۰ هرتز) تعیین گردید. تغییرات آستانه ABR در مرحله دوم (نسبت به مرحله اول) به‌عنوان تغییر آستانه موقت یا افت شنوایی موقت Temporary threshold Shift; TTS) و تغییرات آستانه ABR در مرحله سوم (نسبت به مرحله اول) به‌عنوان تغییر آستانه دائم یا افت شنوایی دائم (Permanent threshold Shift; PTS) در نظر گرفته شد. خلاصه‌ای از مراحل و زمان‌بندی آزمایشات در شکل شماره ۱ نشان داده شده است. لازم به‌ذکر است که در بررسی شنوایی در مدل حیوانی، افت‌های ایجادشده تا یک ساعت پس از مواجهه به‌عنوان افت موقت یا برگشت پذیر و افت‌های ماندگار تا بیش از یک هفته به عنوان افت دائم یا برگشت ناپذیر تعریف می‌شود [۲٦-۲٤]. در آزمایش ABR لازم است حیوانات قبل از آزمایش بیهوش شوند. برای این منظور از مخلوط کتامین ۱۰ درصد و گزیلایزین ۲ درصد استفاده شد. مخلوطی از ٦۰ درصد کتامین و ٤۰ درصد گزیلایزین تهیه و ۰/٦ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن خرگوش از طریق زیرجلدی در ناحیه ران تزریق شد. پس از جمع آوری داده ها ابتدا جهت تعیین نرمالیتی آنها ازآزمون کولموگروف اسمیرنوف و لون استفاده گردید. با توجه به عدم وجود شرایط لازم برای آزمون های پارامتریک از آزمون کروسکال والیس و نیز آزمون من وتینی استفاده شد. آستانه ABR در گروه‌هایی که دارو دریافت کردند با گروه بدون مواجهه (گروه۱) و گروه مواجهه با صدا (گروه شماره ۲) در فرکانس‌های ۱تا ٤ کیلو هرتز مقایسه گردید.



شکل شماره ۱- خلاصه‌ای از مراحل و زمان‌بندی آزمایشات

نتایج

کلیه حیوانات در گروه‌های مورد مطالعه قبل از شروع مواجهه با عوامل زیان آور و یا دریافت دارو (یا دارونما) از وضعیت شنوایی یکسان برخوردار بوده و تفاوت معنی دار در آستانه ABR آزمایش مرحله اول میان گروه های مورد مطالعه مشاهده نگردید. مقایسه گروه‌های شماره ۱ (شاهد)، ٦ (فقط دریافت NAC) و ۷ (فقط مواجهه با مونواکسیدکربن) نیز نشان داد در تمامی فرکانس‌های مورد بررسی، تفاوت معنی‌دار در آستانه ABR موقت (یک‌ساعت پس از مواجهه) و دائم (چهارده روز پس از مواجهه) میان این سه گروه وجود ندارد. به‌عبارت دیگر تجویز NAC به‌تنهایی و یا مواجهه تنها با مونواکسیدکربن موجب تغییر آستانه موقت یا ماندگار نسبت به گروه شاهد در حیوانات نگردیده است. در جدول شماره ۱ تغییرات آستانه ABR به روش کلیک، یک‌ساعت و چهارده روز پس از مواجهه در گروه‌های مورد مطالعه نشان داده شده است. با توجه به اینکه روش کلیک نمایی کلی از وضعیت شنوایی حیوانات (در یک محدوده وسیع فرکانسی) را ارائه می‌کند از یافته‌های جدول شماره ۱ و انجام آزمون کروسکال والیس و من ویتنی (جهت مقایسه دوتایی گروه‌ها با یکدیگر) چنین نتیجه گیری می‌شود که تجویز NAC می‌تواند به‌طور معنی‌داری موجب کاهش تغییرات موقت و ماندگار شنوایی ناشی از مواجهه با صدا و همچنین مواجهه توأم با صدا و مونواکسید کربن گردد ($P<۰/۰۰۱$) همچنین تغییر آستانه موقت و دائم در گروه شماره ۵ به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه ۲ می‌باشد ($P<۰/۰۰۱$)؛ یعنی NAC به‌طور کلی قابلیت مهار نمودن اثر تشدیدکنندگی مونواکسید کربن بر افت شنوایی ناشی از صدا را دارا می‌باشد. به‌منظور بررسی دقیق‌تر اثر NAC بر تغییرات آستانه ABR، این تغییرات به‌روش تون برست در فرکانس‌های ۱، ۲، ٤ و ۸ کیلوهرتز مورد بررسی قرار گرفت که نتایج آن برای گروه‌های

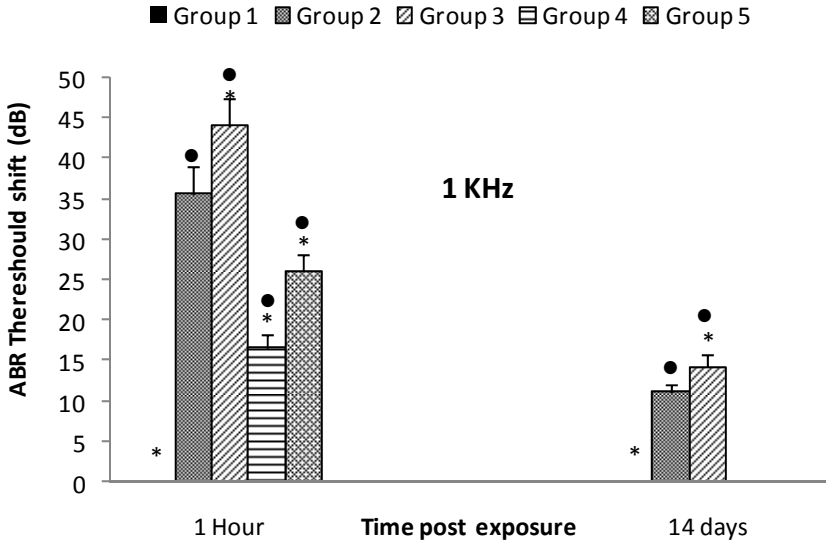
[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-04]

شماره ۱، ۲، ۳، ٤ و ٥ در نمودارهای شماره ۱ الی ٤ نمایش داده شده است. لازم به‌ذکر است که با توجه به اینکه میان گروه شاهد (گروه شماره ۱) و گروه ٦ و ۷ در تمامی فرکانس‌های مورد مطالعه تفاوت معنی‌دار مشاهده نگردید، در این نمودارها مقادیر مربوط به گروه‌های شماره ٦ و ۷ نمایش داده نشده است. مقایسه تغییرات آستانه موقت ABR میان گروه‌های شماره ٤، ۲ و ۱ (شاهد) نشان می‌دهد که این تغییرات در تمامی فرکانس‌های مورد مطالعه، در گروه شماره ٤ به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه شماره ۲ و بیشتر از گروه شماره ۱ است ($P<۰/۰۱$)؛ یعنی تجویز NAC موجب کاهش افت شنوایی موقت ناشی از صدا در تمامی فرکانس‌ها شده است، لیکن علی‌رغم اثر NAC بر این کاهش، همچنین افت موقت ناشی از صدا در مقایسه با گروه شاهد در تمام فرکانس‌ها وجود دارد. مقایسه گروه‌های شماره ۱، ۳ و ٥ نیز همین موضوع را نشان می‌دهد. یعنی تجویز NAC موجب کاهش افت شنوایی موقت ناشی از مواجهه توام با صدا و مونواکسید کربن در تمامی فرکانس‌ها شده است ولی علی‌رغم تاثیر حفاظتی NAC بر این پدیده، همچنان افت موقت ناشی از مواجهه توأم صدا و مونواکسید کربن در مقایسه با گروه شاهد در تمام فرکانس‌ها وجود دارد. مقایسه تغییرات آستانه دائم ABR میان گروه‌های فوق الذکر نیز همین نتایج را نشان می‌دهد، با این تفاوت که در فرکانس‌های ۱ و ۲ کیلوهرتز تفاوت معنی‌دار در تغییرات آستانه دائم میان گروه‌های شماره ۱ و ٤ و همچنین میان گروه‌های شماره ۱ و ٥ مشاهده نمی‌گردد. به‌عبارت دیگر تجویز NAC موجب گردیده است که وضعیت شنوایی حیوانات در معرض صدا و نیز توأم صدا و مونواکسیدکربن در فرکانس‌های ۱ و ۲ کیلوهرتز پس از گذشت چهارده روز از مواجهه به وضعیت شنوایی اولیه بازگشته است. مقایسه تغییرات آستانه موقت ABR میان گروه‌های شماره ٥ و ۲ نیز نشان داد که در فرکانس‌های ۱ و ۲ کیلوهرتز، این تغییرات در گروه شماره ٥ به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه شماره ۲ بوده است ($P<۰/۰۱$). در فرکانس ٤ کیلوهرتز نیز تفاوت معنی‌دار میان دو گروه وجود ندارد؛ این بدان معناست که تجویز NAC موجب مهارشدن اثر تشدیدکننده مونواکسید کربن بر افت شنوایی ناشی از صدا در فرکانس‌های ۱، ۲ و ٤ کیلوهرتز گردیده، لیکن در فرکانس ۸ کیلوهرتز همچنان اثر تقویتی مونواکسیدکربن بر این افت دیده می‌شود. مقایسه تغییرات آستانه دائم میان گروه‌های شماره ٥ و ۲ نشان داد در فرکانس‌های ۱، ۲ و ٤ کیلوهرتز، این تغییرات در گروه شماره ٥ به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه شماره ۲ است ($P<۰/۰۱$). و در فرکانس ۸ کیلوهرتز تفاوت معنی‌دار میان این دو گروه مشاهده نگردید. به‌عبارت دیگر تجویز NAC موجب مهارشدن اثر تقویتی مونواکسیدکربن بر افت دائم ناشی از صدا پس از گذشت چهارده روز از مواجهه در تمامی فرکانس‌های مورد مطالعه گردیده است.

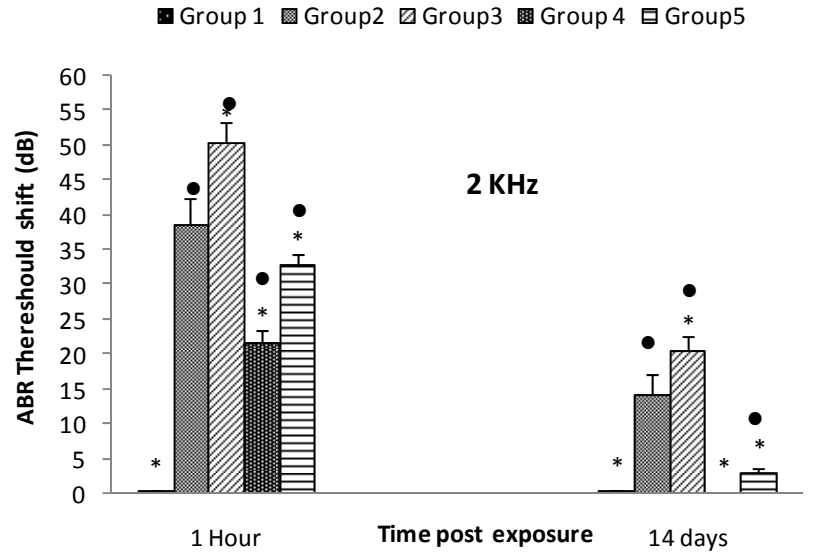
جدول شماره ۱- میانگین و انحراف استاندارد تغییر آستانه ABR به روش کلیک (فرکانس ٤-۱ کیلو هرتز) بر حسب دسی بل در گروه‌های مطالعه

گروه‌های خرگوش مورد مطالعه	تغییر آستانه ABR به روش کلیک بر حسب دسی بل			
	یک‌ساعت پس از مواجهه		چهارده روز پس از مواجهه	
	$\overline{X} \pm SD$		$\overline{X} \pm SD$	
گروه ۱: بدون مواجهه ودریافت دارو	۰/۲۳±۰/۳٦	$P<۰/۰۰۱$	۰/۳٥±۰/۳۸	$P<۰/۰۰۱$
گروه ۲: مواجهه با صدا	٥۱±۳/۷٤		۲٦/۱٦±۳/۰٦	
گروه ۳: مواجهه با صدا و CO	٦۱±٤/۲۸		۳۰/۸۳±۲/٦۳	
گروه ٤: مواجهه با صدا و دریافت NAC	۳۳/٥۰±۲/۰۷		۸/۳۳±۱/۲۱	
گروه ٥: مواجهه با صدا و CO و دریافت NAC	٤٥/۱٦±۳/۱۸		۱٥±۱/٤۱	
گروه ٦ : دریافت NAC، بدون مواجهه	۰/۲۳±۰/۳٦		۰/٥٦±۰/٤۹	
گروه ۷: مواجهه با مونواکسید کربن (CO)	۰/۲۳±۰/۳٦		۰/۳٥±۰/۳۸	
تفاوت‌های معنی دار در مقایسه دو تایی گروه‌ها ($P<۰/۰۰۱$)	گروه۱ با گروه‌های ۲،۳،٤،٥ گروه ۲ با گروه‌های ۳،٤،٥،٦،۷ گروه ۳ با گروه‌های ٤،٥،٦،۷ گروه ٤ با گروه‌های ٥،٦،۷ گروه ٥ با گروه‌های ٦،۷		گروه ۱ با گروه‌های ۲،۳،٤،٥ گروه ۲ با گروه‌های ۳،٤،٥،٦،۷ گروه ۳ با گروه‌های ٤،٥،٦،۷ گروه ٤ با گروه‌های ٥،٦،۷ گروه ٥ با گروه‌های ٦،۷	

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-04]



نمودار شماره ۱- مقایسه متوسط تغییر آستانه ABR بر حسب دسی بل با محرک تون برست در فرکانس ۱ کیلوهرتز، یک‌ساعت و چهارده روز پس از آخرین مواجهه با عوامل زیان آور در گروه‌های خرگوش مورد مطالعه. ❋: تفاوت معنی‌دار با گروه شماره ۲ ($P<۰/۰۱$) و ●: تفاوت معنی‌دار با گروه شماره ۱ ($P<۰/۰۱$)

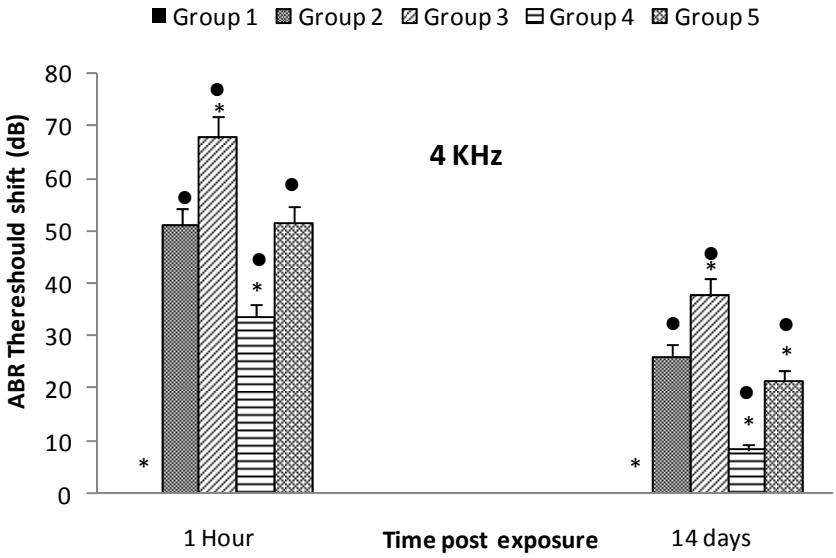


نمودار شماره ۲- مقایسه متوسط تغییر آستانه ABR بر حسب دسی بل با محرک تون برست در فرکانس ۲ کیلوهرتز، یک‌ساعت و چهارده روز پس از آخرین مواجهه با عوامل زیان‌آور در گروه‌های خرگوش مورد مطالعه. ❋: تفاوت معنی‌دار با گروه شماره ۲ ($P<۰/۰۱$) و ●: تفاوت معنی‌دار با گروه شماره ۱ ($P<۰/۰۱$)

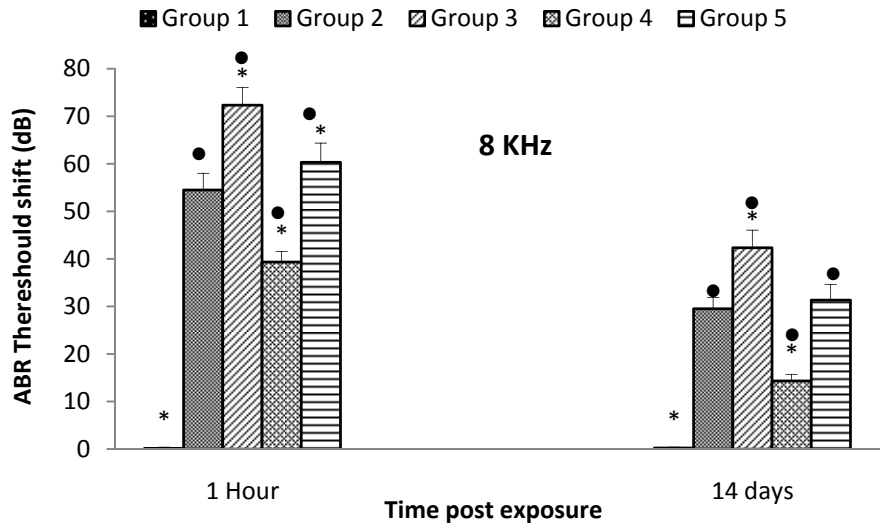
بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد تجـویز NAC بـه میـزان mg/kg ۳۲۵ در روز و طی یک پروتکل ۱۱ روزه می‌تواند کاهش معنی‌داری در افت شنوایی موقت و دائم ناشی از صدا و نیز ناشی از مواجهه توام صدا و مونواکسید کربن در همه فرکانس‌های مورد مطالعه ایجاد نموده و اثر تقویتی مونواکسیدکربن بر افت شـنوایی ناشی از صدا را در خرگوش مهار نمایـد. تجـویز NAC در ایـن پژوهش از سه روز قبل از مواجهه آغاز شد تا سطح گلوتاتیون در خون حیوانات قبل از مواجهه با عوامل زیان آور افزایش یابـد. در مطالعات قبلی نیز که از آنتی اکسیدان‌ها جهت حفاظـت در برابـر افت شنوایی استفاده گردیده است، تجویز داروها سه روز تا یـک هفته قبل از شروع مواجهه انجام شده است [۲۷،۲٤،۱۳].

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-04]



نمودار شماره ۳ – مقایسه متوسط تغییر آستانه ABR بر حسب دسی بل با محرک تون برست در فرکانس ٤ کیلوهرتز، یک‌ساعت و چهارده روز پس از آخرین مواجهه با عوامل زیان آور در گروه‌های خرگوش مورد مطالعه. ❋: تفاوت معنی‌دار با گروه شماره ۲ ($P<۰/۰۱$) و ●: تفاوت معنی‌دار با گروه شماره ۱ ($P<۰/۰۱$)



نمودار شماره ٤– مقایسه متوسط تغییر آستانه ABR بر حسب دسی بل با محرک تون برست در فرکانس ۸ کیلوهرتز، یک‌ساعت و چهارده روز پس از آخرین مواجهه با عوامل زیان آور در گروه‌های خرگوش مورد مطالعه. ❋: تفاوت معنی دار با گروه شماره ۲ ($P<۰/۰۱$) و ●: تفاوت معنی دار با گروه شماره ۱ ($P<۰/۰۱$)

همچنین، در این پژوهش تجویز NAC طی ۵ روز مواجهه و سه 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 تا ۱۰ روز پس از قطع مواجهه نیز ادامه یابد و چنانچه تجویز آنتی اکسیدان‌ها تا سه روز پس از قطع مواجهه ادامه داشته باشد می‌تواند تاثیر بیشتری در پیشگیری از افت شنوایی ناشی از صدا نشان دهد [۲۸،۱۱]. دوز مورد استفاده NAC در این پژوهش ۳۲۵ mg/kg بود؛ زیرا مطالعات قبلی در خصوص تاثیر NAC بر پیشگیری از افت شنوایی ناشی از صدا دوز موثر این ماده را ۳۲۵ mg/kg نشان داده‌اند [۲۹،۱٦]. مطابق با یافته‌های پژوهش، NAC می‌تواند در فرکانس‌های ۱، ۲، ٤ و ۸ کیلوهرتز حفاظت مناسبی در برابر افت

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-04]

شنوایی موقت و دائم ناشی از صدا ایجاد نماید، به‌طوری‌که در فرکانس‌های ۱، ۲ کیلوهرتز وضعیت شنوایی حیوانات پس از گذشت چهارده روز از مواجهه به وضعیت اولیه بازگشته است. این یافته‌ها با نتایج مطالعات قبلی که در آنها از NAC به‌عنوان عامل پیشگیری از افت شنوایی ناشی از صدا استفاده گردیده بود مطابقت دارد [۱۸-۱۶]. همچنین، مطابق با یافته‌های پژوهش مواجهه تنها با مونواکسید کربن نمی‌تواند منجر به افت شنوایی موقت و یا دائم در حیوانات گردد که این موضوع با نتایج مطالعات قبلی مشابهت دارد [۱۰-۵]. 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 که تاثیر NAC به‌ویژه در فرکانس‌های بالا (٤ و ٨ کیلوهرتز) از سایر آنتی اکسیدان‌ها بیشتر است [۳۰،۲۷،۱۵]. این تاثیر را می‌توان به نقش NAC در افزایش غلظت گلوتاتیون در خون نسبت داد. در برخی پژوهش‌ها نقش گلوتاتیون در بهبود سلول‌های مویی آسیب دیده از صدا در حلزون و در نتیجه محدود نمودن افت شنوایی ناشی از صدا نشان داده شده است [۳۲،۳۱]. گلوتاتیون با داشتن گروه تیول موجب دادن یک الکترون و یک یون هیدروژن به رادیکال‌های آزاد شده و در نتیجه موجب غیرفعال شدن آنها می‌گردد و از این طریق می‌تواند منجر به پاک‌سازی رادیکال‌های آزاد تولید شده توسط صدا گشته و افت شنوایی را کاهش دهد [۳۲]. از سوی دیگر نقش گلوتاتیون به‌عنوان یک عامل کاهش دهنده اثرات ناشی از سمیت گلوتامات در مطالعات نشان داده شده است [۱۸]. گلوتامات یک واسطه عصبی است که در ناحیه مغز از انتهای نورون‌ها آزاد می‌شود. افزایش غلظت این ماده موجب بازشدن کانال‌های عبور کلسیم در سلول‌ها شده و منجر به نفوذ زیاد کلسیم به داخل سلول و در نتیجه مرگ سلول می‌شود. مطالعات نشان داده است که اثر تشدیدکننده مونواکسید کربن بر افت شنوایی ناشی از صدا احتمالا به دلیل تاثیر مونواکسید کربن بر افزایش گلوتامات و سمیت ناشی از این ماده در گوش می‌باشد [۳۳]. بنابراین گلوتاتیون می‌تواند اثر تشدیدکنندگی مونواکسید کربن بر افت شنوایی ناشی از صدا را مهار نماید و به همین دلیل تجویز NAC در این پژوهش موجب مهارشدن این اثر در حیوانات گردیده است. مقایسه یافته‌های پژوهش با مطالعاتی که از سایر ترکیبات جهت مقابله با اثر توام صدا و مونواکسید کربن استفاده شده است نشان می‌دهد که NAC به‌طور موثرتری اثر تشدیدکننده مونواکسیدکربن را مهار نموده است. در مطالعه‌ای بر روی موش صحرایی اثر حفاظتی (Phenyl-N-tert-butyl nitrone; PBN) در مقابل افت شنوایی ناشی از مواجهه توام صدا و مونواکسید کربن مورد آزمایش قرار گرفت که نتایج آن نشان داد این ماده فقط در فرکانس‌های پایین می‌تواند به‌طور محدود اثر مونواکسیدکربن بر افت شنوایی ناشی از صدا را مهار نماید [۳٤]. این یافته تا حدودی با یافته‌های پژوهش حاضر هم‌خوانی دارد زیرا NAC نیز در فرکانس‌های پایین موثرتر بوده است. در مطالعه دیگر از بلوکه کننده‌های NMDA receptor برای این منظور استفاده گردید که نتایج آن نیز نشان داد که این ترکیب قادر به مهار نمودن اثر مونواکسید کربن نمی باشد [۷]. لازم به ذکر است که NAC تنها ماده‌ای است که تاکنون در چند مطالعه محدود بر روی انسان به‌منظور پیشگیری از افت شنوایی ناشی از ترومای صوتی مورد استفاده قرار گرفته است [۳۵،۱۳]. این ماده در حال حاضر به‌عنوان یک دارو و مکمل غذایی مورد تائید FDA بوده و در سراسر جهان مورد استفاده قرار می گیرد. لذا مطابق با یافته‌های پژوهش پیشنهاد می گردد از این ماده به‌عنوان یک عامل پیشگیری کننده از افت شنوایی ناشی از مواجهه توام با صدا و مونواکسید کربن در مطالعات بر روی انسان استفاده گردد.

نتیجه گیری

ان استیل سیتئن (NAC) به‌عنوان یک آنتی اکسیدان محلول در آب قادر است با افزایش غلظت گلوتاتیون خون اثر حفاظتی مناسبی در برابر افت موقت و دائم ناشی از صدا و نیز مواجهه توام صدا و مونواکسید کربن ایجاد نموده و اثر تشدیدکنندگی مونواکسید کربن را در فرکانس‌های پایین به‌طور کامل مهار نماید.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از زحمات آقایان دکتر سید باقر مرتضوی و دکتر علی خوانین؛ اعضاء محترم هیات علمی گروه بهداشت حرفه‌ای و معاونت محترم پژوهشی دانشگاه تربیت مدرس که در انجام این پژوهش ما را یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

References:

[1] Nelson DI, Nelson RY, Concha-Barrientos M, Fingerhut M. The global burden of occupational noise – induced hearing loss. ***Am J Ind Med*** 2005; 48(6): 446-58.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-04]

[2] 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.
[3] Chen GD, Fechter LD. Potentiation of octave – band noise induced auditory impairment by carbon monoxide. ***Hear Res*** 1999; 132 (1-2): 149-59.
[4] Fetcher LD, Chen G, Rao D. Chemical Asphyxiants and noise. ***Noise & health*** 2002; 4(14): 49-61.
[5] Fetcher LD, Young JS, Carlisle L. Potentiation of noise induced threshold shift and hair cell loss by carbon monoxide. ***Hear Res*** 1988; 34 (1): 39-47.
[6] Young JS, Upchruch MB, Kaufman MJ, Fechter LD. Carbon monoxide exposure potentiates high–frequency threshold shifts induced by noise. ***Hear Res*** 1987; 26(1): 37-43.
[7] Chen GD, Kong J, Reinhard K, Fetcher LD. NMDA receptor blockage protects against permanent noise – induced hearing loss but not its potentiation by carbon monoxide. ***Hear Res*** 2001; 154: 108-15.
[8] Chen GD, Mcwilliams ML, Fechter LD. Intermittent noise-induced hearing loss and the influence of carbon monoxide. ***Hear Res*** 1999; 138 (1-2): 181-91.
[9] Rao DB, Fechter LD. Increasing noise severity limits poetntiation of noise induced hearing loss by carbon monoxide. ***Hear Res*** 2000; 150 (1-2): 206-14.
[10] Motalebi kashani M, Mortazavi SB, Khavanin A, Allameh A, Mirzaei R, Akbari M. Effect of simultaneous noise and carbon monoxide exposure on rabbits' auditory brainstem response. ***Feyz***, ***Journal of Kashan University of Medical Sciences*** 2010; 13(4): 261-70. [In Persian]
[11] 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.
[12] Kopke R, Bielefeld E, Liu J, Zheng J, Jackson R, Henderson D, et al. Prevention of impulse noise–induced hearing loss with antioxidants. ***Acta Otolayngol*** 2005; 125 (3): 235-43.
[13] Lynch E, Kil J. Compounds for the prevention and treatment of noise–induced hearing loss. ***Drug Discov Today*** 2005; 10 (19): 1291-98.
[14] Aruoma OI, Halliwell B, Hoey BM, Butler 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): 593-97.
[15] Cotgreave IA. N-acetylcysteine: pharmaco-logical considerations and experimental and clinical applications. ***Adv Pharmacol*** 1997; 38: 205-27.
[16] Kopke R, Blelefeld E, liu Y, Zheng J, Jackson R. NAC and Acetyle – L – carnitine (ALCAR) show different effects in protecting the cochlea from noise in chinchilla. ***Assoc Res Otolaryngol Abs*** 2004; 27 (686): 231.
[17] Duan M, Qiu J, Laurell G, Olofsson A, Counter SA, Borg E. Dose and time-dependent protection of the antioxidant N-Lacetylcysteine against impulse noise trauma. ***Hear Res*** 2004; 192 (1-2): 1–9.
[18] Kopke RD, Jackson RL, Coleman JK, Liu J, Bielefeld EC, Balough BJ. NAC for noise: from the bench top to he clinic. ***Hear Res*** 2007; 226:114-25.
[19] Fechter LD, Liu Y, Pearce TA. Cochlear protection from carbon monoxide exposure by free radical blockers in the guinea pig. ***Toxicol Appl Pharmacol*** 1997; 142: 47-55.
[20] Liu Y, Fechter LD. MK-801 protects against carbon monoxide – induced hearing loss. ***Toxicol Appl Pharmacol*** 1995; 132: 196-202.
[21] Penugonda S, Mare S, Goldstein G, Banks WA. Effects of NAC amide (NACA), a novel thiol antioxidant againsts glutamate–induced cytotoxicity in neuronal cell line PC12. ***Brain Res*** 2005; 1056: 132-38.
[22] Hirose K, Liberman MC. Laterial wall histopathology and endococholear potential in the noise–damaged mouse cocholea. ***J Assoc Res Otolaryngol*** 2003; 4(3): 339-52.
[23] Glasscock ME, Jackson C, Josey AF. The ABR Handbook. 2nd ed. New York: Thieme medical publisher Inc; 1987. p. 4-6.
[24] 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.
[25] Pourbakht A, Yamasoba T. Ebselen attenuates cochlear damage caused by acoustic trauma. ***Hear Res*** 2003; 181(1-2): 100-8.
[26] Yamasthita D, Jiang HY, Schacht J, Miller JM. Delayed production of free Radicals following noise exposure. ***Brain Res*** 2004; 1019(1-2): 201-9.
[27] 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): 200-8.
[28] Heinrich U, Feltens R. Mechanisms underlying noise – induced hearing loss. ***Drug discov today*** 2006; 3(1): 131-35.
[29] 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.
[30] 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: 1454-63.
[31] Ohinata Y, Yamasoba T, Schacht J, Miller JM. Glutathion limits noise–induced hearing loss. ***Hear Res*** 2000; 146(1-2): 28-34.
[32] Yamasoba T, Alfred LN, Craige H, Yehoash R, Josef MM. Role of glutathione limits noise induced hearing loss. ***Brain Res*** 1998; 784: 82-90.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-04]

[33] Fetcher LD. Oxidative stress: a potential basis for potentiation of noise–induced hearing loss. ***Environ Toxicol Pharmacol*** 2005; 19: 543-46.
[34] Roa D, Fetcher LD. Protective Effects of Phenyl – N – tert butylnitrone on the potentiation of noise – induced hearing loss by carbon monoxide. ***Toxicol Appl Pharmacol*** 2000; 167(2): 125-31.
[35] Kramer S, Dreisbach L, Lockwood J, Baldwin K, Kopke R, screnaton S, et al. Efficacy of the antioxidant N-acetylcestein (NAC) in protecting ears exposed to loud music. ***J Am Acad Audiol*** 2006; 17 (4): 256-78.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-04]