Presentation Two Hearing Damaging Elements: Increase the Harmful Level or Cause Protection?

Moosavi A[1], Pirasteh E[2], Faraji L[3]

Abstract

Purpose: Noise and ototoxic drugs are among the most common causes of permanent hearing loss. It is commonly believed that simultaneous presentation of these harmful elements often non-linearly increases the level of hearing problems. However, careful selection of the presentation method of these ototoxic agents not only control the amount of damage, but may establish some levels of protection. This study tried to review the issue that under what circumstances simultaneous presentation of two damaging factors can cause protection and / or damage on hearing.

Methods: In this review, the latest articles were studied about ototoxic and noise-induced hearing damage during 1960- 2015 released in Science direct, Google scholar, springer, Magiran, scopus, Proquest and Pubmed databases on. About 125 articles were obtained that by removing duplicate articles and irrelevant ones, finally 59 related articles, were examined carefully.

Conclusion: Presentation of hearing damaging element in low doses may activate the cellular protective systems in a limited timeframe. This process provides some cochlear resistance against more intense damaging elements by itself. A thorough understanding of this period will provide the possibility of providing appropriate therapeutic interventions.

Keywords: Preconditioning, Noise, Ototoxic Drugs

Received: 2016.4.7; Accepted: 2016.8.5

ارائه دو عامل آسیب رسان شنوایی: افزایش سطح آسیب یا ایجاد محافظت؟

عبدالله موسوی[۱]، ابراهیم پیراسته[۲]، لیلا فرجی[۳]

هدف: نویز و داروهای اتوتوکسیک از جمله مهمترین عوامل ایجاد کننده‌ی کم‌شنوایی دائمی می‌باشند. بطور معمول تصور بر این است که ارائه همزمان این عوامل آسیب‌رسان غالبا سطح آسیب شنوایی را به شکل غیر خطی بالا می برند، اما اگر روش ارائه این عوامل با دقت انتخاب شوند، نه تنها می‌توان میزان آسیب را کنترل کرد بلکه حتی می‌توان سطوحی از محافظت را نیز ایجاد کرد. این مطالعه‌ی مروری به بررسی این موضوع می پردازد که در چه شرایطی ارائه دو عامل آسیب‌رسان در کنار هم می‌تواند سبب محافظت شود و در چه مواردی سطح آسیب را بیشترمی نماید.

روش بررسی: در این مطالعه‌ی مروری آخرین مقالات پیرامون آسیبهای شنوایی ناشی از نویز و داروهای اتوتوکسیک در بانکهای اطلاعاتی Science direct, Google scholar ,Springer, Magiran, Scopus , Proquest و Pubmed و با استفاده از کلید واژه‌های مرتبط در فواصل سالهای ۱۹۶۰ تا ۲۰۱۵ جستجو شد که از بین ۱۲۵ مقاله مرتبط بدست آمده، با حذف مقالات تکراری (duplicates) و مقالاتی که در راستای تحقیق نبودند، نهایتا ۵۹ مقاله مرتبط مورد بررسی دقیق قرار گرفت.

نتیجه‌گیری: ارائه عامل آسیب‌رسان شنوایی در مقادیر پایین و در بازه زمانی محدود می‌تواند دستگاههای حفاظتی درون سلول را فعال کند. این امر به نوبه خود مقاومت حلزون را در مقابل عوامل آسیب‌رسان افزایش می‌دهد. درک دقیق این بازه زمانی امکان ارائه مداخلات درمانی مناسب را فراهم خواهد ساخت.

کلمات کلیدی: آماده سازی، نویز، داروهای اتوتوکسیک

نویسنده مسئول: ابراهیم پیراسته، pirastehebrahim@gmail.com

آدرس: زاهدان، میدان دکتر حسابی، دانشکده توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

۱- دانشیار گروه گوش و حلق و بینی و جراحی سر و گردن، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۲- دانشجوی دکتری تخصصی شنوایی‌شناسی، دانشکده توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران
۳- دانشجوی دکتری تخصصی شنوایی‌شناسی، دانشکده توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

مقدمه

نویزهای صنعتی و تفریحی و داروهای اتوتوکسیک از جمله آمینوگلیکوزیدها جزء مهمترین عوامل آسیب‌رسان دستگاه شنوایی می باشند. آمارها نشان می‌دهد که فقط ده میلیون نفر در ایالات متحده به خاطر مواجهه با انواع مختلف نویز دچار کم شنوایی شده‌اند (۱). علیرغم این که مدتهاست در مورد آسیب شنوایی ناشی از این عوامل آسیب‌رسان مطالعه می‌شود، هنوز هیچ درمان دارویی موثری برای محافظت دستگاه شنوایی در مقابل عوارض جانبی این عوامل آسیب-رسان وجود ندارد و غالبا برای جبران کم‌شنوایی حاصله، سمعک تجویز می شود.

با توجه به اینکه نویز و داروهای آمینوگلیکوزید باعث آسیب دستگاه شنوایی می‌شوند، انتظار می‌رود که ارائه همزمان آنها سطح آسیب شنوایی را افزایش دهد. مطالعات زیادی این امر را تایید کرده‌اند. گاهی میزان آسیب حاصله از جمع سطوح آسیب هر کدام از این عوامل به تنهایی، بیشتر است (۳-۱) اما ارائه همزمان عوامل اتوتوکسیک همیشه با افزایش سطح آسیب همراه نمی‌باشد (۴). بررسی پژوهشهایی که در این زمینه انجام شده است نشان می‌دهد که در برخی از شرایط خاص، ارائه دو عامل آسیب‌رسان در کنار هم (عمدتا نویز های شدید و مواد دارویی اتوتوکسیک)، می‌تواند سبب محافظت دستگاه شنوایی گردد. این پدیده که تحت عنوان "آماده‌سازی" (Preconditioning) مطرح می‌باشد، مدتهاست مورد مطالعه می باشد. عوامل آسیب‌رسان شنوایی با به هم زدن تعادل سیستم اسیداسیون- احیاء سلولی، سطح تولید رادیکالهای آزاد را افزایش می‌دهند. "آماده سازی" دستگاه شنوایی به وسیله مواجهه با عوامل مختلف اتوتوکسیک در مقادیر کمتر از حد آسیب‌رسان (Subclinical) می‌تواند با بالا بردن تواناییهای دستگاه حفاظتی درون حلزون شنوایی در مقابل عوامل آسیب‌رسان بعدی (از همان نوع یا نوع دیگر)، از دستگاه شنوایی محافظت کند (۱). در این خصوص مدتهاست از نویز استفاده می‌شود و در مورد حیوانات مختلف و حتی انسان اثر آن به اثبات رسیده است (۲). "آماده سازی" غیر از نویز با سایر مواد نیز می‌تواند مؤثر باشد. در این راستا محققان مختلف از عوامل متعددی مثل گرما، محدودیت فیزیکی، مواد آمینوگلیکوزید مختلف هایپوکسیا (Hypoxia) و ...استفاده کرده‌اند و کارای نسبتاً مناسب این روشها را در محافظت شنوایی نشان داده اند (۴-۲). با توجه به اینکه ارائه دو گونه عامل اتوتوکسیک (غالباً به شکل تأثیرات هم افزایی (Synergic)) سطح آسیب را بیشتر می‌کند و یا اینکه ارائه آنها در یک پنجره زمانی خاص سطح آسیب را کاهش می‌دهد، در این مقاله سعی بر این است که با بررسی گزارش موارد متعددی از اثرات هم افزایی ارائه دو عامل آسیب‌رسان و یا اثرات محافظتی آنها در کنار هم به این موضوع بپردازد که علت این تناقض در نتایج چیست؟ به عبارت دیگر در چه شرایطی ارائه دو عامل آسیب‌رسان کنار هم سبب محافظت می‌شود و در چه مواردی سطح آسیب را بیشتر می‌نماید؟

روش بررسی

برای تدوین این مقاله به منابع مربوطه از سال ۱۹۶۰ تا ۲۰۱۵ میلادی استناد گردیده است. به این منظور با استفاده از کلیدواژه های ضربه صوتی ، داروی اتوتوکسیک و "آماده‌سازی" در پایگاه‌های اطلاعاتی Science direct, Google scholar Springer, Magiran, Scopous Proquest, و Pubmed جستجو صورت پذیرفت و در مرحله‌ی اول ۱۲۵ مقاله مرتبط با موضوع انتخاب گردید. سپس از بین این مقالات و بر مبنای یک روش گزینشی هدفمند، مقالاتی که موضوعات آسیبهای شنوایی ناشی از نویز و یا داروهای اتوتوکسیک را با هم بررسی کرده بودند، برگزیده شدند. بدین ترتیب ۵۹ مقاله منابع این تحقیق محسوب می شوند.

یافته‌ها

ارائه دو عامل آسیب‌رسان شنوایی با اثرات حفاظتی

اگر یک عامل تنش‌زا (Stressor) (دارای اثرات بالقوه اتوتوکسیک و یا فاقد این اثرات) را در شرایط مناسبی به موجود زنده ارائه کنیم می‌تواند ساز و کارهای حفاظتی درون سلول را طوری فعال نماید که بدن بتواند در مقابل

عوامل آسیب‌رسان شدید متعاقب، مقاومت بیشتری داشته باشد (۲). این پدیده تحت عنوان "آماده‌سازی" مدتهاست که مورد توجه پژوهشگران می‌باشد. اولین بار پدیده "آماده-سازی" روی گربه گزارش گردید و نشان داده شد که مواجهه با ۱۶ روز نویز دارای وقفه، سبب می‌شود که طی روند پیشرفت روزهای آزمایش، میزان تغییرات آستانه نسبت به قبل از مواجهه با نویز کاهش یابد (۳). در مطالعه ی دیگری نیز از صوت جهت "آماده سازی" استفاده شد و در آن محققان از دو روش جهت ایجاد "آماده سازی" استفاده کردند: ۱) مواجهه یک هفته‌ای با نویز ۸۱ دسی بلی ۲) مواجهه ۱۵ دقیقه‌ای با نویز ۸۹ دسی بلی. هرچند خود این روشهای "آماده‌سازی" سبب افزایش آستانه نشد، اما هر دو عامل سبب افزایش دامنه OAE (Otoacoustic Emission) شدند و به علاوه محافظت مطلوبی در مقابل نویز شدید متعاقب، ایجاد کردند (۴). در این مطالعه میزان محافظت به شدت تحت تأثیر فاصله زمانی بین "آماده‌سازی" و نویز آسیب‌رسان قرار می‌گرفت. به طوری که در روش "آماده‌سازی" ۱۵ دقیقه‌ای حداکثر محافظت در فاصله زمانی ۲۴ ساعت و به درجات کمتر در فاصله زمانی ۶ و ۱۲ ساعت رخ می داد. در حالی که استفاده از روش یک هفته‌ای "آماده سازی"، سبب شد که درجاتی از محافظت شنوایی تا ۴۸ ساعت فاصله نیز دیده شود. (۴). "آماده‌سازی" با استفاده از نویز می تواند سبب محافظت سیستم شنوایی در مقابل سایر عوامل اتوتوکسیک نیز گردد. در مطالعه‌ای "آماده سازی" با استفاده از نویز ۸ کیلوهرتز با شدت ۸۵ دسی بل و مدت ۱۵ دقیقه روی رت (Rat) سبب محافظت قابل توجه دستگاه شنوایی در مقابل دوز بالای سیس پلاتین معادل mg/kg ۱۴ که ۴۵ دقیقه پس از"آماده‌سازی" به حیوان ارائه گردید، شد. حیواناتی که در معرض نویز "آماده‌سازی" قرار گرفته بودند به مراتب آسیب کمتری دیدند (۵).

"آماده‌سازی" با استفاده از عوامل دیگری مثل دوز کمتر از مقدار درمانی داروهای آمینوگلیکوزیدی نیز می‌تواند ایجاد شود. در پژوهشی اثر تجویز دوز(Dose) کمتر از مقدار درمانی آمیکاسین قبل از تجویز دوز قوی آن بررسی گردید. پژوهشگران نشان دادند که تجویز mg/kg/day ۲۰ آمیکاسین می‌تواند سبب محافظت در مقابل ۴۰۰ mg/kg/day آمیکاسین گردد که طی ۱۲ روز بعد به خوکچه تزریق می‌شود. در واقع این روش "آماده‌سازی" حداقل در پیچ‌های اول و دوم حلزون میزان آسیب سلول‌های مویی (خصوصاً سلولهای مویی خارجی) را کاهش می‌داد (۶). مطالعه گروه تحقیقاتی دیگری نشان داد که تجویز جنتامایسین به مقدار mg/kg/day ۱۰ به مدت ۳۰ روز می‌تواند به میزان زیادی حلزون را در مقابل جنتامایسین با دوز mg/kg/day ۱۶۰ که طی ۱۰ روز بعد ارائه می‌گردد، محافظت کند. این مطالعه نشان داد که این روش "آماده‌سازی" توانسته سبب حفظ دامنه OAE و سلولهای مویی خارجی حداقل به میزان ۶۰ درصد شود (۷). سایر داروهای آمینوگلیکوزیدی از جمله کانامایسین نیز می‌توانند نقش"آماده‌سازی" داشته باشند. نشان داده شده است که تجویز دوز کمتر از مقدار درمانی کانامایسین (۳۰۰mg/kg/day به مدت ۱۰ روز) روی موش یک ماهه سبب کاهش قابل توجه آسیبهای حلزونی در مواجهه با نویز آسیب‌رسان بعدی می شود. این امر هم در ارزیابیهای عملکردی و هم ارزیابیهای بافتی تأیید شد (۸). به علاوه جهت محافظت شنوایی در مقابل عوامل آسیب‌رسان، دوز بالای کانامایسین نیاز نمی‌باشد. تجویز دوز پایین (۳۰۰ mg/kg/day، هر دو روز یکبار و یا حتی هر سه روز یکبار) نیز می‌تواند محافظت نسبتاً کاملی در مقابل نویز شدید متعاقب، (دو ساعت نویز سفید با شدت ۱۱۰ دسی بل SPL (Sound Pressure Level)) ایجاد کند. نتایج این مطالعه همچنین نشان داد که این اثر محافظتی فقط مربوط به موش یک ماهه نیست و می‌توان آن را در موش دو ماهه و یک ساله نیز مشاهده نمود (۹). همچنین استفاده از هایپوکسی به عنوان عامل "آماده سازی" دستگاه شنوایی، می‌تواند بعضی از نژاد موشها را در مقابل نویز با باند پهن که ۲۴ یا ۴۸ ساعت بعد ارائه می‌شود، به میزان قابل توجهی محافظت کند (۱۰). این اثرات محافظتی را "آماده سازی" ناشی از سیس پلاتین نیز ایجاد می کند (۱۱).

ارائه دو عامل آسیب‌رسان با تأثیرات هم افزایی

غالب مطالعاتی که اثر ارائه هم‌زمان عوامل آسیب‌رسان شنوایی را بررسی کرده‌اند، به تأثیر ارائه همزمان نویز در سطوح شدت مختلف و مواد آمینوگلیکوزید پرداخته‌اند (۸،۱۲،۱۳، ۵). با توجه به اینکه محل آسیب در اتوتوکسیتی و آسیب ناشی از نویز یکسان است، انتظار می‌رود که ارائه همزمان این دو عامل آسیب شدیدتری را ایجاد کند. این امر در مطالعات مختلف هم در انسان و هم در حیوانات

گزارش شده است (۱۴-۱۲). اگر عوامل اتوتوکسیک و نویز در سطح آسیب‌رسان باشند ارائه همزمان آنها میزان آسیب را به شکل غیر خطی افزایش خواهد داد. در یک بررسی که طی هفت روز بر روی خوکچه هندی انجام شد، حیوانات همزمان در معرض دو عامل آسیب‌رسان قرار گرفتند و ارزیابیها سی روز پس از اتمام مواجهه انجام شد. نتایج نشان داد که ارائه نویز ۱۱۰ دسی بل SPL به مدت ۱۰ ساعت در روز اگر با تجویز نئومایسین با دوز۲۰۰ mg/kg/day همراه شود، الگوی آسیب به شکل تجمعی افزایش نمی‌یابد، بلکه رشد غیرخطی دارد و در واقع دارای اثر هم افزایی می‌باشد (۱۳). مطالعه دیگری نشان داد که تأثیر نویز ضربه ای (Noise Impulse) بر خوکچه هندی (که دوز کمتر از مقدار درمانی کانامایسین (۱۵ mg/kg) را دریافت کرده بود)، حساسیت حلزون را نسبت به آسیبهای ناشی از نویز بالا می‌برد (۱۵). این تأثیر هم افزایی نویز و مواد آمینوگلیکوزید را مطالعات دیگر نیز گزارش کرده‌اند (۱۶). همچنین نشان داده شده است که تجویز همزمان دوز کمتر از مقدار درمانی جنتامایسین (۵۰ mg/kg/day) و نویز شدید (۱۱۰ دسی بل SPL به مدت یک ساعت) طی ۱۰ روز باعث می‌شود میزان آسیب رشد قابل توجهی داشته باشد (۱۷). و یا می‌دانیم که اگر نویز سفید با شدت ۱۰۵ دسی بل SPL به مدت ۱۲ ساعت هم زمان با دوز ۱۰۰ mg/kg/day آمیکاسین ارائه شود دامنه گسیلهای صوتی گوش (Otoacoustic Emission) به شدت کاهش می یابد (۱۴). مطالعه روی ratهای Fischer 344/NHsd نشان داد که"آماده سازی" از طریق تجویز mg/kg ۳-۲ داروی اتوتوکسیک سیس پلاتین به صورت یک هفته در میان و به مدت هشت هفته (جمعاً دریافت چهار دوز سیس پلاتین)، نه تنها سبب محافظت حیوان در مقابل دوز بالای mg/kg ۱۲ سپس پلاتین (با تجویز یک هفته بعد از"آماده سازی") نشد، بلکه حتی دارای تأثیرات هم افزایی نیز بود. در واقع این دوز سیس پلاتین طی هشت هفته سبب ایجاد آسیبهای کمتر از مقدار درمانی شده بود و هر چند افزایش آستانه‌ای ایجاد نکرده بود اما در مطالعات شمارش سلولی حدود ۱۵درصد سلولهای مویی خارجی دچار آسیب شده بودند (۱۸).

برای اینکه ارائه نویز و مواد آمینوگلیکوزید دارای اثرات هم افزایی باشند لازم نیست یک یا هر دوی آنها در سطوح شدتی آسیب‌رسان ارائه گردند (۱۹، ۱۲). شواهد متعددی در دست است که نشان می‌دهد سطوح آسیب‌نرسان نویز و سطوح کمتر از مقدار درمانی مواد اتوتوکسیک، اگر همزمان با هم ارائه شوند دارای اثرات هم افزایی خواهند بود. در تایید این یافته مطالعه‌ی نشان داد که حتی اگر نویز به تنهایی آسیب‌رسان نباشد (نویز سفید با شدت ۷۵ دسی بل) ولی همزمان با دوز آسیب‌نرسان کانامایسین (۳۰۰ mg/kg) ارائه شود، تأثیرات آنها هم افزایی بوده و میزان آسیب حلزونی قابل توجهی را ایجاد خواهد کرد (۱۲). پژوهشی دیگر روی خوکچه هندی نشان داد که تجویز دوز۵۰mg/kg/day جنتامایسین برخلاف دوز ۱۰۰ mg/kg/day آسیب‌رسان نیست. این امر به این مفهوم نیست که این دوز و دوزهای کمتر از آن ایمن است بلکه وقتی با سایر عوامل آسیب‌رسان مثل نویز و داروهای اتوتوکسیک همراه شود می‌تواند اثر هم افزایی پیدا کرده و آسیب‌رسان شود (۱۹). برای اینکه نویز و مواد آمینوگلیکوزید اثر هم افزایی داشته باشند لازم نیست که همزمان با هم ارائه شوند. چندین مطالعه نشان داده‌اند که اگر نویز ۲۰ روز بعد از آخرین دوز کانامایسین ارائه شود، دارای اثرات هم افزایی در آسیب خواهد بود اما اگر نویز ۳۰ روز بعد از اتمام دارو ارائه شود، شاهد تأثیر تقویتی آن نخواهیم بود (۲۰، ۱۵). در مطالعه‌ای اثر ارائه غیر همزمان این دو عامل با هم بررسی شده است. در این مطالعه نویز ۱۰۰dB با پهنای دو اکتاو توانست باعث تقویت آسیب ناشی از کانامایسین گردد که دو ماه بعد به چین چیلیا تجویز شد. (دوز کانامایسین در این مطالعه mg/kg/day ۱۵۰ بود). این امر نشان می‌دهد که نویز شدید دارای اثرات طولانی مدتی است اما عکس این امر مشاهده نشد در واقع اگر کانامایسین را ابتدا تجویز کنیم و نویز را یک ماه بعد ارائه کنیم، اثر تقویتی بر آسیب حلزونی ندارد (۲۱).

ساز و کار ایجاد آسیبهای هم افزایی و "آماده سازی"

برای مدتهای طولانی، آسیبهای ناشی از نویزهای آسیب-رسان را به دلیل آسیبهای مکانیکی اندام کورتی می‌دانستند (۲۲). هرچند گزارشهایی هم وجود داشت که تأثیر نویز شدید را بر جریان خون حلزون ذکر کرده بود (۸). اما امروزه عامل اصلی ناشی از نویز و یا مواد اتوتوکسیک را بر هم خوردن تعادل سیستم اکسیداسیون و احیاء (Redox) سلولی ناشی از اختلالات سوخت و ساز می دانند (۲۴، ۲۳ ، ۱۹). اولین بار در اوایل دهه ۷۰ گزارش شد که علت

آسیبهای ناشی از نویز شدید شاید به خاطر فعالیتهای سوخت و ساز شدید سلولی باشد. فعالیتهای سوخت و ساز شدید سبب تشکیل رادیکالهای آزاد می‌گردد (۲۵).

محققان نشان داده‌اند که طی آسیب ناشی از نویز، میتوکندریهای سلولهای حلزون، رادیکالهای آزاد بیشتری را تولید می‌کنند. این محققان همچنین خاطر نشان کردند که مواجه با نویز ۱۱۰ دسی بل به مدت یک ساعت در موش سطح رادیکال هیدروکسیل (Hydroxyl) را حدود چهار برابر افزایش می‌دهد (۲۴). ازآنجا که رادیکال هیدروکسیل هم می‌تواند به تنهایی ایجاد شود و هم به عنوان محصول رادیکالهای دیگری مثل سوپراکساید (Superoxide) و یا هیدروژن پروکساید (Hydrogen Peroxide) باشد، افزایش سطح رادیکال هیدروکسیل را می‌توان به عنوان شاخصی از سطح کلی ROS (Reactive Oxygen Species) در نظر گرفت (۲۴). چنین یافته‌ای در بررسیهای دیگر نیز مشاهده شد (۲۳). مواجهه با نویز شدید سبب افزایش سطح کلسیم داخل سلول می‌شود و به علاوه سطح ROS سلول نیز بالا می‌رود. این فرایندها می‌تواند منجر به روند مرگ سلولی شود که ممکن است تا ۳۶ روز بعد از مواجهه با نویز ادامه پیدا کند (۱۹). بنا به نظر بسیاری از محققین عامل اصلی آسیبهای سلولی ناشی از مواد آمینوگلیکوزید تشکیل رادیکال‌های آزاد است (۱۶، ۸). مطالعه‌ای نشان داده است که در موجود زنده، متعاقب تزریق داروهای آمینوگلیکوزید به سلول مویی، سطح تولید رادیکالهای آزاد در سلول افزایش می‌یابد (۲۶). در مورد نحوه ورود مواد آمینوگلیکوزید به درون سلول مسیرهای متعددی پیشنهاد شده است (۱۹). مواد آمینوگلیکوزید نه تنها سبب انسداد کانالهای مکانیکی می‌شود بلکه از این طریق (به روش نفوذپذیری عادی و یا آندوسیتوز) به درون سلولهای مویی نفوذ می‌کنند (۶). به محض ورود آمینوگلیکوزید به سلول سطح ROS سلول و محصولات آنها افزایش می‌یابد (۱۹). مطالعه دیگری نشان داد که بعد از تجویز مواد آمینوگلیکوزید سطح ROS افزایش یافته و تولید رادیکالهای به شدت واکنش زا مانند رادیکال هیدروکسیل و یا پروکسی نیتریت (Peroxy Nitrit) و محصولات آنها در سلولهای مویی و سایر قسمتهای اندام کورتی بیشتر می‌شود (۲۷).

یافته‌های دیگری که نشان دهد آسیب ناشی از نویز و یا مواد آمینوگلیکوزید باعث تشکیل رادیکالهای آزاد و محصولات و مسیرهای سیگنالینگ مرتبط با آنها می‌شود، مطالعاتی منتشر شده است که در آنها با ارائه آنتی-اکسیدانهای خارجی سعی شده است که آسیب را مهار کند و غالباً هم به درجاتی در این امر موفق بودند (۳۰-۲۸). در این مطالعات مختلف از مواد آنتی‌اکسیدان مختلفی از جمله Resveratrol، Allopurinol، GSH/glutathione (GSHE), Monoethylester و ... استفاده شده است. این مطالعات نشان داده‌اند که با تقویت دستگاه آنتی‌اکسیدان سطح آسیب ناشی از نویز کاهش پیدا می‌کند (۲۸-۳۰). روش دیگر بررسی نظریه آسیبهای ناشی از مواد آمینوگلیکوزید و یا نویز شدید به دلیل عملکرد رادیکالهای آزاد، مطالعه بر موشهایی است که ژنهای مرتبط با بیان Copper Zinc Superoxide Dismutase و یا Glutathion Peroxidase در آنها دچار جهش شده است. مطالعات نشان دادند که این موش‌ها در مقابل عوامل اتوتوکسیک آسیب پذیرترند (۳۲، ۳۱).

رادیکالهای آزاد (ROS و RNS (Reactive Nitrogen Species)) می‌توانند سبب تخریب DNA و غشای سلول گردند (۱۹). به علاوه می‌توانند به عنوان مولکولهای سیگنالینگ برای افزایش بیان (Up Regulation) ژنهای مرتبط با مرگ سلولی عمل کنند (۳۳). رادیکالهای آزاد می‌توانند با واکنش با پروتئینها، چربیها و DNA سبب آسیب سلول گردند (۲۹). واکنش ROS با غشاء پلاسمایی سبب تشکیل محصولات ناشی از Phospholipid Membrane Peroxidation مانند ((4-HNE(4 Hydroxy-2-Noneal)، MDA (Malondyaldehide) و F2-Isoprostane می‌گردد. 4-HNE ماده‌ای بسیار واکنش زاست که می‌تواند منجر به مرگ سلولی شود به علاوه این ماده در اندام شنوایی نیز دیده شده است (۳۴). از آنجا که مواد آمینوگلیکوزید و نویز سبب ایجاد پدیده‌های مرتبط با بر هم خوردن تعادل کلسیم و ایجاد ROS در سلول می‌شوند (۳۳)، می‌توان انتظار داشت که حضور هم زمان آنها در سلول سطح آسیبهای ناشی از آنها را افزایش دهد. با توجه به مطالعات زیادی که نشان داده‌اند دوز تحت بالینی(Subclinical) مواد آمینوگلیکوزید می‌تواند کم‌شنوایی ناشی از نویز را تشدید کند (۲۰، ۱۹، ۱۵، ۱۲)، به نظر می‌رسد که جذب مواد آمینوگلیکوزید تحت تأثیر نویز شدید، افزایش پیدا می‌کند. مواجهه قبلی با نویز می‌تواند اثرات سمی ناشی از

مواد آمینوگلیکوزید را حتی وقتی چندین هفته بعد به حیوان ارائه می‌شود را تشدید نماید (۲۱). امری که عکس آن معمولاً مشاهده نمی‌شود و مواد آمینوگلیکوزید نمی‌توانند چندین هفته بعد اثرات سمیتی ناشی از نویز را تقویت نماید [۲۵]. این امر نشان‌دهنده این است که مواجهه با نویز غالباً عملکرد دستگاه آنتی‌اکسیدان درون سلول را (بدون تغییر در حساسیت شنوایی) مخدوش می‌کند. به علاوه مواجهه با نویز می‌تواند بیان کانالهای P2X (خانواده ای از کانال های یونی دریچه - لیگاندی که به کاتیون ها اجازه عبور می دهند و در پاسخ به باند شدن ATP(Adenosine Triphosphate) خارج سلولی، باز می شوند) را در رأس سلولهای مویی خارجی افزایش دهد (۳۵) و خود این امر سبب ورود بیشتر مواد آمینوگلیکوزید به درون سلول می‌شود. وقتی موجود زنده در معرض اصوات متوسط تا شدید قرار گیرد تحت تأثیر ATP خارج شده از سلولهای حمایتی، کانالهای P2X را در راس سلولهای مویی افزایش می‌دهد (۳۵). هدف از افزایش بیان بیشتر این کانالها در مواجهه با نویز این است که با کاهش مقاومت در راس سلولهای مویی، میزان آسیب سلول را در مواجهه با نویز شدید کاهش دهد (۱۹). بعد از افزایش سطح ROS سلول، آنتی‌اکسیدانهای درون سلول و مسیرهای سیگنالینگ محافظتی (مانند مسیرهایی که به عملکرد عاملهای NF-kB(Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B Cell)، (۳۷) PI 3- kinase (۳۶) و ERK(Extracellular-Signal-Regulated Kinase) (۳۸) مرتبط هستند،) وارد عمل می‌شوند و سعی در ایجاد مجدد تعادل دستگاه اکسیداسیون و احیاء سلول دارند. این مسیرها سبب افزایش بیان یک سری ژنهایی می‌شود که هم سطح آنتی-اکسیدانهای داخلی دستگاه را بالا ببرند و هم سطح سیگنالهای مرتبط با مرگ سلول را پایین بیاورند مگر آنکه این امر چنان ادامه پیدا کند که افزایش بیش از حد تولید ROS، سوخت و ساز سلول را به سمت فعال شدن مسیرهای مرگ سلولی پیش ببرد (۲۷).

روشهای دارویی متعددی جهت مهار پی آمد آسیبهای ناشی از مواد آمینوگلیکوزید و یا نویز ارائه شده است (۳۹) اما از آنجا که آسیبهای حلزونی شامل فقط یک مسیر آسیب سلولی نیستند و چندین مسیر آسیب سلولی، موازی هم عمل می‌کنند، استفاده از یک ماده بیرونی غالباً راهگشا نیست. بررسی مطالعاتی که از مواد آنتی‌اکسیدان خارجی استفاده کردند نشان می‌دهد که میزان محافظت آنها غالباً هیچگاه کامل نمی‌باشد (۴۱، ۴۰، ۳۰، ۲۸). از آنجا که ساز و کار محافظت درون سلول جهت کنترل ROS از چند آنتی‌اکسیدان استفاده می‌کند که مرتبط با هم عمل می‌کنند، اضافه کردن آنتی‌اکسیدان بیرونی خاص ممکن است سبب اختلال در دفاع داخل سلول شود. از این روست که این درمانها کارایی نسبی دارند. به علاوه چون مواد خارجی غالباً نمی‌توانند از غشاء چربی عبور کنند (۳۳) تا بتوانند رادیکالهای درون سلول را از بین ببرند غالباً سطح محافظت آنها کامل نیست. تعادل دستگاه دفاع داخلی برای محافظت اهمیت زیادی دارد و احتمالاً استرسهای محیطی می‌توانند دستگاه دفاع درونی را به شکل متناسبی فعال کنند و این امر اساس اهمیت و کارآمد بودن در روش های"آماده‌سازی" است. دستگاه محافظتی درون حلزون شامل آنتی‌اکسیدان‌ها، Calcium System، Buffering، Heat Shock Protein، گلوکوکورتیکوئیدها، عوامل نوروترفیک و عواملی دیگر می‌باشد. تحریک این دستگاهها و فعالیت بیشتر آنها می‌تواند دستگاه را در مقابل ضربات صوتی متعاقب محافظت کند (۸). "آماده‌سازی" غالباً توانایی ایجاد محافظت در مقابل چندین نوع عامل تنش زا (Stressor) را دارد (۴). به همین دلیل ساز و کار ایجاد "آماده‌سازی" در انواع مختلف موادی که برای این امر استفاده می‌شود، مشابهت زیادی دارد در واقع مسیرهای مختلف "آماده سازی" با هم همپوشانی زیادی دارند و یک عامل تنش‌زا می‌تواند در مقابل چندین گونه عامل آسیب‌رسان کارایی داشته باشد. با این وجود محدوده پویایی (Dynamic Range) عملکرد این عوامل تنش‌زا و یا "پنجره زمانی عملکرد" آنها می‌تواند محدودیتهایی در محافظت ایجاد کند (۲۳).

محققان علتهای متفاوتی را در توجیه کارایی "آماده-سازی" ذکر کرده‌اند. به باور بسیاری از پژوهشگران استرس سلولی و نقش کورتیکواستروئیدها عامل اصلی محافظت در مقابل عوامل آسیب‌رسان متعاقب می‌باشد. در تأیید این نظریه، مطالعه‌ای نشان داد که تجویز متیل پریدنیزولون (نوعی گلوکوکورتیکوئید سنتتیک) سبب کاهش تغییر آستانه شنوایی دائمی در حیوانات دریافت‌کننده نویز آسیب رسان در حد معمول "آماده‌سازی" می‌گردد (۴۰).

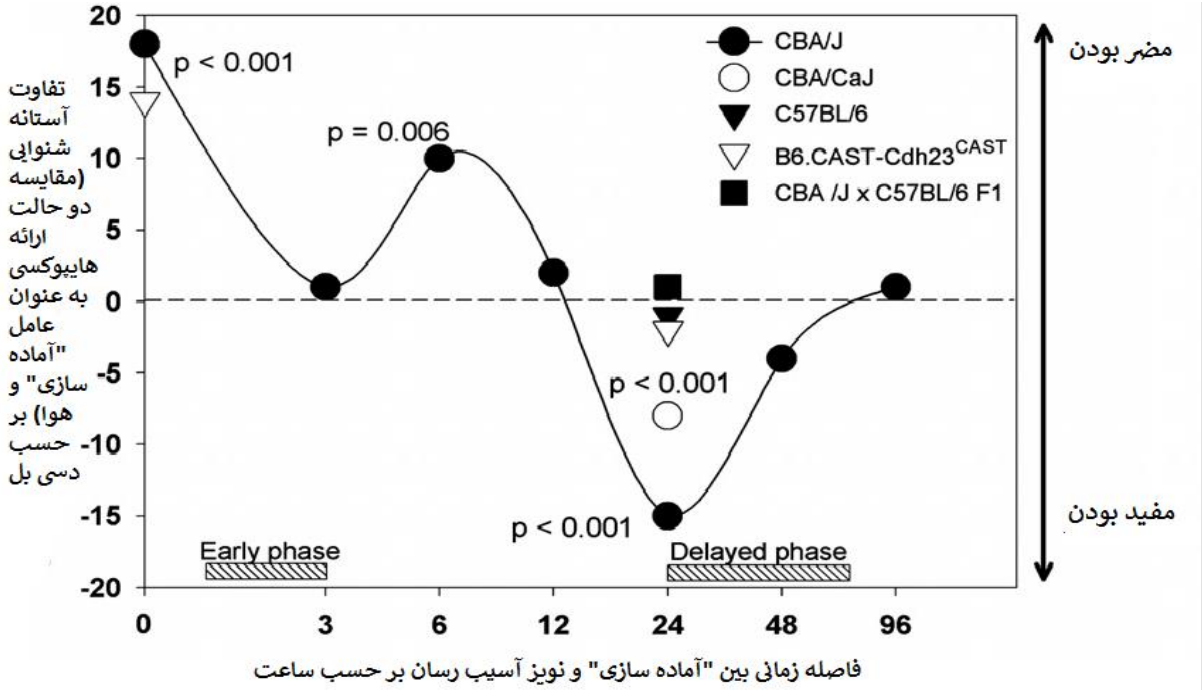
همچنین "استرس محدودیت فیزیکی"(Restraint Stress) سبب افزایش سطح Metallothionein (نوعی مهارکننده رادیکال آزاد) می‌شود (۴۲). حتی انجام تمامی اقدامات جراحی بدون انجام کار اصلی(Sham Surgery) می‌تواند به اندازه "آماده‌سازی ناشی از صوت" سبب محافظت گردد (۴۲). در مطالعه دیگری کانامایسین با دوز پایین سبب محافظت در مقابل ضربه شدید صوتی متعاقب، شده بود. پژوهشگران در توجیه این یافته اشاره کردند که احتمالاً مواجهه با دوز پایین کانامایسین سطوحی از آسیب را در سلولهای مویی ایجاد می‌کند که سبب تحریک دستگاه بازسازی و محافظتی درونی می‌شود (۹). از دیگر عوامل اصلی محافظت ناشی از"آماده‌سازی" فارغ از نوع روش "آماده‌سازی"مورد استفاده، استرس سلولی است (۱). این یافته‌ها نقش احتمالی گلوکوکورتیکوئیدها را در روند محافظت ناشی از "آماده‌سازی" نشان می‌دهد. اثرات محافظتی ناشی از گلوکوکورتیکوئید در سایر اندامها نیز گزارش شده است (۴۳-۴۵). با توجه به اینکه در برخی مطالعات گزارش شده است که "آماده‌سازی" یک طرفه سبب محافظت دوطرفه نمی‌گردد،[۴] نقش تغییرات گلوکوکورتیکوئید در ایجاد "آماده‌سازی" کم‌رنگ می‌شود. بویژه که نشان داده شده است که استرس شرطی سازی به دلیل تزریق دارو (استرسی که بابت ترس حیوان از نفس تزریق ایجاد می شود فارغ از نوع ماده ای که تزریق می شود)، نقش محافظتی خاصی در مقابل نویز آسیب‌رسان متعاقب نداشت و ظاهراً چندین مسیر موازی در ایجاد محافظت ناشی از "آماده‌سازی" نقش دارند (۸). یکی دیگر از عوامل موثر در حفاظت سلول پروتئین شوک گرمایی(Heat Shock Protein) است که برخی از محققان آن را عامل کارایی "آماده‌سازی" دانسته‌اند. ارائه "آماده‌سازی"با ۱۵ دقیقه شوک گرمایی به خوبی می‌تواند سبب محافظت در مقابل عوامل آسیب رسان متعاقب شود. به علاوه منحنی صعودی و نزولی اثرات محافظتی شوک گرمایی با منحنی صعودی و نزولی شکل‌گیری پروتیین شوک گرمایی هماهنگ است (۴۶). در برخی از مطالعات که"آماده‌سازی" نتوانسته باعث ایجاد محافظت کافی شود، دلیل اصلی قوی نبودن عامل ایجادکننده‌ی "آماده‌سازی" است که نتوانسته سبب استرس کافی و ترشح مناسب این پروتئین شود (۱).

بررسی علل احتمالی تفاوت در نتایج مطالعات مرتبط با ارائه دو عامل آسیب‌رسان شنوایی با یکدیگر

ارائه همزمان نویز و مواد آمینوگلیکوزید در بعضی از مطالعات سبب محافظت (۷) و در برخی از مطالعات سبب افزایش سطح آسیب شده است (۳۴، ۲۶). بررسیها نشان می‌دهد که عواملی در روشهای مورد استفاده در این مطالعات وجود دارد که این نتایج مختلف را سبب شده است. از جمله این عوامل می‌توان به الگوی زمان‌بندی ارائه دو عامل آسیب‌رسان اشاره کرد (۱۰، ۷). با توجه به اینکه دستگاه محافظت درون سلول از عناصر مختلفی تشکیل شده است، دقت در چگونگی افزایش و کاهش این عناصر مختلف در طول زمان، توضیح دهنده‌ی بسیاری از تفاوتها ی موجود در نتایج مطالعات است (۴). نکته مهم این است که بین افزایش سطح عملکرد رادیکالهای آزاد و افزایش آستانه و آسیبهای سلولی هماهنگی زیادی وجود دارد. پژوهشی نشان داد که به دنبال ارائه نویز ۱۲۰dB به مدت پنج ساعت، سطح ROS و RNS (Reactive Nitrogen Species) بسیار بالا می‌رود. به دنبال این افزایش شاهد افزایش شدید آستانه‌ها در روز اول پس از مواجهه با نویز بودند. این نتایج در مطالعات دیگر نیز گزارش شده است (۳۴، ۸). ارائه نویز شدید سبب افزایش سریع سطح رادیکالهای آزاد می‌گردد به دنبال این افزایش عمدتاً دو گونه پاسخ در سلول دیده می‌شود: الف) افزایش سطح محصولات رادیکالهای آزاد ب) تحریک دستگاه دفاعی سلول و افزایش سطح عناصر حفاظتی آن. عمده این اتفاقات در ۷ روز پس از مواجهه رخ می‌دهد (۳۴). در مطالعه دیگری گزارش شده است که ارائه نویز با شدت ۹۶ دسی بل و در مدت زمان شش ساعت، سبب افزایش قابل توجه سطح NADPH oxidase می‌گردد. به علاوه میزان MDA (Malondialdehyde) (یکی از محصولات مهم LP (Lipid Peroxidation)) طی ۳ روز پس از مواجهه به بالاترین سطح خود می‌رسد و در طی هفت روز به سطح پایه اولیه بر می‌گردد. همچنین سطح زیر گروه اصلی گیرنده‌های آدنوزینی (A1-A (Adenosine receptor)) (که نقش محافظتی در مقابل عوامل آسیب‌رسان دارد) حدود هشت ساعت پس از مواجهه با نویز، بالا می‌رود و در ۳ روز پس از نویز به بالاترین میزان خود می‌رسد و طی ۷ روز به سطح پایه اولیه خود برمی‌گردد. در واقع مواجه با نویز سطح ROS را در سلول

بالا می‌برد. خود این عامل سبب افزایش NADPH oxidase شده و به دنبال آن سطح A1-A افزایش پیدا می‌کند. با توجه به اینکه سطح MDA طی این فعل و انفعالات در روز سوم به حداکثر خود می‌رسد سلول در پاسخ، سطح NFκB را افزایش می‌دهد و در نهایت تمام این شاخصها در روز هفتم به سطح پایه اولیه خود برمی‌گردند. با توجه به اینکه این الگوی تحریک دستگاه حفاظتی سلول فقط در گروهی از چین چیلیاها دیده شد که در معرض نویز شدید (۹۶ دسی بل به مدت شش ساعت) بودند و در گروه دیگری که نویز سطح پایین (۶۸ دسی بل) دریافت کرده بودند، این تعاملات دیده نشد (۲۶)، می‌توان نتیجه گرفت که روشهای "آماده‌سازی" خصوصاً اگر ناشی از صوت باشد باید آنقدر قوی باشند که این تعاملات سلولی را در پی داشته باشند و در غیر این صورت احتمالاً سبب محافظت نخواهند شد. در پژوهش دیگری این الگوی تغییرات مرتبط با درگیری شاخصهای محافظتی سلول با عوامل آسیب‌رسان را به شکل دیگری می‌بینیم. مواجهه موشها با نویز ۱۱۰ دسی بل به مدت چهار ساعت سبب افزایش قابل توجه سطح رادیکال سوپراکساید می‌شود که همزمان شاخص LPO (Lipid Peroxidation) را به سرعت افزایش می دهد و این امر آن قدر شدید است که سطح LPO تا روز هفتم نه تنها پایین نمی‌آید بلکه به حداکثر میزان خودش می‌رسد. در مقابل سطح SOD (Superoxide Dismutase) بلافاصله افزایش می‌یابد و در روز اول به حداکثر خود می‌رسد به دنبال آن شاهد کاهش سطح SOD در روز سوم هستیم ولی مجدداً سطح این شاخص در روز هفتم افزایش می‌یابد. سطح آنتی‌اکسیدان کاتالاز که باید به دنبال SOD فعال شود تا رادیکال هیدروژن پروکساید کاملاً خنثی شود، تا روز هفتم بالا نمی‌رود همین امر سبب می‌شود که دستگاه محافظتی سلول در مقابل عوامل آسیب‌رسان کارایی مطلوبی نداشته باشد. در واقع می‌توان نتیجه‌گیری کرد که افزایش شدید فعالیتهای سوخت و ساز سلول متعاقب ارائه‌ی نویز شدید، سبب افزایش سطح ROS می‌شود اما عدم افزایش SOD در روز سوم و عدم افزایش سطح کاتالاز تا روز هفتم نشان می‌دهد که در این بازه زمانی سطح آنزیمهای آنتی‌اکسیدان در حالت بهینه خود نمی‌باشند و این امر امکان افزایش سطح LP و آسیبهای سلولی را فراهم می‌کند. نهایتاً سطح بالای LP سبب می‌شود که مجدداً سطح SOD در روز هفتم به همراه کاتالاز بالا برود و افزایش همزمان این دو عنصر سطح LP را بعد از روز هفتم پایین می‌آورد (۴۱). تغییرات مولکولی ناشی از نویز در بازه‌های زمانی خاصی رخ می‌دهد و اگر بخواهیم مداخله‌ی مؤثری انجام شود باید به این الگوهای زمانی توجه زیادی داشته باشیم. الگوی افزایش ROS اولیه متعاقب نویز و افزایش سریع سطح محصولات ناشی از عملکرد رادیکالهای آزاد را در بسیاری از مطالعات دیگر نیز شاهد هستیم (۴۶، ۴۲، ۱۰، ۸).

اهمیت این الگوی افزایش و کاهش شاخصهای محافظتی و آسیب‌رسان سلول باعث می‌شود به این نتیجه برسیم که اگر روشهای "آماده‌سازی" بخواهند کارایی مؤثری داشته باشند باید در فاصله زمانی خاصی نسبت به عامل آسیب‌رسان ارائه شوند. نشان داده شده است که وقتی از شوک گرمایی جهت "آماده‌سازی" استفاده شود، حداکثر کارایی "آماده‌سازی" زمانی بدست می‌آید که فاصله بین "آماده‌سازی"-عامل آسیب‌رسان ۶ ساعت باشد و اگر این فاصله به ۲۴ ساعت برسد نیز درجاتی از محافظت را شاهد هستیم. افزایش این فاصله به بیش از ۲۴ ساعت دیگر سبب محافظت نمی‌شود (۴۶). استفاده از "آماده‌سازی" با استرس "محدودیت فیزیکی" نیز حداکثر محافظت را در فاصله "آماده‌سازی"-عامل آسیب‌رسان حدود ۲۴ ساعته ایجاد می‌کند و اگر این فاصله به بیش از ۴۸ ساعت برسد دیگر شاهد اثرات محافظتی آن نخواهیم بود (۴۲). در مطالعه دیگری این الگوی زمانی را با جزئیات بیشتری شاهد هستیم (۱۰). در این مطالعه با استفاده از "آماده‌سازی" با هایپوکسی و روی نژادهای مختلف موش، ملاحظه شد که محافظت ناشی از "آماده سازی" در دو مرحله مختلف انجام می‌شود. طی ساعاتی پس از اقدام به آماده‌سازی مرحله‌ای زودرس از حفاظت رخ می‌دهد و بنظر می‌رسد نشانه‌ای از ساز و کارهای حفاظتی است که نیازمند بازنویسی ژنی نباشد. مرحله ثانویه، دیررس یا تاخیری است و طی یک تا دو روز برقرار می‌شود و ممکن است چند روز دوام داشته باشد. مرحله اخیر ممکن است نیازمند بازنویسی ژنی باشد. به نظر پژوهشگران در این زمان دو ساز و کار متقابل، یکی متمایل به حفاظت و دیگری در جهت آسیب، مشغول فعالیت هستند. در ساعات صفر و شش نتیجه اثر در جهت



شکل۱: اثر زمان‌بندی پدیده "آماده سازی" بر قدرت محافظت ناشی از آن در مقابل کم شنوایی ناشی از نویز در نژادهای مختلف موش

آسیب عمل می‌کند ولی در ساعت سه، ممکن است آغاز فعالیتهای حفاظتی و آسیبی بطور کلی برابری کنند (شکل ۱) (۱۰). وجود این دو مرحله محافظت ناشی از "آماده-سازی" در مطالعات دیگر که با روشهای مختلف "آماده-سازی" و روی اندامهای مختلف انجام شده است نیز دیده شده است (۴۷-۴۹). بسیاری از پژوهشگران بر این باورند که مرحله اولیه از طریق مسیرهای سیگنالینگ، سبب بیان بیشتر عواملی مثل NF-κB می‌گردد (۳۸). در واقع اساس محافظت ناشی از "آماده‌سازی"، افزایش خفیف سطح رادیکالهای آزاد اولیه است که خود با بیان عوامل مختلف حفاظتی مرتبط با بیان ژن، دستگاه را در مقابل آسیبهای شدیدتر متعاقب که در فاصله زمانی خاصی رخ می‌دهد، ایمن می‌کند (۸).

از دیگر عواملی که می‌تواند سبب تغییر در نتایج مطالعات مرتبط با ارائه دو عامل آسیب‌رسان شنوایی شود می‌توان به سن، نژاد، جنسیت و نوع عامل تنش زای مورد استفاده در مطالعه اشاره کرد. تأثیر سن بر نتایج مرتبط با عوامل آسیب‌رسان شنوایی مورد توجه فراوان قرار گرفته است. مطالعه‌ای روی موش نشان داد که تجویز ۴۰۰ mg/kg/day کانامایسین سبب از بین رفتن تمام سلولهای مویی خارجی در موشهای ۱۰ تا ۱۳ روزه می‌شود. اما همین دوز در موشهای ۹-۶ روزه آسیب به مراتب کمتری ایجاد می‌کند (۵۰). حلزون در حال رشد نسبت به حلزون بالغ به نویز و مواد آمینوگلیکوزید حساستر است (۵۱،۹). این دوره بحرانی در گونه‌های مختلف حیوانات متفاوت است به علاوه در یک گونه حیوان در مورد مواد اتوتوکسیک مختلف دارای چارچوب زمانی متفاوتی می‌باشد (۵۲). علتهای مختلفی برای این امر ذکر شده است یکی از آنها بلوغ دستگاه محافظت درونی حلزون می‌باشد. در خوکچه هندی سطح آنزیمهای GSH-PX (Glutathione Peroxidase) و یا SOD در روز دوم بعد از تولد در مقایسه با قبل از تولد دو برابر می‌شود و در شش ماهگی حیوان شاهد افزایش پنج برابری GSH-PX نسبت به دو روزگی هستیم. سطح SOD نیز در این مدت به میزان چشمگیری (معادل ۲۴درصد) افزایش پیدا می‌کند (۵۳). افزایش سطح آنتی‌اکسیدانها و تغییر ایزوفرم آنها طی بلوغ حلزون، در مطالعه دیگری نیز گزارش شده است (۵۲). سطح تولید ROS در هفته اول و دوم عمر Rat در مواجهه با مواد آمینوگلیکوزید بسیار بالاست و به تدریج سطح ROS تولید شده از هفته دوم تا ششم کاهش پیدا می‌کند و بین هفته ششم تا دهم به ثبات می‌رسد (۵۴). به علاوه حلزون نابالغ نفوذپذیری بیشتری به مواد آمینوگلیکوزید دارد و نیمه عمر

وجود مواد آمینوگلیکوزید در سرم خون در موشهای Rat بالغ کمتر از موشهای Rat نابالغ است (۵۲).

عامل دیگری که شاید علت تفاوت در نتایج مطالعات مرتبط با "آماده‌سازی" باشد، نوع عامل آسیب‌رسان استفاده شده در مطالعه است. از آنجا که عمدتاً از نویز آسیب‌رسان و سطح بالای مواد آمینوگلیکوزید جهت این امر استفاده شده است، دقت در نتایج بررسیهای انجام شده در این زمینه نشان می‌دهد که این دو عامل آسیب‌رسان معمولاً نواحی متفاوتی را در حلزون به عنوان هدف اصلی آسیب انتخاب می‌کنند این امر در مورد مواد اتوتوکسیک عمدتاً سلولهای مویی و نوار عروقی می‌باشد و در مورد نویز اهداف آسیب بیشتر سلولهای مویی و نورونها هستند (۵۵). با توجه به اینکه هدف آسیب در نویز و مواد اتوتوکسیک تا حدی با هم فرق می‌کنند پنجره آسیب‌پذیری هم احتمالاً در مورد این عوامل یکسان نخواهد بود. وجود این اهداف عضوی نسبتاً متفاوت و عملکرد با پنجره‌های زمانی مختلف احتمالاً نشان می‌دهد که این عوامل تا حدی مستقل از هم عمل می‌کنند (۵۶). مواد آمینوگلیکوزید مختلف دارای مسیرهای آسیب سلولی متفاوتی می‌باشند. یک مسیر با سرعت بالا که حدود یک ساعت پس از مواجهه دیده می‌شود و یک مسیر با سرعت کمتر که حدود ۶ تا ۲۴ ساعت پس از مواجهه دیده می‌شود که احتمالاً مرتبط با روند بیان ژن است (۳۹). جهش ژن CC2D2A (Coiled-Coil and C2 Domain Containing 2A) سلولهای مویی را در مقابل نئومایسین و مواجهه کوتاه مدت با جنتامایسین محافظت می‌کند اما در مقابل مواجهه طولانی مدت با جنتامایسین و یا مواجهه با کانامایسین موثر نیست (۵۷). در تأیید این مطلب نشان داده شده است در حالی که نئومایسین مسیر سریع را درگیر می‌کند، جنتامایسین هر دو مسیر و کانامایسین ظاهراً مسیر با سرعت پایین‌تر را فعال می‌کند (۳۹). این امر نشان می‌دهد که مسیر تأثیر مواد آمینوگلیکوزید به لحاظ مولکولی از هم کاملاً جدا می‌باشند.

نژاد نیز تاثیر مهمی در آسیب‌پذیری حیوان دارد. موشهای CAB/J در مقایسه با نژادهای NKCLL و C57BL/6 در مقابل تجویز کانامایسین به مراتب آسیب پذیرتر هستند (۵۸). مطالعه‌ای نشان داد که "آماده‌سازی" ناشی از کانامایسین در نژاد B6 برخلاف نژادهای CBA/J و CBA/CAJ اثرات محافظتی ایجاد نمی‌کند (۹). این محققان اشاره کردند شاید در نژاد B6 توان بهتری برای ایجاد محافظت ناشی از کانامایسین وجود داشته باشد، بویژه که در مطالعه دیگری نژاد B6 از "مناسب‌سازی" ناشی از محدودیت فیزیکی سود برده بود (۱۰). در نژادهای مشابه موش (CAB/J و CBA/CAJ) که در بسیاری از مطالعات به جای هم به کار رفته‌اند، دیده شد که آسیب‌پذیری CBA/J در مقایسه با CBA/CAJ در مقابل نویز خیلی بیشتر است ولی نژاد CBA/J در مقابل کانامایسین مقاوم‌تر بود (۸). به همین دلیل با توجه به تنوع ژنتیکی بالای موش و تفسیر متفاوت عوامل آسیب‌رسان بر گونه‌های مختلف آنها، تعمیم یافته‌های مرتبط با این حیوانات به سایر پستانداران باید با احتیاط صورت گیرد (۹).

عامل دیگری که در تفسیر نتایج مطالعات مرتبط با "آماده-سازی" باید مورد توجه قرار گیرد، جنسیت است. Ratهای نر در مقابل دوز ۴۰۰mg/kg/day کانامایسین به مراتب از Ratهای ماده آسیب پذیرترند (۵۹). جنسیت دارای تأثیر زیادی در خنثی کردن اثر ROS نیز می‌باشد (۴۱).

بحث و نتیجه‌گیری

نویز و مواد اتوتوکسیک آمینوگلیکوزید اصلی‌ترین عوامل آسیب‌رسان به حلزون می‌باشند. روندهای فعال که متعاقب ارائه این عوامل آسیب‌رسان ایجاد می‌شوند سبب مجموعه طولانی از وقایع بیوشیمیایی می‌شود که تا حدود ۱۰ روز ادامه پیدا می‌کند و سطح نهایی آسیب را مشخص می‌کند. فاصله زمانی تا ۲۴ ساعت پس از ارائه یک عامل آسیب-رسان شنوایی، باید مورد توجه زیادی قرار بگیرد. ارائه یک عامل آسیب‌رسان شنوایی دیگر در این فاصله زمانی باید با احتیاط زیادی صورت بگیرد چرا که در برخی از نقاط زمانی این ۲۴ ساعت، اثرات تخریبی این دو عامل آسیب‌رسان با هم جمع می‌شوند و حتی گاهی تاثیر تخریبی هم افزایی دارند. اما اگر پروتکل ارائه این دو عامل آسیب‌رسان شنوایی با دقت انتخاب شود، در برخی از نقاط زمانی این فاصله ۲۴ ساعت می‌توانند اثرات حفاظتی داشته باشند. رادیکالهای آزاد در این فرآیند نقش مهمی دارند. این امر اهمیت مداخلات زودهنگام جهت مقابله با رادیکالهای آزاد و تبعات آنها را مطرح می‌کند به علاوه پنجره زمانی مداخله در این امر اهمیت زیادی دارد. فهم بیوشیمیایی دقیق از این فرآیند محافظت و یا آسیب سلولی و عناصر درگیر در آن نیازمند

مطالعات جامعی است که در آن فاکتورهای مداخله‌گر مثل سن، جنس، نژادو... به خوبی کنترل شوند. این امر در درمان و محافظت شنوایی در مقابل عوامل آسیب‌رسان حیاتی بوده و امکان ارائه مداخلات موثر را فراهم خواهد کرد.

سپاسگزاری

بدینوسیله از دکتر عبدا... موسوی که در گردآوری این مطالب ما را یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

منابع

1. Strose A, Hyppolito MA, Colombari GC, Rossato M, de Oliveira JA. Lack of protection against gentamicin ototoxicity by auditory conditioning with noise. Braz J Otorhinolaryngol 2014; 80(5): 390-396.

2. Canlon B, Borg E, Flock A. Protection against noise trauma by pre-exposure to a low level acoustic stimulus. Hear Res 1988; 34(2):197-200.

3. Miller JD, Watson CS, Covell WP. Deafening effects of noise on the cat. Acta Otolaryngol Suppl 1963; 1: 176–91.

4. Yoshida N, Liberman MC. Sound conditioning reduces noise-induced permanent threshold shift in mice. Hearing Research 2000; 148(1-2): 213-219.

5. Theneshkumar S, Lorito G, Giordano P, Petruccelli J, Martini A, Hatzopoulos S. Effect of noise conditioning on cisplatin-induced ototoxicity: a pilot study. Med Sci Monit 2009; 15(7):173-7.

6. Oliveira JAA, Canedo DM, Rossato M. Otoprotection of auditory hair cells against amikacin ototoxicity. Rev Bras Otorrino-laringol 2002; 68(1):7-13.

7. Fernandez EA, Ohlemiller KK, Gagnon PM, Clark WW. Protection against noise-induced hearing loss in young CBA/J mice by low-dose kanamycin. J. Assoc. Res. Otolaryngol 2010; 11(2): 235-244.

8. Ohlemiller KK, Mary E, Rybak RB, Allyson D, Rosen B, Scott CM, Patricia MG. Protection by low-dose kanamycin against noise-induced hearing loss in mice: Dependence on dosing regimen and genetic background. Hearing Research 2011; 280(1-2): 141-147.

9. Maudonnet EN, Oliveira JAA, Rossato M, Hyppolito MA. Gentamicin attenuates gentamicin-induced ototoxicity self-protection. Drug Chem Toxicol 2008; 31(1):11-25.

10. Gagnon PM, Simmons DD, Bao J, Lei D, Ortmann AJ, Ohlemiller KK. Temporal and genetic influences on protection against noise-induced permanent threshold shift by hypoxic preconditioning in mice. Hear Res 2007; 226(1-2): 79-91.

11. Goncalves MS, Silveira AF, Teixeira AR, Hyppolito MA. Mechanisms of cisplatin ototoxicity: theoretical review. The Journal of Laryngology & Otology 2013; 127(6): 536-541.

12. Brummett RE, Fox KE, Kempton JB. Quantitative relationships of the interaction between sound and kanamycin. Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery 1992; 118(5): 498-500.

13. Vernon J, Brown J, Meikle M, Brummett RE. The potentiation of noise - induced hearing loss by neomycin. Otolaryngology 1978; 86(1): 123-124.

14. Tan CT, Hsu CJ, Lee SY, Liu SH, Lin-Shiau SY. Potentiation of noise-induced hearing loss by amikacin in guinea pigs. Hear Res; 2001: 161(1-2): 72-80.

15. Gannon RP, Tso SS, Chung DY. Interaction of kanamycin and noise exposure. Journal of Laryngology and Otology 1979; 93(4): 341-347.

16. Brown JJ, Brummett RE, Meikle MB, Vernon J. Combined effects of noise and neomycin Cochlear changes in the guinea pig. ActaOtolaryngol (Stockh) 1978; 86: 394-400.

17. Collins PW. Synergistic interactions of gentamicin and pure tones causing cochlear hair cell loss in pigmented guinea pigs. Hear Res 1988; 36(23): 249-259.

18. Harrison RT, DeBacker JR, Bielefeld EC. A low dose regimen of cisplatin before high dose of cisplatin potentiates ototoxicity. Laryngoscope. 2015; 125(2): 43-49.

19. Hongzhe Li, Peter Steyger. Synergistic ototoxicity due to noise exposure and aminoglycoside antibiotics. Noise Health 2009; 11(42): 26-32.

20. Gannon RP, Tso SS. The occult effect of Kanamycin on the cochlea. Excerpta Medica. 1969; 189: 98.

21. Ryan AF, Bennett TM, Woolf NK, Axelsson A. Protection from noise-induced hearing loss by prior exposure to a non-traumatic stimulus: role of the middle ear muscles. Hear Res 1994; 72(1-2): 23-8.

22. Mulroy MJ, Henry WR, McNeil PL. Noise-induced transient micro lesions in the cell membranes of auditory hair cells. Hear. Res 1998; 115: 93-100.

23. Henderson D, Subramaniam M, Papazian M, Spongr VP. The role of middle ear muscles in the development of resistance to noise induced hearing loss. Hear Res 1994; 74: 22-28.

24. Ohlemiller KK, Wright JS, Dugan LL. Early elevation of cochlear reactive oxygen species following noise exposure. Audiol Neuro Otol 1999; 4(5): 229-236.

25. Lim DJ, Melnick W. Acoustic damage of the cochlea. A scanning and transmission electron microscopic observation. Arch. Otolaryngol 1971; 94(4): 294-305.

26. Ramkumar V, Whitworth CA, Pingle SC, Hughes LF, Rybak LP. Noise induces A1 adenosine receptor expression in the chinchilla cochlea. Hearing Research 2004; 188(1-2): 47-56.

27. Xie J, Talaska AE, Schacht J. New developments in aminoglycoside therapy and ototoxicity. Hearing Research 2011; 281(1-2): 28-37.

28. Ohinata Y, Yamasoba T, Schacht J, Miller JM. Glutathione limits noise-induced hearing loss. Hear. Res 2000; 146(1-2): 28-34.

29. Seidman M, Babu S, Tang W, Naem E, Quirk WS. Effects of resveratrol on acoustic trauma. Otolaryngol. Head Neck Surg 2003; 129(5): 463-470.

30. Cassandro E, Sequino L, Mondola P, Attanasio G, Barbar M, Filipo R. Effect of superoxide dismutase and allopurinol on impulse noise-exposed guinea pigs—electrophysiological and biochemical study. Acta Otolaryngol. (Stockh) 2003; 123(7): 802-807.

31. Ohlemiller KK, McFadden SL, Ding DL, Flood DG, Reaume AG, Hoffman EK, Scott RW, Wright JS, Putcha GV, Salvi RJ. Targeted deletion of the cytosolic Cu/Zn-superoxide dismutase gene (Sod1) increases susceptibility to noise-induced hearing loss. Audiol. Neurootol 1999; 4(5): 237-246.

32. Ohlemiller KK, McFadden SL, Ding DL, Lear PM, Ho YS. Targeted mutation of the gene for cellular glutathione peroxidase (Gpx1) increases noise-induced hearing loss in mice. J. Assoc. Res. Otolaryngol 2000; 1(3): 243-254.

33. Ohlemiller KK. Recent Findings and Emerging Questions in Cochlear Noise Injury. Hear Res 2008; 245(1-2): 5-17.

34. Yamashita D, Jiang H, Schacht J, Miller JM. Delayed production of free radicals following noise exposure. Brain Res 2004; 1019(1-2): 201-209.

35. Thorme PR, Munoz DJ, Housley GD. Purinergic modulation of cochlear partition resistance and its effect on the endocochlear potential in the Guinea pig. J Assoc Res Otolaryngol 2004; 5(1): 58-65.

36. Chung WH, Pak K, Lin B, Webster N, Ryan AF 2006. A PI3K pathway mediates hair cell survival and opposes gentamicin toxicity in neonatal rat organ of Corti. J. Assoc. Res 2006; 7(4): 373-382.

37. Jiang H, Sha SH, Schacht J. NF-kappaB pathway protects cochlear hair cells from aminoglycoside-induced ototoxicity. J. Neurosci. Res 2005; 79(5): 644-651.

38. Battaglia A, Pak K, Brors D, Bodmer D, Frangos JA, Ryan AF. Involvement of ras activation in toxic hair cell damage of the mammalian cochlea. Neuroscience 2003; 122(4): 1025-1035.

39. Vlasits AL, Simon JA, Raible DW, Rubel EW, Owens KN. Screen of FDA-approved drug library reveals compounds that protect hair cells from aminoglycosides and cisplatin. Hearing Research 2012; 294(1-2): 153-165.

40. Takahashi K, Kusakari J, Kimura STW, Hara A. The effect of methylprednisone on acoustic trauma. Acta Otolaryngol 1996; 116(2): 209-212.

41. Samson J, Wiktorek-smagur A P, Politanski E, Rajkowska M, Pawlaczyk- luszczynska A, Dudarewicz SH, Schacht M. noise-induced time dependent changes in oxidative stress in the mouse cochlea and attenuated by D-Methionine. Neuroscience 2008; 152(1): 146-150.

42. Wang Y, Liberman MC. Restraint stress and protection from acoustic injury in mice. Hearing Res 2002; 165(1-2): 96-102.

43. Forge A, Schacht J. Aminoglycoside antibiotics. Audiol Neuro-Otol 2000; 5(1): 3-22.

44. Rilzzi MD, Hirose K. Aminoglyciside ototoxicity. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2007; 15(5): 352-357.

45. Henley C, Rybak L. Ototoxicity in developing animals. Brain Res Rev 1995; 20(1): 68-90.

46. Yoshida N, kristiansen A, liberman MC. Heat stress and protection from permanent acoustic injury in mice. J Neurosci 1999; 19(22): 10116-10124.

47. Sommerschild HT, Kirkeboen KA. Preconditioning – endogenous defense mechanisms of the heart. Acta Anesthesiol. Scand 2002; 46(2): 123-137.

48. Dringal U, Simon RP, Hallenbeck JM. Ischemic tolerance and endogenous neuroprotection. Trends Neurosci 2003; 26(5): 248-254.

49. Gidday JM. Cerebral preconditioning and ischaemic tolerance.nat. Rev. Neurosci 2006; 7(6): 437-448.

50. Saunders JC, Chen CS. The sensitive period for ototoxicity of kanamycin in mice: Morphological evidence. Archives of oto-rhino-laryngology. 1983; 238(3): 217-223.

51. Sha S, Zajic G, Epstein C, Schacht J. Overexpression of Copper/Zinc-Superoxide Dismutase Protects from Kanamycin-Induced Hearing Loss. Audiol Neurootol 2001; 6(3): 117-123.

52. Whitlon DS, Wright LS, Nelson SA, Szakaly R, Siegel FL. Maturation of cochlear Glutathione-S-transferases correlates with the end of the sensitive period for ototoxicity. Hearing Research 1990; 137(1-2): 43-50.

53. Zelck U, Nowak R, Karnstedt U, Koitschev A, Kacker N. Specific activities of antioxidative enzymes in the cochlea of guinea pigs at different stages of development. Eur. Arch. Otorhinolaryngol 1993; 250(4): 218-219.

54. Lucas M, Delgado F, Lopez-Gonzalez MA. Aminoglycosides activate oxygen metabolites production in the cochlea of mature and developing rats. Hearing Research 1999; 136(1-2):165-168.

55. White DR, Boettcher FA, Miles LR, Gratton MA. Effectiveness of intermittent and continuous acoustic stimulation in preventing noise-induced hearing and hair cell loss. J Acoust Soc Am 1998; 103(3): 1566-1572.

56. Ohlemiller KK, Wright JS, Heidbeder AF. Vulnerability to noise-induced permanent threshold shift in 'middle-aged' and young adult mice: a dose-response approach in CBA, C57BL, and BALB inbred strains. Hear Res 2000; 149(1-2): 239-247.

57. Owens KN, Coffin AB, Hong LS, Bennett KOC, Rubel EW, Raible DW. Response of mechanosensory hair cells of the zebrafish lateral line to aminoglycosides reveals distinct cell death pathways. Hear. Res 2009; 253(1-2): 32-41.

58. Chu H, Xiong H, Zhou X, Han F, Wu Z, Zhang P, et al. Aminoglycoside ototoxicity in three murine strains and effects on NKCC1 of stria vascularis. Chinese Medical Journal 2006; 119(12): 980-985.

59. Mills JH, Boettcher FA, Dubno JR. Interaction of noise induced permanent threshold shift and age-related threshold shift. J. Acoust. Soc. Am 1997; 101: 1681-1686.