

Oxidative Stress and Noise Induced Cell Death

Akram Pourbakht¹, Sahar Shomeil Shushtari², Sahand Nekoeian³, Mojtaba Tavakoli⁴

1. Rehabilitation Research Center, Department of Audiology, School of Rehabilitation Sciences, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Scientific Member of the Department of Audiology, Musculoskeletal Rehabilitation Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, PhD Candidate of Audiology in Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. PhD Candidate of Gas Engineering Department, Petroleum University of Technology, Ahvaz, Iran
4. PhD, Scientific Member of the Department of Audiology, Musculoskeletal Rehabilitation Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences

Received: 2019.July.15 Revised: 2019.November.04 Accepted: 2019.December.13 Published Online: 2019.December.22

ABSTRACT

Background and Aims: One of the major causes of sensorineural hearing loss is Noise-induced hearing loss. Cochlear damage following noise exposure occurs through two major mechanisms: direct mechanical damage and biochemical pathways. Direct mechanical damage causes hair cell loss through mechanical damage of stereocilia and direct damage of sensory and protective cells. Cochlear damage following noise exposure through biochemical pathway result in cell death through apoptosis or necrosis. The reason for this is Oxidative Stress and generation of reactive oxygen species following noise exposure. This may remain in the cochlea long after noise exposure has been terminated.

Materials and Methods: In order to review the relationship between Cell death, Oxidative Stress and Noise induce hearing loss, all of the articles in this field published between 1990-2017 in Ovid, ProQuest, and Google Scholar databases were searched.

Conclusion: This fact shows the importance of preventing apoptosis even after exposure to noise. Understanding noise-induced cochlear damage, especially the importance of free radical expression in the cochlea, can lead to advancements in preserving the hearing.

Keywords: Oxidative Stress; Cell death; Noise induce hearing loss

How to cite this article: Akram Pourbakht, Sahar Shomeil Shooshtari, Sahand Nekoeian, Mojtaba Tavakoli. Oxidative Stress and Noise Induced Cell Death. J Rehab Med. 2020; 9(2):311-317.

استرس اکسیداتیو و مرگ سلولی ناشی از نویز

اکرم پوربخت^۱، سحر شمیل شوشتري^{۲*}، سه‌ند نکوئیان^۳، مجتبی توکلی^۴

۱. عضو هیئت علمی گروه شنوایی شناسی، مرکز تحقیقات توانبخشی، دانشکده علوم توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۲. عضو هیئت علمی گروه شنوایی شناسی، مرکز تحقیقات توانبخشی عضلانی-اسکلتی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، دانشجوی دکتری شنوایی شناسی دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳. دانشجوی دکتری دپارتمان مهندسی گاز، دانشگاه صنعت نفت، اهواز، ایران
۴. عضو هیئت علمی گروه شنوایی شناسی، مرکز تحقیقات توانبخشی عضلانی-اسکلتی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، ایران

پذیرش مقاله ۱۳۹۸/۰۹/۲۲

بازنگری مقاله ۱۳۹۸/۰۸/۱۳

دریافت مقاله ۱۳۹۸/۰۴/۲۴

چکیده

مقدمه و اهداف: یکی از شایعترین علل کم‌شنوایی حسی-عصبی، کم‌شنوایی ناشی از نویز است. آسیب حلزونی متعاقب مواجهه با نویز از طریق دو مکانیسم اصلی اتفاق می‌افتد: آسیب مکانیکی مستقیم و مسیر بیوشیمیایی. آسیب مکانیکی مستقیم، منجر به کاهش سلول‌های مویی توسط تخریب مکانیکی استریوسیلیاها و تخریب مستقیم سلول‌های حسی و نگهدارنده می‌شود. آسیب حلزونی متعاقب مواجهه با نویز با مکانیسم مسیر شیمیایی منجر به مرگ سلولی از طریق آپوپتوز یا نکروز می‌باشد. علت این امر استرس اکسیداتیو و تولید گونه‌های فعال اکسیژن متعاقب مواجهه با نویز است، این ممکن است تا مدت طولانی پس از پایان نویز در سلول باقی بماند.

مواد و روش‌ها: به منظور مروری بر رابطه بین مرگ سلولی، استرس اکسیداتیو و کم‌شنوایی ناشی از نویز کلیه مقالات موجود در این زمینه از سال ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۷ میلادی در پایگاه‌های اطلاعاتی Scholar Google, ProQuest, Ovid, PMC، مورد بررسی و مطالعه قرار گرفت.

نتیجه‌گیری: این امر اهمیت مداخله جهت جلوگیری از مرگ سلولی را حتی پس از مواجهه با نویز نشان می‌دهد. فهم آسیب حلزونی ناشی از نویز به ویژه اهمیت تولید رادیکال آزاد در حلزون می‌تواند منجر به پیشرفت‌هایی جهت حفاظت از شنوایی گردد.

واژه‌های کلیدی: استرس اکسیداتیو؛ مرگ سلولی؛ کم‌شنوایی ناشی از نویز

نویسنده مسئول: سحر شمیل شوشتري. عضو هیئت علمی گروه شنوایی شناسی، مرکز تحقیقات توانبخشی عضلانی-اسکلتی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، دانشجوی دکتری شنوایی شناسی دانشگاه علوم پزشکی تهران
آدرس ایمیل: sshomeil@gmail.com

مقدمه و اهداف

مواجهه با نویز، وضعیت اکسیداسیون سلولی را تغییر می‌دهد و منجر به تشکیل رادیکال‌های آزاد می‌شود. رادیکال‌های آزاد دارای یک یا چند الکترون جفت‌نشده مانند ROS^۲ هستند. ROS دارای عمر کوتاه و ناپایداری بوده و اتم‌های بسیار واکنش‌پذیری هستند. اینها برای روند زندگی سلول الزامی هستند، اما مقدار زیاد آنها به سلول آسیب رسانده و منجر به تحریک مسیرهای مرگ سلولی می‌شود. فهم بهتر این مولکول‌های کلیدی کمک به ایجاد مداخلات بهتر جهت جلوگیری از NIHIL می‌شود.^[۳] در این مقاله ابتدا به شرح استرس اکسیداتیو و سپس مرگ سلولی ناشی از آن، به ویژه متعاقب مواجهه با نویز پرداخته می‌شود.

بهم خوردن تعادل اکسیدان/آنتی‌اکسیدان به نفع اکسیدان را استرس اکسیداتیو^۳ گویند. استرس اکسیداتیو در موارد پاتولوژیک زیادی نقش دارد. اکسیدان‌ها شامل منابع اندوژن و اگزوژن ROS هستند. سه نوع ROS عمده‌ای که از اهمیت فیزیولوژیک برخوردارند شامل آنیون سوپراکسید، هیدروکسیل رادیکال و هیدروژن پراکسید هستند که به اینها گونه‌های فعال اکسیژن نیز می‌گویند.^[۴] میتوکندری از مهمترین تولیدکننده‌های ROS است. الکترون‌های نشت‌شده از زنجیره انتقال الکترون می‌تواند با اکسیژن مولکولی حاصل از متابولیسم طبیعی سلول ترکیب شده و تولید گونه‌های فعال اکسیژن نماید. این گونه‌ها سمی و بسیار واکنش‌پذیر هستند و می‌توانند متابولیسم طبیعی سلول را مختل نمایند. ROS می‌تواند علاوه بر منابع اندوژن، توسط منابع اگزوژن نیز تولید گردد که جهت آشنایی، برخی از این موارد ذکر می‌گردد:

❖ دود سیگار: دود سیگار حاوی بسیاری اکسیدان‌ها و رادیکال‌های آزاد و سوپراکسید و نیتریک اکسید است. به علاوه استنشاق دود سیگار به درون شش‌ها منجر به فعال شدن مکانیسم‌های اندوژن متعددی مانند تجمع نوتروفیل و ماکروفاژها می‌شود که آسیب اکسیدانت را افزایش می‌دهد.

❖ یون‌های فلزات سنگین: یون‌های فلزات سنگین مانند مس و کادمیوم آرسینک می‌تواند منجر به تولید رادیکال‌های واکنشی و باعث آسیب سلول گردد.^[۴]

❖ ROS متعاقب مواجهه با نویز نیز تولید می‌شود که در ادامه به تفصیل در این خصوص شرح داده می‌شود.

استرس اکسیداتیو با تولید ROS، به اشکال مختلف باعث آسیب جدی به سلول می‌شود. در زیر به برخی از این آسیب‌ها اشاره شده است.

❖ اثر بر DNA: ROS می‌تواند به اشکال مختلف مانند شکستن DNA منجر به تغییر DNA شود.

❖ اثر بر لیپیدها: ROS می‌تواند باعث لیپید پراکسیداسیون شود؛ لذا آرایش دولایه‌ای لیپیدی غشا را پاره نموده و نفوذپذیری غشا را تغییر می‌دهد. پراکسیداسیون لیپیدی

شایعترین علت شروع و پیشرفت انواع اختلالات شنوایی، مواجهه با نویز و آسیب شغلی است. کم‌شنوایی و وزوز بیش از ۵۰ میلیون نفر را در آمریکا تحت تاثیر خود قرار داده و ۱۰ میلیون نفر از آنها دچار ناتوانی و تاثیر عمیق بر کیفیت زندگی هستند. تحقیقات نشان می‌دهد که مواجهه مزمن با نویز ممکن است علت اختلالات تعادلی که ۱۰٪ جمعیت را درگیر کرده است، باشد. مواجهه طولانی‌مدت با نویز دارای شدت بالا منجر به آسیب به سلول‌های حسی شنوایی، تغییر پایدار آستانه شنوایی، درک گفتار ضعیف و احتمال وزوز ناشی از تغییر در عملکرد سیستم مرکزی شنوایی شده و بر کیفیت زندگی فرد تاثیر گذاشته و وی را با مشکلات اجتماعی و شغلی جدی روبرو می‌گرداند. با وجود کاهش مواجهه با نویز شغلی، استانداردهای لازم برای حفاظت شنوایی و آگاهی عمومی در خصوص مواجهه با نویز، مشکل کم‌شنوایی ناشی از نویز همچنان در سراسر دنیا به ویژه در کشورهای در حال توسعه دیده می‌شود؛ لذا کم‌شنوایی ناشی از نویز یا NIHIL همچنان در کانون توجه محققین قرار دارد. علاوه بر مواجهه شغلی، نگرانی از بروز NIHIL در موسیقی‌دان‌ها، در نوجوانان (با استفاده از دستگاه‌های الکترونیکی)، در کنسرت‌ها، در انفجارها و غیره وجود دارد.^[۱] جلوگیری از NIHIL به ایجاد برنامه‌های حفاظت شنوایی شامل تعدیل منبع نویز، اجبار به استفاده از وسایل کمک-شنوایی، غربالگری مکرر افراد در معرض خطر، آموزش علل و راه‌های جلوگیری از آن متمرکز شده است. اگر چه این اقدامات مهمترین کار موجود است، لیکن برای افرادی که در مراکز پرسروصدا از جمله مراکز نظامی و کارخانجات کار می‌کنند، انجام این اقدامات مشکل است. در این موارد روش جایگزین یا مکمل نیاز است. امروزه تحقیق بر جنبه‌های سلولی NIHIL پنجره‌ای جدید برای حفاظت شنوایی از طریق داروها باز نموده است.^[۲]

مواد و روش‌ها

به منظور مروری بر رابطه بین مرگ سلولی، استرس اکسیداتیو و کم‌شنوایی ناشی از نویز کلیه مقالات موجود در این زمینه از سال ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۷ میلادی در پایگاه‌های اطلاعاتی PMC, Scholar Google, ProQuest, Ovid مورد بررسی و مطالعه قرار گرفت.

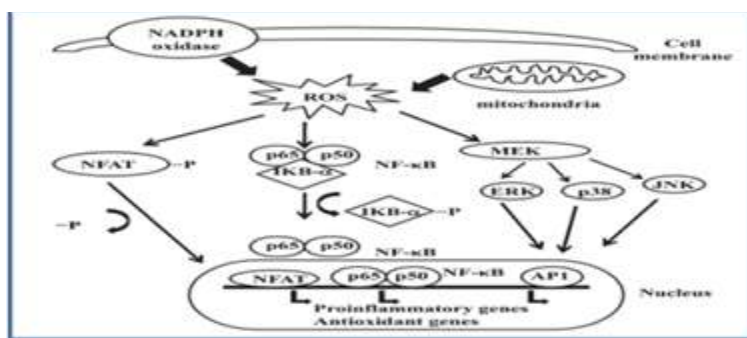
یافته‌ها

در سال‌های اخیر تلاش بسیاری جهت فهم مکانیسم‌های بیوشیمیایی و مولکولی مرگ سلولی در حلزون متعاقب مواجهه با نویز و ایجاد مداخلاتی جهت کاهش یا جلوگیری از NIHIL شده است. یکی از عمده‌ترین پیشرفت‌ها در این زمینه این است که فعالیت متابولیک شدید در حلزون متعاقب

❖ اثر بر پروتئین‌ها: ROS می‌تواند باعث قطعه‌قطعه شدن زنجیره پپتیدی و تغییر شارژ الکتریکی پروتئین‌ها شود.

❖ اثر بر انتقال پیام درون سلولی: ROS می‌تواند بیان ژن‌های متعددی را تغییر دهد؛ لذا بر انتقال پیام درون سلولی تاثیر می‌گذارد. شکل ۱، اثر ROS بر انتقال پیام درون سلولی را نشان می‌دهد. پس از تولید ROS در سلول، فاکتورهای نسخه‌برداری سلول از جمله NF-κB که در واکنش‌های التهابی نقش دارد، به صورت آبشاری فعال می‌شود. همچنین گیرنده‌های تیروزین کینازی که از عمده‌ترین گیرنده‌های فاکتورهای رشد در سلول هستند مانند JNK^۱ نیز تحت تاثیر ROS قرار می‌گیرند. نهایتاً این عوامل به سمت هسته رفته و با تاثیر بر هسته بر بیان ژن و انتقال سیگنال تاثیر می‌گذارد.^[۴، ۵]

به پروسه‌ای گویند که در آن رادیکال‌های آزاد، الکترون‌ها را از چربی‌های موجود در غشای سلولی جدا ساخته و چربی را به صورت رادیکال در می‌آورند. این پروسه شامل یک مکانیسم واکنش زنجیروار از رادیکال‌های آزاد است و اغلب اسیدهای چرب غیراشباع را تحت تاثیر قرار می‌دهد. رادیکال چربی مولکول O₂ را جذب کرده و رادیکال پروکسیل چربی ایجاد می‌کند. این رادیکال پروکسیل چربی اسید چرب دیگری را متاثر نموده و آن را به صورت رادیکال در می‌آورد و به همین ترتیب این پروسه تاثیر رادیکال چربی جدید به اسید چرب دیگر ادامه می‌یابد؛ لذا تبدیل اسیدهای چرب به رادیکال آزاد به صورت زنجیروار بین اسیدهای چرب منتقل شده و سبب آسیب به غشا می‌گردد.

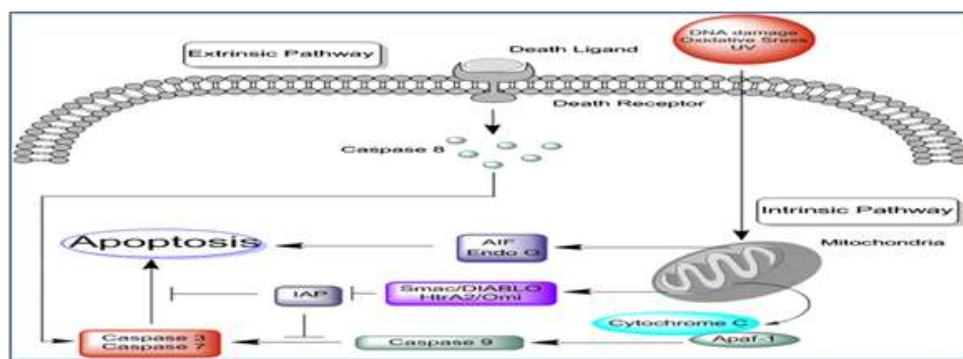


تصویر ۱. اثر ROS بر انتقال سیگنال شامل فعال شدن آبشاری فاکتورهای نسخه برداری سلول^[۴]

استرس اکسیداتیو نهایتاً منجر به مرگ سلولی می‌گردد. در ادامه مفهوم مرگ سلولی ناشی از استرس اکسیداتیو شرح داده می‌شود.

مرگ برنامه‌ریزی شده

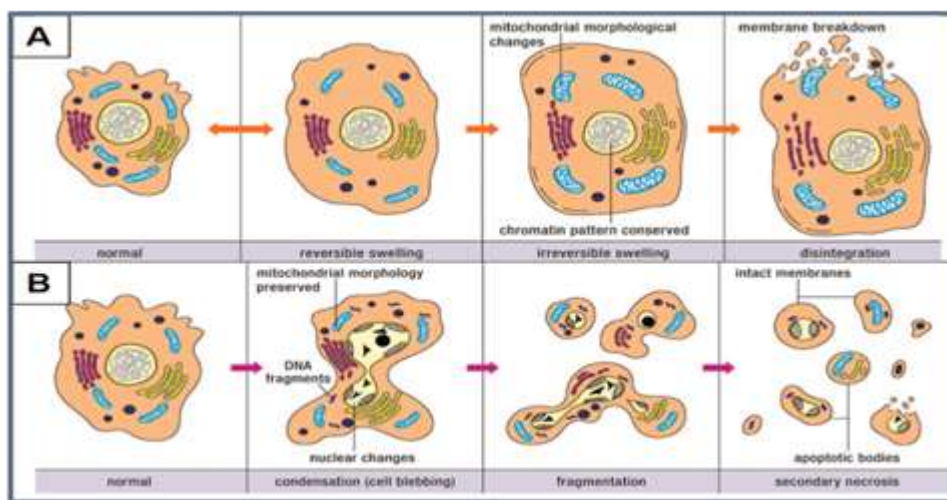
Kerr و همکارانش در سال ۱۹۷۲ در یونان از واژه آپوپتوز^۲ برای توصیف افتادن گلبیگ گل‌ها استفاده نمودند. امروزه آپوپتوز به معنی مرگ برنامه‌ریزی سلولی می‌باشد. دو مسیر اصلی که شامل آپوپتوز و نکروز است به مرگ سلولی منتهی می‌شود. آپوپتوز پروسه‌ای فعال و نیازمند صرف انرژی است که با مسیرهای ویژه‌ای در سلول شروع می‌شود، در حالی که نکروز پروسه‌ای غیرفعال است که نیازمند صرف انرژی نمی‌باشد و منجر به پارگی جسم سلول می‌شود. حین پروسه نکروز، محتویات سلول به درون سلول‌های مجاور می‌ریزد؛ لذا منجر به پاسخ‌های التهابی می‌شود. مشخصه آپوپتوز جمع شدن جسم سلولی، تجمع کروماتین و اسیدنوکلئیک است. حین آپوپتوز DNA به دو تک‌شاخه شکسته می‌شود.^[۶] تمایز صحیح بین این دو مسیر مرگ سلولی مهم است، زیرا از مسیرهای متفاوتی عمل می‌کنند. شکل زیر مسیرهای داخلی و خارجی آپوپتوز را نشان می‌دهد.



تصویر ۲. مسیر خارجی و مسیر داخلی آپوپتوز^[۶]

استاندارد طلائی جداسازی این دو مسیر مرگ سلولی، بررسی ظاهر و مرفولوژی سلول است. برای مثال در فرآیند آپوپتوز سلول چروکیده و کوچک می‌شود، در حالی که در نکروز سلول متورم و بزرگ می‌شود. در آپوپتوز غشاء سیتوپلاسمی به صورت اجسام آپوپتوتیک در می‌آیند، در حالی که در نکروز غشاء تخریب می‌شود و سبب آزاد شدن محتویات داخل سلولی می‌شود. ارگانل‌های سیتوپلاسمی در فرآیند آپوپتوز دست‌نخورده باقی می‌مانند، در حالی که در نکروز تخریب می‌شوند. تراکم کروماتین و قطعه‌قطعه شدن آن در روند آپوپتوز مشاهده می‌گردد. شکل زیر تصویر شماتیک مرگ سلولی نکروز و آپوپتوز را نشان می‌دهد.

همان‌طور که در شکل ۲ نشان داده شده است، آپوپتوز از طریق دو مسیر شامل مسیر خارجی و مسیر داخلی رخ می‌دهد. در مسیر خارجی گیرنده‌های مرگ روی غشای پلاسمایی است. زمانی که این گیرنده‌ها توسط لیگندهای مربوط تحریک شود، سبب فعال شدن کاسپازها^۱ و القاء آپوپتوز می‌گردد. این مسیر با فعال شدن کاسپاز ۳ و ۷ منجر به آپوپتوز می‌شود. مسیر داخلی آپوپتوز که درون سلول فعال می‌شود، از طریق فعال شدن سیتوکروم C^۲ و یا فعال شدن کاسپاز ۹ رخ می‌دهد.^[۶] نکروز و آپوپتوز توسط مراحل بیوشیمیایی متفاوتی که فعال می‌کنند به راحتی قابل تمایز هستند، اما همچنان



تصویر ۳. تصویر شماتیک مرگ سلولی نکروز (A) و آپوپتوز (B) را نشان می‌دهد.

همکاران در سال ۱۹۹۵ افزایش رادیکال آزاد ناشی از نوز در استریاواسکولاریس و سلول‌های حاشیه‌ای گزارش نمودند.^[۳] Henderson و همکاران نیز در سال ۲۰۰۶ متوجه افزایش تشکیل ROS در سلول‌های مویی خارجی متعاقب مواجهه با نوز شدند.^[۲] Ohinata و همکاران در سال ۲۰۰۰ متوجه وقوع لیپید پراکسیداز متعاقب مواجهه با نوز در حلزون شدند.^[۳] همان‌طور که در مطالب پیش ذکر گردید آسیب حلزونی متعاقب مواجهه با نوز از طریق دو مسیر اصلی اتفاق می‌افتد: (۱) آسیب مکانیکی مستقیم که منجر به کاهش سلول‌های مویی توسط تخریب مکانیکی استریوسیلیا و نیز تخریب مستقیم سلول‌های حسی و نگهدارنده می‌شود.^[۱۲-۱۳] و (۲) مسیر بیوشیمیایی که منجر به مرگ سلولی از طریق نکروز یا آپوپتوز می‌شود.^[۱۳-۱۶] لذا نوز می‌تواند باعث ایجاد آپوپتوز در گوش داخلی شود. دو فاکتور مهم مشخص می‌کنند که متعاقب مواجهه با نوز شدید کدام مسیر مرگ سلولی فعال شده است: اول شدت صدا و دوم زمان سپری شده بین مواجهه

همان‌طور که مشاهده می‌شود از روی ظاهر سلول می‌توان متوجه تمایز نکروز از آپوپتوز گردید.^[۲] مطالعات بسیاری به بررسی پاتولوژی کم‌شنوایی پرداخته‌اند. یافته‌های اخیر نشان می‌دهد که به هم خوردن هموستاز و برنامه‌های آپوپتوز نقش مهمی در ایجاد کم‌شنوایی دارد. در یک سلول با عملکرد هنجار، تعادل دقیقی بین عوامل ایجادکننده آپوپتوز و مهارکننده آپوپتوز وجود دارد. با این وجود در شرایط استرسی این تعادل بهم خورده و این امر به سلول پیغام مرگ سلولی می‌دهد.^[۷]

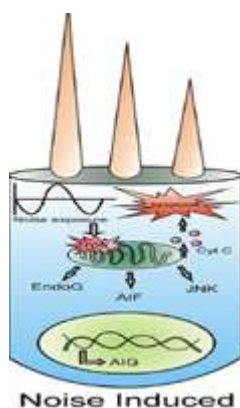
پس از شرح استرس اکسیداتیو و مرگ سلولی ناشی از آن، به طور ویژه به بررسی اثر نوز که از منابع تولید ROS است و آپوپتوز ناشی از آن که منجر به NIHL می‌شود، پرداخته می‌شود. البته قبل از آن به برخی تحقیقات در این زمینه اشاره می‌شود.

Ohlemiller و همکاران در ۱۹۹۹ افزایش چهار برابری در رادیکال‌های هیدروکسیل را ۱ الی ۲ ساعت پس از مواجهه نوز و امکان تخریب DNA گزارش نمودند.^[۸] Tamane و

۱ کاسپازها آنزیم‌هایی هستند که نقش محوری در شروع و فاز اجرایی آپوپتوز ایفا می‌نمایند.
 ۲ سیتوکروم‌ها مجموعه بزرگی از هموپروتئین‌ها (ترکیب آهن و پروتئین) هستند که در آنها آهن موجود با دریافت یا از دست دادن الکترون به ترتیب احیا یا اکسید می‌شود. سیتوکروم C آخرین آنزیم زنجیره تنفسی میتوکندری است و وظیفه انتقال الکترون از سیتوکروم احیا شده به اکسیژن را بر عهده دارد.

تولید می‌شود. در حقیقت ROS تا مدت‌های طولانی پس از مواجهه با نویز در حلزون می‌ماند که احتمالاً علت آسیب طولانی‌مدت پس از مواجهه نیز همین است. این اکسیداتیو استرس می‌تواند به میتوکندری آسیب برساند که به این ترتیب عوامل پیش آپوپتوز فعال می‌شود.^[۱۷-۲۰] در حقیقت پس از مواجهه با نویز، ایجادکننده آپوپتوز یا AIF^۱ و EndoG^۲ از میتوکندری به درون سیتوسل سلول حلزون آزاد می‌شود. این مولکول‌ها به درون هسته رفته و باعث پاسخ آپوپتوز می‌شود. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که JNK نیز بخشی از میانجی آپوپتوز در سلول مویی خارجی است.

با نویز و آنالیز ظاهر سلول‌ها. اگر شدت صدا ۱۰۵dBHL باشد، بیشتر منجر به نکروز می‌شود، در حالی که صدای بلندتر (۱۲۰dBHL) منجر به آپوپتوز می‌شود. در خصوص عامل دوم، تحقیق Yang و همکارانش نشان داد که مرگ سلول‌های مویی خارجی حین آسیب صوتی بلافاصله آغاز شده و این کار تا حدود ۳۰ روز بعد ادامه دارد؛ لذا بلافاصله پس از آسیب صوتی آپوپتوز باعث مرگ سلول می‌شود. با این وجود ۴ روز بعد از آسیب، آپوپتوز کاهش یافته و ۳۰ روز بعد نکروز و آپوپتوز هر دو به میزان برابری در مرگ سلولی نقش دارند.^[۷] شکل ۴، مسیر منجر به آپوپتوز در سلول مویی شنوایی را نشان می‌دهد. در توالی حوادث متعاقب مواجهه با نویز، ROS



تصویر ۴. مسیر منجر به آپوپتوز در سلول مویی شنوایی

رادیکال‌های آزاد تولیدشده، می‌تواند منجر به آسیب به پروتئین‌ها، لیپیدها و DNA و در نهایت آسیب به سلول‌های مویی گردد.^[۲۰-۲۲] ROS که متعاقب مواجهه با نویز است ممکن است تا مدت طولانی پس از پایان نویز در سلول باقی بماند. این امر اهمیت مداخله جهت جلوگیری از مرگ سلولی را حتی پس از مواجهه با نویز نشان می‌دهد. فهم آسیب حلزونی ناشی از نویز به ویژه اهمیت تولید رادیکال آزاد در حلزون می‌تواند منجر به پیشرفت‌هایی جهت حفاظت از شنوایی گردد.^[۲]

نتیجه‌گیری

آسیب حلزونی متعاقب کم‌شنوایی مواجهه با نویز از طریق دو مسیر اصلی آسیب مکانیکی مستقیم و مسیر بیوشیمیایی اتفاق می‌افتد. این آسیب حلزونی منجر به مرگ سلولی از طریق آپوپتوز یا نکروز می‌گردد.^[۷] علت این امر این است که مواجهه با نویز شدید باعث می‌شود که سطوح گونه‌های آزاد اکسیژن یا ROS و رادیکال‌های آزاد در حلزون به طرق مختلف، از جمله کار بیش از حد میتوکندری، افزایش یابد.

منابع

- Haase GM, Prasad KN, Cole WC, Baggett-Strehlau JM, Wyatt SE. Antioxidant micronutrient impact on hearing disorders: concept, rationale, and evidence. *Am J Otolaryngol*. 2011;32(1):55-61.
- Henderson D, Bielefeld EC, Harris KC, Hu BH. The role of oxidative stress in noise-induced hearing loss. *Ear Hear*. 2006;27(1):1-19.
- 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
- Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J*. 2012;5(1):9-19.
- Carocho M, Ferreira IC. A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. *Food Chem Toxicol*. 2013;51:15-25.
- Kamio T, Watanabe K, Okubo K. Acoustic stimulation promotes DNA fragmentation in the Guinea pig cochlea. *J Nippon Med Sch*. 2012;79(5):349-56.

7. Op de Beeck K, Schacht J, Van Camp G. Apoptosis in acquired and genetic hearing impairment: the programmed death of the hair cell. *Hear Res.* 2011;281(1-2):18-27.
8. Ohlemiller KK, Wright JS, Dugan LL. Early elevation of cochlear reactive oxygen species following noise exposure. *Audiol Neurootol* 1999;4:229-236.
9. Sinha K, Das J, Pal PB, Sil PC. Oxidative stress: the mitochondria-dependent and mitochondria-independent pathways of apoptosis. *Arch Toxicol.* 2013;87(7):1157-80.
10. Wahlqvist ML. Antioxidant relevance to human health. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2013;22(2):171-6. Review.
11. Seidman MD, Shivapuja BG, Quirk WS. The protective effects of allopurinol and superoxide dismutase on noise-induced cochlear damage. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993;109(6):1052-6.
12. Franzé A, Sequino L, Saulino C, Attanasio G, Marciano E. Effect over time of allopurinol on noise-induced hearing loss in guinea pigs. *Int J Audiol.* 2003;42(4):227-34.
13. Minami SB, Yamashita D, Ogawa K, Schacht J, Miller JM. Creatine and tempol attenuate noise-induced hearing loss. *Brain Res.* 2007;1148:83-9.
14. Le Prell CG, Hughes LF, Miller JM. Free radical scavengers vitamins A, C, and E plus magnesium reduce noise trauma. *Free Radic Biol Med.* 2007;42(9):1454-63.
15. Yildirim I, Kilinc M, Okur E, Inanc Tolun F, Kiliç MA, Kurutas EB, Ekerbiçer HC. The effects of noise on hearing and oxidative stress in textile workers. *Ind Health.* 2007;45(6):743-9.
16. Quaranta N, Dicorato A, Matera V, D'Elia A, Quaranta A. The effect of alpha-lipoic acid on temporary threshold shift in humans: a preliminary study. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2012;32(6):380-5.
17. Le Prell CG, Johnson AC, Lindblad AC, Skjönsberg A, Ulfendahl M, Guire K, Green GE, Campbell KC, Miller JM. Increased vitamin plasma levels in Swedish military personnel treated with nutrients prior to automatic weapon training. *Noise Health.* 2011;13(55):432-43.
18. Lindblad AC, Rosenhall U, Olofsson A, Hagerman B. The efficacy of N-acetylcysteine to protect the human cochlea from subclinical hearing loss caused by impulse noise: a controlled trial. *Noise Health.* 2011;13(55):392-401.
19. Darrat I, Ahmad N, Seidman K, Seidman MD. Auditory research involving antioxidants. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;15(5):358-63.
20. Xiong M, He Q, Lai H, Huang W, Wang L, Yang C, Wang J. Radix Astragali injection enhances recovery from acute acoustic trauma. *Acta Otolaryngol.* 2011;131(10):1069-73.
21. Lin CY, Wu JL, Shih TS, Tsai PJ, Sun YM, Ma MC, Guo YL. N-Acetyl-cysteine against noise-induced temporary threshold shift in male workers. *Hear Res.* 2010;269(1-2):42-7.
22. Lynch ED, Kil J. Compounds for the prevention and treatment of noise-induced hearing loss. *Drug Discov Today.* 2005;10(19):1291-8. Review.